



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

**Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku**

Tom 24

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIV

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

Recenzenci:

Dr n. med. Michał Jelonek
Lek. Patrycja Piłat
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Karol Żmudka
Mgr farm. Karol Krystek
Mgr farm. Kamila Kuśpiel

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-36-5

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:
www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIIS TREŚCI

Przedmowa	9
Innowacje w walce z Ebolą: Rozwój szczepionek przeciwko wirusowi Ebola w XXI wieku	11
Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki	
Oseltamiwir i perspektywy na leczenie grypy jako choroby powodującej znaczne straty w gospodarce	27
Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Kamila Czerkies, Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman	
Wpływ otyłości na choroby układu krążenia – najnowsze doniesienia	43
Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus	
Powiązanie niedoboru i nadmiaru snu z ryzykiem chorób kardiologicznych – podsumowanie dostępnych badań	59
Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias	
Częstość nawrotów AF po przeskórnym zabiegu ablacji. Porównanie ablacji RF oraz krioablacji z doustnymi lekami antyarytmicznymi	69
Lidia Ziętek, Robert Kasza, Barbara Grochowska	
Hemgenix, czyli nowa terapia genowa w leczeniu hemofilii typu B	91
Monika Głapińska, Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska, Wiktoria Ignacy	

**Proksymalne inhibitory układu dopełniacza – innowacyjne podejście
w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii105**

Wiktoria Wójcik, Ola Wybraniec, Kinga Haberka,
Łukasz Miler, Maria Żak, Marek Kurowicz

**Potencjał inhibitorów hydroksylazy prolinowej czynnika
indukowanego niedotlenieniem jako strategii terapeutycznej
w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek136**

Nina Jankowska, Joanna Bogacz, Mateusz Gołębiowski,
Tymoteusz Borowski, Maria Zimoń, Aleksandra Dziegciarz

Nowe strategie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna152

Kinga Haberka, Ola Wybraniec, Maria Żak,
Łukasz Miler, Wiktoria Wójcik

Terapia fekalna w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit172

Grzegorz Zawisza, Aleksandra Zdunek, Martyna Zakrzewska

**Mukowiscydoza –
nowe aspekty leczenia modulatorami białka CFTR185**

Aleksandra Kryczka, Magdalena Kowal, Natalia Kryus

Omaweloksolon-pierwszy lek na ataksję Friedreicha204

Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka,
Karolina Zięba, Klaudia Zinkowska

**Foslewodopa/foskarbidopa –
zastępca “złotego standardu” w leczeniu choroby Parkinsona219**

Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies,
Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek

Lecanemab -innowacyjny lek w terapii choroby Alzheimera236

Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska,
Wiktoria Ignacy, Monika Glapińska

**Zastosowanie baklofenu jako alternatywnego leku
w terapii choroby lokomocyjnej249**

Wojciech Wysocki, Adrianna Sobolewska,
Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Patryk Walocho

Bimekizumab - innowacyjne rozwiązanie w terapii chorób autoimmunologicznych. Przegląd najnowszych doniesień	264
Natalia Krauzowicz, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny	
Nowoczesne metody leczenia glejaka wielopostaciowego	283
Gabriela Najdek, Sara Rakotoarison, Martyna Żurek	
Koliste RNA w nowotworach: mechanizmy, funkcje i perspektywy terapeutyczne	297
Maja Pluta, Alicja Pluta, Kacper Artykiewicz	
Bakterie modyfikowane genetycznie w terapii nowotworowej – mechanizmy działania, zastosowania kliniczne i wyzwania	329
Joanna Bogacz, Maria Zimoń, Mateusz Gołębiowski, Tymoteusz Borowski, Nina Jankowska	
Chemokina CXCL12 – udział w cyklu życiowym włosa oraz nowe możliwości terapii łysienia androgenowego oraz plackowatego	342
Wiktor Jakieła, Aleksandra Kiszka, Jakub Kancerek, Szymon Trybuś, Dominika Hamerla	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

z prawdziwą radością przekazujemy Państwu dwudziesty czwarty tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.” Każdy kolejny wolumin naszej serii odzwierciedla puls nauki i kliniki, ale tegoroczny wyróżnia się szczególnie szerokim spektrum tematów – od globalnych wyzwań chorób zakaźnych po ultraprecyzyjne terapie molekularne i genowe. Publikujemy go w momencie, gdy medycyna staje się jednocześnie bardziej zindywidualizowana i bardziej systemowa: łączy infodemiologię z modelowaniem populacyjnym, a mikrobiologię z terapiami komórkowymi i biologicznymi.

Pierwszą część poświęciliśmy zagadnieniom chorób zakaźnych. Analizujemy rozwój szczepionek przeciwko wirusowi Ebola, a także miejsce oseltamiviru i następnych generacji leków przeciwwirusowych w minimalizowaniu strat gospodarczych wywołanych gripą. Pokazujemy, jak postęp w immunoprofilaktyce oraz farmakologii przeciwwirusowej redefiniuje przygotowanie systemów ochrony zdrowia na przyszłe pandemie.

Sekcja kardiometaboliczna podejmuje najnowsze doniesienia o wpływie otyłości na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz roli snu – zarówno jego niedoboru, jak i nadmiaru – w patogenezie chorób serca. Uzupełnia ją porównanie skuteczności ablacji RF, krioablacji i doustnych leków antyarytmicznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków, a także przegląd innowacyjnych genowych i molekularnych terapii: od Hemgenixu w hemofilii B po inhibitory układu dopełniacza i hydroksylazy prolinowej HIF- α w leczeniu chorób krwi i nerek.

Trzeci blok koncentruje się na gastroenterologii i chorobach autoimmunologicznych. Omawiamy nowe strategie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, potencjał terapii fekalnej w NChZJ oraz najnowsze immunobiotyki i modulatory CFTR w mukowiscydozie. W tym nurcie mieści się również bimekizumab

– innowacyjny inhibitor IL-17A/F, który otwiera nowe perspektywy w terapii chorób autoimmunologicznych.

Neurologię i psychiatrię reprezentują omaveloksolon – pierwszy zatwierdzony lek na ataksję Friedreicha, foslewodopa/foskarbidopa jako potencjalny następca „złotego standardu” w chorobie Parkinsona, lecanemab w terapii choroby Alzheimera oraz badania nad zastosowaniem baklofenu w chorobie lokomocyjnej. Te rozdziały akcentują zwrot ku leczeniu przyczynowemu i wpływowi neuro-immunometabolizmu na przebieg schorzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Część onkologiczna obejmuje najnowocześniejsze metody terapii glejaka wielopostaciowego, rolę kolistych RNA w nowotworach oraz wykorzystanie genetycznie modyfikowanych bakterii w terapii przeciwnowotworowej. Zamykamy tom rozdziałem poświęconym chemokinie CXCL12 i jej udziałowi w cyklu życiowym włosa – przykładzie, jak wiedza onkologiczna i immunologiczna inspiruje nowe podejścia do leczenia łysienia.

Tom 24 adresujemy do badaczy, klinicystów, farmaceutów, inżynierów biomedycznych i przedstawicieli przemysłu medycznego, ale także do wszystkich, których fascynuje tempo, z jakim nauka przekuwa idee w praktyczne rozwiązania. Wierzymy, że klarowny układ tematyczny ułatwi odnalezienie wątku przewodniego każdej części, a wszechobecne motywy – personalizacja terapii, integracja danych biologicznych z modelami sztucznej inteligencji oraz dążenie do minimalnej inwazyjności przy maksymalnej skuteczności – staną się katalizatorem kolejnych przełomów.

Dziękujemy Autorom za rzetelną pracę badawczą, Recenzentom za konstruktywne uwagi, a Czytelnikom – za nieustanne poszukiwanie wiedzy i gotowość do wdrażania innowacji w praktyce klinicznej. Życzymy inspirującej lektury i mamy nadzieję, że niniejszy tom będzie zarówno kompendium najnowszych osiągnięć, jak i impulsem do nowych badań przekładających się na poprawę zdrowia oraz jakości życia pacjentów na całym świecie.

Z wyrazami szacunku –

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

INNOWACJE W WALCE Z EBOLĄ: ROZWÓJ SZCZEPIONEK PRZECIWKO WIRUSOWI EBOLA W XXI WIEKU

Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Należący do rodziny *Filoviridae* wirus Ebola (EBOV) stanowi czynnik etiologiczny groźnej gorączki krwotocznej Ebola (EVD). EVD charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, a jej przypadki rejestrowane są niemal co roku, szczególnie w rejonach Afryki podatnych na występowanie ognisk epidemicznych. Pomimo wcześniejszych, licznych prób opanowania epidemii EVD, dopiero w ostatnich latach nastąpiło przełomowe odkrycie skutecznych i bezpiecznych szczepionek przeciw EBOV. Obecnie, wśród dostępnych na świecie preparatów wyróżnia się: Ervebo®, Zabdeno/Mvabea®, Ad5-EBOV® oraz GamEvac-Combi®. Pierwsze dwie szczepionki spośród wymienionych dostępne są na terenie Unii Europejskiej. Kolejne, obiecujące preparaty znajdują się aktualnie na etapie badań klinicznych. Należy jednak pamiętać, że szczepienia nie zastępują odpowiedniej higieny rąk, stosowania środków ochrony osobistej i segregacji odpadów medycznych, dlatego warto wdrożyć wszystkie z wymienionych rodzajów profilaktyki.

Słowa kluczowe: Ebola, EBOV, szczepionki

Abstract: Belonging to the *Filoviridae* family, Ebola virus (EBOV) is the aetiological agent of the dangerous Ebola Virus Disease (EVD). EVD has a high mortality rate, with cases registered almost every year, especially in areas of Africa prone to outbreaks. Despite previous numerous attempts to control EVD outbreaks, only in recent years has there been a breakthrough discovery of effective and safe vaccines against EBOV. Currently, among the formulations available worldwide are: Ervebo®, Zabdeno/Mvabea®, Ad5-EBOV® and GamEvac-Combi®. The first two of these vaccines are available in the European Union. Other promising preparations are currently in clinical trials. However, it should be noted that vaccination is not a substitute for proper hand hygiene, use of personal protective equipment and segregation of medical waste. All of the aforementioned types of prevention are therefore worth implementing.

Keywords: Ebola, EBOV, vaccines

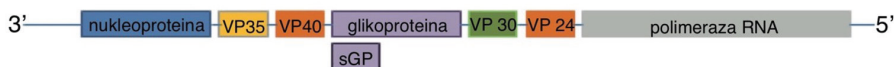
WPROWADZENIE

Gorączka krwotoczna Ebola (ang. *Ebola Virus Disease*, EVD) stanowi obecnie poważne zagrożenie dla mieszkańców Afryki. Czynnikiem wywołującym tę chorobę jest wirus z rodzaju Ebola (ang. *Ebolavirus*, EBOV) [1, 2]. Objawy EVD obejmują między innymi układ oddechowy, układ pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy, układ krążenia oraz skórę. Ponadto EVD cechuje się wysoką śmiertelnością, sięgającą nawet 50 – 90% [3]. Pierwsze doniesienia dotyczące pojawienia się EVD pochodzą z ostatniego ćwierćwiecza XX wieku. Epidemia EVD z 2014 roku, która objęła swoim zasięgiem kraje Afryki Zachodniej uważana jest za najtragiczniejszą ze wszystkich dotychczasowych. W jej trakcie zarejestrowano więcej zachorowań i zgonów niż podczas wszystkich wcześniejszych epidemii łącznie [4]. Obecnie, wiele ośrodków naukowych stara się opracować skuteczne metody walki przeciwko Eboli [5]. W niniejszej pracy szczególną uwagę poświęcimy stosunkowo niedawno odkrytym, innowacyjnym szczepionkom przeciwko wirusowi EBOV, które mogą skutecznie zredukować zachorowalność i śmiertelność związane z gorączką krwotoczną Ebola.

PODSTAWOWE INFORMACJE O WIRUSIE EBOLA

EBOV jest przedstawicielem rodziny filowirusów (łac. *Filoviridae*) należącej do rzędu *Mononegavirales* [3, 6]. Poza rodzajem *Ebolavirus*, do rodziny filowirusów sklasyfikowane są również następujące rodzaje: *Marburgvirus*, wywołujący gorączkę krwotoczną Marburg, *Cuevavirus*, *Striavirus* i *Thamnovirus*. W skład rodzaju EBOV wchodzi gatunki: *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SEBOV/SUDV), *Tai Forest ebolavirus* (TEBOV/TAFV), *Reston ebolavirus* (REBOV/RESTV), *Bundibugyo ebolavirus* (BEBOV/BDBV) oraz *Bombali ebolavirus* (BOMV) [6, 7]. Nie zarejestrowano zakażenia BOMV u człowieka, natomiast infekcja RESTV nie wywołuje choroby EVD [8]. Wszystkie filowirusy otoczone są osłonką lipidową. Ich materiał genetyczny stanowi niesegmentowany, liniowy RNA o postaci ujemnie spolaryzowanej pojedynczej nici. Średnica wirionu EBOV wynosi 80 nm, natomiast jego długość może dochodzić nawet do 14000 nm. Genom EBOV zawiera 19 kpz i jest zbudowany z 7 genów, które kodują białka strukturalne. Białka strukturalne obecne w genomie EBOV to: nukleoproteina (tworząca kapsyd, niezbędna do formowania wirusów potomnych), wirusowe białko VP35 (kofaktor polimerazy), wirusowe białko VP40 (białko macierzy, biorące udział w procesach transkrypcji, morfogenezy i w uwalnianiu dojrzałych

wirionów), glikoproteina (rozpoznająca receptory komórkowe, odpowiadająca za fuzję osłonki wirionu i błony komórki gospodarza), wirusowe białko VP30 (aktywator transkrypcji), wirusowe białko VP24 (białko macierzy, odpowiadające za łączenie wirusa z błoną komórki gospodarza oraz za uwalnianie dojrzałych wirionów) oraz RNA – zależna polimeraza RNA, za to białkiem niestrukturalnym jest sekretowana glikoproteina (rycina 1.) [3, 9].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono schemat genomu EBOV [6]

PRZEBIEG ZAKAŻENIA EBOV

Najczęstszą drogę transmisji EBOV stanowi bezpośredni kontakt z krwią lub płynami ustrojowymi zakażonych oraz zmarłych na EVD osób. Wirusa mogą przenosić również zakażone lub padłe dzikie zwierzęta żyjące na terenie Afryki, m. in. szympansy, goryle, nietoperze i antylopy leśne [10, 11]. Materiał genetyczny EBOV przedostaje się do mleka matki, wydzieliny pochwowej i nasienia. Udokumentowano przypadki transmisji EBOV drogą płciową z mężczyzn – ozdrowieńców, u których RNA wirusa było obecne w nasieniu przez kilka miesięcy po wyzdrowieniu – na ich partnerki seksualne [12]. Istotną drogą zakażenia mogą być również nośniki, takie jak nieodpowiednio wysterylizowane narzędzia chirurgiczne [3, 10]. Wniknięcie wspomnianego patogenu do ciała człowieka wywołuje chorobę EVD. Okres inkubacji wynosi od 2 do 21 dni, przy czym średnio od 4 do 10 dni. Początkowo charakterystyczne jest pojawienie się objawów grypopodobnych, czyli gorączki, dreszczy, bóli mięśniowych oraz złego samopoczucia [13]. W okresie od 5. do 7. dnia choroby w okolicy twarzy, szyi, tułowia i ramion pojawia się plamisto – grudkowa wysypka, która może mieć charakter krwotoczny [3, 13, 14]. Inne zmiany skórne pojawiające się w przebiegu EVD to wybroczyny i krwiaki. Może pojawić się ból gardła, kaszel i czkawka [3]. Charakterystyczne objawy w OUN to bóle głowy, dezorientacja, znaczne zmęczenie, a nawet śpiączka [3, 14]. Dochodzi do upośledzenia integralności ścian naczyń krwionośnych, co prowadzi do krwawień z nosa, dziąseł, pochwy i do krwiopłucia [3]. Często są także objawy związane z przewodem pokarmowym, takie jak nudności, wymioty (czasem krwiste), biegunka, bóle brzucha czy jądłowstręt, a także stolce smoliste [13, 14]. Nagminnie zdarza się, że wymienione wyżej objawy EVD mylnie

wskazują na rozpoznanie innych chorób, m. in. malarii, żółtej gorączki, duru brzusznego, zapalenia opon mózgowych oraz czerwonki bakteryjnej. Dlatego, w przypadku badania pacjenta powracającego z obszaru endemicznego niezwykle ważne jest zebranie informacji na temat historii jego podróży i ewentualnej ekspozycji na czynniki zarażenia [10].

EPIDEMIOLOGIA

W czerwcu 1976 roku w miejscowościach Nzara i Maridi leżących niegdyś w obrębie Sudanu (obecnie w Sudanie Południowym), zanotowano powstanie ognisk epidemicznych niezarejestrowanej wcześniej, śmiertelnej choroby. Podobnie przebiegającą epidemię zaobserwowano we wrześniu tego samego roku w miejscowości Yambuku w Zairze (w dzisiejszej Demokratycznej Republice Konga) [1 - 3]. Spośród 284 zanotowanych przypadków zachorowań z Sudanu zmarło 55% pacjentów, natomiast spośród 318 potwierdzonych chorych z Zairu zmarło aż 88% osób [3]. W kolejnych latach odnotowywano pojawianie się nowych ognisk epidemicznych EVD w Afryce, głównie w Sudanie, Ugandzie, Demokratycznej Republice Konga i Gabonie. Znaczna większość z wymienionych ognisk dotyczyła odizolowanych, biednych obszarów wiejskich z ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej [15]. Najpoważniejsza dotąd epidemia EVD miała miejsce w latach 2013 – 2016. Pierwsze przypadki zachorowań odnotowano w grudniu 2013 roku w Gwinei. Niedługo po tym choroba rozprzestrzeniła się do sąsiadujących z Gwineą krajów – do Liberii i Sierra Leone. Mniejsze ogniska pojawiły się też w Nigerii i Mali [16]. W Senegalu, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, we Włoszech i w Stanach Zjednoczonych odnotowano pojedyncze przypadki zachorowań u osób, które odwiedziły wspomniane wcześniej kraje Zachodniej Afryki [17, 18]. Epidemia z lat 2013 – 2016 charakteryzowała się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. Wówczas, potwierdzono ponad 28 000 przypadków zachorowań i ponad 11 000 zgonów z powodu EVD. Średni współczynnik śmiertelności wyniósł 62,9% (95% CI: 61,9 – 64,05%) [19]. Nowe zachorowania pojawiały się zarówno na obszarach wiejskich, jak i w aglomeracjach miejskich [15, 18]. O ogromnej skali tej epidemii świadczy to, że podczas wcześniejszych wybuchów EVD odnotowywano wyniki rzędu kilkuset zachorowań, natomiast suma wszystkich zachorowań na EVD z okresu 1976 – grudzień 2013 r. wynosi 2411, czyli ponad 11 razy mniej niż tylko w latach 2013 – 2016. Warto także podkreślić, że łączna ilość wszystkich zgonów z powodu EVD z okresu 1976 – grudzień 2013 r. sięga 1595, co jest liczbą prawie 7 razy mniejszą

niż wartość tego samego współczynnika z lat 2013 – 2016 [18]. Kolejne ogniska epidemiczne pojawiały się w latach 2018 – 2020 i w 2022 r. w Demokratycznej Republice Konga, w 2021 r. w Gwinei oraz w 2022 r. w Ugandzie, jednakże były to epidemie o znacznie mniejszej skali niż ta z lat 2013 – 2016 [20, 21]. Najmłodsza z potwierdzonych epidemii EVD rozpoczęła się w Ugandzie w styczniu 2025 roku i trwa do dnia dzisiejszego [22].

LECZENIE EVD

Odkąd odkryto wspomnianą chorobę, zwalczanie jej opierało się głównie na łagodzeniu objawów i poważnych powikłań. Po tragicznej w skutkach epidemii z lat 2013 – 2016 rozpoczęto poszukiwanie skutecznych środków, które mogłyby przynieść znaczny postęp w leczeniu EVD [23]. W 2020 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła dwa preparaty służące do leczenia EVD. Były to: Inmazeb (REGN-EB3), który jest mieszaniną trzech przeciwciał monoklonalnych: atoltiwimabu, maftiwimabu i odesiwimabu oraz lek Ebagna, w którego skład wchodzi przeciwciało monoklonalne answimab [23, 24]. Wskazane leki oddziałując na glikoproteinę EBOV utrudniają wniknięcie wirusa do komórki oraz inicjują cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*, ADCC) [23]. Skuteczność wymienionych leków została oceniona w badaniu PALM przeprowadzonym w latach 2018 – 2020, gdzie porównywano je z dwoma innymi preparatami: remdesiwirem i ZMapp. W badaniu wzięło udział 681 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grup stosujących jeden z czterech produktów. W przypadku pacjentów leczonych preparatami Inmazeb i Ebagna wykazano znacznie mniejsze prawdopodobieństwo zgonu (odpowiednio 33,5% i 35,1%), niż w przypadku remdesiwiru (53,14%) i ZMapp (51,3%) [23, 24, 25]. Wspomniane preparaty nie uzyskały dotąd pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) nadała Inmazebowi status leku sierocego, co oznacza substancję terapeutyczną opracowaną w celu leczenia rzadkiej choroby, lecz nieatrakcyjną dla przemysłu farmaceutycznego pod względem ekonomicznym, z powodu niskiej frekwencji pacjentów. Nie jest to jednak równoznaczne z automatyczną zgodą na dopuszczenie do obrotu [26]. W leczeniu EVD kluczowe jest utrzymanie odpowiedniego nawodnienia, monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz stosowanie szeroko dostępnych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych w celu łagodzenia objawów [23].

SZCZEPIONKI W WALCE Z EVD

Ważną rolę w walce z rozprzestrzenianiem się EVD pełni profilaktyka, m. in. odpowiednia higiena rąk, stosowanie środków ochrony osobistej, segregacja odpadów medycznych oraz szczepienia przeciw EBOV [27]. Po epidemii EVD w latach 2013 – 2016 nastąpił znaczący postęp w opracowywaniu skutecznych, innowacyjnych preparatów mających na celu rozwój odporności wobec EBOV [23]. Wśród obecnie dostępnych na świecie szczepionek przeciw EBOV wyróżnia się: Ervebo®, Zabdeno/Mvabea®, Ad5-EBOV® oraz GamEvac-Combi®. Kilka podobnych preparatów pozostaje nadal w fazie badań klinicznych [28].

Ervebo®

Spośród szczepionek mających na celu walkę z EVD, pierwszym zarejestrowanym preparatem był Ervebo® (znany również jako rVSV-ZEBOV). To przełomowe osiągnięcie dla prewencji EVD miało miejsce w 2019 roku [27, 28]. Szczepionka wyprodukowana przez amerykańską firmę Merck & Co., Inc. została zatwierdzona w państwach członkowskich Unii Europejskiej, w Stanach Zjednoczonych oraz w kilku afrykańskich krajach [29, 30]. Pojedyncza dawka tej żywej, atenuowanej szczepionki jest równa objętości 1 ml. Podstawowym składnikiem preparatu jest rekombinowany wirus pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (ang. *recombinant vesicular stomatitis virus*, rVSV) pochodzący ze szczepu Indiana, charakteryzujący się delecją genu kodującego glikoproteinę otoczki VSV. Gen ten zastąpiono sekwencją kodującą glikoproteinę powierzchniową wirusa z gatunku ZEBOV (wariant Kikwit 1995) [23, 31]. Produkt leczniczy można stosować u pacjentów od pierwszego roku życia [32]. Schemat stosowania preparatu opiera się na jednokrotnej dawce podawanej drogą domięśniową, preferencyjnie w okolicę mięśnia naramiennego lub w przednio – boczną część uda. Skuteczność szczepionki ustalono podczas badania Ebola Ça Suffit na grupie 2108 osób. W czasie od ≥ 10 do ≤ 31 dni po wstrzyknięciu produktu wyniosła ona 100% (95% CI: 63,5 – 100%) [30, 31]. Podczas opracowywania danych dotyczących preparatu wykazano jego wysoką immunogenność i trwałość oraz to, że przeciwciała utrzymywały się w ustroju do 2 lat po szczepieniu [23]. W badaniach nad bezpieczeństwem rVSV-ZEBOV uczestniczyło 18 007 osób dorosłych i 609 dzieci w wieku od 1. do 17. roku życia. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po przyjęciu preparatu, to typowe reakcje poszczepienne o łagodnym charakterze, m. in. ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból głowy, ból mięśni czy zmęczenie.

W jednym z badań dotyczących bezpieczeństwa oceniono leukogram 697 uczestników, którzy zostali zaszczepieni rVSV-ZEBOV – 85% osób doświadczyło limfocytopenii, a 43% pacjentów neutropenii [30, 33]. Pomimo małej ilości danych dotyczących stosowania rVSV-ZEBOV u kobiet w ciąży i karmiących piersią, WHO zaleca przyjmowanie szczepionki przez te osoby w przypadku wybuchu ogniska epidemicznego [23, 34].

Zabdeno®/Mvabea®

Szczepionki Zabdeno® (Ad26.ZEBOV-GP) oraz Mvabea® (MVA-BN-Filo) to zatwierdzone do użycia w 2020 roku produkty firmy Janssen, wchodzącej w skład amerykańskiego koncernu farmaceutycznego Johnson & Johnson [29, 35]. Wymienione preparaty dostępne są na terenie Unii Europejskiej [27]. Głównym składnikiem Ad26.ZEBOV-GP (zawierającego nie mniej niż $10^{8,75}$ jednostek zakaźnych) jest adenowirus typu 26 (Ad26) z zakodowaną glikoproteiną ZEBOV (wariant Mayinga), produkowany w komórkach PER.C6 za pomocą technologii rekombinacji DNA [36]. MVA-BN-Filo zawiera zmodyfikowany wirus krowianki Ankara Bavarian Nordic (nie mniej niż $0,7 \times 10^8$ jednostek zakaźnych), którego produkcja ma swoje miejsce w fibroblastach zarodków kurzych za pomocą technologii rekombinacji DNA. Zmodyfikowany wirus Ankara Bavarian Nordic cechuje się zakodowaną glikoproteiną ZEBOV (wariant Mayinga), glikoproteiną SEBOV (wariant Gulu), nukleoproteiną TEBOV oraz glikoproteiną *Marburg marburgvirus* (wariant Musoke) [37]. Preparaty tworzą razem dwudawkowy schemat immunizacji [27, 36, 37]. Według schematu szczepienia jako pierwszy podawany jest preparat Ad26.ZEBOV-GP w dawce 0,5 ml, a około 8 tygodni później MVA-BN-Filo, którego dawka ma identyczną objętość. Ze względu na okres o znacznej długości pomiędzy dawkami wymieniony schemat nie stanowi idealnego rozwiązania w sytuacjach wymagających natychmiastowej interwencji np. podczas wybuchu epidemii, jednakże powyższy plan szczepienia sprawdza się jako forma profilaktyki u osób narażonych na ekspozycję EBOV [27]. Immunogenność mierzona po 21 dniach od podania drugiej dawki była powiązana ze wzrostem przewidywanego prawdopodobieństwa przeżycia od 0% do 53,4% (98,68% CI: 33,8 – 70,9%) w modelu zwierzęcym. Na podstawie tych danych można oczekiwać, że schemat szczepień Zabdeno®/Mvabea® będzie wykazywał działanie ochronne przeciwko EBOV u ludzi [36]. Wyniki badań naukowych sugerują, że w przypadku, gdy pacjent otrzyma tylko jeden z preparatów skuteczność będzie zmniejszona w porównaniu do prawidłowego schematu immunizacji.

Oba środki lecznicze przeznaczone są do uodparniania osób powyżej pierwszego roku życia. Podawane są domięśniowo – preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny, w przypadku dzieci akceptowalna jest również przednio – boczna powierzchnia uda [36, 37]. Osoby zaszczepione według dwudawkowego schematu szczepień mogą otrzymać dawkę przypominającą szczepionki Ad26. ZEBOV-GP. Jest to szczególnie zalecane w przypadku pacjentów bezpośrednio narażonych na kontakt z EBOV, zaszczepionych według dwudawkowego schematu ponad 4 miesiące wcześniej. Działania niepożądane występujące po przyjęciu preparatów to typowe łagodne objawy poszczepienne [36, 37]. Warto dodać, że WHO dopuściło stosowanie powyższych preparatów także u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Publikacje wskazują jednak, na niższą skuteczność immunizacji produktami Zabdeno®/Mvabea® niż Ervebo® [23].

Ad5-EBOV®

Szczepionka Ad5-EBOV® to wyprodukowany przez ośrodek naukowy Beijing Institute of Biotechnology oraz firmę Tianjin CanSino Biotechnology preparat składający się z rekombinowanego adenowirusa serotypu 5 (Ad-5) [27]. Adenowirus został zmodyfikowany tak, by nie był zdolny do replikacji oraz aby zawierał geny kodujące glikoproteinę ZEBOV (wariant Makona) [27, 38]. Produkt leczniczy podawany jest jako pojedyncza dawka o objętości 0,5 ml, wstrzykiwana domięśniowo – zalecanym miejscem wprowadzania preparatu jest mięsień naramienny [23, 39, 40]. Każda dawka zawiera nie mniej niż 4×10^{10} cząstek wirusowych [38]. Podczas badań klinicznych zgłaszano łagodne dolegliwości poszczepienne, najczęściej gorączkę i nieznaczny ból w miejscu wstrzyknięcia [23, 41]. Badanie przeprowadzone na grupie 61 uczestników dowodzi, że szczepionka skuteczna jest już po około 14 dniach od jej podania – wówczas wskaźnik serokonwersji wynosi aż 98,36%, natomiast w 28. dniu po szczepieniu wartość ta wzrasta do 100% [41]. Potencjalną obawą przy stosowaniu preparatu jest to, że szeroko obecne w populacji przeciwciała skierowane przeciw adenowirusowi mogą zakłócić jego zdolność do nadawania odporności [23]. Produkt skierowany jest do immunizacji osób od 18 do 60 roku życia [42]. Brakuje wystarczającej ilości danych klinicznych by określić bezpieczeństwo przyjmowania preparatu przez kobiety ciężarne [41]. Pomimo zastosowania preparatu na populacji Sierra Leone w ramach badań klinicznych produkt jest obecnie dostępny tylko na chińskim rynku [42, 43].

GamEvac-Combi®

GamEvac-Combi® to preparat opracowany przez grupę naukowców z Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology w Rosji [43, 44]. Szczepionka łączy ze sobą technologie wcześniej omawianych produktów – złożona jest z żywego, atenuowanego rVSV oraz rAd-5. Wspomniane wektory wirusowe zawierają informację genetyczną kodującą glikoproteinę wirusa ZEBOV (wariant Makona) [45]. Schemat immunizacji opiera się na podaniu dwóch dawek preparatu z zachowaniem odstępu 21 dni pomiędzy ich przyjęciem. Pojedyncza dawka szczepionki ma objętość 1 ml. Pierwsza z dawek zawiera $2,5 \times 10^7$ cząstek wirusowych rVSV, natomiast druga $2,5 \times 10^{11}$ takich jednostek rAd-5. Zalecany miejscem wstrzyknięcia preparatu jest mięsień naramienny [43]. Produkt dedykowany jest pacjentom w wieku od 18 do 55 lat [45]. O skuteczności preparatu świadczą dane pozyskane w 42. dniu po szczepieniu – w grupie 84 zdrowych dorosłych przeciwciała neutralizujące wykryto aż u 93,1% badanych [46]. Podobnie jak w przypadku chińskiego preparatu, istnieją obawy, że prawdopodobna obecność przeciwciał skierowanych w stronę adenowirusa w organizmie może być czynnikiem ograniczającym skuteczność indukowanej odpowiedzi immunologicznej [23, 44]. W latach 2017 – 2018 w Gwinei przeprowadzono badanie, podczas którego zakwalifikowano 1900 osób do przyjęcia pierwszej dawki szczepionki oraz 100 osób do otrzymania placebo. Finalnie 1894 osoby otrzymały pierwszą dawkę szczepionki, a 100 osób przyjęło placebo. Drugą dawkę szczepionki otrzymało 1805 pacjentów. Dodatkowo zaszczepiono obiema dawkami 10 osób spośród 21 chętnych z Rosji. Następnie monitorowano występowanie działań niepożądanych u pacjentów zaszczepionych podwójną dawką leku oraz placebo w okresie 12 miesięcy po szczepieniu. Większość działań niepożądanych w obu grupach stanowiły łagodne odczyny poszczepienne – ich częstotliwość występowania podano w nawiasach, m. in. hipertermia (zaszczepieni: 18,49%, placebo: 10,00%), ból głowy (zaszczepieni: 11,45%, placebo: 10,00%), ból mięśni (zaszczepieni: 6,88%, placebo: 3,00%), ból stawów (zaszczepieni: 2,05%, placebo: 3,00%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (zaszczepieni: 2,42%, placebo: 2,00%) [43]. Wśród badanych nie wykazano ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów [43, 46]. Na rynku rosyjskim obecna jest również liofilizowana wersja produktu – GamEvac-Lyo® [42].

Wybrane cechy omówionych powyżej szczepionek zebrano i umieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Wybrane cechy omówionych szczepionek, [opracowanie własne]

Nazwa	Ervebo*	Zabdeno* ¹ /Mvabea* ²	Ad5-EBOV*	GamEvac-Combi*
Producent	Merck & Co., Inc.	Janssen, Johnson & Johnson	Tianjin CanSino Biotechnology, Beijing Institute of Biotechnology	Gamaleya Re- search Institute of Epidemiology and Microbiology
Wektor	rVSV ze szczepu Indiana	1. Ad26 produkowa- ny w komórkach PER.C6 2. wirus krowianki Ankara Bavarian Nordic produkowa- ny w fibroblasta- ch zarodków kurzych	Ad5	1. rVSV 2. Ad5
Warianty glikoproteiny EBOV + ewentual- nych innych składników wirusowych	GP ZEBOV (Kikwit 1995)	1. GP ZEBOV (Mayinga) 2. GP ZEBOV (wariant Mayin- ga), GP SEBOV (wariant Gulu), GP <i>Marburg</i> <i>marburgvirus</i> (wariant Musoke) + nukleoproteina TEBOV	GP ZEBOV (Makona)	GP ZEBOV (Makona)
Wiek pacjenta	Od 1 r. ż.	Od 1 r. ż.	18 – 16 r. ż.	18 – 55 r. ż.
Dawkowanie	Jedna dawka	Dwie dawki: 1. Zabdeno*, 2. Po 8 tygodniach Mvabea*	Jedna dawka	Dwie dawki: 1. rVSV 2. Po 21 dniach Ad5
Droga iniekcji	Domięśniowa – m. naramienny lub przednio – boczna część uda	Domięśniowa – m. naramienny lub u dzieci przednio – boczna powierzchnia uda	Domięśniowa – m. naramienny	Domięśniowa – m. naramienny
Dostępność	USA, UE, niektóre kraje Afryki	UE	Chiny	Rosja

Szczepionki w fazie testów

Poszukiwania nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych szczepionek służących do walki z EVD trwają obecnie w wielu ośrodkach naukowych. Obiecującymi preparatami są ChAd3-EBO-Z, HPIV3/ Δ HNF/EbovZ GP oraz INO-4201 [28, 29, 42, 44]. Szczepionka ChAd3-EBO-Z oparta jest na szympanse adenowirusie typu 3 z zakodowaną GP ZEBOV (wariant Mayinga). Może być

podawana jako pojedyncza dawka lub w połączeniu z Mvabea®, co generuje silniejszą i trwalszą odpowiedź immunologiczną [28, 44]. HPIV3/ΔHNF/Ebo-vZ GP ma w swoim składzie żywego, atenuowanego wirusa paragrypy typu 3 (HPIV3) z informacją genetyczną kodującą GP ZEBOV (wariant Mayinga) [28, 47]. INO-4201 to szczepionka DNA, która zawiera plazmid z genami determinującymi GP ZEBOV [45]. Wymieniony produkt może służyć jako dawka przypominająca dla osób wcześniej zaszczepionych za pomocą Ervebo® [48]. Istnieje szansa, że powyższe szczepionki mogą wkrótce zaowocować znacznym postępem w profilaktyce zakażeń wywołanych przez EBOV [45].

PODSUMOWANIE

Po wielu latach intensywnych badań nad profilaktyką EVD – groźnej i często śmiertelnej choroby, stworzono szczepionki łączące bezpieczeństwo z udowodnioną skutecznością kliniczną. Innowacyjne preparaty Ervebo®, Zabdeno/Mvabea®, Ad5-EBOV® oraz GamEvac-Combi® zapoczątkowały przełom w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez EBOV. Choć osiągnięcia naukowe w zakresie opracowania szczepionek przeciw EVD są znaczące, wyzwaniem pozostaje zapewnienie ich szerokiej dostępności w regionach najbardziej dotkniętych epidemiami. W krajach afrykańskich ograniczenia ekonomiczne, niestabilna sytuacja polityczna oraz niewystarczające wsparcie systemów ochrony zdrowia stanowią poważne bariery w skutecznym wdrażaniu szczepień. Koszty produkcji i dystrybucji szczepionek pozostają wysokie, co utrudnia ich masowe zastosowanie bez międzynarodowego wsparcia finansowego. Mimo tych wyzwań, badania nad szczepionkami przeciw EVD są kontynuowane, co daje nadzieję na dalszą poprawę ich skuteczności, a tym samym może ułatwić przyszłą walkę z wirusem w regionach najbardziej zagrożonych – zwłaszcza w Afryce Subsaharyjskiej.

REFERENCJE

1. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The pathogenesis of Ebola virus disease. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*. 2016;12(1):387-418. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100506
2. Łuczkiwicz M, Flaga MJ. Gorączka krwotoczna Ebola. Immunologiczne i molekularne mechanizmy patogenezy, diagnostyka, eksperymentalne metody leczenia i uodparniania. *Post Mikrobiol*. 2007; 46(3): 189-202.

3. Janowska M, Polz-Dacewicz M, Prystupa A. Wirus Ebola – przeciwnik stale nieodkryty. *Med Og Nauk Zdr.* 2012; 18(4): 379-382
4. World Health Organization: WHO. Ebola virus disease. https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1. Published June 18, 2019.
5. World Health Organization: WHO, World Health Organization: WHO. Ebola virus disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>. Published April 20, 2023.
6. Gut W, Pancer K. Selected aspects of filoviruses in the view of Ebola virus disease epidemic. *Przegl Epidemiol.* 2015;69(1):15-130.
7. Languon S, Quaye O. Impacts of the Filoviridae family. *Current Opinion in Pharmacology.* 2021;60:268-274. doi:10.1016/j.coph.2021.07.016
8. Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, et al. Ebola virus disease. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1). doi:10.1038/s41572-020-0147-3
9. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *The Lancet.* 2010;377(9768):849-862. doi:10.1016/s0140-6736(10)60667-8
10. Liu CH, Hu YT, Wong SH, Lin LT. Therapeutic Strategies against Ebola Virus Infection. *Viruses.* 2022;14(3):579. doi:10.3390/v14030579
11. Rewar S, Mirdha D. Transmission of Ebola virus disease: An Overview. *Annals of Global Health.* 2015;80(6):444. doi:10.1016/j.aogh.2015.02.005
12. Fischer WA, Brown J, Wohl DA, et al. Ebola virus ribonucleic acid detection in semen more than two years after resolution of acute Ebola virus infection. *Open Forum Infectious Diseases.* 2017;4(3). doi:10.1093/ofid/ofx155
13. Kadanali A. An overview of Ebola virus disease. *Northern Clinics of Istanbul.* January 2016. doi:10.14744/nci.2015.97269
14. Tkaczuk K, Poglód R, Grabarczyk P. Wirus EBOLA jako potencjalne wyzwanie dla krwiodawstwa, krwiolecznictwa i zdrowia publicznego. *Journal of Transfusion Medicine.* 149-165. 10.5603/jtm.56053.
15. Malvy D, McElroy AK, De Clerck H, Günther S, Van Griensven J. Ebola virus disease. *The Lancet.* 2019;393(10174):936-948. doi:10.1016/s0140-6736(18)33132-5

16. Ebola virus disease in West Africa — the first 9 months of the epidemic and forward projections. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1481-1495. doi:10.1056/nejmoa1411100
17. World Health Organization: WHO, Ebola Situation Report – 28 January 2015. <https://web.archive.org/web/20150131111021/http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-28-january-2015>.
18. Ohimain EI, Silas-Olu D. The 2013–2016 Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;60:360-365. doi:10.1016/j.coph.2021.08.002
19. Garske T, Cori A, Ariyaratne A, et al. Heterogeneities in the case fatality ratio in the West African Ebola outbreak 2013–2016. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*. 2017;372(1721):20160308. doi:10.1098/rstb.2016.0308
20. Outbreak history. Ebola. https://www.cdc.gov/ebola/outbreaks/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html. Published May 6, 2024.
21. Letafati A, Ardekani OS, Karami H, Soleimani M. Ebola virus disease: A narrative review. *Microbial Pathogenesis*. 2023;181:106213. doi:10.1016/j.micpath.2023.106213
22. World Health Organization: WHO, Sudan virus disease - Uganda. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2025-DON556>. Published February 21, 2025.
23. Ayoubi LWE, Mahmoud O, Zakhour J, Kanj SS. Recent advances in the treatment of Ebola disease: A brief overview. *PLoS Pathogens*. 2024;20(3):e1012038. doi:10.1371/journal.ppat.1012038
24. Rayaprolu V, Fulton BO, Rafique A, et al. Structure of the Inmazeb cocktail and resistance to Ebola virus escape. *Cell Host & Microbe*. 2023;31(2):260-272.e7. doi:10.1016/j.chom.2023.01.002
25. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03719586?tab=results>.
26. EU/3/18/2027 - orphan designation for treatment of Ebola virus disease | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2027>.

27. Kuehn R, Ryan H, Okwaraeke KC, et al. Vaccines for preventing Ebola virus disease. Cochrane Library. 2024;2024(11). doi:10.1002/14651858.cd015828
28. Malik S, Kishore S, Nag S, et al. Ebola Virus Disease Vaccines: Development, Current Perspectives & Challenges. Vaccines. 2023;11(2):268. doi:10.3390/vaccines11020268
29. Sharma AR, Lee YH, Nath S, Lee SS. Recent developments and strategies of Ebola virus vaccines. Current Opinion in Pharmacology. 2021;60:46-53. doi:10.1016/j.coph.2021.06.008
30. Wolf J, Jannat R, Dubey S, et al. Development of pandemic vaccines: ERVEBO case study. Vaccines. 2021;9(3):190. doi:10.3390/vaccines9030190
31. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_pl.pdf
32. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/ervebo-epar-medicine-overview_pl.pdf
33. Ervebo: Package insert / prescribing information. Drugs.com. <https://www.drugs.com/pro/ervebo>.
34. Legardy-Williams JK, Carter RJ, Goldstein ST, et al. Pregnancy Outcomes among Women Receiving rVSVΔ-ZEBOV-GP Ebola Vaccine during the Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola. Emerging Infectious Diseases. 2020;26(3):541-548. doi:10.3201/eid2603.191018
35. Zabdeno | WHO - Prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control). <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/zabdeno>.
36. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information_pl.pdf
37. Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mvabea-epar-product-information_pl.pdf
38. Zhu FC, Hou LH, Li JX, et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. The Lancet. 2015;385(9984):2272-2279. doi:10.1016/s0140-6736(15)60553-0

39. Zhang Z, Yang W, Chen Z, et al. A causal multiomics study discriminates the early immune features of Ad5-vectored Ebola vaccine recipients. *The Innovation*. 2024;5(3):100603. doi:10.1016/j.xinn.2024.100603
40. Li Y, Wang L, Zhu T, et al. Establishing China's national standard for the recombinant adenovirus Type 5 Vector-Based Ebola vaccine (AD5-EBOV) virus TITER. *Human Gene Therapy Clinical Development*. 2018;29(4):226-232. doi:10.1089/humc.2018.129
41. Wu L, Zhang Z, Gao H, et al. Open-label phase I clinical trial of Ad5-EBOV in Africans in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(9):2078-2085. doi:10.1080/21645515.2017.1342021
42. World Health Organization: WHO, Overview of the current research, development and use, of vaccines against ebola. https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2019/7_session_ebola/Oct2019_Session7_R_DBlueprint_vaccines_against_ebola.pdf
43. Logunov DY, Dolzhikova IV, Boiro MY, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous rVSV- and rAd5-vectored Ebola vaccine: a randomized controlled multicenter clinical trial in the Republic of Guinea and Russia. *Frontiers in Immunology*. 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1487039
44. Woolsey C, Geisbert TW. Current state of Ebola virus vaccines: A snapshot. *PLoS Pathogens*. 2021;17(12):e1010078. doi:10.1371/journal.ppat.1010078
45. Tomori O, Kolawole MO. Ebola virus disease: current vaccine solutions. *Current Opinion in Immunology*. 2021;71:27-33. doi:10.1016/j.coi.2021.03.008
46. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(3):613-620. doi:10.1080/21645515.2016.1238535
47. Meyer M, Garron T, Lubaki NM, et al. Aerosolized Ebola vaccine protects primates and elicits lung-resident T cell responses. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(8):3241-3255. doi:10.1172/jci81532

48. <https://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2023/INOVIO-Reports-Positive-Phase-1b-Results-for-INO-4201-as-an-Ebola-Booster-for-rVSV-ZEBOV-Ervebo/>

OSELTAMIWIR I PERSPEKTYWY NA LECZENIE GRYPY JAKO CHOROBY POWODUJĄCEJ ZNACZNE STRATY W GOSPODARCE

**Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska, Antoni Kiszka,
Kamila Czerkies, Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Grypa jest ostrą chorobą dróg oddechowych wywoływaną przez wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae*, mające powinowactwo do nabłonka dróg oddechowych oraz charakteryzujące się obecnością jednonicowego RNA i wirusowych polipeptydów na powierzchni wirionu, wśród których najważniejsze z punktu widzenia leczenia grypy to hemagglutynina (HA) oraz neuraminidaza (NA). Grypa jako choroba sezonowa występująca z największą częstością w okresie od października do marca, corocznie powoduje znaczną liczbę zachorowań oraz zgonów. W Stanach Zjednoczonych szacuje się rocznie 45 – 78 mln zachorowań na grypę, natomiast w Polsce nawet 2 mln, tak wysoka liczba zachorowań przyczynia się do dużych wydatków związanych zarówno z koniecznością leczenia, jak i zmniejszoną produktywnością w społeczeństwie. Obecnie w leczeniu grypy powszechnie stosuje się leki przeciwwirusowe będące inhibitorami neuraminidazy takie jak oseltamiwir, jednak rozwój oporności na leki tej grupy, powodują potrzebę systematycznego wprowadzania leków z nowymi mechanizmami działania takich jak marboksyl baloksawiru, które wraz z zastosowaniem regularnych szczepień ochronnych mogą przyczynić się do zmniejszenia strat gospodarczych. Celem pracy jest ocena wpływu nowego rodzaju leczenia grypy na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego.

Słowa kluczowe: baloksawir, efektywność kosztowa, grypa, oseltamiwir

Abstract: Influenza is an acute respiratory illness caused by viruses from the *Orthomyxoviridae* family, which exhibit tropism for the respiratory epithelium and are characterized by the presence of single-stranded RNA and viral polypeptides on the surface of the virion. Among these, the most important in the context of influenza treatment are hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). Influenza is a seasonal disease that occurs most frequently between October and March, causing a significant number of infections and deaths each year. In the United States, it is estimated that

45 to 78 million cases of influenza occur annually, while in Poland, the number may reach up to 2 million. Such a high incidence contributes to substantial expenditures related both to the need for medical treatment and reduced societal productivity. Currently, antiviral drugs that inhibit neuraminidase such as oseltamivir are widely used in influenza treatment. However, the emergence of resistance to this class of drugs necessitates the introduction of therapies with new mechanisms of action, such as baloxavir marboxil. These, when used in combination with regular vaccination programs, may contribute to reducing the economic burden of influenza. The aim of this study is to assess the impact of a new type of influenza treatment on reducing the economic burden associated with the disease.

Keywords: baloxavir, cost-effectiveness, influenza, oseltamivir

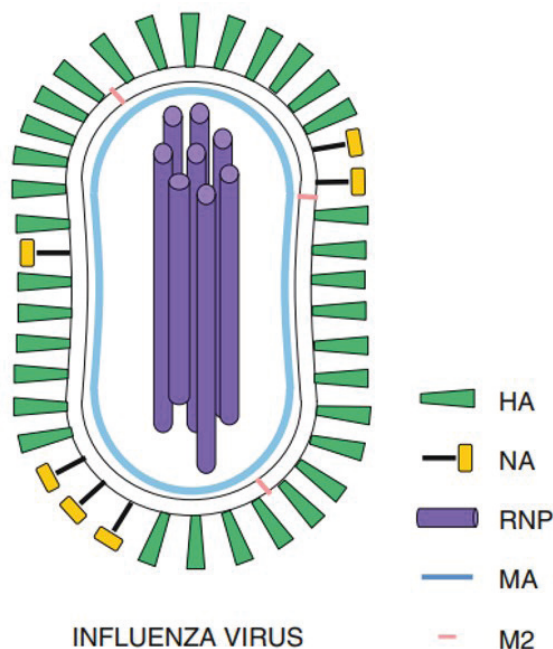
WSTĘP

Grypa to sezonowa choroba wirusowa, która każdego roku prowadzi do milionów zachorowań i znacznych strat ekonomicznych na całym świecie. Odpowiada za zwiększoną liczbę hospitalizacji, absencji w pracy oraz wydatki na leczenie, co czyni ją poważnym problemem zdrowia publicznego i gospodarczego. Oseltamiwir, inhibitor neuraminidazy, jest standardowym lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu grypy, jednak rosnąca oporność wirusów oraz ograniczona skuteczność skłaniają do poszukiwań nowych terapii. Jedną z obiecujących alternatyw jest baloksawir, lek o odmiennym mechanizmie działania.

BUDOWA WIRUSA GRYPY

Wirusy grypy należą do rodziny *Orthomyxoviridae*, w budowie wirionu posiadające jako materiał genetyczny segmentowany, jednoniciowy RNA (ang. *single-stranded RNA*, ssRNA) o ujemnej polarności [1], genom podzielony jest na 8 segmentów, każdy z nich tworzy wirusowy kompleks rybonukleoproteiny (ang. *influenza viral ribonucleoprotein*, vRNP) w skład którego wchodzi RNA, nukleoproteina (NP) oraz kompleks polimerazy [2]. W genomie wirusa kodowane są polipeptydy niezbędne do replikacji i unikania odpowiedzi immunologicznej, należą do nich glikopeptydy powierzchniowe hemagglutynina (ang. *hemagglutinin*, HA) i neuraminidaza (ang. *neuraminidase*, NA), trzy podjednostki wirusowej polimerazy RNA odpowiednio (ang. *polymerase basic protein 1*, PB1), (ang. *polymerase basic protein 2*, PB2) i (ang. *polymerase acidic protein*, PA) oraz białko macierzy (ang. *matrix protein 1*, M1) i (ang. *matrix protein 2*, M2), nukleoproteina i 2 białka (ang. *non-structural protein 1*, NS1) oraz (ang. *non-structural protein 2*, NS2) [3], wśród polipeptydów wirusa najważniejsze znaczenie z punktu

widzenia leczenia przeciwwirusowego mają pierwsze trzy wymienione. HA jest homotrimerem [4], każda z 3 podjednostek zbudowana jest z 2 glikopeptydów HA1 i HA2 [5], stanowi większość glikoprotein powierzchni wirionu, nawet 80 % wszystkich glikoprotein. Do tej pory odkryto 18 podtypów HA. HA traktuje jako receptor resztę kwasu sjałowego, inaczej kwasu 5 – acetylneuraminowego połączonego wiązaniem α -2,6–glikozydowym z glikolipidem lub glikopeptydem, takie połączenia występują bardzo często na powierzchni komórek nabłonkowych dróg oddechowych człowieka [3]. Połączenie hemaglutyniny z powierzchniowym receptorem komórki gospodarza prowadzi do endocytozy wirusa, jest więc ona niezbędna do skutecznego wnikania wirusa do wnętrza komórek. Kolejnym z istotnych glikopeptydów jest NA, zbudowana z 4 podjednostek polipeptydowych, każda zawiera 469 aminokwasów, tworzących 4 domeny [6,7] na które składają się część cytoplazmatyczna, transbłonowa, trzon i centrum katalityczne, na powierzchni wirionu NA stanowi 10 – 20% wszystkich powierzchniowych glikoprotein [7], do tej pory odkryto 11 rodzajów NA. NA jest sjałidazą, katalizuje reakcję hydrolizy wiązania α - glikozydowego między oligosacharydami, glikoproteinami lub glikolipidami, a połączoną z nimi resztą kwasu sjałowego [8]. Ma zdolność do hydrolizy takich wiązań zarówno w glikoproteinach komórki gospodarza, jak i w nowo powstałych wirionach, zapobiegając ich łączeniu się ze sobą za pomocą HA [9]. Na podstawie różnych podtypów NA i HA, wyróżnia się cztery typy wirusa grypy A, B, C i D, przy czym za największą liczbę zakażeń oraz grypy sezonowe odpowiada wirus typu A. Wirusowa polimeraza RNA jest heterotrimerem zbudowanym z trzech podjednostek PB1, PB2 i PA, pierwsza z nich zawiera aktywne centrum enzymatyczne odpowiedzialne za syntezę RNA, katalizuje elongację nici RNA podczas transkrypcji i replikacji. Podjednostka PB2 rozpoznaje i wiąże strukturę „czapeczki” (*cap*) na końcu 5' mRNA gospodarza, umożliwia mechanizm „*cap-snatching*”, w którym fragmenty mRNA gospodarza są wykorzystywane jako startery do syntezy wirusowego mRNA, co pozwala na efektywną translację wirusowych białek przez rybosomy komórki gospodarza, współpracuje ona z podjednostką PA, która posiada aktywność endonukleazy, odcinającej fragmenty mRNA gospodarza zawierające „czapeczkę”, może więc przygotowywać startery do syntezy mRNA wirusa [10,11].



Rycina 1. Uproszczony schemat budowy wirusa grypy, z zaznaczonymi polipeptydami wirusowymi, [3]

GRYPA I JEJ POWIKŁANIA

Jest ostrą chorobą dróg oddechowych, która jednak charakteryzuje się szerokim spektrum objawów, do najczęstszych należą gorączka, mogąca sięgać nawet 40 – 41°C, z obecnością dreszczy lub bez, kaszel, duszność, bóle gardła i głowy, katar oraz bóle mięśni i stawów [12,13]. Do głównych dróg zakażenia należy droga kropelkowa i oddechowa, wiriony znajdujące się w drobnych kropelkach płynu dostają się bezpośrednio do górnych lub dolnych dróg oddechowych oraz przez kontakt z powierzchnią, na której znajdują się cząstki wirusa, pozostające zakaźne nawet do 48h [13]. Choroba może przebiegać z różnym nasileniem objawów, przy czym można wyróżnić grupy ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań i zwiększoną śmiertelnością, do takich grup należą osoby w starszym wieku > 65 r.ż oraz dzieci w wieku < 5 r.ż, ponadto osoby w immunosupresji z różnych powodów między innymi takich jak potransplantacyjne lub w przebiegu zakażenia HIV oraz kobiety w ciąży i osoby z chorobami przewlekłymi w tym z astmą oskrzelową, cukrzycą lub otyłością [13]. Dodatkowo w wyniku

przebiegu grypy mogą wystąpić liczne powikłania (tabela 1.)

Tabela 1. Wybrane powikłania grypy [opracowanie własne], [14], [15]

układ narządów	wybrane powikłania grypy
układ oddechowy	wtórne bakteryjne zapalenie płuc zaostření astmy oskrzelowej lub POChP
układ sercowo – naczyniowy	ostre niedokrwienie mięśnia sercowego niewydolność serca zapalenie mięśnia sercowego choroba zakrzepowo – zatorowa
układ moczowy	zaostření przewlekłej niewydolności nerek
układ nerwowy	udar pojawienie się napadów padaczkowych zespół Guillaina i Barre’go

EPIDEMIOLOGIA GRYPY W POLSCE I NA ŚWIECIE

Grypa jest chorobą występującą powszechnie, na którą zachorowalność gwałtownie rośnie w okresie roku od października do marca i w tych miesiącach rozpoznaje się sezon grypowy w krajach półkuli północnej, natomiast w krajach tropikalnych występuje całorocznie. Na świecie corocznie choruje nawet 5 – 10% osób dorosłych [16]. W samych Stanach Zjednoczonych w sezonie grypowy 2023/24 szacuje się wystąpienie 40 milionów zachorowań, w tym 470 000 hospitalizacji oraz 28 000 zgonów spowodowanych grypą lub jej powikłaniami [17], ponadto ciężkość kolejnego sezonu grypowego 2024/25 oceniana jest jako wysoka, zarówno w odniesieniu do hospitalizacji, powikłań i zgonów zgodnie z raportem CDC [18]. W Polsce w sezonie 2024/25 od września do lutego podaje się już 1 milion przypadków, z prawdopodobnym szacunkiem nawet 2,5 miliona osób, w tym 23 000 osób było hospitalizowanych oraz ponad 1000 osób zmarło [19], jednocześnie jest to znaczny wzrost, w porównaniu z sezonami poprzednimi. Tak wysokie liczby zachorowań ludności w Polsce i na Świecie wskazują, że grypa jest chorobą mającą duży wpływ na społeczeństwo, w tym także na gospodarkę państwa.

SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE

Pierwsza szczepionka przeciwko grypie została wytworzona pod koniec lat 30 XX w. za sprawą Thomasa Francisa Jr. i Jonasa Salka, była to szczepionka monowalentna, obejmująca jedynie wirus z grupy A, dopiero w 1942 r. powstała pierwsza szczepionka biwalentna, zawierająca także elementy wirusa typu B [20,21]. Ze względu na znaczną zmienność wirusów grypy, skład szczepionek przeznaczonych na dany sezon grypowy zależy od najczęściej występujących rodzajów wirusa [22]. Za rozpoznawanie i monitorowanie najczęściej krążących typów wirusa odpowiada powołana przez WHO placówka Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [21]. W produkcji obecnie stosowanych szczepień wykorzystuje się hodowlę wirusów grypy prowadzoną na zarodkach jaj kurzych lub hodowlach komórkowych, przeznaczone na sezon 2024/25 szczepienia są produkowane wyłącznie pierwszą z wymienionych metod, ponadto stosuje się szczepienia tetrawalentne zawierające antygeny dwóch wirusów typu A i dwóch typu B, zalecane w tym sezonie są antygeny A/Victoria(H1N1), A/Darwin/(H3N2), B/Austria oraz B/Phuket. Dostępne preparaty to VaxigripTetra, który posiada fragmenty rozszczepionego wirusa grypy, InfluvacTetra, który posiada jedynie glikopeptydy powierzchniowe wirusa NA i HA oraz Efluelda, zawierająca zarówno wirusy, jak i jego antygeny powierzchniowe. Szczepienia na grypę nie są obowiązkowe, lecz są odpłatne, z możliwą refundacją dla osób starszych > 65 r.ż, dzieci między 6 m.ż. do 18 r.ż oraz u kobiet w ciąży. Odsetek osób zaszczepionych na grypę w Polsce jest bardzo niski w 2025 r. wyniósł poniżej 1,7 miliona osób, stanowi to zaledwie 5% obecnej ludności Polski. Niechęć do szczepień może wynikać między innymi z braku czasu, obaw przed działaniami niepożądanymi lub przekonania, że grypa jako problem nie dotyczy danej osoby [23]. Mimo że skuteczność szczepień w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy jest wysoka nawet 59 – 69% u dzieci i 46 – 56% u dorosłych [24]. Ze względu na dryft antygenowy i antygenową transformację dochodzi do zmienności glikoprotein wirusa grypy, w celu zniesienia konieczności corocznej zmiany szczepień prowadzone są prace nad szczepionką uniwersalną oraz szczepieniami mRNA [25].

LEKI PRZECIWWIRUSOWE DOTYCHCZAS STOSOWANE W LECZENIU GRYPY

Amantadyna i Rymantadyna

Amantadyna została wprowadzona do leczenia grypy, przy zakażeniu wirusami typu A na początku XXI w. Należą do trójcyklicznych amin, które działają poprzez zaburzenie struktury domeny przezbłonowej białka M2 wirusa [26,27], które jest kanałem jonowym przepuszczającym jony wodorowe do wnętrza wirusa umożliwiając uwalnianie segmentów RNA wirusa w komórce gospodarza, w mechanizmie działania blokują więc one możliwość replikacji wirusa [26]. Według danych amantadyna wykazuje dobrą efektywność, zmniejszając długość trwania gorączki nawet o 1 dzień oraz stosowana profilaktycznie zapobiega rozwojowi grypy nawet w 61% [28]. Obecnie znaczna oporność wirusów grypy powszechnie krążących, na amantadynę i rymantadynę powoduje, że nie są one zalecane w stosowaniu profilaktycznym [27].

Oseltamiwir

Występuje w postaci proleku jako fosforan oseltamiwiru (OP), który szybko i z dużą efektywnością ulega hydrolizie do właściwej substancji aktywnej, karboksylanu oseltamiwiru (OC), jest podawany doustnie i dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego [29]. Należy do inhibitorów neuraminidazy, wiążąc się z centrum katalitycznym enzymu blokuje jego łączenie z resztami kwasu sialowego receptorów glikoproteinowych i glikolipidowych komórki gospodarza, uniemożliwiając uwolnienie się powstałych w tej komórce wirionów [30]. Ze względu na to, że neuraminidaza w centrum aktywnym jest enzymem wysoko konserwatywnym, oseltamiwir działa skutecznie na wszystkie typy wirusów grypy [31]. Największą efektywność uzyskuje po zastosowaniu u pacjentów, u których objawy pojawiły się do 48h [31]. Podczas leczenia grypy przyspiesza ustępowanie objawów średnio o 16,8 godziny, natomiast zastosowany jako profilaktyka ogranicza wystąpienie objawów nawet o 55% [32]. Jednocześnie zwiększa częstość występowania nudności i wymiotów, zarówno u dorosłych i dzieci [32]. Pierwsze wzmianki o oporności wirusów na inhibitory neuraminidazy pojawiły się w 2008 r. kiedy wykryto wirusa AH1N1, którego neuraminidaza zawierała substytucję aminokwasu w centrum aktywnym, zamieniona została histydyna na tyrozynę w miejscu 275 (H275Y) [33]. Duża zmienność wirusów grypy, może

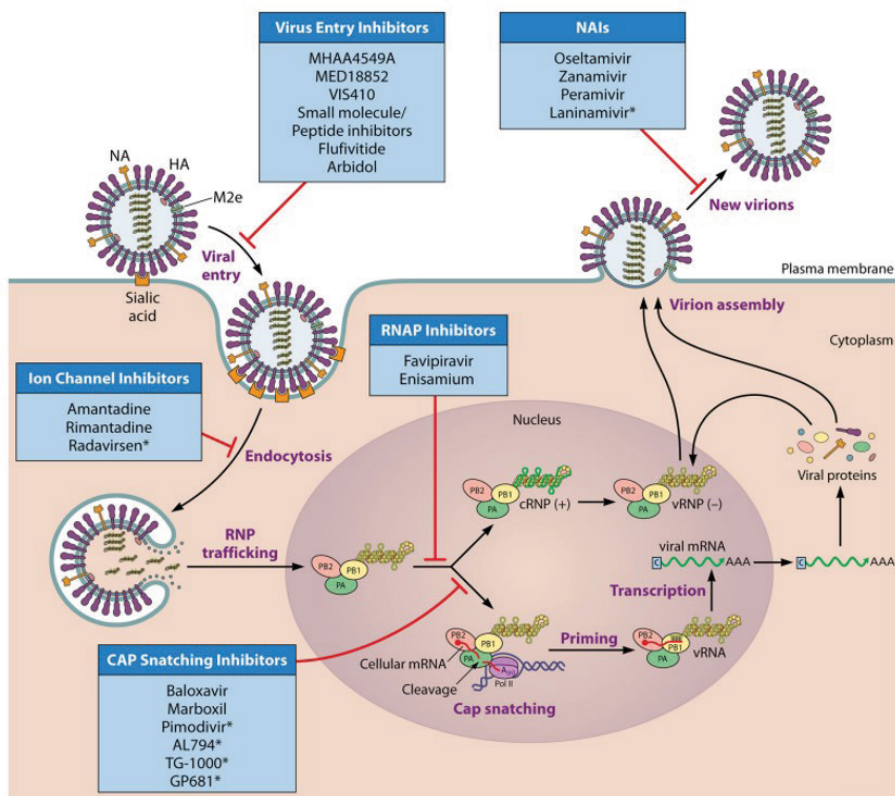
w nieprzewidywalny sposób doprowadzać do rozwoju oporności na tę grupę leków, stąd tak ważne jest poszukiwanie nowych mechanizmów przeciwwirusowych.

MARBOKSYL BALOKSAWIRU (BXM)

Jest jednym z nowszych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu grypy, zatwierdzony do stosowania od 2018 r. w Japonii i USA oraz w 2021 r. w Europie [34]. Jest pierwszym stosowanym lekiem z grupy inhibitorów polimerazy RNA wirusa grypy. Również jest prolekiem, podawany w postaci marboksyłu baloksawiru (ang. *baloxavir marboxil*, BXM) ulega przekształceniu do kwasu baloksawiru (ang. *baloxavir acid*, BXA) będącego czynnikiem aktywnym [34,35]. W mechanizmie działania łączy się selektywnie z endonukleazą podjednostki PA wirusowej polimerazy RNA, uniemożliwia to hydrolizę krótkiego odcinka mRNA gospodarza, zwykle 10 – 13 nukleotydów i podjednostka PB1 nie może rozpocząć transkrypcji, ponieważ brakuje starterów [36]. BXM okazuje się być lekiem skutecznym w leczeniu grypy, wykazano statystycznie istotne różnice między grupą pacjentów przyjmujących placebo i BXM, który przyczyniał się do przyspieszenia ustąpienia objawów grypy oraz znacznie zmniejszył miano wirusa we krwi. Marboksył baloksawiru ponadto działa również na typy wirusów, które posiadają zmienioną neuraminidazę, czyli w przypadku oporności na inhibitory neuraminidazy [37]. Doszło również do rozwoju oporności na BXM, która najczęściej dotyczy substytucji I38 w podjednostce PA [38].

PRZYCZYNY STRAT GOSPODARCZYCH POWODOWANYCH PRZEZ GRYPĘ

Grypa, będąca jednym z najpowszechniej występujących zakażeń wirusowych, generuje istotne straty gospodarcze na całym świecie. Straty te można podzielić na koszty bezpośrednie, wynikające z leczenia, oraz koszty pośrednie, związane z utratą produktywności. Do głównych przyczyn strat należą koszty opieki zdrowotnej, absencja w pracy, zakłócenia w funkcjonowaniu instytucji, a także wydatki związane z prewencją i kontrolą epidemii. Koszty bezpośrednie leczenia grypy obejmują wizyty lekarskie, hospitalizacje, leki przeciwwirusowe oraz diagnostykę, przy czym hospitalizacje stanowią nawet do 75% wszystkich kosztów bezpośrednich [39]. Koszty te mogą znacznie wzrosnąć w przypadku powikłań, takich jak zapalenie płuc, które wymagają intensywnej opieki medycznej oraz w przypadku osób starszych. Badanie przeprowadzone w Niemczech w latach



Rycina 2. Miejsca uchwytu dla różnych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu grypy, [6]

2010 – 2019 wskazuje, że koszty pojedynczej hospitalizacji wynosiły średnio 3521 EUR, natomiast całkowite obciążenie z powodu hospitalizacji w tym czasie 156,097 pacjentów wyniosło 549,213,935.50 EUR [40]. Utrata produktywności w wyniku grypy jest kolejnym istotnym czynnikiem powodującym straty gospodarcze. Należy tu uwzględnić zarówno absencję pracowników, jak i obniżoną wydajność pracy. Największa część kosztów pośrednich dotyczy osób z przedziału wiekowego 18 – 65 r.ż, ze względu, że w tej grupie występuje największy odsetek osób pracujących. W Stanach Zjednoczonych w 2015 r. koszty bezpośrednie wahały się między 1,5 – 11,7 miliarda USD, natomiast koszty pośrednie między 4,8 – 13,6 miliarda USD [41]. Absencja w pracy oraz opieka nad chorymi członkami rodziny generują znaczące straty, zwłaszcza w przypadku wirusów sezonowych, które często prowadzą do masowych zachorowań. W okresach intensywnego występowania grypy dochodzi do zakłóceń w działalności instytucji, zwłaszcza

tych, które wymagają stałej obecności personelu. Zamykanie szkół i przedszkoli w czasie epidemii wiąże się z dodatkowymi kosztami opieki nad dziećmi, a jednocześnie z obniżeniem efektywności nauki. W przypadku szpitali i klinik, braki kadrowe, wynikające z chorób personelu, mogą prowadzić do opóźnień w leczeniu i zmniejszenia dostępności usług medycznych, co także wpływa na koszty ekonomiczne. Aby ograniczyć rozprzestrzenianie się grypy, konieczne są inwestycje w programy prewencyjne, takie jak szczepienia, kampanie informacyjne oraz zakup środków ochrony osobistej. Grypa, szczególnie w przypadku osób starszych, dzieci i osób z chorobami przewlekłymi, może prowadzić do powikłań zdrowotnych, takich jak zapalenie płuc, niewydolność oddechowa czy zaostrzenie chorób przewlekłych. Te powikłania często wymagają intensywnej opieki medycznej, a w przypadku osób starszych – hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. Koszty leczenia pacjentów z ciężkimi powikłaniami grypy są znacząco wyższe. W wielu krajach, szczególnie w regionach o ograniczonym dostępie do zasobów, szczepienia przeciw grypie są niedostateczne, co prowadzi do wyższej liczby zachorowań i wyższych kosztów leczenia. Niedostateczna liczba osób zaszczepionych przyczynia się do większych kosztów społecznych i gospodarczych, w tym absencji pracowników oraz przeciążenia systemów opieki zdrowotnej. Koszty te mogą obejmować także inwestycje w kampanie edukacyjne i programy szczepień, które w krajach o niskim wskaźniku zaszczepienia stają się niezbędne, aby zminimalizować rozprzestrzenianie się wirusa i obniżyć obciążenie gospodarki.

PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI OSELTAMIWIRU I BALOKSAWIRU

Po przeanalizowaniu badań dotyczących porównania baloksawiru i oseltamiwiru w kategoriach skuteczności oraz ograniczania kosztów, można zauważyć, że według badań przeprowadzonych w grupie pacjentów pediatrycznych zastosowanie baloksawiru zmniejsza czas ustępowania gorączki w przebiegu grypy o jeden dzień, czyli działa w tej kategorii szybciej niż oseltamiwir, który zmniejsza ten czas do dwóch dni [42]. Dodatkowo inne badania wskazują, że stosowanie baloksawiru w populacji pediatrycznej nie tylko zmniejsza konieczność hospitalizacji, ale także zmniejsza częstość występowania ciężkiego przebiegu grypy oraz, że zastosowanie oseltamiwiru, zwiększa konieczność zastosowania dodatkowych leków przeciwgrypowych lub antybiotyków oraz występowanie zapalenia płuc podczas hospitalizacji [43]. Badania dotyczące przenoszenia wirusa wskazały, że zastosowanie baloksawiru zamiast oseltamiwiru, może zmniejszać transmisję

wirusa w obrębie gospodarstwa domowego, co zapobiega rozprzestrzenianiu się choroby i jednocześnie zmniejsza liczbę osób, które muszą leczyć się z powodu grypy lub być hospitalizowane, z badania wynika też, że z tego powodu zmniejszone jest wykorzystywanie zasobów opieki zdrowotnej, potencjalnie obniżając koszty bezpośrednie [44] również inne badania wskazują na zmniejszoną konieczność hospitalizacji przy leczeniu baloksawirem [45]. Niektóre jednak nie wykazują istotnych różnic w działaniu oseltamiwiru i baloksawiru, zarówno we wpływie na szybkość ustępowania takich objawów jak gorączka, kaszel i ból gardła, jak i ich skuteczności, wskazują jednak na takie zalety baloksawiru jak występowanie mniej działań niepożądanych, szybsze działanie oraz mniejsza dawka, ponieważ baloksawir stosuje się 1 raz dziennie w dawce 40 mg, natomiast oseltamiwir 2 razy dziennie w dawce 75 mg [46]. Jeżeli chodzi o koszty leczenia oboma lekami, według jednego z badań w grupie osób leczonych baloksawirem, dochodzi do istotnie statystycznego zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu grypy oraz jej powikłań takich jak astma, POChP lub infekcja, wynika z nich, że mimo większych kosztów przypisania baloksawiru, ostatecznie po 30 dniach hospitalizacji terapia tym lekiem przyniosła oszczędności [47]. Również w terapii grypy wywołanej wirusem typu B, w grupie osób chorych na grypę wywołaną tym typem wirusa, zastosowanie baloksawiru powoduje rzadsze występowanie zapalenia płuc jako powikłania oraz jako terapia rzadziej przyczynia się do hospitalizacji leczonych nim pacjentów [48].

PODSUMOWANIE

Epidemiologia grypy wskazuje nieubłaganie, że jest to choroba występująca z ogromną częstością na całym świecie i przyczynia się do znaczącej liczby hospitalizacji, powikłań oraz zgonów. Jednak mimo tego, że można jej zapobiegać stosowaniem dostępnych na rynku szczepionek, odsetek osób zaszczepionych na grypę, w różnych krajach pozostaje na bardzo niskim poziomie, może to wynikać z niewiedzy na temat bezpieczeństwa szczepień, konieczności wniesienia opłaty za szczepienie lub braku wiedzy na temat ciężkości powikłań grypy, występujących nie tylko w grupie osób starszych lub dzieci. Wydaje się że wprowadzenie strategii uświadamiania społeczeństwa oraz zwiększona dostępność szczepień, a także rozwój nowoczesnych szczepionek uniwersalnych może wnieść pozytywny wpływ na ograniczenie zachorowalności i transmisji grypy, a tym samym przyczynić się zmniejszenia strat gospodarczych. Jednocześnie wprowadzanie nowych grup leków przeciwwirusowych takich jak baloksawir, ze względu na prawdopodobnie

lepszą efektywność od powszechnie stosowanego oseltamiwiru, w tym zmniejszenia częstości hospitalizacji oraz przyspieszenia ustępowania objawów również może ograniczyć wydatki związane z leczeniem, przecież tak licznych pacjentów.

REFERENCJE

1. Zhu Z, Fodor E, Keown JR. A structural understanding of influenza virus genome replication. *Trends Microbiol.* 2023;31(3):308-319.
2. Han CW, Jeong MS, Jang SB. Structure and Function of the Influenza A Virus Non-Structural Protein 1. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(8):1184-1192.
3. Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol.* 2012;726:201-221.
4. Wu NC, Wilson IA. Influenza Hemagglutinin Structures and Antibody Recognition. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(8):a038778. Published 2020 Aug 3.
5. Gamblin SJ, Vachieri SG, Xiong X, Zhang J, Martin SR, Skehel JJ. Hemagglutinin Structure and Activities. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(10):a038638. Published 2021 Oct 1.
6. Kumari R, Sharma SD, Kumar A, et al. Antiviral Approaches against Influenza Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(1):e0004022.
7. McAuley JL, Gilbertson BP, Trifkovic S, Brown LE, McKimm-Breschkin JL. Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions. *Front Microbiol.* 2019;10:39. Published 2019 Jan 29.
8. Wen F, Wan XF. Influenza Neuraminidase: Underrated Role in Receptor Binding. *Trends Microbiol.* 2019;27(6):477-479.
9. Byrd-Leotis L, Cummings RD, Steinhauer DA. The Interplay between the Host Receptor and Influenza Virus Hemagglutinin and Neuraminidase. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1541. Published 2017 Jul 17.
10. Te Velthuis AJ, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):479-493.
11. Krischuns T, Lukarska M, Naffakh N, Cusack S. Influenza Virus RNA-Dependent RNA Polymerase and the Host Transcriptional Apparatus. *Annu Rev Biochem.* 2021;90:321-348.

12. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Womens Health*. 2021;66(1):45-53.
13. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
14. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39 Suppl 1:A6-A14.
15. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008;121(4):258-264.
16. Fischer WA 2nd, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob Heart*. 2014;9(3):325-336.
17. Influenza: Epidemiology and pathogenesis, UpToDate, 2025, R.Dolin
18. CDC. 2024-2025 United States Flu Season: Preliminary In-Season Severity Assessment. Influenza (Flu). Published January 30, 2025. <https://www.cdc.gov/flu/php/surveillance/in-season-severity.html>
19. Główny Inspektor Sanitarny o bieżącej sytuacji epidemiologicznej i infekcjach sezonowych - Główny Inspektorat Sanitarny - Portal Gov.pl. Główny Inspektorat Sanitarny. Published 2025. Accessed April 14, 2025
20. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-1094.
21. Cowling BJ, Okoli GN. Influenza Vaccine Effectiveness and Progress Towards a Universal Influenza Vaccine. *Drugs*. 2024;84(9):1013-1023.
22. Russell CA, Fouchier RAM, Ghaswalla P, et al. Seasonal influenza vaccine performance and the potential benefits of mRNA vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2336357.
23. Jędrzejek MJ, Mastalerz-Migas A. Influenza Vaccination Coverage, Motivators for, and Barriers to Influenza Vaccination among Healthcare Workers in Wrocław, Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1586. Published 2022 Jan 30.
24. Frutos AM, Price AM, Harker E, et al. Interim Estimates of 2023-24 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(8):168-174. Published 2024 Feb 29.

25. Li J, Zhang Y, Zhang X, Liu L. Influenza and Universal Vaccine Research in China. *Viruses*. 2022;15(1):116. Published 2022 Dec 30.
26. Ison MG. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):139-153.
27. Chang C, Ramphul K. Amantadine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 24, 2023.
28. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(2):CD001169. Published 2006 Apr 19.
29. Davies BE. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 2(Suppl 2):ii5-ii10.
30. Sur M, Lopez MJ, Patel P, Baker MB. Oseltamivir. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 28, 2024.
31. Groeneveld GH, Marbus SD, Ismail N, et al. Effectiveness of oseltamivir in reduction of complications and 30-day mortality in severe seasonal influenza infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(5):106155.
32. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545. Published 2014 Apr 9.
33. Gholami A, Shafiei-Jandaghi NZ, Ghavami N, Tavakoli F, Yavarian J, Mokhtari-Azad T. Assessment of influenza A (H1N1, H3N2) oseltamivir resistance during 2017-2019 in Iran. *Iran J Microbiol*. 2022;14(4):545-553.
34. Baker DE. Baloxavir Marboxil. *Hosp Pharm*. 2019;54(3):165-169.
35. Tejus A, Mathur AG, Pradhan S, Malik S, Salmani MF. Drug update - Baloxavir marboxil: Latest entrant into the arena of pharmacotherapy of influenza. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(2):125-130.
36. Takashita E. Influenza Polymerase Inhibitors: Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11(5):a038687. Published 2021 May 3.
37. Kuo YC, Lai CC, Wang YH, Chen CH, Wang CY. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: A systematic review

- and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(5):865-875.
38. Acocal-Juárez E, Márquez-Domínguez L, Vallejo-Ruiz V, Cedillo L, Santos-López G. Baloxavir Resistance Markers in Influenza A and B Viruses in the Americas. *Drug Healthc Patient Saf.* 2024;16:105-113. Published 2024 Sep 14.
39. de Courville C, Cadarette SM, Wissinger E, Alvarez FP. The economic burden of influenza among adults aged 18 to 64: A systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(3):376-385.
40. Goettler D, Niekler P, Liese JG, Streng A. Epidemiology and direct healthcare costs of Influenza-associated hospitalizations - nationwide inpatient data (Germany 2010-2019). *BMC Public Health.* 2022;22(1):108. Published 2022 Jan 15.
41. Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine.* 2018;36(27):3960-3966.
42. Nezu K, Hayashida S, Nagano N, Udagawa S, Morioka I. Early Fever Resolution in Early Childhood Influenza Treated with Baloxavir Marboxil: A Retrospective Study Compared to Those with Oseltamivir. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1543. Published 2023 Aug 25.
43. Miyairi I, Miyazawa S, Takahashi Y, Kojima S, Kitanishi Y, Ogura E. Incidence of severe illness in pediatric influenza outpatients treated with baloxavir or neuraminidase inhibitors. *J Infect Chemother.* 2025;31(3):102606.
44. Best JH, Sadeghi M, Sun X, et al. Household Influenza Transmission and Healthcare Resource Utilization Among Patients Treated with Baloxavir vs Oseltamivir: A United States Outpatient Prospective Survey. *Infect Dis Ther.* 2024;13(4):685-697.
45. Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of Hospitalization Incidence in Influenza Outpatients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1181-e1190.
46. Qiu C, Cheng F, Ye X, et al. Study on the clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil tablets in the treatment of influenza A. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1339368. Published 2024 Apr 5.

47. Neuberger E, Wallick C, Chawla D, Castro RC. Baloxavir vs oseltamivir: reduced utilization and costs in influenza. *Am J Manag Care*. 2022;28(3):e88-e95. Published 2022 Mar 1.
48. Takazono T, Ito G, Hosogaya N, et al. Comparison of the Effectiveness of Baloxavir and Oseltamivir in Outpatients With Influenza B. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(9):e70002.

WPŁYW OTYŁOŚCI NA CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA – NAJNOWSZE DONIESIENIA

Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi, Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Niewydolność serca (HF) jest problemem zdrowotnym, który może dotyczyć kraje wysoko rozwinięte, ze względu na stale rosnący odsetek ludzi otyłych. Otyłość jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka wielu chorób układu krążenia (CVD), co silnie koreluje ze śmiertelnością z tego powodu. Jednakże badania dowodzą, że rokowanie u pacjentów z nadwagą i otyłością jest lepsze, niż u osób szczupłych. Nosi to nazwę paradoksu otyłości, na który składa się nie tylko czynnik BMI, ale także sam stopień wydolności układu krążenia.

Słowa kluczowe: otyłość, niewydolność serca, paradoks otyłości

Abstract: Heart failure (HF) is a health problem that can affect well-developed countries due to increasing percentage of obese people. Obesity is well-known risk factor for many cardiovascular diseases (CVDs), which correlates strongly with mortality. However, studies shows that the prognosis of overweight and obese patients is better than for thin people. This is known as obesity paradox, which consists not only for BMI factor, but includes the degree of cardiovascular fitness.

Keywords: obesity, heart failure, obesity paradox

CZYM JEST NIEWYDOLNOŚĆ SERCA?

Niewydolność serca (HF) jest główną przyczyną śmiertelności i złej jakości życia na świecie. Jej klasyfikacja odbywa się na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), której wartość decyduje o wybranym sposobie leczenia [2,3]

Przyczyny prowadzące do HF są zależne od wieku, płci, chorób współistniejących oraz środowiska, lecz można zapobiegać jej rozwojowi poprzez

zaprzestanie palenia papierosów, ograniczeniu spożycia alkoholu oraz poprzez zmianę siedzącego trybu życia połączoną z leczeniem otyłości. Na zmniejszenie częstości występowania HF ma również wpływa utrata wagi i kontrola ciśnienia krwi [4]. Dodatkowo należy kontrolować poziom cholesterolu stosując zrównoważoną dietę [5].

CZYM JEST OTYŁOŚĆ?

Od lat 80. poprzedniego wieku w większości krajów występuje znaczny wzrost występowania otyłości, która bezpośrednio może przyczyniać się do występowania chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia czy nawet zaburzeń snu [1].

Jest to choroba o wieloczynnikowej patogenezie, klasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia przy pomocy wskaźnika masy ciała (BMI) ≥ 25 [6]. BMI silnie koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej, jednak mimo tego występują różnice mające na względzie płeć, rasę i wiek co powoduje utrudnienia w szacowaniu zawartości tkanki tłuszczowej u chorego [7,8]. BMI jest używany do określenia stopnia otyłości, jednak nie pozwala on określić jak rozmieszczona jest tkanka tłuszczowa, co ma ogromne znaczenie w przypadku podejrzenia ryzyka sercowo-naczyniowego [9]. By dokładniej określić typ otyłości zaczęto stosować nowe pomiary kliniczne – obwód brzucha i obliczenie stosunku talia/biodra. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe występuje, gdy obwód brzucha u mężczyzny wynosi więcej niż 102 cm, a u kobiety więcej niż 88cm [10].

Korelacja otyłości i choroby tętnic wieńcowych

Otyłość jest ściśle związana z miażdżycą tętnic wieńcowych, jak wynika z przeprowadzonych badań. Mimo, że nie są jeszcze poznane mechanizmy procesów zapalnych, mogą one powodować destabilizację istniejących już zmian miażdżycowych [11]. Przeprowadzone badania wykazały, że stopień wielkości podbrzusza może mieć wpływ na występowanie choroby tętnic wieńcowych [12]. W zaawansowanym stadium występowania choroba dotyczy dwa razy częściej pacjentów, którzy mają większe podbrzusze o ponad 3 cm w stosunku do osób, które są słabo odżywione [13].

W badaniu, w którym wzięła udział młodzież w przedziale wiekowym 15-34 McGill i wsp. opisali obecność smug tłuszczowych prawej i lewej części zstępującej tętnicy wieńcowej [13]. Ponadto otyłość powoduje przyspieszone tempo rozwoju

miażdżycy, co przekłada się na przebudowę komór serca i grozi powikłaniami takimi jak: udar, zawał mięśnia sercowego czy nawet niewydolność serca [14].

Badając samą patofizjologię wpływu otyłości na choroby tętnic wieńcowych udowodniono, że naciek komórek zapalnych zaczyna rozwijać się w tkance tłuszczowej, po czym następuje faza zapalenia miażdżycowego, co powoduje z kolei zwapnienie naczyń wieńcowych [16].

W badaniach przeprowadzonych przez Wangą i wsp. wykazano, że pacjenci płci męskiej z prostą otyłością brzuszną są najbardziej narażeni na występowanie dysfunkcji mikronaczyniowej naczyń wieńcowych [17].

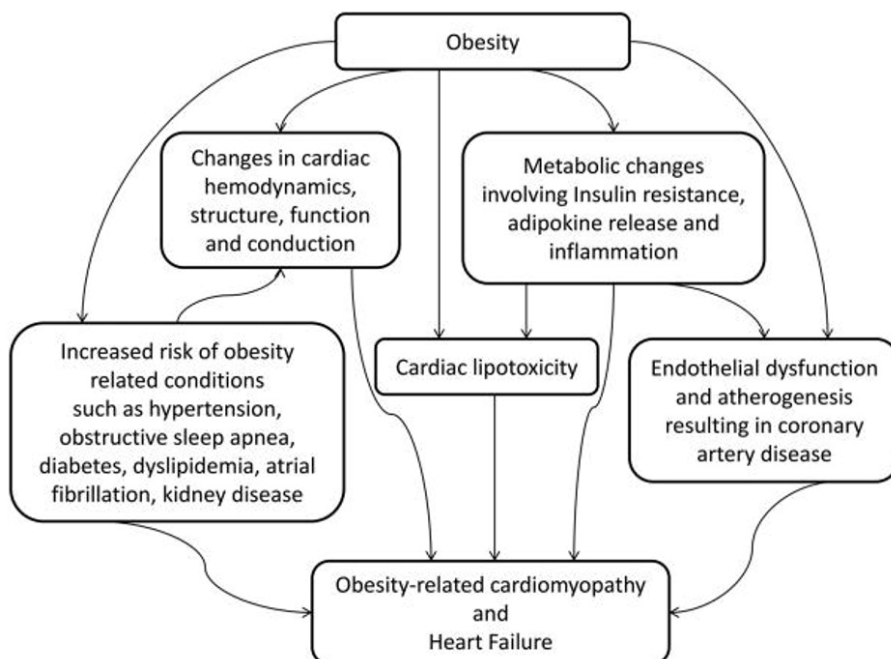
PARADOKS OTYŁOŚCI

Charakterystyczną grupą pacjentów, w której wpływ utraty wagi na poprawienie stanu zdrowia może nie być oczywisty są osoby, u których występują choroby układu krążenia [18]. Z najnowszych badań wynika, że wyższe poziomy BMI korelują z wyższymi wskaźnikami przeżywalności, niż u chorych z niższymi wartościami, co zostało nazwane paradoksem otyłości występującym w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym czy też chorobie wieńcowej [19]. Badania dotyczące niewydolności serca wykazały, że ten związek dotyczy zarówno długoterminowego jak i krótkoterminowego przeżycia od wystąpienia HF [32]. Wyjaśnienie zjawiska paradoksu otyłości może wynikać faktu, iż HF jest stanem o dominujących właściwościach katabolicznych, a więc wraz ze zwiększeniem stopnia wyniszczenia może być powiązane gorsze rokowanie dla pacjenta [33,34]. Pacjenci otyli mają znaczne rezerwy energii, które pomagają zrównoważyć zmiany kataboliczne w przebiegu HF [35]. Z przeprowadzonych badań wynika, że u pacjentów ze szczytowym zużyciem tlenu (VO_2) > 14 ml/kg paradoks otyłości nie został opisany, wyłaniając otyłość jako czynnik ochronny u osób z niską wydolnością krążeniowo-oddechową [36]. Ponadto potwierdzono, że VO_2 zależy od masy beztłuszczowej, a nie masy ciała nawet u pacjentów nie cierpiących na HF [37]. Daonataccio i wsp. wykazali w badaniach, że istnieją inne zmienne, które mogą wygenerować paradoks otyłości i są wśród nich otyłość trzewna, otyłość sarkopeniczna oraz sprawność mięśni [38]. Istnieją również badania naukowe, które rzucają cień wątpliwości na rzeczywiste istnienie paradoksu otyłości, ze względu na jego znaczną heterogeniczność [39,40]. Dotyczy to szczególnie pacjentów z szerokim zakresem wartości BMI (18,5-25,0 kg/m²), gdzie wskaźniki śmiertelności są znacznie wyższe w dolnym zakresie BMI [41]. Powątpiewania na temat istnienia paradoksu otyłości wynikają również z domniemyanych błędów

badawczych. Samo zjawisko może być zakłócone u pacjentów z mniej ciężką HF, u osób młodszych oraz gdy poziomy peptydu natriuretycznego są niższe [42,43].

WPŁYW OTYŁOŚCI NA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Otyłość ma niekorzystny wpływ zarówno na funkcję skurczową, jak i rozkurczową serca, co może prowadzić do jego niewydolności. Jest zatem czynnikiem ryzyka, a najczęściej prowadzi do HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HFrEF) [21]. Jednakże upośledzenie tych funkcji nie występuje stale u osób otyłych, a nawet jeżeli w mięśniu sercowym obecny jest naciek tłuszczu, nie będzie on prowadzić do dysfunkcji lewej komory [27]. Otyłość może wpływać na HFrEF na wiele sposobów, bez względu na to czy jest przyczyną kardiomiopatii czy nie. Należą do nich między innymi skutki bezpośrednie dla hemodynamiki, aktywacja lub supresja szlaków sygnałowych oraz zmiana metabolizmu mięśnia sercowego [22]. Mechanizmy prowadzącej do niewydolności serca przedstawiono na rys 1. Zmiany hemodynamiczne są powodowane przez zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne ze względu na nadmiar tkanki tłuszczowej, co przekłada się na krążenie hiperdynamiczne oraz zwiększoną objętość krwi i rzut serca [24,25]. Jeżeli otyłość jest stanem długotrwałym i towarzyszy jej nadciśnienie tętnicze, prowadzi to do przerostu lewej komory mięśnia sercowego, a w mniejszym stopniu do przerostu i poszerzenia prawej komory [26]. Czynnikiem, który może doprowadzić do dysfunkcji mięśnia sercowego jest włóknienie, które następuje w przebiegu otyłości i jest wprost proporcjonalne do jej stopnia. Włóknieniu może towarzyszyć stan zapalny w połączeniu ze zwyrodnieniem tkanek [28]. Jako, że otyłość jest również powiązana z układem autonomicznym serca, w przypadkach, w których nie wykazano dysfunkcji lewej komory obserwuje się znaczny wzrost częstości występowania arytmii [19]. Autonomiczne zmiany serca mogą również zaburzać przepływ krwi przez mięsień sercowy oraz zwiększać ryzyko wystąpienia migotania przedsionków *de novo* [29,30]. Stan zapalny może również występować w naczyniach, powodując tym samym dysfunkcję śródbłonna co przyczynia się do tworzenia stanu przedzakrzepowego [31]. Badania dowodzą, że pacjenci cierpiący na HF, u których występuje nadwaga wykazują niższą śmiertelność, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową masą ciała [23].



Rys.1 Ilustrujący mechanizmy prowadzące do niewydolności serca w otyłości

WPLYW TRENINGU FIZYCZNEGO I NAWYKÓW ŻYWIENIOWYCH

Z przeprowadzonych badań wynika, że istnieje związek pomiędzy ilością aktywności (PA) fizycznej, a ryzykiem wystąpienia choroby tętnic wieńcowych oraz niewydolności serca. Zmniejszone ryzyko występuje u osób, u których poziom jest wyższy w porównaniu z grupą z niskim lub całkowitym brakiem PA [15].

W przypadku niewydolności serca efekt utraty masy ciała spowodowany treningiem fizycznym jest złożony. Szczególną uwagę należy zwrócić na rodzaj występującej niewydolności, pamiętając o potencjalnej roli ochronnej wyższego BMI u chorych [20].

Z najnowszych badań wynika, że u pacjentów, którzy nie są aktywni fizycznie istnieje wyższy poziom ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jednakże zmniejsza się on wraz ze wzrostem PA [44].

Dowodzono również, że zwiększone poziomy PA oprócz wpływu na potencjalną utratę masy, są zwykle połączone z poprawieniem wydolności sercowo-oddechowej, która jest jednym z najważniejszych wskaźników śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z otyłością na całym świecie [45].

Sabag i wsp. przeprowadzili badanie, które miało na celu ocenę związku pomiędzy czasem, w jakim podejmowano umiarkowaną lub intensywną aktywności fizyczną o charakterze aerobowym, a ryzykiem chorób układu krążenia u osób otyłych. Wywnioskowano, że wieczorny trening aerobowy niesie za sobą znaczące korzyści zdrowotne, co jest powiązane z najniższym ryzykiem śmiertelności niż w treningu w innych porach [46].

PODSUMOWANIE

Otyłość stanowi poważny problem współczesnego świata, i rozwija się ona w zastraszającym tempie. By zapobiec negatywnym skutkom jej oddziaływania na organizm ważna jest aktywność fizyczna połączona z dobrze zbilansowaną dietą. Pozwala to na utrzymanie wydolności krążeniowo-oddechowej na wysokim poziomie, dzięki czemu będzie stanowić to czynnik ochronny przed niewydolnością serca.

Osoby, u których występuje otyłość paradoksalnie będą osiągać lepsze wyniki zdrowotne, co przełoży się na lepszą przeżywalność w porównaniu z osobami o prawidłowym BMI również cierpiącymi na niewydolność serca.

Istotne są kontrole zapalenia naczyń oraz stanów zapalnych występujących w przebiegu otyłości, gdyż stany te mogą predysponować do tworzenia zakrzepów. Zwiększone pozostaje ryzyko zachorowania na nadciśnienie, cukrzycę oraz dyslipidemię, dlatego tak ważny jest wcześniej wspomniany ruch i nie spożywanie nadmiaru kalorii.

REFERENCJE

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
2. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019;6(6):1105-1127. doi:10.1002/ehf2.12555
3. Rees OL, Wheen P, Anderson LJ. Updates in heart failure. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(5):432-436. doi:10.7861/clinmed.2023-2023-23.5.Cardio1
4. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2022;40(2):237-244. doi:10.1016/j.ccl.2021.12.011

5. Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure. JAMA. 2020;324(10):1015. doi:10.1001/jama.2020.13310
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
7. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes (Lond). 2008;32(6):959-966. doi:10.1038/ijo.2008.11
8. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM, Heo M, Schuna JM Jr. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review. Obes Rev. 2016;17(3):262-275. doi:10.1111/obr.12358
9. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. Circulation. 2008;118(5):482-490. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753483
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
11. Mazurek T, Opolski G. Pericoronary adipose tissue: a novel therapeutic target in obesity-related coronary atherosclerosis. J Am Coll Nutr. 2015;34(3):244-254. doi:10.1080/07315724.2014.933685
12. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. Curr Probl Cardiol. 2021;46(3):100655. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100655
13. WILENS SL. Bearing of general nutritional state on atherosclerosis. Arch Intern Med (Chic). 1947;79(2):129-147. doi:10.1001/archinte.1947.00220080017001

14. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017;108(3):212-228. doi:10.23736/S0026-4806.17.05022-4
15. Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health.* 2020;20(1):726. Published 2020 May 19. doi:10.1186/s12889-020-08715-4
16. Mallah MA, Soomro T, Noreen S, et al. Association of obesity and cardiovascular disease and progress in pharmacotherapy: what is next for obesity?. *Int J Rehabil Res.* 2023;46(1):14-25. doi:10.1097/MRR.0000000000000565
17. Wang RN, Wu P, Yao Q, et al. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2022;50(11):1080-1086. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20220914-0071
18. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):441-447. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.012
19. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1925-1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068
20. Alebna PL, Mehta A, Yehya A, daSilva-deAbreu A, Lavie CJ, Carbone S. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;82:34-42. doi:10.1016/j.pcad.2024.01.003
21. Lavie CJ, Kokkinos P, Lin GM. Obesity paradox is still alive in heart failure. *Heart.* 2023;109(20):1506-1507. Published 2023 Sep 28. doi:10.1136/heartjnl-2023-322797
22. Amdahl MB, Sundaram V, Reddy YNV. Obesity in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Time to Address the Elephant in the Room. *Cardiol Clin.* 2023;41(4):537-544. doi:10.1016/j.ccl.2023.06.010
23. Huang L, Zhao X, Liang L, et al. Obesity Paradox in Heart Failure Revisited: Etiology as Effect Modifier. *Am J Cardiol.* 2023;207:294-301. doi:10.1016/j.amjcard.2023.09.024

24. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89(10):1152-1156. doi:10.1136/heart.89.10.1152
25. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(6):e540-e548. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.005
26. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007;49(1):34-39. doi:10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14
27. Dorbala S, Crugnale S, Yang D, Di Carli MF. Effect of body mass index on left ventricular cavity size and ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):725-729. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.122
28. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008;118(20):2091-2102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721027
29. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):326-341. doi:10.1016/j.pcad.2006.02.001
30. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace*. 2008;10(6):668-673. doi:10.1093/europace/eun124
31. Poirier P, Després JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23(3):161-169. doi:10.1097/00008483-200305000-00001
32. Zamora E, Lupón J, de Antonio M, et al. The obesity paradox in heart failure: is etiology a key factor?. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):601-605. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.022
33. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):77-82. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.050
34. Soeters PB, Sobotka L. The pathophysiology underlying the obesity paradox. *Nutrition*. 2012;28(6):613-615. doi:10.1016/j.nut.2011.10.010

35. Chase PJ, Davis PG, Bensimhon DR. The obesity paradox in chronic heart failure: what does it mean?. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(1):111-117. doi:10.1007/s11897-013-0184-2
36. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):251-258. doi:10.1016/j.mayocp.2012.11.020
37. Krachler B, Savonen K, Komulainen P, Hassinen M, Lakka TA, Rauramaa R. Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: The DR's EXTRA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(9):1171-1179. doi:10.1177/2047487314557962
38. Donataccio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat Weight Disord.* 2021;26(6):1697-1707. doi:10.1007/s40519-020-00982-9
39. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity?. *Cardiol Rev.* 2014;22(4):163-170. doi:10.1097/CRD.0000000000000004
40. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadis C, Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev.* 2016;17(10):989-1000. doi:10.1111/obr.12440
41. Flegal KM, Ioannidis JPA. The Obesity Paradox: A Misleading Term That Should Be Abandoned. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(4):629-630. doi:10.1002/oby.22140
42. Fröhlich H, Frey N, Frankensteiner L, Täger T. The Obesity Paradox in Heart Failure: Is It Still Valid in Light of New Therapies?. *Cardiology.* 2022;147(5-6):529-538. doi:10.1159/000527332
43. Khan A, Van Iterson EH, Laffin LJ. Absence Of An Obesity Paradox in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Participating in Phase II Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2021;41(4):288-289. doi:10.1097/HCR.0000000000000595
44. Oseni TIA, Ahmed SD, Eromon PE, Fuh NF, Omeregbe IN. Physical activity, obesity and risk of atherosclerotic cardiovascular diseases among patients with hypertension and diabetes attending a teaching hospital in Edo State, Nigeria. *PLoS One.* 2024;19(8):e0307526. Published 2024 Aug 23. doi:10.1371/journal.pone.0307526

45. Carbone S, Del Buono MG, Ozemek C, Lavie CJ. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):327-333. doi:10.1016/j.pcad.2019.08.004
46. Sabag A, Ahmadi MN, Francois ME, et al. Timing of Moderate to Vigorous Physical Activity, Mortality, Cardiovascular Disease, and Microvascular Disease in Adults With Obesity. *Diabetes Care.* 2024;47(5):890-897. doi:10.2337/dc23-2448

POWIĄZANIE NIEDOBORU I NADMIARU SNU Z RYZYKIEM CHORÓB KARDIOLOGICZNYCH – PODSUMOWANIE DOSTĘPNYCH BADAŃ

Aleksandra Korus, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sen jest jedną z podstawowych potrzeb organizmu, a jego jakość wpływa na prawidłowe funkcjonowanie licznych układów. Rozdział ten jest poświęcony wpływowi niedoboru snu, jak i jego nadmiernej długości na układ sercowo-naczyniowy. Fizjologicznie sen u dorosłego trwa od 7 do 9 godzin. Czas spania poniżej 7 godzin jest skorelowany ze wzrostem częstości występowania nadciśnienia tętniczego, wzrostem apetytu i zachorowalnością na cukrzycę typu 2. Przeanalizowano wpływ skracającego się snu wśród nastolatków i potencjalne konsekwencje zdrowotne tego zjawiska, również z uwzględnieniem chorób układu krążenia. Wydłużony czas snu, zbyt długie drzemki czy sjęsty również korelują ze zwiększoną zachorowalnością na schorzenia układu sercowo-naczyniowego, w tym udar niedokrwienny mózgu. W opracowaniu tej publikacji uwzględniono prace opierające się na deklaracjach osób badanych, ponieważ stanowiły większość dostępnej literatury, oraz prace wykorzystujące metody obiektywne, takie jak polisomnografia.

Słowa kluczowe: sen, niedobór snu, nadciśnienie tętnicze

Abstract: Sleep is a basic physiological need, and its quality affects the functioning of multiple organ systems. This chapter will discuss the impact of sleep deprivation and excessive sleep duration on the cardiovascular system. Physiologically, an adult person needs 7 to 9 hours of sleep every night. Sleeping time of less than 7 hours is correlated with increased incidence of hypertension, type 2 diabetes and increased appetite. The impact of insufficient sleep among teenagers and the potential health consequences of this phenomenon were analyzed. Circulatory system diseases were taken into account as well. Extended sleep time, as well as too long naps or siestas also correlate with a more frequent incidence of cardiovascular diseases, including ischemic stroke. This work is based primarily on studies using the declarations of the examined persons as data on sleep duration, because they constituted the majority of the available literature, as well as ones using objective methods, such as polysomnography.

Keywords: sleep, sleep deprivation, hypertension

WSTĘP

Sen jest jedną z podstawowych potrzeb fizjologicznych, bez których nie jest możliwe przeżycie. Wbrew powszechnej opinii, długość snu dorosłych nie zmieniła się w ciągu ostatnich dekad [1]. W populacji nastolatków (12-19 lat) od lat 90 XX w. sukcesywnie zwiększa się odsetek osób śpiących poniżej 7 godzin – co w wieku nastoletnim jest czasem zbyt krótkim. Wzrasta liczba nastolatków podających subiektywne odczucie deficytu snu [2]. Zmiany te mogą mieć daleko idące konsekwencje dla zdrowia publicznego w kolejnych dekadach. W tym rozdziale zostanie omówiony obecny stan wiedzy na temat wpływu czasu trwania snu na najczęstsze choroby układu sercowo-naczyniowego.

Fizjologia snu

Fizjologiczny sen nocny składa się z następujących po sobie cyklicznie faz. Wystąpienie prawidłowej sekwencji okresów snu jest warunkiem koniecznym dla prawidłowego wypoczynku i podtrzymania funkcji ośrodkowego układu nerwowego oraz innych układów.

Sen można podzielić na okres REM (rapid eye movement) i NREM (non-rapid eye movement) [3]. Informacje na temat poszczególnych okresów snu zawarte są w tabeli:

Tab. 1 Charakterystyka poszczególnych okresów snu [3].

	Zjawiska w EEG	Cechy i zachowania	Zjawiska fizjologiczne
Okres I	Zanik fal alfa, fale beta o małej amplitudzie	Lekki sen, łatwy do wybudzenia	Wysoka aktywność układu przywspółczulnego, objawiająca się obniżeniem ciśnienia krwi, akcji serca, spadkiem napięcia mięśniowego. W czasie snu obniża się temperatura ciała.
Okres II	Zespoły K, wrzeciona	Zmiany pozycji ciała	
Okres III	Fale delta 0,5-4 Hz i o wysokiej amplitudzie	Sen głęboki, brak pamięci o przebudzeniu	
Okres IV	Nieprzerwane fale delta	Realistyczne sny	
REM	Fale przypominające te w trakcie fazy I	Ruchy gałek ocznych, sny o nierealistycznej treści	Obniżenie napięcia mięśniowego, przyspieszenie akcji serca

Prawidłowa długość trwania snu

Sen u dorosłych prawidłowo powinien trwać od 7 do 9 godzin. Istnieją badania wskazujące, że zapotrzebowanie na sen jest większe u kobiet – średnio o około 10 minut każdej doby, jednak różnica ta zależy od wieku, wykonywanej pracy i posiadania dzieci [4]. W trakcie życia zmienia się długość snu – noworodki śpią przez 70% doby, niemowlęta od 12 do 16 godzin, dzieci 3-5 letnie od 10 do 13 godzin, dzieci w wieku szkolnym 9 do 12 godzin, natomiast nastolatki 10 do 18 godzin [5].

Rytm dobowy

Regulacja snu oparta jest o cykl dobowy. Kontrola tego procesu zależy od aktywności jąder nadskrzyżowaniowych zlokalizowanych w podwzgórzu, otrzymujących informację o ilości światła i zapadającym zmroku z siatkówki oka. Skutkuje to pobudzeniem szyszynki do wydzielania melatoniny, co powoduje uczucie zmęczenia i prowadzi do położenia się do łóżka, a następnie zaśnięcia.

Rytm dobowy w sytuacji braku ekspozycji na światło słoneczne lub sztuczne źródła światła nie trwa dokładnie doby, lecz nieco dłużej niż 24 godziny. Aby wyrównać jego czas trwania, a także dostosować go do wymagań społecznych, konieczna jest ekspozycja na światło w ciągu dnia oraz ciemność wieczorem [6]. Istotne są różnice cyklu dobowego w zależności od wieku. Wśród osób nastoletnich widoczne jest wyraźne przesunięcie rytmu dobowego na godziny późniejsze, co ulega unormowaniu w wieku dorosłym. Natomiast w wieku podeszłym zasypianie jest zazwyczaj wcześniejsze, współwystępujące z wcześniejszym budzeniem się oraz większymi trudnościami z utrzymaniem snu. Wyraźny jest także spadek udziału snu głębokiego (okres III i IV NREM) [7]. Nie jest znana jednoznaczna przyczyna tych zmian. Postuluje się, że jest to spowodowane spadkiem produkcji melatoniny, dlatego w populacji osób starszych cierpiących na problemy ze snem potencjalnie korzystne może być jej suplementowanie. Istotny jest wysoki profil bezpieczeństwa tej substancji w porównaniu z lekami nasennymi z innych grup, takich jak benzodiazepiny lub leki przeciwhistaminowe [8].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Czas snu a ciśnienie tętnicze

Metaanaliza z 2023 roku wykazała związek występowania nadciśnienia tętniczego u osób w wieku 35-49 lat ze snem zbyt krótkim (rozumianym jako sen poniżej 7 godzin). Stanowi to ważne odkrycie, ponieważ liczba młodych dorosłych i nastolatków, którzy wkrótce staną się dorosłymi, a którzy śpią niedostatecznie długo, wciąż wzrasta. Niekorzystny okazał się również sen zbyt długi, czyli powyżej 9 godzin na dobę. Liczba osób młodych cierpiących na nadciśnienie tętnicze stale rośnie. W tej grupie wiekowej wykrywalność i świadomość choroby jest niższa niż w starszych populacjach, co może opóźniać diagnozę i wdrożenie leczenia, a więc również pogarszać długofalowe rokowanie [9].

Proponowanym mechanizmem, przez który krótki sen przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, jest podwyższony poziom cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, CRP oraz TNF- α , zaobserwowany między innymi u osób pracujących w systemie zmianowym [10]. Badanie, choć przeprowadzone na niewielkiej grupie, miało charakter skrzyżowany – każdy uczestnik był poddany najpierw symulacji pracy dziennej, a po kilku tygodniach – symulacji pracy nocnej. Autorzy badania nie podają żadnych mechanizmów wzrostu CRP, podobne efekty wykazano jednak w badaniach na gryzoniach.

CUKRZYCA TYPU 2

Korelacja długości snu ze zdrowiem metabolicznym

Zaburzenia metaboliczne mają związek z długością oraz ilością snu u pacjentów: wykazano, poddając metaanalizie dane 482 502 uczestników z 11 badań, że nieprawidłowa długość snu (tutaj rozumiana jako niemieszcząca się w zakresie 6 do 9 godzin) ma związek ze zwiększoną zapadalnością na cukrzycę typu 2. W grupie śpiącej zbyt krótko odnotowano wzrost ryzyka cukrzycy o 9%, zaś w grupie śpiącej zbyt długo każda godzina ponad granicę 9 godzin powodowała wzrost o 14% [11].

Wpływ snu na regulację apetytu

Niedobór snu ułatwia pobudzenie obszarów mózgu odpowiedzialnych za regulację apetytu, co może przyczyniać się do zwiększonej podaży kalorii, a zatem zwiększania masy ciała, co stanowi czynnik ryzyka cukrzycy typu 2, otyłości oraz ich skutków kardiologicznych.

Wykazano również, że zmniejszenie ilości snu do 4,5 h każdej nocy przez 4 kolejne doby powoduje spadek wrażliwości na insulinę w badanych adipocytach [12].

KORELACJA BEZSENNOŚCI Z CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Bezsenność a incydenty sercowo-naczyniowe

Bezsenność należy do najczęstszych zaburzeń snu, szczególnie u pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwienną serca. W trakcie badania z 2022 roku badano pacjentów w okresie 2 do 36 miesięcy od przebytego zawału serca. W całej grupie na początku badania bezsenność (oceniana za pomocą skali Bergen Insomnia Scale) wystąpiła u 45% pacjentów. W czasie obserwacji odnotowano 346 incydentów kardiologicznych (rozumianych jako udar mózgu, śmierć z powodów sercowo-naczyniowych, przebyte zabiegu rewaskularyzacji, hospitalizacja z powodu zawału serca lub rozpoznanie niewydolności serca), z czego 16% przypisano wpływowi bezsenności. Pacjenci spełniający kryteria bezsenności byli narażeni na ryzyko incydentów naczyniowych wyższe o 41 punktów procentowych. Bezsenność stanowiła trzeci najważniejszy czynnik tych zdarzeń tuż po paleniu papierosów odpowiedzialnemu za 27% oraz niedostatecznej aktywności fizycznej odpowiedzialnej za 21%. Bezsenność zwiększała ryzyko incydentu naczyniowego nawet po uwzględnieniu wpływu innych czynników, takich jak współwystępowanie innych chorób kardiologicznych i depresji [13].

Wpływ bezsenności na zdrowie kardiologiczne u mężczyzn i kobiet

Kolejne badania wskazują na różnicę we wpływie snu na zdrowie w zależności od płci. Według 10-letniego badania obserwacyjnego zaburzenia snu przyczyniły się do incydentów sercowo-naczyniowych statystycznie częściej u kobiet, nie miały one jednak wpływu na śmiertelność w tej grupie. U mężczyzn dowiedziono

zaś wpływu przedłużonego przebudzania się na wzrost śmiertelności. Nie wykazano jednak wpływu zaburzeń snu na choroby kardiologiczne w długofalowej przyszłości [14].

Bezsennność w okresie do 2 lat po zawale serca nie ma wpływu na śmiertelność, natomiast w czasie od 2 do 6 lat staje się ona niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu [15].

Dane te pokazują, że bezsennność stanowi bardzo istotny czynnik kolejnych incydentów naczyniowych, będących nierzadko powodem wielokrotnych hospitalizacji lub zgonów, pomimo tego wiedza o szkodliwym wpływie bezsenności na stan układu krążenia nie jest rozpowszechniona w ogólnej populacji.

WPLYW DRZEMEK I SJEST

Drzemki w ciągu dnia są przez większość kultur uważane za zdrowy nawyk, a w niektórych krajach popołudniowe przerwy stanowią codzienny rytuał.

W trwającym 9 lat badaniu z roku 2024 na grupie 11252 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym potwierdzono, że również wpływ drzemek trwających powyżej 30 minut zwiększa ryzyko udaru niedokrwinnego, natomiast czas drzemki powyżej 75 minut nie zwiększa dodatkowo tego ryzyka [16].

W innej pracy zbadano wpływ czasu trwania snu (z rozróżnieniem na sen nocny oraz drzemki) na wystąpienie zgonu oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wieku 35-70 lat. Wykazano, że w grupie pacjentów śpiących powyżej 6 godzin w nocy i robiących sobie drzemki w ciągu dnia, wystąpiło statystycznie więcej zdarzeń sercowo-naczyniowych, łącznie ze zgonami. U pacjentów uzupełniających drzemkami niedobór snu (sen <6 godzin) też wykazano różnicę, lecz nie była ona istotna statystycznie. Podobne wyniki uzyskano, wykluczając pacjentów pracujących zmianowo, pacjentów z dużym prawdopodobieństwem obturacyjnego bezdechu sennego i bezsenności oraz tych pacjentów, u których incydent sercowo-naczyniowy wystąpił w ciągu 2 pierwszych lat od rozpoczęcia obserwacji. Podobnie jak w innych badaniach, krzywa wpływu długości snu na zdrowie sercowo-naczyniowe przyjmuje kształt litery J: zarówno zbyt krótki, jak i zbyt długi sen (niemieszczący się w czasie 6-8 godzin w ciągu doby) są związane ze statystycznie wyższym występowaniem zawałów serca, udarów mózgu i niewydolności serca [17].

Należy jednak pamiętać, że zwiększona potrzeba snu może być związana z wpływem rozpoczynających się chorób, które nie są jeszcze możliwe do wykrycia, a już zwiększają obciążenie serca i naczyń. Wnioski płynące z tego badania

zaprzeczają powszechnemu przekonaniu o korzystnym wpływie popołudniowych drzemek na zdrowie serca [17].

OGRANICZENIA WNIOSKÓW PŁYNĄCYCH Z BADAŃ

Charakter opisywanych badań

Większość badań opisanych w tej pracy to badania obserwacyjne, które informacje o długości snu czerpią jedynie z kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Niewątpliwie stanowi to ograniczenie. Również w większości badań za porę rozpoczęcia snu przyjmowano godzinę położenia się do łóżka, co u osób ze zwiększoną latencją snu może być przyczyną rozbieżności w uzyskanym pomiarze. Istnieją jednak badania, w których wykorzystano wymagające większych nakładów metody obiektywne [18].

Różnice pomiędzy deklarowanym czasem w łóżku a rzeczywistym czasem snu

W uwzględnionym badaniu zebrano kohortę 647 pacjentów w wieku 18-30 lat zróżnicowaną pod względem wieku, płci i pochodzenia etnicznego. Wykazano, że znacząca większość badanych pacjentów przeszacowuje czas swojego snu. Badane osoby śpiące 7 godzin podawały długość snu wynoszącą średnio 7,31 godziny, zaś dla osób śpiących 5 godzin subiektywny czas snu wyniósł średnio 6,29 godziny. Wśród 647 przebadanych pacjentów, średni subiektywny czas snu wynosił 6,84 godziny, natomiast czas snu zmierzony obiektywnie przez czujnik nadgarstkowy wyniósł 6,06 godziny. Takie rozbieżności mogłyby wpływać na rozkład osób przypisywanych do grup śpiących „długo”, „normalnie” i „krótco”. Różnice występują również w rozumieniu „normalnego” czasu trwania snu przez różnych badaczy. W jednych badaniach za normę przyjmuje się czas 7-9 godzin, w innych 6-8 godzin - badania jednak są zgodne, jednogłośnie z zaleceniami, że czas trwania snu od 7 do 8 godzin na dobę jest uznawany za prawidłowy. [18]

POLISOMNOGRAFIA - PRÓBY OBIEKTYWIZACJI POMIARÓW CZASU TRWANIA SNU

Badanie HypnoLaus z 2015 odbyło się z wykorzystaniem polisomnografii na ponad 2,1 tys. pacjentów. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, po uwzględnieniu

czynników, takich jak wiek, płeć i dzień tygodnia, w którym dokonano pomiaru (piątek w porównaniu do pozostałych dni) wykazywali gorszą jakość snu (zmniejszony udział snu REM, wyższą pobudliwość, niższą efektywność). Po uwzględnieniu jednak dodatkowych czynników obniżających jakość snu, do których zaliczają się: palenie papierosów, spożycie alkoholu, przyjmowanie leków wpływających na sen, niska aktywność fizyczna, nieprawidłowy wskaźnik BMI oraz depresja, różnice pomiędzy grupami nie były już istotne. Chorzy z krótszym snem o niskiej jakości i łatwiej wybudzający się częściej cierpieli na zespół metaboliczny, jednak różnice te przypisano innym czynnikom. Znaczący pozostał wskaźnik wybudzeń (Arl – arousal index), jednak jedynie do czasu wyeliminowania z grupy pacjentów z bezdechem sennym. W grupie pacjentów, u których nie rozpoznano bezdechu sennego, efektywność snu była nieznacznie obniżona. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do otyłości i nadwagi oraz cukrzycy. Choć choroby te nie są chorobami kardiologicznymi, stanowią czynnik ryzyka ich rozwoju. Autorzy badania zwracają jednak uwagę, powtarzając za innymi badaniami, że takie różnice, choć istotne statystycznie, są możliwe do modyfikacji za pomocą zmiany nawyków żywieniowych, ćwiczeń fizycznych oraz długotrwałych przyzwyczajeń związanych ze snem [19].

PODSUMOWANIE

Powyższe badania wskazują, że sen stanowi bardzo istotną rolę w życiu człowieka, dlatego ważne jest, by zwracać uwagę na jego jakość od narodzin aż do późnej starości. Schorzenia takie jak bezsenność, obturacyjny bezdech senny czy depresja (mająca negatywny wpływ na jakość snu) wymagają leczenia, ponieważ dowiedziono, że nieprawidłowy sen zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Choć świadomość o tym, że niedobór snu przyczynia się i pogarsza przebieg wielu chorób, w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 oraz otyłości, niewiele osób zdaje sobie sprawę z tego, że nadmiernie długi sen również jest skorelowany z nadciśnieniem tętniczym i incydentami krążeniowymi.

Zagadnienie wpływu nieprawidłowego snu na rozwój i przebieg chorób sercowo-naczyniowych nie jest do końca poznane. Konieczne jest dalsze prowadzenie badań w tej dziedzinie, celem lepszego poznania mechanizmów wiążących zaburzenia snu z chorobami, w szczególności kardiologicznymi. Wyzwaniem przyszłości jest zwiększenie świadomości społecznej w kwestii wpływu optymalnej ilości snu na prawidłowe funkcjonowanie organizmu, jak i edukacja w zakresie higieny snu.

REFERENCJE

1. Youngstedt SD, Goff EE, Reynolds AM, et al. Has adult sleep duration declined over the last 50+ years?. *Sleep Med Rev.* 2016;28:69-85. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.004
2. Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents, 1991-2012. *Pediatrics.* 2015;135(3):460-468.
3. Brzozowski T, red. Konturek : Fizjologia człowieka. Edra Urban & Partner; 2019
4. Burgard SA, Ailshire JA. Gender and Time for Sleep among U.S. Adults. *Am Sociol Rev.* 2013;78(1):51-69. doi:10.1177/0003122412472048
5. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: A consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2016;12(06):785-786. doi:10.5664/jcsm.5866
6. Duffy JF, Czeisler CA. Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):165-177. doi:10.1016/j.jsmc.2009.01.004
7. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):423-434. doi:10.1016/j.jsmc.2015.08.002
8. Should Melatonin Be Used as a Sleeping Aid for Elderly People?. *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(4):327-329
9. Yang L, Hu FX, Wang K, Wang ZZ, Yang J. Association of sleep duration with hypertension in young and middle-aged adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2025;25:200387. Published 2025 Mar 7. doi:10.1016/j.ijcrp.2025.200387
10. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Hu K, Scheer FAJL. Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. *J Biol Rhythms.* 2017;32(2):154-164. doi:10.1177/0748730417697537
11. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015;38(3):529-537. doi:10.2337/dc14-2073]

12. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med.* 2012;157(8):549-557. doi:10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005
13. Frøjd LA, Dammen T, Munkhaugen J, et al. Insomnia as a predictor of recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *SLEEP Advances.* 2022;3(1). doi:10.1093/sleepadvances/zpac007
14. Clark A, Lange T, Hallqvist J, Jennum P, Rod NH. Sleep impairment and Prognosis of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *SLEEP.* 2014;37(5):851-858. doi:10.5665/sleep.3646]
15. Condén E, Rosenblad A. Insomnia predicts long-term all-cause mortality after acute myocardial infarction: A prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;215:217-222. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.080
16. Wu J, Liu L, Huang Z, et al. Long daytime napping: A silent danger for hypertensive individuals. *Eur J Neurol.* 2024;31(9):e16382. doi:10.1111/ene.16382
17. Wang C, Bangdiwala SI, Rangarajan S, et al. Association of estimated sleep duration and naps with mortality and cardiovascular events: a study of 116 632 people from 21 countries. *European Heart Journal.* 2018;40(20):1620-1629. doi:10.1093/eurheartj/ehy695
18. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they?. *Epidemiology.* 2008;19(6):838-845. doi:10.1097/EDE.0b013e318187a7b0
19. Haba-Rubio J, Marques-Vidal P, Andries D, et al. Objective sleep structure and cardiovascular risk factors in the general population: the HypnoLaus Study. *Sleep.* 2015;38(3):391-400. Published 2015 Mar 1. doi:10.5665/sleep.4496

CZĘSTOŚĆ NAWROTÓW AF PO PRZEZSKÓRNYM ZABIEGU ABLACJI. PORÓWNANIE ABLACJI RF ORAZ KRIOABLACJI Z DOUSTNYMI LEKAMI ANTYARYTMICZNYMI

Lidia Ziętek, Robert Kasza, Barbara Grochowska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Migotanie przedsionków stanowi najczęstszą tachyarytmię nadkomorową, której leczenie do tej pory polegało na redukcji czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia oraz na kardio-wersji farmakologicznej lub elektrycznej. Jedną z inwazyjnych metod leczenia AF jest technika ablacji, która w Polsce jest stosowana od lat 2000. Ma ona na celu likwidację ektopowych ognisk, w których dochodzi do generowania nieprawidłowych impulsów. Procedura ta polega na wprowadzeniu cewnika do jam serca i destrukcję rejonu odpowiedzialnego za powstawanie patologicznych pobudzeń. Obszar ten z czasem fizjologicznie zastępowany jest blizną łącznotkankową. Aktualne techniki takie jak termoablacja i krioablacja istotnie zmniejszają ryzyko nawrotów AF, hospitalizacji, a także wystąpienia poważnych powikłań zagrażających życiu m.in. udar niedokrwienny. Pomimo redukcji wielu czynników ryzyka, techniki ablacji stale związane są z występowaniem powikłań w postaci krwawień czy porażenia nerwu przeponowego. Poza klasycznymi formami ablacji, rozwijane są nowe metody takie jak ablacja polem pulsacyjnym czy nietermiczna elektroporacja, których celem jest przede wszystkim zwiększenie skuteczności zabiegu oraz minimalizowanie powikłań. Niniejszy przegląd przedstawia porównanie najczęściej wykorzystywanych technik ablacji oraz ich skuteczności.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, krioablacja, ablacja prądem o częstotliwości radiowej

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular tachyarrhythmia and its treatment has so far consisted of reducing risk factors through lifestyle changes and pharmacological or electrical cardioversion. One of the invasive method of treating AF is the ablation technique, which has been used in Poland since the 2000s. The aim is to eliminate ectopic foci where abnormal impulses are generated. During the procedure, a catheter is inserted into the ventricles and the area responsible for generating the abnormal impulses is destroyed. This area is physiologically replaced over time by a connective tissue scar. Current techniques such as thermoablation and

cryoablation significantly reduce the risk of recurrent atrial fibrillation, hospitalisation and serious life-threatening complications such as ischaemic stroke. Despite the reduction of many risk factors, ablation techniques are still associated with the occurrence of complications such as bleeding or phrenic nerve palsy. In addition to classical forms of ablation, new methods such as pulsed field ablation or non-thermal electroporation are being developed with the primary aim of increasing the efficacy of the procedure and minimising complications. This review provides a comparison of the most commonly used ablation techniques and their effectiveness.

Keywords: atrial fibrillation, cryoablation, radiofrequency ablation

WSTĘP

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation; AF) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową. Dotychczas podstawowym leczeniem były farmakoterapia, kontrola rytmu serca oraz kardiowersja farmakologiczna lub elektryczna. Odkrycia oparte na wieloletnich badaniach nad patomechanizmem migotania przedsionków oraz rozwój chirurgii małoinwazyjnej umożliwiły wprowadzenie techniki przecewnikowej do długoterminowego leczenia AF. Zabiegi ablacji, które są stosowane w Polsce od lat 2000, a obecnie stały się leczeniem pierwszego rzutu, okazały się wysoce skuteczne. Badania wskazują, iż liczba nawrotów AF u pacjentów poddanych ablacji zmniejszyła się. W tym przeglądzie porównamy najczęściej wykorzystywane techniki ablacji i ich wpływ na nawrót epizodów migotania.

EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, iż migotanie przedsionków dotyka ponad 50 milionów ludzi na całym świecie, a zachorowalność na nie w ciągu życia wynosi 15-40% w zależności od pochodzenia [1]. W USA od 3 do 6 mln ludzi choruje na AF, a liczba ta może ulec nawet potrojeniu do 2050 r [2]. W Europie w 2010 r. ok 9mln osób powyżej 55 r.ż. chorowało na AF. Szacuje się, iż liczba ta może ulec podwojeniu do 2060 r. Wpływają na to stres, siedzący tryb życia, spożywanie alkoholu, wzrost chorób cywilizacyjnych, starzenie się populacji i zwiększona długość życia oraz rozwój diagnostyki. AF zwiększa ryzyko rozwoju takich schorzeń jak: zaburzenia funkcji poznawczych i demencja, niewydolność serca, choroba wieńcowa czy przewlekła niewydolność nerek. Wiąże się to ze zwiększonym nawet dwukrotnie ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu czy nagłego zgonu sercowego [3].

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka rozwoju AF można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne [4]. Do najistotniejszych czynników modyfikowalnych należą aktywność fizyczna, spożywanie alkoholu, nadciśnienie, palenie papierosów, BMI oraz cukrzyca [5]. Płeć, wiek, wzrost, rasa oraz predyspozycje genetyczne są najważniejszymi niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka istotnie przyczyniającymi się do rozwoju AF. Takie schorzenia jak niewydolność serca, choroba wieńcowa, wady zastawkowe, choroby tarczycy, sepsa czy operacje kardiochirurgiczne to patologie o podłożu wieloczynnikowym, które istotnie zwiększają ryzyko rozwoju AF poprzez różne mechanizmy patofizjologiczne. Niewydolność serca, choroba wieńcowa oraz wady zastawkowe, szczególnie stenoza i niedomykalność mitralna, prowadzą do przebudowy strukturalnej przedsionków, co może prowadzić do zaburzeń w obrębie układu przewodzącego i generować AF. Sepsa oraz operacje kardiochirurgiczne indukują silną odpowiedź zapalną co również sprzyja generowaniu zaburzeń przewodzenia i zwiększa ryzyko arytmii. Wczesna diagnostyka tych schorzeń oraz leczenie mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia AF [6, 7].

Klasyfikacja AF

Najnowsze wytyczne ACC/AHA/ACCP/HRS dotyczące diagnostyki i postępowania u chorych z migotaniem przedsionków z 2023 r. zmieniły postrzeganie AF jako choroby o określonym czasie trwania. Wprowadzono klasyfikację, która zobrazowała migotanie przedsionków jako wieloetapowy proces, który na każdym etapie wymaga działań. Wyróżnia ona następujące etapy schorzenia: (1) „At risk for AF”, (2) „pre-AF”, (3) „AF” oraz (4) „Permanent AF”. Do pierwszego etapu należą osoby z czynnikami ryzyka, u których istotna jest modyfikacja czynników ryzyka oraz zmiana stylu życia. Drugi etap obejmuje pacjentów, u których zaobserwowano strukturalne lub elektryczne zmiany świadczące o większej predyspozycji do AF tj. powiększenie przedsionków, obecność rytmów przedsionkowych czy epizody częstoskurczu przedsionkowego. W tej grupie pacjentów należy wprowadzić szczególny nadzór. Trzeci etap jest podzielony na 4 podtypy na: 3A napadowe (przerywane, które trwa krócej niż 7dni), 3B przetrwałe (ciągłe, utrzymuje się dłużej niż przez 7dni i wymaga interwencji), 3C długotrwałe przetrwałe (utrzymujące się ponad 12 miesięcy) oraz 3D - skuteczna ablacja AF (brak incydentów AF po przezskórnej lub chirurgicznej interwencji). Czwarty etap

to sytuacja, w której pacjent po konsultacji z lekarzem nie podejmuje dalszych prób przywrócenia rytmu zatokowego [1].

Patomechanizm AF

W prawidłowym rytmie zatokowym, impuls generowany jest przez węzeł zatokowo-przedsionkowy i przewodzony przez węzeł przedsionkowo-komorowy do komór. AF jest chaotycznym, nieregularnym, niesynchronizowanym, przyspieszonym rytmem spowodowanym zaburzeniami wytwarzania impulsów i/lub ich przewodzenia [1]. Przyczyną tych zaburzeń mogą być zmiany strukturalne i czynnościowe na poziomie komórkowym, spowodowane występowaniem chorób współistniejących, które uszkadzają zdrową tkankę [2]. Inną przyczyną zaburzeń przewodnictwa w obrębie przedsionków są dodatkowe impulsy generowane przez ogniska ektopowe, które najczęściej lokalizują się w ujściu żył płucnych. Kluczową rolę odgrywają w tym rękawy mięśniowe żył płucnych (PVs, pulmonary veins), które zbudowane są z komórek zdolnych do generowania impulsów. Powyższe zmiany mogą prowadzić do niekontrolowanego przewodzenia pobudzeń do przedsionków i zjawiska reentry, które doprowadza do AF [3]. Poznanie roli PVs w patomechanizmie migotania przedsionków, stało się impulsem do rozpoczęcia zabiegów przezcewnikowych izolacji żył płucnych (*PVI, pulmonary vein isolation*), w celu leczenia AF.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Według najnowszych wytycznych ACC/AHA/ACCP/HRS z 2023 r. dotyczących postępowania w AF początkowo u chorych z AF należy wprowadzić zmiany stylu życia i modyfikację czynników ryzyka. W przypadku nieskuteczności takiego postępowania należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Podstawowym celem farmakoterapii u pacjentów stabilnych hemodynamicznie jest przywrócenie rytmu zatokowego za pomocą leków antyarytmicznych (ADT, *antiarrhythmic drug therapy*), takich jak propafenon lub amiodaron czy też kontrola częstości rytmu serca za pomocą takich leków jak bisoprolol, metoprolol, nebiwolol, werapamil, diltiazem lub digoksyna. W przypadku pacjentów niestabilnych hemodynamicznie należy w pierwszym rzędzie zastosować kardiowersję elektryczną [1,4].

AF prowadzi do zaburzenia funkcji przedsionków i ich hipokinezy, co sprzyja występowaniu zastoju krwi i powstawaniu skrzeplin umiejscowionych przede

wszystkim w uszkach przedsionków. Szczególne znaczenie mają skrzepliny w obrębie lewego przedsionka, które po przedostaniu się do tętnic mózgowych i tętnic obwodowych stają się przyczyną incydentów zakrzepowo-zatorowych [5]. Podstawową terapią prewencyjną, szczególnie w kontekście profilaktyki udaru mózgu, jest doustne leczenie antykoagulantami (*DOACs*, *direct oral anticoagulants*) [6]. W zależności od liczby punktów uzyskanych w tych skalach oraz obrazu klinicznego u konkretnego pacjenta, lekarz zaleca odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe, które jest zawsze kompromisem pomiędzy ryzykiem zatorów i krwawień [1].

ZABIEG ABLACJI

Pierwsze zabiegi ablacji wykonywane pod koniec XX wieku wiązały się z dużą skutecznością w leczeniu nawrotów arytmii nadkomorowych u pacjentów z AF [7,8]. Na przestrzeni lat techniki ablacji ulegały stopniowym modyfikacjom i udoskonaleniom zarówno w zakresie technik cewnikowania naczyń, mapowania układu przewodzącego serca oraz metod usuwania ektopowych ognisk, będących podłożem AF [7]. Poza klasycznymi formami ablacji wprowadzane są nowe metody, które mają na celu zwiększenie skuteczności zabiegu, skrócenie czasu trwania procedury oraz zmniejszenie narażenia pacjenta na promieniowanie i powikłania. W trakcie badań są metody wykorzystujące pole pulsacyjne tj. elektroporacja w polu pulsacyjnym (PFA, *pulsed field electroporation*) [9].

Zabieg ablacji w leczeniu AF ma na celu trwałe uszkodzenie obszaru, w którym dochodzi do generowania nieprawidłowych impulsów. Zabieg ten musi być wykonany bardzo precyzyjnie, by skutecznie zlikwidować ektopowe ognisko arytmii, a przy tym nie uszkodzić znacznego obszaru komórek i nie doprowadzić do powikłań [10]. Obecnie klasyczną formą ablacji jest ablacja prądem o częstotliwości radiowej (*RF*, *radiofrequency*), w której wykorzystuje się energię ciepłą wygenerowaną przez prąd oraz krioablacja, polegająca na zamrożeniu określonych obszarów mięśnia sercowego. Wytyczne ACC/AHA/ACCP/HRS dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków z 2023 r. rekomendują ablację jako wysoce skuteczną (klasa 1A) terapię u chorych lekoopornym AF, z trzepotaniem przedsionków w celu łagodzenia objawów czy u wybranych chorych w celu kontroli rytmu [1]. Badania wskazują, iż wcześniejsze wykonanie procedury ablacji związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotów arytmii [11,12] oraz *diagnosis-to-ablation time* (DAT). U pacjentów poddanych ablacji w okresie pierwszego roku od rozpoznania ryzyko ponownej arytmii wynosiło 36%, a u chorych poddanych ablacji w okresie dłuższym niż rok od rozpoznania zwiększało się

do 49% [11 or diagnosis-to-ablation time (DAT)]. Należy podkreślić, że koszty procedury ablacji są na ogół mniejsze niż koszty wieloletniego nieskutecznego leczenia farmakologicznego, które wiąże się z licznymi hospitalizacjami i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [13].

Przebieg zabiegu ablacji PVI

Zabieg ablacji polega na nakłuciu żyły udowej i wprowadzeniu cewnika zakończonego elektrodą do prawego przedsionka i komory. Elektroda rejestruje pobudzenia w obrębie układu przewodzącego. Dzięki temu oraz precyzyjnemu manewrowaniu cewnikiem, możliwe jest zobrazowanie dróg pobudzeń, zarówno fizjologicznych jak i patologicznych. Obecnie istnieją urządzenia umożliwiające mapowanie 3D jam serca. Umożliwia to precyzyjną analizę szlaków przewodzenia co pozwala na sporządzenie zapisów elektrokardiograficznych (EKG) z wielu ognisk. Następnym etapem jest wprowadzenie cewnika przez przegrodę międzyprzedsionkową do lewego przedsionka. Obszar, w którym dochodzi do patologicznego powstawania pobudzeń jest identyfikowany, niszczone i po pewnym czasie fizjologicznie zastępowany blizną łącznotkankową. Wówczas miejsce to nie jest zdolne do generowania impulsów. Cały przebieg zabiegu jest monitorowany w oparciu o fluoroskopię oraz liczne zapisy EKG [14,15].

ABLACJA RF, A ADT

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej jest najczęstszą formą termoablacji. Była pierwszą techniką przezcewnikowej PVI. Ablacja prądem RF wykorzystuje prąd o wysokiej częstotliwości (500-750Hz), który powoduje wytworzenie temperatury sięgającej nawet 100 °C. Najczęściej stosuje się częstotliwości prowadzące do uzyskania optymalnej temperatury w zakresie 50-60 °C, przy której dochodzi do martwicy tkanek [16].

Liczne metaanalizy i badania kliniczne wykazały wyższość techniki RF ablacji nad doustnym leczeniem antyarytmicznym u pacjentów z napadowym lub przewlekłym AF [17-24]. Podczas przeglądu literatury skupiliśmy się na 4 punktach końcowych leczenia AF metodą ablacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena nawrotu arytmii u pacjentów, u których zdiagnozowano AF. Wyniki zamieszczone w Tabeli 1. jednoznacznie sugerują, iż ryzyko nawrotu arytmii u pacjentów poddanych zabiegowi ablacji jest niższe niż u pacjentów leczonych farmakologicznie [17–22]. Wskaźnik RR (*relative risk*) w przedziale 0,38-0,64

Tabela 1. Publikacje oparte na obserwacji pacjentów w okresie 1-3 letnim [17–22]

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik redukcji/procent hospitalizacji pacjentów z powodu nawrotu AF po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik redukcji/procent powolnych powikłań u pacjentów po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu ablacji RF i ADT
Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.	(RR: 0,62; 95% CI, 0,51-0,74; P < .001; I2 = 40%)	(RR: 0,32; 95% CI, 0,19-0,53; P < .001)	(RR: 1,52; 95% CI, 0,81-2,85; P = .19)	(RR: 0,76; 95% CI, 0,17-3,34; P = .72)
Mao YJ, Wang H, Chen JX, Huang PF. Meta-analysis of medical management versus catheter ablation for atrial fibrillation.	(RR: 0,38; 95% CI: 0,30 do 0,49, P < 0,00001; I2= 76%)	(RR: 0,61; 95% CI: 0,46 to 0,81, P = 0,0006; I2=77%)	Brak danych	(RR: 0,72; 95% CI: 0,57 to 0,90, P = 0,005; I2= 0)
Monahan KH, Bunch TJ, Mark DB, et al. Influence of atrial fibrillation type on outcomes of ablation vs. drug therapy: results from CABANA.	(RR: 0,49 (95% CI: 0,39, 0,62), 0,53 (95% CI: 0,43, 0,65), 0,64 (95% CI: 0,41, 1,00))	(RR: 0,67 (95% CI: 0,56, 0,81), 0,86 (95% CI: 0,74, 1,01), 1,64 (95% CI: 1,13, 2,40) (P-value <0,001))	(RR:0,81 (95% CI: 0,50, 1,30), 0,83 (95% CI: 0,56, 1,22), 0,93 (95% CI: 0,36, 2,44) (P-value = 0,96))	(0,81 (0,45, 1,47), 0,86 (0,53, 1,40), 0,67 (0,23, 1,93) (P-value = 0,91))
Kheshti F, Abdollahifard S, Hossainpour A, Bazrafshan M, Attar A. Ablation versus medical therapy for patients with atrial fibrillation: An updated meta-analysis.	(RR: 0,46, [0,39–0,54], I2: 84%, p < .01)	(RR: 0,43, [0,27–0,67], I2: 87%, p < .01)	(RR: 0,62, [0,37–1,04], I2: 0%, p = .57)	(RR: 0,71, [0,57–0,88], I2: 0%, p = .78)

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik redukcji/procent hospitalizacji pacjentów z powodu nawrotu AF po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik redukcji/procent powaznych powikłań u pacjentów po zabiegu ablacji RF i ADT	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu ablacji RF i ADT
Chander S, Kumari R, Luhana S, et al. Antiarrhythmic drug therapy and catheter ablation in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.	(RR = 0.44, 95%CI (0.33, 0.59), $P < 0.00001$)	(RR = 0.44, 95%CI (0.23, 0.82), $P = 0.009$)	(RR = 1.30, 95%CI (0.83, 2.05), $P = 0.24$)	(RR = 0.78, 95%CI (0.58, 1.05), $P = 0.10$)
Waranugraha Y, Tsai C.T, Lin L.Y. Index-Guided High-Power Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis Study.	Brak danych	Brak danych	(RR = 0.60; 95% CI = 0.10 to 3.76; $p = 0.58$); (RR = 0.64; 95% CI = 0.18 to 2.26; $p = 0.48$); (RR = 0.63; 95% CI = 0.21 to 1.84; $p = 0.39$)	Brak danych
Elsayed M, Abdelfattah OM, Sayed A, et al. Bayesian network meta-analysis comparing cryoablation, radiofrequency ablation, and antiarrhythmic drugs as initial therapies for atrial fibrillation.	(OR of 0.31; 95% CrI of 0.1–0.71; $p = 0.006$)	(OR of 0.08; 95% CrI of 0.01 to 0.99; $p = 0.043$)	(OR: 1.45; 95% CrI: 0.67–3.23; $p = 0.829$)	Brak danych

HR (hazard ratio): współczynnik ryzyka; OR (odds ratio): iloraz szans; RR (relative risk): ryzyko względne; CI/CrI: przedział ufności; P: prawdopodobieństwo zdarzenia; p: wartość statystyczna

wskazuje na istotną redukcję ryzyka. Badanie kliniczne ATTEST oraz CABANA również dostarczają danych o znaczącej redukcji nawrotów AF [19,23,24].

Drugorzędowym punktem końcowym obserwacji były ryzyko hospitalizacji po zabiegu ablacji, ryzyko wystąpienia poważnych powikłań (udar, krwawienie, incydenty sercowo-naczyniowe) oraz śmiertelność u pacjentów z AF poddanych zabiegowi ablacji oraz leczonych ADT. Dane w większości wskazują na istotny spadek hospitalizacji u pacjentów po zabiegu ablacji. Jednakże, wskaźnik redukcji RR w przedziale 0,32-1,64 niejednoznacznie opisuje pozytywny wpływ ablacji na ryzyko hospitalizacji. Ryzyko wystąpienia powikłań oraz śmiertelność były podobne w obu grupach, a opisane różnice nie były istotne statystycznie [17–20,22].

Badania porównujące technikę ablacji RF z wykorzystaniem prądu o wysokiej częstotliwości w krótkim czasie z techniką prądu konwencjonalnego wykazały znaczną przewagę pierwszej techniki w zakresie bezpieczeństwa. Wizała się ona z krótszym czasem ogniskowej ablacji, całkowitego zabiegu oraz napromieniowania pacjenta. Dane nie wskazały na zwiększone ryzyko powikłań. Technika ta wymaga dalszych badań, dzięki którym może zastąpić konwencjonalną RF ablację w niedalekiej przyszłości [25–29].

Krioablacja, a ADT

Krioablacja jest drugą co do częstości metodą przezcewnikowego leczenia AF. Początkowo była głównie wykorzystywana do leczenia arytmii u dzieci. Można wyróżnić krioablację punktową, w tej chwili rzadziej spotykaną oraz krioablację balonową, która jest częściej stosowana w praktyce. Polega ona na wprowadzeniu do ujścia żył płucnych balonu, po czym doprężeniu go w celu całkowitej okluzji i jak najdokładniejszego przylegania do ściany. Następnie cewnikiem wprowadzany jest podtlenek azotu, który obniża temperaturę wokół tkanki poniżej -50°C . W takich warunkach tkanki ulegają martwicy, a ekstopowe ogniska przewodzenia obumierają [30,31].

Krioablacja wiąże się z niskim ryzykiem nawrotów arytmii, hospitalizacji, powikłań oraz zgonów u osób z AF. Liczne badania, których wyniki przedstawia Tabela 2 udowodniły, że technika ta istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu AF. Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności krioablacji była ocena ryzyka ponownych incydentów arytmii. Wskaźnik redukcji RR w przedziale 0,34-0,65 świadczy o wysoce skutecznej redukcji [32–36]. Ponadto badanie EARLY-AF również przyniosło podobne wyniki redukcji nawrotów AF z $\text{HR} = 0.48$ (CI:95%, 0.35 to 0.66; $P < 0.001$) [37].

Tabela 2. Publikacje oparte na obserwacji pacjentów w okresie 1-3 letnim [32–36]

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik redukcji/procent hospitalizacji pacjentów z powodu nawrotu AF po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik redukcji/procent poważnych powikłań u pacjentów po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu krioabblacji i ADT
Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy	(RR: 0.34; 95% CI, 0.15 to 0.75)	Brak danych	Grupa abblacji - 11% v grupa ADT - 23,5%	Brak danych
Imberti JF, Ding WY, Kotalezyk A, et al. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.	(RR: 0.64, 95% CI 0.51 to 0.80, $p<0.01$)	(RR:0.65, 0.48 to 0.89, $p<0.01$)	(RR:0.87, 0.58 to 1.30, $p=0.49$)	Brak danych
Deshpande R, AlKhadra Y, Singanallur P, Botchway A, Labedi M. Outcomes of catheter ablation versus antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis	(OR 0.25; [95% CI, 0.18–0.36]; $p<0.001$; $I^2=76\%$)	(OR 0.28; [95%CI, 0.19–0.41]; $p<0.00$; $I^2=0\%$)	(OR 1.35, [95% CI 0.67, 2.70], $p=0.40$, $I^2=0\%$) (krwawienia); (OR 0.90, [95% CI, 0.59–1.37], $p=0.62$, $I^2=0\%$) (udar)	(OR 0.75; [95% CI, 0.55–1.03]; $p=0.072$; $I^2=0\%$)
Liu Z, Yang Z, Lu Y, Wang H, Zou C. Short-term and long-term effects of cryoballoon ablation versus antiarrhythmic drug therapy as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis.	RR = 0.59, 95% CI = 0.49–0.71, $p<.05$	RR = 0.29, 95% CI = 0.15–0.58, $p<.05$, $I^2=0\%$	(RR = 0.57, 95% CI = 0.30–1.08, $p<.05$)	Brak danych

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik redukcji/procent hospitalizacji pacjentów z powodu nawrotu AF po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik redukcji/procent poważnych powikłań u pacjentów po zabiegu krioabblacji i ADT	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu krioabblacji i ADT
Song W, Lv T, Zhang N, Li G, Tse G, Liu T. Long-term efficacy and safety of cryoballoon ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis.	(OR of 0.35; 95% CrI: 0.06–1.96; $p = 0.099$)	(OR of 0.31; 95% CrI: 0.06–1.80; $p = 0.185$)	(OR: 0.77; 95% CrI: 0.44–1.39; $p = 0.188$)	Brak danych
Elsayed M, Abdelfattah OM, Sayed A, et al. Bayesian network meta-analysis comparing cryoablation, radiofrequency ablation, and antiarrhythmic drugs as initial therapies for atrial fibrillation.	(OR of 0.39; 95% CrI of 0.16–1.00; $p = 0.018$)	(OR of 0.31; 95% CrI: 0.06–1.80; $p = 0.185$)	(OR: 0.77; 95% CrI: 0.44–1.39; $p = 0.188$)	Brak danych

HR (hazard ratio): współczynnik ryzyka; OR (odds ratio): iloraz szans; RR (relative risk): ryzyko względne; CI/CrI: przedział ufności; P: prawdopodobieństwo zdarzenia; p: wartość statystyczna

Drugorzędowym punktem końcowym badań była częstość występowania powikłań, hospitalizacji oraz śmiertelności. Wyniki dotyczące częstości występowania drugorzędowego punktu końcowego nie są jednoznaczne. W większości badań zaobserwowano istotny spadek ryzyka hospitalizacji oraz powikłań u chorych poddanych krioabłacji [32–36]. Wskaźnik śmiertelności u chorych po zabiegu abłacji oscylował na podobnym poziomie względem chorych leczonych terapią ADT [34].

Porównanie abłacji RF i krioabłacji

Zarówno abłacja RF jak i krioabłacja znacznie zmniejsza ryzyko nawrotów AF. Pomimo minimalnych różnic między technikami [38–45] warranting an updated comparison. We sought to evaluate the efficacy and safety of CBA–2nd generation (CBA–2G], należy zwrócić uwagę na istotny wzrost występowania poważnego powikłania w grupie krioabłacji, który nie był obserwowany w grupie RF, jakim jest porażenie nerwu przeponowego. Wysoki wskaźnik OR (Iloraz Szans; *odds ratio*): 10,7 niekorzystnie wpływa na obraz tej techniki [38,41] warranting an updated comparison. We sought to evaluate the efficacy and safety of CBA–2nd generation (CBA–2G]. Z drugiej strony czas zabiegu metodą krioabłacji jest krótszy oraz narażenie pacjenta na promieniowanie fluoroskopii mniejsze [41,43].

Przeprowadzono badania, w których wykorzystywano obie techniki jednocześnie w leczeniu AF. Jednoczesowe zastosowanie łączonej techniki abłacji RF i krioabłacji charakteryzowało się znacznie lepszymi wynikami (współczynnik nawrotów 14%) względem izolowanych abłacji RF lub krioabłacji (współczynnik nawrotów 34,5%) [49,50]. Powyższe potwierdza istotną przewagę techniki łączonej nad dotychczas stosowanymi technikami izolowanymi, co przyczynia się do redukcji prawdopodobieństwa konieczności kolejnej interwencji kardiologicznej u chorych z nawrotowym AF.

Wyzwania i przyszłość procedury abłacji

Nowoczesne techniki abłacji tj. abłacja pulsacyjna czy nietermiczna elektroporacja są przyszłością leczenia AF. Ciągły rozwój w medycynie i opracowywanie nowych technologii prowadzą zwiększenia skuteczności abłacji i zmniejszenie związanych z nią powikłań. Obecne badania nad techniką pulsacyjną [46–51] dają pozytywne wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zabiegu. Istotne

Tabela 3. Publikacje oparte na obserwacji pacjentów w okresie 1-3 letnim [38–45]

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu krioab- lacji i RF	Wskaźnik redukcji/procent poważnych powikłań u pacjentów po zabiegu krioab- lacji i RF	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu krioab- lacji i RF
Ravi V, Poudyal A, Pulipati P, et al. A systematic review and meta-analysis comparing second-generation cryoballoon and contact force radiofrequency ablation for initial ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation.	(OR: 0,96; 95% CI: 0,78–1,18; $p = .67$)	(OR: 10,7; 95% CI: 5,85–19,55; $p < .001$) (porażenie n. przęponowego)	(OR: 1,41; 95% CI: 0,51–3,94; $p = .51$)
Wang Y, Wang W, Yao J, Chen L, Yi S. Second-generation cryoballoon vs. contact-force sensing radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials.	(OR = 0,93; 95%CI = 0,56-1,54; $P = 0,79$; $I^2 = 48\%$).	(RD=0,0; 95%CI = -0,04–0,03; $P = 0,87$; $I^2 = 47\%$)	Brak danych
Liu XH, Gao XF, Jin CL, Chen CF, Chen B, Xu YZ. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis.	(RR, 0,73; 95% CI, 0,50–1,06; $P = 0,1$; $I^2 = 9\%$)	(RR, 0,91; 95% CI, 0,52–1,59; $P = 0,74$; $I^2 = 0\%$)	Brak danych
Kim JA, Chelu MG. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.	(HR 0,93, 95% CI 0,80-1,08)	(RR 1,05, 95% CI 0,73-1,53, I^2 0%)	Brak danych
Ullah W, Johnson D, Nair AS, et al. Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs as First-Line Therapy for Treatment-Naive Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.	(RR 0,54, 95% CI 0,39 do 0,75)	(RR 0,71, 95% CI 0,28 do 1,80)	(RR 0,71, 95% CI 0,28 do 1,80)

Autorzy i tytuł publikacji	Wskaźnik redukcji/procent nawrotów arytmii u pacjentów po zabiegu krioab- lacji i RF	Wskaźnik redukcji/procent poważnych powikłań u pacjentów po zabiegu krioab- lacji i RF	Wskaźnik/procent śmiertelności po zabiegu krioab- lacji i RF
Lin L, Huang Y, Huang Q, Yu F, Mao Y. Meta-analysis of high-power short-dura- tion versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation.	(OR 0,90; 95% CI, 0,71-1,16; p = .42; I2 = 18%)	(OR 0,65; 95% CI, 0,38-1,12; p = .12; I2 = 0%)	Brak danych
Mao YJ, Ai LJ, Cai YH, et al. Indirect Comparison of Cryoablation and Ra- diofrequency Ablation as Initial Therapy for Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	OR 0,993, 95% CI: 0,602-1,638)	(OR 1,474, 95% CI: 0,404-5,376)	Brak danych
Fong KY, Zhao JJ, Chan YH, Wang Y, Yeo C, Tan VH. Ablation therapies for paroxysmal atrial fibrillation: A system- atic review and patient-level network meta-analysis.	(95% CI=0,25-0,48) dla CBA, 0,34 (95% CI=0,25-0,47) dla RFA, 0,14 (95% CI=0,07-0...)30) dla CBA + RFA)	Brak danych	Brak danych

HR (hazard ratio): współczynnik ryzyka; OR (odds ratio): iloraz szans; RR (relative risk): ryzyko względne; CI/CrI: przedział ufności; P: prawdopodobieństwo zdarzenia; p: wartość statystyczna

znaczenie ma również rozwój technik mapowania [52,53] pulmonary vein reconnection (PVR), odkrywanie nowych ekstopowych ognisk arytmii i identyfikacja substratów ablacji [54,55]. Takie działania prowadzą do indywidualizacji leczenia.

DYSKUSJA

Wyniki porównujące ablację z ADT jednoznacznie wskazują na istotną redukcję nawrotów AF po zabiegu. Ponadto zmniejszony odsetek poważnych incydentów zagrażających życiu oraz hospitalizacji korzystniej przemawia za wyborem tej procedury jako podstawowej terapii u wybranych chorych z AF. Ze względu na powszechny dostęp do farmakoterapii, leczenie lekami antyarytmicznymi jest skuteczną formą. Jednakże w momencie wyczerpania możliwości leczniczych, powinno się rozważyć techniki ablacji. Cechują się wysoką skutecznością, a ciągły rozwój technologii sprawia, iż stają się one bezpieczniejsze dla pacjentów [17-22,32-36].

Krioabłacja oraz abłacja RF w jednakowym stopniu zmniejszają ryzyko nawrotów, wystąpienie poważnych incydentów zagrażających życiu i hospitalizacji. Porównując te dwie metody, należy zwrócić uwagę na czas procedury i narażenie pacjenta na promieniowanie. W tym przypadku wybór techniki krioabłacji wiąże się z lepszymi rezultatami. Jednakże ta technika cechuje się z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnego powikłania, jakim jest porażenie nerwu przeponowego. Na tym etapie nie można jednoznacznie określić, która z technik jest znacząco lepsza. Ciągły rozwój technologii i edukacja personelu wykonującego zabieg wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa i skuteczności obu technik [38-45].

WNIOSKI

Obecne techniki ablacji istotnie zmniejszają ryzyko nawrotów AF oraz ryzyko hospitalizacji. Zabieg zmniejsza ryzyko poważnych powikłań zagrażających życiu w postaci udaru niedokrwinnego czy zgonu. W szczególnych przypadkach pacjentów, abłacja jest wybierana jako leczenie pierwszego wyboru zamiast leczenia farmakologicznego. Techniki ablacji jako zabiegi inwazyjne wiążą się z występowaniem powikłań, jednakże ciągły rozwój umiejętności personelu medycznego oraz technologii prowadzą do zwiększenia skuteczności zabiegu oraz zmniejszenia ryzyka powikłań.

REFERENCJE

1. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1). doi:10.1161/CIR.0000000000001193
2. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(1):153-165. doi:10.1111/jce.15759
3. Chen S, Chen Y, Yeh H, Tai C, Chen Y, Lin C. Pathophysiology of the Pulmonary Vein as an Atrial Fibrillation Initiator: From Bench to Clinic. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7p2):1576-1582. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00235.x
4. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(19):1932-1948. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.337
5. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. doi:10.1056/NEJMoa2019422
6. Chyou JY, Barkoudah E, Dukes JW, et al. Atrial Fibrillation Occurring During Acute Hospitalization: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(15). doi:10.1161/CIR.0000000000001133
7. Anselmino M, D'Ascenzo F, Amoroso G, Ferraris F, Gaita F. History of transcatheter atrial fibrillation ablation: *J Cardiovasc Med*. 2012;13(1):1-8. doi:10.2459/JCM.0b013e32834ead59
8. Scheinman MM. The first ablation. *Heart Rhythm*. 2024;21(5):519-520. doi:10.1016/j.hrthm.2024.02.058
9. Ward RC, DeSimone CV. Pulsed field electroporation for pulmonary vein isolation—continued innovation to improve our atrial fibrillation armamentarium. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;66(7):1541-1543. doi:10.1007/s10840-022-01418-3

10. Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Klein N, Metze M, Neef M. Geschichte der Katheterablation. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2019;30(4):325-329. doi:10.1007/s00399-019-00661-y
11. Chew DS, Black-Maier E, Loring Z, et al. Diagnosis-to-Ablation Time and Recurrence of Atrial Fibrillation Following Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008128. doi:10.1161/CIRCEP.119.008128
12. Razzack AA, Lak HM, Pothuru S, et al. Efficacy and Safety of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as Initial Therapy for Management of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(3):112. doi:10.31083/j.rcm2303112
13. Chew DS, Li Y, Cowper PA, et al. Cost-Effectiveness of Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;146(7):535-547. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058575
14. Duncker D, Sommer P, Busch S, et al. Punktionstechniken in der invasiven Elektrophysiologie. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2021;32(2):274-284. doi:10.1007/s00399-021-00761-8
15. Iden L, Busch S, Steven D, et al. Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablation. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2021;32(3):395-405. doi:10.1007/s00399-021-00794-z
16. El Baba M, Sabayon D, Refaat M. Radiofrequency Catheter Ablation: How to Manage and Prevent Collateral Damage? *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020;11(9)::4234-4240. doi:10.19102/icrm.2020.110901
17. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6):697. doi:10.1001/jamacardio.2021.0852
18. Mao Y jun, Wang H, Chen J xing, Huang P fang. Meta-analysis of medical management versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):419. doi:10.31083/j.rcm.2020.03.60

19. Monahan KH, Bunch TJ, Mark DB, et al. Influence of atrial fibrillation type on outcomes of ablation vs. drug therapy: results from CABANA. *Europace*. 2022;24(9):1430-1440. doi:10.1093/europace/euac055
20. Kheshti F, Abdollahifard S, Hosseinpour A, Bazrafshan M, Attar A. Ablation versus medical therapy for patients with atrial fibrillation: An updated meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(2):e24184. doi:10.1002/clc.24184
21. Chander S, Kumari R, Luhana S, et al. Antiarrhythmic drug therapy and catheter ablation in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):321. doi:10.1186/s12872-024-03983-z
22. Waranugraha Y, Tsai CT, Lin LY. Index-Guided High-Power Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(11):1397-1414. doi:10.1007/s11886-023-01968-6
23. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3105-3118. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.065
24. Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *EP Eur*. 2021;23(3):362-369a. doi:10.1093/europace/euaa298
25. Xu M, Yang Y, Zhang D, Jiang W. Meta-analysis of high power short duration in atrial fibrillation ablation – a superior efficient ablation strategy. *Acta Cardiol*. 2022;77(1):14-32. doi:10.1080/00015385.2021.1939512
26. Department of Cardiology, Sri Jayadeva Institute of Cardiovascular Sciences and Research, Bangalore-India, Khanra D, et al. Meta-analysis comparing outcomes of high-power short-duration and low-power long-duration radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(1):2-14. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.243

27. Cui L, Chu Y, Han Y, Dong S. Comparison of higher-power and conventional power ablation of atrial fibrillation using contact force-sensing catheters: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;62(1):1-7. doi:10.1007/s10840-021-00975-3
28. Kewcharoen J, Techorueangwiwat C, Kanitsoraphan C, et al. High-power short duration and low-power long duration in atrial fibrillation ablation: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(1):71-82. doi:10.1111/jce.14806
29. Joza J, Nair GM, Birnie DH, et al. High-power short-duration versus low-power long-duration ablation for pulmonary vein isolation: A substudy of the AWARE randomized controlled trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35(1):136-145. doi:10.1111/jce.16123
30. Andrade JG. Cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm O2.* 2020;1(1):44-58. doi:10.1016/j.hroo.2020.02.004
31. Yacoub M, Sheppard RC. Cryoballoon Pulmonary Vein Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2025. Accessed February 6, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534804/>
32. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med.* 2023;388(2):105-116. doi:10.1056/NEJMoa2212540
33. Imberti JF, Ding WY, Kotalczyk A, et al. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021;107(20):1630-1636. doi:10.1136/heartjnl-2021-319496
34. Deshpande R, AlKhadra Y, Singanallur P, Botchway A, Labedi M. Outcomes of catheter ablation versus antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(3):773-802. doi:10.1007/s10840-022-01365-z
35. Liu Z, Yang Z, Lu Y, Wang H, Zou C. Short-term and long-term effects of cryoballoon ablation versus antiarrhythmic drug therapy as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(10):1146-1153. doi:10.1002/clc.24092

36. Song W, Lv T, Zhang N, Li G, Tse G, Liu T. Long-term efficacy and safety of cryoballoon ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024;47(1):49-57. doi:10.1111/pace.14881
37. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):305-315. doi:10.1056/NEJMoa2029980
38. Ravi V, Poudyal A, Pulipati P, et al. A systematic review and meta-analysis comparing second-generation cryoballoon and contact force radiofrequency ablation for initial ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(10):2559-2571. doi:10.1111/jce.14676
39. Wang Y, Wang W, Yao J, Chen L, Yi S. Second-generation cryoballoon vs. contact-force sensing radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;60(1):9-19. doi:10.1007/s10840-020-00893-w
40. Liu XH, Gao XF, Jin CL, Chen CF, Chen B, Xu YZ. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2020;78(1):20-29. doi:10.33963/KP.15048
41. Kim JA, Chelu MG. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* Published online September 12, 2022. doi:10.1007/s10840-022-01369-9
42. Ullah W, Johnson D, Nair AS, et al. Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs as First-Line Therapy for Treatment-Naïve Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol.* 2024;213:63-68. doi:10.1016/j.amjcard.2023.11.052
43. Lin L, Huang Y, Huang Q, Yu F, Mao Y. Meta-analysis of high-power short-duration versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024;47(8):1013-1024. doi:10.1111/pace.15004
44. Mao Y jun, Ai L jing, Cai Y hui, et al. Indirect Comparison of Cryoablation and Radiofrequency Ablation as Initial Therapy for Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and

- Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2023;148(2):138-149. doi:10.1159/000528758
45. Fong KY, Zhao JJ, Chan YH, Wang Y, Yeo C, Tan VH. Ablation therapies for paroxysmal atrial fibrillation: A systematic review and patient-level network meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2023;52(1):27-40. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2022326
46. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1660-1671. doi:10.1056/NEJMoa2307291
47. Aldaas OM, Malladi C, Han FT, et al. Pulsed field ablation versus thermal energy ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of procedural efficiency, safety, and efficacy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;67(3):639-648. doi:10.1007/s10840-023-01660-3
48. Reddy VY, Calkins H, Mansour M, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation: Safety and Effectiveness in the AdmIRE Pivotal Trial. *Circulation*. 2024;150(15):1174-1186. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070333
49. Reddy VY, Mansour M, Calkins H, et al. Pulsed Field vs Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(1):61-74. doi:10.1016/j.jacc.2024.05.001
50. Zhang H, Zhang H, Lu H, Mao Y, Chen J. Meta-analysis of pulsed-field ablation versus cryoablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2024;47(5):603-613. doi:10.1111/pace.14971
51. Vetta G, Della Rocca DG, Parlavecchio A, et al. Multielectrode catheter-based pulsed electric field vs. cryoballoon for atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2024;26(12):euae293. doi:10.1093/europace/euae293
52. Ioannou A, Papageorgiou N, Lim WY, et al. Efficacy and safety of ablation index-guided catheter ablation for atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *EP Eur*. 2020;22(11):1659-1671. doi:10.1093/europace/ea224
53. Jiang R, Chen M, Fan J, et al. Efficacy of ablation index-guided pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022;45(10):1186-1193. doi:10.1111/pace.14578

54. Rivera A, Gewehr DM, Braga MAP, et al. Adjunctive low-voltage area ablation for patients with atrial fibrillation: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2024;35(7):1329-1339. doi:10.1111/jce.16290
55. Saglietto A, Ballatore A, Gaita F, et al. Comparative efficacy and safety of different catheter ablation strategies for persistent atrial fibrillation: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(6):619-629. doi:10.1093/ehjqcco/qcab066

HEMGENIX, CZYLI NOWA TERAPIA GENOWA W LECZENIU HEMOFILII TYPU B

Monika Głapińska, Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska, Wiktoria Ignacy

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Hemofilia B to rzadka, sprzężona z chromosomem X choroba krwotoczna, wynikająca z niedoboru czynnika IX, której tradycyjne leczenie opiera się na profilaktycznych infuzjach koncentratów FIX. Pomimo postępu w terapii rekombinowanej, leczenie to nie eliminuje całkowicie ryzyka krwawień i wiąże się z koniecznością dożywotnich, regularnych infuzjach dożylnych. Hemgenix stanowi przełomową terapię genową dla dorosłych pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii B. Terapia ta oparta jest na wektorze AAV5 przenoszącym wariant genu Padua czynnika IX, charakteryzujący się zwiększoną aktywnością biologiczną. Badania kliniczne wykazały znaczne zwiększenie aktywności czynnika IX oraz istotne zmniejszenie liczby krwawień, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Choć wysoki koszt leczenia może ograniczać jego dostępność, Hemgenix stanowi obiecującą i potencjalnie przełomową alternatywę dla konwencjonalnej terapii hemofilii B.

Słowa kluczowe: czynnik IX, Hemgenix, hemofilia B, terapia genowa

Abstract: Hemophilia B is a rare, X-chromosome-coupled hemorrhagic disease resulting from factor IX deficiency, whose treatment has traditionally been based on prophylactic infusions of FIX concentrates. Despite advances in recombinant therapy, this treatment does not completely eliminate the risk of bleeding and involves a lifetime of regular intravenous infusions. Hemgenix represents a breakthrough gene therapy for adult patients with severe and moderately severe forms of hemophilia B. The therapy is based on an AAV5 vector expressing the Padua factor IX variant, which has enhanced biological activity. Clinical trials have shown a significant increase in factor IX activity and a significant reduction in bleeding, with a favorable safety profile. Although the high cost of the treatment may limit its availability, Hemgenix represents a promising and potentially breakthrough alternative to conventional therapy for hemophilia B.

Keywords: factor IX, Hemgenix, hemophilia B, gene therapy

WSTĘP

Hemofilia to najstarsza znana choroba dziedziczna z grupy chorób krwotocznych, której objawami są spontaniczne oraz długotrwałe krwawienia w stawach, mięśniach i narządach wewnętrznych [1][2]. Pierwsze wzmianki o hemofilii pojawiły się w żydowskim Talmudzie w II wieku naszej ery. W jednym z fragmentów Traktatu Jebamoth wspomniano o rodzinach, w których dzieci poddawane obrzezaniu umierały wskutek problemów z krwawieniem [3]. Najbardziej powszechnymi rodzajami tego zaburzenia są niedobory czynnika VIII (hemofilia A) i czynnika IX (hemofilia B), z których oba wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X. Standardowe leczenie hemofilii B nie ma charakteru wyleczającego i polega na regularnych infuzjach dożylnych rekombinowanego czynnika IX lub czynnika uzyskanego z osocza [4]. Nowatorskim podejściem w leczeniu tej choroby jest jednorazowa terapia genowa preparatem Hemgenix oparta na wprowadzeniu do organizmu pacjenta prawidłowej kopii genu odpowiedzialnego za produkcję czynnika IX. Produkt przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów z ciężką i umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B, u których wcześniej nie wykryto obecności inhibitorów czynnika IX [5].

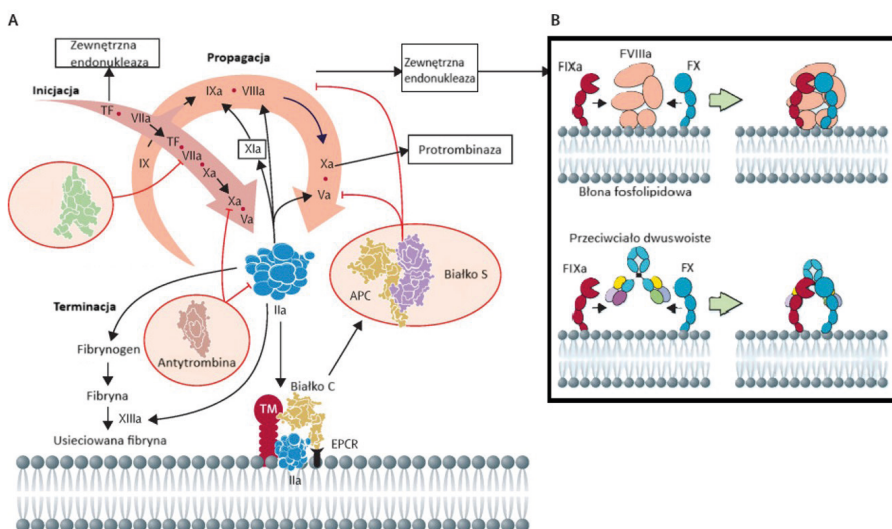
GENEZA HEMOFILII B

Hemofilię typu B cechuje brak lub niedobór czynnika krzepnięcia IX (FIX) spowodowanym mutacją w genie F9 [6]. Gen F9 znajduje się na chromosomie X, co sprawia, że hemofilia B jest dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X, jako cecha recesywna. W około 30% nowych przypadków hemofilii B, zmutowany gen pojawia się spontanicznie, bez wcześniejszej historii rodzinnej [7,8]. Kolejnym czynnikiem w patomechanizmie sprzyjającym powstaniu choroby jest obecność inhibitora przeciwko FIX. Jest to rzadkie zjawisko i występuje u zaledwie 1,5-3% wszystkich pacjentów, natomiast związane jest nie tylko z możliwością wystąpienia krwawień, ale również wiąże się z ryzykiem występowania reakcji alergicznych/anafilaktycznych oraz zespołem nerczycowym [9,10].

Funkcja czynnika IX w hemostazie

Występowanie krwawienia jest głównym powikłaniem nieprawidłowego mechanizmu przebiegu wtórnej hemostazy. Fizjologicznie czynnik IX aktywowany jest do formy IXa przez czynnik VIIa w obecności tromboplastyny tkankowej

(czynnik III) w ramach kompleksu zewnątrzpochodnego. Aktywacja czynnika X przez kompleks IXa/VIIIa stanowi kluczowy krok w kaskadzie krzepnięcia, gdyż aktywny czynnik Xa w połączeniu z aktywnym czynnikiem Va katalizuje przekształcenie protrombiny w trombinę [11]. W hemofilii tworzenie czopu płytkowego podczas fazy pierwotnej zachodzi poprawnie, natomiast stabilizacja czopu przez fibrynę jest zaburzona przez niewystarczającą ilość trombiny [12]. Patomechanizm polega na upośledzeniu powstawania stabilnej sieci fibryny, co prowadzi do wydłużonego czasu krwawienia, nawet przy minimalnych uszkodzeniach naczyń. Brak pełnej aktywacji czynnika X (poprzez kompleks IXa/VIIIa) powoduje niedostateczną produkcję trombiny, co wpływa na jakość i trwałość skrzepu. Skutkiem tego jest niepełne zatrzymanie krwawienia i łatwość do jego ponownego pojawienia się [4,13].



Rycina 1. Przegląd prawidłowej hemostazy, kompleksu wewnątrzpochodnego i jego regulacji [13]

DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA HEMOFILII B

Historia terapii hemofilii B rozpoczęła się na początku lat 70-tych od zastosowania koncentratów kompleksu protrombiny (PCC), które umożliwiły wczesne podjęcie leczenia krwawień. Ze względu na wysoki stopień skażeń wirusami HIV, HBV oraz HCV produktów pochodzących z osocza, w latach 90-tych miejsce kompleksu PCC zajął koncentrat FIX. To otworzyło drogę do

syntetyzowania nowych produktów rekombinowanego FIX [14]. Podstawą leczenia jest więc zastąpienie brakującego lub niedoborowego czynnika krzepnięcia co pozwala poprawić zdolność organizmu do zatrzymania krwawienia. Pacjenci zazwyczaj wymagają rutynowego schematu leczenia obejmującego wlewy dożylnie produktów zastępujących czynnik IX, aby utrzymać odpowiedni poziom czynników krzepnięcia we krwi. Harmonogramy infuzji muszą być ściśle przestrzegane przez całe życie, natomiast pomimo tego pacjenci nadal są narażeni na spontaniczne epizody krwawień, uszkodzenia stawów, a także ograniczenie mobilności [7]. Nowoczesnym rozwiązaniem, które może poprawić jakość życia jest Hemgenix, który umożliwia organizmowi samodzielną produkcję czynnika IX, co znacząco może zmniejszyć ryzyko krwawień [15].

HEMGENIX

Hemgenix to jednorazowa terapia genowa podawana w formie pojedynczej dawki we wlewie dożylnym (IV). Etranacogene dezaparvovec-drlb podaje się w pojedynczej infuzji dożylniej w zalecanej dawce 2×10^{13} kopii genomowych na kilogram masy ciała (gc/kg). Przed podaniem lek należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu (soli fizjologicznej) i podawać ze stałą prędkością 8 ml/min [16].

Mechanizm

Hemgenix [Etranacogene dezaparvovec-drlb (AMT-061)] wykorzystuje nieinfekcyjny wektor wirusowy, zwany wirusem towarzyszącym adenowirusom (AAV). Wektor AAV5 przenosi wariant genu Padua czynnika IX (FIX-Padua) do komórek docelowych w wątrobie, powodując produkcję białek czynnika IX, które są 5–8 razy bardziej aktywne niż normalne [16,17]. ATM-061 jest udoskonaloną wersją ATM-060, oba wykorzystują ten sam rekombinowany kapsyd AAV5, natomiast Hemgenix zawiera zoptymalizowany kodonowo dziki typ genu F9 kontrolowany przez promotor LP1, co umożliwia tworzenie samokomplementarnych wektorów. Produkcja wektora odbyła się przy użyciu linii komórek owadów i systemu produkcji bakulowirusów, zgodnie z wytycznymi Dobrych Praktyk Wytwarzania opracowanymi przez Komisję Europejską [18].

Tabela 1. Cechy i właściwości Hemgenix, Etranacogene dezaparvec-drlb [opracowanie własne], [18].

Nazwa	Hemgenix; Etranacogene dezaparvec-drlb
Grupa	Terapia genowa
Mechanizm działania	Zastępowanie czynnika IX (FIX); Transfer prawidłowego genu kodującego czynnik IX
Forma podania	Pojedyncza infuzja dożylna
Farmakodynamika	Wzrost aktywności czynnika IX
Działania niepożądane	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT), bóle głowy

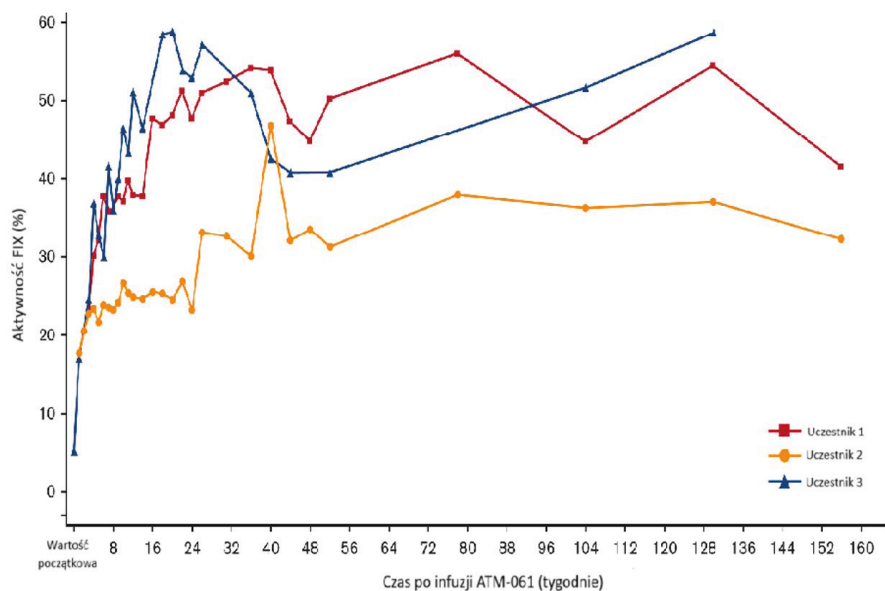
KLINICZNE EFEKTY

Hemgenix przeszedł szereg badań klinicznych, które miały na celu ocenę jego bezpieczeństwa, skuteczności oraz długotrwałych efektów terapeutycznych. Badania rozpoczęły się od prekursorowej cząsteczki ATM-060. Oceniono dwie dawki 5 x gc/kg oraz 2 x gc/kg, rekrutując po 5 uczestników do każdej grupy. Badanie potwierdziło skuteczność AMT-060 w zwiększaniu aktywności FIX oraz redukcji krwawień, przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Był to obiecujący początek badań, gdyż następnym kandydatem był ATM-061, biorący udział w fazie 2b oraz fazie 3 obejmujący łącznie 57 pacjentów. Ze względu na małą liczbę uczestników w badaniu ATM-060 nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej [19].

Faza 2b

W otwartym oraz wieloośrodkowym badaniu fazy 2b oceniano ATM-061 (Hemgenix), następcę ATM-060. Badaniu poddano 3 dorosłych mężczyzn ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej hemofilią B (aktywność FIX $\leq$ 2% normy). Wszyscy uczestnicy otrzymywali profilaktyczną lub doraźną terapię substytucyjną FIX oraz mieli co najmniej 4 epizody krwawienia rocznie lub przewlekłą artropatię hemofilową [18]. Warto zaznaczyć, że wszyscy uczestnicy tego badania w przeszłości chorowali na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Ponadto dwóch pacjentów było nosicielami wirusa HIV. ATM-061 w badaniu wykorzystywał rekombinowany wektor AAV5 i w przeciwieństwie do ATM-060 zawiera naturalnie występujący wariant F9 Padua (zmodyfikowaną kasetę transgenu F9 z pojedynczą zmianą aminokwasową (R338L)), który charakteryzuje się 5-10 razy

wyższym stosunkiem aktywności FIX od normalnego występującego u ludzi [20]. Wariant Padua został wybrany z uwagi na przewidywaną zwiększoną zdolność podnoszenia aktywności FIX przy takiej samej dawce wektora [21,22]. Etranacogene dezaparvovek-drlb został podany trzem uczestnikom w pojedynczej dawce w postaci 500-mililitrowego wlewu dożylnego podawanego przez 1 godzinę, zawierającego 2×10^{13} gc/kg. Pierwszorzędnym punktem badania było określenie czy pojedyncza dawka terapii genowej zwiększy odpowiednio aktywność FIX do poziomu $\geq 5\%$ po 6 tygodniach [23]. Przed leczeniem aktywność FIX wybranych pacjentów wynosiła $\leq 2\%$, natomiast po otrzymaniu terapii średnie wartości FIX wynosiły odpowiednio w 6 tygodniu 31%, w 12 tygodniu 38% oraz w 26 tygodniu 47% [24,25].



Rycina 2. Stabilne i trwałe poziomy czynnika IX u pacjentów z hemofilią B przez 3 lata po terapii genowej Etranacogene dezaparvovic [24]

Podsumowanie fazy 2b

Po otrzymanej terapii doszło do trwałej zmiany fenotypu choroby z ciężkiej lub umiarkowanej ciężkiej do postaci łagodnej bądź wartości niemieszczących się w zakresie choroby. Po 3 latach od pojedynczej infuzji leku aktywność FIX wynosiła 37%. U dwóch pacjentów z trzech krwawienia całkowicie uległy eliminacji, a u pacjenta numer 3 krwawienia uległy redukcji do 92% w porównaniu

z rokiem poprzedzającym leczenie [24]. Żaden z pacjentów ponadto nie doświadczył krwawień do stawów, a roczna częstość krwawień (ABR) wyniosła 0,22. Nie odnotowano również żadnych dodatkowych skutków ubocznych oraz klinicznie istotnych wzrostów poziomu ALT i/lub AST [25]. Po 5 latach od podania leku średnia aktywność FIX utrzymywała się na poziomie 45,7 j.m./dl (39,0-51,2), a ABR dla całego okresu 5-letniej obserwacji wyniosła 0,14. Jak podczas 3-letniej obserwacji 2 uczestników przez następne 2 lata nie doświadczyło żadnych krwawień [26].

Faza 3 (HOPE-B)

W badaniu wzięło udział 54 mężczyzn, powyżej 18 roku życia ze zdiagnozowaną ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii B (aktywność FIX $\leq 2\%$) z ciężkim fenotypem krwawienia. Do badania włączono pacjentów zarówno z istniejącymi wcześniej przeciwciałami neutralizującymi (NAbs) przeciwko AAV5, jak i bez nich. Nie brano jedynie pod uwagę chorych z obecnymi inhibitorami FIX. Przed podaniem pojedynczej, dożyłnej dawki 2×10^{13} gc/kg pacjenci otrzymywali przez okres 6 miesięcy terapię substytucyjną FIX [27,28]. Głównym założeniem badania było sprawdzenie czy roczna częstość krwawień w miesiącach 7-18 nie jest gorsza, niż w okresie przed leczeniem. ABR spadło z 4,19 przed leczeniem do 1,51 po terapii co potwierdziło brak niższości terapii. Początkowo 81% pacjentów wykazywało poziom aktywności FIX $\leq 1\%$. Wzrost poziomu aktywności FIX rozpoczął się w 3 tygodniu po rozpoczęciu terapii i osiągnął średnią 26,8% ($\pm 12,7\%$). Po 6 miesiącach wynosił średnio 36,2% ($\pm 18,7\%$), po 12 miesiącach 38,8% ($\pm 18,7\%$), a po 18 miesiącach 34,3% ($\pm 11,7\%$) [23]. U 96% uczestników (52 osoby) profilaktyczne infuzje FIX zostały przerwane między 21 dniem a 18 miesiącem po terapii. Częstość spontanicznych krwawień zmniejszyła się o 71%, a krwawień do stawów o 78% [29].

Bezpieczeństwo

Podczas terapii były zgłaszane przez pacjentów dodatkowe działania niepożądane, z których najczęstsze to podwyższone ALT (17%), ból głowy (15%) oraz objawy grypopodobne (13%). U 7 uczestników wystąpiły reakcje infuzyjne, jedna osoba doświadczyła reakcji nadwrażliwości i wymagała podania m.in. epinefryny, ponadto otrzymała jedynie 10% dawki. W badaniu odnotowano jeden przypadek zgonu (~15 miesięcy po terapii) spowodowany wstrząsem kardiogennym,

który uznano za niezwiązany z leczeniem, oraz jeden przypadek raka wątrobowo-komórkowego u pacjenta z istniejącymi czynnikami ryzyka nowotworu, również oceniony jako niezwiązany z terapią [30]. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników badań fazy 2b i fazy 3 wykazała, że u wszystkich uczestników (n=57) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane pojawiające w trakcie leczenia (TEAE), a łączna liczba zdarzeń wyniosła 613 [31,32].

Tabela 2. Podsumowanie badań klinicznych ATM-060 i ATM-061 [opracowanie własne], [5].

Charakterystyka	Faza 1 (ATM-060)	Faza 2b (ATM-061)	Faza 3 (HOPE-B)
Cel	Bezpieczeństwo ATM-060	Poziom aktywności FIX po 6 tygodniach od infuzji ATM-061	Roczna częstość krwawień w 7-18 miesiącu po infuzji ATM-061
Dawka	2 x gc/kg 5 x gc/kg	2 x gc/kg	2 x gc/kg
Średnia wieku	54 (33-72)	46,7 (43-55)	41,5 (19-75)
Liczba pacjentów	10	3	54
Ciężkość hemofilii	9 ciężkich (<1%) 1 umiarkowana (1,5%)	2 ciężkie (<1%) 1 umiarkowana (1%)	44 ciężkie 10 umiarkowanie ciężkich (≤2%)
Nosicielstwo wirusa HIV	1/10 uczestników	2/3 uczestników	3/54 uczestników
Przebyte HCV	6/10 uczestników	3/3 uczestników	28/54 uczestników
Poziom aktywności FIX	7,2% grupa 1 5,2% grupa 2	31% w 6 tygodniu 38% w 12 tygodniu 47% w 26 tygodniu	36,2% w 6 miesiącu 38,8% w 12 miesiącu 34,3% w 18 miesiącu

PRZECIWCIAŁA PRZECIWKO AAV5

Adenowirusy to powszechnie występujące, niepatogenne wirusy, które przenoszą swój materiał genetyczny do organizmu człowieka. Organizm w wyniku odpowiedzi immunologicznej może wytwarzać przeciwciała przeciwko tym wirusom i tym samym utrudniać osiągnięcie terapeutycznego poziomu ekspresji transgenu [33]. Postępujące badania kliniczne potwierdzające skuteczność terapii genowej, wykorzystujące wektory wirusa związanego z adenowirusem dowodzą, że wystąpienie komórkowej odpowiedzi immunologicznej na kapsyd wektora jest wyraźnie zależne od dawki leku [34]. Istniejące wcześniej przeciwciała

neutralizujące przeciwko AAV5 (NAb) mogą stanowić czynnik ograniczający odpowiedź na terapię genową, jeśli występują w wysokich mianach. Natomiast aktywność czynnika IX (FIX) utrzymuje się niezależnie od obecności przeciwciał przy mianach ≤ 678 , skuteczność odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów z wyższymi mianami nie została jeszcze jednoznacznie potwierdzona [5,35]. U wszystkich pacjentów po zastosowaniu Hemgenix zaobserwowano rozwój neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5. Obecnie nie ma żadnego wiarygodnego testu umożliwiającego oznaczenie neutralizujących przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi AAV5 [36].

DYSKUSJA

Hemgenix to pierwsza zatwierdzona terapia genowa dla pacjentów z hemofilią B, która obiecuje trwałe pozbycie się dolegliwości związanych z tą chorobą, eliminując przy tym konieczność regularnych infuzji czynnika IX. Oszacowany koszt terapii genowej Hemgenix w dwuletnim horyzoncie czasowym wynosi od około 12 mln złotych do 13 mln złotych na jednego pacjenta. W dożywotniej perspektywie uwzględniając standardowe leczenie z użyciem koncentratów czynników krzepnięcia krwi i przy założeniu stałej skuteczności Hemgenix oszacowane koszty wskazują na dominację terapii genowej [37,38]. Natomiast ze względu na wysokie koszty terapii preparatem Hemgenix, jej dostępność może być istotnie ograniczona, co sprawia, że nie każdy pacjent kwalifikujący się do leczenia będzie mógł sobie pozwolić na taką terapię. Szczególnie w systemach opieki zdrowotnej wysoka cena terapii stanowi istotną barierę ekonomiczną, gdzie decyzje refundacyjne muszą uwzględniać zarówno koszty leczenia, jak i potencjalne korzyści kliniczne. W rezultacie dostępność terapii genowej pomimo skuteczności może być ograniczona jedynie do wybranej grupy pacjentów, co podkreśla istotę faktu, że trzeba wypracować strategię finansową zapewniającą sprawiedliwy dostęp do nowoczesnych metod leczenia [39].

PODSUMOWANIE

Hemgenix to innowacyjna terapia stosowana w leczeniu ciężkiej bądź umiarkowanie ciężkiej hemofilii B, choroby dziedziczonej z chromosomem X. Obecnie na świecie na hemofilię typu B choruje ponad 37 000 osób [40]. Mechanizm działania leku polega na trwałym zwiększeniu ekspresji czynnika IX, co może ograniczyć potrzebę regularnych infuzji oraz znacząco zmniejszyć liczbę krwawień.

Pomimo obiecujących wyników badań, wskazujących na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa, lek wiąże się z bardzo wysokimi kosztami- szacowanymi na około 13-14 mln złotych za jednorazowe podanie u jednego pacjenta. W dłuższej perspektywie czasowej Hemgenix może jednak przynieść oszczędności ze względu na brak konieczności wieloletniego stosowania koncentratów czynnika IX. Dalsze badania, zwłaszcza długoterminowe oraz randomizowane pozwolą ocenić trwałość efektów terapeutycznych. Terapia genowa produktem Hemgenix otwiera nowe możliwości w leczeniu hemofilii B, jednak ze względu na wysokie koszty terapii oraz niepewność co do długoterminowej skuteczności konieczne jest przeprowadzenie starannej analizy klinicznej oraz ekonomicznej.

REFERENCJE

1. Horava SD, Peppas NA. Recent advances in hemophilia B therapy. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7(3):359-371. doi:10.1007/s13346-017-0365-8
2. Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia.* 2019;25(4):545-557. doi:10.1111/hae.13769
3. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(5):571-576. doi:10.1055/s-0034-1381232
4. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-1809. doi:10.1016/S0140-6736(03)13405-8
5. Sekayan T, Simmons DH, von Drygalski A. Etranacogene dezaparvovec-drlb gene therapy for patients with hemophilia B (congenital factor IX deficiency) [published correction appears in *Expert Opin Biol Ther.* 2024 Apr;24(4):313. doi: 10.1080/14712598.2024.2338643.]. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(12):1173-1184. doi:10.1080/14712598.2023.2282138
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [published correction appears in *Haemophilia.* 2021 Jul;27(4):699. doi: 10.1111/hae.14308.]. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046
7. Heo YA. Etranacogene Dezaparvovec: First Approval. *Drugs.* 2023;83(4):347-352. doi:10.1007/s40265-023-01845-0

8. Konkle BA, Nakaya Fletcher S. Hemophilia B. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 2, 2000.
9. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X
10. Miller CH. The Clinical Genetics of Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Appl Clin Genet*. 2021;14:445-454. Published 2021 Nov 23. doi:10.2147/TACG.S288256
11. Bos MHA, van Diest RE, Monroe DM. Blood coagulation factor IX: structural insights impacting hemophilia B therapy. *Blood*. 2024;144(21):2198-2210. doi:10.1182/blood.2023023276
12. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589. doi:10.1055/s-0038-1660817
13. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. *Lancet*. 2025;405(10480):736-750. doi:10.1016/S0140-6736(24)02139-1
14. Franchini M, Zaffanello M, Focosi D. Current factor IX replacement options for hemophilia B and the challenges ahead. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(6):729-736. doi:10.1080/14656566.2023.2196012
15. Fassel H, McGuinn C. Haemophilia: factoring in new therapies. *Br J Haematol*. 2021;194(5):835-850. doi:10.1111/bjh.17580
16. CSL Behring. Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec-drlb) suspension, for intravenous infusion: US prescribing information; 2022. <https://labeling.cslbehring.com/PI/US/Hemgenix/EN/Hemgenix-Prescribing-Information.pdf>. Accessed 24 Nov 2022.
17. Stanford S, Pink R, Creagh D, et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):261-267. Published 2019 Jan 25. doi:10.1002/rth2.12177

18. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2023;388(8):706-718. doi:10.1056/NEJMoa2211644
19. Leebeek FWG, Meijer K, Coppens M, et al. AMT-060 gene therapy in adults with severe or moderate-severe hemophilia B confirm stable FIX expression and durable reductions in bleeding and factor IX consumption for up to 5 years. *Blood.* 2020;136(suppl 1):26.
20. Foley JH, Shehu E, Riddell A, et al. Differences in wild-type- and R338L-tenase complex formation are at the root of R338L-factor IX assay discrepancies. *Blood Adv.* 2023;7(3):458-467. doi:10.1182/bloodadvances.2022007435
21. Xue F, Li H, Wu X, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(7):e504-e513. doi:10.1016/S2352-3026(22)00113-2
22. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood.* 2018;131(9):1022-1031. doi:10.1182/blood-2017-09-804419
23. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, et al. Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant), an Enhanced Vector for Gene Transfer in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B: Two Year Data from a Phase 2b Trial. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):13-13. doi:10.1182/blood-2020-139295
24. VonDrygalskiA, GiermaszA, CastamanG, et al. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B [published correction appears in *Blood Adv.* 2020 Aug 11;4(15):3668. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002987.]. *Blood Adv.* 2019;3(21):3241-3247. doi:10.1182/bloodadvances.2019000811
25. von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, et al. Stable and durable factor IX levels in patients with hemophilia B over 3 years after etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Adv.* 2023;7(19):5671-5679. doi:10.1182/bloodadvances.2022008886

26. von Drygalski A M.D, Gomez E, Giermasz A, et al. Completion of Phase 2b trial of etranacogene dezaparvovec gene therapy in patients with hemophilia B over 5 years. *Blood Adv.* Published online April 6, 2025. doi:10.1182/bloodadvances.2024015291
27. Cuker A, Kavakli K, Frenzel L, et al. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. *N Engl J Med.* 2024;391(12):1108-1118. doi:10.1056/NEJMoa2302982
28. Mr. Sachin Navale, Miss. Kaveri Bhosale, Mr. Mahesh Mohite, Mrs. Swapnali Navale. Hemgenix as First Gene Therapy for Treatment of Haemophilia B. *IJAR SCT.* Published online December 3, 2022:89-94. doi:10.48175/ijarsct-7657
29. De Wolf D, Singh K, Chuah MK, VandenDriessche T. Hemophilia Gene Therapy: The End of the Beginning?. *Hum Gene Ther.* 2023;34(17-18):782-792. doi:10.1089/hum.2023.112
30. Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix): CADTH Reimbursement Recommendation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 2024.
31. Coppens M, Pipe SW, Miesbach W, et al. Etranacogene dezaparvovec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(4):e265-e275. doi:10.1016/S2352-3026(24)00006-1
32. Gualtierotti R, Giachi A, Bitto N, La Mura V, Peyvandi F. Gene therapy in hemophilia: the dawn of a new era. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;9(1):102640. Published 2024 Nov 28. doi:10.1016/j.rpth.2024.102640
33. Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med.* 2023;74:231-247. doi:10.1146/annurev-med-043021-033013
34. Crudele JM, Finn JD, Siner JI, et al. AAV liver expression of FIX-Padua prevents and eradicates FIX inhibitor without increasing thrombogenicity in hemophilia B dogs and mice. *Blood.* 2015;125(10):1553-1561. doi:10.1182/blood-2014-07-588194

35. Long BR, Sandza K, Holcomb J, et al. The Impact of Pre-existing Immunity on the Non-clinical Pharmacodynamics of AAV5-Based Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;13:440-452. Published 2019 Apr 11. doi:10.1016/j.omtm.2019.03.006
36. Majowicz A, Nijmeijer B, Lampen MH, et al. Therapeutic hFIX Activity Achieved after Single AAV5-hFIX Treatment in Hemophilia B Patients and NHPs with Pre-existing Anti-AAV5 NABs. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;14:27-36. Published 2019 May 28. doi:10.1016/j.omtm.2019.05.009
37. Jordan B. Une thérapie très attendue... et un prix exorbitant ! - Chroniques génomiques [A long-awaited - but prohibitively expensive - therapy]. *Med Sci (Paris).* 2023;39(2):187-190. doi:10.1051/medsci/2023003
38. WS 425 1 2023 TLI Hemgenix BIP_REOPTR.pdf
39. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood.* 2021;138(11):923-931. doi:10.1182/blood.2019003777
40. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2023. World Federation of Hemophilia; 2023.

PROKSYMALNE INHIBITORY UKŁADU DOPEŁNIACZA - INNOWACYJNE PODEJŚCIE W LECZENIU NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII

Wiktoria Wójcik¹, Ola Wybraniec¹, Kinga Haberka¹,
Łukasz Miler¹, Maria Żak¹, Marek Kurowicz^{1,2}

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest rzadkim schorzeniem, w którym występuje mutacja w genie PIG-A w komórce macierzystej układu krwiotwórczego, co powoduje produkcję nieprawidłowych klonów erytrocytów pozbawionych powierzchniowych białek CD55 i CD59. Objawia się niedokrwistością hemolityczną, niewydolnością szpiku kostnego i częstymi zdarzeniami zakrzepowymi. Przed rozwojem swoistej terapii PNH wiązała się ze znacznie zwiększoną śmiertelnością. Eculizumab to przeciwciało monoklonalne anti-C5, które zapobiega hemolizie wewnątrznaczyniowej (IVH). Ze względu na ciągle zachodzącą hemolizę pozanaczyniową (EVH) pacjenci mogą nadal potrzebować regularnych transfuzji krwi lub mieć przewlekłą niedokrwistość. Do tej samej grupy leków należy inhibitor II generacji z dłuższym okresem półtrwania - rawulizumab oraz podawany podskórnie - krowalimab. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie proksymalnych inhibitorów układu dopełniacza jako innowacyjnych terapii PNH. Należą do nich danikopan, pegcetakoplan i iptakopan oraz znajdujące się w II fazie badań klinicznych białko fuzyjne KP-104. Danikopan to doustny inhibitor czynnika D (FD) stosowany jako leczenie uzupełniające do eculizumabu lub rawulizumabu. Pegcetakoplan wiąże się z białkiem C3, kontrolując jego rozszczepienie i generowanie efektorów aktywacji dopełniacza, a w związku z podskórnym podawaniem wiąże się z mniejszą liczbą hospitalizacji. Iptakopan to inhibitor czynnika B (FB) dopełniacza, który stanowi pierwszą, skuteczną, doustną monoterapię w PNH, zatwierdzoną w UE w maju 2024 r. KP104 to białko fuzyjne składające się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anti-C5 i domeny funkcjonalnej czynnika H (FH), co potencjalnie zapewnia większe korzyści niż środki z pojedynczym mechanizmem działania. Innowacyjne preparaty, blokując drogę alternatywną aktywności dopełniacza, kontrolują zarówno IVH jak EVH, znacznie zwiększając wartości hemoglobiny, redukując konieczność transfuzji krwi oraz zmniejszając zmęczenie pacjentów.

W badaniach klinicznych wykazywały lepszą skuteczność niż standardowe terapie oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Mimo że konieczne są dalsze badania dotyczące ich farmakokinetyki czy farmakodynamiki, stanowią one znaczny postęp w leczeniu PNH, umożliwiając znaczną poprawę jakości i długości życia pacjentów.

Słowa kluczowe: Danikopan, iptacopan, nocna napadowa hemoglobinuria (PNH), pegcetacoplan, przeciwciała anti-C5

Abstract: Nocturnal paroxysmal haemoglobinuria (PNH) is a rare condition in which there is a mutation in the PIG-A gene in the haematopoietic stem cell, resulting in the production of abnormal erythrocyte clones lacking the surface proteins CD55 and CD59. It manifests as haemolytic anaemia, bone marrow failure and frequent thrombotic events. Prior to the development of specific therapy, PNH was associated with significantly increased mortality. Eculizumab is an anti-C5 monoclonal antibody that prevents intravascular haemolysis (IVH). Due to continuously occurring extravascular haemolysis (EVH), patients may still need regular blood transfusions or have chronic anaemia. A second-generation inhibitor with a longer half-life, ravulizumab, and a subcutaneously administered inhibitor, krovalimab, belong to the same group of drugs. The aim of this paper is to present proximal complement system inhibitors as innovative therapies for PNH. These include danicopan, pegcetacoplan and iptacopan, as well as the fusion protein KP-104, which is in phase II clinical trials. Danicopan is an oral factor D (FD) inhibitor used as an adjunctive treatment to eculizumab or ravulizumab. Pegcetacoplan binds to protein C3, controlling its cleavage and generation of complement activation effectors, and is associated with fewer hospitalisations due to subcutaneous administration. Iptacopan is a complement factor B (FB) inhibitor that represents the first effective oral monotherapy in PNH, approved in the EU in May 2024. KP104 is a fusion protein consisting of a humanised anti-C5 monoclonal antibody and a factor H (FH) functional domain, potentially providing greater benefit than agents with a single mechanism of action. By blocking the alternative pathway of complement activity, the innovative formulations control both IVH and EVH, significantly increase haemoglobin values, reduce the need for blood transfusions and reduce patient fatigue. In clinical trials, they have shown better efficacy than standard therapies and a favourable safety profile. Although further studies on their pharmacokinetics or pharmacodynamics are needed, they represent a significant advance in the treatment of PNH, enabling significant improvements in the quality and length of life of patients.

Keywords: Danicopan, iptacopan, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), pegcetacoplan, anti-C5 antibodies

WSTĘP

Dopełniacz to złożony system zaangażowany we wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Warianty genetyczne i autoprzeciwciała prowadzące do nieuregulowanej aktywacji dopełniacza leżą u podstawy patogenetyki różnych chorób. Jedną z nich - nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) pozostaje prototypowym modelem aktywacji i hamowania dopełniacza [1].

PNH jest rzadkim schorzeniem hematologicznym, wywołanym klonalnym nienowotworowym rozrostem nieprawidłowych komórek macierzystych układu krwiotwórczego [2]. Jest to niedziedziczna choroba genetyczna spowodowana

mutacją somatyczną genu fosfatydyloinozytoglekanu klasy A (PIG-A) na ramieniu krótkim chromosomu X. Mutacja skutkuje obniżeniem lub brakiem ekspresji glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) kotwiczącego wiele białek błonowych [3, 4]. Częstość występowania choroby w Europie waha się od 1/80 000 osób we Francji do 1/62 500 osób w Wielkiej Brytanii, a zapadalność wynosi około 1/770 000 osób/rok [5]. Charakterystyczna dla PNH jest triada objawów: niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego i częste zdarzenia zakrzepowe [4].

Klasyfikacja PNH zgodnie z zaleceniami International PNH Interest Group wyróżnia 3 podtypy choroby, w oparciu o kliniczne i laboratoryjne markery hemolizy lub zakrzepicy, objawy niewydolności szpiku kostnego oraz analizę cytometryczną wielkości klonu komórek z brakiem ekspresji glikofosfatydyloinozytolu, GPI(-), co przedstawiono na rycinie 1. [4, 6].

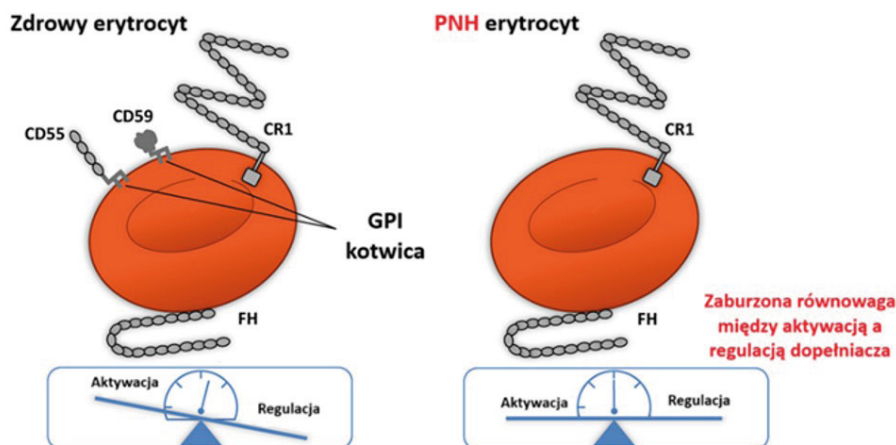
Klasyczna PNH, typ I • brak znaczących objawów niewydolności szpiku kostnego • znaczna hemoliza wewnątrznaczyniowa: zwiększone stężenie bilirubiny i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, podwyższona retikulocytoza, możliwe epizody hemoglobinurii • zwykle prawidłowa liczba leukocytów i trombocytów • klon komórek GPI(-) zwykle >50%
Aplastyczna PNH, typ II • dominują cechy niewydolności szpiku kostnego: niedokrwistość anaplastyczna (AA), zespół mielodysplastyczny (MDS) • łagodna hemoliza wewnątrznaczyniowa, towarzysząca leukopenia i/lub trombocytopenia (hemoglobina <10 g/dl; , neutrofile <1 G/l, płytki krwi <80 G/l) • klon komórek GPI(-) w granicach 10-50%
Subkliniczna PNH, typ III • obecne cechy niewydolności szpiku kostnego: niedokrwistość anaplastyczna (AA), zespół mielodysplastyczny (MDS) • brak klinicznych i biochemicznych cech hemolizy wewnątrznaczyniowej • bardzo mały klon komórek GPI(-) 1-10%

Rycina 1. Klasyfikacja napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) według zaleceń International PNH Interest Group, [4, 6]

Poniższa praca skupia się na innowacyjnych metodach leczenia PNH, do których należą przeciwciała anti-C5 nowej generacji, inhibitor czynnika D – danikopan, analog komostatyny – pegcetakoplan, inhibitor czynnika B – iptakoplan jako pierwsza skuteczna doustna monoterapia oraz białko fuzyjne KP-104, będące dopiero w II fazie badań klinicznych. Do realizacji pracy wykorzystano bazę literaturową PubMed, Scopus oraz National Library of Medicine.

PATOFIZJOLOGIA PNH

Gen PIG-A koduje podjednostkę enzymu początkowego szlaku syntezy GPI, który jest swego rodzaju kotwicą dla szeregu białek błonowych, tzw. białek związanych z GPI (ang. GPI anchored proteins, GPI-AP), między innymi kluczowych inhibitorów dopełniacza - CD55 oraz CD59. Białko CD55 (czynnik przyspieszający rozpad dopełniacza, DAF) ogranicza opsonizację komórek składnikami C3 dopełniacza, a białko CD59 (błonowy inhibitor reaktywnej lizy, MIRL) blokuje tworzenie kompleksu atakującego błonę MAC [4, 7]. W PNH mutacje w genie PIG-A w komórce macierzystej układu krwiotwórczego powodują produkcję nieprawidłowych klonów erytrocytów pozbawionych powierzchniowych białek CD55 i CD59. Organizm rozpoznaje prawidłowo funkcjonujące erythrocyty, pozbawione CD55 i CD59 jako uszkodzone, w następstwie czego układ dopełniacza niszczy je, powodując hemolizę wewnątrznaczyniową i zewnątrznaczyniową [8]. Różnice w składzie białek błonowych erythrocytów zostały przedstawione na rycinie 2. Aktywacja dopełniacza to główny czynnik przyczyniający się do stanu zapalnego naczyń, odgrywa też rolę w uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym [9].



Rycina 2. Ekspresja białek regulatorowych dopełniacza na powierzchni zdrowego erythrocytu oraz w PNH. CR1 – receptor dopełniacza 1; FH – osoczowy czynnik H, CD55 i CD59 – białka regulatorowe związane z błoną, GPI kotwica – fragment kotwiczący glikozylofosfatydylinozytolu, [10, 11]

Układ dopełniacza

Dopełniacz składa się z ponad 30 rozpuszczalnych w płynach ustrojowych i związanych z błoną białek. Tworzy ważną linię obrony przed patogenami oraz ułatwia skuteczne usuwanie z organizmu uszkodzonych komórek i kompleksów immunologicznych. Aktywacja kaskady dopełniacza może odbyć się drogą klasyczną, lektynową lub alternatywną [12].

Szlak klasyczny (ang. classical pathway, CP) wyzwalany jest przez kompleksy immunologiczne antygen-przeciwciało i wykorzystuje składnik C1 dopełniacza. Po związaniu z odpowiednim antygenem, fragment Fc przeciwciała IgG lub IgM wchodzi w interakcję z ogonem C1q, prowadząc do sekwencyjnej aktywacji proteaz serynowych C1r i C1s. Aktywowany C1s rozszczepia C4 i C2 na małe nieaktywne (C4a i C2b) i większe aktywne fragmenty (C4b i C2a). C4b wiąże się niekowalencyjnie z C2a, tworząc konwertazę C3 (C4bC2a) rozszczepiającą C3 - centralny składnik kaskady dopełniacza [13].

Szlak lektynowy (ang. lectin pathway, LP) jest aktywowany, gdy receptory rozpoznające wzorce (PRR) gospodarza, np. lektyna wiążąca mannozę (MBL) lub fikoliny, rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenem (PAMP) lub wzorce związane z uszkodzeniem tkanki (DAMP). Powoduje to aktywację składników C2 i C4 przez serynowe proteazy związane z MBL (MASP) i późniejsze utworzenie konwertazy C3 (C4bC2a) [14].

Szlak alternatywny (ang. alternative pathway, AP) jest konstytutywnie aktywowany poprzez powolną spontaniczną hydrolizę C3, tzw. „mechanizm tick-over”, skutkujący aktywacją i tworzeniem cząsteczek C3b, które wiążą się z powierzchnią komórki w pobliżu. Przy braku dezaktywacji C3b, poprzez połączenie C3b z czynnikiem B (FB) powstanie prokonwertaza (C3bB), która ulega przetwarzaniu przez czynnik D (FD) do konwertazy C3 (C3bBb). Kompleks ten rozszczepia dodatkowe cząsteczki C3 do C3a i C3b. Zjawisko „pętli amplifikacji” jest charakterystyczne dla AP [12, 15].

Bez względu na drogę aktywacji dopełniacza i typ wytworzonej konwertazy C3, dochodzi do rozszczepienia składnika C3 na anafilatoksynę C3a oraz C3b, który wyzwała tworzenie konwertazy C5 [12]. Enzym ten rozszczepia C5 na anafilatoksynę C5a oraz C5b łączący się z C6–9, przez co tworzy się kompleks atakujący błonę MAC, doprowadzający do lizy komórki [14].

Niezależnie od sposobu inicjacji kaskady dopełniacza, AP odpowiada za 80-90% produktów aktywacji dopełniacza. Precyzyjna kontrola tej drogi aktywacji jest kluczowa dla zapobiegania uszkodzeniom tkanek gospodarza [15].

Do czynników regulatorowych AP należą:

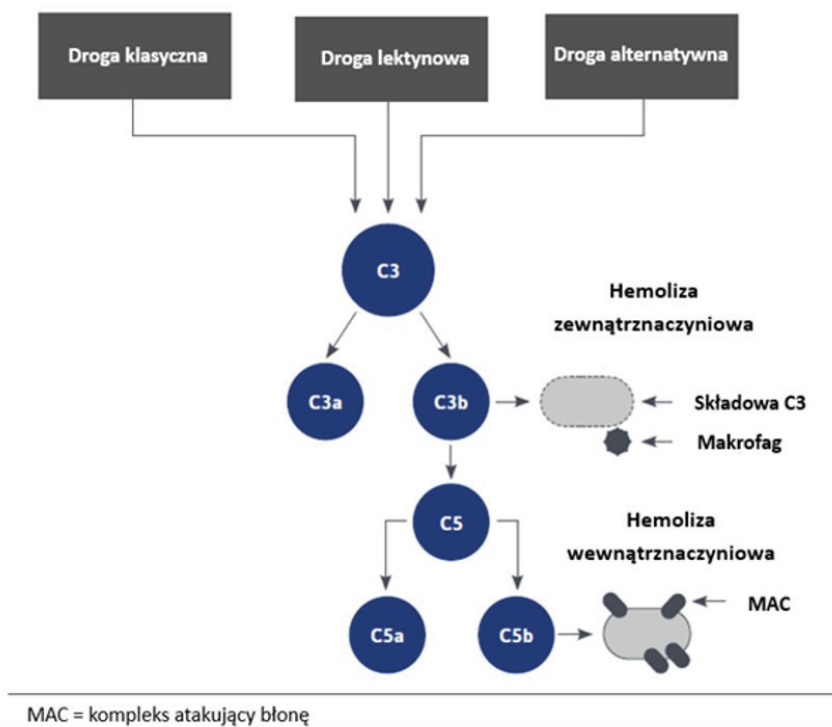
- receptor dopełniacza CR1 – ułatwia usuwanie opsonizowanych kompleksów immunologicznych C3b/C4b i patogenów, hamuje dopełniacz, kofaktor degradacji C3b i C4b za pośrednictwem czynnika I;
- błonowy kofaktor białkowy (MCP) – kofaktor degradacji C3b i C4b za pośrednictwem czynnika I; obecny tylko na komórkach jądrzastych;
- czynnik przyspieszający rozpad (CD55, DAF) - przyspiesza dysocjację konwertazy C3bBb oraz konwertazy C3 klasycznej ścieżki;
- inhibitor błonowy reaktywnej lizy (CD59, MIRL) – hamuje powstawanie kompleksu MAC przez blokadę przyłączenia C9 do kompleksu C5b-C8;
- czynnik H (FH) - czynnik osoczowy, rozpoznaje specyficzne polianionowe markery na komórkach gospodarza, wiąże się z C3b, przyspiesza rozpad konwertaz AP - C3 i C5, ma aktywność kofaktora;
- czynnik I – czynnik osoczowy, degraduje C3b i C4b w obecności kofaktora;
- białko S (witronektyna) - czynnik osoczowy, wiąże się z C5b-7 i hamuje polimeryzację C9 [10, 13].

Hemoliza zewnątrznaczyniowa i wewnątrznaczyniowa

Przy częściowym lub całkowitym braku CD59, komórki są podatne na stałą lizę przez kompleks MAC, zwłaszcza że przy braku CD55 rozpad konwertaz C3 nie jest przyspieszany [16].

Niekontrolowane formowanie MAC w przebiegu PNH prowadzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular hemolysis, IVH). Jest to proces przewlekły z powodu ciągłej aktywacji układu dopełniacza, ale może nasilać się w trakcie infekcji, urazu, ciąży, zabiegu chirurgicznego czy stresu, prowadząc do kryzysów hemolitycznych [14]. Wewnątrznaczyniowa liza erytrocytów prowadzi do redukcji tlenu azotu (NO) przez jego zmniejszone wytwarzanie oraz zwiększone zużycie. Po wyczerpaniu rezerwy haptoglobiny, wolna hemoglobina ulega przekształceniu w methemoglobinę, zużywając NO, co prowadzi do skurczu mięśni gładkich, dysfunkcji śródbłonna i agregacji płytek krwi [17]. Przedwczesne zniszczenie erytrocytów może skutkować niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niewydolnością szpiku kostnego oraz dusznością czy bólem w klatce piersiowej [8].

Hemoliza pozanaczyniowa (ang. extravascular hemolysis, EVH) na skutek braku CD55 rozpoczyna się od zwiększonej opsonizacji erytrocytów PNH przez fragmenty dopełniacza, głównie C3d [18]. Opsonizowane erytrocyty są oczyszczane i niszczone przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego w śledzionie lub wątrobie [8, 18]. EVH u nielezonego pacjenta jest często niezauważalna, z kolei u pacjentów leczonych inhibitorem C5 dopełniacza może stać się podstawowym mechanizmem niszczenia erytrocytów [18]. Zależność między układem dopełniacza a typem hemolizy przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3. Zależność między układem dopełniacza a zjawiskiem hemolizy, [8]

Istnieje również zjawisko hemolizy przełomowej (ang. breakthrough hemolysis BTH), po raz pierwszy opisane u pacjentów leczonych inhibitorami C5, gdy IVH nawróciło pomimo leczenia [19]. Ponowne pojawienie się hemolizy oraz klasycznych objawów PNH, czyli hemogloburii, bólu brzucha, wzrostu dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) i spadku hemoglobiny, może wystąpić z powodu suboptymalnego hamowania C5 lub wystąpienia czynników takich jak infekcja czy zabieg chirurgiczny. Prowadzi to do

zwiększonej aktywacji dopełniacza wynikającej z wyższej gęstości C3b. BTH można złagodzić, skracając odstęp między dawkami leku, zwiększając dawkę lub zmieniając na inny środek terapeutyczny [20, 21].

OBRAZ KLINICZNY PNH

Objawy PNH

Za obraz kliniczny PNH w największym stopniu odpowiada brak CD59 [18]. Objawy zostały udokumentowane w Międzynarodowym Rejestrze PNH, na podstawie analizy danych 4439 pacjentów [17].

Najczęstszym objawem PNH jest zmęczenie występujące u 80,9% chorych. Inne symptomy obejmują: duszność (45,3%), hemoglobinurię (45%), upośledzoną czynność nerek (42,8%), ból brzucha (35,2%), dysfagię (16,5%) [8, 21]. Przewlekła hemoliza, głównie IVH, występuje u 55,8% pacjentów [17, 21]. Ze względu na zachodzącą w surowicy nieodwracalną reakcję wolnej hemoglobiny z NO regulującym miocyty, 25-35% pacjentów doświadcza dystonii mięśni gładkich [8].

U wszystkich pacjentów z klonem PNH dochodzi do zaburzeń funkcjonowania szpiku. Cytopenie mogą dotyczyć wszystkich 3 linii komórkowych, przy czym czas przeżycia granulocytów i trombocytów pozostaje prawidłowy. U niektórych pacjentów rozwija się niedokrwistość aplastyczna (ang. aplastic anemia AA), zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome MDS) czy ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia, AML) [5].

Powikłania PNH ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego

Wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest najpoważniejszym powikłaniem i główną przyczyną śmierci u nieleczonych pacjentów z PNH [11]. Przed szeroką dostępnością leczenia, zakrzepica odpowiadała za 40-67% zgonów, a u 29-44% pacjentów z PNH odnotowano co najmniej 1 incydent zakrzepowo-zatorowy w trakcie trwania choroby [8]. Do przyczyn wystąpienia zakrzepicy należą:

- hemoliza zależna od dopełniacza – hemoglobina (Hb) uwolniona do osocza nieodwracalnie reaguje z tlenkiem azotu, biodostępność NO spada, dochodzi do dysfunkcji śródbłonna [5];

- aktywacja i agregacja płytek krwi i leukocytów [17];
- nadmierna aktywacja dopełniacza ze wzrostem produkcji cytokin prozapalnych i aktywacją trombiny [21].

Zakrzepica w PNH może występować w dowolnym miejscu, typowo w żyłach wewnątrzbrzusznych i mózgowych [8]. Jedną z najczęstszych lokalizacji jest zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego), która dotyczy 7,5-25% pacjentów i może prowadzić do niewydolności wątroby. Najczęstszym powikłaniem neurologicznym jest zakrzepica zatoki strzałkowej górnej, prowadząca do zgonu w ponad 1/3 przypadków. Do często zajętych naczyń należą: żyły głębokie kończyn dolnych i żyły krezkowe [9].

Mikrozakrzepy oraz gromadzenie złogów żelaza prowadzą do uszkodzenia narządów, szczególnie kanalików nerkowych, oraz do nadciśnienia płucnego [18]. Przewlekła choroba nerek to druga najczęstsza przyczyna śmierci w nieleczonej PNH, odpowiada za 8–18% zgonów [21].

Diagnostyka PNH, markery hemolizy

Do niezbędnych metod diagnostycznych PNH należą: cytometria przepływowa, ocena parametrów hemolizy i analiza szpiku kostnego na drodze aspiracji lub biopsji. W cytometrii przepływowej często wykorzystywany jest odczynnik „FLAER” - fluorescencyjna aerolizyna, czyli główny czynnik wirulencji bakterii *Aeromonas hydrophila* o dużej selektywności i powinowactwie do kotwicy GPI [4, 22, 23]. Do badań pomocniczych należą: poziom hemosyderynurii, ocena gospodarki żelaza, cytogenetyka [23]. Markery IVH w PNH to: pośrednia hiperbilirubinemia, zmniejszenie stężenia haptoglobiny w surowicy, retikulocytoza i zwiększenie stężenia LDH w surowicy [23, 24].

METODY LECZENIA PNH

Stosowane przeciwciała

Ekulizumab

Przed wprowadzeniem specyficznej terapii PNH wiązało się z wysokim wskaźnikiem śmiertelności, głównie w związku z powikłaniami zakrzepowymi, a mediana przeżycia wynosiła około 22 lata [25]. Pierwszym lekiem stosowanym u dorosłych był ekulizumab, zatwierdzony w USA i Europie w 2007 r. [26].

Jest to humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG, które specyficznie wiąże się z ludzkim białkiem dopełniacza C5, zapobiegając IVH, ograniczając zapotrzebowanie na transfuzję oraz zmniejszając występowanie zakrzepicy [27, 28]. W związku z okresem półtrwania wynoszącym około 11 dni, konieczne jest dożylne podawanie leku co 2 tygodnie [26]. Uciążliwy schemat dawkowania wpływa na zdolność do wykonywania pracy oraz na relacje z bliskimi [29]. Badanie z 2009 r. wykazało, że normalizację Hb zaobserwowano tylko u 1/3 pacjentów leczonych ekulizumabem [30]. Z innej analizy wynika, że około połowa chorych dalej wymagała transfuzji [28]. Do zalet terapii anty-C5 należą dobrze udokumentowana skuteczność oraz długoterminowy profil bezpieczeństwa, który jest zgodny u dzieci i dorosłych. Ekulizumab zapobiega przedwczesnemu porodowi oraz zmniejsza ryzyko przewlekłej choroby nerek i schorzeń sercowo-naczyniowych u potomstwa pacjentek z PNH. Niewielkie, ale klinicznie istotne, ryzyko zakażenia meningokokowego i bólów głowy występuje u nawet 1/3 pacjentów. Inhibitory C5, obecny złoty standard terapii, są ukierunkowane na IVH. Niewystarczające blokowanie tego procesu przyczynia się do resztkowej niedokrwistości, a odkładanie się C3 na erytrocytach powoduje ciągłą EVH. Pacjenci mogą nadal potrzebować regularnych transfuzji krwi lub mieć przewlekłą niedokrwistość [31].

Rawulizumab

Rawulizumab to długo działający inhibitor składnika C5 dopełniacza drugiej generacji [32]. W badaniach III fazy wykazano, że jest tak samo bezpieczny i skuteczny jak ekulizumab, wiąże się z niższą częstością występowania BTH oraz jest preferowany przez większość pacjentów [33, 34]. Oczekuje się, że dawki oparte na masie ciała zredukują liczbę pacjentów, u których występuje wzrost stężenia wolnego C5 oraz zmniejszą podatność na BTH, a podawanie co 8 tygodni zwiększy komfort życia pacjentów [32, 33, 34]. W długoterminowej ocenie bezpieczeństwa i skuteczności obserwowano utrzymującą się poprawę wartości LDH, zmniejszoną konieczność transfuzji oraz niską częstość występowania poważnych działań niepożądanych [35].

Krowalimab

Krowalimab to nowy humanizowany lek anty-C5 zatwierdzony w UE w 2024 r. [36]. Został opracowany przy użyciu technologii sekwencyjnego reklingu przeciwciał monoklonalnych, aby wydłużyć okres półtrwania w osoczu

i zmniejszyć dawkę terapeutyczną, umożliwiając tym samym podskórne podawanie małej objętości preparatu. Krowalimab wiąże się z łańcuchem β C5, innym epitopem niż ekulizumab i rawulizumab, blokując aktywację C5 u pacjentów, którzy są nosicielami polimorfizmu C5 [37]. W badaniach III fazy krowalimab charakteryzował się podobną skutecznością do ekulizumabu w zakresie unikania transfuzji, stabilizacji Hb, zapobiegania występowaniu BTH oraz miał porównywalny profil bezpieczeństwa. Większość pacjentów preferowała tę terapię, a głównymi powodami były mniejsza liczba wizyt w szpitalu, łatwiejsza i krótsza aplikacja leku oraz lepsza jakość życia [38, 39].

Leczenie wspomagające

Do terapii wspomagającej w przypadku objawowej niedokrwistości wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Przewlekłe pobudzenie erytropoezy wymaga zazwyczaj substytucji kwasu foliowego, a niekiedy również żelaza i witaminy B12. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może się pojawić konieczność stosowania erytropoetyny, a w przypadku granulocytopenii stosuje się czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów [40]. Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego jest związany z wysokim wskaźnikiem odrzucenia i śmiertelności. Obecnie zalecany jest jedynie pacjentom z współistniejącą ciężką niedokrwistością aplastyczną lub wykazującym ewolucję klonalną [41].

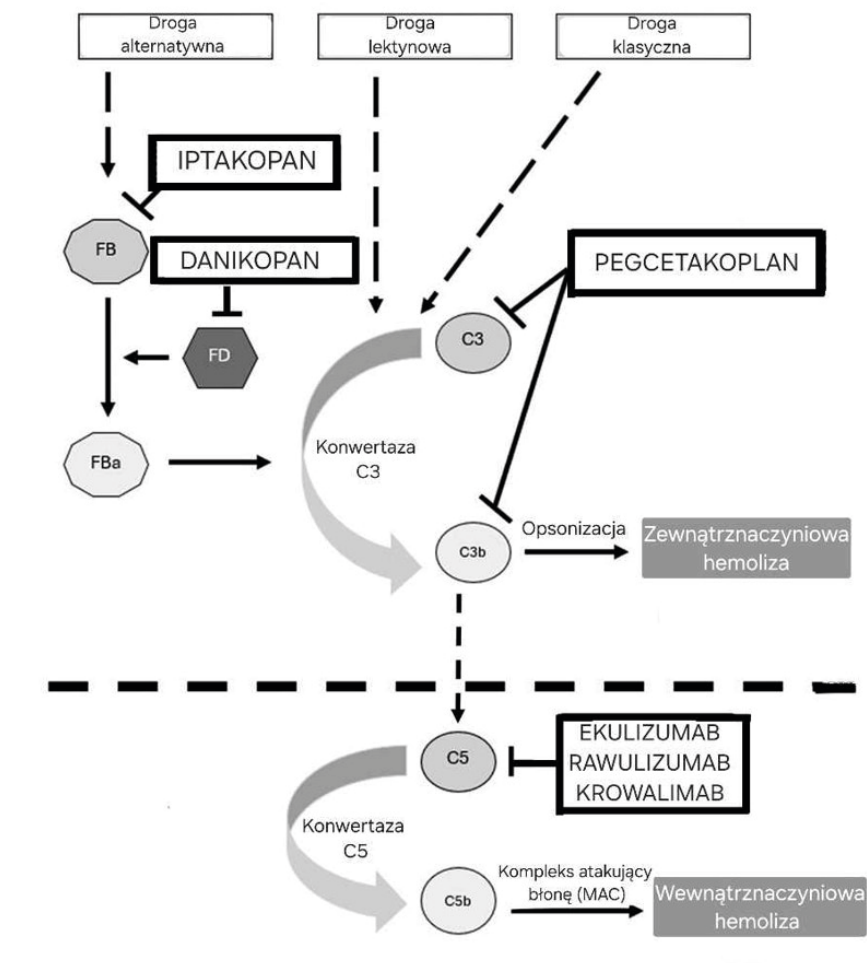
Nowe preparaty

Do innowacyjnych leków zatwierdzonych w UE w leczeniu PNH należą danikopan, pegcetakoplan oraz iptakopan, a ich mechanizm działania przedstawia rycina 4. [42].

DANIKOPAN

Danikopan to doustny inhibitor FD dopełniacza stosowany jako leczenie uzupełniające do rawulizumabu lub ekulizumabu u pacjentów z PNH z klinicznie istotną EVH. Blokuje pętlę amplifikacji AP, a w efekcie hamuje procesy w końcowej fazie aktywacji dopełniacza [43]. Danikopan zapobiega także odkładaniu się fragmentów C3 na erytrocytach oraz zmniejsza stężenie Bb, biomarkera rozszczepienia FB, w osoczu [44]. W badaniu I fazy dwie doustne dawki po 1200 mg prawie całkowicie zahamowały hemolizę zależną od AP po 24h [45].

W lutym 2024 r. Europejska Agencja Leków wydała pozwolenie na dopuszczenie danikopanu do obrotu, a w kwietniu 2024 r. został on zatwierdzony jako leczenie uzupełniające do terapii anti-C5 u dorosłych z PNH, u których występuje resztowa niedokrwistość hemolityczna [46, 47].



Rycina 4. Mechanizm działania inhibitorów dopełniacza w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii, [42]

Skuteczność

W badaniu II fazy 10 pacjentów z PNH z hemolizą otrzymywało monoterapię danikopanem w dawce 100-200 mg 3 razy dziennie. Początkowe średnie stężenie Hb wynoszące 9,8 g/dl, wzrosło o 1,1g/dl w 28. dniu i o 1,7g/dl w 84. dniu obserwacji ($p < 0,005$). Nie wystąpiło znaczące odkładanie się fragmentu C3 na erytrocytach GPI (-). IVH została w znacznym stopniu zahamowana, ponieważ nastąpiło zmniejszenie średnich wartości LDH od 5,7 razy przekraczających GGN (górną granicę normy) na początku badania do 1,8 oraz 2,2 razy powyżej GGN, odpowiednio w 28. i 84. dniu ($p < 0,001$) [48]. Resztkowa IVH była prawdopodobnie konsekwencją wzrostu liczby erytrocytów GPI (-) podatnych na hemolizę zależną od dopełniacza oraz farmakokinetycznych i farmakodynamicznych cech danikopanu [49]. Oznacza to, że monoterapia danikopanem nie umożliwia całkowitej blokady aktywności AP [48].

W kolejnym badaniu II fazy 11 pacjentów z PNH zależnych od transfuzji i leczonych ekulizumabem otrzymywało dodatkowo danikopan w dawce 100-200 mg 3 razy dziennie przez 24 tygodnie. Zaobserwowano istotny wzrost średniego stężenia Hb od wartości początkowej 7,9 g/dl do 10,3 g/dl ($p = 0,0001$). Wykazano zmniejszenie średniej bezwzględnej liczby retikulocytów (ang. absolute reticulocyte count, ARC) do wartości bliskich normy oraz spadek stężenia bilirubiny całkowitej do wartości prawidłowych. W związku z wcześniej rozpoczętą terapią ekulizumabem, IVH było dobrze kontrolowane i nie nastąpiła znacząca zmiana w średniej wartości LDH. W ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie 10 pacjentów otrzymało 31 transfuzji w porównaniu z 1 transfuzją u pacjenta w przebiegu zapalenia płuc w okresie terapii danikopanem. Średni wynik w skali FACIT, określający przewlekłe zmęczenie, wzrósł o 11 punktów. Erytrocyty GPI (-) opsonizowane fragmentami C3 na początku badania stanowiły 30%, a dodanie danikopanu zmniejszyło ich odsetek do około 18%. Można osiągnąć znaczne korzyści u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie oraz jednoczesne blokowanie AP na poziomie FD za pomocą danikopanu [50].

W badaniu III fazy ALPHA pacjenci otrzymywali danikopan w dawce 150 mg 3 razy dziennie lub placebo razem z preparatami anti-C5 przez 12 tygodni. Przez następne 3 miesiące wszyscy stosowali terapię danikopanem wraz z leczeniem standardowym i kontynuowali je podczas 2-letniej obserwacji. Stężenie Hb w 12. tygodniu zwiększyło się od wartości początkowej, a średnia zmiana najmniejszych kwadratów wynosiła 2,8 g/dl. Zmniejszyły się wartości ARC, bilirubiny oraz odkładanie się fragmentu C3 na erytrocytach typu 3 PNH. Około

80% pacjentów otrzymujących danikopan uniknęło transfuzji przez 72 tygodnie, mimo że uczestnicy mieli ciężkie EVH w momencie włączenia do badania, ze średnim początkowym stężeniem Hb wynoszącym 7,8 g/dl, a ponad 97% z nich wymagało transfuzji w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Leczenie skutkowało klinicznie istotnymi poprawami zmęczenia. Te długoterminowe dane wykazują trwałą skuteczność danikopan z rawulizumabem lub ekulizumabem w kontroli IVH i EVH w PNH [51].

Bezpieczeństwo

W przypadku inhibitorów dopełniacza konieczne jest stosowanie szczepionek przeciwko *Hemophilus influenzae* typu B i pneumokokom w celu poprawy profilu bezpieczeństwa leków [52]. W badaniu II fazy dwóch chorych przerwało leczenie, w tym jeden z przyczyn związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, z powodu podwyższonych wartości aminotransferazy alaninowej (ALT) występujących jednocześnie z BTH. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i infekcje górnych dróg oddechowych [48]. W badaniu ALPHA zaobserwowano 7 zdarzeń BTH u 5 uczestników, jednak uznano je za niezwiązane z leczeniem danikopanem. Nie zgłoszono żadnych zakażeń meningokokowych. Większość podwyższeń ALT, aminotransferazy asparaginianowej (AST) i całkowitej bilirubiny mieściła się w zakresie od >3 razy GGN do ≤5 razy GGN bez konieczności zmiany dawkowania. Danikopan wykazał pozytywny stosunek korzyści do ryzyka [51].

PEGCETAKOPLAN

Pegcetakoplan to analog kompstatyny wykorzystywany w leczeniu chorób zależnych od dopełniacza. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do białka C3 i jego fragmentu aktywującego - C3b. Wiążąc się z nimi, kontroluje rozszczepienie C3 i generowanie efektorów aktywacji dopełniacza. Dzięki takiemu mechanizmowi działania zapobiega zarówno EVH zależnej od C3b, jak i końcowej IVH [53]. Pegcetakoplan składa się z dwóch pentadekapeptydów związanych kowalennie z końcami liniowej cząsteczki polietylenu glikolowego, która zwiększa jego rozpuszczalność oraz wydłuża czas działania w organizmie. Lek podaje się 2 razy w tygodniu w dawce 1 080 mg w postaci infuzji podskórnej, a biodostępność wynosi 77% [54]. W porównaniu do ekulizumabu lub rawulizumabu podawanych dożylnie terapia pegcetakoplanem cechuje się większą

elastycznością, ponieważ można go stosować samodzielnie w domu [55]. Jednak podskórna droga podania, stosunkowo duża objętość wstrzykiwanego preparatu, konieczność chłodzenia i krótki okres półtrwania wynoszący około 8 dni to wady pegcetakoplanu. Stężenie stacjonarne jest osiągane dopiero między 4. a 6. tygodniem, co może ograniczać jego zastosowanie w przypadku ostrej zakrzepicy [56]. Pegcetakoplan był pierwszym proksymalnym inhibitorem dopełniacza zatwierdzonym w leczeniu PNH [57]. 14 października 2021 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przyznał pozwolenie na dopuszczenie go do obrotu [58]. Natomiast w grudniu 2021 r. Komisja Europejska zatwierdziła pegcetakoplan jako pierwszą terapię ukierunkowaną na C3 w leczeniu dorosłych pacjentów z PNH, u których występuje anemia po stosowaniu inhibitora C5 przez co najmniej 3 miesiące [59].

Skuteczność

W badaniu III fazy PRINCE 53 pacjentów otrzymywało pegcetakoplan lub kontynuowało leczenie wspomagające przez 26 tygodni. Jednym z punktów końcowych była stabilizacja wartości Hb, zdefiniowana jako uniknięcie spadku jej stężenia o >1 g/dl. Takie wyniki osiągnięto u 85,7% pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Normalizację Hb obserwowano u 45,7% badanych, a średnie stężenie wzrosło o 3,4 g/dl i wynosiło 12,8 g/dl w 26. tygodniu. Do 4. tygodnia terapii uzyskano średnie stężenia LDH ≤ 226 U/l, które utrzymywały się przez cały okres obserwacji. U 65,7% pacjentów stwierdzono prawidłowe wartości LDH. Wysokie wskaźniki poprawy i stabilizacji hemoglobiny spowodowały, że u ponad 90% pacjentów leczonych pegcetakoplanem nie było konieczności transfuzji. Ponadto u 60 % badanych wartości ARC znajdowały się w zakresie normy. Klinicznie istotna poprawa zmęczenia w skali FACIT wystąpiła u 60% pacjentów. Wyniki te pokazują, że pegcetakoplan jest lepszą alternatywą dla terapii anti-C5, które stabilizują, ale nie normalizują parametrów hematologicznych [60].

Badanie III fazy PEGASUS obejmowało 80 pacjentów, w tym 41 losowo przydzielonych do otrzymywania pegcetakoplanu oraz 39 stosujących ekulizumab, będących pod obserwacją przez 16 tygodni. Skorygowana średnia wartość Hb wzrosła o 2,37 g/dl podczas leczenia pegcetakoplanem, natomiast w przypadku terapii ekulizumabem uległa obniżeniu o 1,47 g/dl. Normalizację stężenia Hb obserwowano od 2. tygodnia terapii, a finalnie występowała u ponad 1/3 pacjentów przyjmujących innowacyjny lek. Łącznie 85% badanych stosujących pegcetakoplan, w porównaniu do 15% osób otrzymujących przeciwciała anti-C5,

nie wymagało transfuzji. U 71% pacjentów leczonych analogiem kompostatyny nastąpiła normalizacja poziomów LDH w 16. tygodniu, w porównaniu do 15% pacjentów korzystających z terapii standardowej. Ponadto w grupie pegcetakoplanu nastąpiła poprawa o 11,9 punktów w skali FACIT, co oznaczało znaczną poprawę codziennego funkcjonowania, a markery EVH, takie jak retikulocytoza i hiperbilirubinemia, zostały znormalizowane u większości pacjentów [61].

Badanie PEGASUS rozszerzono do 48 tygodni w celu długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. U pacjentów kontynuujących stosowanie pegcetakoplanu średnie stężenia Hb utrzymywały się pomiędzy 11,54 g/dl a 11,30 g/dl odpowiednio w 16. i 48. tygodniu. U badanych po 16-tygodniowym leczeniu ekulizumabem średnie stężenia Hb wynosiły 8,58 g/dl, a zmiana terapii na pegcetakoplan spowodowała znaczny wzrost średnich wartości pod koniec obserwacji do 11,57 g/dl. Ponad 70% uczestników było wolnych od transfuzji przez cały okres badania. Spójność wyników oraz trwała poprawa parametrów hematologicznych w dłuższym okresie wskazują, że pegcetakoplan ma duży potencjał modyfikacji leczenia PNH [62].

Przeprowadzono badanie oceniające wpływ intensywnego leczenia pegcetakoplanem po ostrym zdarzeniu BTH. 4 pacjentów otrzymało jednorazowo 1080 mg leku dożylnie, a u 9 osób stosowano 1080 mg podskórnie przez 3 kolejne dni. Mediana czasu do ustąpienia początkowego zdarzenia niepożądanego wyniosła 15 dni. Intensywne leczenie pegcetakoplanem doprowadziło do stosunkowo szybkiego obniżenia stężenia LDH ($< 2 \times$ GGN) u 69% pacjentów, zmniejszenia lub powrotu do zakresu prawidłowego średnich wartości ARC i bilirubiny w ciągu 14 do 19 dni od rozpoczęcia leczenia. Ponadto poziomy hemoglobiny ustabilizowały się u wszystkich pacjentów, niezależnie od statusu transfuzji. Te dane potwierdzają skuteczność intensywnego dawkowania pegcetakoplanu podczas BTH [63].

Bezpieczeństwo

Przeprowadzone dotychczas badania pokazały, że do najczęstszych działań niepożądanych należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka plamisto-grudkowa, hipopigmentacja skóry, hipokaliemia, ból i zawroty głowy, gorączka, biegunka, zmęczenie oraz zapalenie nosogardła [55, 60, 62]. Nie obserwowano zakażeń meningokokowych [55, 60, 61]. Pegcetakoplan był dobrze tolerowany [55, 56, 60, 63]. W przypadku badania PEGASUS BTH dotyczyła 4 (10%) pacjentów, a u 3 z nich konieczne było przerwanie terapii [61]. W rozszerzonej formie

badania do 48 tygodni to działanie niepożądane zaobserwowano u 15 (19%) osób [62]. W badaniu PRINCE nie zgłoszono żadnych ostrych zdarzeń hemolitycznych [60]. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych o charakterze zakrzepowym w okresie obserwacji [55, 60]. Chociaż dane z badań klinicznych i doświadczenia z monoterapią pegcetakoplanem są obiecujące, konieczna jest długoterminowa obserwacja skuteczności, szczególnie pod kątem BTH oraz w celu potwierdzenia redukcji epizodów zakrzepowych [56].

IPTAKOPAN

Iptakopan to małocząsteczkowy i odwracalny inhibitor FB, który jest kluczowym składnikiem AP aktywacji układu dopełniacza. Lek zapobiega zarówno terminalnej IVH, jak i EVH, ponieważ tłumiąc aktywność konwertazy C3, blokuje rozszczepienie C3 oraz aktywację pętli amplifikacji. Jego doustna droga podawania zapewnia łatwość użycia i korzystny profil farmakokinetyczny [64]. Zalecane dawkowanie to 200 mg 2 razy na dobę, niezależnie od posiłku [65]. Zahamowanie > 81% aktywności AP zaobserwowano 2 godziny po jednorazowym przyjęciu leku w dawce 5-400mg. Efekt ten utrzymywał się przez 12 godzin w przypadku stosowania 200-400 mg farmaceutyku [66]. W marcu 2024 r. Europejska Agencja Leków przyznała pozwolenia na dopuszczenie iptakopanu do obrotu na terenie UE jako pierwszej doustnej monoterapii dla pacjentów z PNH [67]. Oficjalnie lek został zatwierdzony 17 maja 2024 r. [68].

Skuteczność

W badaniu II fazy pacjenci z PNH i aktywną hemolizą oprócz standardowego leczenia anty-C5 otrzymywali iptakopan w stałej dawce 200 mg 2 razy na dobę przez co najmniej 13 tygodni. Stężenie LDH uległo obniżeniu w zakresie od 34% do 81% w porównaniu z wynikami wyjściowymi. Średnie wartości początkowo osiągały 539 IU/l, natomiast pod koniec obserwacji wynosiły 235 IU/l. Wyniki pokazują, że terapia zniósła resztkową IVH. Średnia wartość Hb wzrosła z 9,77 g/dl na początku badania do 12,95 g/dl po 13 tygodniach leczenia. Aż 8 z 10 pacjentów osiągnęło stężenie Hb przekraczające 12,0 g/dl. Leczenie iptakoplanem przyczyniło się do poprawy biomarkerów związanych z EVH, w tym zmniejszenia stężenia bilirubiny oraz obniżenia liczby retikulocytów. Zaobserwowano spadek wolnej hemoglobiny oraz wzrost haptoglobiny. Obserwowane korzyści hematologiczne widoczne były przez cały okres przedłużenia badania,

w tym u 7 pacjentów, którzy przerwali równoczesne leczenie standardowe ekulizumabem i kontynuowali stosowanie iptakopan w monoterapii przez co najmniej 3 miesiące. Iptakopan jest pierwszym lekiem, który doprowadził do normalizacji stężenia hemoglobiny u większości pacjentów z PNH słabo reagujących na ekulizumab przy wygodnym podawaniu doustnym [69].

W kolejnym badaniu II fazy pacjenci zostali przydzieleni do 2 kohort i otrzymywali iptakopan 2 razy dziennie, początkowo w dawce 25 mg lub 50 mg przez 4 tygodnie, a następnie po 100 mg lub 200 mg przez okres 2 lat. Spośród 13 badanych, 12 ocenianych pod kątem skuteczności osiągnęło główny punkt końcowy, jakim było obniżenie stężenia LDH o $\geq 60\%$ w porównaniu z wynikami wyjściowymi do 12. tygodnia. Efekt ten zaobserwowano już po zaledwie 2 tygodniach leczenia, ponieważ średnie wartości LDH zmniejszyły się wówczas o 76,5% i 85,0%, odpowiednio w 1. i 2. kohorcie. Spadek tego markeru hemolizy utrzymywał się między 80% a 90% w 8. i 12. tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Większość pacjentów osiągnęła klinicznie istotną poprawę Hb w 12. tygodniu terapii. W 1. kohorcie zauważono wzrost średniej wartości Hb z 8,85 g/dl do 11,52 g/dl, natomiast w 2. kohorcie nastąpiła zmiana stężenia od 7,69 g/dl do 10,90 g/dl. Tylko 1 pacjent, u którego wcześniej występował MDS z dysplazją wieloliniową i został włączony do badania mimo znacznej retikulocytopenii, wymagał transfuzji krwi. Bilirubina, retikulocyty i haptoglobina wykazały stałą poprawę [70].

Skuteczność oceniano także w dwóch, trwających 24 tygodnie, wieloośrodkowych badaniach III fazy: APPLY-PNH i APPOINT-PNH. Pierwsze z nich obejmowało pacjentów z przewlekłą anemią, którzy otrzymywali iptakopan lub kontynuowali terapię anty-C5. Średni wyjściowy poziom Hb wynosił 8,9 g/dl, a skorygowana średnia zmiana stężenia Hb metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej wyniosła 3,6 g/dl. U 51 z 60 badanych otrzymujących iptakopan wystąpił wzrost stężenia tego parametru o co najmniej 2 g/dl, czego nie zaobserwowano u żadnego z 35 pacjentów leczonych przeciwciałami. Natomiast aż u 42 pacjentów, nie wymagających transfuzji krwi, stężenie Hb wynosiło co najmniej 12 g/dl, a wyniku takiego nie osiągnięto w przypadku terapii anty-C5, gdzie średnie wyniki wynosiły 9,2 g/dl pod koniec obserwacji. Aż 59 pacjentów otrzymujących iptakopan i tylko 14 stosujących standardowe leczenie nie wymagało transfuzji. Ponadto nowa terapia wiązała się niższymi wartościami średniej całkowitej bilirubiny. Także przyczyniła się do mniejszego zmęczenia ocenianego według punktacji FACIT. W badaniu APPOINT-PNH oceniano pacjentów z wynikami LDH przekraczającymi ponad 1,5-krotnie wartości prawidłowe.

Początkowo średnie stężenia Hb wynosiły 8,2 g/dl, a LDH aż 1698,8 U/l. U 31 z 33 pacjentów zaobserwowano wzrost hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl od stężenia wyjściowego. Średnia wartość hemoglobiny w 24. tygodniu stanowiła 12,6 g/dl, a u 19 badanych Hb osiągnęła co najmniej 12 g/dl. U żadnego badanego nie było konieczności wykonania transfuzji. Natomiast średnie stężenie LDH pod koniec obserwacji wyniosło 261,3 U/l, przy czym u 95% pacjentów nie było większe niż 1,5-krotność GGN [71].

Bezpieczeństwo

W pojedynczej supratherapeutycznej dawce do 1200 mg iptakopan nie wykazał wpływu na repolaryzację serca ani odstęp QT u zdrowych ochotników [72]. Lek nie wykazał działania teratogennego na modelach szczurzych i króliczych [73]. W badaniu APPLY-PNH 2 pacjentów doświadczyło BTH [71]. W badaniach II fazy to zjawisko nie wystąpiło. Nawet jeśli w trakcie badań nie zaobserwowano żadnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, niewielki rozmiar tej kohorty i krótki okres obserwacji nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu iptakopan na ryzyko zakrzepowe u pacjentów z PNH [69, 70]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, zakażenie Covid-19 i infekcja górnych dróg oddechowych [71]. Iptakopan wykazał łagodny wzrost profili lipidowych u mniejszości pacjentów, jednak ciężko określić, czy jest to specyficzne dla tego leku [74]. Preparat był dobrze tolerowany bez konieczności przerwania leczenia [69, 70].

BIAŁKO FUZYJNE KP-104

KP104 to innowacyjne białko fuzyjne składające się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anti-C5 i domeny funkcjonalnej FH [75, 76]. W przypadku terapii chorób związanych z układem dopełniacza podwójny mechanizm potencjalnie zapewnia większe korzyści niż środki o pojedynczym miejscu działania. Lek biologiczny zmodyfikowano w celu wydłużenia okresu półtrwania. Może być podawany dożylnie lub podskórnie [75, 77]. W badaniu II fazy po upływie 17 tygodni obserwowano wzrost wartości Hb o około 5,5 g/dl oraz znaczny spadek LDH o około 87% od wyników wyjściowych. Ponadto 9 z 15 pacjentów osiągnęło stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dl. Żaden badany nie wymagał transfuzji ani nie wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Wyniki wykazują bezpieczeństwo i skuteczność KP104 w kontroli IVH i EVH, a bifunkcyjny

inhibitor układu dopełniacza może potencjalnie eliminować potrzebę stosowania kosztownych terapii skojarzonych [76].

PODSUMOWANIE

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) to klonalne zaburzenie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, które objawia się niedokrwistością hemolityczną, niewydolnością szpiku kostnego i zakrzepicą. W wyniku mutacji genu PIG-A dochodzi do braku ekspresji białek CD55 i CD59 na powierzchni erytrocytów i zwiększonej aktywności układu dopełniacza, który niszczy patologiczne krwinki, powodując wewnątrznacyniową hemolizę (IVH) i zewnątrznacyniową hemolizę (EVH). Przed rozwojem specyficznej terapii PNH wiązała się z wysoką śmiertelnością, a najpoważniejszym powikłaniem były zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. W USA i Europie od 2007 r. prowadzone jest leczenie ekulizumabem, czyli humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG, które specyficznie wiąże się z ludzkim białkiem dopełniacza C5. Mimo przełomu w terapii znaczna część pacjentów miała przewlekłą niedokrwistość, a u około połowy dalej konieczne były regularne transfuzje krwi. Rawulizumab, inhibitor składnika C5 drugiej generacji, wykazuje podobną skuteczność, ale przez dłuższy okres półtrwania wiąże się z mniejszą ilością hospitalizacji. Krowalimab, najnowszy preparat anti-C5, jest otrzymywany dzięki technologii sekwencyjnego recyklingu przeciwciał monoklonalnych, co umożliwia wygodniejszą iniekcję podskórną w warunkach domowych. Ponadto jako jedyny jest skuteczny u pacjentów, będących nosicielami polimorfizmu C5. Niestety żadne ze stosowanych przeciwciał nie zapobiega EVH.

W trakcie badań II fazy jest aktualnie białko fuzyjne KP-104, składające się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anti-C5 i domeny funkcjonalnej czynnika H (FH). Podwójny mechanizm potencjalnie zapewnia większe korzyści niż środki mające pojedyncze miejsce działania, a wyniki wykazują jego bezpieczeństwo i skuteczność w kontroli IVH i EVH.

Do proksymalnych inhibitorów układu dopełniacza należą danikopan, pegcetakoplan oraz iptakopan, a ich porównanie przedstawia Tabela 1. W badaniach klinicznych innowacyjne leki wiązały się z lepszą skutecznością w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwciałami anti-C5. Znacznie zwiększały wartości Hb z powodu zniesienia zarówno IVH, jak i EVH. Pozostałe markery EVH, jak bilirubinemia czy ARC, również uległy poprawie. Na podstawie skali FA-CIT odnotowano istotną klinicznie poprawę zmęczenia, ponieważ u większości

pacjentów nie występowała przewlekła niedokrwistość oraz zmniejszyła się liczba hospitalizacji.

Lek (badanie III fazy)	Mechanizm działania	Monoterapia / leczenie uzupełniające	Forma podania	Wartość Hb	Odsetek pacjentów niewymagających transfuzji
Danikopan (ALPHA)	Inhibitor FD dopełniacza	leczenie uzupełniające z przeciwciałami anty – C5	doustna	wzrost o 2,80 g/dl	80%
Pegcetakoplan (PEGASUS)	Analog kompstatyny, inhibitor C3	monoterapia	podskórna	wzrost o 2,37 g/dl	85%
(PRINCE)				wzrost o 3,40 g/dl	> 90%
Iptakopan (APPOINT- PNH)	Inhibitor FB dopełniacza	monoterapia	doustna	wzrost o 4,40 g/dl	100%
(APPLY- PNH)				wzrost o 3,60 g/dl	98%

Tabela 1. Porównanie proksymalnych inhibitorów układu dopełniacza,
[opracowanie własne, 51, 60, 61, 71]

Powyższy tekst podkreśla, że w ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp w leczeniu PNH, co przekłada się na poprawę jakości i długości życia pacjentów. Jednak konieczne są dalsze i długoterminowe badania w celu uzupełnienia danych dotyczących farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa i działań niepożądanych nowych leków, co pozwoli na optymalizację terapii. Zidentyfikowanie biomarkerów wskazujących na ryzyko wystąpienia BTH może zapobiegać wystąpieniu tego zdarzenia.

REFERENCJE

1. Gavrilaki E, de Latour RP, Risitano AM. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond. Blood. 2022;139(25):3571-3582. doi:10.1182/blood.2021012860

2. Piekarska A, Lewandowski K. Nocna napadowa hemoglobinuria : aktualny stan wiedzy, diagnostyka, dostępne terapie i perspektywy na przyszłość. *Hematologia*. 2020;11,1:30–44. doi:10.5603/Hem.2020.0004
Hematologia
3. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16(3):317-322. doi:10.1016/j.gde.2006.04.015
4. Spychalska J, Brojer E. Nocna napadowa hemoglobinuria — patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka. *Hematologia*. 2013; 4,4:301–320. Published online: 2014-02-06
5. Knowledge on rare diseases and orphan drugs [Internet]. Orphanet: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447>
6. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132: 16271. doi:10.20452/pamw.16271
7. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1612. Published 2023 Sep 6. doi:10.3390/medicina59091612
8. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12-b Suppl):S3-S8. doi:10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s3
9. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-5105. doi:10.1182/blood-2012-09-311381
10. Schmidt CQ, Höchsmann B, Schrezenmeier H. The complement model disease paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Immunol*. 2024;54(11):e2350817. doi:10.1002/eji.202350817
11. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev*. 2023;313(1):262-278. doi:10.1111/imr.13137

12. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-2465. doi:10.1182/blood-2015-06-640995
13. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-492. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.001
14. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213-223. doi:10.1016/j.blre.2017.02.003
15. Lucientes-Contiente L, Márquez-Tirado B, Goicoechea de Jorge E. The Factor H protein family: The switchers of the complement alternative pathway. *Immunol Rev*. 2023;313(1):25-45. doi:10.1111/imr.13166
16. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S20-S32. doi:10.1002/ajh.26832
17. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfus Med Hemother*. 2024;51(5):310-320. Published 2024 Aug 21. doi:10.1159/000540474
18. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
19. Griffin M, Kelly RJ, Panse J, et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv*. 2024;8(7):1776-1786. doi:10.1182/bloodadvances.2023011691
20. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-237. Published 2021 Jan 1. doi:10.3324/haematol.2019.236877
21. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev*. 2024;64:101158. doi:10.1016/j.blre.2023.101158
22. Krauss JS. Laboratory diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Clin Lab Sci*. 2003;33(4):401-406.
23. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):190-198. doi:10.1111/ejh.12543

24. Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(4):453-462. doi:10.1007/s12288-017-0868-y
25. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socié G; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008 Oct 15;112(8):3099-106. doi: 10.1182/blood-2008-01-133918. Epub 2008 Jun 5. PMID: 18535202.
26. Rother RP, Rollins SA, Mojciak CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11):1256–1264.
27. Hall C., Richards S., and Hillmen P.: Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102: pp. 3587-3591
28. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojciak CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006 Sep 21;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648. PMID: 16990386.
29. Groth M., Singer S., Niedeggen C., Petermann-Meyer A., Röth A., Schrezenmeier H., Höchsmann B., Brümmendorf T.H., Panse J. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann. Hematol.* 2017;96:171–181. doi: 10.1007/s00277-016-2867-8.
30. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009 Apr 23;113(17):4094-100. doi: 10.1182/blood-2008-11-189944. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179465.

31. Mallenahalli Neeekantappa V, Kamath A, Bharathi Rajaduraivelpandian P. Safety Profile of Monoclonal Antibodies and Subsequent Drug Developments in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Medicina* (Kaunas). 2024 Feb 24;60(3):379. doi: 10.3390/medicina60030379. PMID: 38541105; PMCID: PMC10971871.
32. Lee JW, Kulasekararaj AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Mar;20(3):227-237. doi: 10.1080/14712598.2020.1725468. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32011183.
33. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530–539.
34. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133:540–549.
35. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, Yu J, Mujeebuddin A, Nishimura JI, Lee JW, Peffault de Latour R; 301/302 Study Group. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022 Sep;109(3):205-214. doi: 10.1111/ejh.13783. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35502600; PMCID: PMC9546219.
36. Europejska Agencja Leków. Piasky – przegląd leków. Europejska Agencja Leków. Dostęp 6 kwietnia 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/piasky-epar-medicine-overview_en.pdf.
37. Röth A, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Nishimura JI. Crovalimab in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment landscape. *Immunotherapy*. 2024;16(20-22):1185-1196. doi: 10.1080/1750743X.2024.2433410. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39620653; PMCID: PMC11760285.
38. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, Lee JH, Brodsky A, Hantaweeapant C, Dumagay TE, Demichelis-Gómez R, Rojnuckarin P, Sun J, Höglund M, Jang JH, Gaya A, Silva F, Obara N, Kelly RJ, Beveridge L, Buatois S, Chebon S, Gentile B, Lundberg

- P, Sreckovic S, Nishimura JI, Risitano A, Han B. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol.* 2024 Sep;99(9):1768-1777. doi: 10.1002/ajh.27412. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38884175.
39. Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, Jia J, Chang AC, Lundberg P, Shi J, Sima CS, Sostelly A, Sreckovic S, Xiao Z, Zhang Z, Fu R. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol.* 2023 Sep;98(9):1407-1414. doi: 10.1002/ajh.26998. Epub 2023 Jul 8. PMID: 37421604.
40. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3699-709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717. Epub 2005 Jul 28. PMID: 16051736; PMCID: PMC1895106.
41. Lee SE, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Drug Saf.* 2021 Feb;20(2):171-179. doi: 10.1080/14740338.2021.1857723. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33249943.
42. White TS, Arnall JR, Parish PC, Tolerico J, Tran T, Moore DC. Proximal complement inhibitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an abundance of options in a rare disease. *Expert Rev Hematol.* 2025 Jan;18(1):5-9. doi: 10.1080/17474086.2025.2449864. Epub 2025 Jan 6. PMID: 39754562.
43. Kang C. Danicopan: First Approval. *Drugs.* 2024 May;84(5):613-618. doi: 10.1007/s40265-024-02023-6. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38528310.
44. Komisja Europejska. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Voydeya (danikopan). Opublikowano 19 kwietnia 2024 r. Dostęp 6 kwietnia 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162306/anx_162306_pl.pdf

45. Ellis-Pegler RB, Schwabe C, Ajari I, et al. An orally administered small molecule factor d inhibitor (ACH-4471) for treatment of PNH and complement diseases: preliminary phase 1 results in healthy volunteers. *Haematologica*. 2016;101:416.
46. European Medicines Agency. Voydeya (danicopan). Dostęp 8 kwietnia 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya>.
47. European Commission. Union Register of medicinal products. Dostęp 8 kwietnia 2025. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1792.htm>.
48. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, Huang M, Geffner M, Browett P. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021 Dec 1;106(12):3188-3197. doi: 10.3324/haematol.2020.261826. PMID: 33121236; PMCID: PMC8634185.
49. Wiles JA, Galvan MD, Podos SD, Geffner M, Huang M. Discovery and Development of the Oral Complement Factor D Inhibitor Danicopan (ACH-4471). *Curr Med Chem*. 2020;27(25):4165-4180. doi: 10.2174/0929867326666191001130342. PMID: 31573880.
50. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, Huang M, Geffner M, Brodsky RA. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021 Nov 18;138(20):1928-1938. doi: 10.1182/blood.2021011388. PMID: 34314483; PMCID: PMC8602931.
51. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, Shammo J, Nishimura JI, Patriquin C, Schrezenmeier H, Barcellini W, Panse J, Gaya A, Patel Y, Liu P, Filippov G, Sicre de Fontbrune F, Risitano A, Lee JW. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood*. 2025 Feb 20;145(8):811-822. doi: 10.1182/blood.2024026299. PMID: 39700502; PMCID: PMC11867134.
52. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. *Int J Lab Hematol*. 2024 May;46 Suppl 1:43-54. doi: 10.1111/ijlh.14281. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38622956.

53. Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. *Drugs*. 2021 Aug;81(12):1423-1430. doi: 10.1007/s40265-021-01560-8. PMID: 34342834.
54. Komisja Europejska. Załącznik I: Charakterystyka Produktu Leczniczego. ASPAVELI, INN-pegcetacoplan. Opublikowano 13 grudnia 2021. Dostęp 6 kwietnia 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_pl.pdf
55. Wong RSM, Pullon HWH, Amine I, Bogdanovic A, Deschatelets P, Francois CG, Ignatova K, Issaragrisil S, Niparuck P, Numbenjapon T, Roman E, Sathar J, Xu R, Al-Adhami M, Tan L, Tse E, Grossi FV. Inhibition of C3 with pegcetacoplan results in normalization of hemolysis markers in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022 Sep;101(9):1971-1986. doi: 10.1007/s00277-022-04903-x. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35869170; PMCID: PMC9375762.
56. Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3361-3365. doi: 10.1182/blood.2021014868. PMID: 35349667.
57. Hillmen P, Horneff R, Yeh M, Kolev M, Deschatelets P. Navigating the Complement Pathway to Optimize PNH Treatment with Pegcetacoplan and Other Currently Approved Complement Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 31;25(17):9477. doi: 10.3390/ijms25179477. PMID: 39273426; PMCID: PMC11395449.
58. European Medicines Agency. Aspaveli: streszczenie opinii naukowej. Opublikowano przed 18 października 2021. Dostęp 6 kwietnia 2025. <https://web.archive.org/web/20211018120615/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/aspaveli>
59. Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi). Komisja Europejska zatwierdza lek Aspaveli do leczenia PNH. Opublikowano 15 grudnia 2021. Dostęp 6 kwietnia 2025. <https://www.sobi.com/sites/sobi/files/pr/202112157915-1.pdf>
60. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, Gómez-Almaguer D, Al-Adhami M, Ajayi T, Alvarenga P, Savage J, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Dumagay T. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023 Jun

- 13;7(11):2468-2478. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009129. PMID: 36848639; PMCID: PMC10241857.
61. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de Latour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. Erratum in: *N Engl J Med.* 2024 Mar 14;390(11):1060. doi: 10.1056/NEJMr240003. PMID: 33730455.
 62. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro CM, Nishimori H, Ajayi T, Al-Adhami M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Risitano AM, Hillmen P. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022 Sep;9(9):e648-e659. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1. PMID: 36055332.
 63. Griffin M, Kelly RJ, Panse J, de Castro C, Szer J, Horneff R, Tan L, Yeh M, Peffault de Latour R. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv.* 2024 Apr 9;8(7):1776-1786. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011691. PMID: 38315872; PMCID: PMC10985803.
 64. Syed YY. Iptacopan: First Approval. *Drugs.* 2024 May;84(5):599-606. doi: 10.1007/s40265-024-02009-4. Epub 2024 Mar 22. Erratum in: *Drugs.* 2024 Jul;84(7):875. doi: 10.1007/s40265-024-02054-z. PMID: 38517653.
 65. Komisja Europejska. Załącznik I: Charakterystyka Produktu Leczniczego: Fabhalta (iptakopan). Opublikowano 17 maja 2024. Dostęp 6 kwietnia 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/anx_162437_pl.pdf
 66. Schmouder R, Junge G, Nidamarthy PK, et al. A first-in-human, phase 1 study to assess the pharmacodynamic properties of single-dose iptacopan (CLNP023X2101) [abstract]. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):4096.

67. European Medicines Agency (EMA). Najważniejsze informacje z posiedzenia Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), 18–21 marca 2024 r. Opublikowano 22 marca 2024. Dostęp 6 kwietnia 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-18-21-march-2024>
68. Europejska Agencja Leków. Fabhalta. Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków. Dostęp 6 kwietnia 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta>.
69. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, Alashkar F, Benajiba L, Marotta S, Rozenberg I, Milojevic J, End P, Nidamarthy PK, Junge G, Peffault de Latour R. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol.* 2021 May;8(5):e344-e354. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00028-4. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33765419.
70. Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon SS, Li K, Baltcheva I, Nidamarthy PK, Chawla R, Junge G, Yap ES. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv.* 2022 Aug 9;6(15):4450-4460. doi: 10.1182/bloodadvances.2022006960. PMID: 35561315; PMCID: PMC9636331.
71. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, Ueda Y, de Castro CM, Di Bona E, Fu R, Zhang L, Griffin M, Langemeijer SMC, Panse J, Schrezenmeier H, Barcellini W, Mauad VAQ, Schafhausen P, Tavitian S, Beggiato E, Chew LP, Gaya A, Huang WH, Jang JH, Kitawaki T, Kutlar A, Notaro R, Pullarkat V, Schubert J, Terriou L, Uchiyama M, Wong Lee Lee L, Yap ES, Sicre de Fontbrune F, Marano L, Alashkar F, Gandhi S, Trikha R, Yang C, Liu H, Kelly RJ, Höchsmann B, Kerloeguen C, Banerjee P, Levitch R, Kumar R, Wang Z, Thorburn C, Maitra S, Li S, Verles A, Dahlke M, Risitano AM. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024 Mar 14;390(11):994-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695. PMID: 38477987.
72. Schmouder R, Kaetterer N, Kulmatycki K, et al. A phase 1 study to assess the effect of supratherapeutic doses of iptacopan on cardiac conduction

- parameters and safety. *Blood*. 2023;142(Suppl Supplement 1):5644. doi: 10.1182/blood-2023-179648
73. DeLise A, Zamurovic N, Hansen R, et al. Results of preclinical animal studies to evaluate the effect of iptacopan on pregnancy-related outcomes [abstract]. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):4094–5.
 74. de Castro CM, Patel BJ. Iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Dec;25(18):2331-2339. doi: 10.1080/14656566.2024.2404110. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39404123.
 75. J. Lv, H. Zhang, E. Pedagogos, J. Ma, H. Zhou, M. Rabe, A. Hart, C. Yue, A. Yan, P. Tsui, J. Wu, H. Fu, R. Lee, C. Wang, WCN23-1154 trial in progress: an open-label, phase 2 study to evaluate efficacy, safety, PK, PD of KP104, a bifunctional complement inhibitor, in IGAN and C3G subjects. *Kidney Int Rep*. 2023;8(3):S230-S231, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.517>.
 76. Fengkui Zhang, Li Zhang, Chen Yang, Chunrong Wang, Changhe Yue, Hui Yan, Jay Ma, Helen Fu, Chaomei He, Ping Tsui, Jingtao Wu, Richard Lee, Wenru Song, Bing Han. KP104, a Bifunctional C5 Antibody/Factor H Fusion Protein, Effectively Controls Both Intravascular and Extravascular Hemolysis: Interim Results from a Phase 2 Study in Complement Inhibitor-Naïve PNH Patients. *Blood*, Volume 142, Supplement 1, 2023, Page 572, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186453>.
 77. PR Newswire. Kira Pharmaceuticals Presents Positive Results of KP104 Phase 2 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Study at European Hematology Association (EHA) Congress 2024, Demonstrating Long-Term Safety and Efficacy. Strona internetowa PR Newswire. Dostęp 6 kwietnia 2025. <https://www.prnewswire.com/news-releases/kira-pharmaceuticals-presents-positive-results-of-kp104-phase-2-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh-study-at-european-hematology-association-cha-congress-2024-demonstrating-long-term-safety-and-efficacy-302174032.html>.

POTENCJAŁ INHIBITORÓW HYDROKSYLAZY PROLINOWEJ CZYNNIKA INDUKOWANEGO NIEDOTLENIENIEM JAKO STRATEGII TERAPEUTYCZNEJ W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Nina Jankowska, Joanna Bogacz, Mateusz Gołębiowski,
Tymoteusz Borowski, Maria Zimoń, Aleksandra Dziegciarz

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Chorzy na przewlekłą chorobę nerek (PChN) w zależności od zaawansowania i etiologii wykazują zwykle niedokrwistość normocytową niedobarwliwą. Pierwszym krokiem w terapii jest uzupełnienie niedoborów żelaza, jednak gdy terapia ta nie przynosi oczekiwanych rezultatów, należy szukać przyczyn związanych z upośledzoną czynnością nerek lub konsekwencjami z niej wynikającymi, takimi jak zaburzona produkcja endogennej erytropoetyny oraz nadmierne wytwarzanie hepcydyny związane z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego w organizmie. W odpowiedzi na problemy pacjentów pojawiły się preparaty pobudzające erytropoezę, jednak nie zaspokoili one potrzeb wszystkich pacjentów. Dalsze poszukiwania rozwiązań oraz sukcesywne poznawanie fizjologicznych i patofizjologicznych mechanizmów odbywających się w nerkach pozwoliło na stworzenie nowej, obiecującej grupy leków - inhibitorów hydroksylazy prolinowej, których mechanizm działania jest inny od klasycznych środków stymulujących proces erytropoezy. Do tej grupy należą preparaty takie jak: daprodustat, roksadustat, molidustat i vadadustat. Pierwsze dwa mają obecnie największe znaczenie. Preparaty te m.in. pobudzają naturalną produkcję erytropoetyny, wspomagają biodostępność żelaza oraz prowadzą do obniżenia stężenia hepcydyny w organizmie. Wobec najnowszych badań wykazują one niezwykle duży potencjał w stosunku do klasycznych metod leczenia niedokrwistości w PChN, których punkt uchwytu prowadzi do wzrostu EPO w zakresie fizjologicznym, a nie nienaturalnych dla organizmu poziomów wywołanych przez analogi erytropoetyny.

Słowa kluczowe: inhibitory hydroksylazy prolinowej, niedokrwistość, PChN

Abstract: Patients with chronic kidney disease (CKD), depending on the stage and etiology, usually present with normocytic, hypochromic anemia. The first step in treatment is correcting iron deficiencies; however, if this therapy does not yield the expected results, it is necessary to explore solutions related to impaired kidney function or its consequences, such as disturbed endogenous erythropoietin production and excessive hepcidin production associated with the presence of chronic inflammation in the body. In response to these issues, erythropoiesis-stimulating agents have emerged, but they have not met the needs of all patients. Further research into solutions and a deeper understanding of the physiological and pathophysiological mechanisms occurring in the kidneys have led to the development of a promising new group of drugs-prolyl hydroxylase inhibitors-whose mechanism of action differs from classical erythropoiesis-stimulating agents. These include daprodustat, roxadustat, molidustat, and vadadustat. These agents stimulate the natural production of erythropoietin, enhance iron bioavailability, and reduce hepcidin levels in the body. According to the latest studies, they show great potential compared to traditional methods of treating anemia in CKD, as their mechanism of action leads to an increase in EPO within physiological levels, rather than the unnatural levels induced by erythropoietin analogs.

Keywords: prolyl hydroxylase inhibitors, anemia, CKD

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyka około 697,5 miliona osób na całym świecie, a jej globalna częstość występowania wynosi 13%. Jest to jedna z najszybciej rosnących przyczyn zgonów i zajmuje 12. miejsce wśród najczęstszych przyczyn śmierci [1, 2]. Organizacja *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) definiuje przewlekłą chorobę nerek jako trwające dłużej niż 3 miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcji nerek, mające wpływ na zdrowie [3]. W kontekście PChN jednym z najczęstszych powikłań, które występuje we wszystkich stadiach choroby, jest niedokrwistość. Główną jej przyczyną jest obniżona zdolność nerek do produkcji erytropoetyny (EPO) - cząsteczki sygnałowej, która stymuluje produkcję czerwonych krwinek w odpowiedzi na spadek poziomu tlenu we krwi. Jakikolwiek zaburzenie tego procesu, na przykład spowodowane niewłaściwym funkcjonowaniem nerek w przebiegu PChN może prowadzić do rozwoju niedokrwistości [4]. Inne czynniki, które przyczyniają się do rozwoju tego schorzenia, to skrócony czas życia czerwonych krwinek, osłabiona reakcja komórek macierzystych erytrocytów na EPO, niedożywienie oraz obecność resztkowej krwi w krwiobiegu u pacjentów hemodializowanych.

Niedokrwistość nerkową diagnozuje się zazwyczaj wtedy, gdy wykluczone zostaną inne schorzenia, które mogłyby powodować ten stan [5]. Jej rozpowszechnienie wzrasta wraz z postępowaniem stadium PChN, a niemal 50% pacjentów w stadium III–V rozwija to schorzenie (rycina 1.). Stanowi ona poważny problem zdrowotny, szczególnie u pacjentów dializowanych, a terapia wciąż

pozostaje wyzwaniem [2, 5, 6]. Jej leczenie ma kluczowe znaczenie, ponieważ może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności, liczby hospitalizacji, ryzyka postępu choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów [1]. Niedokrwistość związana z PChN charakteryzuje się istotnie obniżonym poziomem endogennej EPO, co stanowi jej kluczowe odróżnienie od innych typów niedokrwistości. W związku z tym leczenie ukierunkowane jest nie tylko na poprawę funkcji nerek i korekcję niedoboru żelaza, ale przede wszystkim na wsparcie procesu erytropoezy.

			kategorie albuminurii (ACR w mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30 - 300	>300
kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	≥90	1, jeśli PChN	1	2
	G2	60 - 89	1, jeśli PChN	1	2
	G3a	45 - 59	1	2	3
	G3b	30 - 44	2	3	3
	G4	15 - 29	3	3	4+
	G5	<15	4+	4+	4+

Rycina 1. Rokowanie w przewlekłej chorobie nerek na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii wg KDIGO, na podstawie: „Pediatria - Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM - Medycyna Praktyczna”, kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże. Liczby w kratkach wskazują zalecaną przez ekspertów częstość oceny kontrolnej w ciągu roku

Przez lata standard postępowania obejmował stosowanie erytropoetyn oraz żelaza, jednak współczesne rekomendacje znacząco się rozwinęły. Leczenie niedokrwistości w PChN przeszło znaczącą ewolucję na przestrzeni ostatnich dwóch dekad. Zanim wprowadzono obecnie stosowane terapie, podstawowym sposobem interwencji były transfuzje krwi, które wiązały się z licznymi zagrożeniami - m.in. ryzykiem zakażeń, hemosyderozą, przeciążeniem objętościowym oraz reakcjami poprzetoczeniowymi. Co więcej, powtarzane transfuzje sprzyjały rozwojowi allosensytyzacji, co mogło negatywnie wpływać na powodzenie przeszczepu

nerki, jeśli był on rozważany jako opcja terapeutyczna [7]. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA), będące podstawą leczenia od lat 90., wiązało się z poważnymi problemami bezpieczeństwa - w tym zwiększoną częstością incydentów sercowo-naczyniowych, zakrzepowych i zgonów. Analizy sugerują, że za niekorzystne skutki może odpowiadać przede wszystkim stosowanie wysokich dawek ESA, a nie sam docelowy poziom hemoglobiny. Obiecującą alternatywę stanowią doustne inhibitory hydroksylasy prolinowej - aktywatory czynnika indukowanego niedotlenieniem (ang. *Hypoxia-Inducible Factor*, HIF), które stymulują endogenną produkcję erytropoetyny i zwiększają biodostępność żelaza. Badania kliniczne wskazują, że te doustne leki mogą zastąpić terapię ESA i ograniczyć potrzebę stosowania żelaza dożylnego w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN, a także wykazują inne potencjalnie korzystne działania [8].

PATOFIZJOLOGIA NIEDOKRWISTOŚCI W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Niedokrwistość w PChN najczęściej ma charakter normocytarny, normochromowy oraz hipoproliferacyjny [9]. Jej etiologia ma wieloczynnikowe pochodzenie. Główną przyczyną jest zmniejszona produkcja EPO przez nerki, co prowadzi do zaburzeń w produkcji czerwonych krwinek (RBC). Dodatkowo, nieprawidłowy metabolizm żelaza, wynikający z przewlekłego stanu zapalnego, pogłębia problem. Zmniejszona ilość EPO jest związana z obniżeniem poziomu HIF, który reguluje ekspresję genu EPO. HIF to białko transkrypcyjne, które reguluje odpowiedź komórek na niedotlenienie. Składa się z dwóch podjednostek: HIF-1 α i HIF-1 β . W warunkach normoksji HIF-1 α jest szybko degradowane, jednak w hipoksji stabilizuje się i aktywuje transkrypcję genów związanych z adaptacją do niedoboru tlenu, takich jak EPO, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego i enzymy glikolityczne. Mechanizm ten opiera się na zahamowaniu degradacji HIF-1 α przez proteasomy, co jest możliwe dzięki obniżeniu aktywności hydroksylasy prolinowej w niskim stężeniu tlenu. Rozwój niedokrwistości nerkowej opiera się więc głównie na niewystarczającej syntezie erytropoetyny oraz oporności na jej działanie [1, 7, 10]. Inne czynniki to zarówno bezwzględny, jak i czynnościowy niedobór żelaza, przewlekły stan zapalny, toksyny mocznicowe, zaburzona homeostaza żelaza, skrócony czas życia czerwonych krwinek oraz niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego. Ponadto, sama hemodializa może przyczyniać się do utraty krwi i uszkodzenia RBC [11].

Hepcydyna to hormon odgrywający zasadniczą rolę w regulowaniu gospodarki żelazem w organizmie. Choć głównym miejscem jej syntezy jest wątroba, w mniejszych ilościach produkowana jest również przez adipocyty i makrofagi. Kluczowym mechanizmem działania hepcydyny jest hamowanie aktywności ferroportyny - białka obecnego na powierzchni komórek, które odpowiada za transport żelaza. Dzięki temu hormon ten ogranicza zarówno absorpcję żelaza z jelit, jak i jego uwalnianie z zasobów tkankowych. Wzrost produkcji hepcydyny jest obserwowany w odpowiedzi na stany zapalne, infekcje oraz przewlekłą niewydolność nerek. W efekcie dochodzi do zatrzymywania żelaza w organizmie oraz hamowania dojrzewania erytroidalnych komórek progenitorowych. Dodatkowo, ponieważ hepcydyna jest usuwana z ustroju przez nerki, jej stężenie zwiększa się w sytuacji spadku współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR). Zaburzenia w regulacji hepcydyny w PChN prowadzą do obniżenia biodostępności żelaza, co sprzyja rozwojowi niedokrwistości [1, 7, 9].

Niedobór żelaza także może być przyczyną rozwoju niedokrwistości w PChN, co wynika zarówno z bezwzględnego niedoboru żelaza, jak i względnego niedoboru spowodowanego przewlekłym stanem zapalnym. Przewlekły stan zapalny, charakterystyczny dla PChN, prowadzi do zaburzeń w uwalnianiu żelaza z magazynów komórkowych, co dodatkowo ogranicza jego biodostępność. W zdrowych warunkach żelazo jest wchłaniane z przewodu pokarmowego, gdzie wiąże się z transferyną, białkiem odpowiedzialnym za transport żelaza we krwi. Następnie, związane z nią jest transportowane do wątroby i śledziony, gdzie jest przechowywane w postaci ferrytyny. Część żelaza jest również przekazywana do szpiku kostnego, gdzie odgrywa kluczową rolę w procesie erytropoezy, wspomagając produkcję czerwonych krwinek. Ponadto, żelazo podlega recyklingowi w organizmach przez makrofagi, które fagocytują starzejące się czerwone RBC. Proces ten, podobnie jak inne aspekty metabolizmu żelaza, jest ściśle zależny od działania erytropoetyny, hormonu stymulującego produkcję czerwonych krwinek [12, 13].

PRZEŁOM W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI W PCHN: OGRANICZENIA ESA I POTENCJAŁ HIF-PHI (ANG. *HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR PROLYL HYDROXYLASE INHIBITORS*)

Wprowadzenie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rhEPO) pod koniec lat 80. XX wieku stanowiło przełom w terapii niedokrwistości, szczególnie

w populacji pacjentów z PChN. Leki z grupy ESA, takie jak rhEPO, umożliwiły istotne ograniczenie konieczności transfuzji krwi, redukując tym samym ryzyko powikłań transfuzjologicznych, w tym wtórnego przeciążenia żelazem, infekcji wirusowych oraz alloimmunizacji, która może stanowić barierę dla późniejszego przeszczepienia narządu [9, 14, 15]. Pomimo udokumentowanych korzyści klinicznych, już we wczesnych badaniach klinicznych raportowano działania niepożądane związane z leczeniem ESA. Wśród nich wymienia się m.in. nasilenie nadciśnienia tętniczego, występowanie drgawek oraz zakrzepicę w miejscu dostępu naczyniowego do dializy [16, 17]. Dodatkowo, wyniki prospektywnych randomizowanych badań kontrolowanych wykazały, że stosowanie ESA nie przekłada się na redukcję ryzyka zgonu, incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem, przerostu lewej komory, hospitalizacji ani progresji niewydolności nerek. Co więcej, w populacji pacjentów zarówno poddawanych hemodializie, jak i będących w fazie przeddializacyjnej, leczenie ukierunkowane na osiągnięcie docelowych wartości hemoglobiny przekraczających 11 g/dl wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, incydentów sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu [9].

Analizy wtórne sugerują, że zwiększone ryzyko nie wynika bezpośrednio z podwyższonego poziomu hemoglobiny, lecz raczej z konieczności stosowania wyższych dawek ESA oraz współistniejącej oporności na te leki, choć zjawisko to nie zostało jeszcze jednoznacznie potwierdzone w badaniach pierwotnych [18, 19]. Obawy związane z bezpieczeństwem stosowania tych środków stanowią istotny czynnik motywujący rozwój alternatywnych metod leczenia niedokrwistości w PChN. HIF-PHI reprezentują nowe podejście terapeutyczne, wykorzystujące mechanizmy regulujące odpowiedź organizmu na niedotlenienie [1]. Są to doustne leki, które imitują fizjologiczną odpowiedź na hipoksję w sposób niezależny od stężenia tlenu w tkankach. Ich działanie obejmuje stymulację endogennej produkcji erytropoetyny w granicach fizjologicznych, supresję syntezy hepcydyny wątrobowej oraz aktywację transkrypcji genów związanych z metabolizmem i transportem żelaza, co odróżnia je mechanistycznie od klasycznych ESA [20, 21, 22].

Roksadustat

Roksadustat jest pierwszym w swojej klasie doustnym małącząsteczkowym HIF-PHI, opracowanym jako potencjalna terapia niedokrwistości związanej z PChN. Został opracowany przez FibroGen we współpracy

z AstraZeneca [23, 24]. FibroGen, firma z siedzibą w Stanach Zjednoczonych, opracowała zaawansowaną technologię platformy PHI od końca lat 90-tych, początkowo koncentrując się na leczeniu włóknienia tkanek, a nie anemii. W 2001 roku nawiązała współpracę z Williamem Kaelinem. W wyniku wewnętrznych eksperymentów przeprowadzonych przez badaczy tej firmy nieoczekiwanie odkryto, że ich leki eksperymentalne mogą posiadać potencjał w leczeniu anemii. W związku z tym firma zmieniła kierunek swoich badań, koncentrując się na tej dziedzinie. Szybko zidentyfikowano kilka potencjalnych związków, a następnie wybrano te o optymalnych właściwościach rozwojowych, które stały się podstawą do opracowania leku drugiego wyboru. Dzięki ciągłemu rozwojowi i optymalizacji, związek ten ostatecznie przyjął postać FG-4592, obecnie znany jako roksadustat [25].

W 2018 roku firma AstraZeneca ogłosiła, że badania III fazy, OLYMPUS i ROCKIES, osiągnęły zakładane wyniki końcowe u pacjentów z PChN oraz anemią, zarówno u osób poddawanych dializie, jak i u niedializowanych. Badanie OLYMPUS wykazało statystycznie istotną oraz klinicznie znaczącą poprawę stężenia hemoglobiny u pacjentów niedializowanych w porównaniu do grupy placebo. Natomiast badanie ROCKIES potwierdziło istotną statystycznie poprawę stężenia hemoglobiny u pacjentów dializowanych w porównaniu z grupą leczoną epoetyną alfa [26].

Badanie OLYMPUS, randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, fazy III, miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z niedokrwistością w stadiach 3-5 PChN u których postęp choroby był umiarkowany do ciężkiego i którzy nie byli zależni od dializ. Badanie wykazało statystycznie istotną oraz klinicznie znaczącą poprawę średniej zmiany poziomów hemoglobiny (Hb), mierzoną jako różnicę od wartości wyjściowych, uśrednionych w tygodniach od 28. do 52., w porównaniu z grupą placebo. W badaniu uczestniczyło 2781 pacjentów z 26 krajów.[27]

Z kolei badanie ROCKIES, randomizowane, otwarte, z aktywną kontrolą, fazy III, zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu w porównaniu do epoetyny alfa w leczeniu pacjentów z niedokrwistością w PChN, którzy byli zależni od dializ. Badanie osiągnęło główny punkt końcowy skuteczności, wykazując statystycznie istotną poprawę średniej zmiany poziomów hemoglobiny (Hb) w porównaniu z epoetyną alfa, mierzoną w tygodniach od 28. do 52. W badaniu uczestniczyło 2133 pacjentów z 18 krajów [28].

Roksadustat został zatwierdzony w Chinach, Japonii, Chile oraz Korei Południowej do leczenia anemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, zarówno niedializowanych, jak i dializowanych. Ponadto, otrzymał pozytywną rekomendację od Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) - komitetu Europejskiej Agencji Leków odpowiedzialnego za ocenę leków dla ludzi [29]. W 2021 roku Europejska Agencja Leków zatwierdziła stosowanie roksadustatu w tych samych wskazaniach [30]. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) opublikowała pełną odpowiedź na wniosek o dopuszczenie roksadustatu w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN. W piśmie stwierdzono, że agencja nie zatwierdzi wniosku o dopuszczenie leku do obrotu w jego obecnej postaci, wskazując na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych przed ponownym złożeniem wniosku [31].

Daprodustat

Daprodustat otrzymał pierwsze dopuszczenie do leczenia niedokrwistości nerkowej w 2020 r. w Japonii [32]. W otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy III daprodustat wykazał skuteczność w osiągnięciu i utrzymywaniu docelowych stężeń hemoglobiny (10-12 g/dl) u japońskich pacjentów poddawanych hemodializie, którzy nie otrzymywali wcześniej ESA. W badaniu wzięło udział 28 dorosłych pacjentów (≥ 20 lat) z wyjściowym poziomem Hb w zakresie 8-10 g/dl oraz ferrytyną >100 ng/ml. Leczenie daprodustatem, stosowane zgodnie z ustalonym algorytmem, trwało 24 tygodnie. Średni wzrost poziomu hemoglobiny w 4. tygodniu wyniósł 0,79 g/dl (z 9,10 do 9,90 g/dl), co stanowiło jeden ze współpierwotnych punktów końcowych. U większości pacjentów (86%) zaobserwowano wzrost stężenia Hb o 0-2,0 g/dl, przy czym u 46% pacjentów wyniósł on 0-1,0 g/dl, a u 39% - 1,0-2,0 g/dl. Docelowy poziom hemoglobiny został osiągnięty w ciągu 8 tygodni i utrzymywał się w wyznaczonym zakresie przez cały okres leczenia [33].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu fazy III wykazano, że daprodustat nie wykazywał niższej skuteczności w porównaniu z darbepoetyną alfa w zakresie utrzymania docelowych stężeń hemoglobiny (10-12 g/dl) u japońskich pacjentów z PChN, poddawanych hemodializie i wcześniej leczonych ESA. W kolejnym badaniu fazy III, o charakterze randomizowanym, podwójnie zaślepionym i wieloośrodkowym, potwierdzono porównywalną skuteczność daprodustatu względem darbepoetyny alfa w utrzymaniu

stężeń hemoglobiny w zakresie terapeutycznym (10-12 g/dl) u japońskich pacjentów hemodializowanych z niedokrwistością w przebiegu PChN, którzy wcześniej otrzymywali leczenie z wykorzystaniem ESA [32].

W szeregu randomizowanych badań fazy II oceniano skuteczność daprodustatu u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu PChN, zarówno poddawanych dializoterapii, jak i niedializowanych. Wyniki potwierdzają skuteczność daprodustatu w osiąganiu i utrzymywaniu docelowych stężeń hemoglobiny oraz wskazują na zależność efektu klinicznego od zastosowanej dawki [32]. W globalnym, 24-tygodniowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy 2b u pacjentów hemodializowanych ze stabilnym poziomem Hb (9-11,5 g/dl), daprodustat w dawkach 4-12 mg raz dziennie skutecznie zwiększał poziom Hb w sposób zależny od dawki i utrzymywał go w zakresie terapeutycznym (10-11,5 g/dl). Efekt był zauważalny już od 2. tygodnia terapii [34].

W odrębnym badaniu fazy 2b daprodustat był skutecznym w osiąganiu i utrzymywaniu docelowego poziomu Hb przez 24 tygodnie u pacjentów z PChN (stadium 3-5), u których nie stosowano wcześniej rhEPO lub którzy przeszli z leczenia rhEPO. W tygodniu 24 poziomy Hb wynosiły średnio 10,2-10,9 g/dl w grupach otrzymujących daprodustat oraz 10,7-11,0 g/dl w grupach kontrolnych, przy czym u większości pacjentów utrzymano Hb w zakresie terapeutycznym [35]. Krótsze, 4-tygodniowe badania fazy 2a oraz 29-dniowe badanie również potwierdziły, że daprodustat w dawkach od 0,5 do 30 mg dziennie lub trzy razy w tygodniu wywołuje zależny od dawki wzrost Hb zarówno u pacjentów niedializowanych, jak i hemodializowanych - w tym także u osób wcześniej nieleczonych ESA lub po konwersji z rhEPO. Największy wzrost Hb obserwowano przy dawkach ≥ 5 mg, natomiast niższe dawki były mniej skuteczne w utrzymywaniu stabilnych wartości hemoglobiny. [36, 37, 38, 39]

Daprodustat, przeznaczony do leczenia niedokrwistości u dorosłych pacjentów z PChN poddawanych dializoterapii, został zatwierdzony przez FDA 1 lutego 2023 roku, po wcześniejszym przyjęciu wniosku rejestracyjnego w kwietniu 2022 roku. Wniosek o dopuszczenie daprodustatu do obrotu jest aktualnie w trakcie oceny przez EMA. W Japonii preparat ten został zatwierdzony przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej do leczenia niedokrwistości związanej z PChN. Na rynku japońskim jest on dostępny pod nazwą handlową *Duvroq*, gdzie zajmuje pozycję lidera wśród HIF-PHI i stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w tej klasie [40].

MECHANIZMY DZIAŁANIA, POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY I WYZWANIA KLINICZNE

Leki należące do grupy HIF-PHI stanowią obiecującą klasę terapeutyczną, mającą potencjał do zrewolucjonizowania leczenia niedokrwistości u pacjentów z PChN. Działając poprzez blokadę hydroksylacji reszt prolinowych w podjednostce α HIF, substancje te prowadzą do gromadzenia się heterodimerów HIF w jądrze komórkowym, co inicjuje reakcję przypominającą odpowiedź komórki na niedotlenienie. Efektem tego procesu jest zwiększone wydzielanie EPO, przyspieszenie dojrzewania i wzrost produkcji erytrocytów, obniżenie poziomu hepacydyny oraz korzystny wpływ na regulację gospodarki żelazowej [41]. Opublikowane wyniki badań klinicznych sugerują porównywalną skuteczność HIF-PHI w odniesieniu do EPO w leczeniu niedokrwistości. Ich doustna forma podania stanowi istotną zaletę w porównaniu do dożylnego lub podskórnego stosowania preparatów rhEPO, szczególnie w przypadku pacjentów z PChN leczonych zachowawczo lub/i pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Zastosowanie HIF-PHI może przynieść liczne korzyści terapeutyczne, jednakże konieczne jest dalsze badanie ich profilu bezpieczeństwa, w szczególności w kontekście długotrwałego stosowania [42].

Uważa się, że HIF-PHI mogą wykazywać podobne działania niepożądane do tradycyjnych leków z grupy ESA, w tym ryzyko promowania wzrostu komórek nowotworowych. Dodatkowo, aktywacja szlaków HIF może prowadzić do angiogenezy, co stanowi potencjalne zagrożenie w kontekście schorzeń takich jak retinopatia. Ponadto, aktywacja tych szlaków może sprzyjać powstawaniu torbieli w przypadku wielotorbielowatości nerek, a wpływ inhibitorów HIF na rozwój torbieli pozostaje niejasny. Choć dotychczasowe dane nie wskazują na wyższe ryzyko niż w przypadku ESA, jednak ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji i ograniczony czas obecności HIF-PHI na rynku, pełny profil bezpieczeństwa tych leków pozostaje nie do końca poznany [7, 42].

Wstępne wyniki badań porównujących HIF-PHI i ESA sugerują możliwość wystąpienia większej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN, którzy nie są poddawani dializie, podczas gdy w przypadku pacjentów dializowanych ryzyko to wydaje się być mniej wyraźne. Dodatkowo, przewlekła aktywacja szlaków HIF może niekorzystnie wpływać na metabolizm glukozy oraz gospodarkę lipidową. W związku z powyższym postulowane jest rozważenie stosowania HIF-PHI w sposób przerywany, co mogłoby pozwolić na ograniczenie potencjalnych działań niepożądanych związanych z przewlekłą aktywacją HIF.

Początkowe obawy dotyczące leczenia inhibitorami HIF-PHI były również związane z możliwością stymulacji angiogenezy, głównie poprzez zwiększenie stężenia czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), co mogłoby prowadzić do dalszych niekorzystnych skutków, takich jak sprzyjanie wzrostowi nowotworów, powikłania sercowo-naczyniowe oraz postęp powikłań okulistycznych w przypadku cukrzycy. Niemniej jednak, w świetle dostępnych danych, takie efekty nie zostały dotąd potwierdzone [41, 43].

PODSUMOWANIE

Inhibitory hydroksylazy prolinowej stanowią obiecującą alternatywę dla klasycznych terapii ESA w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN. Działają one na mechanizmy fizjologiczne związane z odpowiedzią na hipoksję, stymulując endogenną produkcję EPO i poprawiając metabolizm żelaza poprzez supresję syntezy hepcydyny. Zaletą tych leków jest ich doustna forma podania, co może przynieść korzyści, zwłaszcza u pacjentów niedializowanych oraz pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Wyniki badań klinicznych wykazują, że inhibitory HIF-PHI, takie jak roksadustat i daprodustat, są porównywalne pod względem skuteczności do terapii ESA, a ich stosowanie może ograniczyć konieczność stosowania żelaza dożylnego. Niemniej jednak, bezpieczeństwo długoterminowego stosowania inhibitorów HIF-PHI wymaga dalszych badań, ponieważ istnieją obawy dotyczące potencjalnych działań niepożądanych, takich jak ryzyko stymulacji wzrostu komórek nowotworowych, angiogenezy oraz powstawania torbieli w wielotorbielowatości nerek [20, 42, 43].

Choć wstępne wyniki wskazują na bezpieczeństwo inhibitorów HIF-PHI, pełne skutki ich długoterminowego stosowania, w tym wpływ na metabolizm węglowodanów i cholesterolu, pozostają nieznane. Z tego powodu zaleca się dalsze badania w celu dokładnego określenia ryzyk oraz korzyści związanych z ich stosowaniem. W szczególności, należy prowadzić badania porównawcze z klasycznymi lekami, aby lepiej zrozumieć ich rolę w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a także w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego oraz postępu powikłań okulistycznych w przypadku pacjentów z cukrzycą [41, 43].

W przyszłości inhibitory HIF-PHI mogą zatem stanowić istotny element leczenia niedokrwistości związanej z PChN, szczególnie u pacjentów, u których tradycyjne terapie ESA są związane z istotnymi działaniami niepożądanymi.

Jednak kluczowe będzie dokładniejsze zrozumienie ich profilu bezpieczeństwa i opracowanie odpowiednich zaleceń dotyczących ich stosowania, aby zminimalizować potencjalne ryzyko [42].

REFERENCJE

1. Borawski B, Malyszko JS, Kwiatkowska M, Malyszko J. Current Status of Renal Anemia Pharmacotherapy-What Can We Offer Today. *J Clin Med*. 2021;10(18):4149. doi:10.3390/jcm10184149
2. Tyagi J, Kaur M, Ingale S, et al. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Anemia in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Indian J Nephrol*. 2025;35(2):198-216. doi:10.25259/ijn_379_23
3. Stevens PE, Levin A, dla Choroby nerek: poprawa globalnych wyników Członkowie grupy roboczej ds. opracowywania wytycznych dotyczących przewlekłej choroby nerek. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
4. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84943. doi:10.1371/journal.pone.0084943
5. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial*. 2010;14(3):240-275. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00836.x
6. Zhang L, Hou J, Li J, Su SS, Xue S. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis. *Aging*. 2021;13(13):17914-17929. doi:10.18632/aging.203143
7. Hashmi MF, Aeddula NR, Shaikh H, Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 8, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
8. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(3):157-163. doi:10.1016/j.kisu.2017.09.002

9. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23(10):1631-1634. doi:10.1681/ASN.2011111078
10. Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):47-53. doi:10.1016/S0006-2952(99)00292-0
11. Agarwal AK. Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Anemia Associated With CKD in Elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(9, Supplement):S7-S12. doi:10.1016/j.jamda.2006.09.005
12. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2020;31(3):456-468. doi:10.1681/ASN.2019020213
13. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron Indices in Chronic Kidney Disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57. doi:10.2215/CJN.01670408
14. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*. 1989;35(1):134-148. doi:10.1038/ki.1989.18
15. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the Anemia of End-Stage Renal Disease with Recombinant Human Erythropoietin. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-78. doi:10.1056/NEJM198701083160203
16. Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid C, Mary Cotes P. EFFECT OF HUMAN ERYTHROPOIETIN DERIVED FROM RECOMBINANT DNA ON THE ANAEMIA OF PATIENTS MAINTAINED BY CHRONIC HAEMODIALYSIS. *The Lancet*. 1986;328(8517):1175-1178. doi:10.1016/S0140-6736(86)92192-6
17. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the Anemia of End-Stage Renal Disease with Recombinant Human Erythropoietin. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-78. doi:10.1056/NEJM198701083160203

18. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008;74(6):791-798. doi:10.1038/ki.2008.295
19. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1146-1155. doi:10.1056/NEJMoa1005109
20. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):389. doi:10.3390/ijms19020389
21. Wang B, Yin Q, Han YC, et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren Fail.* 2020;42(1):912-925. doi:10.1080/0886022X.2020.1811121
22. Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;67(1):133-142. doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.030
23. Evrenzo | European Medicines Agency (EMA). August 24, 2021. Accessed April 12, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>
24. Roxadustat: What is it and is it FDA approved? *Drugs.com.* Accessed April 12, 2025. <https://www.drugs.com/history/roxadustat.html>
25. The Past and Present of “Miraculous Medicine” Roxadustat - 药时代 *DrugTimes.* July 12, 2024. Accessed April 12, 2025.
26. Phase III OLYMPUS and ROCKIES trials for roxadustat met their primary endpoints in chronic kidney disease patients with anaemia. December 20, 2018. Accessed April 13, 2025. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/phase-iii-olympus-and-rockies-trials-for-roxadustat-met-their-primary-endpoints-in-chronic-kidney-disease-patients-with-anaemia20122018.html>
27. AstraZeneca. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. *clinicaltrials.gov*; 2019. Accessed April 13, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02174627>

28. AstraZeneca. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Roxadustat in the Treatment of Anemia in Dialysis Patients. *clinicaltrials.gov*; 2019. Accessed April 13, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02174731>
29. FibroGen Receives Complete Response Letter from the FDA for Roxadustat for Anemia of Chronic Kidney Disease. *Drugs.com*. Accessed April 13, 2025. https://www.drugs.com/nda/roxadustat_210811.html
30. Evrenzo | Europejska Agencja Leków (EMA). August 24, 2021. Accessed April 13, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>
31. Liu J, Yang F, Waheed Y, Li S, Liu K, Zhou X. The role of roxadustat in chronic kidney disease patients complicated with anemia. *Korean J Intern Med*. 2023;38(2):147-156. doi:10.3904/kjim.2022.318
32. Dhillon S. Daprodustat: First Approval. *Drugs*. 2020;80(14):1491-1497. doi:10.1007/s40265-020-01384-y
33. Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, et al. A 24-Week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2020;24(2):108-114. doi:10.1111/1744-9987.12962
34. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):139-148. doi:10.1093/ckj/sfy014
35. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease | *Clinical Kidney Journal* | Oxford Academic. Accessed April 13, 2025. <https://academic.oup.com/ckj/article/12/1/129/4925438?login=true>
36. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, et al. A Novel Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor (GSK1278863) for Anemia in CKD: A 28-Day, Phase 2A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):861-871. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.021
37. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1234. doi:10.1681/ASN.2014111139

38. Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, et al. Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. Accessed April 13, 2025. <https://dx.doi.org/10.1159/000454818>
39. Bailey CK, Calzabiano S, Cobitz AR, Huang C, Mahar KM, Patel VV. A randomized, 29-day, dose-ranging, efficacy and safety study of daprodustat, administered three times weekly in patients with anemia on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):372. doi:10.1186/s12882-019-1547-z
40. Baker DE. Daprodustat. *Hosp Pharm.* 2023;58(6):530-543. doi:10.1177/00185787231172382
41. Jankowski Ł, Durlak MJ. Inhibitory hydroksylazy prolinowej czynników indukowanych niedotlenieniem (HIF-PHI) - przełom w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek? *Ren Dis Transplant Forum.* 2020;13(3). Accessed April 13, 2025. <https://ppm.wum.edu.pl/info/article/WUMc14af5e91e614f46a6c95fc89fe653c6/?ps=20&lang=en&pn=1&cid=49288>
42. Szczyra D, Śnit M, Grzeszczak W. Are new oral prolyl-hydroxylase blocking agents the future of treating anemia in patients with chronic kidney disease? *Ren Dis Transplant Forum.* 2020;13(1):1-13.
43. Bonomini M, Del Vecchio L, Siroli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):133-142. doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.030

NOWE STRATEGIE LECZENIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

**Kinga Haberka, Ola Wybraniec, Maria Żak,
Łukasz Miler, Wiktoria Wójcik**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach)

Abstrakt: Celem niniejszej pracy jest przegląd współczesnych strategii terapeutycznych, w tym nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (CD). Choroba ta, należąca do nieswoistych zapaleń jelit (IBD), charakteryzuje się przewlekłym, nawracającym zapaleniem przewodu pokarmowego. Obecnie nie istnieje jednolita metoda leczenia CD, jednak dostępne strategie terapeutyczne pozwalają na skuteczne łagodzenie objawów oraz przedłużenie okresów remisji.

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, leczenie biologiczne, immunomodulacja

Abstract: The purpose of this paper is to review contemporary therapeutic strategies, including new biologic therapies used to treat Crohn's disease (CD). This disease is part of inflammatory bowel disease (IBD), is characterized by chronic, recurrent inflammation of the gastrointestinal tract. Currently, there is no uniform treatment for CD, but available therapeutic strategies allow for effective symptom relief and prolonged periods of remission.

Keywords: Crohn's disease, biologic treatment, immunomodulation

WPROWADZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) jest idiopatycznym, immunologicznie uwarunkowanym schorzeniem, prowadzącym do przewlekłego zapalenia przewodu pokarmowego. Może zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, jednak najczęściej dotyczy jelita krętego i okrężnicy. Charakteryzuje się

nieciąglym, ziarniniakowym zapaleniem oraz występowaniem objawów pozajelitowych (ang. EIM – extraintestinal manifestations) u ok. 30-40% pacjentów. Przebiega w postaci naprzemiennych okresów remisji i zaostrzeń. [1,2]

CD występuje na całym świecie, jednak jej częstość występowania rośnie szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych. Szacuje się, że w Europie choroba ta dotyka około 100-200 osób na 100 000 mieszkańców. Występuje z podobną częstością u obu płci, a szczyt zachorowań przypada na drugą i trzecią dekadę życia. [3]

PATOGENEZA CHOROBY

Rozwój CD wynika najprawdopodobniej ze współdziałania predyspozycji genetycznych, czynników środowiskowych oraz zaburzeń w składzie mikroflory jelitowej, co prowadzi do nieprawidłowej reakcji immunologicznej błony śluzowej i zaburzenia funkcji bariery nabłonkowej. [4]

Czynniki genetyczne

Podatność na zachorowanie na CD wiąże się między innymi z mutacjami w genie kodującym białko NOD2 (dawniej określanym jako CARD15). Gen NOD2 jest odpowiedzialny za kodowanie wewnątrzkomórkowego receptora, który rozpoznaje bakteryjny peptydoglikan – muramylo-dipeptyd. Po stymulacji receptor ten ulega oligomeryzacji, co aktywuje kaskadę sygnalizacji prozapalnej lub uruchamia proces autofagii. [5]

Warianty genetyczne NOD2 mogą prowadzić do upośledzenia zarówno sygnalizacji prozapalnej, jak i autofagii, co skutkuje zmniejszoną zdolnością organizmu do usuwania bakterii. W konsekwencji dochodzi do kompensacyjnej aktywacji alternatywnych szlaków zapalnych, w tym produkcji interleukin IL-1 β i IL-18 oraz aktywacji inflamasomu NLRP3.

Mutacje NOD2 występują u 10–27% pacjentów z CD, przy czym ryzyko zachorowania u heterozygot jest trzykrotnie wyższe, a u homozygot wzrasta aż 20–40 razy. [6]

Czynniki środowiskowe

Do czynników środowiskowych zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia CD należą m.in: palenie papierosów, narażenie na antybiotyki

w dzieciństwie, zmniejszenie spożycia błonnika pokarmowego, doustne stosowanie środków antykoncepcyjnych i NLPZ, zwiększenie spożycia tłuszczów nasyconych. [7]

Mikrobiom

Dysbioza u pacjentów z CD charakteryzuje się m.in. zmniejszeniem różnorodności mikrobioty, obniżeniem liczby korzystnych bakterii (*Bacteroides*, *Firmicutes*) oraz zwiększeniem liczby potencjalnie patogennych bakterii (*Gamma-proteobacteria* i inwazyjnych szczepów *Escherichia coli*). Te zmiany prowadzą do upośledzenia bariery nabłonkowej, nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej i zaburzeń w procesach autofagicznych, co razem sprzyja rozwojowi przewlekłego stanu zapalnego charakterystycznego dla CD. [8]

OBRAZ KLINICZNY CD

Obraz kliniczny CD zależy głównie od umiejscowienia choroby i nasilenia stanu zapalnego. Najczęściej pacjenci zgłaszają ból w prawym dolnym kwadrancie brzucha, skarżą się na przewlekłą biegunką i utratą masy ciała. Mogą wystąpić również symptomy nieswoiste jak osłabienie czy gorączka. Ponadto u pacjentów z zajęciem jelita grubego uwidaczniają się dodatkowe objawy, którymi mogą być krwawienie z odbytu lub krwawa biegunka. [9]

Co więcej około 50% osób z CD zgłasza objawy pozajelitowe (EIM). Dotyczą one głównie skóry, stawów lub oczu. Do EIM związanych ze skórą należą rumień guzowaty, piodermia zgorzelinowa, łuszczyca i aftowe zapalenie jamy ustnej. Natomiast pozostałe symptomy obejmują zapalenie stawów obwodowych, artropatię osiową, pierwotne zapalenie dróg żółciowych, zapalenie trzustki, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby i zapalenie błony naczyniowej oka. [10]

ROZPOZNANIE CD

Badania laboratoryjne

Przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*

Przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) wprowadzono do praktyki klinicznej w celu różnicowania CD od wrzodziejącego zapalenia jelita

grubego (UC). Obecność ASCA stwierdzana jest u 50–60% pacjentów z CD, choć jej występowanie zależy od pochodzenia geograficznego i etnicznego, przy czym u ogólnej populacji jest bardzo rzadkie (0–6%). Wynik dodatni testu ASCA wskazuje nie tylko na wczesny rozwój CD, ale też częściej dotyczy postaci krętniczych, które mają większe prawdopodobieństwo rozwoju zwężeń wymagających zabiegu operacyjnego. [11, 12]

Kalprotektyna i laktoferyna w kale

Biomarkery zapalne w kale, takie jak kalprotektyna i laktoferyna, stanowią nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne do oceny stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Oba białka, będące składnikami neutrofilii, wykazują odporność na proteolizę oraz utrzymują stabilność, nawet po wielokrotnym zamrażaniu i rozmrażaniu. Markery te są czułymi wskaźnikami zapalenia, jednak nie są specyficzne dla CD. W porównaniu z laktoferyną, kalprotektyna wykazuje wyższą czułość i swoistość. [13]

Najczęściej kalprotektyna oznaczana jest za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA, który mimo wysokiej dokładności jest czasochłonny i wykorzystywany głównie do analizy partii próbek. Dlatego też opracowano szybsze, bardziej przyjazne dla użytkownika testy, pozwalające na ocenę jej poziomu w punkcie opieki w czasie krótszym niż 30 minut. [14]

Ocena CRP

Markery stanu zapalnego, takie jak CRP, są wykorzystywane do przewidywania aktywności CD, ale nie są specyficzne dla stanu zapalnego jelit i słabo korelują z aktywnością endoskopową. [15]

Endoskopia

Endoskopia uznawana jest za złoty standard w ocenie aktywności choroby oraz w celu pomiaru skuteczności farmakoterapii. Badanie to ujawnia odcinkowe zmiany zapalne, zwężenia w przewodzie pokarmowym, które są charakterystyczne dla CD. W diagnostyce CD wykonywane są różne rodzaje endoskopii, w tym gastroscopia, kolonoskopia, ileokolonoskopia i rektoskopia. Ograniczeniem metody jest wizualizacja jedynie górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym dwunastnicy), jelita grubego i dystalnego odcinka jelita krętego. [16, 17]

Endoskopia kapsułkowa

Jest to mało inwazyjna i bezprzewodowa technika obrazowania jelita grubego. Polega na tym, że pacjent połyka specjalną kapsułkę z kamerą. Przechodzi ona przez przewód pokarmowy w fizjologiczny, naturalny sposób, podobnie jak kęs pokarmowy, transmitując przez cały ten czas obraz do rejestratora. Dzięki nagraniu filmowi można prześledzić obraz całego przewodu pokarmowego i ocenić wygląd śluzówki jelita. Wadą metody jest brak możliwości pobrania wycinka do badania histopatologicznego.

Najistotniejszym powikłaniem endoskopii kapsułkowej jest uwięzienie kapsułki, które zdarza się zwłaszcza w przypadku współistniejących zwężeń jelit. [18]

Badania obrazowe

Ultrasonografia (USG)

USG jelit stanowi atrakcyjną alternatywę dla MRI i CTE w ocenie aktywności CD, głównie dzięki niższym kosztom, wysokiej powtarzalności wyników oraz minimalnej inwazyjności. Badanie to umożliwia m.in. wykrywanie pogrubienia ściany jelita (> 3 mm), co uznawane jest za wiarygodny wskaźnik zmian chorobowych w CD. Dodatkowo, analiza przepływu krwi przez jelito metodą Dopplera pozwala ocenić stopień unaczynienia błony śluzowej, co pomaga odróżnić aktywną postać choroby od nieaktywnej.

USG napotyka trudności w wizualizacji zagięć okrężnicy, odbytnicy i okolic odbytu, a jego najwyższą dokładność odnotowuje się w ocenie kątnicy, okrężnicy wstępującej, poprzecznicy i okrężnicy zstępującej. [16,17]

Rezonans magnetyczny (MRI)

W praktyce klinicznej MRI jest szczególnie przydatne w ocenie zapalenia jelita grubego u pacjentów z CD, zwłaszcza gdy kolonoskopię wykonano niecałkowicie. Ponadto może zostać wykonany u osób niewymagających biopsji, u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi oraz w przypadku podejrzenia powikłań pozanaczyniowych. W obrazie MRI zmiany związane ze stanem zapalnym obejmują pogrubienie ściany jelita, nadmierne wzmocnienie ściany po podaniu kontrastu dożylnego, obrzęk, owrzodzenia, zjawisko grzebieniowe,

splot złamań i powiększenie węzłów chłonnych. Co więcej, MRI miednicy jest uważane za złoty standard w diagnostyce i klasyfikacji przetok oraz ropni okołoodbytniczych.

Badanie to ma swoje ograniczenia, w tym m.in. dostępność tylko w niektórych placówkach. Ponadto MRI jest czasochłonne, a także wymaga wysokich nakładów finansowych. [16,17]

Enterografia tomografii komputerowe (CTE)

Enterografia tomografii komputerowej (CTE) odgrywa kluczową rolę w potwierdzaniu diagnozy CD, identyfikacji powikłań, ocenie ciężkości choroby i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Wykazuje dużą czułość i swoistość w wykrywaniu aktywnego stanu zapalnego jelita cienkiego, zwężeń oraz powikłań poza światłem. [19]

W badaniu przeprowadzonym przez Craig A. Solem i wsp. pt. „Obrazowanie jelita cienkiego w chorobie Leśniowskiego-Crohna: prospektywne, zaślepienie, 4-kierunkowe badanie porównawcze” wykazano, że CTE ma czułość w wykrywaniu zwężeń jelita cienkiego wynoszącą 83 % i swoistość 100%. [20]

CTE charakteryzuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną, co umożliwia łatwą ocenę zmian i szybkie postawienie diagnozy. Nowoczesne techniki redukcji dawki oraz algorytmy poprawiające jakość obrazu znacząco zmniejszyły narażenie na promieniowanie, ograniczając potencjalne długoterminowe skutki. [19]

Warto zaznaczyć, że w badaniu wykorzystuje się środki kontrastowe, które podawane są najczęściej doustnie. Aby uzyskać optymalne rozszerzenie jelita cienkiego, pacjentom zaleca się wypicie około 1,35–2 litrów neutralnego środka kontrastowego w ciągu 45–60 minut.

Na obrazach CTE aktywna postać CD ujawnia się poprzez pogrubienie ściany jelita, rozwarstwienie struktury ściany, nadmierne wzmocnienie błony śluzowej, obecność objawu grzebieniowego oraz zwiększenie gęstości tłuszczu okołojelitowego.

Dodatkowo, określone parametry, takie jak grubość ściany czy poziom zwężenia światła, są silnymi predyktorami przebiegu choroby i przeżycia bez interwencji chirurgicznej, co podkreśla istotną rolę tej metody w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. [21]

CELE LECZENIA CD

Inicjatywa Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Międzynarodowej Organizacji Badań nad Zapalnymi Chorobami Jelit (IOIBD) zaproponowała cele leczenia w 2015 r. dla dorosłych pacjentów z zapalną chorobą jelit (IBD), które zostały zaktualizowane w 2021 r. Zalecenia dotyczące terapii sklasyfikowano w kategoriach oceny klinicznej, endoskopowej, aktywności biomarkerów oraz jakości życia i niepełnosprawności. Ponadto cele zostały ugrupowane jako natychmiastowe, pośrednie lub długoterminowe.

Odpowiedź kliniczna, którą zdefiniowano jako zmniejszenie o co najmniej 50% bólu brzucha i częstości stolca w wynikach zgłaszanych przez pacjenta, została uznana za priorytetowy, natychmiastowy cel leczenia. Z kolei remisja kliniczna (tj. kolejna redukcja bólu brzucha i zmniejszenie częstości stolca do 3 na dobę) oraz normalizacja białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej były uważane za pośrednie cele leczenia. Natomiast gojenie endoskopowe (oczniane za pomocą kolonoskopii, endoskopii kapsułkowej lub enteroskopii balonowej) i znormalizowana jakość życia związana ze zdrowiem zostały opisane jako cele długoterminowe. [22,23]

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Leczenie farmakologiczne CD ma na celu uzyskanie i podtrzymanie remisji. Wybór leków zależy od ciężkości choroby i reakcji na poprzednie terapie. Najczęściej stosowanymi preparatami w CD są kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, natomiast coraz chętniej wybierane są nowe leki biologiczne czy cząsteczki antyadhezyjne. Stosowanie antybiotyków powinno być ograniczone do CD powikłanej przetokami lub ropniami. [7]

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy, takie jak prednizolon, metyloprednizolon czy hydrokortyzon, stanowią skuteczny element terapii indukującej remisję u pacjentów z CD. Działają one poprzez hamowanie transkrypcji genów odpowiedzialnych za produkcję prozapalnych cytokin, redukując ekspresję cząsteczek adhezyjnych i ograniczając transport aktywowanych komórek odpornościowych do tkanki zapalnej.

W CD stosuje się je głównie w celu wywołania remisji przy umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby, obejmującej zarówno postać krętniczo-okrężniczą,

jak i rozległe zajęcia jelita cienkiego. Mogą być podawane miejscowo w łagodnych postaciach zapalenia odbytnicy, lub systemowo przy zapaleniu jelit o intensywności od umiarkowanego do ciężkiego.

Należy jednak pamiętać, że długotrwałe stosowanie kortykosteroidów jest obarczone ryzykiem licznych działań niepożądanych, takich jak zmiany metaboliczne prowadzące do cukrzycy, zaburzenia oczne (zaćma, jaskra), problemy skórne, żołądkowo-jelitowe, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (od osteopenii do osteoporozy) oraz problemy związane z ośrodkiem nerwowym, nadciśnieniem czy zahamowaniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Nawet krótkotrwałe, codzienne stosowanie (powyżej 2–3 tygodni) znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia tych powikłań, co stanowi istotne ograniczenie ich stosowania w terapii długoterminowej. [24, 25]

Leki immunosupresyjne

Tiopuryny

Wytyczne Europejskiej Organizacji Crohna i Zapalenia Jelita Grubego (ECCO) z 2016 roku zalecają stosowanie tiopuryn (azatiopryny oraz 6-merkaptopuryny) jako terapii pierwszego rzutu w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów, którzy osiągnęli remisję dzięki terapii kortykosteroidami. Wczesne wdrożenie tiopuryn wiąże się z mniejszym ryzykiem pierwszej operacji. Natomiast u pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu, stanowią one leki z wyboru, szczególnie u osób z wyższym ryzykiem nawrotu. Tiopuryny wykazują większą skuteczność leczenia będąc podawane w skojarzeniu z lekami hamującymi czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α). [26]

Należy jednak pamiętać, że tiopuryny mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak mielotoksyczność, hepatotoksyczność, zapalenie trzustki oraz zwiększone ryzyko niektórych nowotworów, w tym chorób limfoproliferacyjnych czy raka skóry niebędącego czerniakiem. Monitorowanie metabolitów, takich jak 6-tioguaniny nukleotydu (6-TGN) i 6-metylomerkaptopuryny (6-MMP), pozwala zminimalizować te ryzyko. [27]

Metotreksat

Wytyczne ECCO zalecają stosowanie metotreksatu jako alternatywy dla azatiopryny w celu utrzymania remisji. Jest on zalecany u pacjentów z zależną

od sterydów, oporną na sterydy lub oporną na azatioprynę postacią CD, a także jest wskazany u pacjentów nietolerujących innych leków immunomodulujących. Najczęstszym działaniem niepożądanym metotreskatu są nudności, które mogą wystąpić aż u 25% leczonych pacjentów. Ponadto lek może powodować hepatotoksyczność i supresję szpiku kostnego, dlatego też uzasadnione jest przeprowadzenie pełnej morfologii krwi i monitorowanie czynności wątroby. Ze względu na potencjalne działanie teratogenne jest przeciwwskazany w czasie ciąży. [26, 28]

Leki biologiczne

Leki przeciw czynnikowi martwicy nowotworu (anty-TNF α)

Przeciwciała monoklonalne anty TNF- α takie jak infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol są skuteczne w utrzymywaniu remisji u pacjentów z CD, którzy wykazują kliniczną odpowiedź na terapię indukcyjną. Terapia anty-TNF- α pozostaje filarem leczenia CD dzięki długoterminowej skuteczności oraz korzystnemu profilowi bezpieczeństwa. [29]

Jako centralny mediator prozapalny, TNF- α okazał się odgrywać kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej CD ze względu na swoje zdolności do aktywowania komórek T, rekrutacji komórek zapalnych do lokalnych miejsc zapalenia, wywoływania obrzęku, wyzwalania aktywacji krzepnięcia i promowania tworzenia ziarniników. Natomiast przeciwciała anty-TNF- α wykazują wiele mechanizmów działania, w tym neutralizację TNF- α , odwrotną sygnalizację, apoptozę i cytotoksyczność, których celem jest właśnie zniesienie procesu zapalnego. Do działań niepożądanych tych leków należą łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub infuzji dożylniej, a ponadto terapia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka. [30]

Inhibitory IL-23

Interleukina (IL)-23 jest prozapalną cytokiną uczestniczącą w utrzymaniu komórek pomocniczych T typu 17 (Th17), które mogą przyczyniać się do patogenezy CD. Hamowanie IL-23 jest nową strategią leczenia IBD, w tym CD. IL-23 składa się z 2 podjednostek: p40 i p19.

Brazikumab (MEDI2070) to monoklonalne przeciwciało IgG2 pochodzące ze źródeł ludzkich, które wykazuje ukierunkowane hamowanie podjednostki p19 IL-23. [31]

W badaniu fazy 2a przeprowadzonym przez Bruce E. Sands i wsp. u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną CD, u których leczenie antagonistą TNF nie powiodło się, przyjmowanie brazikumabu skutkowało wystąpieniem odpowiedzi klinicznej po 8 tygodniach u 49,2% pacjentów otrzymujących lek w porównaniu z 26,7% pacjentów otrzymujących placebo. [32]

Innym lekiem z tej grupy jest Guselkumab. Jest to monoklonalne ludzkie przeciwciało IgG1, które specyficznie hamuje p19 IL-23. [31]

Przeprowadzono badanie fazy 2b z podwójną ślepą próbą "QUASAR", w którym to wzięło udział łącznie 313 pacjentów, losowo przydzielono ich do otrzymywania placebo, guselkumabu w dawce 200 mg dożylnie co 4 tygodnie lub guselkumabu w dawce 400 mg dożylnie co 4 tygodnie. Wyniki w 12. tygodniu wskazywały, że odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wynosił 27,6% w przypadku placebo, 61,4% w przypadku niższej dawki guselkumabu i 60,7% w przypadku zastosowania wyższej dawki. Ponadto guselkumab wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, natomiast działania niepożądane dotyczyły głównie bólu głowy i zapalenia nosogardła. [33]

Nowe leki małowzrostkowe

Nowe leki małowzrostkowe (SMD) obejmują głównie selektywny inhibitor kinaz janusowych, modulator receptora sfingozyny-1-fosforanu, doustny oligonukleotyd antysensowy SMAD7 i inhibitory PDE4. Stanowią one nowy wybór w leczeniu CD ze względu na swoje zalety, do których należą wygodna metoda podawania, nieimmunogenność, krótki okres półtrwania i niski koszt. [34]

Selektywny inhibitor kinazy Janus

Inhibitory kinaz janusowych (JAK) stają się atrakcyjną opcją terapeutyczną dla pacjentów z aktywną, umiarkowaną lub ciężką postacią CD. JAK to niereceptorowa kinaza białkowa tyrozynowa, która odgrywa kluczową rolę w sygnalizacji cytokin. Rodzina JAK obejmuje JAK1, JAK2, JAK3 i kinazę tyrozynową 2 (TYK2), a leki należące do inhibitorów tej grupy, takie jak tofacitinib, upadacytynib, filgotynib i deukrawacytynib wpływają na immunopatogenezę choroby,

oddziałując na odpowiedź zapalną, integralność bariery nabłonkowej jelit oraz procesy zwłóknieniowe. Ponadto działają immunomodulacyjnie, celując w określone elementy kaskady zapalnej, co może ograniczać wewnętrzną redundancję układu odpornościowego i zmniejszać ryzyko immunogenności.

Dodatkową zaletą inhibitorów JAK jest ich wysoka doustna biodostępność, co czyni je alternatywą dla inwazyjnych metod podawania, takich jak preparaty podskórne czy dożylnie.

Należy jednak pamiętać, że inhibitory JAK mogą powodować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, biegunka czy pogorszenie przebiegu CD. [35, 36]

Modulator receptora sfingozyny-1-fosforanu

Sfingozyno-1-fosforan (S1P) jest kluczowym metabolitem sygnalizacyjnym lizofosfolipidów, który oddziałuje z pięcioma receptorami sprzężonymi z białkiem G (S1PR1–5) obecnymi na limfocytach T, B oraz innych komórkach. Receptory S1P, zwłaszcza S1PR1, odgrywają istotną rolę w regulacji różnicowania, migracji i proliferacji komórek, a także kontrolują ewakuację limfocytów z narządów limfoidalnych do krwioobiegu. W CD nieprawidłowy transport i gromadzenie się limfocytów przyczynia się do utrzymywania stanu zapalnego.

Blokowanie szlaku S1P za pomocą doustnych modulatorów stanowi obiecującą strategię terapeutyczną w celu zmniejszenia stanu zapalnego. Do tej grupy leków należą fingolimod, siponimod, ozanimod i ponesimod.

Modulatory S1P mogą być stosowane jako monoterapia u pacjentów z łagodnymi postaciami chorób zapalnych jelit lub jako część terapii skojarzonej u osób z umiarkowaną do ciężkiej postacią.

Należy jednak dokładnie monitorować ich długoterminowe bezpieczeństwo ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak anemię, bóle głowy, a także inne efekty toksyczne zależne od dawki i ekspozycji, co wymaga dalszych badań w celu optymalizacji terapii. [37, 38]

Doustny oligonukleotyd antysensowy SMAD7

Jednym z mechanizmów nasilania odpowiedzi zapalnej w CD jest defekt kontrregulacji immunologicznej, w którym kluczową rolę odgrywa TGF- β 1 – cytokina odpowiedzialna za utrzymanie homeostazy immunologicznej. W tej ścieżce sygnalizacyjnej istotne są białka z rodziny SMAD, a w szczególności

Smad7, który w podśluzówce jelitowej pacjentów z CD wykazuje nadmierną ekspresję. Jako białko wewnątrzkomórkowe, Smad7 hamuje działanie TGF- β 1, ograniczając immunosupresję i w konsekwencji przyczyniając się do utrzymania stanu zapalnego.

W związku z tym, stosowanie specyficznego oligonukleotydu antysensownego, który osłabia aktywność Smad7, może przywrócić prawidłową sygnalizację TGF- β 1 i złagodzić kliniczną aktywność choroby. Doustny oligonukleotyd antysensowny stanowi krótki fragment nukleotydu, który selektywnie wiąże się z RNA lub DNA, hamując ich transkrypcję lub translację, co pozwala na kontrolowanie stanu zapalnego. [39]

Przykładami preparatów z tej grupy są m.in. mongsen oraz talidomid. Konieczne są jednak dalsze badania w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa tych leków u szerszej grupy pacjentów, optymalizacji dawki i czasu leczenia oraz ustalenia, którzy pacjenci najbardziej skorzystają z tej strategii, w tym pod kątem wspomaganego gojenia się uszkodzeń jelit. [40, 41]

Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE4)

Enzym PDE4 jest kluczowym mediatorem rozkładu adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórkach zapalnych. Podwyższenie poziomu cAMP hamuje aktywność leukocytów, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji prozapalnych cytokin, takich jak TNF, IL-23, IL-17 i IFN- γ , oraz zwiększenia produkcji cytokin regulacyjnych, w tym IL-10, dlatego też blokada PDE4 może osłabiać reakcje zapalne. [42]

Inhibitory PDE4, takie jak tetomilast i apremilast, wykazują znaczącą poprawę cech klinicznych u pacjentów. Chociaż wstępne dane sugerują zadowalającą tolerancję i bezpieczeństwo, konieczne są dalsze badania na większych grupach pacjentów, aby potwierdzić skuteczność i profil bezpieczeństwa tych leków w leczeniu CD. [43]

LECZENIE CHIRURGICZNE

W przeszłości operacja była uważana za ostateczność, gdy leczenie farmakologiczne CD zawiodło. Obecnie wiadomo, że u niektórych pacjentów z ciężką postacią choroby wcześniejsza interwencja chirurgiczna może być korzystna – zwłaszcza, gdy zabiegi stają się coraz mniej inwazyjne.

W niektórych sytuacjach resekcja chirurgiczna już na wczesnym etapie może prowadzić do dłuższych okresów remisji, zmniejszenia częstotliwości dalszych operacji oraz ograniczenia stosowania sterydów i terapii biologicznej. Podstawowymi technikami leczenia są resekcja segmentowa oraz plastyka zwężeń. Decyzja o leczeniu chirurgicznym powinna opierać się na indywidualnych cechach choroby, takich jak lokalizacja, nasilenie stanu zapalnego. [44]

Wielodyscyplinarny zespół przed operacją przeprowadza szczegółowe obrazowanie, dokonuje optymalizacji stanu odżywienia i profilaktykę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Powinien również uwzględniać czynniki ryzyka oraz wpływ zabiegu na jakość życia pacjenta. [45]

Leczenie chirurgiczne wskazane jest ponadto m.in. w przypadkach objawowej choroby zwężającej, odpornej na terapię farmakologiczną i endoskopową, a także przy podejrzeniu lub potwierdzeniu nowotworu, jak i w przypadku wystąpienia rozległych przetok.

Optymalnym podejściem jest metoda laparoskopowa, gdyż wiąże się z szybszą rekonwalescencją, mniejszą liczbą powikłań, redukcją zrostów i krótszym pobytem w szpitalu. Istotne jest jednak unikanie rozległych resekcji jelita cienkiego, które mogłyby prowadzić do zespołu krótkiego jelita. [46]

Po podjęciu decyzji, że operacja jest kolejnym krokiem w leczeniu, pojawia się kolejny problem, jakim jest czas oczekiwania na operację. Należy pamiętać, że konieczne jest wykonanie zabiegu bez odroczenia, gdyż wydłużony czas oczekiwania może wiązać się z późniejszym wystąpieniem powikłań. [47]

Badanie kohortowe przeprowadzone przez Karin Wasmann i wsp. wykazało, że podczas oczekiwania na operację jeden na ośmiu pacjentów z CD musiał przejść operację ostrą lub półostrą, a 19% pacjentów z chorobą aktywną i 15% pacjentów z chorobą nieaktywną miało powikłania podczas oczekiwania na liście oczekujących. Obejmowały one głównie ponad 5% utratę masy ciała, pojawienie się przetok czy ropni. Ponadto 44% chorych potrzebowało dodatkowej opieki, w tym dodatkowych wizyt ambulatoryjnych w klinice, wizyt na oddziale ratunkowym lub przyjęcia do szpitala. Z badania wynika też, że skrócenie czasu oczekiwania do akceptowalnego okresu mogłoby nie tylko zapobiec progresji choroby, ale także przyczynić się do zmniejszenia obciążenia opieki zdrowotnej oraz poprawy komfortu pacjentów w trakcie czekania na zabieg. [48]

TERAPIA KOMÓRKAMI MACIERZYSTYMI

Terapia komórkami macierzystymi staje się coraz chętniej stosowana w różnych gałęziach medycyny, w tym również w terapii CD. Taki wybór leczenia wydaje się być atrakcyjny dla pacjentów, gdyż pobranie komórek odbywa się bez kontrowersji moralnych czy ryzyka związanego z inwazyjnymi procedurami. Ponadto terapia ta, charakteryzująca się minimalnymi powikłaniami, może znacząco zredukować objawy zapalne, zmniejszyć nawracające przetoki oraz przedłużyć okres remisji. Obecnie procedura ta traktowana jest jako alternatywa dla standardowej terapii medycznej i uzupełnienie procedur chirurgicznych. [49, 50]

PODSUMOWANIE

Praca dokonuje przeglądu współczesnych strategii terapeutycznych CD podkreślając znaczenie zarówno tradycyjnych metod, jak i nowoczesnych terapii biologicznych oraz z wykorzystaniem leków małocząsteczkowych. Wskazuje się na kluczową rolę leków takich jak kortykosteroidy, tiopuryny, anty-TNF- α , a także nowość w leczeniu – inhibitory JAK, modulatory receptora S1P, doustne oligonukleotydy antysensowne SMAD7 oraz inhibitory PDE4. Opisano mechanizmy patogenezy CD, uwzględniając czynniki genetyczne, środowiskowe oraz dysbiozę, co pozwala lepiej zrozumieć podstawy terapeutyczne stosowanych metod. Przedstawiono również znaczenie diagnostyki – od badań laboratoryjnych, przez endoskopię i badania obrazowe, po ocenę kliniczną i cele leczenia. Praca podkreśla, że leczenie CD powinno być indywidualnie dostosowywane, a interwencje chirurgiczne oraz terapia komórkami macierzystymi mogą stanowić uzupełnienie terapii farmakologicznej w zaawansowanych przypadkach.

REFERENCJE

1. Honap S, Meade S, Spencer A, et al. Anogenital Crohn's Disease and Granulomatosis: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, and Treatment [published correction appears in J Crohns Colitis. 2023 Jul 5;17(7):1175. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad044.]. J Crohns Colitis. 2022;16(5):822-834. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab211
2. Bennett CN, Krishnamurthy K. Cutaneous Crohn Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 9, 2023.

3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease [published correction appears in *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):204]. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9
5. Horowitz JE, Warner N, Staples J, et al. Mutation spectrum of NOD2 reveals recessive inheritance as a main driver of Early Onset Crohn's Disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):5595. Published 2021 Mar 10. doi:10.1038/s41598-021-84938-8
6. Kayali S, Fantasia S, Gaiani F, Cavallaro LG, de'Angelis GL, Laghi L. NOD2 and Crohn's Disease Clinical Practice: From Epidemiology to Diagnosis and Therapy, Rewired. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(2):552-562. doi:10.1093/ibd/izae075
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
8. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-1499. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.009
9. Sjö Dahl R, Järnerot G. Crohn's disease. *Eur J Surg*. 1998;164(12):883-886. doi:10.1080/110241598750005020
10. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349-355. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003
11. Sendid B, Cornu M, Cordier C, Bouckaert J, Colombel JF, Poulain D. From ASCA breakthrough in Crohn's disease and *Candida albicans* research to thirty years of investigations about their meaning in human health. *Autoimmun Rev*. 2024;23(2):103486. doi:10.1016/j.autrev.2023.103486
12. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients

- with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2003;35(12):862-868. doi:10.1016/j.dld.2003.07.001
13. Karczewski J, Swora-Cwynar E, Rzymiski P, Poniedziałek B, Adamski Z. Selected biologic markers of inflammation and activity of Crohn's disease. *Autoimmunity.* 2015;48(5):318-327. doi:10.3109/08916934.2015.1016221
14. Yamamoto T. The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(1):5-10. doi:10.1177/2050640614558106
15. Wright EK, Kamm MA, DeCruz P, et al. Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1086-1094. doi:10.1097/MIB.0000000000000671
16. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
17. Magarotto A, Orlando S, Coletta M, Conte D, Fraquelli M, Caprioli F. Evolving roles of cross-sectional imaging in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):975-983. doi:10.1016/j.dld.2016.05.017
18. Tai FWD, Ellul P, Elosua A, et al. Panenteric capsule endoscopy identifies proximal small bowel disease guiding upstaging and treatment intensification in Crohn's disease: A European multicentre observational cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(2):248-255. doi:10.1177/2050640620948664
19. Duan M, Guan B, Cao L, et al. Computed tomography enterography predicts surgical-free survival in symptomatic stricturing Crohn's disease. *Abdom Radiol (NY).* 2022;47(10):3414-3423. doi:10.1007/s00261-022-03588-0
20. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(2):255-266. doi:10.1016/j.gie.2008.02.017
21. Kim SH. Computed tomography enterography and magnetic resonance enterography in the diagnosis of Crohn's disease. *Intest Res.* 2015;13(1):27-38. doi:10.5217/ir.2015.13.1.27

22. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031
23. Cockburn E, Kamal S, Chan A, et al. Crohn's disease: an update. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(6):549-557. doi:10.7861/clinmed.2023-0493
24. De Cassan C, Fiorino G, Danese S. Second-generation corticosteroids for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: more effective and less side effects?. *Dig Dis*. 2012;30(4):368-375. doi:10.1159/000338128
25. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, Rogler G. Steroid use in Crohn's disease. *Drugs*. 2014;74(3):313-324. doi:10.1007/s40265-014-0183-y
26. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations [published correction appears in *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-149. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
27. Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, Baraty B, Paramsothy S, Leong RW. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):357-367. doi:10.1080/14740338.2019.1612874
28. Shi HY, Ng SC. The state of the art on treatment of Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):989-998. doi:10.1007/s00535-018-1479-6
29. Cozijnsen MA, Samsom JN, de Ridder L. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Paediatric Crohn's Disease: Improved Benefits Through Treatment Optimisation, Deeper Understanding of Its Risks, and Reduced Costs due to Biosimilar Availability. *Paediatr Drugs*. 2018;20(1):19-28. doi:10.1007/s40272-017-0266-9
30. Berns M, Hommes DW. Anti-TNF- α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):129-143. doi:10.1517/13543784.2016.1126247

31. Danese S, Beaton A, Duncan EA, et al. Long-term safety of brazikumab in the open-label period of a randomized phase 2a study of patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):451. Published 2023 Dec 20. doi:10.1186/s12876-023-03078-7
32. Sands BE, Chen J, Feagan BG, et al. Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology.* 2017;153(1):77-86. e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.049
33. The Efficacy and Safety of Guselkumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Phase 2b QUASAR Study Results Through Week 12. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022;18(4 Suppl 1):12.
34. Liu J, Di B, Xu LL. Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;71-72:1-12. doi:10.1016/j.cytogfr.2023.07.001
35. Ma C, Jairath V, Vande Casteele N. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;38-39:101606. doi:10.1016/j.bpg.2019.03.002
36. Dell'Avalle C, D'Amico F, Gabbiadini R, et al. JAK inhibitors in crohn's disease: ready to go?. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022;31(2):145-161. doi:10.1080/13543784.2022.2032639
37. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, et al. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6966. Published 2022 Jun 23. doi:10.3390/ijms23136966
38. Verstockt B, Vetrano S, Salas A, et al. Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel disease [published correction appears in *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;19(6):410. doi: 10.1038/s41575-022-00597-8.]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(6):351-366. doi:10.1038/s41575-021-00574-7
39. Monteleone G, Stolfi C. Smad7 Antisense Oligonucleotide in Crohn's Disease: A Re-Evaluation and Explanation for the Discordant Results of Clinical Trials. *Pharmaceutics.* 2022;15(1):95. Published 2022 Dec 28. doi:10.3390/pharmaceutics15010095

40. Ardizzone S, Bevivino G, Monteleone G. Mongersen, an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in patients with active Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(4):527-532. doi:10.1177/1756283X16636781
41. Sobocińska AA, Czarnecka AM, Szczylik C. Mechanisms of angiogenesis in neoplasia. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70(0):1166-1181. Published 2016 Dec 8
42. Picchianti-Diamanti A, Spinelli FR, Rosado MM, Conti F, Laganà B. Inhibition of Phosphodiesterase-4 in Psoriatic Arthritis and Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2638. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/ijms22052638
43. Huang Z, Ducharme Y, Macdonald D, Robichaud A. The next generation of PDE4 inhibitors. *Curr Opin Chem Biol.* 2001;5(4):432-438. doi:10.1016/s1367-5931(00)00224-6
44. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(6):1133-1145. doi:10.1007/s00384-021-03857-2
45. Ullrich SJ, Frischer JS. Surgical management of complicated Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2024;33(2):151399. doi:10.1016/j.sempedsurg.2024.151399
46. Sleiman J, El Ouali S, Qazi T, et al. Prevention and Treatment of Stricturing Crohn's Disease - Perspectives and Challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(4):401-411. doi:10.1080/17474124.2021.1854732
47. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(6):1133-1145. doi:10.1007/s00384-021-03857-2
48. Wasmann KA; IBD study group Amsterdam UMC, location AMC . Complications While Waiting for IBD Surgery-Short Report. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):277-280. doi:10.1093/ecco-jcc/ijz143
49. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A. Mesenchymal Stem Cells for Perianal Crohn's Disease. *Cells.* 2019;8(7):764. Published 2019 Jul 23. doi:10.3390/cells8070764

50. Mohammadi TC, Jazi K, Bolouriyan A, Soleymanitabar A. Stem cells in treatment of crohn's disease: Recent advances and future directions. *Transpl Immunol.* 2023;80:101903. doi:10.1016/j.trim.2023.101903

TERAPIA FEKALNA W LECZENIU NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT

Grzegorz Zawisza, Aleksandra Zdunek, Martyna Zakrzewska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD), obejmujące wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) oraz chorobę Crohna (CD), stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne we współczesnej gastroenterologii. W ostatnich latach rosnące zainteresowanie budzi przeszczep mikrobioty kałowej (FMT – fecal microbiota transplantation) jako innowacyjna metoda leczenia IBD. Polega ona na modulacji mikroflory jelitowej pacjenta poprzez transfer materiału kałowego od zdrowego dawcy. Celem niniejszego rozdziału jest analiza aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania FMT w terapii IBD, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa oraz kierunków rozwoju tej technologii. Na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych i metaanaliz wykazano, że FMT może skutecznie indukować remisję, zwłaszcza u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W kontekście choroby Crohna wyniki są mniej jednoznaczne, co podkreśla konieczność przeprowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano szereg czynników wpływających na skuteczność terapii, w tym dobór dawcy, drogę podania, liczbę podań oraz interakcje z dietą. Wśród innowacyjnych rozwiązań wyróżnia się zastosowanie zamrożonych preparatów mikrobioty, wykorzystanie wielokrotnych dawców oraz integrację FMT z terapią dietetyczną. Pomimo obiecujących wyników, FMT w leczeniu IBD nadal pozostaje procedurą eksperymentalną, wymagającą dalszych badań w zakresie standaryzacji protokołów oraz długoterminowego bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: Choroba Leśniowskiego-Crohna, dysbioza jelitowa, przeszczep mikrobioty kałowej, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Abstract: Inflammatory Bowel Diseases (IBD), including Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD), represent a significant therapeutic challenge in modern gastroenterology. In recent years, Fecal Microbiota Transplantation (FMT) has gained increasing attention as an innovative treatment method for IBD. This approach involves modulating the patient's gut microbiota through the transfer of fecal material from a healthy donor. The aim of this chapter is to analyze the current state of knowledge regarding the application of FMT in IBD therapy, with particular emphasis on its efficacy, safety, and future directions of this technology. Based on available systematic reviews and meta-analyses, FMT has been shown to effectively induce remission, especially in patients with ulcerative colitis. In the context of Crohn's disease, the results are less conclusive, highlighting

the need for further well-designed clinical trials. Several factors influencing the effectiveness of the therapy have been identified, including donor selection, route of administration, number of infusions, and interactions with diet. Innovative approaches include the use of frozen microbiota preparations, multi-donor strategies, and the integration of FMT with dietary therapy. Despite promising outcomes, FMT in the treatment of IBD remains an experimental procedure requiring further research on protocol standardization and long-term safety.

Keywords: Crohn's disease, fecal microbiota transplantation, gut dysbiosis, ulcerative colitis,

WSTĘP

FMT (*ang. Fecal Microbiota Transplantation*) to procedura polegająca na wprowadzeniu zawiesiny kału od zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy w celu odbudowy prawidłowej mikrobioty jelitowej [1]. Po sukcesie terapii zakażenia *Clostridioides difficile* (CDI), FMT zaczęto intensywnie badać jako potencjalną metodę leczenia innych schorzeń związanych z dysbiozą jelitową, w szczególności nieswoistych chorób zapalnych jelit (*ang. Inflammatory bowel disease IBD*), takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ang. Ulcerative colitis UC*) i choroba Leśniowskiego-Crohna (*ang. Crohn's disease CD*). Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekła, nawracająca choroba zapalna, obejmująca całą grubość ściany jelita i mogąca dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego [2]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego natomiast jest przewlekłą chorobą zapalną ograniczoną do błony śluzowej okrężnicy i przebiega z ciągłym charakterem zmian [3]. Rosnąca liczba badań klinicznych oraz obiecujące doniesienia przypadków sugerują, że FMT może odgrywać istotną rolę jako terapia wspomagająca, a w przyszłości być może podstawowa forma leczenia tych chorób [4].

Historia i rozwój FMT jako metody leczenia

Zastosowanie FMT w leczeniu pacjentów z zatruciami pokarmowymi lub ciężką biegunką, gdzie ludzkie odchody nazywano „żółtą zupą”, po raz pierwszy opisano w IV wieku w Chinach przez Ge Honga. W XVI wieku Li Shizhen opisał zastosowanie różnych produktów kałowych w leczeniu schorzeń takich jak biegunka, gorączka, ból, wymioty oraz zaparcia. Z kolei w XVII wieku, FMT zaczęła być stosowana w medycynie weterynaryjnej, gdzie uzyskała nazwę „transfaunacja”. Przełomowym momentem w historii FMT w medycynie ludzkiej było opisanie przez Eisemana i współpracowników w 1958 roku zastosowania lewatyw

kałowych w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego [1,4]. Współczesne zainteresowanie FMT rozpoczęło się od jej spektakularnej skuteczności w leczeniu nawrotowych infekcji *Clostridioides difficile* (CDI), których leczenie standardowymi antybiotykami (np. wankomycyną) było nieskuteczne [1,5].

Rola Mikrobioty w IBD

Mikrobiota jelitowa człowieka stanowi niezwykle złożony ekosystem, składający się z około 100 bilionów komórek mikroorganizmów, których liczba znacznie przewyższa liczbę komórek ludzkiego organizmu. Co więcej, mikroorganizmy te posiadają materiał genetyczny obejmujący nawet 150 razy więcej genów niż ludzki genom. [6]. Jej skład kształtuje się od momentu narodzin i ulega modulacjom pod wpływem diety, środowiska, stosowania antybiotyków, infekcji oraz stanu zdrowia gospodarza. Dominującymi typami bakterii są Firmicutes i Bacteroidetes, ale obecne są także *Actinobacteria*, *Proteobacteria* oraz *Verrucomicrobia*. Mikroorganizmy te zamieszkujące nasze jelita przynoszą nam wiele korzyści [7,8].

U osób zdrowych mikrobiota jelitowa odgrywa szereg kluczowych ról fizjologicznych. Wspomaga trawienie polisacharydów niestrawnych przez enzymy gospodarza, syntetyzuje niektóre witaminy (w tym witaminę K oraz witaminy z grupy B), reguluje metabolizm kwasów żółciowych, a także uczestniczy w utrzymaniu integralności bariery jelitowej oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej [6,7]. Dodatkowo, poprzez fermentację błonnika pokarmowego, bakterie jelitowe produkują krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*ang. short-chain fatty acids SCFA*), takie jak maślan, octan i propionian, które stanowią istotne źródło energii dla kolonocytów i wykazują właściwości przeciwzapalne [7].

U pacjentów z chorobą zapalną jelit (IBD) zaobserwowano spadek liczby bakterii o właściwościach przeciwzapalnych oraz wzrost liczby bakterii o właściwościach zapalnych w porównaniu do zdrowych osób [9]. Zgłoszono wzrost obfitości *Proteobacteria* i *Bacteroidetes*, ale również zaobserwowano ich redukcję [10,11]. *F. prausnitzii*, które należy do grupy *Clostridium cluster IV*, wykazuje działanie przeciwzapalne przez produkcję maślanów. Wykazano, że *F. prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* i *Clostridium lavalense* są zmniejszone u pacjentów z CD w porównaniu do zdrowych osób [11,12]. Brak kolonizacji *F. prausnitzii* zaobserwowano u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) w okresie remisji, a odzyskanie populacji *F. prausnitzii* po nawrocie jest związane z utrzymaniem klinicznej remisji. Dodatkowo,

wykazano znaczny spadek liczby *Roseburia spp.* w mikrobiocie jelitowej zdrowych osób z wysokim genetycznym ryzykiem IBD [9].

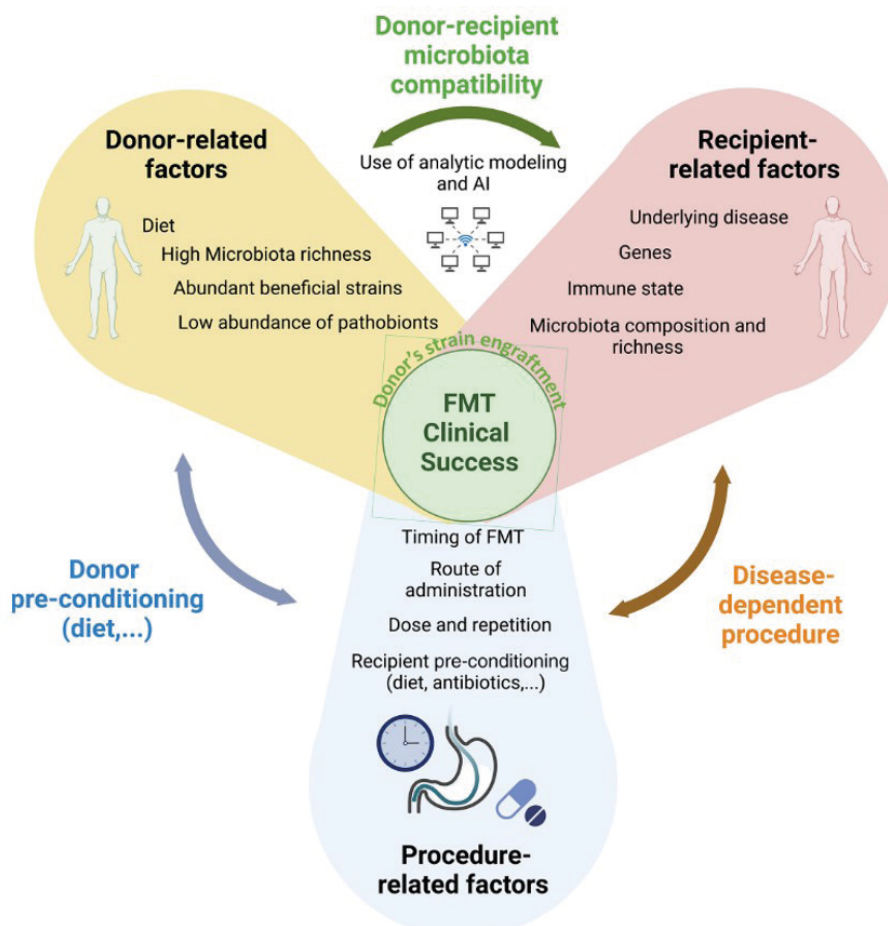
PROCEDURA FMT: PRZYGOTOWANIE DAWCY I BIORCY, METODY PODAWANIA

Selekcja i ocena dawców stanowią jeden z najtrudniejszych i najbardziej złożonych etapów FMT. Proces ten wiąże się z wieloma kwestiami, zarówno związanymi z bezpieczeństwem, jak i czynnikami mogącymi wpływać na skuteczność przeszczepienia (rycina 1.). Aby zapewnić bezpieczeństwo pacjentów oraz optymalną efektywność terapii, istnieje szereg kryteriów wykluczających dawców, które muszą być spełnione [14].

Aby zredukować i zapobiec wystąpieniu niepożądanych zdarzeń, zaleca się stosowanie rygorystycznych testów przesiewowych dla dawców do FMT. Konieczne jest zapewnienie, że dawca jest całkowicie zdrowy. Dawcy są zwykle wykluczani, jeśli w ciągu ostatnich trzech miesięcy stosowali antybiotyki, przyjmują leki immunosupresyjne lub chemioterapeutyczne, mieli znane lub niedawne narażenie na HIV, wirusy zapalenia wątroby typu B lub C, chorują na aktualnie występujące choroby zakaźne, są otyli, mają IBD, zespół jelita drażliwego (*ang. Irritable Bowel Syndrome IBS*), atopię, przewlekłą biegunkę lub zaparcia, nowotwory układu pokarmowego, polipozę jelitową, angażują się w wysokiego ryzyka zachowania seksualne, używają narkotyków, mają historię niedawnego pobytu w zakładzie karnym lub podróży do obszarów, gdzie występuje endemiczna biegunka [4,14].

Aby zapewnić pełną zgodność z wymaganiami bezpieczeństwa, dawcy przechodzą szczegółowe badania. Wykonywane są testy krwi na obecność HIV oraz wirusy zapalenia wątroby typu A, B i C. Badania kału dawcy obejmują kulturę mikroorganizmów, testy na toksynę *Clostridium difficile*, jaja i pasożyty, a także antygeny *Giardia*, *Cryptosporidium* oraz *Helicobacter pylori*, szczególnie gdy planowane jest podanie mikrobioty drogą doustną [14,15]. Odpowiedni dawca powinien przejść badania krwi oraz kału nie później niż 4 tygodnie przed donacją. Aby ocenić ewentualne szkodliwe zachowania, przeszkoleni dawcy powinni przejść dodatkowy wywiad w dniu oddania próbki [4].

Wiek dawcy może się mieścić w szerokim zakresie od 18 do 70 lat. Co istotne, najnowsze badania zwracają uwagę na fakt, że kobiety i mężczyźni wykorzystują tę samą mikrobiotę w odmienny sposób, co sugeruje, że płeć dawcy powinna być brana pod uwagę podczas planowania FMT [15].



Rycina 1. Czynniki wpływające na skuteczność przeszczepienia mikrobioty kałowej (FMT). Proces zależy od: czynników dawcy, w tym diety (wysoka różnorodność mikrobiomu, obecność korzystnych szczepów, niski poziom patobiontów), przygotowania dawcy oraz zgodności mikrobiomu dawcy i biorcy analizowanej z wykorzystaniem modelowania i AI, czynników biorcy, takich jak choroba podstawowa, geny, stan odpornościowy i skład mikrobiomu; parametrów zabiegu FMT, w tym czasu wykonania, drogi podania, dawki i przygotowania biorcy (np. antybiotykoterapia); oraz specyfiki choroby, na którą kierowane jest leczenie. Schemat podkreśla złożoność interakcji mikrobiomu i konieczność indywidualizacji terapii [14].

Odpowiednia selekcja dawców jest kluczowa dla sukcesu FMT, ponieważ jakość mikrobioty przekazywanej pacjentowi ma bezpośredni wpływ na wynik leczenia. Ponadto, przygotowanie biorcy i zapewnienie odpowiedniej kompatybilności dawcy i biorcy są niezbędne, aby przeszczepienie mogło być skuteczne. [4] Tak surowe wymagania mają na celu zapewnienie maksymalnego bezpieczeństwa biorcy oraz skuteczności terapii FMT, która opiera się na przywróceniu

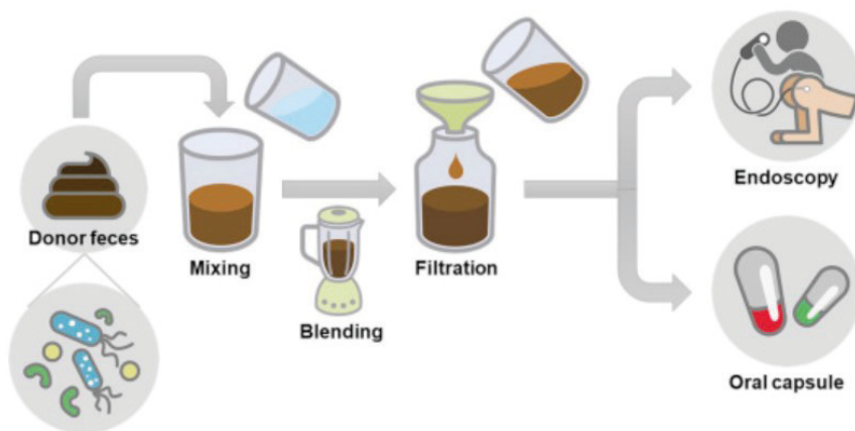
zdrowej równowagi mikrobiologicznej w przewodzie pokarmowym [15]. Prawidłowe przygotowanie materiału kałowego ma kluczowe znaczenie dla skuteczności FMT, szczególnie w leczeniu nawracającego zakażenia *Clostridium difficile*. W praktyce klinicznej oraz badaniach naukowych stosuje się zarówno świeży, jak i mrożony materiał. Początkowo toczyły się debaty na temat przewagi jednego nad drugim, jednak obecne dane z randomizowanych badań klinicznych i meta-analiz wykazują równoważną skuteczność obu metod.

Materiał kałowy od dawcy przygotowuje się poprzez dodanie 200–300 mL rozpuszczalnika (może to być woda, sól fizjologiczna lub mleko) do 50–60 g kału. Następnie całość homogenizuje się do postaci płynnej zawiesiny (rycina 2.). Istotne jest, aby ilość wykorzystanego kału nie była zbyt mała. Badania wykazują, że masa mniejsza niż 50 g może czterokrotnie zwiększyć ryzyko nawrotu choroby w porównaniu do porcji powyżej 60 g. Po homogenizacji zawiesina odpoczywa przez 5 minut, co pozwala na sedimentację cięższych cząstek. Następnie przechodzi podwójne filtrowanie, najpierw przez gazę, a następnie przez filtr w strzykawce. Gotowy preparat rozlewany jest do strzykawek o pojemności 60 mL (najczęściej 4–5 sztuk). Takie działanie zapobiega to zatkaniu endoskopu przez większe cząsteczki. Przygotowany filtrat może być natychmiast użyty lub przechowywany w odpowiednich warunkach: w temperaturze 2–8 °C do 24 godzin, w –20 °C do 30 dni, bądź w –80°C z dodatkiem glicerolu, co umożliwia długoterminowe magazynowanie bez utraty skuteczności terapeutycznej. W dniu przeszczepu materiał rozmraża się w kąpeli wodnej o temperaturze 37 °C i miesza z solą fizjologiczną do uzyskania odpowiedniej objętości. Zabrania się wielokrotnego rozmrażania i zamrażania próbek, a infuzję należy przeprowadzić w ciągu 6 godzin od rozmrożenia. Co istotne, większe objętości zawiesiny wykazują wyższą skuteczność kliniczną – stosowanie mniejszych porcji wiąże się nawet z czterokrotnie większym ryzykiem niepowodzenia terapii [14,15].

Istnieje kilka sposobów podania przeszczepionej mikrobioty kałowej: doustnie (przez górne odcinki przewodu pokarmowego), do nosowo oraz doodbytniczo (za pomocą kolonoskopii lub lewatywy).

Za najskuteczniejszą metodę FMT uznaje się podanie doodbytnicze podczas kolonoskopii, ponieważ materiał kałowy trafia głęboko do kątnicy, co minimalizuje ryzyko jego szybkiego usunięcia, zjawisko to często obserwuje się w przypadku podania przez lewatywę[15]. Z kolei wprowadzenie mikrobioty kałowej przez sondę nosowo-żołądkową lub nosowo -dwunastniczą może wiązać się z powikłaniami. U niektórych pacjentów dochodzi do przedostania się dużych ilości bakterii patogennych do górnych odcinków układu pokarmowego i oddechowego,

co może prowadzić do powikłań płucnych lub żołądkowo-jelitowych. Donoszono również o możliwości podania mikrobioty kałowej w formie doustnych kapsułek [10]. Zazwyczaj do podania doodbytniczego stosuje się od 250 do 500 mL zawiesiny, natomiast w przypadku aplikacji przez górne odcinki przewodu pokarmowego (z użyciem endoskopu) – od 50 do 75 mL.



Rycina 2. Schematyczny diagram prezentujący przygotowanie materiału do FMT. Proces ten obejmuje kolejne etapy: mieszanie kału dawcy z roztworem fizjologicznym, filtrację w celu usunięcia dużych cząstek, homogenizację w celu uzyskania jednnorodnej zawiesiny, a następnie podanie preparatu biorcy metodą endoskopową lub w formie kapsułek doustnych. Schemat ilustruje kluczowe kroki niezbędne do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności procedury FMT.[14]

Niezależnie od źródła materiału kałowego czy wybranej drogi jego podania, pacjenci poddawani przeszczepieniu mikrobioty kałowej (FMT) wymagają wsparcia oraz edukacji przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy podawać żadnych antybiotyków biorcy na 12–48 godzin przed infuzją kału. Praktyczne przygotowanie do zabiegu FMT jest podobne do przygotowania do innych procedur endoskopowych i obejmuje standardowe oczyszczenie jelita. Jelito powinno być praktycznie całkowicie wolne od resztek kałowych przed podaniem materiału dawcy, aby zapewnić skuteczność wszczepienia „zdrowej” mikrobioty. Niektóre badania sugerują zastosowanie loperamidu na godzinę przed zabiegiem FMT, aby zapewnić, że przeszczepiony materiał pozostanie w jelitach przez co najmniej 4 godziny [4,15,16].

FMT W LECZENIU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (UC)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) to choroba charakteryzująca się przewlekłym stanem zapalnym w obrębie jelita grubego i odbytnicy. Najczęściej występuje u dorosłych w wieku 30–40 lat i prowadzi do niepełnosprawności [15,16]. U pacjentów z UC stwierdzono obecność dysbiozy, która objawia się m.in. zmniejszoną liczebnością bakterii ogółem oraz obniżoną różnorodnością gatunkową w porównaniu do mikrobioty jelitowej osób zdrowych. W szczególności zaobserwowano zmniejszenie liczebności bakterii należących do typu *Firmicutes*, zwłaszcza przedstawicieli kłastrów *Clostridium IV i XIVa*, a także bakterii z typu *Bacteroidetes* [17,18]. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie zastosowaniem FMT jako terapii wspomagającej lub alternatywnej dla standardowego leczenia UC zwłaszcza w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne [17].

FMT jako potencjalna metoda leczenia również innych chorób przewodu pokarmowego, w tym UC, doprowadziło do licznych badań klinicznych. W przeglądzie obejmującym 31 badań oryginalnych i jedną metaanalizę, oceniono skuteczność FMT właśnie w kontekście uc. Wśród tych badań znalazły się 4 randomizowane badania kontrolowane, z których trzy wykazały istotną statystycznie przewagę FMT nad placebo. Odsetek remisji klinicznej w grupach FMT wynosił od 24% do 44%, w porównaniu do 5–20% w grupach kontrolnych. Interesującym zjawiskiem obserwowanym w tych badaniach było występowanie tzw. „super-dawców”, czyli osób, których mikrobiota szczególnie skutecznie wspomagała powrót do równowagi mikrobiologicznej u biorców. Mikrobiota takich dawców cechowała się większą różnorodnością i obecnością szczepów takich jak np. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia faecis* oraz *Bacteroides ovatus*, które sprzyjają remisji zapalenia. Bakterie te znane są z produkcji krótko łańcuchowych kwasów tłuszczowych, które mogą modułować odpowiedź immunologiczną gospodarza [20].

W wielu badaniach klinicznych zauważono poprawę stanu klinicznego pacjentów z aktywnym UC po podaniu FMT. Przykładowo, jedno z randomizowanych badań wykazało, że podanie FMT pięć razy w tygodniu przez okres 8 tygodni doprowadziło do klinicznej remisji u 27% pacjentów, w porównaniu do 8% w grupie placebo. Co więcej, pacjenci, u których FMT było skuteczne, wykazywali znaczną poprawę różnorodności mikrobiologicznej jelit,

z dominacją takich szczepów jak *Prevotella spp.*, *Barnesiella spp.*, *Ruminococcus spp.* oraz *Clostridium cluster IV* [20].

FMT W LECZENIU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Rola mikrobioty jelitowej w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CD) jest potwierdzona, a FMT stanowi atrakcyjną strategię terapeutyczną. CD to przewlekła, nawrotowa IBD. Jej patogenеза nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, jednak obecnie uznaje się, że związana jest z nieprawidłową aktywacją układu odpornościowego przewodu pokarmowego wobec mikrobioty jelitowej u osób genetycznie predysponowanych i pod wpływem czynników środowiskowych. Warto zauważyć, że liczne badania wykazały, iż mikrobiota jelitowa pacjentów z CD jest nieprawidłowa i zaburzona w porównaniu z osobami zdrowymi – obserwuje się zwiększoną obecność potencjalnie prozapalnych bakterii, takich jak *Escherichia coli*, oraz zmniejszoną liczebność bakterii o działaniu przeciwwzapalnym, takich jak *Faecalibacterium prausnitzii* [20,21,22].

W systematycznym przeglądzie przeprowadzonym przez Fehily i wsp. (2021) uwzględniono 15 badań klinicznych oceniających skuteczność FMT u pacjentów z IBD, w tym 13 badań kohortowych i 2 randomizowane opublikowanych w latach 2014–2020. Wyniki tych prac były wysoce zróżnicowane, a wskaźniki remisji klinicznej wahały się od 0% do 100%. Niemniej jednak zauważono, że większą skuteczność obserwowano w przypadku schematów wielokrotnego podania materiału kałowego w porównaniu do jednorazowej infuzji [20].

Droga podania materiału również miała wpływ na krótkoterminowe wyniki kliniczne. FMT wprowadzane przez górny odcinek przewodu pokarmowego (np. sonda nosowo-dwunastnicza) cechowało się wyższą skutecznością (75–100%) niż podanie przez kolonoskopię lub lewatywę (30–58%), choć różnice te zacieśniały się w perspektywie dłuższej obserwacji – po 8 tygodniach skuteczność obu metod była porównywalna [19]. W metaanalizie Zhou i wsp. (2023) uwzględniono 20 badań z udziałem dorosłych i dzieci z CD. Wśród dorosłych pacjentów odsetek uzyskanej remisji klinicznej po FMT wynosił średnio 57%, a w populacji pediatrycznej aż 69%. Ponadto zaobserwowano istotne zmniejszenie indeksu (*ang. Crohn's Disease Activity Index CDAI*) po leczeniu, co wskazuje na złagodzenie objawów choroby. Autorzy odnotowali również korzystne zmiany w parametrach laboratoryjnych: obniżenie poziomu CRP, wzrost stężenia hemoglobiny oraz poprawę różnorodności mikrobioty jelitowej, co może sugerować wielowymiarowe działanie terapeutyczne FMT [20].

Metaanaliza Cheng i wsp. (2021) obejmowała 14 badań i wykazała średni odsetek remisji klinicznej na poziomie 62%, natomiast odpowiedź kliniczną uzyskano u 79% pacjentów. Co interesujące, analiza wykazała istotną różnicę w skuteczności w zależności od rodzaju materiału kałowego – świeży kał okazał się wyraźnie skuteczniejszy niż mrożony [20].

W zakresie bezpieczeństwa FMT była ogólnie dobrze tolerowana. W żadnym z trzech przeglądów nie odnotowano poważnych działań niepożądanych bezpośrednio związanych z procedurą [20,21,22]. Najczęściej zgłaszano łagodne objawy, takie jak przejściowe bóle brzucha, wzdęcia, biegunki czy stany podgorączkowe, które ustępowały samoistnie.

Istotną obserwacją z pracy Zhou i wsp. (2023) było to, że wcześniejsze stosowanie antybiotykoterapii przed wykonaniem FMT wiązało się z istotnie niższym odsetkiem remisji – tylko 16% pacjentów z wcześniejszym leczeniem antybiotykiem osiągnęło remisję, w porównaniu do 58% w grupie bez antybiotyków [21].

Dane z przeglądów systematycznych wskazują, że FMT może być skuteczną i bezpieczną formą leczenia wspomagającego u pacjentów z CD, szczególnie w przypadku postaci opornych na leczenie konwencjonalne. Niemniej jednak konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania randomizowane z odpowiednio długim okresem obserwacji, które pozwolą jednoznacznie określić miejsce FMT w standardzie terapii tej choroby [20,21,22].

PODSUMOWANIE

Przeszczep mikrobioty kałowej (FMT) stanowi nowatorskie i obiecujące podejście terapeutyczne w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD), w tym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC) oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (CD). Na podstawie dostępnych danych klinicznych i przeglądów systematycznych wykazano, że FMT może skutecznie indukować remisję, szczególnie u pacjentów z UC, a także poprawiać różnorodność mikrobioty jelitowej. Mimo że wyniki dotyczące CD są bardziej zróżnicowane, wiele badań wskazuje na jego potencjał jako terapii wspomagającej.

Efektywność FMT zależy od licznych czynników, takich jak dobór odpowiedniego dawcy, droga podania, liczba infuzji oraz przygotowanie zarówno materiału kałowego, jak i pacjenta. Istotną rolę odgrywa również jakość i różnorodność mikrobioty – tzw. „super-dawcy” mogą znacząco zwiększać skuteczność terapii. FMT jest procedurą względnie bezpieczną, dobrze tolerowaną przez pacjentów, z niewielkim ryzykiem łagodnych działań niepożądanych.

Pomimo rosnącej liczby pozytywnych wyników badań klinicznych, FMT wciąż pozostaje procedurą eksperymentalną w kontekście IBD. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych, dobrze zaprojektowanych badań z długoterminową obserwacją, które pozwolą na standaryzację protokołów i jednoznaczne określenie miejsca FMT w schematach leczenia chorób zapalnych jelit.

REFERENCJE

1. 1-Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013;29(1):79-84. doi:10.1097/mog.0b013e32835a4b3e
2. 1.Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018;64(2):20-57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
3. 1. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month*. 2019;65(12):100851. doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.004
4. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
5. 5-van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/nejmoa1205037
6. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *IJMS*. 2022;23(7):3464. doi:10.3390/ijms23073464
7. Qin J, Li R, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
8. 1. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102

9. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2017;11(1):1-10. doi:10.1007/s12328-017-0813-5
10. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(34):13780-13785. doi:10.1073/pnas.0706625104
11. Manichanh C. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55(2):205-211. doi:10.1136/gut.2005.073817
12. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *J of Gastro and Hepatol*. 2013;28(4):613-619. doi:10.1111/jgh.12073
13. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion*. 2016;93(1):59-65. doi:10.1159/000441768
14. Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. *Cell Host & Microbe*. 2023;31(5):712-733. doi:10.1016/j.chom.2023.03.020
15. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clinica Chimica Acta*. 2020;503:90-98. doi:10.1016/j.cca.2019.12.010
16. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):240-249. doi:10.1016/j.gie.2013.03.1329
17. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunological Medicine*. 2020;44(1):30-34. doi:10.1080/25785826.2020.1792040
18. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/s0140-6736(16)32126-2
19. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhy I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;47(1):26-42. doi:10.1111/apt.14384

20. Sokol H, Landman C, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 2020;8(1). doi:10.1186/s40168-020-0792-5
21. Zhou S, Cui Y, Zhang Y, Zhao T, Cong J. Fecal microbiota transplantation for induction of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1). doi:10.1007/s00384-023-04354-4
22. Cheng F, Huang Z, Wei W, Li Z. Fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2021;25(5):495-504. doi:10.1007/s10151-020-02395-3

Mukowiscydoza - nowe aspekty leczenia modulatorami białka CFTR

Aleksandra Kryczka, Magdalena Kowal, Natalia Kryus

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Mukowiscydoza, czyli zwłóknienie wielotorbielowate (ang. *cystic fibrosis* - CF) jest najczęściej występującą wielonarządową chorobą o podłożu genetycznym rasy kaukaskiej. W Polsce u pacjentów około 25. roku życia dochodzi do zgonu w wyniku niewydolności oddechowej spowodowanej przewlekłą, powolną destrukcją oskrzeli z zajęciem mięszu płuc. Jeszcze do niedawna leczenie opierało się wyłącznie na leczeniu objawowym. Ostatnie postępy w leczeniu mukowiscydozy, skupiające się na leczeniu przyczynowym, dają nadzieję na poprawę komfortu życia pacjentów, jak również długości ich życia. Nowe możliwości leczenia mukowiscydozy z zastosowaniem terapii genowej modulatorami białka CFTR w monoterapii/terapii dwu- lub trójkowej (schemat zależny od genotypu) z zastosowaniem potencjatorów (iwakaftor - nasilający działanie białka CFTR na powierzchni komórki, a także zwiększający światło kanału CFTR) oraz korektorów (lumakaftor, tezakaftor, eleksakaftor - działają poprzez zwiększenie liczby białek CFTR na powierzchni komórek).

Słowa kluczowe: modulatory białka CFTR, mukowiscydoza, terapia genowa

Abstract: Cystic fibrosis (CF), also known as mucoviscidosis - the most common multisystem genetic disorder among individuals of Caucasian descent. In Poland, patients typically succumb to respiratory failure around the age of 25, due to chronic, gradual destruction of the bronchi and lung parenchyma. Until recently, treatment relied solely on symptomatic management. However, recent advances in the treatment of cystic fibrosis, focusing on causal therapies, offer hope for improved quality of life as well as life expectancy for patients. New treatment options for cystic fibrosis using gene therapy and CFTR protein modulators in monotherapy or combination therapy (depending on genotype), including potentiators (such as ivacaftor, which enhances CFTR protein activity on the cell surface and increases the CFTR channel's lumen) and correctors (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor, which work by increasing the number of CFTR proteins on the cell surface).

Keywords: CFTR modulators, cystic fibrosis, gene therapy

WSTĘP

Mukowiscydoza (CF) jest chorobą nieuleczalną, dziedziczną autosomalnie recesywnie oraz obejmuje wiele układów. Związana jest z mutacją monogenową w genie kodującym białko CFTR, które jest regulatorem przewodnictwa błon komórkowych. Objawy dotyczą zaburzeń w wydzielaniu zewnątrzkomórkowym, obejmują wiele narządów i układów, skupiając się głównie na układzie oddechowym i pokarmowym [1]. Odkryto ponad 350 mutacji w genie kodującym białko CFTR powodujących CF z ponad 2000 wszystkich określonych wariantów. Leczenie przyczynowe modulatorami jest dostosowane do konkretnego rodzaju mutacji genowej [2-4]. W klasyfikacji ICD-11 mukowiscydoza jest opisywana kodem CA25 i dodatkowo wyróżnia postaci: klasyczną, atypową, subkliniczną oraz niespecyficzną [1].

ETIOPATOGENEZA

Do wystąpienia fenotypu mukowiscydozy dochodzi w przypadku patogenicznych wariantów genu CFTR mających negatywny wpływ na ilość i/lub funkcję, czy budowę białka CFTR, gdy są w konfiguracji *trans* ze znanym wariantem wywołującym CF [5,6]. Gen CFTR znajduje się w lokalizacji 7q31.2 ramienia długiego chromosomu 7, a najczęstszy patogeniczny wariant genu to delecja fenyloalaniny kodonu 508 [3, 4]. Powyższe zmiany powodują zaburzenia związane z nieprawidłowym lub zablokowanym wydzielaniem jonów chlorkowych z komórki wraz ze wzrostem absorpcji dokomórkowej jonów sodu, co skutkuje obniżoną zawartością wody w wydzielinie gruczołów egzokrynnych [2]. Dochodzi do zjawiska panegzokrynopatii - ilość wody w wydzielinie znajdującej się w przewodach wyprowadzających zewnątrzwydzielniczych gruczołów jest zmniejszona [7]. Wiąże się to ściśle z utrudnionym oczyszczaniem śluzowo-rzęskowym przez niską objętość płynu okołorzęskowego oraz zmniejszeniem aktywności peptydów przeciwbakteryjnych w wyniku wysokiego stężenia chlorku sodu i zmiany pH tego płynu [2]. W takich warunkach powstaje lepka, gęsta wydzielina w wielu układach. Jak już wspomniano, mukowiscydoza jest schorzeniem wielonarządowym, głównie obejmuje układ pokarmowy oraz oddechowy. Obecność powyższej wydzieliny skutkuje niedrożnością przewodów zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwydzielniczych, sprzyja powstawaniu przewlekłego stanu zapalnego oraz jest doskonałym środowiskiem dla rozwoju wielu patogenów [3, 8].

NAJCZĘSTSZE MUTACJE

Wspomniane nieprawidłowości białka CFTR zachodzą w przypadku mutacji obu alleli genu CFTR, które są dzielone na 7 klas w zależności od mechanizmu powodującego zmniejszenie ilości i/lub zaburzenie funkcji białka [9]. Klasy 1-3 i 7 odpowiadają za postać mukowiscydozy z ciężkimi mutacjami, klasy 4-6 dotyczą mutacji łagodnych [10].

Szacuje się, że około 65% zmutowanych alleli podlega delecji 3 par nukleotydów, co prowadzi do usunięcia fenyloalaniny z pozycji 508 (F508del), mutacja ta jest zaliczana do klasy 2. Jest to jedna z łącznie opisanych 1167 mutacji na dzień 25.09.2024 (w tym 1085 powodujące mukowiscydozę, 55 mutacji o zmiennych konsekwencjach klinicznych i 27 nieprowadzących do rozwoju CF, o niejasnym znaczeniu) wykrytych wśród 122 935 pacjentów objętych programem CFTR2. [11 - referencyjna baza danych www.cftr2.org]. Znane i prowadzące do rozwoju mukowiscydozy mutacje oznaczane są w badaniach genetycznych na poziomie >90%.

Czynność białka może zostać częściowo zachowana z towarzyszącymi łagodniejszymi objawami, ograniczonymi do pojedynczych organów przy obecnej ≥ 1 rzadkiej mutacji klasy 4-6 - zaliczanej do łagodnych, wówczas często nie dochodzi do niewydolności trzustki. Dodatkowo obraz kliniczny zależy także od innych czynników środowiskowych oraz genów modyfikujących, np. palenie tytoniu bierne lub czynne, czy narażenie na zakażenia [7].

Tabela 1. Klasy mutacji genu białka CFTR [opracowanie własne], [53].

Klasa mutacji genu białka CFTR	Opis	Przykład najczęstszych mutacji
Klasa 1	brak syntezy białka CFTR	p.G542X p.R553X p.W1282X
Klasa 2	białko CFTR jest syntezowane, ale dochodzi do jego nieprawidłowego pofałdowania - nie dociera do powierzchni komórki	p.F508del p.N1303K p.I507del
Klasa 3	białko CFTR jest syntezowane, osiąga powierzchnię komórki, ale otwieranie kanału jest zaburzone	p.G551D p.S549N p.V520F
Klasa 4	zaburzenia transportu jonów przez białko CFTR związane ze słabym wypływem jonów z komórki	p.R117H p.D1152H p.R347P

Klasa mutacji genu białka CFTR	Opis	Przykład najczęstszych mutacji
Klasa 5	białko CFTR jest syntezowane, ale w mniejszej ilości, z czym wiąże się zmniejszony przepływ jonów	c.621+1G>T c.3849+10C>T c.2780+5G>A p. A455E c.3140-26A>G
Klasa 6	skrócenie czasu półtrwania białka CFTR - przyspieszony obrót białka CFTR	c.4326delTC p.Gln1412X
Klasa 7	brak syntezy mRNA - białko CFTR nie jest formowane	del2,3 (21kb)

ZMIANY DOTYCZĄCE UKŁADU ODDECHOWEGO

Uważa się, że zmiany te powodują: zmniejszona objętość płynu okołorzęskowego nabłonka oddechowego (uniemożliwione zostaje prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe) oraz wysokie stężenie chlorku sodu w płynie powierzchniowym, które prowadzi do zmiany jego pH, z czym wiąże się obniżona aktywność peptydów antybakteryjnych, np. lizozymu, laktoferyny i β -defensyny, przez co dochodzi do większego ryzyka zakażeń [7].

Polipy nosa są stwierdzane u 15-48% chorych, natomiast przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z towarzyszącym obrzękiem oraz przerostem obserwujemy u ponad 90% pacjentów z CF. Obrzękiem zostaje objęta również błona śluzowa dolnych dróg oddechowych, dochodzi do zwiększonej produkcji śluzu, a także ewentualnego rozrostu nabłonka oddechowego, z czym związane jest ograniczenie drożności oskrzelików [12]. Wystąpienie odmy u pacjentów z mukowiscydozą często wiąże się z obecnością torbieli pod opłucną i ich tendencją do pęknięcia [7].

Istotnym problemem jest wysokie ryzyko zakażeń bakteryjnych dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą. Na wczesnym etapie choroby zakażenia są wywoływane przez *Haemophilus influenzae* lub *Staphylococcus aureus*, z czasem u znacznej części chorych wykrywana jest *Pseudomonas aeruginosa*, która w stadium zaawansowanym może być jedyną izolowaną z płwociny bakterią [13]. Zauważono także tendencję wzrostową dotyczącą izolowania z wydzieliny innych bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, czy *Burkholderia cepacia* - charakteryzują się przeważnie opornością na wiele antybiotyków. Prątki niegruźlicze kolonizują drogi oddechowe u około 20% chorych. Inny drobnoustrój, *Aspergillus fumigatus*, może powodować alergiczną asparagillozę oskrzelowo-płucną. Wspomniane bakterie

głównie rosną w postaci biofilmu, który tworzy barierę ochronną przed lekami, a także komórkami fagocytującymi. W tych obszarach znajdują się liczne martwe neutrofile, z których uwalniane są kwas deoksyrybonukleinowy (zwiększający lepkość wydzieliny) oraz elastaza neutrofilowa uszkadzająca ściany oskrzeli, przez co dochodzi do ich rozstrzeni. W okresie schyłkowym choroby rozstrzenie oskrzeli zajmują około 50% objętości płuc. Obszary wokół oskrzeli ulegają nasilonemu włóknieniu. Dodatkowo krwioplucie jest wynikiem pęknięcia poszerzonych i krętych naczyń krwionośnych błony śluzowej oskrzeli [7, 14].

ZMIANY DOTYCZĄCE UKŁADU POKARMOWEGO

Zaburzenia układu pokarmowego dotyczą głównie trzustki i u około 90% chorych rozwija się niewydolność zewnątrzwydzielnicza tego narządu, co skutkuje upośledzonym trawieniem i resorpcją białek i tłuszczów, wraz z witaminami A, D, E i K [15]. Dochodzi do tego wskutek zastojów i obniżenia pH soku trzustkowego, przez co inaktywowane są enzymy proteolityczne oraz rozwija się stan zapalny [8]. Następnie powstają torbielowate poszerzenia przewodów i zrazików trzustki, a także ich włóknienie [16]. Początkowo proces chorobowy nie obejmuje wysp trzustkowych, natomiast w późniejszym stadium rozwija się cukrzyca, jako jedno z powikłań mukowiscydozy.

W wyniku patologicznego pasażu jelitowego związanego z lepłą wydzieliną jelita cienkiego dorośli odczuwają bóle brzucha.

U około 70% dorosłych pacjentów z CF widoczne są ogniska stłuszczenia wątroby oraz w 10-20% przypadków powstają ogniska marskości żółciowej. Małymi rozmiarami pęcherzyka żółciowego charakteryzuje się ok. ¼ chorych, a u 10% stwierdza się obecność złożeń [7].

ZMIANY DOTYCZĄCE INNYCH NARZĄDÓW

Pacjenci z mukowiscydozą mają zwiększoną zawartość chlorku sodu w pocie, w wyniku zaburzonej resorpcji zwrotnej chloru i wtórnie sodu w ścianie przewodów wyprowadzających gruczołów potowych [7].

Zatrzymany rozwój nasieniowodów oraz zablokowanie ich światła zachodzi już w życiu płodowym, co może prowadzić do bezpłodności [15].

EPIDEMIOLOGIA

U rasy kaukaskiej mukowiscydoza występuje ze średnią częstością 1 na 2500-3500 urodzeń [10, 17]. Szacuje się, iż na świecie chorych na mukowiscydozę żyje ponad 162 000 osób, z czego ok. 65% jest zdiagnozowanych, a 12% jest objętych terapią trójkową. Znaczna część osób zmagających się ze zwłóknieniem wielotorbielowatym zamieszkuje obszary, gdzie najlepsze metody leczenia są niedostępne [18].

OBRAZ KLINICZNY

CF przeważnie ujawnia się w okresie wczesnego dzieciństwa, rzadko później, gdy objawy są nietypowe lub o mniejszym nasileniu [19].

Na ogół pierwszym objawem jest początkowo sporadyczny, nocny kaszel, który następnie przekształca się w codzienne odkrztuszanie gęstej, ropnej wydzieliny głównie po przebudzeniu. Do innych objawów podmiotowych zaliczamy również nawrotowe zakażenia oskrzeli i/lub płuc o długim przebiegu z towarzyszącym krwiopluciem, dusznością i przyspieszonym oddechem, często manifestującymi się po wysiłku fizycznym [16]. Występuje przewlekły ropny nieżyt nosa wraz z ograniczeniem jego drożności. Ze strony układu pokarmowego wyróżniamy obecność częstych, obfitych oraz cuchnących stolców, wzdęcia, ból brzucha, możliwe epizody zatrzymania pasażu jelitowego (DIOS), które są odpowiednikiem objawu patognomonicznego mukowiscydozy u noworodków, czyli niedrożności smółkowej [15]. Charakterystyczna jest również niska masa ciała lub jej spadek przez niedobory składników pokarmowych, a także nawracające ostre zapalenia trzustki.

Przechodząc do objawów przedmiotowych, zauważalne są zmiany osłuchowe obejmujące głośniejsze szmery oddechowe, rżenia, furczenia i świsty, najpierw w górnych płatach płuc, głównie po stronie prawej. W wyniku przewlekłej niewydolności oddechowej występuje sinica i palce pałeczkowate. Klatka piersiowa chorych przybiera kształt beczkowaty, obwód brzucha jest zwiększony, często wraz z hepato- i splenomegalią. Nos ma ograniczoną drożność, wielokrotnie z obecnymi polipami [20].

W łagodnych postaciach CF może się objawiać poprzez przewlekłe zapalenia oskrzeli, bądź ich rozstrzenia, astmę o ciężkim lub nietypowym przebiegu [49]. Drogi oddechowe są przewlekłe skolonizowane przez *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus*, co sprzyja rozwojowi gronkowcowemu zapaleniu płuc [21].

Pacjenci mogą się także borykać z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych czy polipami nosa, mają większą skłonność do zakażeń prątkami niegruźliczymi. Mukowiscydoza może się również ograniczać do nawracających: bólów brzucha, guzów prawego dolnego kwadrantu brzucha i zapaleń trzustki, a także marskości żółciowej z nadciśnieniem wrotnym, cukrzycy, czy bezpłodności, głównie azoospermii [15].

Do zaostrzeń dochodzi w wyniku pojawienia się nowego zakażenia lub nasilenia się już istniejącego o charakterze przewlekłym. Wówczas stan ogólny pacjentów pogarsza się, kaszel nasila, wykrztuszana ropna wydzielina zmienia swój charakter lub zwiększa się jej objętość. Może wystąpić gorączka z nasileniem duszności, pojawienie się krwioplucia, zmniejszony apetyt oraz utrata masy ciała. Ze strony układu oddechowego zauważalne jest tachypnoe oraz rozwój zmian osłuchowych, spirometrycznych lub radiologicznych. W płwocinie możliwa jest obecność nowych patogenów, progresja zaburzeń gazometrii, jak i wzrost stężeń biomarkerów stanu zapalnego [2, 7].

DIAGNOSTYKA

Postępowanie diagnostyczne w pierwszej kolejności obejmuje badanie przesiewowe noworodków (czułość 97,6%) wprowadzone w Polsce w 2009 roku - mukowiscydozę potwierdza podwyższony wynik badania immunoreaktywnego trypsynogenu (IRT) [5]. Opierając się na objawach, rozpoznanie jest przeważnie ustalane we wczesnym dzieciństwie, po 18. roku życia jest rzadkie i dotyczy poniżej 4% chorych, gdzie charakterystyczny jest w tej grupie łagodny przebieg i zwykle występuje bez niewydolności trzustki [1].

Diagnostyka powinna zostać rozpoczęta oznaczeniem stężenia jonu chlorowego w pocie w przypadku występowania objawów sugerujących CF lub gdy CF występuje w rodzinie [19]. Wynik ≥ 60 mmol/l w dwóch oznaczeniach potwierdza mukowiscydozę, natomiast poniżej 60 mmol/l w 1. lub 2. oznaczeniu jest wskazaniem do zbadania najczęstszych mutacji genu CFTR. Mukowiscydozę potwierdza oznaczenie patogennych mutacji 2 alleli. Przy braku lub wykrytej patogennej mutacji 1 allela, diagnostyka genetyczna jest poszerzana, ewentualnie oznaczamy potencjały przelnobłonkowe (przy braku mutacji jedynie w przypadku obecności typowych objawów CF). Wyniki prawidłowe lub niejednoznaczne wymagają obserwacji, natomiast patogenne mutacje obu alleli i/lub typowy rozwój obrazu klinicznego świadczą o mukowiscydozie potwierdzonej [1, 7, 22].

BADANIA GENETYCZNE

W pierwszej kolejności wykonywany jest panel DNA, który obejmuje najczęściej występujące mutacje powodujące mukowiscydozę. Rozszerzenie diagnostyki genetycznej zawiera analizę całego regionu 7q31.2 ramienia długiego chromosomu 7, włącznie ze złączami ekson-intron, a także konkretnymi regionami głębokointronowymi [5, 23]. Brak dwóch wariantów mutacji wywołujących chorobę nie wyklucza jej rozwinięcia, dlatego w przypadku wykrycia mutacji jednego allele przeprowadzane jest dalsze sekwencjonowanie całego genu dla białka CFTR lub analiza transkryptów w nabłonku wyściełającym jamę nosową, w celu sprawdzenia dodatkowych mutacji wywołujących CF.

W przypadku braku korelacji genotypu z oczekiwanym fenotypem oraz pacjentów z wykrytymi mutacjami występującymi w allelach złożonych mogącymi zaburzać skuteczność leczenia przyczynowego zalecane jest wykonanie badania w kierunku alleli złożonych. Allele złożone odpowiadają zjawisku gdzie obecne są ≥ 2 warianty genu CFTR występujące w układzie *cis* na jednym, tym samym allelu [5, 24, 25].

SCHEMATY LECZENIA

Mukowiscydoza, będąc schorzeniem wieloukładowym, wymaga leczenia na różnych płaszczyznach, na co składa się m.in. fizjoterapia oddechowa, odpowiednia dieta, profilaktyka chorób oskrzelowo-płucnych, terapia niewydolności trzustki oraz chorób współistniejących. Jeszcze do niedawna leczenie pacjentów z CF opierało się tylko na leczeniu objawowym. Innowacją stał się wprowadzony w 2012 roku pierwszy lek przyczynowy - iwakaftor. Z biegiem czasu na rynku pojawiały się kolejne leki modulujące białko CFTR [16].

TERAPIA MODULATORAMI BIAŁKA CFTR

Leczenie przyczynowe znacząco wpłynęło na przebieg mukowiscydozy u dzieci i najprawdopodobniej również pozwala wydłużyć im życie [5]. Wśród modulatorów białka CFTR wyróżniamy potencjatory, których zadaniem jest zwiększenie aktywności tego białka w obrębie powierzchni komórki (iwakaftor - IVA) oraz korektory (eleksakaftor - ELX, tezakaftor - TEZ, lumakaftor - LUM) odpowiadające za zmiany strukturalne białka, mające na celu naprawę nieprawidłowych protein i/lub zapobiec ich przedwczesnemu rozpadowi [26]. Korektory

są dodatkowo dzielone na dwa rodzaje. Do typu I należy LUM i TEZ, stabilizujące wczesne etapy syntezy białka CFTR w retikulum endoplazmatycznym, wspomagają potranslacyjne składanie, łączenie i stabilizację domen przebłonowych [27]. Typ III reprezentuje ELX, który wspiera gromadzenie się i składanie domen transbłonowych [28]. Dobór preparatu jest ustalany na podstawie wyniku badania genetycznego i zależy od genotypu [29]. Szacuje się, że około 10-20% pacjentów zmagających się z CF nie odpowiada na leczenie modulatorami białka CFTR [18].

Monoterapia iwakaftorem (preparat Kalydeco) jest stosowana u pacjentów z resztkowymi funkcjami białka CFTR i przy mutacjach bramkowych (głównie klasy 3 i 4) [16]. W Europie iwakaftor jest zarejestrowany dla dzieci od 1. miesiąca życia i masie ciała 3-25 kg (granulat w saszetkach) lub od 6. roku życia (tabletki powlekane) [31]. IVA prowadzi do selektywnego wzmocnienia białka CFTR - przez usprawnienie bramkowania kanału zwiększa przepływ chlorków. W badaniach klinicznych, w których wzięli udział pacjenci z mutacją G551D jednego allelu genu CFTR, wykazano, iż monoterapia iwakaftorem prowadziła do zmniejszenia stężenia chlorków w pocie. Efekt był szybki (już po 15 dniach) oraz znaczny i utrzymywał się przez 48 tygodni [31]. IVA wykazał korzystny wpływ na wzrost, wskaźnik oczyszczania płuc (LCI), test potowy oraz w niektórych przypadkach na biomarkery funkcji trzustki (obniżał stężenie trypsynogenu w surowicy i zwiększał zawartość elastazy-1 w kale) [5].

Wyróżniamy dwie możliwe terapie dwulekowe - tezakaftor+iwakaftor (preparat Symkevi) lub lumakaftor+iwakaftor (preparat Orkambi), oba stosowane w skojarzeniu z iwakaftorem [32, 33]. Efekty kliniczne obu leków są podobne, poprawiają czynność płuc i jakość życia pacjentów, zwiększają przyrost masy ciała oraz zmniejszają częstotliwość zaostrień [7].

Symkevi został zarejestrowany dla dzieci w wieku od 6 lat, będących homozygotami zmutowanego allelu F508del lub jego heterozygotami z dodatkowymi innymi mutacjami w genie CFTR (np. klasy 4) [34]. Lek nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jeśli korzyści związane z zastosowaniem preparatu przeważają ryzyko, należy stosować niższe dawki [32]. Tezakaftor, jako wybiórczy korektor, wiąże pierwszą domenę obejmującą błonę (*first membrane spanning domain* - MSD-1) białka CFTR, co umożliwia dotarcie prawidłowych oraz wielu zmutowanych wariantów białek CFTR na powierzchnię komórki, zwiększając transport chlorków. Iwakaftor potęguje ten efekt poprzez nasilanie bramkowania kanału. Wspólne działanie

obu substancji powoduje na powierzchni tkanek dróg oddechowych pogrubienie warstwy płynu oraz częstsze ruchy rzęsek nabłonka oskrzelowego [35].

Orkambi jest wskazany w terapii mukowiscydozy w formie granulatu w sa-
szetkach od 1. miesiąca życia lub w formie tabletek powlekanych od 6. roku ży-
cia. [30]. Może być stosowany u pacjentów z mutacją homozygotyczną F508del
genu CFTR. Wykazano brak skuteczności skojarzenia lumakaftoru z iwakafto-
rem u osób z różnymi mutacjami na obu allelach (F508del na jednym allelu, a na
drugim inna, mogąca prowadzić do braku syntezy białka CFTR lub taka, która
in vitro nie odpowiada na podawanie IVA). Nie posiadamy badań co do skutecz-
ności połączenia tych dwóch substancji w przypadku mutacji klasy 3 (dotyczącej
zmniejszenia światła kanału jonowego). Również w przypadku tego preparatu,
przy umiarkowanej niewydolności wątroby zaleca się niższe dawki leku [33].

Terapia trójkowa (preparat Kaftrio) - iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor
(IVA/TEZ/ELX) w skojarzeniu z iwakaftorem - jest uważana za najskuteczniejszą
opcję terapii, ogromnie zmieniając przebieg choroby i komfort życia pacjentów.
Znacząco poprawia stan i funkcjonowanie zatok przynosowych, co uwidaczniają
badania obrazowe oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia polipów w jamie nosowej
[20]. W danej kombinacji iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia/
bramkowania kanału tworzonego przez białko CFTR na powierzchni komórki,
natomiast korektory (tezakaftor i eleksakaftor) wiążą różne miejsca wspomnianego
białka, intensyfikując przetwarzanie i transport zmutowanego białka na pozio-
mie komórkowym, co potęguje liczbę dostarczanych białek na powierzchnię ko-
mórki (wykazano efekt synergistyczny zastosowania obu substancji razem) [36].
IVA/TEZ/ELX może być stosowana u pacjentów od 6. roku życia z mukowiscy-
dozą spowodowaną przez co najmniej jedną mutację F508del genu CFTR [34].
Dostępne badania nie wykazały teratogenności w związku ze stosowaniem terapii
trójkowej u zwierząt i ludzi. Dodatkowo częstość występowania poronień nie
odbiega od populacji ogólnej oraz nie odnotowano powikłań u niemowląt po
narażeniu *in utero* [37]. Lek nie jest także zalecany u pacjentów z umiarkowanym
zaburzeniem funkcji wątroby, jeśli korzyści związane z zastosowaniem prepara-
tu przeważają ryzyko, należy stosować niższe dawki. Wszyscy pacjenci powinni
być objęci kontrolą aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej
(przed rozpoczęciem leczenia, w pierwszym roku terapii co 3 miesiące, a następ-
nie co roku) [36]. Szacuje się, że średnia długość życia pacjentów z najczęstszą
mutacją genu CFTR poddanych terapii trójkowej oraz otrzymujących dodatko-
wo możliwie najlepsze leczenie objawowe wynosi około 72 lata [28].

LECZENIE OBJAWOWE

Terapia objawowa jest stosowana w zależności od potrzeb. Obejmuje ona antybiotyki, mukolityki, leki rozszerzające oskrzela, przeciwzapalne i przeciwwgrzybicze, a także inne leki w terapii powikłań oraz chorób współistniejących u pacjentów z CF. Do leczenia objawowego zaliczana jest również terapia żywieniowa, leczenie substytucyjne enzymami trzustkowymi oraz witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, jak i fizjoterapia oddechowa [38]. Podanie leków wziewnych powinno być poprzedzone fizjoterapią [39].

Leki mukolityczne i wykrztuśne zmniejszają częstość zaostrzeń i poprawiają czynność płuc, a także zwalniają tempo jej pogarszania się, poprzez obniżanie lepkości śluzu oraz ściąganie wody i rozrzedzanie wydzieliny, co ułatwia odkrztuszanie. Stosowane są dornaza alfa (preparat Pulmozyme, mukolityk peptydowy, rekombinowana ludzka DNAza) oraz hipertoniczny roztwór NaCl, które mają udowodnioną skuteczność w CF. [13, 40-42].

Antybiotyki podawane są głównie w celu eradykacji oraz leczenia przewlekłych zakażeń dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*, będących głównymi powodami progresji schorzeń oskrzelowo-płucnych [43]. Terapia wziewna stanowi lepsze rozwiązanie niż systemowa, ponieważ stosunkowo wysokie stężenie antybiotyku jest dostarczane bezpośrednio do płuc, co potęguje jego farmakokinetykę i farmakodynamikę, równocześnie zmniejszając ryzyko toksyczności leku [39]. Stosowane są tobramycyna, aztreonam, kolistyna lub lewofloksacyna w formach wziewnych (zaleca się poprzedzić inhalację antybiotyku podaniem β_2 -mimetyku w celu rozszerzenia oskrzeli). Natomiast w przypadku częstych zaostrzeń lub zaawansowanych zmian w płucach stosowana jest przewlekle azytromycyna w formie doustnej w połączeniu z wysokimi dawkami ibuprofenu [7, 8]. Stosowanie modulatorów białka CFTR znacząco zmniejsza powszechność występowania infekcji związanych z *Pseudomonas aeruginosa*, jednak nie ma wpływu na zakażenia przewlekłe tą bakterią [44].

Glikokortykosteroidy są wskazane jedynie w przypadku współistnienia astmy oskrzelowej lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej [8].

FIZJOTERAPIA ODDECHOWA

Udrażnianie dróg oddechowych pacjentów z mukowiscydozą jest bardzo ważnym aspektem leczenia, zwłaszcza w przypadku terapii HEMT (*highly effective modulator therapy* - wysoce skuteczna terapia modulatorami), która dodatkowo

zwiększa ilość powierzchniowego płynu dróg oddechowych, częstość uderzeń rżęsek i transport śluzowo-rzęskowy, a zmniejsza lepkość śluzu [5]. Kluczowe jest także rozpoczęcie fizjoterapii oddechowej możliwie najwcześniej po postawieniu diagnozy CF, gdyż u około $\frac{1}{3}$ pacjentów już w pierwszych kilku miesiącach życia rozwija się proces chorobowy, co potwierdza tomografia komputerowa [45, 46].

Dostępne techniki oczyszczania oskrzeli są różnorodne i obejmują między innymi: metody drenażowe tradycyjne wymagające udziału osób trzecich - drenaż ułożeniowy lub zmodyfikowany, oklepywanie oraz wstrząsanie klatki piersiowej. Do wykonania samodzielnego należą: technika natężonego wydechu, drenaż autogeniczny i aktywny cykl oddechowy. Wyróżniamy także metody wymagające użycia specjalistycznego sprzętu w celu drenażu dolnych dróg oddechowych poprzez wytworzenie dodatniego ciśnienia wydechowego (PEP - *positive expiratory pressure*), np. Pari PEP S System, PEP Mask, Pari PEP System 1 lub w wariancie z dodatkowym wykorzystaniem oscylacji (OPEP - *oscillating positive expiratory pressure*), np. Acapella, RC Cornet, Shaker, Pari O-PEP, Aerobika, Quake, Flutter. Inna metoda wykorzystuje oscylacje klatki piersiowej - Simeox [45]. Aktywność fizyczna jest również jednym z kluczowych sposobów fizjoterapii oddechowej, odpowiednio dopasowana do stanu chorego może przeciwdziałać progresji schorzenia [47].

TERAPIA ŻYWIENIOWA

Chorzy na mukowiscydozę mają przede wszystkim zwiększone zapotrzebowanie kaloryczne, na poziomie 110-200% zapotrzebowania rówieśników niedotkniętych chorobą [48]. Dodatkowo w wyniku niewydolności części zewnątrzwydzielniczej trzustki zaburzone zostaje trawienie oraz wchłanianie lipidów i białek, co utrudnia odpowiednią podaż energetyczną. Kolejnym problemem jest możliwe wystąpienie braku łaknienia.

Pacjenci z CF powinni mieć dopasowaną indywidualnie dietę, przeważnie wysokokaloryczną, wysokobiałkową i wysokotłuszczową oraz zaleconą suplementację enzymów trzustkowych, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K - z coroczną kontrolą stężeń) oraz soli [49].

Zapotrzebowanie na sól jest zależne od wieku (największe u niemowląt oraz dzieci) i wynika z jej zwiększonej utraty z potem. Dodatkowo konieczne jest zwiększenie podaży soli w takich sytuacjach jak upały, aktywność fizyczna, gorączka, czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. biegunka lub wymioty [50]. Wspomniana suplementacja stanowi profilaktykę zaburzeń elektrolitowych, takich jak

hiponatremia, jednak powinna być zmodyfikowana u pacjentów objętych terapią HEMT [51].

MONITOROWANIE

U pacjentów do minimum 8. roku życia badanie bakteriologiczne płwociny powinno być wykonywane co wizytę, później co około 1-3 miesiące. Test potowy powtarzamy w 6. miesiącu życia i wykonujemy co roku przynajmniej do ukończenia 8. roku życia. Badania laboratoryjne obejmujące m.in. stężenia enzymów trzustkowych, glukozy i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, aktywność aminotransferaz, gospodarkę wodno-elektrolitową, morfologię, jak również badania czynnościowe i obrazowe płuc nie powinny być zlecane rutynowo, a jedynie na podstawie aktualnych zmian w stanie klinicznym pacjenta lub w związku ze stosowaną farmakoterapią [7, 30, 52].

WNIOSKI

Mukowiscydoza (CF) jest chorobą wieloukładową, dziedziczną monogenową o autosomalnym recesywnym sposobie dziedziczenia, związaną z mutacją w genie CFTR. Mutacje powodują zaburzenia funkcji lub syntezy białka CFTR – błonowego kanału jonów chlorkowych. Najczęstszą mutacją jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 (F508del). Obecnie wyróżnia się 7 klas mutacji, które wpływają na funkcję białka CFTR, warunkujące fenotyp choroby i odpowiedź na leczenie przyczynowe.

Etiopatogeneza CF polega głównie na zaburzeniach transportu jonów przez błony komórkowe, co skutkuje powstawaniem gęstej i lepkiej wydzieliny w narządach zawierających gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Zmiany te dotyczą głównie układu oddechowego (przewlekłe infekcje, rozstrzenie oskrzeli, zaburzenia wentylacji) oraz pokarmowego (niewydolność trzustki, zaburzenia wchłaniania, choroby wątroby). Objawy głównie występują już w okresie noworodkowym i mogą obejmować szeroki wachlarz dolegliwości – od nawracających infekcji po objawy ze strony przewodu pokarmowego i bezpłodność.

Diagnostyka opiera się na badaniach przesiewowych noworodków (w Polsce od 2009 roku) oraz testach potowych i badaniach genetycznych wykrywających patogenne warianty w genie CFTR. Diagnostykę w uzasadnionych przypadkach można również poszerzyć o oznaczenie potencjałów przeznabłonkowych oraz analizę transkryptów CFTR.

W leczeniu mukowiscydozy coraz większą rolę odgrywa terapia przyczynowa z wykorzystaniem modulatorów białka CFTR – potencjatorów (iwakaftor) oraz korektorów (lumakaftor, tezakaftor, eleksakaftor). Największą skuteczność wykazuje terapia trójkowa (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor), która znacząco poprawia stan kliniczny pacjentów i jakość ich życia. Leczenie objawowe obejmuje m.in. antybiotykoterapię wziewną lub systemową w zakażeniach przewlekłych, β 2- mimetyki, leki mukolityczne, fizjoterapię oddechową, suplementację enzymów trzustkowych i witamin oraz interwencje dietetyczne.

Postępy w diagnostyce i leczeniu mukowiscydozy – zwłaszcza zastosowanie terapii celowanej – znacznie poprawiły rokowania pacjentów. Predykcje co do średniej długości życia chorych objętych terapią trójkową są bardzo obiecujące, a jakość funkcjonowania pacjentów ulega wyraźnej poprawie, co daje nadzieję na dalszy rozwój skutecznych terapii dla wszystkich genotypów CFTR.

REFERENCJE

1. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Who.int. Published 2025. Accessed April 12, 2025. <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#514403112>
2. Mazurek H, Mejza F. Mukowiscydoza. Medycyna Praktyczna. Published July 15, 2024. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>.
3. Rutkowska J, Klaudia Skorek, Babiak R, et al. Cystic Fibrosis - a very common genetic disease among the population - a general review. Journal of Education Health and Sport. 2023;40(1):35-47.
4. Allen L, Allen L, Carr SB, et al. Future therapies for cystic fibrosis. Nature Communications. 2023;14(1).
5. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, et al. Standardy opieki w ramach leczenia przyczynowego (w tym z użyciem modulatorów białka CFTR) u osób chorujących na mukowiscydozę*. Pneumonologia Polska. 2024;5(2):45-68.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17(2):153-178.
7. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2024/25. 1st ed. Medycyna Praktyczna; 2024.17.18.

8. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*. 2021;42(2):55-67. doi:<https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>
9. Jaime A. López-Valdez, Luis A. Aguilar-Alonso, Vanessa Gándara-Quezada, et al. Cystic fibrosis: current concepts | *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. www.bmhim.com. Published November 16, 2020. https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=279
10. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020;11(6):589. doi:<https://doi.org/10.3390/genes110605893>.
11. Welcome to CFTR2 | CFTR2. www.cftr2.org. <http://www.cftr2.org>
12. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Accelerates Wound Repair in Cystic Fibrosis Airway Epithelium. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(10):1577-1577. doi:<https://doi.org/10.3390/jpm12101577>
13. Mielus M., Walicka-Serzysko K., Sands D.: Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy. Podsumowanie wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Med. Prakt.*, 2019; 6.
14. Gilligan PH. Infections in Patients with Cystic Fibrosis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014;34(2):197-217. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.02.0014>.
15. Katarzyna Burdacka, Robert Walaszek, Tadeusz Kasperczyk, Anna Marszałek, Marcin Burdacki. Metody fizjoterapii stosowane w leczeniu mukowiscydozy - przegląd literatury. Published 2020. <https://ruj.uj.edu.pl/server/api/core/bitstreams/10288012-2b29-4fa0-b73f-a6b69adfb030/content>
16. Klara Iwaniszyn-Zapołoch, Anna Małek, Magdalena Marzęda, et al. View of Cystic fibrosis, with a focus on new therapies for causal treatment - CFTR protein modulators. *Apcz.umk.pl*. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39832/337029>.
17. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021;4(3):220-232.
18. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3).

19. Dolce D, Claut L, Colombo C, et al. Different management approaches and outcome for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) and *Pseudomonas aeruginosa* isolation. *Journal of cystic fibrosis*. 2023;22(1):73-78. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.07.007>
20. Amanda L. Stapleton, Adam J. Kimple, Jennifer L. Goralski, et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. Published online March 14, 2022. [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(22\)00051-0/pdf15](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(22)00051-0/pdf15).
21. Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: A review. *JAMA*. 2023;329(21):1859-1871. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2023.8120>
22. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;44(2). doi:<https://doi.org/10.1055/s-0042-1759881>
23. Bergougnot A, Délétang K, Pommier A, et al. Functional characterization and phenotypic spectrum of three recurrent disease-causing deep intronic variants of the CFTR gene. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(4):468-475. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.10.0125>.
24. Raraigh KS, Aksit MA, Hetrick K, et al. Complete CFTR gene sequencing in 5,058 individuals with cystic fibrosis informs variant-specific treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;21(3). doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.10.0116>.
25. Sondo E, Cresta F, Pastorino C, et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3175-3175. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms230631757>.
26. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor—Ivacaftor. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.115820719>.
27. Kleizen B, van Willigen M, Mijnders M, et al. Co-Translational Folding of the First Transmembrane Domain of ABC-Transporter CFTR is

- Supported by Assembly with the First Cytosolic Domain. *Journal of Molecular Biology*. 2021;433(13):166955. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166955>
28. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4). doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.00421>.
29. Stanke F, Pallenberg ST, Tamm S, et al. Changes in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression prior to and during elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1114584>
30. eMPendium, Indeks Leków. Published April 12, 2025. https://www.mp.pl/empendium/empendium_mobilne
31. Wielka Baza ChPL. Chpl.com.pl. Published 2025. <http://chpl.com.pl/#detail=2117727222>.
32. Search | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Published March 26, 2019. Accessed April 12, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_med_status%3AAuthorised&landing_from=73303&search_api_fulltext=symkevi
33. ANEKS I CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.; 2024. Accessed April 12, 2025. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pl.pdf
34. Kalydeco | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Published August 6, 2012. Accessed April 12, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco#authorisation-details>
35. ANEKS I CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.; 2024. Accessed April 12, 2025. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pl.pdf
36. ANEKS I CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.; 2025. Accessed April 12, 2025. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf

37. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation. *Journal of Cystic Fibrosis*. Published online March 2021. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.03.006>
38. Pruszek C, Jachimowicz M. Orkambi® (Lumacaftor + Ivacaftor) W Leczeniu Mukowiscydozy U Chorych Z Homozygotyczną Mutacją F508del Genu CFTR Osoby Do Kontaktu.; 2019. Accessed April 12, 2025. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/143/AW/143_AW_1_OT.4331.36.2019_ORKAMBI.pdf
39. Katarzyna Walicka-Serzysko, Orlik T, Sands D, et al. Terapia nebulizacyjna u chorych na mukowiscydozę — konsensus Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy. *Pneumonologia Polska*. 2021;2(3-4):126-136. Accessed April 12, 2025. https://journals.viamedica.pl/pneumonologia_polska/article/view/88287/65595
40. Rafał Olszanecki, Paweł Wołkow, Jacek Jawień. *Farmakologia. Mechanizmy - Leki - Farmakoterapia Oparta Na Faktach*. Tom 2. PZWL; 2023.
41. Dorota Sands, Andrzej Milanowski. *Mukowiscydoza - Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej - IMiD*. Imid.med.pl. Published 2019. Accessed April 12, 2025. <https://przesiew.imid.med.pl/mukowiscydoza.html>
42. Dorota Sands, Katarzyna Walicka-Serzysko, Zbigniew Doniec, Agnieszka Mastalerz-Migas, Halina Batura-Gabryel, Władysław Pierucha. *Rekomendacje postępowania w mukowiscydozie - KOMPAS CF*. Published 2017. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.termedia.pl/Journal/-98/pdf-31161-10&ved=2ahUKEwiD-YHEjtOMAxVILRAIH1-En8QFnoECCEQAQ&usq=AOvVaw21OYwc4LcJc6Y4LMG73fks>
43. Taccetti G, Terlizzi V, Campana S, et al. Antibiotic treatment of bacterial lung infections in cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*. 2024;184(1):82. doi:<https://doi.org/10.1007/s00431-024-05905-9>
44. Pierre-Régis Burgel, Ballmann M, Pavel Drevinec, et al. Considerations for the use of inhaled antibiotics for *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis receiving CFTR modulator therapy. *BMJ Open Respiratory*

- Research. 2024;11(1):e002049-e002049. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-00204942>.
45. Kuna O, Stachurą K, Niemiec P. Przegląd metod fizjoterapii oddechowej u pacjentów z mukowiscydozą. Published 2023. 3. <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element.psjd-bb7599af-b86c-4843-b487-924aa9ebd057>
46. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 2016;388(10059):2519-2531. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00576-620](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00576-620).
47. Woś H. Przestrzeganie zaleceń rehabilitacyjnych u pacjentów pediatrycznych z mukowiscydozą. Fizjoterapiapolska.pl. Published 2023.
48. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą. Ptwm.org.pl. Published 2024. <https://ptwm.org.pl10>.
49. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland). 2024;43(2):413-445.
50. Declercq D, Van Braeckel E, Marchand S, Van daele S, Van Biervliet S. Sodium Status and Replacement in Children and Adults Living with Cystic Fibrosis: A Narrative Review. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2020;120(9):1517-1529. 12.
51. Leonard A, Bailey J, Bruce A, et al. Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper. Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. Published online May 23, 2023:S1569-1993(23)001406.11.
52. Green DM, Lahiri T, Raraigh KS, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline for the Management of CRMS/CFSPID. Pediatrics. Published online April 5, 2024. doi:<https://doi.org/10.1542/peds.2023-064657>

OMAWELOKSOLON - PIERWSZY LEK NA ATAKSJĘ FRIEDREICHA

Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka,
Karolina Zięba, Klaudia Zinkowska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ataksja Friedreicha jest rzadką, ciężką, dziedziczną chorobą, u podstawy której leży mutacja w genie kodującym białko frataksynę. Niedobór frataksyny, prowadzi do kumulacji wolnych rodników, w efekcie czego zostają uszkodzone komórki najbardziej na nie wrażliwe, w tym komórki nerwowe i kardiomiocyty. U pacjentów dotkniętych tym schorzeniem występują między innymi zaburzenia chodu i mowy oraz drżenia zamiarowe. Choroba ma charakter postępujący i najczęstszą przyczyną śmierci chorych są powikłania kardiologiczne. Dotychczasowe leczenie skupiało się na eliminacji wolnych rodników i bilansowaniu gospodarki żelazowej, jednak nie przynosiło dostatecznych efektów. Podczas poszukiwań bardziej efektywnego podejścia terapeutycznego opracowano omaweloksolon, czyli pierwszy lek na ataksję Friedreicha zatwierdzony przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*-amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w 2023 roku. Poprawia on funkcję mitochondriów oraz chroni komórki przed śmiercią wywołaną działaniem nadtlenu wodoru, poprawiając oddychanie mitochondrialne i utrzymując potencjał błony komórkowej, co kompensuje skutki niedoboru frataksyny. Lek został przebadany klinicznie i potwierdzone zostało zarówno jego bezpieczeństwo, jak i skuteczność, szczególnie w zakresie poprawy funkcji neurologicznej pacjentów z ataksją Friedreicha, ocenianych w skali mFARS (ang. *modified Friedreich Ataxia Rating Scale*). Omaweloksolon zdaje się być obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów dotkniętych tym schorzeniem, jednak konieczne są dalsze badania kliniczne oceniające jego długoterminową efektywność.

Słowa kluczowe: ataksja Friedreicha, frataksyna, gen FXN, omaweloksolon

Abstract: Friedreich's ataxia is a rare, severe, hereditary disease caused by a mutation in the gene encoding the protein frataxin. Frataxin deficiency leads to the accumulation of free radicals, which results in damage to the cells most sensitive to them, including nerve cells and cardiomyocytes. Patients affected by this condition experience, among other things, gait and speech disorders and intention tremors. The disease is progressive and the most common cause of death in patients are cardiac complications. Previous treatment focused on eliminating free radicals and balancing iron

metabolism, but it did not bring sufficient results. During the search for a more effective therapeutic approach, omaveloxolone was developed, the first drug for Friedreich's ataxia approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 2023. It improves mitochondrial function and protects cells from hydrogen peroxide-induced cell death by improving mitochondrial respiration and maintaining cell membrane potential, which compensates for the effects of frataxin deficiency. The drug has been clinically tested and has been confirmed to be both safe and effective, especially in improving neurological function in patients with Friedreich's ataxia, assessed on the mFARS scale (modified Friedreich Ataxia Rating Scale). Omaveloxolone seems to be a promising therapeutic option for patients affected by this condition, but further clinical studies are needed to assess its long-term effectiveness.

Keywords: frataxin, Friedreich's ataxia, FXN gene, omaveloxolone,

WSTĘP

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FRDA) czyli ataksja rdzenio-wo-mózdkowa, jest rzadką chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Częstość jej występowania szacuje się na 1:50 000 [1]. To neurodegeneracyjne schorzenie charakteryzuje się występowaniem wielonarządowych zaburzeń, które dotyczą zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy, układ mięśniowo-szkieletowy, mięsień sercowy i trzustkę [2]. Ataksja Friedreicha jest najczęściej stwierdzana pomiędzy 10 a 16 rokiem życia. Diagnoza jest stawiana na podstawie badania fizykalnego, historii rodzinnej, badania przewodnictwa nerwowego, testów genetycznych oraz badań obrazowych. Objawy które jej towarzyszą to trudności w chodzeniu (chód na szerokiej podstawie), osłabienie mięśni, utrata czucia i propriocepcji oraz upośledzenie mowy. Odnotowuje się również przyjmowanie pochylonej postawy ciała podczas siedzenia, drżenia zamiarowe, dyzmetrię, senność czy łatwą męczliwość. Z psychologicznego punktu widzenia, pacjenci dotknięci tym schorzeniem wykazują labilność emocjonalną oraz łagodną dysfunkcję wykonawczą. Objawy choroby mają charakter postępujący, co z czasem prowadzi u większości pacjentów do konieczności korzystania ze wsparcia w zakresie mobilności, w tym z wózków inwalidzkich. U części chorych dochodzi również do stopniowej utraty wzroku i słuchu, trudności w połykaniu oraz do rozwoju wtórnych powikłań, takich jak cukrzyca czy skolioza [3, 4]. Pacjenci najczęściej umierają z powodu kardiomiopatii przerostowej [5].

PATOGENEZA

Ataksja Friedreicha jest wynikiem mutacji powodującej utratę funkcji w genie frataksyny zlokalizowanym w regionie centromerowym chromosomu 9q (9q13-21.1) [5-7]. Frataksyna jest białkiem mitochondrialnym, które odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy żelaza oraz w produkcji ATP. Występuje we wszystkich tkankach organizmu, jednak jej ekspresja jest szczególnie wysoka w układzie nerwowym, mięśniu sercowym oraz komórkach β trzustki. Badania wykazały, że frataksyna jest niezbędna nie tylko do efektywnej produkcji ATP, ale również do prawidłowego magazynowania żelaza w mitochondriach oraz ochrony przed zaburzeniami fosforylacji oksydacyjnej [6-9]. W warunkach niedoboru frataksyny dochodzi do akumulacji żelaza w mitochondriach, gdzie uczestniczy ono w reakcjach z tlenem, prowadząc do powstawania reaktywnych form tlenu oraz obniżenia mitochondrialnych zdolności antyoksydacyjnych. Komórki o najwyższym poziomie ekspresji frataksyny wykazują największą wrażliwość na patologię ataksji Friedreicha. Przewlekły niedobór tego białka skutkuje ostatecznie śmiercią komórek, szczególnie neuronów, kardiomiocytów oraz komórek β trzustki. Główną przyczyną ataksji Friedreicha jest powtarzająca się ekspansja trinukleotydu GAA (guanina–adenina–adenina), zlokalizowana zazwyczaj w pierwszym intronie genu *FXN*. W warunkach fizjologicznych liczba tych powtórzeń wynosi od 7 do 34, natomiast u pacjentów z FRDA może wzrastać nawet do 66–1700. Obecność rozszerzonych sekwencji GAA prowadzi do zahamowania transkrypcji genu *FXN*, skutkując jego wyciszeniem i obniżeniem syntezy frataksyny [7, 9, 10]. Zdecydowana większość pacjentów z ataksją Friedreicha wykazuje homozygotyczną ekspansję sekwencji GAA w genie *FXN*. Jedynie około 4% chorych stanowią złożone heterozygoty, u których na jednym allelu występuje ekspansja powtórzeń GAA, natomiast drugi allel zawiera mutację punktową [6, 11]. Jak wcześniej wspomniano, u pacjentów z ataksją Friedreicha obserwuje się tzw. zjawisko zamierania wstecznego (ang. *dying-back phenomenon*), polegające na postępującej utracie aksonów mielinowych neuronów obwodowych, czemu towarzyszy wtórna gliozą w obrębie rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych. Zmiany patologiczne obejmują demielinizację rogów tylnych, dróg korowordzeniowych oraz brzusznych i grzbietowych dróg rdzeniowo-mózdkowych, wynikającą z degeneracji dużych, mielinowych włókien nerwowych. Utracone neurony są zastępowane przez tkankę włóknistą, co prowadzi do przerzedzenia rdzenia kręgowego, widocznego jako zmniejszenie jego średnicy przednio–tylnej

i poprzecznej, szczególnie w odcinku piersiowym. Zmiany te dotyczą również zwojów rdzeniowych grzbietowych.

W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do zaniku neuronów w tych strukturach, w szczególności w segmentach lędźwiowo-krzyżowych, które zostają zastąpione przez komórki glejowe. Warto zaznaczyć, że szlaki korowo-rdzeniowe pozostają względnie oszczędzone aż do poziomu połączenia szyjno-rdzeniowego. Degeneracja sznurów tylnych odpowiada za upośledzenie propriocepcji i występowanie ataksji czuciowej, natomiast utrata komórek zwojów czuciowych leży u podstaw osłabienia lub zniesienia odruchów ścięgnistych. Wtórna kifoskolioza rozwija się jako powikłanie wynikające z postępującej nierównowagi mięśniowej w obrębie tułowia i kręgosłupa [9, 12, 13].

DOTYCHCZASOWE LECZENIE

Dotychczasowe metody leczenia omawianego schorzenia obejmują terapie mające na celu łagodzenie objawów niedoboru frataksyny, polegające na wykorzystaniu przeciwutleniaczy, chelatorów żelaza i modulatorów stanu zapalnego. Najpopularniejszy z dostępnych leków to deferypron, czyli chelator żelaza stosowany w celu zmniejszenia gromadzenia się żelaza w mitochondriach [8, 14]. Deferypron najczęściej stosuje się łącznie z idebenonem, czyli syntetycznym koenzymem Q10, którego głównym zadaniem jest wymiatanie wolnych rodników, w celu zmniejszania ich toksycznego działania na komórki. Inne dostępne i wykorzystywane przeciwutleniacze to witamina E oraz niektóre witaminy z grupy B [9, 15, 16]. Wskazane jest również stosowanie preparatów zmniejszających stan zapalny, są to między innymi steroidy, inhibitory fosfodiesterazy, czy też IFN-gamma [9, 17]. Wyżej wymienione terapie nie są jednak wystarczająco skuteczne i konieczne było opracowanie leku, który przynosiłby większe efekty terapeutyczne. Takim preparatem zdaje się być omaweloksolon, który jest głównym przedmiotem niniejszej pracy.

OMAWELOKSOLON

Omaweloksolon jest pierwszym i jedynym lekiem zatwierdzonym przez FDA do leczenia ataksji Friedreicha u pacjentów dorosłych oraz młodzieży powyżej 16. roku życia. Lek ten otrzymał statusy *Orphan Drug*, *Fast Track* i *Rare Pediatric Disease* od FDA oraz *Orphan Drug Designation* do leczenia ataksji Friedreicha

od EMA. Zalecana dawka wynosi 150 mg (3 kapsułki) i jest przyjmowana doustnie raz na dobę przed posiłkiem [18].

Mechanizm działania

W ataksji Friedreicha niedobór białka frataksyny prowadzi do zaburzeń funkcjonowania mitochondriów, obniżonej produkcji ATP oraz zahamowania szlaku sygnałowego czynnika jądrowego Nrf2. Nrf2, odgrywając kluczową rolę w utrzymaniu równowagi redoks w komórkach, kontroluje odpowiedź na stres oksydacyjny, wspiera produkcję związków ochronnych (takich jak glutation i NADPH) oraz zwiększa potencjał błony mitochondrialnej. W warunkach fizjologicznych Nrf2 wiąże się z białkiem KEAP1, które kontroluje jego degradację. W warunkach stresu oksydacyjnego u zdrowych osób, Nrf2 odłącza się od KEAP1 i przemieszcza do jądra komórkowego, gdzie aktywuje geny ochronne kontrolowane przez elementy odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE). Geny te kodują m.in. glutation S-transferazę, dysmutazę ponadtlenkową i NQO1. W wyniku aktywacji tych genów zwiększa się produkcja NADPH i glutationu (GSH), które neutralizują reaktywne formy tlenu w neuronach i innych komórkach. U pacjentów z FRDA szlak Nrf2 jest jednak zaburzony - brak jego prawidłowej aktywacji powoduje zwiększoną wrażliwość komórek na stres oksydacyjny, co prowadzi do ich śmierci i uszkodzenia tkanek [19,20]. W wielu modelach FRDA w komórkach pacjentów, zaobserwowano obniżony poziom Nrf2 lub jego nieprawidłową lokalizację. Hodowle komórkowe pochodzące od pacjentów z FRDA wykazują nadwrażliwość na stres oksydacyjny oraz zmniejszoną ekspresję genów regulowanych przez ARE [21].

Omaeloksolon (RTA-408), będący syntetyczną pochodną oleananotriterpenoidów, działa poprzez aktywację Nrf2, zapobiegając jego ubikwitynacji przez KEAP1. W komórkach pacjentów z FRDA aktywacja Nrf2 przez omaeloksolon poprawia funkcję mitochondriów, co przejawia się zwiększeniem potencjału błony mitochondrialnej i odwróceniem biomarkerów dysfunkcji mitochondriów w limfoblastach. Dodatkowo omaeloksolon chroni komórki przed śmiercią wywołaną działaniem nadtlenu wodoru, poprawiając oddychanie mitochondrialne i utrzymując potencjał błony komórkowej.

Farmakokinetyka

Omaweloksolon charakteryzuje się liniową farmakokinetyką zależną od dawki, z okresem półtrwania wynoszącym od 9 do 18 godzin u osób na początku farmakoterapii, który skraca się do 8-12 godzin po 28 dniach dawkowania. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zwiększa się liniowo w zakresie dawek 50-150 mg. Lek wykazuje szeroką dystrybucję w organizmie - stężenia w płucach, wątrobie i mózgu są podobne do stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji wynosi 7361 l, przy wysokim (97%) wiązaniu z białkami osocza [22]. U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się zwiększoną ekspozycję na lek - u chorych z umiarkowaną niewydolnością (Child-Pugh klasa B) wartości AUC i C_{max} wzrastają odpowiednio 1,65-krotnie i 1,83-krotnie, natomiast przy ciężkiej niewydolności (Child-Pugh klasa C) wartość AUC może być zwiększona nawet 2,17-krotnie. Nie zaobserwowano istotnych różnic farmakokinetycznych między pacjentami płci męskiej i żeńskiej [23].

Farmakodynamika

Omaweloksolon działa poprzez aktywację szlaku Nrf2, blokując ubikwityzację i następczą degradację tego czynnika transkrypcyjnego. Głównym efektem farmakodynamicznym jest odwrócenie istotnych spadków biomarkerów niedoboru Nrf2 w surowicy, w tym docelowego białka ferrytyny, co ma szczególne znaczenie kliniczne, ponieważ u pacjentów z FRDA obserwowany jest obniżony poziom ferrytyny [24]. Lek znacząco zwiększa ekspresję mRNA wielu genów docelowych Nrf2. Optymalną aktywność kliniczną w odniesieniu do miar wyników, takich jak zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (mFARS), wykazuje dawka 160 mg/dobę. Maksymalne stężenia w osoczu są osiągane przy dawkowaniu 300 mg/dobę i mieszczą się w zakresie związanym z indukcją Nrf2 oraz poprawą funkcji mitochondriów obserwowaną *in vitro* [22]. U niektórych pacjentów obserwuje się wzrosty enzymów wątrobowych (ALT i AST) bez zmiany funkcji syntetycznej wątroby, co wskazuje na reaktywację metaboliczną hepatocytów bez prawdziwej hepatotoksyczności [25].

Metabolizm i interakcje

Omaweloksolon jest metabolizowany głównie przez enzymy cytochromu P450, przede wszystkim przez CYP3A, w mniejszym stopniu przez CYP2C8

i CYP2J2. Średni okres półtrwania leku wynosi 57 godzin. Po podaniu pojedynczej radioaktywnie znakowanej dawki wynoszącej 150 mg, około 92% dawki wykryto w kale, a zaledwie około 0,1% w moczu, co wskazuje na przeważającą eliminację drogą jelitową. Interakcje z innymi lekami wynikają głównie z metabolizmu wątrobowego. Jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A zwiększa ekspozycję na omaweloksolon - werapamil (umiarkowany inhibitor CYP3A4 i P-gp) zwiększa AUC i Cmax około 1,25-krotnie, natomiast itrakonazol (silny inhibitor CYP3A) zwiększa AUC 3-krotnie, a Cmax 4-krotnie. Można oczekiwać istotnego zmniejszenia ekspozycji na omaweloksolon przy jednoczesnym podawaniu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. Sam omaweloksolon wpływa również na metabolizm innych leków - zmniejsza AUC jednocześnie podawanego midazolamu (substrat CYP3A4) o około 45%, repaglinidu (substrat CYP2C8) o około 35% i rosuwastatyny (substrat BCRP i OATP1B1) o około 30% [23].

BADANIE KLINICZNE MOXIE

W tym podrozdziale omówione zostanie najbardziej kluczowe badanie kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z ataksją Friedreicha omaweloksolonem, czyli badanie MOXIE. Jest to badanie 2 fazy, podzielone na 3 części: część 1 skupiającą się na bezpieczeństwie różnych dawek leku, część 2 analizującą w sposób dokładny jego skuteczność oraz część 3 będącą rozszerzeniem poprzedniej części i oceniającą jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo. Ich rezultaty potwierdzają pozytywny efekt terapeutyczny omaweloksolonu w zakresie np. poprawy funkcji neurologicznych czy zdolności do wykonywania codziennych czynności. Bazując na obserwacjach i zebranych danych, lek został uznany za ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów. W badaniu tym napotkano też pewne wyzwania takie jak obecność czynników mogących wpływać na wyniki skuteczności (np. długość powtórzeń GAA1 czy historia kardiomiopatii) i konieczność uwzględnienia ich w analizie oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych między grupą otrzymującą leczenie a grupą otrzymującą placebo [26].

Część pierwsza

Część 1 badania MOXIE była wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy 2, zaprojektowanym

w celu oceny bezpieczeństwa różnych dawek omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha. W badaniu brało udział łącznie 69 pacjentów, z czego 52 przydzielono losowo do grup otrzymujących lek w dawkach 2,5-300 mg/dobę, a 17 przydzielono losowo do otrzymywania placebo, raz dziennie przez 12 tygodni. Do kryteriów włączenia należały: potwierdzona genetycznie ataksja Friedreicha (z wynikiem mFARS ≥ 10 i ≤ 80), wiek 16-40 lat oraz zdolność do jazdy na ergometrze wysiłkowym z prędkością około 60 obrotów/min bez dodatkowego oporu przez 3 minuty. Poza tym, na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania pacjenci musieli przerwać zażywanie wszystkich suplementów. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: praca maksymalna, którą osiągnięto podczas jazdy na ergometrze wysiłkowym (oceniana na początku i po 12 tygodniach badania) oraz bezpieczeństwo i tolerancja omaweloksolonu w różnych dawkach. Z kolei drugorzędowym punktem końcowym były wyniki oceny funkcji neurologicznych mFARS (obejmującej koordynację kończyn górnych i dolnych, stabilność w pozycji pionowej oraz funkcje kontrolowane przez rdzeń przedłużony), ustalane na początku oraz po 4 i 12 tygodniach badania. Do mierników bezpieczeństwa ocenianych w tym badaniu należały: waga, BMI, podstawowe parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego, wyniki badań laboratoryjnych krwi i moczu (analizowane na początku oraz po 1, 2, 4, 8 i 12 tygodniach badania), a także zdarzenia niepożądane po zastosowaniu leku. Jak się okazało, omaweloksolon, był ogólnie dobrze tolerowany przy wszystkich dawkach leku, a działania niepożądane, które wystąpiły u niektórych pacjentów, były przeważnie łagodne. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zapalenia nosogardła, biegunki oraz zwiększona aktywność ALT i AST (niezwiązana z uszkodzeniem wątroby). Leczenie omaweloksolonem przyczyniło się również do wzrostu poziomów ferrytyny (największy dla dawki 300 mg/dobę) i gamma-glutamylotransferazy (największy dla dawki 160 mg/dobę) oraz spadku poziomu kinazy kreatynowej (największy dla dawki 160 mg/dobę) we krwi pacjentów, co jak określono, zależało od aktywności szlaku Nrf2. Z kolei wartość pracy maksymalnej, osiągniętej przez pacjentów z grupy otrzymującej omaweloksolon podczas testu wysiłkowego nie różniła się znacząco od wartości pracy maksymalnej w grupie placebo. Leczenie przyczyniło się jednak do istotnej poprawy wyników mFARS (w stosunku do wartości wyjściowych) w porównaniu z grupą placebo, a efekt ten był największy w grupie otrzymującej dawkę leku wynoszącą 160 mg/dobę i wzrastał w czasie. Ponadto, w badaniu tym zaobserwowano, że podczas leczenia omaweloksolonem, większą poprawę

w zakresie mFARS i lepsze wyniki w teście wysiłkowym osiągalni pacjenci bez stopy wydrążonej [25,26,27].

Część druga

Część 2 badania MOXIe była wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy 2, które skupiało się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa raz dziennie podawanego omaweloksolonu w dawce 150 mg/dobę u pacjentów z ataksją Friedreicha. Wzięły w nim udział łącznie 103 osoby, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej lek w podanej dawce (51 pacjentów) lub do grupy placebo (52 pacjentów). Kryteria kwalifikacyjne były bardzo podobne do kryteriów przedstawionych w części 1 i obejmowały: genetycznie potwierdzoną ataksję Friedreicha, wiek 16-40 lat, wyniki wyjściowe mFARS ≥ 20 i ≤ 80 oraz możliwość przejścia testu wysiłkowego na poziomym rowerze stacjonarnym. Z kolei do kryteriów wykluczających z udziału w badaniu należały: niekontrolowana cukrzyca, poważne obciążenie kardiologiczne, aktywne infekcje oraz istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w wynikach mFARS w stosunku do wartości wyjściowych (w porównaniu z grupą placebo) po 48 tygodniach przyjmowania omaweloksolonu. Z kolei do drugorzędowych pomiarów należała m.in. zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie: sprawności manualnej ocenianej w teście 9-HPT (9-hole peg test), zdolności motorycznych ocenianych w teście T25-FW (ang. *timed 25-foot walk test*), zdolności do wykonywania codziennych czynności (np. ubieranie się, chodzenie, higiena osobista, jedzenie), szczytowej pracy osiągananej podczas testu wysiłkowego na poziomym rowerze stacjonarnym oraz częstość upadków. Poza tym, w badaniu oceniano również bezpieczeństwo stosowania omaweloksolonu w dawce 150 mg/dobę, poprzez mierzenie podstawowych parametrów życiowych oraz rejestrowanie i analizowanie występujących zdarzeń niepożądanych. Lek był ogólnie dobrze tolerowany u pacjentów, a występujące działania niepożądane były głównie o stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Do najczęstszych takich zdarzeń należały: bóle głowy, bóle brzucha, nudności, biegunka oraz podwyższona aktywność ALT i AST we krwi (ich wartości wracały do normy w miarę kontynuowania terapii). Te epizody występowały głównie w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia i pacjenci w większości wykształcali później lepszą tolerancję na lek. Poza tym, omaweloksolon normalizował nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: przyczynił się do wzrostu poziomów ferrytyny (podobnie

jak w części 1) i eGFR oraz do spadku poziomów bilirubiny całkowitej u pacjentów. Z kolei u 3 dorosłych osób przyjmujących lek odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak tachykardia, migotanie przedsionków, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej (niesercowy), zapalenie krtani i niedokrwistość. W kwestii skuteczności, u pacjentów otrzymujących omaweloksolon wystąpiła poprawa wyników mFARS w stosunku do wartości wyjściowych (największa u pacjentów w wieku <18 lat). Zebrane dane wskazywały na to, że zdecydowana większość z nich nie pogarszała się pod względem koordynacji kończyn górnych i dolnych, stabilności w pozycji pionowej oraz funkcji opuszkowych, a u części pacjentów wystąpiła nawet znacząca poprawa w tym zakresie, w porównaniu z grupą placebo (gdzie nastąpiło pogorszenie wyników mFARS). Ta różnica była szczególnie wyraźna w 48 tygodniu leczenia. Podczas analizy wyników ustalono, że są one wiarygodne ze względu na wyjściowe podobieństwo między grupą otrzymującą lek i grupą placebo. Poza tym, uwzględnienie czynników takich jak historia kardiomiopatii oraz długość powtórzeń GAA1 (związanej z ciężkością choroby), wzmocniło wyniki i uwydatniło różnicę między grupą leczoną omaweloksolonem i grupą placebo. W 48 tygodniu odnotowano również poprawę w subiektywnych ocenach zarówno lekarzy, jak i samych pacjentów, dotyczących ich stanu zdrowia w trakcie leczenia omaweloksolonem. Nie było jednak w tym zakresie statystycznie istotnej różnicy między grupą otrzymującą leczenie a grupą placebo. Podobnie było w przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych, które liczbowo faworyzowały omaweloksolon. Podczas pogłębionej analizy uwzględniającej czynniki takie jak wyjściowy mFARS i historia kardiomiopatii, wykazano jeszcze silniejszy efekt leczenia omaweloksolonem w zakresie poprawy zdolności do wykonywania codziennych czynności. Ogólnie rzecz biorąc, u większości leczonych pacjentów zaobserwowano stabilizację lub poprawę w analizowanych punktach końcowych, a u znacznie mniejszego odsetka odnotowano lekkie pogorszenie w przypadku np. subiektywnej oceny pacjenta czy w zdolności do wykonywania codziennych czynności [28].

Część trzecia

W części 3 badania MOXIe oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy ukończyli 48. tydzień części 2 badania (52 tydzień przy uwzględnieniu kontroli bezpieczeństwa po 4 tygodniach od ostatniej dawki). Wzięły w nim udział 73 osoby, które otrzymywały omaweloksolon raz dziennie w dawce 150 mg/dobę. Spośród

nich wyodrębniono dwie grupy, które porównywano: pacjenci otrzymujący od samego początku omaweloksolon w części 2 badania (grupa omaweloksolon-omaweloksolon) oraz pacjenci, którzy przyjmowali w tym czasie placebo (grupa placebo-omaweloksolon). Porównywano w nim różnicę w zmianie wyników mFARS (w stosunku do wartości wyjściowych) między dwiema grupami w 72 tygodniu (licząc od początku części 3), z różnicą między grupą otrzymującą omaweloksolon a grupą placebo w 48. tygodniu części 2 badania. W analizie skuteczności wykazano, że ta różnica była podobna w obu częściach badania i zebrane dane faworyzowały omaweloksolon. Wskazywały one na wysoki potencjał leku do trwałej poprawy stanu pacjentów z ataksją Friedreicha i spowalniania postępu choroby oraz na jego przewagę nad placebo. Efekt u pacjentów z grupy omaweloksolon-omaweloksolon utrzymywał się również w 144 tygodniu badania co jeszcze bardziej potwierdza długoterminową skuteczność leku. Z badania wynika również, że bardziej korzystne jest wcześniejsze rozpoczęcie leczenia ze względu na gorsze wyniki poprawy w mFARS u pacjentów z grupy placebo-omaweloksolon. Długoterminowy profil bezpieczeństwa nie różnił się bardzo od tego, który zaobserwowano w części 1 i części 2 badania. Występujące zdarzenia niepożądane były głównie łagodne lub umiarkowane i pojawiały się przeważnie w grupie placebo-omaweloksolon (pacjenci prawdopodobnie nie mieli jeszcze wykształconej dobrej tolerancji na lek), a wszystkie poważne zdarzenia zostały uznane jako nie związane z leczeniem [29].

PODSUMOWANIE

Ataksja Friedreicha jest ciężką chorobą, a jej objawy istotnie wpływają na jakość życia pacjentów. Omaweloksolon, jako pierwszy lek zatwierdzony przez FDA dla pacjentów z ataksją Friedreicha, jest przełomem w leczeniu tego schorzenia. Przeprowadzone badania wykazują skuteczność leku. U chorych nastąpiła stabilizacja dalszej progresji choroby lub poprawa stanu klinicznego pacjenta obejmująca m.in. poprawę zdolności chodzenia i polepszenie funkcji neurologicznych. Również parametry laboratoryjne uległy poprawie: zwiększył się poziom ferrytyny, wzrósł eGFR i obniżył poziom bilirubiny całkowitej. Zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły przy stosowaniu leku, nie miały poważnego charakteru. Przeprowadzone badanie wskazuje, że lek ma bezpieczny profil długoterminowego bezpieczeństwa, a pierwsze efekty leczenia zostały podtrzymane, co wskazuje na potencjał trwałej poprawy klinicznej pacjentów. Ważne jest, aby lek włączyć do leczenia odpowiednio wcześniej, w celu osiągnięcia lepszej

poprawy stanu klinicznego pacjenta lub wcześniejszego spowolnienia rozwoju choroby. Potrzebne są jednak dalsze badania i dalsza kontrola stanu pacjentów leczonych omaweloksolonem, aby dokładniej ocenić korzystne działanie leku na rozwój choroby, a także monitorować ewentualne zdarzenia niepożądane jakie mogą wystąpić przy stosowaniu leku przez dłuższy czas.

REFERENCJE

1. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *Journal of Neurochemistry*. 2013;126(s1):11-20. doi:10.1111/jnc.12215
2. Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *cerebellum ataxias*. 2017;4(1). doi:10.1186/s40673-017-0062-x
3. Strawser CJ, Schadt KA, Lynch DR. Therapeutic approaches for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(8):947-955. doi:10.1586/14737175.2014.939173
4. Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, i in. Emerging Therapies in Friedreich's Ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):49-65. doi:10.2217/nmt.15.73
5. Lynch DR, Regner SR, Schadt KA, Friedman LS, Lin KY, Sutton MGSJ. Management and therapy for cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012;10(6):767-777. doi:10.1586/erc.12.57
6. Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiology of Disease*. 2019;132:104606. doi:10.1016/j.nbd.2019.104606
7. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *Pediatric Neurology*. 2003;28(5):335-341. doi:10.1016/s0887-8994(03)00004-3
8. Strawser C, Schadt K, Hauser L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(9):895-907. doi:10.1080/14737175.2017.1356721

9. Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, et al. Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia: from pathogenesis to treatment perspectives. *Free Radic Res.* 2002;36(4):461-466. doi:10.1080/10715760290021324
10. Hebert MD, Whittom AA. Gene-based approaches toward Friedreich ataxia therapeutics. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(23):3034-3043. doi:10.1007/s00018-007-7293-6
11. Zühlke CH, Dalski A, Habeck M, i in. Extension of the mutation spectrum in Friedreich's ataxia: detection of an exon deletion and novel missense mutations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(11):979-982. doi:10.1038/sj.ejhg.5201257
12. Koeppen AH, Becker AB, Qian J, Feustel PJ. Friedreich Ataxia: Hypoplasia of Spinal Cord and Dorsal Root Ganglia. *J Neuropathol Exp Neurol.* Published online 12 styczeń 2017;nlw111. doi:10.1093/jnen/nlw111
13. Palau F. Friedreich's ataxia and frataxin: Molecular genetics, evolution and pathogenesis (Review). *Int J Mol Med.* Published online 1 czerwiec 2001. doi:10.3892/ijmm.7.6.581
14. Soriano S, Llorens JV, Blanco-Sobero L, i in. Deferiprone and idebenone rescue frataxin depletion phenotypes in a Drosophila model of Friedreich's ataxia. *Gene.* 2013;521(2):274-281. doi:10.1016/j.gene.2013.02.049
15. Cooper JM, Schapira AHV. Friedreich's Ataxia: Disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10therapy. *BioFactors.* 2003;18(1-4):163-171. doi:10.1002/biof.552018021
16. Arpa J, Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, i in. Triple therapy with deferiprone, idebenone and riboflavin in Friedreich's ataxia - open-label trial. *Acta Neurol Scand.* 2013;129(1):32-40. doi:10.1111/ane.12141
17. Mollá B, Muñoz-Lasso DC, Calap P, i in. Phosphodiesterase Inhibitors Revert Axonal Dystrophy in Friedreich's Ataxia Mouse Model. *Neurotherapeutics.* 2019;16(2):432-449. doi:10.1007/s13311-018-00706-z
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for Friedreich's Ataxia. Published March 22, 2023. Accessed June 4, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia>

19. Holmström KM, Kostov RV, Dinkova-Kostova AT. The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function. *Current Opinion in Toxicology*. 2016;1:80-91. doi:10.1016/j.cotox.2016.10.002
20. Abeti R, Baccaro A, Esteras N, Giunti P. Novel Nrf2-Inducer Prevents Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Friedreich's Ataxia Models. *Front Cell Neurosci*. 2018;12. doi:10.3389/fncel.2018.00188
21. Abeti R, Uzun E, Renganathan I, Honda T, Pook MA, Giunti P. Targeting lipid peroxidation and mitochondrial imbalance in Friedreich's ataxia. *Pharmacological Research*. 2015;99:344-350. doi:10.1016/j.phrs.2015.05.015
22. Reisman SA, Gahir SS, Lee CYI, Proksch JW, Sakamoto M, Ward KW. &p&gPharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel Nrf2 activator omaveloxolone in primates<p&g; DDDT. 2019;Volume 13:1259-1270. doi:10.2147/dddt.s193889
23. Reata Pharmaceuticals, Inc. SKYCLARYS™ (omaveloxolone): US Prescribing Information. 2023. Accessed March 1, 2023. <https://www.fda.gov/>
24. Clark E, Johnson J, Dong YN, et al. Role of frataxin protein deficiency and metabolic dysfunction in Friedreich ataxia, an autosomal recessive mitochondrial disease. *Neuronal Signaling*. 2018;2(4). doi:10.1042/ns20180060
25. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6(1):15-26. doi:10.1002/acn3.660
26. Umrao A, Pahuja M, Chatterjee NS. Safety and efficacy of omaveloxolone v/s placebo for the treatment of Friedreich's ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1). doi:10.1186/s13023-024-03474-6
27. ClinicalTrials.gov. Study of Omaveloxolone in Patients With Friedreich's Ataxia (MOXIe). Identifier: NCT02255435. Updated February 6, 2024. Accessed June 4, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435>
28. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, i in. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Annals of Neurology*. 2020;89(2):212-225. doi:10.1002/ana.25934

29. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, i in. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Movement Disorders*. 2022;38(2):313-320. doi:10.1002/mds.29286

FOSLEWODOPA/FOSKARBIDOPA - ZASTĘPCA “ZŁOTEGO STANDARDU” W LECZENIU CHOROBY PARKINSONA

Aleksandra Hakało, Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies,
Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba Parkinsona to zwyrodnienie struktur mózgu, którego istotą jest zanik komórek dopaminergicznych. Złoty standard leczenia stanowiło do tej pory podawanie lewodopy z karbidopą (inhibitorem dekarboksylazy aromatycznych aminokwasów), jednak poprzez szybki metabolizm substancji, terapia wymagała częstego podawania leków i prowadziła do fluktuacji skuteczności oraz występowania działań niepożądanych. Foslewodopa z foskarbidopą to innowacyjne proleki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, opracowane w celu poprawy biodostępności lewodopy i zminimalizowania efektów ubocznych związanych z jej stosowaniem. Zapewniają stabilne uwalnianie dopaminy, co prowadzi do bardziej przewidywalnego działania. Badania kliniczne wykazały, że ten schemat leczenia pozwala na dłuższe utrzymanie odpowiedniego poziomu dopaminy, zmniejszając wahania nastroju oraz objawy motoryczne. Celem pracy była analiza bezpieczeństwa oraz porównanie nowej terapii foslewodopą/foskarbidopą z dawnymi metodami leczenia choroby Parkinsona.

Słowa kluczowe: apomorfina, choroba Parkinsona, foslewodopa/foskarbidopa, lewodopa

Abstract: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in specific brain structures. Until recently, the gold standard of treatment involved the administration of levodopa in combination with carbidopa, an aromatic L-amino acid decarboxylase inhibitor. However, due to the rapid metabolism of levodopa, this therapy required frequent dosing, which led to fluctuations in its efficacy and the occurrence of adverse effects. Foslevodopa and foscarbidopa are innovative prodrugs developed for the treatment of Parkinson's disease. They were designed to enhance levodopa bioavailability and reduce side effects associated with conventional therapy. These prodrugs provide a more stable release of dopamine, resulting in a more predictable therapeutic response. Clinical studies have demonstrated that this treatment regimen allows for sustained dopaminergic levels, reducing mood fluctuations and motor symptoms. The aim of this study was to evaluate the safety profile of foslevodopa/foscarbidopa and compare this new therapeutic approach with traditional treatment methods for Parkinson's disease.

Keywords: apomorphine, foslevodopa/foscarbidopa, levodopa, Parkinson's disease

WSTĘP

Choroba Parkinsona jest drugą najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie [1]. W przebiegu schorzenia dochodzi do niedoboru dopaminy w istocie czarnej oraz do gromadzenia się nieprawidłowego białka alfa-synukleiny, które przyjmuje postać cytoplazmatycznych wtrętów nazywanych ciałkami Lewy'ego [2, 3]. W konsekwencji pacjenci zmagają się z objawami motorycznymi oraz pozaruchowymi [3]. Do głównych objawów ruchowych choroby Parkinsona należą drżenia mięśniowe, bradykinezja oraz niestabilność ruchowa [2]. Na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat odnotowano znaczący wzrost zapadalności na chorobę Parkinsona [4].

Są obecnie dostępne metody leczenia, które poprawiają jakość życia pacjentów z chorobą Parkinsona. Do najczęściej stosowanych należy farmakoterapia z zastosowaniem lewodopy oraz głęboka stymulacja mózgu (ang. *Deep brain stimulation*) [1].

Foslevodopa/foscarbidopa (LC/LD), znane również pod nazwą ABBV-951, to nowa forma proleku, która umożliwia podawanie preparatu drogą podskórną. Terapia rozwijana jest jako alternatywa w leczeniu zaburzeń ruchowych u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona [5, 6].

METODOLOGIA

Niniejszy rozdział monografii został opracowany na podstawie dostępnych publikacji naukowych udostępnionych w medycznych bazach naukowych, takich jak Google Scholar, PubMed oraz akademickich podręczników medycznych.

CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona została po raz pierwszy opisana w 1817 roku przez Jamesa Parkinsona. Jest złożonym, postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym o wieloczynnikowym patomechanizmie [7]. Charakterystyczną cechą patomechanizmu choroby Parkinsona jest nasilona apoptoza neuronów istoty czarnej, w której swój początek ma droga czarno-prążkowiowa. Zjawisko to jest związane z obecnością ciałek Lewy'ego, składających się z alfa-synukleinowego rdzenia, ubikwityny oraz neurofilamentów aktynowych [8].

We wczesnych fazach choroby Parkinsona złogi są obserwowane w rdzeniu przedłużonym oraz moście, a następnie zmiany obejmują również istotę czarną

śródmózgowia. U chorych obserwowana jest również bladość neuronów istoty czarnej i miejsca sinawego, a także zanik neuronów katecholaminergicznych i barwnikonośnych [8,9].

Choroba Parkinsona dotyka od 1 do 2 osób na 1000 w populacji ogólnej, a jej częstość wzrasta z wiekiem. Powyżej 60 roku życia schorzenie występuje już u około 1% populacji [10]. W Europie częstość występowania choroby Parkinsona wynosi od 108 do 257 przypadków na 100 000 mieszkańców [2].

Do czynników ryzyka zachorowania na chorobę Parkinsona można zaliczyć wiek, płeć męską, a także czynniki środowiskowe [2]. Na zwiększone ryzyko zachorowania narażone są osoby, które spożywają duże ilości mleka i jego przetworów, stosujące amfetaminę lub metamfetaminę, a także u pacjentów chorujących na czerniaka. Dzięki badaniom genetycznym przeprowadzanych na rodzinach dotkniętych chorobą Parkinsona, zostały zidentyfikowane również genetyczne czynniki ryzyka [2, 11]. Przykładami genów związanych z dziedziczną postacią choroby są SNCA, PARK7 i PRKN [12].

Do głównych objawów choroby Parkinsona można zaliczyć bradykinezę, drżenie spoczynkowe oraz sztywność mięśniową. Oprócz objawów ruchowych, choroba charakteryzuje się także obecnością licznych objawów niemotorycznych [11]. Należą do nich zaburzenia nastroju, włącznie z apatią i depresją, dysfunkcje poznawcze, halucynacje oraz zaburzenia rytmu sen-czuwanie. U większości pacjentów w przebiegu choroby będą również występować dysfunkcje autonomiczne, wśród których można zaliczyć zaburzenia układu moczowo-płciowego, hipotonię ortostatyczną, a także zaparcia [13]. Objawy niemotoryczne choroby mogą wystąpić przed pojawieniem się symptomów ruchowych. Określane są jako faza prodromalna choroby Parkinsona [11].

W diagnostyce choroby Parkinsona możliwe jest wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu, jednak wykonywany rutynowo u pacjentów zazwyczaj nie wykazuje istotnych klinicznie nieprawidłowości. Jest narzędziem, które umożliwia wykluczenie zmian strukturalnych mózgu lub wtórnych przyczyn parkinsonizmu, a także do diagnozowania atypowych postaci choroby [14].

W chwili obecnej znane jest 25 podtypów genetycznie uwarunkowanej choroby Parkinsona, jednakże testy genetyczne zlecane są jedynie u pacjentów, u których początek choroby był zaobserwowany przed 40. rokiem życia lub stwierdza się obecność znaczącego wywiadu rodzinnego [15].

Aktualnie rozpoznanie choroby Parkinsona opiera się na objawach klinicznych pacjenta, które opisane są w kryteriach UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. Wymaga obecności bradykinezji oraz jednego z następujących

objawów: sztywności mięśniowej, drżenia spoczynkowego o częstości 4–6 Hz lub niestabilności posturalnej. Ponadto, konieczna jest obecność trzech dodatkowych objawów wspierających diagnozę [16]. Weryfikacja rozpoznania powinna następować co 6–12 miesięcy, a w przypadku wystąpienia nietypowych objawów klinicznych należy rozważyć inne możliwe przyczyny [17]. W tabeli 1. przedstawiono kryteria diagnostyczne dla choroby Parkinsona zgodnie z wytycznymi Movement Disorder Society [18].

KLASYCZNE METODY LECZENIA CHOROBY PARKINSONA

Choroba Parkinsona manifestuje się szerokim zakresem objawów ruchowych oraz pozaruchowych, co wpływa na konieczność indywidualnego dostosowania terapii. Wśród najczęściej stosowanych metod leczenia choroby można wymienić farmakoterapię lewodopą, apomorfina oraz głęboką stymulację mózgu [19].

Lewodopa

Lewodopa (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina) jest prekursorem dopaminy, który powstaje w wyniku dekarboksylacji i stanowi kluczowy element w leczeniu choroby Parkinsona, w której występuje niedobór dopaminy. Substancja ta pośredniczy w przemianie metabolicznej L-tyrozyny do dopaminy oraz jest prekursorem dopaminy w presynaptycznych zakończeniach nerwowych [20].

U większości pacjentów z chorobą Parkinsona konieczność wdrożenia leczenia lewodopą pojawia się w ciągu dwóch lat od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Lewodopa niemal zawsze podawana jest w skojarzeniu z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, czyli karbidopą lub benserazidem. Powoduje to hamowanie obwodowego metabolizmu preparatu, a także istotnie zmniejsza ryzyko nudności, wymiotów oraz hipotensji [21,22]. Taki sposób podania preparatu przyczynia się również do wydłużenia czasu działania oraz półtrwania, a także zwiększa dostępność substancji dla mózgu [22].

Zalecana dawka początkowa lewodopy stosowanej doustnie powinna być niska. Rekomendowana dzienna dawka może oscylować pomiędzy 300 a 1200 miligramów, podzielonych na od 3 do 12 dawek. Modyfikacja dawkowania powinna wynosić 100 mg i odbywać się w odstępach od 2 do 4 dni. Optymalne efekty terapeutyczne mogą pojawić się dopiero po około 6 miesiącach skutecznego leczenia. Dawkę oraz częstotliwość podawania leku należy dostosowywać

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne dla choroby Parkinsona zgodnie z wytycznymi Movement Disorder Society [18]

Rozpoznanie parkinsonizmu: • bradykinezja oraz co najmniej jeden z poniższych objawów: • drżenie spoczynkowe • sztywność mięśniowa	
Kryteria wykluczające: • obecność zaburzeń mózdkowych • nadjądrowe porażenie wzrokowe • rozpoznanie behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego lub pierwotnej postępującej afazji w ciągu 5 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby • objawy parkinsonowskie ograniczone wyłącznie do kończyn dolnych przez okres dłuższy niż 3 lata • stosowanie leków dopaminolitycznych mogących wywołać polekowy zespół parkinsonowski • brak odpowiedzi na leczenie dużymi dawkami lewodopy pomimo przynajmniej umiarkowanego zaawansowania choroby • utrata czucia korowego, wyraźna apraksja kończyny górnej lub postępująca afazja • prawidłowy wynik badania czynnościowego układu dopaminergicznego (np. badanie DAT-SPECT) • rozpoznanie innej choroby mogącej odpowiadać za objawy parkinsonowskie	
Kryteria wspomagające: • Wyraźna poprawa po leczeniu lekami dopaminergicznymi • Obecność dyskinez wywołanych lewodopą • Drżenie spoczynkowe kończyny • Utrata węchu lub denewacja współczulna mięśnia sercowego w scyntygrafii MIBG (rzadko stosowane w praktyce klinicznej)	
Czerwone flagi: • szybka progresja zaburzeń chodu prowadząca do konieczności poruszania się na wózku inwalidzkim w ciągu 5 lat • brak progresji objawów ruchowych przez 5 lat (jeśli nie jest to związane z leczeniem) • wczesne wystąpienie dysfunkcji opuszkowej • zaburzenia oddechowe w fazie wdechu • ciężka niewydolność autonomiczna w ciągu pierwszych 5 lat choroby • nawrotowe upadki z powodu zaburzeń równowagi w ciągu 3 lat od początku choroby • nasilony anterokolis lub przykurcze mięśniowe w ciągu 10 lat od początku choroby • brak jakichkolwiek typowych objawów pozaruchowych mimo 5-letniego przebiegu choroby • niewyjaśnione objawy piramidowe • obustronny, symetryczny parkinsonizm	
Dla rozpoznania klinicznie potwierdzonej choroby Parkinsona (PD): 1. Obecność parkinsonizmu 2. Brak kryteriów wykluczających 3. Przynajmniej 2 kryteria wspierające	Dla rozpoznania klinicznie prawdopodobnej choroby Parkinsona (PD): 1. Obecność parkinsonizmu 2. Brak kryteriów wykluczających 3. Zrównoważona liczba kryteriów wspierających i czerwonych flag

indywidualnie, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta [8]. Na lepszą wchłaniania lewodopy może wpłynąć przyjmowanie leku na czczo, ograniczenie spożycia białka, posiłków wysokokalorycznych oraz z wysoką zawartością tłuszczu [21, 24].

Możliwe jest również zastosowanie połączenia lewodopy z karbidopą w postaci żelu dojelitowego o stężeniach odpowiednio 20 mg/ml i 5 mg/ml. Takie rozwiązanie stosowane jest u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których ciągła infuzja umożliwia utrzymanie stężenia lewodopy na stałym poziomie [25].

Do najczęstszych działań niepożądanych lewodopy należą nudności i wymioty, hipotonia ortostatyczna, sedacja, zaburzenia snu, dezorientacja oraz omamy [26]. Wśród pacjentów w starszym wieku należy zachowywać ostrożność ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych z ośrodkowego układu nerwowego, do których mogą należeć halucynacje, psychozy, a także pobudzenie nerwowe. Pacjenci w podeszłym wieku są również bardziej narażeni na ryzyko złamań biodra [24].

Nagłe odstawienie lub zmniejszenie dawki lewodopy może spowodować wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego. Objawia się hipertermią, występowaniem mimowolnych ruchów oraz sztywnością mięśniową [27].

Długotrwałe stosowanie lewodopy może być przyczyną nieodwracalnych zaburzeń ruchowych, które pojawiają się u około 50% pacjentów stosujących substancję od 5 do 10 lat. Należą do nich mioklonie, ruchy pływawicze, dystonie oraz balizm [26, 28].

Ze względu na wysoką przewidywalność efektu przeciwparkinsonowskiego, pozytywna odpowiedź na lewodopę może być wykorzystana jako pomocny element diagnostyczny w rozpoznaniu choroby Parkinsona [21].

Apomorfina

Agoniści dopaminy (ang. *dopamine agonists*, *DA*) to grupa leków obejmująca pochodne ergotaminowe oraz nieergotaminowe [29]. Najdłużej znanym lekiem reprezentującym tę grupę jest apomorfina, czyli nienarkotyczna pochodna morfiny, która dociera do ośrodkowego układu nerwowego bez udziału transportu aktywnego [30, 31]. Powinowactwo apomorfiny do receptorów D1 i D2 jest dziesięć razy większe niż powinowactwo samej dopaminy. Ze względu na bardzo niską biodostępność przy podaniu doustnym, substancja stosowana jest w formie wstrzyknięć podskórnych [31, 32]. Po podaniu osiąga maksymalne stężenie

w osoczu po 5 do 15 minutach, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym po 15 do 25 minutach [32, 33]. Efekt kliniczny wywierany przez dopaminę zazwyczaj ujawnia się w ciągu 3-35 minut [30].

Właściwości farmakokinetyczne apomorfiny sprawiają, że podskórne iniekcje leku znalazły zastosowanie w doraźnym przerywaniu stanów „off” u pacjentów z chorobą Parkinsona [31]. Na możliwy do osiągnięcia efekt terapeutyczny uzyskany po podskórnym podaniu apomorfiny w bolusie wpływa stopień zaawansowania choroby. U chorych z fluktuacjami typu „wearing off”, jak również z nieprzewidywalnymi fluktuacjami i dyskinezami pląsawiczymi, obserwuje się krótszy czas poprawy klinicznej oraz zawężenie okna terapeutycznego przy zbliżonych wielkościach dawki progowej i optymalnej [34].

Do częstych działań niepożądanych, które pojawiają się w przebiegu terapii apomorfiną, należą senność, hiperseksualizm, omamy, nudności, a także niedociśnienie ortostatyczne. Istotnym klinicznie skutkiem ubocznym są także zmiany skórne w miejscach iniekcji, które objawiają się występowaniem guzków oraz owrzodzeń martwiczych [35].

Głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation, DBS*) to zaawansowana, inwazyjna metoda leczenia choroby Parkinsona. Terapia polega na wszczepieniu elektrod do głębokich struktur mózgu, gdzie ich zadaniem jest generowanie impulsów elektrycznych, które modulują aktywność neuronalną pacjenta. DBS zyskuje coraz większą popularność oraz znajduje szersze zastosowania nie tylko w terapii choroby Parkinsona, lecz również w leczeniu innych zaburzeń ruchowych, takich jak drżenie samoistne czy dystonia [36].

W chorobie Parkinsona najczęściej stosowana jest głęboka stymulacja mózgu w obszarze jądra niskowzgórzowego. Nie jest znany dokładny mechanizm, który odpowiada za pozytywny wpływ DBS na redukcję objawów motorycznych choroby Parkinsona [37]. Istnieje możliwość, że korzystne działanie wynika z inaktywacji kanałów zależnych od napięcia, bloku depolaryzacyjnego oraz stymulacji GABA-ergicznych, czyli hamujących, zakończeń nerwowych w jądrze docelowym [38]. Są również koncepcje zakładające, że DBS prowadzi do rozdzielenia sygnałów wejściowych i wyjściowych w obrębie jąder podstawy, co skutkuje przerwaniem patologicznego przepływu informacji przez stymulowaną strukturę [39].

Aby uzyskać maksymalną skuteczność DBS w leczeniu choroby Parkinsona, niezbędna jest staranna kwalifikacja pacjentów do zabiegu, pozwalająca na ocenę tego, którzy chorzy najlepiej odpowiedzą na terapię - fizycznie oraz mentalnie. Zabieg nie wpływa korzystnie na objawy ruchowe, które nie reagują na leczenie lewodopą, takie jak upadki czy epizody „zamrożenia” (freezing) [40].

Zabieg głębokiej stymulacji mózgu jest generalnie dobrze tolerowany [39]. Większość komplikacji związanych z terapią wystąpi natychmiast po zabiegu. Można do nich zaliczyć krwawienie, obrzęk, infekcje, a także przesunięcia elektrod. Powód długoterminowych działań niepożądanych, takich jak spadek funkcji poznawczych, jest trudny do rozstrzygnięcia, ponieważ może wynikać z progresji choroby [41].

FOSLEWODOPA/FOSKARBIDOPA

Foslewodopa/foskarbidopa (LD/LC), znane również pod nazwą ABBV-95, to rozpuszczalna w wodzie kombinacja dwóch proleków - foslewodopy (prekursora lewodopy) oraz foskarbidopy (prekursora karbidopy) [6]. W organizmie są one przekształcane przez enzymy fosfatazowe do swoich aktywnych form, czyli lewodopy i karbidopy. Użycie proleków umożliwia 100-krotne zwiększenie rozpuszczalności preparatu, co powoduje zwiększenie jego stężenia i umożliwia podawanie leku podskórnie. Taki sposób zastosowania pozwala na ominięcie przez preparat przewodu pokarmowego, co eliminuje zmienności i zmniejszenie skuteczności leków, które są wchłaniane jelitowo [42].

Foslewodopa i foskarbidopa, dzięki zwiększonej rozpuszczalności i stabilności, umożliwiają ciągły wlew podskórny, zapewniając stałe stężenie lewodopy w osoczu i redukując fluktuacje motoryczne. Powoduje to zmniejszenie wahań poziomu dopaminy, które występują podczas stosowania lewodopy [43, 6].

Skuteczność terapii foslewodopą z foskarbidopą została potwierdzona w kilku dużych badaniach klinicznych fazy III. W badaniu randomizowanym porównującym foslewodopę/foskarbidopę z leczeniem standardowym (oral immediate-release levodopa/carbidopa) wykazano, że terapia prolekami redukuje czas fazy OFF o średnio 1,72 godziny dziennie w porównaniu z placebo, bez istotnego wzrostu czasu trwania dyskinez [42].

W innym badaniu klinicznym III fazy, opublikowanym w czasopiśmie *Clinical Pharmacology in Drug Development* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo foslewodopy/foskarbidopy (ABBV-951) w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona u pacjentów, u których standardowa terapia nie okazała się

wystarczająco skuteczna. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepiene i kontrolowane placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. Głównymi ocenianymi elementami były zmiany czasu, w którym objawy choroby nie były kontrolowane, zmiany w czasie trwania okresów "ON" bez uciążliwych dyskinez, ocena jakości życia oraz bezpieczeństwo i tolerancja terapii. Pacjenci otrzymujący ABBV-951 wykazali istotne statystycznie zmniejszenie czasu trwania okresów "off" w porównaniu z grupą placebo, natomiast okresy "on" bez uciążliwych dyskinez uległy znacznemu wydłużeniu. Zaobserwowano również poprawę oceny jakości życia pacjentów [44].

W badaniu I fazy, podczas którego uczestnicy badania przyjmowali lek w postaci ciągłego wlewu podskórnego przez 72 godziny, wykazano, że stężenia lewodopy w osoczu szybko osiągały stan stacjonarny i pozostawały stabilne, podobnie jak w przypadku karbidopy. Terapia była dobrze tolerowana. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były łagodne reakcje w miejscu infuzji, takie jak rumień i obrzęk. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [6].

W otwartym badaniu prowadzonym przez 52 tygodnie u pacjentów kontynuujących terapię, utrzymano korzystny efekt kliniczny: czas OFF zmniejszył się o średnio 2,7 godziny na dobę względem wartości wyjściowej, a czas ON bez dyskinez wzrósł o 2,4 godziny [5].

W badaniu opublikowanym w czasopiśmie *Movement Disorders Clinical Practice* badano wpływ terapii foslewodopą/foskarbidopą na jakość snu oraz jej korelację z objawami motorycznymi i jakością życia u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Analiza została przeprowadzona post hoc z wykorzystaniem danych z badania klinicznego fazy III, w którym pacjenci otrzymywali ciągły wlew podskórny LD/LC. Ocena jakości snu została dokonana za pomocą skali skali PDSS-2 (ang. *Parkinson's Disease Sleep Scale-2*). Zbadano również korelację z jakością życia (PDQ-8), objawami motorycznymi (MDS-UPDRS część III) oraz czasem trwania fazy OFF i ON bez dyskinez. Badanie pozwoliło dowieść, że terapia prowadzi do istotnej poprawy jakości snu, co koreluje z redukcją objawów motorycznych, skróceniem czasu trwania fazy OFF oraz poprawą jakości życia [45].

W innym prospektywnym badaniu klinicznym również wykazano, że terapia poprawia jakość snu, redukując przerywany sen nocny oraz poprawiając subiektywne odczucia związane z nocnym wypoczynkiem [46]

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią foslewodopą/foskarbidopą są reakcje w miejscu infuzji. Może do nich należeć zapalenie tkanki

podskórnej, rumień i obrzęk, powstawanie guzków i ziarniniaków, a także nacieki neutrofilowe lub limfocytarne [47,48]. Zmianom towarzyszą fibroblasty oraz komórki jednojądrzaste. Badania histopatologiczne potwierdziły przewlekły charakter reakcji niepożądanych [47].

Uniknięcie przewlekłego charakteru zmian jest możliwe dzięki rotacji miejsc podskórnego podawania substancji, włączeniu miejscowego leczenia steroidowego oraz edukacji pacjenta. Połączenie tych elementów może mieć wpływ na poprawę komfortu pacjenta, lepszą tolerancję leczenia oraz zmniejszenie częstości rezygnacji z terapii [47].

Do działań niepożądanych zgłaszanych wśród pacjentów leczonych foslewodopą/foskarbidopą należą również zaburzenia nastroju, pogorszenie funkcji poznawczych oraz wystąpienie omamów u pacjentów z wcześniejszymi objawami neuropsychiatrycznymi. Z tego względu zaleca się szczególną ostrożność przy kwalifikowaniu pacjentów z istniejącym deficytem poznawczym lub przebytą psychozą [42].

Opisano przypadki powikłań mechanicznych, do których można zaliczyć masywną przepuklinę w miejscu infuzji. Przeniesienie miejsca podania leku z brzucha na kończyny pozwoliło na szybkie ustąpienie skutków ubocznych [49].

W porównaniu z innymi formami leczenia zaawansowanego Parkinsona – takimi jak głęboka stymulacja mózgu (DBS) czy dojelitowe żele lewodopy/karbidopy – foslewodopa/foskarbidopa wyróżnia się mniejszą inwazyjnością, brakiem konieczności leczenia inwazyjnego, możliwością łatwego zastosowania w warunkach domowych oraz stwierdzonym wyższym poziomem satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z korzystania z leku [50].

Tabela 2. Porównanie farmakoterapii foslewodopą/foskarbidopą, lewodopą/karbidopą w żelu dojelitowym, głębokiej stymulacji mózgu oraz apomorfiny [6, 25, 40, 41, 35]

Terapia	Mechanizm działania terapii	Sposób podania	Złożoność leczenia	Najczęstsze objawy niepożądane
foslewodopa/foskarbidopa	proleki	podskórna infuzja ciągła	niewymagana hospitalizacja	reakcje skórne
lewodopa/karbidopa w żelu dojelitowym	skojarzenie L-DOPy z karbidopą	przezskórna gastrostomia	wymagana endoskopia	infekcje
głęboka stymulacja mózgu	impulsy elektryczne w jądrach podstawy	chirurgiczna implantacja elektrod	operacja neurochirurgiczna	infekcje, krwawienie
apomorfina	pobudzenie receptora dopaminowego	infuzja podskórna	niewymagana hospitalizacja	nudności, sedacja, reakcje skórne

Z perspektywy klinicznej foslewodopa/foskarbidopa stanowi rozwiązanie pośrednie między leczeniem farmakologicznym a zabiegowym – o porównywalnej skuteczności wobec klasycznych form terapii i zbliżonym profilu działań niepożądanych, ale z znacząco niższym progiem inwazyjności [50].

PODSUMOWANIE

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych na świecie. Charakteryzuje się objawami motorycznymi (bradykineza, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa) oraz niemotorycznymi, do których należą zaburzenia nastroju, snu i funkcji autonomicznych. Pomimo szerokiego spektrum dostępnych terapii, w zaawansowanym stadium choroby pojawiają się istotne ograniczenia skuteczności leczenia, wśród których można wymienić fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Złotym standardem leczenia choroby Parkinsona od lat pozostaje lewodopa, jednak jej działanie zależy od stabilnego wchłaniania i obecności inhibitora dekarboksylazy. Tradycyjna doustna forma leku wiąże się z ograniczoną biodostępnością oraz koniecznością wielokrotnego dawkowania.

Nowatorskim rozwiązaniem w terapii zaawansowanej postaci choroby Parkinsona jest podskórna postać foslewodopy/foskarbidopy (ABBV-951), będąca rozpuszczalną w wodzie postacią proleku lewodopy i karbidopy. Umożliwia ona ciągłą, podskórną infuzję, zapewniając stabilne stężenie leku w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia fluktuacji ruchowych i poprawy jakości życia pacjentów. Stanowi alternatywę dla terapii dojelitowej oraz metod inwazyjnych, takich jak głęboka stymulacja mózgu. W publikowanych badaniach wykazano dobrą tolerancję, skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa foslewodopy/foskarbidopy. Choć najczęstszym działaniem niepożądanym są miejscowe reakcje skórne w miejscu infuzji, zachowanie odpowiednich środków ostrożności pozwala znacząco ograniczyć częstość ich wystąpienia.

Foslewodopa/foskarbidopa stanowi przełom w leczeniu zaawansowanego Parkinsona, oferując skuteczność zbliżoną do bardziej inwazyjnych metod, przy jednoczesnym zwiększeniu wygody i bezpieczeństwa terapii.

REFERENCJE

1. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385-397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42. doi:10.1111/ene.14108
3. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002
4. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port.* 2019;32(10):661-670. doi:10.20344/amp.11978
5. Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study [published correction appears in *Neurol Ther.* 2023 Dec;12(6):1959-1960. doi: 10.1007/s40120-023-00554-w.]. *Neurol Ther.* 2023;12(6):1937-1958. doi:10.1007/s40120-023-00533-1
6. Rosebraugh M, Liu W, Neenan M, Facheris MF. Foslevodopa/Foscarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(4):1695-1702. doi:10.3233/JPD-212813
7. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002
8. Surmeier D.J., Obeso J.A., Halliday G.M.: Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease, *Nature Reviews Neuroscience.*, 2017, 18, 101-113.
9. Recasens A., Dehay B., Bové J., Carballo-Carbajal I., Dovero S., Pérez-Villalba A., Fernagut P.O., Blesa J., Parent A., Perier C., Fariñas I., Obeso J.A., Bezard E., Vila M.: Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys, *Annals of Neurology*, 2014, 75, 351-362

10. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
11. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):337-350. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.014
12. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1006. Published 2021 Jun 30. doi:10.3390/genes12071006
13. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2008;15(s1):14-20. doi:https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
14. Meijer F JA, Goraj B, Bloem B R, Esselink R AJ. Clinical Application of Brain MRI in the Diagnostic Work-up of Parkinsonism. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(02):211–217. doi: 10.3233/JPD-150733. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Saunders-Pullman R, Raymond D, Ortega R A et al. International Genetic Testing and Counseling Practices for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2023;38(08):1527–1535. doi: 10.1002/mds.29442. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368–76.doi:10.1136/jnnp.2007.131045 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344392 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
17. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114(Pt 5):2283–301.
18. Greenland JC, Barker RA. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Table 1, The clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease, based on the Movement Disorder Society guidelines. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536715/table/Ch6-t0001/> doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch6

19. Jankovic J, Tan EK Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91:795-808.
20. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 (supl. 3): S494- S508.
21. Trenkwalder C , Kuoppamäki M , Vahteristo M , et al Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves "off" time in a randomized trial. *Neurology* 2019;92:e1487–96.doi:10.1212/WNL.00000000000007173 PubMedGoogle Scholar
22. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(3):255-269. doi:10.3233/JPD-130186
23. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ.* 2016 Nov 01;188(16):1157-1165. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
24. Gandhi KR, Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). *National Library of Medicine.* Published April 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>
25. Chaudhuri KR, Kovács N, Pontieri FE, et al. Levodopa Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: DUOGLOBE Final 3-Year Results. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(5):769-783. doi:10.3233/JPD-225105
26. Niemann N , Jankovic J Juvenile parkinsonism: differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;67:74–89. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.06.025 CrossRefPubMedGoogle Scholar
27. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care.* 2009;10(1):136-40. [PubMed] [Reference list]
28. Sofia A, Pinto M, José M, Carolina M. Parkinson's Disease and development of levodopa induced motor complications: Influence of baseline features and first medical approach. *Porto Biomedical Journal.* 2016;1(4):136-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.08.001>

29. Jarosław Sławek, Bogucki A, Dariusz Koziorowski, Rudzińska M. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2016;12(1):1-14. Accessed April 15, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/47208/36505
30. Lees A., Turner K. Apomorphine for Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2002; 2: 280-286.
31. Menon R., Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1941-1950.
32. Harder S., Baas H., Demisch L., et al. Dose response and concentration response relationship of apomorphine in patients with Parkinson's disease and end-of-dose akinesia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 355-362.
33. Hofstee D.J., Neef C., van Laar T., et al. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease: plasma and cerebrospinal fluid levels in relation to motor responses. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 45-52
34. Verhagen M.L., Locatelli E.R., Bravi D., et al. Apomorphine responses in Parkinson's disease and pathogenesis of motor complications. *Neurology* 1997; 48: 369-372.
35. Colzi A., Turner K., Lees A.J. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576.
36. Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona - kliniczne i techniczne aspekty leczenia. www.mp.pl. <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/159336>
37. Krishnan S, Pisharady KK, Divya KP, Shetty K, Kishore A. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S90-S101. doi:10.4103/0028-3886.226438
38. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*. 2000;84(1):570-574. doi:10.1152/jn.2000.84.1.570

39. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India*. 2019;67(4):968. doi:<https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>
40. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68(2):165. doi:10.1001/archneurol.2010.260
41. Olson M, Shill HA, Ponce FA, Aslam S. Deep brain stimulation in PD: risk of complications, morbidity, and hospitalizations: a systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15. doi:<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1258190>
42. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2023 Mar;22(3):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00048-0.]. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1099-1109. doi:10.1016/S1474-4422(22)00400-8
43. Savaryn JP, Smith RL, Rosebraugh M, et al. Metabolite profiling of foslevodopa/foscarbidopa in plasma of healthy human participants by LC-HRMS indicates no major differences compared to administration of levodopa/carbidopa intestinal gel. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12(2):e1190. doi:10.1002/prp2.1190
44. Rosebraugh M, Neenan M, Facheris M. Comparability of Foslevodopa/Foscarbidopa Pharmacokinetics in Healthy Asian and White Participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. Published online November 16, 2022. doi:<https://doi.org/10.1002/cpdd.1201>
45. Chaudhuri KR, Facheris MF, Bergmans B, et al. Improved Sleep Correlates with Improved Quality of Life and Motor Symptoms with Foslevodopa/Foscarbidopa. *Mov Disord Clin Pract*. 2024;11(7):861-866. doi:10.1002/mdc3.14018
46. Sakuramoto H, Fujita H, Ogaki K, Suzuki K. A patient with Parkinson's disease whose sleep status improved after the introduction of continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion. *Clin Park Relat Disord*. 2024;11:100292. Published 2024 Dec 2. doi:10.1016/j.prdoa.2024.100292

47. Mendes-Bastos P, Simoes RM. Algorithm for managing infusion site adverse events caused by subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa and other device-aided therapies for advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Published online October 28, 2024. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107185
48. Yoshihara N, Nishikawa N, Watanabe R, Hattori N. Skin Inflammatory Reactions in Patients with Continuous Subcutaneous Injection of Foslevodopa-Foscarbidopa Hydrate: Histopathology. *Mov Disord*. 2025;40(2):378-379. doi:10.1002/mds.30069
49. Telarović S, Čondić Jurjević L. Subcutaneous administration of foslevodopa/foscarbidopa (PRODUODOPA®) in arm and thigh due to giant epigastric hernia: a case report. *Neurol Sci*. Published online December 18, 2024. doi:10.1007/s10072-024-07928-4
50. Fung VSC, Aldred J, Arroyo MP, et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease: Considerations for initiation and maintenance. *Clin Park Relat Disord*. 2024;10:100239. Published 2024 Feb 10. doi:10.1016/j.prdoa.2024.100239

LECANEMAB - INNOWACYJNY LEK W TERAPII CHOROBY ALZHEIMERA

**Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska,
Wiktoria Ignacy, Monika Głapińska**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba Alzheimer'a to neurodegeneracyjna choroba prowadząca do postępującego otępienia, której występowanie rośnie w związku ze starzejącym się społeczeństwem. W ostatnich latach rozwój terapii przeciw amyloidowi β ($A\beta$) stał się kluczowym kierunkiem badań, a popularność zyskały przeciwciała monoklonalne drugiej generacji takie jak aducanumab czy lecanemab. Lecanemab (BAN2401) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które selektywnie wiąże się z protofibrilami, oligomerami oraz nierozpuszczalnymi fibrilami amyloidu β . Badania kliniczne wykazały, że lecanemab spowalnia postęp choroby w jej wczesnym stadium, poprawiając funkcje poznawcze i zmniejszając obciążenie amyloidem w mózgu. Pomimo wysokich kosztów terapii oraz utrudnionej dostępności lecanemab stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, szczególnie wśród pacjentów z wczesnym stadium AD, oferując nadzieję na poprawę jakości życia i funkcji poznawczych.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimer'a, Lecanemab, przeciwciało monoklonalne

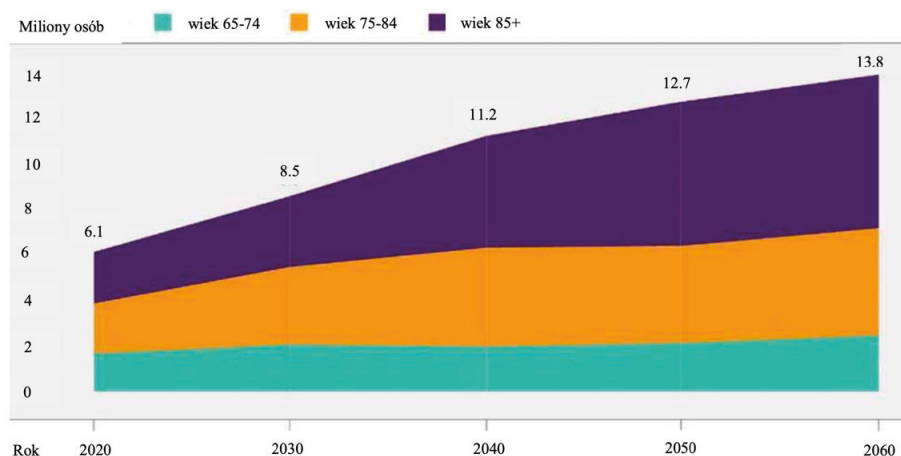
Abstract: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder leading to progressive dementia, and its prevalence is increasing due to an aging population. In recent years, the development of therapies targeting amyloid β ($A\beta$) has become a key research focus, with monoclonal antibodies of the second generation, such as aducanumab and lecanemab, gaining popularity. Lecanemab (BAN2401) is a humanized monoclonal IgG1 antibody that selectively binds to protofibrils, oligomers, and insoluble fibrils of amyloid β . Clinical studies have shown that lecanemab slows disease progression in its early stages, improving cognitive functions and reducing amyloid burden in the brain. Despite the high cost of therapy and limited accessibility, lecanemab represents a promising therapeutic option, particularly for patients in the early stages of Alzheimer's disease, offering hope for improved quality of life and cognitive function.

Keywords: Alzheimer's disease, Lecanemab, monoclonal antibody

WSTĘP

Choroba Alzheimer (ang. *Alzheimer disease* AD) została po raz pierwszy opisana w 1906 roku przez Aloisa Alzheimera na podstawie przypadku 51-letniej pacjentki Auguste Deter, u której wystąpiły zaburzenia poznawcze, dezorientacja oraz zmiany zachowania. Pośmiertna analiza wykazała rozlany zanik mózgu oraz zmiany w korze mózgowej [1]. Opisyane przez Alzheimera zmiany nie zostały jednak rozpoznane do lat 80. XX wieku, kiedy zidentyfikowano je jako dwie główne komponenty patogenezы AD – blaszki β -amyloidu (ang. *beta amyloid* A β) oraz hiperfosforylowane białko Tau w splątkach neurofibrylarnych [2].

Obecnie szacuje się, że zapadalność na AD wzrośnie w ciągu najbliższych dekad, aż do 152 milionów przypadków do połowy XXI wieku, ze szczególnym wzrostem wśród mieszkańców państw o niskim i średnim poziomie dochodów [3]. Według danych zawartych w 2024 Alzheimer's disease facts and figures, w samych Stanach Zjednoczonych liczba chorych wśród osób powyżej 65 r.ż. wzrośnie z 6,9 miliona do 13,8 milionów do 2060 roku (rycina 1.) [4].



Rycina 1. Prognozowana liczba osób powyżej 65 r.ż. z chorobą Alzheimera w populacji Stanów Zjednoczonych [5]

PATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA

Zmiany patologiczne w AD dotyczą głównie hipokampa, ciała migdałowego, kory śródwęchowej oraz asocjacyjnych obszarów kory czołowej, skroniowej i ciemieniowej, a także struktur podkorowych, takich jak jądro grzbietowe szwu,

miejsce sinawe i jądro podstawne [6]. Choroba charakteryzuje się utratą neuronów, zanikami kory, odkładaniem się blaszek amyloidowych i splątków neurofibrylanych. Rozmieszczenie oraz stopień splątków neurofibrylarnych silniej korelują z nasileniem otępienia u pacjenta, natomiast akumulacja białka tau jest ściśle powiązana z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjenta [7]. Uważa się, że patologiczne zmiany strukturalne rozpoczynają się ponad 20 lat przed pojawieniem się symptomów klinicznych [4].

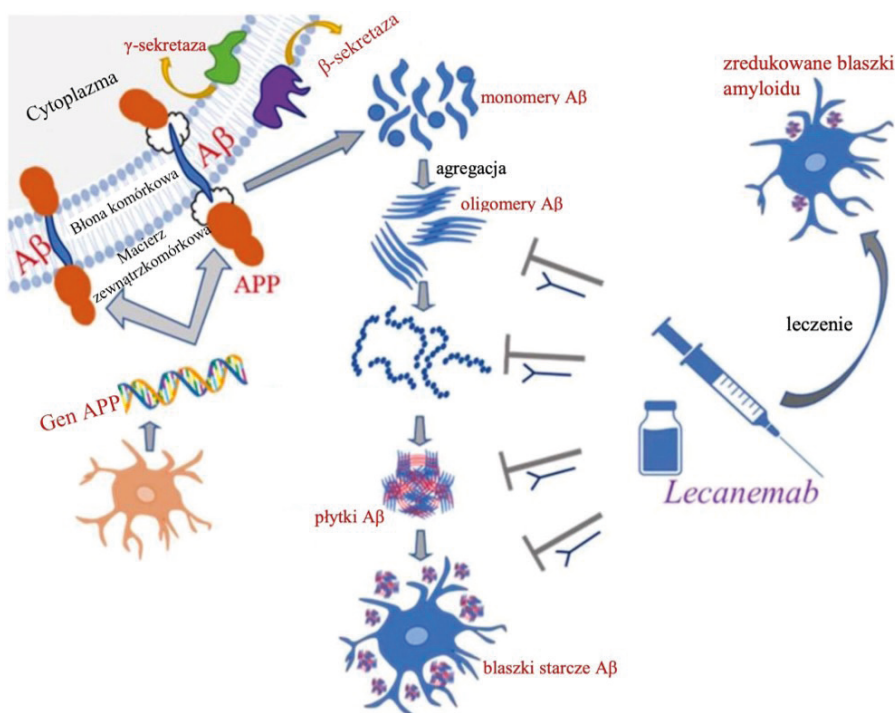
DOSTĘPNE LECZENIE

Obecnie dostępne leki na chorobę Alzheimera mają charakter objawowy, ponieważ opóźniają postęp objawów poznawczych i zaburzeń zachowania. Na rynku dostępne są cztery leki: donepezyl, memantyna, galantamina i rywastygmina podawane doustnie lub drogą transdermalną. Powyższe preparaty należą do dwóch grup: inhibitorów acetylocholinoesterazy oraz antagonistów receptorów NMDA (glutaminergicznych) [8,9]. Inhibitory acetylocholinoesterazy zwiększają poziom acetylocholiny, neuroprzekąznika odpowiedzialnego za przekazywanie informacji w mózgu, co pomaga w poprawie funkcji poznawczych. Z kolei leki przeciwlutaminergiczne, regulują poziom glutaminianu, który wpływa na procesy uczenia się i pamięci, natomiast jego nadmiar może prowadzić do uszkodzenia neuronów. Terapie prowadzone powyższymi preparatami pomagają spowolnić postęp choroby, ustabilizować funkcje poznawcze i kontrolować zaburzenia zachowania, co poprawia jakość życia pacjentów i ich opiekunów [10]. Ostatnie doniesienia z badań biomarkerów, histopatologicznych oraz genetycznych wskazują na kluczową rolę amyloidu β ($A\beta$) w patogenezie oraz inicjacji kaskady zmian patologicznych zachodzących w mózgowiu [11]. W związku z powyższym na przestrzeni ostatnich dekad szczególnie rozwijane są strategie terapeutyczne ukierunkowane na usuwanie złogów $A\beta$ i stanowią fundament rozwoju terapii modyfikujących przebieg choroby [12-13]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* FDA) zatwierdziła trzy przeciwciała monoklonalne przeciwko $A\beta$ (ang. *anti- $A\beta$ monoclonal antibodies* anti- $A\beta$ mAbs) – aducanumab, lecanemab oraz donanemab – ze względu na ich zdolność do spowalniania pogorszenia funkcji poznawczych i funkcjonalnych u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera [14]. Aducanumab i lecanemab należą do drugiej generacji anti- $A\beta$ mAbs, która wykazuje lepsze właściwości farmakokinetyczne oraz większą selektywność wobec oligomerów $A\beta$ w porównaniu do nierozpuszczalnych włókien czy płytek [15]. Z kolei Donanemab

wykazuje selektywne wiązanie z epitopem A β obecnym w nierozpuszczalnych płytkach, bez interakcji z rozpuszczalnymi formami A β [16].

LECANEMAB

Lecanemab (BAN2401) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się, z wysokim powinowactwem z protofibrilami, oligomerami oraz jednocześnie wykazuje aktywność przeciwko nierozpuszczalnym fibrylom (rycina 2.) [17-18]. Protofibryle to duże, rozpuszczalne agregaty A β , które powodują neurotoksyczność przez zakłócanie układów elektrofizjologicznych uczestniczących w mechanizmie pamięci [19]. Selektywność oraz skuteczność lecanemabu wobec usuwania protofibryli i oligomerów, sprawiła, że jest on najskuteczniejszym przedstawicielem anti-A β mAbs. BAN2401 wiąże małe protofibryle A β ze 100 razy wyższym powinowactwem niż aducanumab, a duże protofibryle z 25 razy wyższym, przy mniejszym powinowactwie do monomerów [12].



Rycina 2. Mechanizm działania - Lecanemab [17]

BADANIA KLINICZNE

W badaniu klinicznym fazy 1 przede wszystkim sprawdzono bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę lecanemabu u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią AD. Uzyskane wyniki wskazywały na dobre rokowania względem przeciwciała oraz wykazały, że było dobrze tolerowane we wszystkich testowanych dawkach, jednak maksymalna dawka nie została osiągnięta ani przy pojedynczym, ani przy wielokrotnym podaniu. Wyniki uzyskane w tej fazie badań stanowiły fundament dla rozpoczęcia 18-miesięcznej fazy 2b, która miała na celu ocenę skuteczności leku u pacjentów we wczesnym stadium AD [20-21]. Przeprowadzono 18-miesięczne, wieloośrodkowe badanie w oparciu o technikę próby podwójnie ślepej, z grupą badaną pacjentów w wieku od 50-90 lat we wczesnym stadium AD z potwierdzoną obecnością amyloidu w obrazowaniu emisyjnej tomografii pozytonowej (ang. *positron emission tomography* PET) oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Zastosowano statystykę bayesowską, która zwiększyła efektywność analizowanych danych i zmaksymalizowała efektywność badania [22]. Pod uwagę brano kilka wersji dawkowania preparatu: (2,5 mg/kg co dwa tygodnie, 5 mg/kg co miesiąc, 5 mg/kg co dwa tygodnie, 10 mg/kg co miesiąc, 10 mg/kg co dwa tygodnie). Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy uczestnicy badania otrzymywali infuzje co dwa tygodnie, otrzymując placebo lub lecanemab. Po analizach zidentyfikowano najbardziej efektywną dawkę (ED90) BAN2401 w oparciu o wskaźnik ADCOMS (ang. *Alzheimer's Disease Composite Clinical Score*), która wyniosła 10 mg/kg co dwa tygodnie. Dowiedziano również, że lek redukuje ilość amyloidu w mózgu oraz spowolnia pogarszanie funkcji poznawczych w sposób zależny od dawki. Efekty potwierdzono w badaniu PET oraz wynikami biomarkerów z płynu mózgowo-rdzeniowego [21]. Dane zebrane z fazy 2b badań klinicznych lecanemabu, następnie zostały użyte w celu ewaluacji aspektów bezpieczeństwa i skuteczności leku u grupy pacjentów z wczesnym stadium choroby Alzheimera [21]. Faza 3 badań (Clarity AD) została skonstruowana identycznie jak faza 2b, a grupę badaną również stanowili pacjenci w wieku 50-90 we wczesnym stadium choroby. Chorych podzielono na dwie grupy w stosunku 1:1, jedna grupa otrzymywała dożylnie lecanemab (10 mg na kilogram masy ciała co dwa tygodnie), natomiast druga placebo. Głównie oceniano zmianę wyniku w skali klinicznej oceny stopnia otępienia (ang. *Clinical Dementia Rating Scale* CDR) [23], skali ADCOMS, skali oceny

choroby Alzheimer'a (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Scale* ADAS), skali codziennego życia (ang. *Activities of Daily Living* ADL) oraz porównano wyniki obrazowania PET. Zmiana od wartości początkowej po 18-miesięcznej terapii w ramach fazy 3 była korzystniejsza po stosowaniu lcanemabu w porównaniu do przyjmowanego placebo. Po zastosowanym leczeniu średni poziom amyloidu wyniósł 22,99 centyloidów (CL) w grupie leczonej BAN2401 co plasuje się poniżej progu obecności blaszek amyloidowych w mózgu wynoszącego 30 centyloidów. Wykazano także umiarkowanie mniejsze pogorszenie wyników w skalach wykorzystywanych do pomiarów funkcji poznawczych w AD. W celu dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa lcanemabu konieczne jest przeprowadzenie dalszych, długoterminowych badań [24].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ORAZ INTERAKCJE

Lcanemab był dobrze tolerowany w wielu badaniach klinicznych, jednak częściej niż placebo powodował reakcje po infuzji, zmiany neuroobrazowe związane z amyloidem (ang. *amyloid-related imaging abnormalities* ARIA) z krwawieniami mózgowymi ARIA-H, z obrzękiem naczyniowym ARIA-E, bóle głowy, upadki i inne (tabela 1.)[25]. Zjawiska ARIA są obrazowymi manifestacjami neurotoksyczności związanej z immunoterapią przeciwoamyloidową i obejmują zmiany widoczne w rezonansie magnetycznym (MRI), w tym obrzęk naczyniopochodny oraz krwawienia. Występowanie ARIA jest silnie powiązane z obecnością angiopatii amyloidowej oraz genotypem APOE ε4 – w szczególności u homozygot [26]. Z uwagi na ryzyko powikłań krwotocznych, istnieją istotne przeciwwskazania do stosowania lcanemabu u niektórych pacjentów. Do grupy wykluczonej z terapii należą osoby stosujące leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, heparynę, doustne leki przeciwzakrzepowe nowej generacji (ang. *novel oral anticoagulants* NOAC) – dabigatran, apiksaban, rywaroksaban), wymagające leczenia trombolitycznego oraz osoby z zaburzeniami krzepnięcia [27]. Wykazano, że jednoczesne stosowanie lcanemabu i terapii trombolitycznej może prowadzić do ciężkich, wieloogniskowych krwotoków mózgowych, a nawet śmierci. Pacjenci przyjmujący leki przeciwkrwotoczne, w tym kwas acetylosalicylowy (do 325 mg/dobę), mogą być kwalifikowani do terapii lcanemabem, jednak konieczna jest ostrożność, zwłaszcza u osób z genotypem APOE ε4/ε4. Monitorowanie terapii lcanemabem powinno koncentrować się na wczesnym wykrywaniu ARIA za pomocą badań obrazowych oraz odpowiednim prowadzeniu pacjentów w celu minimalizacji ryzyka zaostrzeń tych objawów [28].

Tabela 1. Działania niepożądane obserwowane w badaniu Clarity AD (częstość > 10%), [opracowanie własne], [24]

Placebo	Lecanemab	
7,4%	26,4%	Reakcje poinfuzyjne
8,1%	11,1%	Ból głowy
9,6%	10,4%	Upadki
7,7%	14%	ARIA
1,7%	12,6%	ARIA-E
9,0%	17,3%	ARIA-H
5,8%	6,7%	Ból pleców
6,9%	5,9%	Ból stawów

SCHEMAT DAWKOWANIA I PODAWANIA LECANEMABU

Lecanemab jest podawany dożylnie co dwa tygodnie w dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta – wynosi ona 10 mg/kg masy ciała [29]. Lek nie wymaga stopniowego zwiększania dawki (titracji). Preparat dostępny jest w postaci fiołki zawierającej 500mg/5ml lub 200mg/2ml (stężenie 100 mg/ml). Bezpośrednio przed podaniem, lek rozcieńcza się w 250 ml roztworu chlorku sodu 0,9% i podaje przez linię dożylną wyposażoną w końcowy filtr o niskim powinowactwie do białek i średnicy porów 0,2 μ . Czas trwania infuzji wynosi około 1 godziny. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji poinfuzyjnych, pacjent powinien być obserwowany przez 3 godziny po pierwszym podaniu, a następnie w razie pojawienia się jakichkolwiek reakcji niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane, czas obserwacji może zostać skrócony do 2 godzin po drugiej i trzeciej infuzji, a następnie do 30 minut po kolejnych dawkach. W przypadku pominięcia planowanej infuzji, należy podać kolejną dawkę możliwie jak najszybciej i kontynuować leczenie w cyklu co 2 tygodnie [28]. W 2022 roku została zaproponowana również podskórna formuła podaży lecanemabu, która obecnie jest testowana w badaniach klinicznych 3 fazy [30].

DYSKUSJA

W ostatnich dekadach nastąpił istotny postęp w opracowywaniu terapii przeciwko chorobie Alzheimer, zwłaszcza w zakresie przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na różne formy amyloidu β [31]. Doprowadziło to do

powstania tzw. przeciwciał drugiej generacji, które wykazały obiecujące wyniki w badaniach klinicznych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w badaniach późnych faz takich jak badanie fazy 2b (Study 201) oraz 3 fazy (Clarity AD). Lecanemab, humanizowane przeciwciało selektywnie wiążące protofibryle A β , odznacza się szybkim i skutecznym usuwaniem A β z mózgu, co koreluje z klinicznym spowolnieniem postępu choroby [21]. W odróżnieniu od adukanumabu, który pomimo dopuszczenia przez FDA w 2021 roku nie znalazł szerokiego zastosowania, lecanemab wykazuje lepsze wyniki skuteczności oraz potencjalnie niższe ryzyko wystąpienia ARIA dzięki specyficzności swojego działania. W lipcu 2022 roku FDA przyjęła wniosek o rejestrację leku w trybie przyspieszonym i nadała mu priorytetowy tryb oceny, z planowanym terminem decyzji na styczeń 2023 roku [32]. Taka decyzja ze strony FDA wzbudziła wiele kontrowersji wśród ekspertów, głównie ze względu na wątpliwości dotyczące skuteczności leku, bezpieczeństwa, wysokich kosztów terapii (ok. 26 500 USD rocznie plus koszty infuzji i monitorowania) oraz konieczności wykonywania testów genetycznych i monitorowania działań niepożądanych [33]. Stosowanie lecanemabu wiąże się także z wieloma wyzwaniami np. brakiem jasnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do terapii, co opóźnia dostęp do leczenia, ograniczoną liczbą ośrodków specjalistycznych prowadzących infuzje, koniecznością wykonania badań genetycznych (APOE- ϵ 4) czy czasochłonnością [34]. W lipcu 2024 roku Europejska Agencja Leków (EMA) odmówiła dopuszczenia leku do obrotu [35]. Decyzje umotywowano stwierdzeniem, że korzyści kliniczne lecanemabu nie równoważą ryzyka działań niepożądanych ze szczególnym uwzględnieniem występowania ARIA [36]. Jednakże po ponownej analizie pierwotnej opinii, w listopadzie 2024 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP) pozwolił na dopuszczenie przeciwciała do obrotu w leczeniu łagodnych zaburzeń poznawczych lub łagodnej postaci otępienia w przebiegu choroby Alzheimera (wczesne stadium AD) u pacjentów posiadających maksymalnie jedną kopię genu ApoE- ϵ 4, ponieważ ryzyko wystąpienia ARIA w tej grupie jest mniejsze [37]. Obecnie lecanemab jest zatwierdzony w USA, Japonii, Chinach, Korei Południowej, Hongkongu, Izraelu, Zjednoczonych Emiratach Arabskich i Wielkiej Brytanii, a wprowadzony na rynek w trzech pierwszych krajach [38]. Pomimo trudności, opracowanie wytycznych stosowania i krajowych rekomendacji może pomóc w szerszym wdrożeniu terapii, natomiast dla wielu pacjentów z AD oraz ich opiekunów, lecanemab stanowi nadzieję na poprawę funkcji poznawczych i jakości życia [39,40].

PODSUMOWANIE

Choroba Alzheimera stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny, ze względu na rosnącą liczbę zachorowań, szczególnie w starzejących się społeczeństwach oraz w krajach o niskim i średnim dochodzie. Trwający przez ostatnie lata postęp w zrozumieniu patogenezy AD, zwłaszcza roli β -amyloidu, umożliwił rozwój terapii modyfikujących przebieg choroby i rozpoczęcie leczenia o innym ukierunkowaniu niż dotychczas dostępne preparaty. Lecanemab, jako przeciwciało monoklonalne drugiej generacji oddziałujące na protofibryle amyloidu β , wykazuje wysoką skuteczność w redukcji złogów A β oraz spowolnieniu postępu otępienia u pacjentów w wczesnym stadium AD. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych fazy 2b i 3. Terapia lekiem wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności zmian neuroobrazowych typu ARIA, co wymaga starannej kwalifikacji pacjentów oraz ścisłego monitorowania w trakcie leczenia. Mimo warunkowego dopuszczenia lecanemabu przez FDA, lek nadal wymaga dalszych badań, które umożliwią dokładniejszą ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Konieczne jest także opracowanie precyzyjnych kryteriów diagnostycznych i terapeutycznych oraz długoterminowych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność leku.

REFERENCJE

1. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248(3):111-122. doi:10.1007/s004060050027
2. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(13):4913-4917. doi:10.1073/pnas.83.13.4913
3. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The epidemiology of Alzheimer's disease: modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313-321. doi:10.14283/jpad.2021.15
4. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-3821. doi:10.1002/alz.13809

5. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement.* 2021;17(12):1966-1975. doi:10.1002/alz.12362
6. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2):195-203. doi:10.1016/j.pharep.2014.09.004
7. Thakur AK, Kamboj P, Goswami K, Ahuja K. Pathophysiology and management of Alzheimer's disease: an overview. *J Anal Pharm Res.* 2018;7(2):00230. doi:10.15406/japlr.2018.07.00230
8. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond).* 2016;16(3):247-253. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-247
9. Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Semin Neurol.* 2019;39(2):227-240. doi:10.1055/s-0039-1678581
10. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13954. doi:10.3390/ijms232213954
11. Lee SJC, Nam E, Lee HJ, Savelieff MG, Lim MH. Towards an understanding of amyloid- β oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem Soc Rev.* 2017;46(2):310-323. doi:10.1039/C6CS00731H
12. Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32(2):89-94. doi:10.1080/13543784.2023.2178414
13. Golde TE. Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: more questions than answers. *Neurotherapeutics.* 2022;19(1):209-227. doi:10.1007/s13311-022-01201-2
14. Song C, Shi J, Zhang P, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener.* 2022;11(1):18. doi:10.1186/s40035-022-00292-3

15. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer’s disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):95. doi:10.1186/s13195-020-00663-w
16. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691-1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708
17. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer’s disease: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2023;37:03946320231209839. doi:10.1177/03946320231209839
18. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab—binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer’s disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):195-206. doi:10.1007/s13311-022-01308-6
19. Lord A, Gumucio A, Englund H, et al. An amyloid-beta protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2009;36(3):425-434. doi:10.1016/j.nbd.2009.08.007
20. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401—a clinical study in Alzheimer’s disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):14. doi:10.1186/s13195-016-0181-2
21. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8
22. Satlin A, Wang J, Logovinsky V, et al. Design of a Bayesian adaptive phase 2 proof-of-concept trial for BAN2401, a putative disease-modifying monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2016;2(1):1-12. doi:10.1016/j.trci.2016.01.001

23. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-2414. doi:10.1212/WNL.43.11.2412-a
24. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
25. Honig LS, Sabbagh MN, Van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):105. doi:10.1186/s13195-024-01441-8
26. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414-4424. doi:10.1093/brain/awad188
27. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Engl J Med*. 2023;388(5):478-479. doi:10.1056/NEJMc2215148
28. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-377. doi:10.14283/jpad.2023.30
29. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):191. doi:10.1186/s13195-022-01124-2
30. Eisai Inc. Eisai presents new findings on lecanemab's investigational subcutaneous formulation and modeling simulation of APOE4 genotype on ARIA-E incidence at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2022. Published 2022. Accessed September 8, 2022. <https://www.eisai.com/news/2022/news202260.html>
31. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2015;129(2):183-206. doi:10.1007/s00401-015-1386-3
32. Eisai Inc. Eisai to present the latest lecanemab data, including ARIA-E and subcutaneous formulation, and other Alzheimer's disease research at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC)

2022. Published 2022. Accessed September 8, 2022. <https://www.prnewswire.com/news-releases/eisai-to-present-the-latest-lecanemabdata-including-aria-e-and-subcutaneous-formulation-and-other-alzheimers-disease-research-at-thealzheimers-association-international-conference-aaic-2022-301592702.html>
33. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs Context*. 2021;10:2021-7-3. doi:10.7573/dic.2021-7-3
 34. Beshir SA, Hussain N, Menon VB, et al. Advancements and challenges in anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Int J Alzheimers Dis*. 2024;2024:2052142. doi:10.1155/2024/2052142
 35. Mahase E. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ*. 2024;386:q1692. doi:10.1136/bmj.q1692
 36. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 22–25 July 2024. Published July 26, 2024. Accessed December 15, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinalproducts-human-use-chmp-22-25-july-2024#negative-recommendation-on-new-medicine-68843>
 37. European Medicines Agency. Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer's disease. Published December 15, 2024. Accessed December 15, 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recom](https://www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease)
 38. mended-treatment-early-alzheimers-disease
 39. Eisai Co., Ltd. Update on regulatory review of lecanemab for early Alzheimer's disease in Australia. Published January 23, 2025. Accessed January 23, 2025. <https://www.eisai.com/news/2024/news202476.html>
 40. Park KH, Kim GH, Kim CH, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations by Korean Dementia Association. *Dement Neurocogn Disord*. 2024;23(4):165-187. doi:10.12779/dnd.2024.23.4.165
 41. Tampi RR. Lecanemab for mild Alzheimer disease – is there a way forward? *Drugs Context*. 2025;14:1-6. doi:10.7573/dic.2024-12-2

ZASTOSOWANIE BAKLOFENU JAKO ALTERNATYWNEGO LEKU W TERAPII CHOROBY LOKOMOCYJNEJ

Wojciech Wysocki, Adrianna Sobolewska,
Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Patryk Walocho

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba lokomocyjna należy do powszechnych przypadłości powodowanych przez rozbieżność między bodźcami wizualnymi, przedsionkowymi oraz proprioceptywnymi podczas korzystania ze środków transportu. Klasyczne podejście w jej leczeniu bazuje na działaniu przeciwwymiotnym, powodowanym represją ośrodkowego układu nerwowego, a przez to i naturalnych odruchów obronnych, uzyskiwanym poprzez podanie I generacji leków przeciwhistaminowych, antagonistów receptorów dopaminowych lub serotoninowych oraz antagonistów wapnia. U dzieci, za korzystnie działający, uważany jest także wyciąg z imbiru. Choć zwykle skuteczne, powyższe metody wiążą się z określonymi skutkami ubocznymi i interakcjami z innymi lekami. Odmienne sposoby leczenia oparte na baklofenie może być cenną alternatywą dla wcześniejszych leków. Standardowo stosowany spazmolitycznie, baklofen stanowi pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Zmniejsza on napięcie mięśni szkieletowych poprzez hamowanie odruchów mono- i polisynaptycznych z rdzenia kręgowego. Jako agonista receptora GABA_B, baklofen (w dawce poniżej terapeutycznej dla uzyskania efektu spazmolitycznego) wydaje się być w stanie ograniczyć percepcję słabych pobudzeń odruchu przedsionkowo-ocznego, odpowiedzialnego m.in. za powstawanie objawów choroby lokomocyjnej. Powinno to złagodzić jej objawy i stanowić odmienne podejście terapeutyczne, zalecane pacjentom opornym lub z przeciwwskazaniami do stosowania terapii klasycznej. Celem niniejszej pracy jest scharakteryzowanie baklofenu jako skutecznej alternatywy w leczeniu ww. dolegliwości.

Słowa kluczowe: baclofenum, baklofen, choroba lokomocyjna, terapia alternatywna

Abstract: Motion sickness is a common disease caused by discrepancy between visual, vestibular and proprioceptive stimuli during use of means of transportation. Classical approach is based on antiemetic effect caused by repression of central nervous system and so natural defensive mechanisms induced by first-generation antihistaminic medicines, dopamine- or serotonin-receptor antagonists and calcium antagonists. In children, usage of Zingiber (ginger) extracts is thought to

be effective. Although generally effective, these drugs are associated with specific side-effects and interaction rates. Variant line of treatment based on baclofenum may be a valuable alternative to classical drugs. Typically administered as spasmolytic drug, baclofen is a gamma-aminobutyric acid (GABA) derivate. It reduces myotonus by suppression of mono- and polysynaptic spinal reflexes. As a GABA_B agonist (below the dosage as for spasmolytic effect), it appears to be able to attenuate the perception of low-intensity activations of the vestibulo-ocular reflex. Among others, that reflex is responsible for the induction of symptoms of motion sickness. Such a course of treatment should help in reducing severity of associated complaints and form a distinct therapeutic scheme suitable for resistant patients or those with medical contraindications to classical treatment.

Keywords: alternative therapy, baclofen, baclofenum, motion sickness

WPROWADZENIE

Choroba lokomocyjna, inaczej kinetoza, postrzegana jest raczej jako fizjologiczna odpowiedź organizmu (w postaci zawrotów głowy), na nietypowe, sprzeczne bodźce rejestrowane zmysłami człowieka, niż jako zwyczajnie definiowana choroba [1]. Wywołują ją określone typy ruchu ciała lub otoczenia względem ciała, takie jak ruch terenu widoczny za szybami podczas korzystania z pojazdów mechanicznych, odczuwane wówczas przez organizm przyspieszenie i przeciążenia pomimo nieruchomej postawy ciała lub nasilone, przeczące sobie pobudzenia przesyłane z narządu wzroku i równowagi [2]. Zarówno ludzie, jak i zwierzęta, posiadające dostatecznie rozwinięty narząd przedsionkowy mogą doświadczyć objawów choroby lokomocyjnej, jeśli nasilenie i typ prowokacji zmysłowej będzie wystarczający [3, 4]. Organizmy, które nie wykształciły błędnika, nie doświadczają tych objawów [5].

Najsilniej dokuczającymi, a zarazem – typowymi, objawami tej przypadłości są mdłości, torsje, błądź powłok i zimne poty. Towarzyszyć im mogą hiperwentylacja, ziewanie, wzdęcia, bóle głowy i senność [1].

Wyjątkowo podatne są na nią dzieci między drugim a dwunastym rokiem życia. Po pięćdziesiątym roku życia występowanie objawów kinetozy jest bardzo rzadkie [6]. Warto też zauważyć, że 45% badanych pacjentów z potwierdzoną chorobą lokomocyjną wykazała pozytywną reakcję na podane im, eksperymentalnie, placebo, dlatego czynniki psychologiczne również wydają się odgrywać zauważalną rolę w jej patogenezie [7, 8].

Ludzie, w toku ewolucji, wykształcili zdolność utrzymania zborności wzroku i równowagi podczas ruchu głowy i całego ciała. Możliwe jest dzięki, kolejno, odruchowi przedsionkowo-ocznemu, odruchom przedsionkowo-rdzeniowym i integracji bodźców wzrokowych, przedsionkowych oraz proprioceptywnych

w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Bodźce te analizowane są w następujących strukturach: tworze siatkowatym, układzie pozapiramidowym, mózdku i odpowiednich polach kory mózgowej [1].

Wyspecjalizowanym do tego celu, narządem jest błędnik zlokalizowany w uchu wewnętrznym. Składa się on z części błoniastej obejmującej woreczek i łagiewkę oraz cztery kanały: trzy przewody półkoliste i przewód ślimakowy. Drugą część, okrywającą błędnik błoniasty, stanowi błędnik kostny – złożony z przedsionka, ślimaka i kanałów półkolistych. Część błoniasta wypełniona jest śródchłonką, a część kostną wypełnia przychłonka [9].

MECHANIZM POWSTAWANIA CHOROBY LOKOMOCYJNEJ

Obecnie uważa się, że kinetoza powstaje w wyniku sprzecznych informacji przetwarzanych w ramach wieloelementowego układu zmysłów i ośrodków nerwowych, którego funkcją jest określanie i wzajemne odnoszenie względem siebie ruchu jednostki i jej otoczenia [10, 11]. Zgodnie z tą teorią za objawy odpowiada niezgodność sensoryczna powstała w mózgu na skutek sprzecznych bodźców dotyczących ruchu ciała z receptorów wzorkowych, przedsionkowych i czucia głębokiego [1, 12].

Niezgodność ta powstaje najczęściej w wyniku dwóch typów konfliktu, tj. pierwszego, czyli między sygnałami wzrokowymi i błędnikowymi lub głębokimi albo drugiego – gdy niezgodność odczuć powstaje w samym błędniku, poprzez wywołaną różnicę pobudeń w obrębie woreczka i łagiewki (ruchy poziome i pionowe) oraz w kanałach półkolistych (przyspieszenie kątowe w trzech płaszczyznach). Dodatkowo w każdym z tych dwóch typów można wyróżnić po trzy kolejne warianty, co obrazuje poniższa tabela [12, 13].

Tabela 1. Typy konfliktów sensorycznych mogących wywołać chorobę lokomocyjną [13]

	Typ 1 Sprzeczność bodźców wzrokowych (A) i błędnikowych/czucia głębokiego (B)	Typ 2 Sprzeczność między sygnałami z kanałów półkolistych (A) i łagiewki/woreczka (B)
Wariant 1 Jednoczesne sprzeczne lub nieskorelowane sygnały A i B	• Patrzywanie na fale z pokładu statku • Patrzywanie przez boczne/tylne okno poruszającego się pojazdu • Ruchy głowy podczas używania urządzeń optycznych zniekształcających obraz	• Ruchy głowy wokół innej osi niż oś obrotu całego ciała (tzw. bodziec <i>cross-coupled/coriolis</i>) • Oscylacje niskoczęstotliwościowe (0,1–0,3 Hz)

	Typ 1 Sprzeczność bodźców wzrokowych (A) i błędnikowych/czucia głębokiego (B)	Typ 2 Sprzeczność między sygnałami z kanałów półkolistych (A) i łagiewki/woreczka (B)
Wariant 2 Sygnał A wobec braku oczekiwanego sygnału B	„Choroba kinowa” (oglądanie filmu z pozycji pasażera wewnątrz poruszającego się samochodu) - Symulatory ruchu oparte o obraz z kabiny, kokpitu, gdy nie ma adekwatnego bodźca przedsionkowego (np. wyłącznie wizualne symulatory lotu)	„Choroba kosmiczna” (<i>space motion sickness</i>), pobudzenie kanałów półkolistych bez adekwatnego bodźca z otolitów łagiewki/woreczka - Oczopląs poalkoholowy związany z wpływem alkoholu (lub rzadziej tzw. ciężkiej wody) na OUN
Wariant 3 Sygnał B wobec braku oczekiwanego sygnału A	- Czytanie, oglądanie filmów w pojeździe - Prowadzenie pojazdu z odciętymi bodźcami wzrokowymi - Huśtanie w zamkniętej kabinie bez okien	- Rotacja wokół poziomej osi ziemi - Dowolna rotacja w osi innej niż pionowa względem podłoża (siły grawitacji) - Ruch przeciwbieżny (ang. <i>counter-rotation</i>)

FARMAKOTERAPIA – PODEJŚCIE KLASYCZNE

Wedle teorii o niezgodności sensorycznej bodźców z różnych zmysłów można wyznaczyć trzy główne obszary działania leków, dzięki którym powinno uzyskać się poprawę stanu pacjenta, tj. zredukować nasilenie dopływu sprzecznych informacji lub pomóc organizmowi zaadaptować się do ich odbioru lub stłumić objawy, które te sprzeczne informacje wywołują [1].

Leki przeciwhistaminowe

Receptory histaminowe H_1 biorą udział w powstawaniu objawów choroby lokomocyjnej. Po prowokacji ruchowej, wobec sprzeczności odczuwanych bodźców, aktywacji ulega zależna od histaminy droga nerwowa w podwzgórzu, co w następstwie prowadzi do pobudzenia receptorów H_1 w ośrodku odpowiedzialnym za wymioty, zlokalizowanym w rdzeniu mózgu. Ponadto histamina podnosi wydajność przewodzenia nerwowego z kanałów półkolistych [14].

Antagoniści receptora H_1 np. difenhydramina, chlorfeniramina, cyklizyna wykazują się wysoką skutecznością w zwalczaniu objawów kinetozy. Wood i wsp., po analizie piętnastu prac, uzyskali dane o efektywności preparatów antyhistaminowych na poziomie 70%. Niestety, działanie tych leków wielokrotnie wiązało się ze skutkiem ubocznym w postaci senności [1, 15].

Leki antycholinergiczne

Najskuteczniejszą, obecnie poznaną, substancją tego typu jest skopolamina. Choć dokładnie miejsce oraz mechanizm jej działania nie zostały ustalone, wykazano, że nieselektywnie oddziałuje z pięcioma typami receptorów muskarynowych zlokalizowanych w OUN. Przypuszcza się, że hamuje przewodnictwo z narządu przedsionkowego do jądra przedsionkowego i pobudzenie ośrodka wymiotów w pniu mózgu. Skutki uboczne skopolaminy dotyczą ostrości widzenia (rozmycie), gruczołów ślinowych (suchość w ustach) i serca (przyspiesza akcję serca) [16].

Neuroleptyki

Ich działanie opiera się prawdopodobnie na antydopaminowym wpływie na chemoaktywne obszary ośrodka wymiotów. W leczeniu kinetozy zastosowanie znajduje np. fenotiazyna. Uboczne działanie uspokajające, nasenne nie jest większe niż w przypadku leków przeciwhistaminowych [1].

Antagoniści dopaminy

Typowym lekiem przeciwwymiotnym z tej grupy, działającym ośrodkowo, jest metoklopramid. Choć jego właściwości antyemetyczne wykazano m. in. w przypadku wymiotów wywołanych chemioterapią, wpływ stricte na chorobę lokomocyjną udowodniono w niewielu pracach. Jedną z nich jest badanie Rubio i wsp., testujące skuteczność metoklopramidu w porównaniu do difenhidraminy i placebo [17].

Agoniści receptorów serotoniny [5-HT_{1B/1D}]

W swoim badaniu Marcus i Furman udowodnili, że ryzatryptan zapobiega powstawaniu choroby lokomocyjnej i jej ciężkich objawów u osób cierpiących na migrenowe zawroty głowy [18]. Następnie Furman i wsp. założyli, że ryzatryptan, jako agonista serotoniny, redukuje kinetozę wywołaną bodźcami błędnikowymi poprzez wpływ na oddziaływanie między narządem przedsionkowym a autonomicznym układem nerwowym [19].

Betahistyna

Substancja ta wydaje się w sposób złożony oddziaływać na receptory histaminowe, będąc zarówno częściowym agonistą H_1 jaki i antagonistą H_3 [14]. Wykazano jej skuteczność w leczeniu zawrotów głowy [20]. Jej zauważalnie korzystny wpływ na objawy eksperymentalnej choroby lokomocyjnej wykazali Matsnev i Sigaleva [21].

FIZJOLOGIA NARZĄDU PRZEDSIONKOWEGO

Odruch przedsionkowo-oczny (*ang. vestibulo-ocular reflex, VOR*)

Odruch przedsionkowo-oczny jest podstawowym mechanizmem neurofizjologicznym, który stabilizuje widzenie poprzez wyzwalanie ruchów gałek ocznych w odpowiedzi na ruchy głowy. Kiedy głowa się porusza, VOR wytwarza kompensacyjne ruchy oczu, które pozwalają utrzymać fiksację na obserwowanym obiekcie, co minimalizuje rozmycie obrazu na siatkówce. Odruch ten jest kluczowy dla zachowania wyraźnego widzenia w codziennych czynnościach, takich jak chodzenie czy szybkie oglądanie się na boki. Ważną rolę ogrywają tu kanały półkoliste, reagujące na przyspieszenia kątowe głowy i tzw. narządy otolitowe, czyli łagiewka i woreczek, wykrywające przyspieszenia liniowe – pionowe i poziome [22-25]. Sygnały zmysłowe z przedsionka biegną przez zwój przedsionkowy (zwój Scarpy) i nerw przedsionkowy do jąder przedsionkowych w pniu mózgu. U ludzi (i naczelnych) kluczowa, trójneuronowa droga łączy jądra przedsionkowe z motoneuronami kontrolującymi mięśnie zewnętrzne gałek ocznych. Ten krótki, bezpośredni łuk odruchowy umożliwia szybkie kompensacyjne ruchy gałek ocznych, charakterystyczne dla VOR [26, 27].

Mechanizm zachowania prędkości (*ang. velocity storage mechanism, VSM*)

Choć same kanały półkoliste mają stosunkowo krótką stałą czasową, około 4–6 sekund u naczelnych, efektywny czas VOR u ludzi może być znacznie dłuższy – nawet do 15–20 sekund w ciemności. Wydłużenie to jest możliwe dzięki ośrodkowej, centralnej integracji bodźców, określanej mianem mechanizmu zachowania prędkości lub też magazynowania prędkości [28-30].

VSM ulokowany jest przede wszystkim w jądrach przedsionkowych, ale istotne sygnały modulujące pochodzą też z mózdzku (głównie okolice kłaczka, grudki, języczka) [30]. Dzięki VSM odpowiedź na ruchy (nawet o niskich zakresach) jest odpowiednio silna, co zapewnia jeszcze lepszą kompensację przedsionkowo-oczną podczas dłuższych lub wolniejszych obrotów głowy. Możliwe jest również precyzyjne utrzymanie skupienia wzroku na danym obiekcie [22, 32-34].

Ponadto, VSM pośredniczy w niektórych procesach VOR, które pomagają utrzymać stabilną, pionową pozycję ciała, np. przy wyrównywaniu osi obrotu oczu względem wektora grawitacyjno-bezwładnościowego. Uszkodzenia w rejonie wspomnianych wcześniej części mózdzku znoszą tę zdolność adaptacyjną i mogą wywołać patologiczny oczopląs, np. oczopląs naprzemienny okresowy, co podkreśla rolę mózdzku w procesie integracji bodźców oraz w VSM [22, 35, 36].

Kątowy odruch przedsionkowo-oczny

Kątowy odruch przedsionkowo-oczny odnosi się do części VOR odpowiedzialnej za stabilizację wzroku w odpowiedzi na rotacje głowy wokół jednej z trzech osi, odpowiadających zakresowi największej wrażliwości jednego z kanałów półkolistych, tj. poziomej, przednio-tylnej, bocznego przechyłu [23].

Chociaż cały VOR obejmuje zarówno komponenty liniowe (otolitowe), jak i kątowe, termin „aVOR” służy do podkreślenia tej składowej odruchu, która jest pobudzana przez bodźce z kanałów półkolistych [37].

Rola struktur mózdzku w aVOR

Kłaczek, grudka i języczek regulują trójosiową orientację oraz stałą czasową aVOR. Precyzyjnie dostrajają interakcję między kanałami półkolistymi a łagiewką i woreczkiem tak, aby ruchy oczu właściwie wyrównywały się z pozycją przestrzenną ciała. Modyfikują też długość reakcji VSM, kontrolując amplitudę i niwelowanie ewentualnego oczopląsu. Co istotne, zapewniają plastyczność pozwalającą na adaptację aVOR do nowych warunków wzrokowo-predsionkowych [22, 33, 36].

BAKLOFEN – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA

Baklofen jest analogiem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Zawiera grupę para-chlorofenyłową, co odróżnia go od endogennego GABA i pozwalające

na wybiórcze działanie na receptory GABA_B. Działanie terapeutyczne baklofenu wynika z jego agonistycznego wpływu na receptory GABA_B, które są receptorami metabotropowymi OUN. Po związaniu z tymi receptorami lek uruchamia szlaki białek G, prowadząc do obniżenia pobudliwości neuronów – głównie poprzez zwiększenie wypływu jonów potasu (efekt hiperpolaryzujący) oraz zahamowanie napływu jonów wapnia, co ogranicza uwalnianie neuroprzekaźników. Ma to miejsce m. in. w nadaktywnych łukach odruchowych motoneuronów mięśni, z czego też wynika ich rozluźnienie po podaniu substancji [29, 38].

W praktyce klinicznej baklofen najczęściej stosowany jest w terapii spastyczności wywołanej uszkodzeniami neuronów ruchowych np. w stwardnieniu rozsianym (SM), urazach rdzenia kręgowego czy mózgowym porażeniu dziecięcym (MPD). Dzięki zmniejszaniu nadmiernego napięcia mięśniowego przyczynia się do redukcji skurczów, ułatwiając pacjentom funkcjonowanie i redukując związane z nimi dolegliwości bólowe.

Poza spastycznością baklofen bywa stosowany także w niektórych zespołach przewlekłego bólu i w terapii leczenia uzależnienia od alkoholu, ze względu na działanie depresyjne na OUN i właściwości przypominające anksjolityki.

Po podaniu doustnym baklofen dobrze się wchłania. Maksymalne stężenia w osoczu zwykle osiągane są w ciągu 2–3 godzin, chociaż mogą występować indywidualne różnice w szybkości wchłaniania. Lek ulega jedynie śladowej biotransformacji w wątrobie – zdecydowana większość podanej dawki jest usuwana z moczem w postaci niezmienionej.

Do działań niepożądanych substancji, szczególnie w wysokich dawkach, należy zaliczyć nadmierną senność, dezorientację oraz hipotonię mięśniową. Co bardzo istotne, po zażyciu leku nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn mechanicznych [29, 38, 40].

ZASTOSOWANIE BAKLOFENU W CHOROBIE LOKOMOCYJNEJ

W sytuacjach nietypowych, przy bardzo gwałtownym pobudzeniu, kiedy sygnał prędkościowy z kanałów półkolistych jest silny bądź gdy pojawia się złożone pobudzenie kanałów i narządów otolitowych, a wraz z tym zachodzi nadmierna lub nieprawidłowa aktywacja VSM, może dojść do dezorientacji, pojawienia się zawrotów głowy, a w konsekwencji – do wywołania objawów kinetozy.

Baklofen wyróżnia zdolność skracania stałej czasowej (*ang. time constant, Tc*) w VSM, dzięki czemu znacząco zmniejsza podatność na chorobę lokomocyjną. Po podaniu baklofenu – doustnie lub drogą parenteralną – następuje jego

związanie do receptorów GABA_B, co prowadzi do modulacji przewodnictwa sygnałów w jądrze przedsionkowym. Dane z badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują, że baklofen w sposób wybiórczy skraca dominującą Tc w VSM przy pobudzeniach o niskiej częstotliwości, jednocześnie zachowując główną drogę aVOR (o wysokiej częstotliwości) nienaruszoną [25, 33, 40, 41].

Taka wybiórczość pozwala zachować zasadniczą funkcję odruchu, wymaganą do codziennych aktywności, jak chodzenie czy szybkie ruchy głową, a zarazem redukuje przedłużone sprzężenie zwrotne wynikające z działania integracyjnego VSM [42, 43]. Udowodniono, że działanie baklofenu zależy od dawki: doustne dawki 10, 20 lub 30 mg u zdrowych ochotników prowadzą do stopniowo coraz większego skrócenia dominującej Tc w aVOR, ale nie wpływają na

tzew. wzmocnienie (w literaturze anglojęzycznej zwane *direct-pathway gain*) w bezpośredniej drodze aVOR [39]. Zmiany stężenia baklofenu we krwi zgodne są przy tym z obserwowanym zmniejszeniem zachowywania prędkości, co w sposób dość przewidywalny pozwala dobrać dawkowanie preparatu zależnie od wieku, masy i nasilenia objawów.

Z perspektywy neurofizjologicznej baklofen osłabia dwa powiązane ze sobą aspekty zjawiska zachowania prędkości. Po pierwsze, skraca dominującą Tc (związaną z powolnym wygasaniem fazy wolnej w ruchach gałek ocznych), a po drugie, redukuje wzmocnienie sygnału dośrodkowego, tzw. *afferent gain*, z kanałów półkolistych do VSM. W wyniku zmniejszonego napływu bodźcowania, magazynowanie zostaje ograniczone, co skraca czas utrzymywania się pobudzenia post-rotacyjnego i innych przejawów nadmiernej odpowiedzi przedsionkowej, istotnych w wywoływaniu choroby lokomocyjnej [40, 44].

Badania nad tzw. *roll-while-rotating* (RWR), czyli pochylaniem głowy w płaszczyźnie czołowej podczas rotacji wokół osi pionowej, gdy pacjent siedzi na krześle obrotowym, wirującym ze stałą prędkością, a następnie przechyla głowę w bok – od pozycji pionowej ku pozycji przechylonej, pozwalają uzyskać jednocześnie silne pobudzenie kanałów półkolistych (szczególnie poziomych) i narządów otolitowych, co prowadzi do wyraźnej aktywacji VSM w wielu płaszczyznach. W efekcie wektor prędkości ruchu gałek ocznych może silnie odchyłać się od osi pionowej, powodując subiektywne uczucie zawrotów i pełny zakres objawów choroby lokomocyjnej.

Podanie baklofenu przed próbami RWR indukuje zauważalną redukcję nudności i większą tolerancję na liczbę wykonywanych przechyłów głowy, zanim pojawią się nasilone objawy choroby lokomocyjnej. Rejestracje ruchów

gałek ocznych potwierdzają, że baklofen skraca czas trwania zjawisk zależnych od VSM, a tym samym ogranicza wielkość i czas utrzymywania się osi obrotu gałek ocznych, która jest odchylona od pionu grawitacyjnego. Ponieważ nadmierne i przedłużone odchylenie osi spojrzenia oraz związane z nim rozbieżne pobudzenia wzrokowo-przedsionkowe są jedną z głównych przyczyn dolegliwości w przebiegu kinetozy, skrócenie tego okresu prowadzi do zmniejszenia nasilenia nieprzyjemnych objawów [40, 45].

Co więcej, farmakologiczne działanie baklofenu przypomina adaptację, która u niektórych osób pojawia się w sposób naturalny po wielokrotnym narażeniu na powtarzające się bodźce wywołujące chorobę lokomocyjną (stąd spadek liczby pacjentów cierpiących na kinetozę wraz ze wzrostem ich wieku). Różnica polega na tym, że efekt wywołany baklofenem pojawia się szybciej i nie wymaga długotrwałego, uciążliwego treningu [29, 40].

PODSUMOWANIE

Z punktu widzenia medycyny i praktyki klinicznej baklofen może zaoferować nową, celowaną terapię choroby lokomocyjnej. Wiele standardowych leków (m.in. skopolamina, leki przeciwhistaminowe oraz połączenia leków przeciwhistaminowych i antycholinergiczných) charakteryzują się działaniem bardziej nieselektywnym i indukcją znacznej sedacji u wielu pacjentów, głównie przez hamowanie przewodnictwa z narządu przedsionkowego lub ośrodków wyższych. Działanie baklofenu skupia się natomiast na VSM, czyli składniku VOR, w największym stopniu odpowiedzialnym za powstanie konfliktów sensorycznych (przez błędne integrowanie bodźców) prowadzących do choroby lokomocyjnej. Ponadto baklofen będzie szczególnie korzystny u pacjentów cierpiących jednocześnie na spastyczność (np. u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w przebiegu stwardnienia rozsianego lub w przypadku urazów rdzenia kręgowego), ponieważ łagodzi on hipertonię mięśniową oraz zmniejsza wrażliwość na chorobę lokomocyjną.

Jednakże, mimo licznych zalet, baklofen musi być stosowany ostrożnie, ponieważ w wyższych dawkach może wywoływać zaburzenia koncentracji i sprawności psychomotorycznej, sedację oraz osłabienie mięśni. Zazwyczaj jednak nasilenie tych działań niepożądanych nie przekracza poziomu obserwowanego przy stosowaniu klasycznych leków przeciw chorobie lokomocyjnej.

REFERENCJE

1. Schmä, F. (2013). Neuronal Mechanisms and the Treatment of Motion Sickness. *Pharmacology*, 91(3–4), 229–241. <https://doi.org/10.1159/000350185>
2. Brandt, T., & Daroff, R. B. (1980). The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes. *Annals of neurology*, 7(3), 195–203. <https://doi.org/10.1002/ana.410070302>
3. Oosterveld, W. J. (1995). Motion Sickness. *Journal of Travel Medicine*, 2(3), 182–185. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1995.tb00649.x>
4. Wilson W. D. (1997). Travel sickness in cattle. *The Veterinary record*, 140(3), 76.
5. Kennedy, R. S., Graybiel, A., McDonough, R. C., & Beckwith, F. D. (1968). Symptomatology under storm conditions in the North Atlantic in control subjects and in persons with bilateral labyrinthine defects. *Acta oto-laryngologica*, 66(6), 533–540. <https://doi.org/10.3109/00016486809126317>
6. Money K. E. (1970). Motion sickness. *Physiological reviews*, 50(1), 1–39. <https://doi.org/10.1152/physrev.1970.50.1.1>
7. McIntosh I. B. (1998). Motion sickness--questions and answers. *Journal of travel medicine*, 5(2), 89–91. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.1998.tb00470.x>
8. Nooij, S. A. E., Bockisch, C. J., Bülthoff, H. H., & Straumann, D. (2021). Beyond sensory conflict: The role of beliefs and perception in motion sickness. *PloS one*, 16(1), e0245295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245295>
9. Bochenek, A., Reicher, M., Krzyształowicz, F., Loth, E., Majewski, K. W., & Markowski, J. (2021). *Anatomia człowieka* (W. Łasiński, Ed.; VI, Vol. 5). PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
10. Oman C. M. (1990). Motion sickness: a synthesis and evaluation of the sensory conflict theory. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 68(2), 294–303. <https://doi.org/10.1139/y90-044>

11. Reason J. T. (1978). Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 71(11), 819–829. <https://doi.org/10.1177/014107687807101109>
12. Allred, A. R., Gopinath, A. R., & Clark, T. K. (2025). Validating sensory conflict theory and mitigating motion sickness in humans with galvanic vestibular stimulation. *Communications engineering*, 4(1), 78. <https://doi.org/10.1038/s44172-025-00417-2>
13. Reason, J. T., & Brand, J. J. (1975). *Motion sickness: [By] J.T. Reason [and] J.J. Brand*. Academic Press.
14. Shupak, A., & Gordon, C. R. (2006). Motion sickness: advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment. *Aviation, space, and environmental medicine*, 77(12), 1213–1223.
15. Wood, C. D., Kennedy, R. E., Graybiel, A., Trumbull, R., & Wherry, R. J. (1966). Clinical effectiveness of anti-motion-sickness drugs. Computer review of the literature. *JAMA*, 198(11), 1155–1158.
16. Matsuoka, I., Ito, J., Takahashi, H., Sasa, M., & Takaori, S. (1984). Experimental vestibular pharmacology: a minireview with special reference to neuroactive substances and antivertigo drugs. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 419, 62–70.
17. Rubio, S., Weichenthal, L., & Andrews, J. (2011). Motion sickness: comparison of metoclopramide and diphenhydramine to placebo. *Prehospital and disaster medicine*, 26(4), 305–309. <https://doi.org/10.1017/S1049023X11006431>
18. Marcus, D. A., & Furman, J. M. (2006). Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 12(1), PI1–PI7.
19. Furman, J. M., Marcus, D. A., & Balaban, C. D. (2011). Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs. *The journal of headache and pain*, 12(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0250-z>

20. Wang, J. J., & Dutia, M. B. (1995). Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurones: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Experimental brain research*, 105(1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/BF00242178>
21. Matsnev, E. I., & Sigaleva, E. E. (2007). Efficacy of histaminergic drugs in experimental motion sickness. *Journal of vestibular research: equilibrium & orientation*, 17(5-6), 313–321.
22. Cohen, H., Cohen, B., Raphan, T., & Waespe, W. (1992). Habituation and adaptation of the vestibuloocular reflex: a model of differential control by the vestibulocerebellum. *Experimental Brain Research*, 90(3), 526–538. <https://doi.org/10.1007/BF00230935>
23. Reisine, H., & Raphan, T. (1992). Neural basis for eye velocity generation in the vestibular nuclei of alert monkeys during off-vertical axis rotation. *Experimental Brain Research*, 92(2), 209–226. <https://doi.org/10.1007/BF00227966>
24. Raphan, T., & Sturm, D. (1991). Modeling the spatiotemporal organization of velocity storage in the vestibuloocular reflex by optokinetic studies. *Journal of neurophysiology*, 66(4), 1410–1421. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.66.4.1410>
25. Dai, M., Kunin, M., Raphan, T., & Cohen, B. (2003). The relation of motion sickness to the spatial-temporal properties of velocity storage. *Experimental brain research*, 151(2), 173–189. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1479-4>
26. Cohen, B., Matsuo, V., & Raphan, T. (1977). Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus. *The Journal of physiology*, 270(2), 321–344. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011955>
27. Raphan, T., Matsuo, V., & Cohen, B. (1979). Velocity storage in the vestibulo-ocular reflex arc (VOR). *Experimental brain research*, 35(2), 229–248. <https://doi.org/10.1007/BF00236613>
28. Dai, M., Klein, A., Cohen, B., & Raphan, T. (1999). Model-based study of the human cupular time constant. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*, 9(4), 293–301.

29. Dai, M., Raphan, T., & Cohen, B. (2006). Effects of baclofen on the angular vestibulo-ocular reflex. *Experimental brain research*, 171(2), 262–271. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0264-y>
30. Maruta J. (2024). On labyrinthine function loss, motion sickness immunity, and velocity storage. *Frontiers in neurology*, 15, 1426213. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1426213>
31. Wearne, S., Raphan, T., & Cohen, B. (1998). Control of Spatial Orientation of the Angular Vestibuloocular Reflex by the Nodulus and Uvula. *Journal of Neurophysiology*, 79(5), 2690–2715. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.5.2690>
32. Curthoys, I. S., Zee, D. S., Dumas, G., Pastras, C. J., & Długaiczek, J. (2025). Skull vibration induced nystagmus, velocity storage and self-stability. *Frontiers in neurology*, 16, 1533842. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1533842>
33. Raphan, T., & Cohen, B. (2002). The vestibulo-ocular reflex in three dimensions. *Experimental brain research*, 145(1), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1067-z>
34. Li, Y., Pan, L., Liu, M., Shao, Z., Xue, M., Liao, J., Zhao, H., Wu, M., Yu, S., & Wu, X. (2024). Quantitative study on objective indicators for assessing motion sickness susceptibility based on Vestibulo-Ocular Reflex experiments. *Scientific reports*, 14(1), 28782. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80233-4>
35. Waespe, W., Cohen, B., & Raphan, T. (1985). Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science (New York, N.Y.)*, 228(4696), 199–202. <https://doi.org/10.1126/science.3871968>
36. Cohen, B., John, P., Yakushin, S. B., Buettner-Ennever, J., & Raphan, T. (2002). The Nodulus and Uvula: Source of Cerebellar Control of Spatial Orientation of the Angular Vestibulo-Ocular Reflex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978(1), 28–45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb07553.x>
37. Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1971). Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *Journal of neurophysiology*, 34(4), 635–660. <https://doi.org/10.1152/jn.1971.34.4.635>

38. Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. (2013). Charakterystyka produktu leczniczego: Baclofen Polpharma, 10 mg i 25 mg, tabletki. <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
39. Lagami, D., Gutkovich, Y. E., Jamison, A., Fonar, Y., & Tal, D. (2024). Seasickness susceptibility and the vestibular time constant: a prospective study. *Experimental brain research*, 242(1), 267–274. <https://doi.org/10.1007/s00221-023-06745-z>
40. Cohen, B., Dai, M., Yakushin, S. B., & Raphan, T. (2008). Baclofen, motion sickness susceptibility and the neural basis for velocity storage. *Progress in brain research*, 171, 543–553. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00677-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00677-8)
41. Merfeld D. M. (1995). Modeling the vestibulo-ocular reflex of the squirrel monkey during eccentric rotation and roll tilt. *Experimental brain research*, 106(1), 123–134. <https://doi.org/10.1007/BF00241362>
42. Miles, F. A., & Eighmy, B. B. (1980). Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. *Journal of neurophysiology*, 43(5), 1406–1425. <https://doi.org/10.1152/jn.1980.43.5.1406>
43. Tabak, S., & Collewyn, H. (1995). Evaluation of the human vestibulo-ocular reflex at high frequencies with a helmet, driven by reactive torque. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 520 Pt 1, 4–8. <https://doi.org/10.3109/00016489509125175>
44. Lisberger, S. G., & Pavelko, T. A. (1988). Brain stem neurons in modified pathways for motor learning in the primate vestibulo-ocular reflex. *Science (New York, N.Y.)*, 242(4879), 771–773. <https://doi.org/10.1126/science.3142040>
45. Halmagyi, G. M., & Curthoys, I. S. (1988). A clinical sign of canal paresis. *Archives of neurology*, 45(7), 737–739. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310043015>

BIMEKIZUMAB - INNOWACYJNE ROZWIĄZANIE W TERAPII CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH. PRZEGLĄD NAJNOWSZYCH DONIESIEŃ

Natalia Krauzowicz, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Bimekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ wyróżniającym się mechanizmem działania, gdyż jednocześnie blokuje interleukiny IL-17A, IL-17F oraz IL-17AF. Wskazane cytokiny stanowią istotne mediatory chorób o podłożu autoimmunologicznym, a badania wskazują na ich znaczący wpływ na uszkodzenie tkanek oraz nasilanie stanu zapalnego. W przeciwieństwie do innych preparatów z tej grupy, takich jak sekukinumab czy iksekizumab, które hamują wyłącznie IL-17A, bimekizumab wykazuje szerszy profil działania, zwiększając zatem swoją wartość terapeutyczną. Celem niniejszej pracy jest omówienie mechanizmu działania oraz przegląd najnowszych doniesień traktujących o skuteczności oraz bezpieczeństwie bimekizumabu w terapii chorób autoimmunologicznych takich jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów oraz spondyloartropatia osiowa.

Słowa kluczowe: bimekizumab, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa

Abstract: Bimekizumab is a monoclonal antibody in the class of IgG1/κ. It's unique mechanism of action simultaneously blocks interleukin IL-17A, IL-17F, and IL-17AF. Indicated cytokines are crucial mediators for autoimmune diseases and, as studies suggest, play a significant role in damaging tissues and amplifying inflammation. Compared to different medications from the same class - such as secukinumab or ixekizumab, which block only IL-17A - bimekizumab demonstrates a broader spectrum of action, increasing its therapeutic value. The present review aims to explain bimekizumab's mechanism of action as well as examine the newest evidence about its effectiveness and safety in treating autoimmune diseases, including psoriasis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis.

Key words: bimekizumab, psoriasis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis

WSTĘP

Jedną z najpowszechniejszych jednostek chorobowych o podłożu autoimmunologicznym jest łuszczyca. Szacuje się, iż w Polsce cierpi na nią około 3% ludności. W Europie jest to ok. 2%. Natomiast kraje afrykańskie i azjatyckie podają niższe wartości. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) z 2016r., pomimo trudności wynikających ze zróżnicowanych metodologii badań, globalnie obserwuje się ciągły trend wzrostowy zapadalności na łuszczycę. W samych Stanach Zjednoczonych odsetek chorych podniósł się z 1,62% do 3,10% od 2004 do 2010r. [1,2] Inne badanie z 2020r. nie wykazało natomiast istnienia trendów czasowych.[3]

Łuszczyca (ang. *psoriasis*, Ps) jest schorzenie przewlekłym, które może doprowadzić do rozwinięcia łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, PsA), a także wzrostu ryzyka wystąpienia depresji, cukrzycy (typ 2), chorób układu krwionośnego i zespołu metabolicznego. Ponadto często towarzyszy spondyloartropatii osiowej. Raport z 2016r. analizujący dane pochodzące z grupy 180 pacjentów u których zdiagnozowano łuszczycę wykazał, iż 25% osób konsultuje się psychologicznie, a jedynie 5% mniej korzysta z farmakologicznego leczenia przeciwdepresyjnego. Dane wskazują na znaczne pogorszenie jakości życia z uwagi na chorobę wynikające z obecności zmian skórnych, w tym ich wyglądu estetycznego, co może utrudniać m.in. nawiązywanie bliskich kontaktów międzyludzkich (72% pacjentów). Jedynie 19% badanych było zadowolonych z dotychczasowego leczenia, gdyż tradycyjne terapie zazwyczaj nie zapewniają całkowitej kontroli prezentowanych objawów, a ich stosowanie wiąże się z ograniczoną skutecznością długoterminową czy też potencjalnymi działaniami niepożądanymi.[2,4]

Dlatego też niezwykle istotne jest poszukiwanie innowacyjnych metod leczenia, które jak najbardziej podwyższą jakość życia chorych. Badając podłoże chorób zapalnych takich jak np. łuszczyca, łuszczykowe zapalenie stawów czy też spondyloartropatia (SpA) osiowa, wykazano ich związek z interleukiną 17 (IL-17). Ze względu na to, że współczesna medycyna rozwija się niezwykle prężnie w zakresie immunologii, a prym wiodą coraz powszechniejsze terapie biologiczne, stworzono przeciwciała monoklonalne, które mogą blokować wspomnianą cytokinę.[5]

Wśród opisanych dotychczas inhibitorów IL-17 uwagę przykuwa bimekizumab, będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym. Innowację w zakresie jego funkcji stanowi unikatowe pleiotropowe działanie, gdyż jest zdolny do jednoczesnego hamowania zarówno IL-17A, jak i IL-17F. Pozostałe inhibitory

IL-17A, takie jak sekukinumab czy iksekizumab charakteryzują się działaniem celowanym, skierowanym wyłącznie na jedną interleukinę, co wykazuje mniejszy efekt terapeutyczny.[5]

W tej pracy przedstawiona zostanie i podsumowana aktualna wiedza na temat bimekizumabu, uwzględniając mechanizm działania leku, profil bezpieczeństwa oraz skuteczność działania.

MECHANIZM DZIAŁANIA BIMEKIZUMABU

Rodzina interleukiny 17

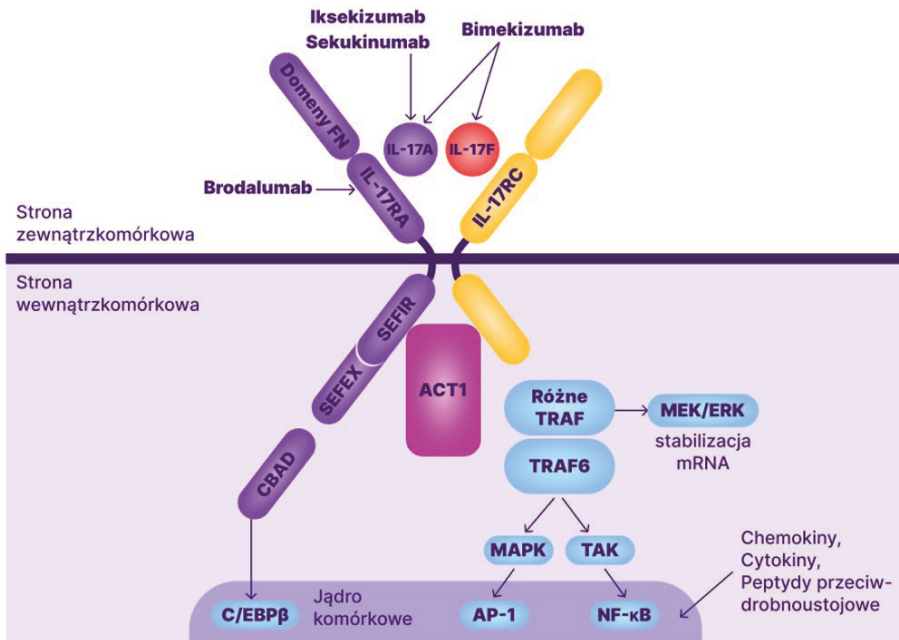
W immunologii wyróżnia się rodzinę interleukiny 17, która obejmuje cytokiny oznaczane jako IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) oraz IL-17F. Wykazują one powinowactwo do receptorów IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD i IL-17RE.[6,7] Interleukiny 17 wykazują podobieństwo w strukturze do m.in. płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF). IL-17A oraz IL-17F są produkowane przede wszystkim przez limfocyty Th17, które są odpowiedzialne za aktywację IL-23 oraz ekspresję czynnika transkrypcyjnego sierocowego receptora jądrowego ROR γ t.[8,9] Ponadto IL-17A i IL-17F cechują podobne właściwości, takie jak uczestnictwo w regulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez wspieranie zwalczania chorobotwórczych grzybów oraz bakterii zewnątrzkomórkowych.[8] Wykazują one skłonność do pojedynczego wiązania przez receptory IL-17RA i IL-17RC. Jednakże do skutecznego przekazywania sygnału przez IL-17A/F niezbędne jest utworzenie heterodimerskiego kompleksu złożonego z obu tych receptorów. Jedynie współdziałanie łańcuchów IL-17RA i IL-17RC pozwala na powstanie sprawnego receptora.[10]

Podwyższone stężenie IL-17A oraz IL-17F posiada istotne połączenie z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym, gdyż wraz z innymi czynnikami prozapalnymi powodują powstanie stanu zapalnego.[11,12]

Bimekizumab

Bimekizumab (dawniej UCB4940) jest z kolei przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , które posiada zdolność do wybiórczego wiązania się z wyżej wspomnianymi cytokinami oraz z IL-17AF. W wyniku tego procesu niemożliwe staje się ich połączenie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC, przez co nie są zdolne do spełniania swojej funkcji jaką jest indukcja stanu zapalnego.

Zachodzi więc reakcja odwrotna i stan zapalny, zarówno miejscowy jak i ogólnoustrojowy, jest łagodzony. Ma to miejsce w takich jednostkach chorobowych jak łuszczyca, łuszcycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa, a także ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych. [11,12] Badania przeprowadzone in vitro wskazały, iż jednoczesne hamowanie zarówno IL-17A, jak i IL-17F posiada większą wartość terapeutyczną, niż skupienie wyłącznie na IL-17A.[13]



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie szlaku sygnałowego IL-17 oraz miejsc działania bimekizumabu, iksekizumabu, sekukinumabu i brodalumabu.

AP-1- aktywator proteiny 1 (ang. *activator protein 1*), C/EBPβ - białko β wiążące sekwencję wzmacniającą (enhancer) typu cytozyna-cytozyna-adenina-adenina-tymidyna (ang. *cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine-enhancer binding protein β*), MAPK - kinaza białkowa aktywowana przez mitogen (ang. *mitogen-activated protein kinase*), NF-κB - czynnik jądrowy κB (ang. *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*), TAK1 – kinaza aktywowana przez transformujący czynnik wzrostu beta (ang. *transforming growth factor beta-activated kinase 1*), TRAF – czynnik związany z receptorem czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor receptor-associated factor*)[14]

Bimekizumab został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2021r. w terapii łuszczycy plackowatej u dorosłych. Następnie jego zastosowanie poszerzono o łuszcycowe

zapalenie skóry, spondyloartropatię osiową oraz ropne zapalenie gruczołów potowych. Agencja Żywności i Leków (ang. *Food & Drug Administration*, FDA) po raz pierwszy dopuściła do użytku to przeciwciało monoklonalne dopiero w 2023r.[15,16]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5% pacjentów), kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych, ból głowy, zapalenie skóry, trądzik czy też zmęczenie. Wykazano zbliżone działanie zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Bimekizumab występuje w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych, a do jego produkcji wykorzystuje się linię komórkową pochodzącą z jajnika chomika chińskiego. Została ona odpowiednio opracowana z wykorzystaniem metod rekombinacji DNA.[15,16]

ZASTOSOWANIE BIMEKIZUMABU W TERAPII CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Łuszczyca

Łuszczyca będąca przewlekłą dermatozą o podłożu zapalnym dotyczy ponad 100 milionów osób na świecie. Średnia częstość występowania jest szacowana na 1.12 % (podawane wahania wartości w zakresie 0.38%–2.84 %).[17] Głównie objawia się poprzez plackowate wykwity skórne, które są osłonięte przez blaszki łuszczycowe, a ich etiopatogeneza związana jest ściśle z nieprawidłową regeneracją naskórka.[18]

Badanie z 2025r. przeprowadzone na grupie 166 osób z południowo-zachodniej Polski wykazało, że łuszczyca wpłynęła istotnie na przynajmniej jedną ważną decyzję zmieniającą życie (ang. *major life-changing decisions*, MLCDS) u 93,4% badanych, a związana była najczęściej z aktywnością fizyczną (77%), spożywanymi pokarmami (70%), korzystaniem z używek – alkoholu i tytoniu (58%) oraz wyborem miejsca pracy (30%).[19]

Farmakoterapia łuszczycy obejmuje takie substancje czynne jak cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, fumaran dimetylu, deukrawacytynib oraz apremilast. Z kolei leczenie biologiczne jest obecnie zarezerwowane dla pacjentów u których łuszczyca rozwinęła się w stopniu od umiarkowanej do ciężkiej, a po klasycznej terapii (co najmniej 2 odmienne preparaty) nie zaobserwowano zamierzonego efektu, dla osób które przestały odpowiadać na stosowane farmakoterapeutyki,

bądź nie mogą poddać się leczeniu systemowemu. Kwalifikowani, są także chorzy u których zmiany łuszczycowe występują m.in. w obrębie twarzy, rąk oraz stóp. Ponadto leczenie biologiczne jest uznawane za najefektywniejszą formę postępowania terapeutycznego.[20] Aktualny program lekowy w Polsce w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej obejmuje możliwość zastosowania: adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, iksekizumabu, sekukinumabu, ustekinumabu, ryzankizumabu, guselkumabu, certolizumabu pegol, tyldrakizumabu i bimekizumabu.[21]

Przeprowadzono badania takie jak BE READY, BE RADIANT, BE VIVID i BE SURE, których celem było zestawienie działania bimekizumabu kolejno do placebo, sukukinumabu, ustekinumabu (inhibitor IL-23) oraz adalimumabu. Opisuując placebo, sukukinumab oraz ustekinumab jednoznacznie stwierdzono wyższość terapeutyczną bimekizumabu nad innymi inhibitorami IL-17 oraz lekami anty-TNF (ang. *tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów*).[22-25] W przypadku doniesień Warren'a i współ. wskazano, iż bimekizumab cechuje się współmierną wartością terapeutyczną do adalimumabu.[26]

Potestio i współ. porównali działanie bimekizumabu (53 pacjentów) z działaniem brodalumabu (72 pacjentów). Badani przyjmujący bimekizumab wykazali wyższy odsetek odpowiedzi PASI90/PASI100 (ang. *psoriasis area and severity index*) w każdym kontrolowanym etapie, niższy odsetek zaprzestania terapii z powodu braku poprawy (bimekizumab - 3,8%, brodalumab - 8,3%), częstsze działania niepożądane w postaci kandydozy (bimekizumab - 4, brodalumab - 1) oraz reakcji skórnych (bimekizumab - 2, brodalumab - 0).[27]

Z uwagi na fakt, iż otyłość towarzyszy 25% pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą wykonano trwające 24 tygodnie badanie obejmujące 27 pacjentów ze średnim BMI $33,4 \pm 3,6$ kg/m², którym podawano bimekizumab. Liczba pacjentów osiągająca PASI75, PASI90 i PASI100 w trakcie trwania eksperymentu wykazywała ciągłą tendencję wzrostową. PASI75 w tygodniu 4 - 74,1%, w tygodniu 16 - 88,9%, w tygodniu 24 - 96,3%. PASI90 w tygodniu 4 - 37,0%, w tygodniu 16 - 70,4%, natomiast w tygodniu 24 - 85,2%. PASI100 w tygodniu 4 - 25,9%, w tygodniu 16 - 55,6% i w tygodniu 24 - 74,1%. Ponadto skuteczność bimekizumabu w tej populacji była istotnie wyższa, niż skuteczność sekukinumabu, brodalumabu oraz guselkumabu. Wykazał również korzystny profil bezpieczeństwa. Jedynie jeden z pacjentów przerwał badanie przez wystąpienie działań niepożądanych (kandydoza pach oraz zakażenie przewodu moczowego). Ze względu na stosunkowo wąską grupę badanych konieczne, są jednak dalsze badania, które potwierdzą wnioski zaprezentowane w tym eksperymencie.[28]

Działanie bimekizumabu zostało sprawdzone również na grupie 40 pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą u których wcześniej zastosowano inny inhibitor IL-17. Był to sekukinumab (60% pacjentów), iksekizumab (42,5%) i brodalumab (42,5%). Spośród badanych 37,5% stosowało ≥ 2 inhibitory IL-17. Do 52. $\pm$ 6. tygodnia zaobserwowano 11 zdarzeń niepożądanych. Jedynie u 2 pacjentów stwierdzono nieskuteczność preparatu. Przedstawiono wnioski, w których stopień nasilenia choroby oceniany przez badacza (ang. *investigator global assessment*, IGA) wyniósł 0/1 (72,4%), PASI75 (77,5%), 90% poprawa wskaźnika PASI (PASI90; 67,5%), 100% poprawa wskaźnika PASI (PASI100; 60%). Wśród udokumentowanych wcześniejszych pierwotnych pacjentów nieodpowiadających na leczenie inhibitorami IL-17 ($n = 14$), 57,1% (8/14) osiągnęło IGA 0/1 i/lub PASI90 z bimekizumabem w tygodniu 52 $\pm$ 6. Najwyższe wartości IGA 0/1 i/lub PASI90 odnotowano w przypadku wcześniejszego stosowania sekukinumabu (76,5%) oraz jednego inhibitora IL-17 (76%). Badanie BE RADIANT wykazało podobne wartości wskaźników u pacjentów, którzy wcześniej nie zareagowali na leczenie innymi inhibitorami IL-17.[29]

Zauważono, że leki biologiczne celujące w IL-17, receptor IL-17, IL-23 oraz TNF α mogą zwiększać ryzyko infekcji. Opisano przypadki wtórnej nefropatii IgA po zastosowaniu sekukinumabu i infliksymabu. Mimo, że bimekizumab nie był dotychczas powiązany z wtórnym kłębuszkowym zapaleniem nerek to badania na zwierzętach i obserwacje kliniczne sugerują udział IL-17 w patogenie tego schorzenia związanego z ANCA. Dotąd nie przeprowadzono jednak badań klinicznych oceniających wpływ terapii łuszczycy z użyciem bimekizumabu w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek (ang. *rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN) przez co jego efekt pozostaje niejasny.[30]

Odnotowano jednak przypadek, w którym 24-letniej kobiecie cierpiącej na wieloogniskowy trądzik odwrócony (ang. *hidradenitis suppurativa*, HS), ze względu na nieskuteczność wcześniejszych terapii podano bimekizumab. Zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie tego schorzenia, jednakże wywołał on ciężką, paradoksalną łuszczycę skóry głowy.[31]

Łuszczycowe zapalenie stawów

Jedną z przewlekłych chorób zapalnych stawów stanowi łuszczycowe zapalenie stawów, które jest schorzeniem diagnozowanym wśród ok. 5-30% pacjentów z łuszczycą. Początek przypada przeważnie pomiędzy 2, a 5 dekadą życia. Sama

jednostka chorobowa nie ma jednak do końca klarownej etiologii. Niektóre doniesienia sugerują aspekty genetyczne oraz środowiskowe.[32-35]

Najbardziej charakterystyczne cechy schorzenia to zapalenie przyczepów ścięgnistych (ang. *enthesitis*) oraz palce kielbaskowate (ang. *dactylitis*). Wyróżnia się asymetryczne łuszczykowe zapalenie pojedynczych stawów, zapalenie stawów typu zniekształcającego, typu reumatoidalnego oraz postać osiową, która obejmuje stawy kręgosłupa.[18]

Według analiz prowadzonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia w 2021r. na terenie Polski żyło ponad 40 tys. osób z ŁZS. W przypadku braku lub nieprawidłowego procesu leczenia możliwe jest wystąpienie wielu niebezpiecznych powikłań pozastawowych w postaci m.in. chorób sercowo-naczyniowych, niealkoholowego stłuszczenia wątroby, zapalenia błony naczyniowej oka oraz nieswoistego zapalenia jelit.[36] Zatem poprawna terapia jest niezwykle ważna i wymaga ścisłej współpracy osób wielu specjalizacji, w tym okulistów, dermatologów, gastroenterologów, kardiologów, a także psychologów.

Obecne zalecenia dotyczące postępowania w łuszczykowym zapaleniu stawów obejmują te pochodzące z 2021r., które zostały sformułowane przez GRAPPA (ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) oraz wytyczne zaaktualizowane w 2023r. przez EULAR (ang. *European Alliance of Associations for Rheumatology*).[37,38] Natomiast aktualny program lekowy dotyczący pacjentów z ŁZS w Polsce obejmuje stosowanie takich leków jak: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib, upadacytynib, ryzankizumab, guselkumab i bimekizumab.[39]

Według badań fazy IIb prowadzonych przez Coates'a ponad 50% pacjentów cierpiących na ŁZS po terapii z zastosowaniem bimekizumabu zaobserwowała złagodzenie zmian skórnych. Poprawę stwierdzono również w zakresie aktywności procesu zapalnego. Wyszczególniono grzybicę oraz nawracające infekcje górnych dróg oddechowych jako najczęstsze działania niepożądane.[40] Jednakże u 60-letniego pacjenta ze stwierdzonym ŁZS po raz pierwszy zaobserwowano możliwość wystąpienia na powierzchniach akralnych wysypki pęcherzykowo-krostkowej tydzień od pierwszego podania bimekizumabu. Wcześniej podobne zmiany o charakterze wyprysku potnicowego pojawiały się przy stosowaniu sekukinumabu, iksekizumabu oraz brodalumabu (inhibitory IL-17). Gdy hamowana jest funkcja IL-17A i IL-17F, IL-17E może wziąć udział w powstaniu zapalenia skóry indukowanego przez limfocyty Th2. Finalnie powodując wyprysk potnicowy.[41]

Badanie Melgosa Ramos przeprowadzone na 18 pacjentach Ps-PsA wykazało wysoki profil bezpieczeństwa bimekizumabu. Wystąpiły 3 reakcje niepożądane, a wśród nich 2 grzybice oraz 1 odczyn zapalny w miejscu wkłucia. Znaczące działanie zaobserwowano w przypadku skóry i stawów. Odnotowano obniżenie średniego wyniku PASI będącego wskaźnikiem określającym stopień nasilenia łuszczycy z 6,2 do 0,5 (16 tydzień), następnie do 0,1 (24 tydzień). Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. *dermatology life quality index*, DLQI) spadł z 12,8 do 3,4 (16 tydzień). Zgłoszono ACR50 u 77,7% i ACR75 u 50% pacjentów (16 tydzień).[42]

Wykonano badania III fazy bimekizumabu, który był podawany podskórnie w dawce 160 mg przez 4 tygodnie (BE OPTIMAL i BE COMPLETE). Po 52 tygodniu udziału w BE OPTIMAL lub 16 tygodniu BE COMPLETE istniała możliwość dołączenia do badania BE VITAL, które stanowiło rozszerzenie wcześniejszych eksperymentów i także obejmowało terapię bimekizumabem. Pozwoliło ono określić jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQOL) oraz wydajność pracy u pacjentów z aktywnym PsA. Wyniki do 52./40. tygodnia tego randomizowanego badania wskazały trwałą średnią poprawę. W badaniu BE VITAL w 52 tygodniu 59,7% przyjmujących bimekizumab utrzymało odpowiedź ACR50.[43,44]

Dane zebrane przez Vaiopoulos i obejmujące 6 pacjentów z łuszczycą oraz opornym ŁZS manifestującym się zarówno objawami osiowymi jak i obwodowymi, potwierdziły wcześniejsze doniesienia o skuteczności oraz bezpieczeństwie stosowania bimekizumabu. Połowa badanych nie była uprzednio leczona, natomiast druga połowa korzystała z leczenia biologicznego w formie iksekizumabu (inhibitor IL-17), guselkumabu (inhibitor IL-23 p19) i upadacytynibu. U większości zaobserwowano zmniejszenie zapalenia stawów oraz czystą, bądź prawie czystą skórę. Ze względu na małą próbę badawczą konieczne są kolejne badania obejmujące większą liczbę pacjentów oraz dłuższy okres czasu. Jednakże wyniki uzyskane w tym ośrodku pozwalają na nadzieję na efektywną oraz zoptymalizowaną terapię w przyszłości.[45]

Spondyloartropatia osiowa

Kolejną jednostką chorobową o podłożu zapalnym jest spondyloartropatia, która cechuje się przewlekłym charakterem. Wyróżniono dwie postacie: osiową, która dotyczy głównie kręgosłupa oraz obwodową dotyczącą stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kończyn dolnych, zapalenia ścięgien oraz palców. Postać

osiowa dzieli się na nieradiograficzną (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA.), oraz preradiograficzną (ang. *radiographic axial spondyloarthritis*, r-axSpA). W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) stosowana jest farmakoterapia z wykorzystaniem preparatów biologicznych.[46,47]

Aktualny program lekowy w Polsce dla pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) obejmuje leczenie certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem, sekukinumabem, upadacytynibem oraz bimekizumabem.[48]

Wyniki *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) wskazują, że bimekizumab jest bardziej skuteczny niż sekukinumab 150 mg w terapii zarówno r-axSpA, jak i nr-axSpA. Natomiast po zestawieniu z m.in. iksekizumabem, inhibitorami TNF i upadacytynibem otrzymano porównywalne efekty kliniczne. Bimekizumab posiadał współmierny profil bezpieczeństwa do pozostałych biologicznych/nakierowanych syntetycznie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *biologic/targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, b/tsDMARDs).[25]

W wieloośrodkowym i randomizowanym badaniu BE MOBILE 1 ustalono, iż bimekizumab (160 mg przyjmowany co 4 tygodnie) po 16 tygodniach pozwala na osiągnięcie odpowiedzi ASAS40 u 44,8% pacjentów z r-axSpA i 47,7% pacjentów z nr-axSpA. Odpowiedź ASAS40 zakładała co najmniej 40% poprawy ocenionej według określonych kryteriów. Kontynuacją do 52 tygodnia było badanie BE MOBILE 1 było badanie BE MOBILE 2. W tym czasie ASAS40 podniosły się do wartości 50,8% i 68,5%. Z kolei badanie BE AGILE trwało 48 tygodni i polegało na podawaniu różnych dawek bimekizumabu. Wdrożono leczenie za pomocą 16 mg, 64 mg, 160 mg oraz 320 mg. Było ono randomizowane, kontrolowane z użyciem placebo, a także podwójnie zaślepione. Dane ocenione w 12 tygodniu wskazują na wyższe wartości ASAS40 u wszystkich pacjentów przyjmujących przeciwiało monoklonalne w stosunku do tych, którym podawano placebo. W drugim etapie zmodyfikowano dawkowanie u pacjentów, którym podawano placebo oraz 16 lub 64 mg bimekizumabu. Wskazani badani rozpoczęli kurację 160 mg lub 320 mg bimekizumabu. Preparat podawano co 4 tygodnie. Rozszerzeniem BE AGILE do 156 tygodni było BE AGILE OLE. Dane podają ASAS40 u 57,1% badanych. [49-51]

Ponadto przeprowadzono badanie 3 fazy na grupie pacjentów z BE MOBILE 1 i 2 obejmujące ocenę wpływu bimekizumabu na sen, sprawność fizyczną,

wydajność wykonywanej pracy i jakość życia. Pacjenci przyjmowali 160mg bimekizumabu lub placebo co 4 tygodnie. Następnie, począwszy od 16 tygodnia, całej grupie podawano bimekizumab we wstrzyknięciu podskórnym. W pierwszym etapie wśród przyjmujących inhibitor IL-17A i IL-17F zaobserwowano znaczniejszy wzrost wartości BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), SF-36 PCS (ang. *Short Form-36 Physical and Mental Component Summary*) i ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*), MOS-Sleep-R (ang. *Medical Outcomes Study Sleep Scale Revised*) Index II i WPAI:axSpA (ang. *Work Productivity and Activity Impairment: axSpA*) w porównaniu do grupy, której podawano placebo. Do 52 tygodnia odnotowano dalsze wzrosty wartości podanych wskaźników. Otrzymane dane potwierdziły zasadność wprowadzenia bimekizumabu w leczeniu spondyloartropatii osiowej.[52]

Porównanie stosowania bimekizumabu przez Waltera i współ. w terapii długoterminowej r-axSpA wykazało jego większą skuteczność w stosunku do dawki 150mg sekukinumabu. Natomiast w stosunku do dawki 80mg iksekizumabu nie podano znaczących różnic.[53]

Omówione dane podkreślają wysoką skuteczność stosowania bimekizumabu w terapii spondyloartropatii osiowej, jednakże nadal należy rozwinąć wskazane eksperymenty m.in. o bardziej zróżnicowane grupy pod względem chorób towarzyszących oraz zwiększyć grupy badanych.

Tabela 1. Aktualne programy lekowe w Polsce. [21,39,48]

Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy plackowatej	Łuszczycowe z apalenie stawów	Aktywna postać spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
• Adalimumab • Etanercept • Infliksymab • Iksekizumab • Sekukinumab • Ustekinumab • Ryzankizumab • Guselkumab • Certolizumab pegol • Tyldrakizumab • Bimekizumab	• Adalimumab • Certolizumab pegol • Etanercept • Golimumab • Infliksymab • Iksekizumab • Sekukinumab • Tofacytynib • Upadacytynib • Ryzankizumab • Guselkumab • Bimekizumab	• Certolizumab pegol • Etanercept • Iksekizumab • Sekukinumab • Upadacytynib • Bimekizumab

PODSUMOWANIE

Obecnie jedną z najszybciej rozwijających się gałęzi medycyny jest immunologia. Jest ona podstawą wielu chorób, w tym jednostek o podłożu zapalnym takich jak: łuszczyca, ŁZS, a także SpA osiowa, które dotyczą znaczną część społeczeństwa. Szacuje się, iż w Polsce cierpiących na samą łuszczycę jest ok. 3% populacji.[2] Pomimo coraz dokładniej zdefiniowanej etiologii, wciąż istnieją niejasności przekładające się na trudności w stworzeniu idealnego preparatu oraz doborze skutecznej terapii. Innowacją w postępowaniu leczniczym chorób autoimmunologicznych jest bimekizumab, będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym hamującym IL-17A oraz jednocześnie IL-17F, dzięki czemu łagodzi stany zapalne. [54] Bimekizumab w przedstawianych badaniach dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej prezentuje wyższą skuteczność terapeutyczną w porównaniu z preparatami skupionymi wyłącznie na jednej z podanych interleukin, wysoki profil bezpieczeństwa oraz stosunkowo rzadkie i niegroźne działania niepożądane. Ze względu jednak na brak wystarczających danych z długoterminowych eksperymentów i obejmowania grup z charakterystycznymi schorzeniami konieczne jest prowadzenie dalszych rozważań naukowych w celu potwierdzenia dotychczasowych doniesień oraz zoptymalizowania wdrażanych terapii, by podwyższyć jakość życia pacjentów zmagających się z przewlekłymi chorobami zapalnymi.

REFERENCJE

1. World Health Organization. Global report on psoriasis. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis>. Dostęp: 11.04.2025r.
2. Główny Inspektorat Sanitarny. Oświadczenie GIS w sprawie osób chorych na łuszczycę. <https://www.gov.pl/web/gis/oswiadczenie-gis-w-sprawie-osob-chorych-na-luszczyce#:~:text=%C5%81uszczyca%20jest%20chorob%C4%85%20przewlek%C5%82%C4%85%20i,ten%20dotyczy%20nawet%203%25%20populacji>. Dostęp: 11.04.2025r.
3. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. Published 2020 May 28. doi:10.1136/bmj.m1590

4. Fundacja MY Pacjenci i Unia Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę. Potrzeby pacjentów z łuszczycą w Polsce. Badanie pilotażowe opinii pacjentów przeprowadzone online w grupie pacjentów z łuszczycą. N=180. Warszawa, grudzień 2016. <https://luszczycyca.edu.pl/raport-jakosc-zycia-pacjentow-z-luszczycyca-w-polsce/>. Dostęp: 11.04.2025r.
5. Navarro-Compán V, Puig L, Vidal S, et al. The paradigm of IL-23-independent production of IL-17F and IL-17A and their role in chronic inflammatory diseases [published correction appears in Front Immunol. 2023 Nov 22;14:1332177. doi: 10.3389/fimmu.2023.1332177.]. Front Immunol. 2023;14:1191782. Published 2023 Aug 4. doi:10.3389/fimmu.2023.1191782
6. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010;129(3):311-321. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x
7. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. J Am Acad Dermatol. 2018;79(2):277-286.e10. doi:10.1016/j.jaad.2018.03.037
8. Gołąb J., Lasek W., Nowis D., Stokłosa T. Immunologia. Wydanie 8. Wydawnictwo Naukowe PWN SA. Warszawa 2023.
9. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. Immunity. 2019;50(4):892-906. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.021
10. Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. Nat Immunol. 2009;10(12):1245-1251. doi:10.1038/ni.1813
11. Medycyna Praktyczna. Indeks. Bimekizumab. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=21247>. Dostęp: 11.04.2025r.
12. Glatt S, Helmer E, Haier B, et al. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(5):991-1001. doi:10.1111/bcp.13185

13. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol.* 2020;11:1894. Published 2020 Aug 21. doi:10.3389/fimmu.2020.01894
14. Saran A, Nishizaki D, Lippman SM, Kato S, Kurzrock R. Interleukin-17: A pleiotropic cytokine implicated in inflammatory, infectious, and malignant disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* Published online January 23, 2025. doi:10.1016/j.cytogfr.2025.01.002
15. European Medicines Agency. Bimzelx, INN-bimekizumab – EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf. Dostęp: 11.04.2025r.
16. U.S. Food & Drug Administration. Drug Trials Snapshots: BIMZELX. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-bimzelx>. Dostęp: 11.04.2025r.
17. Yang Y, Zhou X, Wang W, Dai H. Glycobiology of psoriasis: A review. *J Autoimmun.* 2025;151:103361. doi:10.1016/j.jaut.2025.103361
18. Sławomir Majewski, Nowicki Roman J. *Dermatologia i choroby przenoszone drogą płciową*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie. 2022.
19. Bień B, Krajewski PK, Szepietowski JC. Life-Changing Decisions in Patients Suffering from Psoriasis: A Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2025;15(4):841-855. doi:10.1007/s13555-025-01370-w
20. Pietrzak B, Zwierzyńska E, Hytroś E. Łuszczyca cz.1 - obraz kliniczny, patogeneza, leczenie systemowe. *Farmacja Polska.* 2023;79:91–100. doi:10.32383/farmpol/168683
21. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0). Ostatnia aktualizacja: 19.03.2025. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>. Dostęp: 09.04.2025r.

22. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00387-1.]. *Lancet*. 2021;397(10273):487-498. doi:10.1016/S0140-6736(21)00125-2
23. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa2102383
24. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1182. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00669-3.]. *Lancet*. 2021;397(10273):475-486. doi:10.1016/S0140-6736(21)00126-4
25. Sarrand J, Baglione L, Bouvy C, Soyfoo M. Bimekizumab in the Treatment of Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis: A New Kid on the Block. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2315. Published 2025 Mar 5. doi:10.3390/ijms26052315
26. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):130-141. doi:10.1056/NEJMoa2102388
27. Potestio L, Martora F, Raia F, et al. Indirect Comparison Between Bimekizumab and Brodalumab for the Management of Moderate to Severe Psoriasis: A 36-Week Real-Life Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(3):721-731. doi:10.1007/s13555-025-01361-x
28. Fratton Z, Maione V, Bighetti S, Bettolini L, Stinco G, Errichetti E. Real-life Experience of Bimekizumab in 27 Obese Patients with Plaque-type Psoriasis: A 24-week Multicenter Retrospective Study. *Dermatol Pract Concept*. 2025;15(1):4893. Published 2025 Jan 30. doi:10.5826/dpc.1501a4893
29. Sood S, Rimke A, Rankin BD, et al. Real-world experience of bimekizumab for plaque psoriasis in adult patients with prior exposure

- to interleukin-17 inhibitors: A 52-week multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. Published online January 20, 2025. doi:10.1016/j.jaad.2024.12.034
30. Sugiura T, Doke T, Tanaka A, et al. MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis after COVID-19 vaccination during treatment of plaque psoriasis with bimekizumab. *CEN Case Rep*. 2025;14(2):194-199. doi:10.1007/s13730-024-00927-6
 31. Martora F, Battista T, Potestio L, Megna M. Severe Paradoxical Scalp Psoriasis Induced by Bimekizumab in a Young Multifailure Hidradenitis Suppurativa Patient. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(3):763-769. doi:10.1007/s13555-025-01364-8
 32. Medycyna Praktyczna. Łuszczycowe zapalenie stawów. Kucharz Eugeniusz J., Szechiński Jacek, Goncerz Grzegorz. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.2>. Data publikacji: 15.07.2024r. Dostęp: 11.04.2025r.
 33. Medycyna Praktyczna. Łuszczycowe zapalenie stawów – postępy 2022/2023. Prof. dr hab. n. med. Irena Zimmermann-Górska. <https://www.mp.pl/reumatologia/postepy/340209,uszczycowe-zapalenie-stawow-postepy-2022-2023>. Data publikacji: 27.02.2024r. Dostęp: 11.04.2025r.
 34. Winchester R, FitzGerald O. The many faces of psoriatic arthritis: their genetic determinism. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 1):i4-i9. doi:10.1093/rheumatology/kez325
 35. Caso F, Costa L, Chimenti MS, Navarini L, Punzi L. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit Rev Immunol*. 2019;39(5):361-377. doi:10.1615/CritRevImmunol.2020033243
 36. Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia. Łuszczycowe zapalenie stawów. https://analizy.mz.gov.pl/html/mpz_lzs/. Dostęp: 11.04.2025r.
 37. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-719. Published 2024 May 15. doi:10.1136/ard-2024-225531

38. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021 [published correction appears in *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Dec;18(12):734. doi: 10.1038/s41584-022-00861-w.]. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-479. doi:10.1038/s41584-022-00798-0
39. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3). Ostatnia aktualizacja: 19.03.2025. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> Dostęp: 09.04.2025r.
40. Coates LC, McInnes IB, Merola JF, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(12):1959-1970. doi:10.1002/art.42280
41. Mukaiyama R, Yamamoto T. Bimekizumab-induced acral pustulovesicular eruption in a patient with psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2025;52(2):e178-e179. doi:10.1111/1346-8138.17468
42. Melgosa Ramos FJ, Mansilla Polo M, Ortiz Salvador JM, Martorell A. Safety and Efficacy Profile of Bimekizumab in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An 18-Patient Case Series. *Actas Dermosifiliogr.* 2025;116(2):197-199. doi:10.1016/j.ad.2024.08.009
43. Gladman DD, Mease PJ, Gossec L, et al. Effect of Bimekizumab on Patient-Reported Outcomes and Work Productivity in Patients With Psoriatic Arthritis: 1-Year Results From 2 Phase III Studies. *J Rheumatol.* Published online March 1, 2025. doi:10.3899/jrheum.2024-0923
44. Coates LC, Landewé R, McInnes IB, et al. Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the

- phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. RMD Open. 2024;10(1):e003855. Published 2024 Feb 22. doi:10.1136/rmdopen-2023-003855
45. Vaiopoulos AG, Michelakis I, Katsimbri P, et al. Real-World Data From the Joint Psoriasis-Psoriatic Arthritis Clinic (PPAC) on the Efficacy of Bimekizumab in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Int J Dermatol. Published online January 13, 2025. doi:10.1111/ijd.17654
 46. Sikorska D, Samborski W. Leczenie spondyloartropatii osiowych ze szczególnym uwzględnieniem postaci nieradiograficznej – rola sekukinumabu. Forum Reumatol 2021;7(3):131-137. Published online:13.12.2021r. https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/view/86037. DOI: 10.5603/FR.2021.0017. Dostęp: 12.04.2025r.
 47. Interna – mały podręcznik. Spondyloartropatie. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12>. Dostęp:12.04.2025r.
 48. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8). Ostatnia aktualizacja: 19.03.2025. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> Dostęp: 09.04.2025r.
 49. Deodhar A, Machado PM, Mørup M, et al. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2024;63(5):1195-1205. doi:10.1093/rheumatology/kead598
 50. Navarro-Compán V, Ramiro S, Deodhar A, et al. Association of clinical response criteria and disease activity levels with axial spondyloarthritis core domains: results from two phase 3 randomised studies, BE MOBILE 1 and 2. RMD Open. 2024;10(2):e004040. Published 2024 Apr 10. doi:10.1136/rmdopen-2023-004040

51. Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(2):199-213. Published 2024 Jan 11. doi:10.1136/ard-2023-224803
52. S Dubreuil M, Navarro-Compán V, Boonen A, et al. Improved physical functioning, sleep, work productivity and overall health-related quality of life with bimekizumab in patients with axial spondyloarthritis: results from two phase 3 studies. *RMD Open.* 2024;10(2):e004202. Published 2024 Jun 4. doi:10.1136/rmdopen-2024-004202
53. Maksymowych WP, Thom H, Mørup MF, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the 52-Week Efficacy of Bimekizumab Versus Secukinumab and Ixekizumab for the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Rheumatol Ther.* 2024;11(4):1023-1041. doi:10.1007/s40744-024-00684-z
54. Qiu Y, Zhu Y, Liu Y, Liu Q. Efficacy and safety of bimekizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2199106. doi:10.1080/09546634.2023.2199106

NOWOCZESNE METODY LECZENIA GLEJAKA WIELOPOSTACIOWEGO

Gabriela Najdek, Sara Rakotoarison, Martyna Żurek

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Głojak wielopostaciowy (łac. *glioblastoma multiforme*, GBM) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym mózgu w populacji osób dorosłych, ze średnim czasem przeżycia wynoszącym od 12,1 do 14,6 miesiąca. Według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) to głojak IV stopnia, a każdego roku odnotowuje się około 6 przypadków na 100 000 osób. Najczęściej guzy te wiążą się ze złym rokowaniem i niską jakością życia. Tradycyjne strategie leczenia obejmują chirurgię, radioterapię i chemioterapię, jednak ich efekt terapeutyczny nie jest zadowalający. Z tego powodu rozpoczęto poszukiwania nowych metod leczenia, koncentrując się na terapii celowanej molekularnie. Coraz większą uwagę zyskuje zindywidualizowana immunoterapia multimodalna (IMI). Opiera się ona na łączeniu różnych metod immunoterapeutycznych, dostosowanych do unikalnych cech molekularnych nowotworu danego pacjenta, w celu skuteczniejszego pobudzenia układu odpornościowego do walki z guzem. Aktualnie najnowsze terapie obejmują m.in. ukierunkowane terapie molekularne, terapie ukierunkowane na szlak naprawy DNA, immunoterapie, chirurgicznie ukierunkowane radioterapie i terapię szczepionkowe. W ostatnim czasie szczególnie intensywnie prowadzone są badania kliniczne nad multipleksowymi szczepionkami neoantygenowymi ukierunkowanymi na neoantygen w immunoterapii GBM. Oprócz tego, odnotowano istotne osiągnięcia w dziedzinie immunologii, biologii molekularnej i wiroterapii. Wirusy onkologiczne (OV) stwarzają duże możliwości w leczeniu GBM i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej. Celem niniejszego rozdziału jest przegląd literatury dotyczącej najnowszych osiągnięć w zakresie leczenia GBM.

Słowa kluczowe: głojak wielopostaciowy (GBM), immunoterapia multimodalna, terapie molekularne, wirusy onkologiczne

Abstract: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary malignant brain tumor in the adult population, with an average survival time of 12.1 to 14.6 months. According to the WHO, it is a grade IV glioma, and there are about six cases per 100,000 people each year. Most commonly, these tumors are associated with a poor prognosis and poor quality of life. Traditional treatment strategies include surgery, radiation therapy, and chemotherapy, but their therapeutic effect is not satisfactory. For this reason, the search for new treatments has begun, focusing on molecularly targeted therapy. Individualized multimodal immunotherapy (IMI) is gaining increasing

attention. It is based on combining different immunotherapeutic modalities, tailored to the unique molecular characteristics of a patient's tumor, to stimulate the immune system to fight the tumor more effectively. Current state-of-the-art therapies include targeted molecular therapies, therapies targeting the DNA repair pathway, immunotherapies, surgically targeted radiation, and vaccine therapies. Recently, clinical research on multiplex neoantigen-targeted vaccines for GBM immunotherapy has been particularly intensive. In addition, there have been significant advances in immunology, molecular biology, and virotherapy. Oncolytic viruses (OV) offer great opportunities for treating GBM and enhancing the immune response. The purpose of this chapter is to review the literature on recent advances in the treatment of GBM.

Keywords: glioblastoma multiforme (GBM), multimodal immunotherapy, molecular therapies, oncolytic viruses

WPROWADZENIE

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęstszym złośliwym pierwotnym guzem mózgu u osób dorosłych, ze średnim przeżyciem od 12,1 do 14,6 miesiąca. Ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem i występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet [1]. Glejaki (ang. *glioma*, GB) stanowią 30% wszystkich guzów mózgu i aż 80% złośliwych nowotworów mózgu [2]. Względny wskaźnik 5-letniego przeżycia po rozpoznaniu GBM, w porównaniu z niezłośliwymi guzami mózgu jest bardzo niekorzystny, gdyż wynosi 6,9%. Statystyki te pokazują, jak bardzo pilne jest poszukiwanie nowych terapii leczenia, dlatego na przestrzeni ostatnich lat nastąpił znaczący postęp w leczeniu GBM. Terapie te obejmują m.in. ukierunkowane terapie molekularne, terapie ukierunkowane na szlak naprawy DNA, terapie szczepionkowe, chirurgicznie ukierunkowane radioterapie [3], immunoterapię multimodalną (IMI), wiroterapię onkolityczną [4]. Zaczęto również pracę nad zastosowaniem spersonalizowanej strategii szczepionek ukierunkowanych na neoantygen (czyli antygen specyficzny dla guza, który powstaje w wyniku mutacji somatycznych w genomie guza) w immunoterapii GBM [5].

TRADYCYJNE METODY LECZENIA GBM

Standard leczenia GBM pozostawał praktycznie niezmienny przez ostatnie 20 lat. Obejmuje on maksymalną bezpieczną resekcję guza, a następnie radioterapię (RT) z jednoczesną i uzupełniającą chemioterapią temozolomidem (TMZ), z lub bez pól leczenia skierowanych na guz (TTF) [6]. Nowsze badania sugerują potencjalną wartość resekcji poza guzem wzmocnionym kontrastem T1 (T1CE) w rezonansie magnetycznym (MRI), w glejakach o wysokim stopniu złośliwości

[7]. Konwencjonalna radioterapia (RT) zabija komórki nowotworowe, wykorzystując fotony promieniowania rentgenowskiego do tworzenia niespecyficznych pęknięć w niciach DNA, szybko dzielących się komórek [8]. Standardowa radioterapia GBM obejmuje podawanie 60 Gray (Gy) w 30 frakcjach przez 6 tygodni z jednoczesnym i uzupełniającym TMZ [7]. Natomiast celem hipofrakcjonowanej radioterapii (HFRT) jest skrócenie czasu trwania leczenia (w porównaniu do tradycyjnej radioterapii) przy użyciu wyższych dawek na frakcję, a następnie poprawa jakości życia [6].

IMMUNOTERAPIA W LECZENIU GBM

Układ odpornościowy odgrywa ważną rolę w progresji GBM [9]. Istnieją cztery główne metody immunoterapeutyczne: inhibitory punktów kontrolnych (to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko klasycznym [np. PD-1, PD-L1 i CTLA-4] i nowym [np. LAG-3, TIM-3, TIGIT i IDO1] immunologicznym punktom kontrolnym), adoptywne terapie limfocytami T (opierają się na infuzji aktywowanych [TIL] lub zmodyfikowanych [CMV-specyficzne limfocyty T i komórki CAR-T] autologicznych limfocytów T, w celu zwiększenia ich aktywności przeciwnowotworowej), szczepionki przeciwnowotworowe (antygeny nowotworowe do aktywacji adaptacyjnego układu odpornościowego pacjentów z GBM) i onkolityczne terapie wirusowe, w których wirusy zdolne do replikacji selektywnie infekują oraz niszczą komórki nowotworowe [10].

Pomimo ciągłych badań nad immunoterapią niestety jedynym aktualnym leczeniem immunoterapeutycznym z badaniem III fazy wykazującym statystycznie istotną korzyść w zakresie przeżycia jest szczepionka z komórek dendrytycznych DCVax-L (ang. *Dendritic Cell-Based Vaccine utilizing Tumor Lysate for Immunotherapy of Glioblastoma Multiforme*). Szczepionka DCV-ax-L spowodowała wzrost średniej przeżycia w porównaniu ze standardem opieki w badaniu III fazy: 19,3 miesiąca w porównaniu z 16,5 miesiąca [11].

Kolejna nowoczesna terapia oparta jest na zmodyfikowanych genetycznie komórkach T (CAR-T). Polega ona na leczeniu chimerycznymi komórkami T z receptorem antygenowym (CAR), które obejmuje usunięcie i genetyczną modyfikację autologicznych komórek T w celu wytworzenia receptora ukierunkowanego na antygen GBM przed ponownym wprowadzeniem komórek do organizmu pacjenta [12]. Do tej pory istniały trzy główne cele terapii CAR-T dla GB, które obejmują IL-13 α 2, HER2 i EGFRvIII. IL-13 α 2 ulega ekspresji w 75% GB i wiąże się ze złym rokowaniem [13]. Większość dotychczasowych badań nad

terapią CAR-T dla GB to badania fazy I, niestety do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych fazy III dotyczących terapii CAR-T dla GB [11]. Jednak immunoterapia jest uważana jako dobry wybór w leczeniu, w szczególności połączenie immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) i terapii szczepionkowych. Układ odpornościowy wykorzystuje różne punkty kontrolne, aby zapobiegać atakom na zdrowe komórki, przy czym wydzielane białka punktów kontrolnych działają jako regulatory zapobiegające nadmiernej aktywacji. Komórki nowotworowe wykorzystują te mechanizmy regulacyjne, aby uniknąć wykrycia [14].

Nowym istotnym zjawiskiem jest medycyna spersonalizowana obejmująca całego pacjenta (nowotwór i gospodarza) w kontekście immunoterapii. Przykładem jest zindywidualizowana immunoterapia multimodalna (IMI). Polega ona na indywidualnych interakcjach immunologicznych nowotwór-gospodarz i założeniu immunogennej śmierci komórek nowotworowych (ICD) indukowanej przez OV. Naukowcy z badania podają, że gdy organizm rozpozna wirusa zaczyna się bronić i próbuje go zneutralizować, z tego powodu OV muszą dotrzeć do zainfekowanej komórki, zanim zostaną rozpoznane i zniszczone przez układ odpornościowy [4].

TERAPIE CELOWANE

Terapia celowana należy do jednych z najskuteczniejszych form leczenia. Obecnie identyfikacja potencjalnych celów i produkcja specyficznych leków staje się przedmiotem intensywnego rozwoju onkologii. Nowe podejścia terapeutyczne dają szansę pacjentom na poprawę jakości i wydłużenie życia. W przypadku GBM, prowadzone są badania nad lekami ukierunkowanymi na m.in.: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), kinazę zależną od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK), szlak PI3K/AKT/mTOR, BRAF, receptor naskórkowy czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Co więcej, heterogeniczność GBM sprawia, że spektrum potencjalnych celów molekularnych pozostaje bardzo szerokie [3].

By spowolnić angiogenezę GBM opracowano inhibitor VEGF - bewacyzumab. Początkowo został zatwierdzony w USA do nawrotowego charakteru choroby. Jednak jego działania niepożądane i niepewny wynik wydłużania życia, sprawiły, że obecnie nie znajduje on zastosowania. Inne inhibitory VEGF - cediranib i regorafenib, również nie wykazały wydłużenia życia pacjentów [15].

Szlak komórkowego białka Retinoblastoma (Rb) ulega mutacji w większości

GBM. Do zmian dochodzi na skutek m.in. amplifikacji CDK4 lub CDK6. Inhibitor CDK4/6 - abemacyklib, który stosowany jest w raku piersi, znacząco wydłużył czas wolny od progresji niż poprzednie preparaty tego typu. Jednak nie ma udowodnionej skuteczności wydłużania całkowitego przeżycia [16].

Mutacje szlaku PI3K/AKT/mTOR prowadzą do niekontrolowanej proliferacji. Paksalisib, inhibitor PI3K i mTOR zapewniał wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i poprawę przeżycia całkowitego. Jednak nie spełniał kryteriów, by przejść w kolejną fazę badań [17]. Złożoność szlaku i mechanizmy sprzężenia zwrotne stanowią ograniczenie dla tej terapii. Wymaga to zastosowania kompleksowego podejścia, które poprawi jakość leczenia.

BRAF należy do rodziny kinaz Raf, promujących proliferację za pośrednictwem kinazy MAP/ERK. Badania wykazały lepszą skuteczność leczenia przy zastosowaniu inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib + trametynib) w porównaniu do standardowej chemioterapii [18]. Takie skojarzone leczenie zostało zatwierdzone w USA przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Jednak GBM z mutacją BRAF V600E występuje rzadziej, w porównaniu do innych typów. Natomiast dotychczasowe wyniki badań są źródłem nadziei na odkrywanie kolejnych terapii molekularnych [3].

Nadekspresja czy amplifikacja EGFR dotyczą większości przypadków GBM. Z tego powodu jest to najlepiej przebadany gen w terapii GBM. Po wcześniejszych nieudanych próbach, FDA zatwierdziło ERAS-801 do leczenia nawracającej postaci glejaka. Jego zaletami w porównaniu do innych inhibitorów EGFR jest lepsza penetracja do OUN i wydłużenie czasu przeżycia [19].

Kolejną terapią jest ingerencja w mechanizmy naprawy DNA. Komórki nowotworowe przez mutacje nabywają radiooporności i zwiększają swoją zdolność do naprawy kwasów nukleinowych. Obecnie prowadzi się badania nad inhibitorami polimerazy (ang. *poly (ADP-ribose) polymerase*, PARP), blokującymi naprawę jednoniciowego DNA. Jednak dotychczasowe badania tego i innych inhibitorów naprawy nie udowodniły skuteczności tego leczenia [3, 20].

Leczenie GBM, szczególnie postaci nawrotowej, stanowi wyzwanie dla medycyny. Trudności ze skutecznością nowych terapii celowanych wiążą się z dynamiką rozwoju i specyficznymi biologicznymi cechami tego nowotworu, które zapewniają adaptację i przetrwanie. Ograniczeniem jest także administracja leku do OUN przez barierę krew-mózg i heterogenne środowisko nowotworowe, które zapewnia oporność na leczenie [21]. Dodatkowo, komórki macierzyste, które nazywane są również komórkami inicjującymi guzy mózgu, odpowiedzialne są za nawroty choroby. Poprzez wpływ na układ immunologiczny za pośrednictwem

cytokin tworzą immunosupresyjne środowisko guza (ang. *tumor microenvironment*, TME). Ze względu na znaczenie TME w progresji nowotworu staje się on kolejnym celem terapii [22]. Badacze coraz częściej skupiają się na dotarciu do samego guza i miejscowego podania leku. Przykładem są nanocząsteczki złota sprzężona z białkiem Hsp-70 czy z białkami surowicy. Połączenie tej technologii z lekami o udowodnionej skuteczności, może w przyszłości zwiększyć efektywność terapii [23, 24].

Kolejne badania, poza opracowywaniem nowych preparatów, powinny się skupić również na identyfikacji:

- kombinacji podatności genetycznych;
- interakcji szlaków;
- biomarkerów molekularnych i obrazowych;
- innych celów terapii poza komórką nowotworową [25, 26].

Z pewnością takie działania zapewni lepszą efektywność terapii i pozwoli nowym lekom na wejście w kolejne fazy badań.

NOWE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

W związku z trudnym leczeniem i złym rokowaniem GBM poszukiwane są coraz nowsze podejścia terapeutyczne. Jednym z nich jest wykorzystanie radionuklidów, w których skład wchodzi radioizotop, łącznik z ukierunkowaną cząsteczką oraz ligand. Jako jedno z podejść medycyny precyzyjnej, metoda ta opiera się na identyfikacji specyficznych cech guza i celowanym dostarczaniu terapii bezpośrednio do komórek nowotworowych. Metoda może znaleźć zastosowanie w terapii uzupełniającej po operacji chirurgicznej, albo jeśli guz nie może być w pełni uwidoczniony. W badaniach najczęściej wykorzystuje się transporter aminokwasów typu L1, receptor peptydu uwalniającego gastrynę lub somatostatyny 2. Dotychczas wykazano ich dobrą skuteczność w leczeniu glejaków nawrotowych i nowo rozpoznanych. Jednak ukierunkowana terapia radionuklidowa ma również swoje ograniczenia. Zalicza się do nich obecność bariery krew-mózg oraz dobranie właściwego izotopu. Przyszłe badania muszą również brać pod uwagę odpowiednią rekrutację pacjentów do tego leczenia [27].

Kolejną nową terapią wykorzystywaną w GBM są szczepionki ukierunkowane na neoantygeny. Wyróżnia się szczepionki peptydowe, genetyczne oraz oparte na komórkach (dendrytycznych lub całych komórek guza). Odpowiadają za wzmocnienie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, zarówno

humoralnej, jak i komórkowej oraz redukcji immunosupresji indukowanej przez sam guz. Pomimo udowodnionego bezpieczeństwa, wyniki kliniczne nie są jeszcze tak obiecujące jak w badaniach przedklinicznych, co wskazuje na konieczność ich kontynuacji [7].

Rozwój nowoczesnych strategii leczenia GBM można zaobserwować również w chirurgii i radioterapii. Metodami, które wykorzystuje się do zwiększania skuteczności chirurgicznej resekcji guza, są neuronawigacja, rezonans magnetyczny i ultrasonografia śródoperacyjna, chirurgia fluorescencyjna, mapowanie śródoperacyjne czy ultradźwięki skupione. Ostatnia wspomniana technika jest wykorzystywana do zwiększania przepuszczalności bariery krew-mózg. Wykorzystuje się w niej energię ultradźwięków z żyłnymi mikropęcherzykami do tymczasowego przerwania ciągłości bariery. Natomiast wykorzystanie fotonów w klasycznym promieniowaniu X, w badaniach zastępuje się protonami, jonami węgla czy izotopami boru. Nowe techniki poza dobrą skutecznością wykazują również mniejszą toksyczność względem okolicznych tkanek [28].

Jednak te jak i inne metody leczenia wymagają większych badań klinicznych, by były bardziej skuteczne i w pełni bezpieczne dla pacjentów. Biorąc pod uwagę niepowodzenia klasycznych terapii, pacjenci powinni być kwalifikowani do takich badań zaraz po diagnozie [29]. Głównymi ograniczeniami dla pacjentów jest odległość od ośrodka, brak świadomości o prowadzonych badaniach oraz rygorystyczna kwalifikacja. Rozwiązaniem może być prowadzenie rozszerzonych badań w mniejszych placówkach ochrony zdrowia oraz standaryzacja kwalifikacji pacjentów. Pozwoli to na dotarcie do większej liczby pacjentów z GBM. Dodatkowo opracowano kryteria RANO 2.0 (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology*), które ujednolicają ocenę odpowiedzi (na podstawie rezonansu magnetycznego) w badaniach klinicznych guzów mózgu, by poprawić ich wiarygodność [30].

FARMAKOLOGICZNE INNOWACJE

W poszukiwaniu nowych metod leczenia GBM, zbadano zastosowanie starych leków w nowych wskazaniach oraz naturalnych związków o właściwościach antyoksydacyjnych.

Metformina, znana z leczenia cukrzycy typu 2, zyskuje uwagę w kontekście glejaka. Działa hamując wzrost komórek GBM poprzez aktywację szlaku AMPK. Dzięki temu zatrzymuje cykl komórkowy i indukuje apoptozę [31]. Hiperglikemia jest związana z gorszymi wynikami przeżycia, stanowiąc negatywny czynnik prognostyczny, jednak u pacjentów z cukrzycą stosujących metforminę

zaobserwowano wydłużony czas wolny od progresji [32]. W badaniach retrospektywnych na 241 pacjentach z GBM, wykazano że metformina wydłuża przeżycie całkowite nawet o 50%, zwłaszcza u pacjentów z metylowanym promotorem genu MGMT. Co więcej, metformina wykazuje korzyści terapeutyczne także w terapii łączonej z TMZ i radioterapią [33]. Chociaż część analiz wskazuje na skuteczne wykorzystanie tego leku w terapii glejaka, wyniki są niejednoznaczne, a inne badania nie wykazują istotnych korzyści [34].

Astaksantyna, antyoksydacyjny karotenoid, prezentuje obiecujące działanie przeciwnowotworowe. W badaniach *in vitro* astaksantyna hamowała żywotność komórek w sposób zależny od stężenia. Natomiast w modelach zwierzęcych, doustne podawanie astaksantyny również znacząco zmniejszyło rozmiar guza. Skuteczność astaksantyny nie została jeszcze potwierdzona w badaniach klinicznych [35].

WYZWANIA I OGRANICZENIA W LECZENIU GBM

Mimo postępu w badaniach nad leczeniem GBM, nadal jest wiele trudności i ograniczeń utrudniających skuteczną terapię. Jednym z głównych kłopotów jest oporność komórek nowotworowych na standardowe leczenie, wynikająca z zróżnicowania guza oraz zmian molekularnych. Co więcej, mikrośrodowisko guza, które jest silnie immunosupresyjne, zmniejsza efektywność terapii immunologicznych i wzmacnia oporność nowotworu na leczenie [10]. Dodatkowo niski stopień penetracji leków przez barierę krew-mózg to poważna przeszkoda w skutecznej terapii GBM [25]. Chemioterapia i radioterapia często nie osiągają dobrych rezultatów ponieważ leki nie docierają do guza lub są szybko eliminowane z organizmu [26]. Z tego powodu jest potrzeba stworzenia nowych planów leczenia, które obejmują np. leki mogące przechodzić przez barierę krew-mózg, które biorą pod uwagę mikrośrodowisko guza i jego mechanizmy oporności.

OBECNY STAN BADAŃ KLINICZNYCH I PRZYSZŁE KIERUNKI ROZWOJU

Perspektywy leczenia GBM ulegają ciągłemu poszerzaniu dzięki intensywnym badaniom klinicznym. Chociaż nowotwór ten charakteryzuje się złym rokowaniem i ograniczoną skutecznością terapii ze względu na swój wysoce agresywny charakter, rozwój w projektowaniu badań i podejść terapeutycznych daje nadzieję na przyszłe postępy.

Badanie INSIGHt to jeden z przykładów projektowania współczesnych badań klinicznych z zastosowaniem adaptacyjnej platformy badawczej. Dzięki niej można przetestować jednocześnie kilka terapii eksperymentalnych, co zwiększa efektywność identyfikowania skutecznych metod leczenia [36]. Program rekrutuje nowo zdiagnozowanych pacjentów z GBM bez metylacji promotora MGMT i wykorzystuje estymację Bayesowską, by zaktualizować prawdopodobieństwo randomizacji dzięki wynikom pośrednim, co pozwala zoptymalizować przypisywanie pacjentów do potencjalnie najbardziej skutecznych dla nich terapii [37].

Nastąpił intensywny rozwój badań nad terapią wirusami onkolitycznymi, w których wykorzystuje się wektory wirusowe do selektywnego zakażenia i niszczenia komórek GBM. Jeden z przeglądów zidentyfikował 29 trwających badań, z których większość znajduje się na etapie planowania i wykorzystuje adenowirusy jako wektory wirusowe [38]. Choć jak dotąd opublikowane wyniki są ograniczone, potencjał tych terapii stanowi istotny kierunek badań.

W ostatnich latach opublikowano liczne przeglądy systematyczne sygnalizujące potencjał nanoterapii w zwiększeniu skuteczności dostarczania leków do guzów w glejaku. Nanocząsteczki są wykorzystywane w leczeniu w celu zwiększenia precyzji terapeutycznej, choć dotychczasowe dane wskazują na ograniczoną poprawę przeżywalności i jakości życia pacjentów [39]. Niemniej jednak istnieje potrzeba przeprowadzania wieloośrodkowych, standaryzowanych badań w celu dokładniejszej oceny skuteczności.

Choć immunoterapia, zwłaszcza z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych, zrewolucjonizowała leczenie nowotworów w wielu przypadkach, jej zastosowanie w GBM napotyka liczne trudności. Specyfika układu odpornościowego mózgu i obecność bariery krew–mózg to czynniki utrudniające odpowiedź na leczenie [40]. Aktualne badania mają na celu pokonanie tych barier, aby poprawić skuteczność leczenia pacjentów z GBM.

Mimo że aktualny stan badań klinicznych dotyczących terapii glejaka wielopostaciowego wiąże się z wieloma trudnościami, wprowadzenie nowych sposobów projektowania badań, ulepszenie biomarkerów oraz zastosowanie nowatorskich leków w schematach terapii rodzą nadzieję.

PODSUMOWANIE

Glejak wielopostaciowy to najczęstszy złośliwy nowotwór mózgu u dorosłych z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym około 6,9%. Niewystarczające efekty tradycyjnego leczenia, jak i niekorzystne statystyki skłaniają do

poszukiwania innych metod leczenia. Poza udoskonalaniem tradycyjnej chirurgii i radioterapii o techniki nowoczesnego obrazowania, rozwijają się również zupełnie nowe strategie. Zalicza się do nich immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych, limfocytów T, szczepionek przeciwnowotworowych i onkolitycznych terapii wirusowych. Dodatkowo, dynamicznie rozwijającą się dziedziną są również leki celowane molekularnie, które wykazują najlepszą skuteczność leczenia. Obiektami intensywnych badań dla terapii GBM są VEGF, CDK, szlak PI3K/AKT/mTOR, BRAF i EGFR. Zupełnie nowymi strategiami jest zastosowanie radionuklidów, szczepionek neoantygenowych czy podanie metforminy lub astaksantyny. Jednak zdecydowana większość z powyższych terapii nie jest zarejestrowana i wymaga szerszych badań, by jednoznacznie potwierdzić ich skuteczność i bezpieczeństwo dla pacjenta. Tym samym przyszłość leczenia GBM, w dużej mierze zależy od rozwoju biologii molekularnej, immunologii oraz biotechnologii. W przyszłości rozwój tych dziedzin pozwoli przezwyciężyć ograniczenia i poprawić jakość i długość życia pacjentów.

REFERENCJE

1. Sadowski K, Jażdżewska A, Kozłowski J, Zacny A, Lorenc T, Olejarsz W. Revolutionizing Glioblastoma Treatment: A Comprehensive Overview of Modern Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5774. Published 2024 May 26. doi:10.3390/ijms25115774
2. Wang Y, Wang Z, Hua C, Xu Y, Li Y, Zhao G. Primary Malignant Brain Tumors following Systemic Malignancies: A Population-Based Analysis. *Neuroepidemiology.* 2022;56(6):452-459. doi:10.1159/000527437
3. Valerius AR, Webb LM, Sener U. Novel Clinical Trials and Approaches in the Management of Glioblastoma. *Curr Oncol Rep.* 2024;26(5):439-465. doi:10.1007/s11912-024-01519-4
4. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, et al. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. *Pharmacology.* 2023;108(5):423-431. doi:10.1159/000531319
5. Londhe VY, Date V. Personalized neoantigen vaccines: a glimmer of hope for glioblastoma. *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(5):407-417. doi:10.1080/14760584.2020.1750376
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: Central nervous system cancers; 2023.

7. Valerius AR, Webb LM, Thomsen A, et al. Review of Novel Surgical, Radiation, and Systemic Therapies and Clinical Trials in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10570. Published 2024 Sep 30. doi:10.3390/ijms251910570
8. Fisher, J.P.; Adamson, D.C. Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. *Biomedicines* 2021, 9, 324.
9. Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, Jewett A, Breznik B. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells.* 2021;10(2):265. Published 2021 Jan 29. doi:10.3390/cells10020265
10. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Mola ogniwowa Immunol.* 2024;21(12):1354-1375. doi:10.1038/s41423-024-01226-x
11. Ng AT, Steve T, Jamouss KT, Arham A, Kawtharani S, Assi HI. The challenges and clinical landscape of glioblastoma immunotherapy. *CNS Oncology.* 2024;13(1)
12. Agosti E, Garaba A, Antonietti S, et al. CAR-T Cells Therapy in Glioblastoma: A Systematic Review on Molecular Targets and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7174. Published 2024 Jun 29. doi:10.3390/ijms25137174
13. Bagley SJ, Desai AS, Linette GP, June CH, O'Rourke DM. CAR T-cell therapy for glioblastoma: recent clinical advances and future challenges. *Neuro Oncol.* 2018;20(11):1429-1438. doi:10.1093/neuonc/noy032
14. Ijaz M, Ullah Z, Aslam B, Khurshid M, Chen P, Guo B. From promise to progress: the dynamic landscape of glioblastoma immunotherapy. *Drug Discov Today.* 2024;29(11):104188. doi:10.1016/j.drudis.2024.104188
15. Wen P, Alexander B, Berry D, Buxton M, Cavenee W, Colman H, et al. CTNI-85. GBM agile platform trial for newly diagnosed and recurrent GBM: results of first experimental arm, regorafenib. *Neuro-Oncology.* 2023;25(Supplement_5):v97-v8.
16. Lee EQ, Trippa L, Fell G, Rahman R, Arrillaga-Romany I, Touat M, et al. Preliminary results of the abemaciclib arm in the Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt): a phase

- II platform trial using Bayesian adaptive randomization. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):2014.
17. Bayer M. Kazia dropped from global umbrella trial to treat aggressive form of brain cancer. Fierce Biotech. 2022. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/clinical-data/kazia-dropped-global-clinical-relay-race-treat-aggressive-form-brain-cancer>. Accessed August 1, 2022.
 18. Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, et al. Dabrafenib plus Trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1108-1120. doi:10.1056/NEJMoa2303815.
 19. Froelich W. A new drug targeting EGFR in glioblastoma tumors. *Oncology Times*. 2021;43(24):21-2.
 20. Sim HW, Galanis E, Khasraw M. PARP inhibitors in glioma: a review of therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1003.
 21. Bae WH, Maraka S, Daher A. Challenges and advances in glioblastoma targeted therapy: the promise of drug repurposing and biomarker exploration. *Front Oncol*. 2024;14:1441460. Published October 8, 2024. doi:10.3389/fonc.2024.1441460.
 22. Satish S, Athavale M, Kharkar PS. Targeted therapies for glioblastoma multiforme (GBM): State-of-the-art and future prospects. *Drug Dev Res*. 2024;85(7):e22261. doi:10.1002/ddr.22261.
 23. Xie R, Wang Y, Tong F, et al. Hsp70-targeting and size-tunable nanoparticles combine with PD-1 checkpoint blockade to treat glioma. *Small*. 2023;19(37):2300570.
 24. Zhang Y, Xiao W, He S, et al. Lipid-mediated protein corona regulation with increased apolipoprotein A-I recruitment for glioma targeting. *J Control Release*. 2024;368:42-51. doi:10.1016/j.jconrel.2024.02.020.
 25. Shen Y, Thng DKH, Wong ALA, Toh TB. Mechanistic insights and the clinical prospects of targeted therapies for glioblastoma: a comprehensive review. *Exp Hematol Oncol*. 2024;13(1):40. Published April 13, 2024. doi:10.1186/s40164-024-00512-8.
 26. Weller J, Potthoff AL, Zeyen T, et al. Current status of precision oncology in adult glioblastoma. *Mol Oncol*. 2024;18(12):2927-2950. doi:10.1002/1878-0261.13678.

27. Weller M, Albert NL, Galldiks N, et al. Targeted radionuclide therapy for gliomas: Emerging clinical trial landscape. *Neuro Oncol.* 2024;26(Supplement_9):S208-S214. doi:10.1093/neuonc/noae125.
28. Hosseinalizadeh H, Rahmati M, Ebrahimi A, O'Connor RS. Current status and challenges of vaccination therapy for glioblastoma. *Mol Cancer Ther.* 2023;22(4):435-446. doi:10.1158/1535-7163.MCT-22-0503.
29. Sener U, Islam M, Webb M, Kizilbash SH. Antiangiogenic exclusion rules in glioma trials: Historical perspectives and guidance for future trial design. *Neurooncol Adv.* 2024;6:vdae039.
30. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5187-5199. doi:10.1200/JCO.23.01059.
31. Faubert B, Vincent EE, Poffenberger MC, Jones RG. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: Many faces of a metabolic regulator. *Cancer Letters.* 2015;356(2):165-170. doi:10.1016/j.canlet.2014.01.018
32. Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, et al. Metformin influences progression in diabetic glioblastoma patients. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(12):928-935. doi:10.1007/s00066-015-0884-5
33. Mohammad AH, Jatana S, Ruiz-Barerra MA, Khalaf R, Al-Saadi T, Diaz RJ. Metformin use is associated with longer survival in glioblastoma patients with MGMT gene silencing. *J Neurooncol.* 2023;165(1):209-218. doi:10.1007/s11060-023-04485-2
34. Shah S, Mansour HM, Aguilar TM, Lucke-Wold B. Advances in Anti-Cancer Drug Development: Metformin as Anti-Angiogenic Supplemental Treatment for Glioblastoma. *IJMS.* 2024;25(11):5694. doi:10.3390/ijms25115694
35. Rezaee A, Radmanesh M, Asghari A, et al. Astaxanthin Is a Novel Candidate for Glioblastoma Treatment? A Review. *CMC.* 2024;32. doi:10.2174/0109298673311502240930043117
36. Alexander BM, Trippa L, Gaffey S, et al. Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHT): A Bayesian Adaptive Platform Trial to Develop Precision Medicines for Patients

- With Glioblastoma. *JCO Precis Oncol.* 2019;(3):1-13. doi:10.1200/po.18.00071
37. Lee EQ, Trippa L, Fell G, et al. Feasibility and conduct of INSIGHt, a platform trial of patients with glioblastoma using Bayesian adaptive randomization. *JCO.* 2022;40(16_suppl):2012-2012. doi:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.2012
38. Lu VM, Shah AH, Vallejo FA, et al. Clinical trials using oncolytic viral therapy to treat adult glioblastoma: a progress report. *Neurosurgical Focus.* 2021;50(2):E3. doi:10.3171/2020.11.focus20860
39. Farooq M, Scalia G, Umana G, et al. A Systematic Review of Nanomedicine in Glioblastoma Treatment: Clinical Efficacy, Safety, and Future Directions. *Brain Sciences.* 2023;13(12):1727. doi:10.3390/brainsci13121727
40. Khasraw M, Reardon DA, Weller M, Sampson JH. PD-1 Inhibitors: Do they have a Future in the Treatment of Glioblastoma? *Clinical Cancer Research.* 2020;26(20):5287-5296. doi:10.1158/1078-0432.ccr-20-1135

KOLISTE RNA W NOWOTWORACH: MECHANIZMY, FUNKCJE I PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE

Maja Pluta, Alicja Pluta, Kacper Artykiewicz

Collegium Medicum im. dr. Władysława Biegańskiego Uniwersytetu Jana Długosza
w Częstochowie

Abstrakt: Koliste RNA (circRNA) to unikalna klasa niekodujących RNA o zamkniętej strukturze pierścieniowej, pełniąca istotne funkcje w biologii komórki i nowotworzeniu. Wykazują wysoką stabilność, specyficzną ekspresję tkankową i zdolność do oddziaływania z innymi cząsteczkami, takimi jak mikroRNA (miRNA) oraz białka. Mechanizmy biogenezy circRNA obejmują różne formy składania eksonów i intronów, co pozwala na ich klasyfikację oraz zróżnicowane funkcje biologiczne. CircRNA uczestniczą w regulacji ekspresji genów poprzez sekwestrację miRNA, interakcje z białkami oraz modulowanie procesów transkrypcyjnych i translacyjnych. W kontekście nowotworów pełnią zarówno funkcje onkogenne, jak i supresorowe, wpływając na proliferację, apoptozę, angiogenezę i przerzuty. Wśród nowotworów, w których circRNA odgrywają istotną rolę, znajdują się rak piersi, jelita grubego, płuca, wątrobowokomórkowy (HCC), żołądka oraz nowotwory układu moczowego. Ze względu na wysoką stabilność i obecność w płynach ustrojowych, circRNA wykazują potencjał jako biomarkery nowotworowe o wysokiej swoistości i czułości diagnostycznej. Mogą być również celem terapii, m.in. poprzez technologie RNA interference, oligonukleotydy antysensowne oraz narzędzia edycji genomu, co otwiera nowe możliwości w leczeniu nowotworów. Analiza dostępnych badań pozwala na identyfikację kluczowych aspektów roli circRNA w nowotworach oraz wskazuje na potrzebę dalszych badań nad ich funkcją, mechanizmami działania i potencjalnym zastosowaniem klinicznym. Rozwój metod detekcji oraz strategii terapeutycznych opartych na circRNA może przyczynić się do postępu w diagnostyce i leczeniu nowotworów, stanowiąc nowy kierunek w onkologii molekularnej. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd znanych informacji dotyczących kolistych RNA w kontekście nowotworów, ich rolę i potencjał oraz przede wszystkim innowacyjne drogi terapii z wykorzystaniem tych struktur.

Słowa kluczowe: circRNA, nowotwory, biomarkery, regulacja genów, terapia RNA

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are a unique class of non-coding RNAs with a closed ring structure that play important roles in cell biology and cancer. They exhibit high stability, tissue-specific expression, and the ability to interact with other molecules, such as microRNAs (miRNAs) and proteins. The mechanisms of circRNA biogenesis include various forms of exon and

intron splicing, which allows for their classification and diverse biological functions. CircRNAs participate in the regulation of gene expression by sequestering miRNAs, interacting with proteins, and modulating transcriptional and translational processes. In the context of cancer, they perform both oncogenic and tumor suppressor functions, influencing proliferation, apoptosis, angiogenesis, and metastasis. Among the cancers in which circRNAs play an important role are breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer, and urinary tract cancers. Due to their high stability and presence in body fluids, circRNAs show potential as cancer biomarkers with high specificity and diagnostic sensitivity. They can also be a target for therapy, including through RNA interference technologies, antisense oligonucleotides and genome editing tools, which opens up new possibilities in cancer treatment. Analysis of available studies allows for the identification of key aspects of the role of circRNAs in cancer and indicates the need for further research on their function, mechanisms of action and potential clinical application. The development of detection methods and therapeutic strategies based on circRNAs can contribute to progress in cancer diagnostics and treatment, constituting a new direction in molecular oncology. This article presents an overview of known information on circular RNAs in the context of cancer, their role and potential and, above all, innovative avenues of therapy using these structures.

Key words: circRNA, cancer, biomarkers, gene regulation, RNA therapy

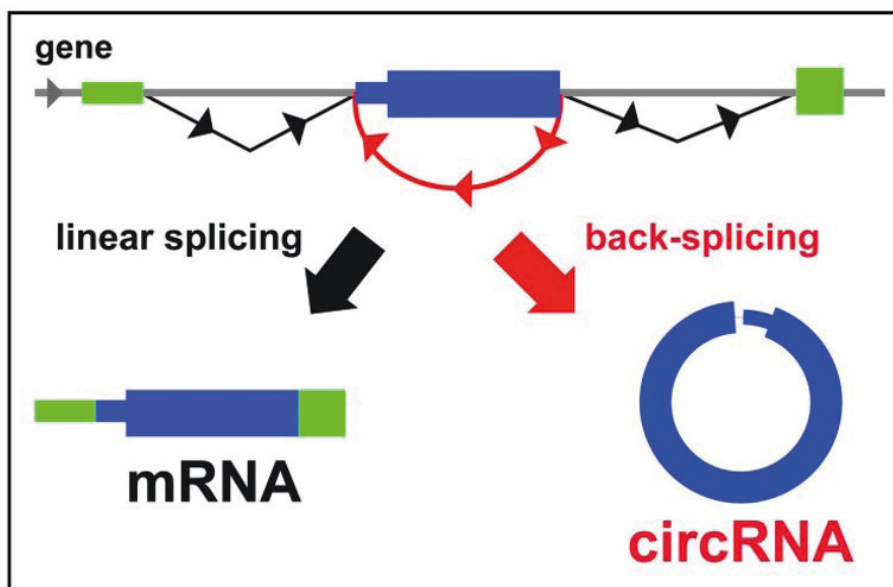
CHARAKTERYSTYKA KOLISTYCH RNA

Definicja i struktura circRNA

CircRNA należy do grupy niekodujących RNA i charakteryzuje się zamkniętą strukturą pętlową, utworzoną przez kowalencyjne połączenie głowy i ogona. Brak końców 3' sprawia, że jest ono odporne na trawienie egzonukleazą, co czyni je bardziej stabilnym w porównaniu do liniowego mRNA [1]. Postęp w technologii i bioinformatyce umożliwił odkrycie wielu circRNA o zróżnicowanych długościach, a badania wskazują, że występują one obficie w komórkach eukariotycznych i wykazują wysoki stopień konserwatyzmu ewolucyjnego między gatunkami [2]. Ekspresja circRNA często zależy od rodzaju komórki – niektóre z nich są ewolucyjnie zachowane, a wiele pełni istotne funkcje biologiczne, takie jak sekwestracja mikroRNA lub białek wiążących RNA (RBP), regulacja funkcji białek oraz samoistne tłumaczenie [3]. Mimo że większość funkcji circRNA nie została jeszcze w pełni poznana, dotychczasowe badania wykazały, że mogą one wpływać na ekspresję genów, oddziaływać z białkami, działać jako gąbki dla miRNA, uczestniczyć w tłumaczeniu białek i peptydów, brać udział w przetwarzaniu rRNA oraz generować pseudogeny [4,5]. Najnowsze analizy sugerują również, że circRNA odgrywają rolę w hamowaniu miR, przejściu nabłonkowo-mezenchymalnym (EMT) oraz procesach nowotworowych. Ponadto ich ekspresja może być specyficzna dla danej tkanki, a niektóre z nich są rzeczywiście tłumaczone [6].

Mechanizmy biogenezy circRNA

CircRNA (circRNA) to nowa klasa endogennych cząsteczek RNA o kowalencyjnie zamkniętej strukturze, powstających w wyniku wstecznego splicingu eksonów z pojedynczego pre-mRNA. Ich formowanie następuje poprzez połączenie końca 3' niżżej położonego eksonu z końcem 5' eksonu znajdującego się wyżej. W rezultacie powstaje jedno- lub wieloeksonowy RNA, zwykle pozbawiony sekwencji intronowych. Egzonowe circRNA różnią się od prekursorowych RNA lariatów intronowego (intronowych circRNA), które również mają strukturę kolistą. Do innych znanych form kolistego RNA należą wirusy jednociowego RNA oraz wiroidy roślinne, które od dawna są przedmiotem badań [7,8]. Proces back-splicingu zależy od różnych czynników, takich jak odwrócone elementy powtórzeniowe czy interakcje z białkami wiążącymi RNA (RBP). Na przykład wykazano, że cyklizacja eksonu jest związana z odwróconymi parami powtórzeniowymi Alu [9]. Generowanie circRNA wymaga sygnałów splicingowych w mechanizmie wstecznego splicingu, a mutacje w miejscach splicingu obniżają efektywność procesu. Ponadto zahamowanie konwencjonalnego



Rycina 1. Biogeneza circRNA . Splicing w kolejności następuje w celu wytworzenia liniowych mRNA z usuniętymi intronami. CircRNA są najczęściej wytwarzane w wyniku zdarzeń splicingu wstecznego, zwykle z eksonów genów kodujących białka. Przedstawiono przykład pojedynczego eksonu circRNA. Należy zauważyć, że circRNA mogą zawierać wiele eksonów, a sekwencja intro- nowa w wieloeksonowych circRNA jest zwykle usuwana [12].

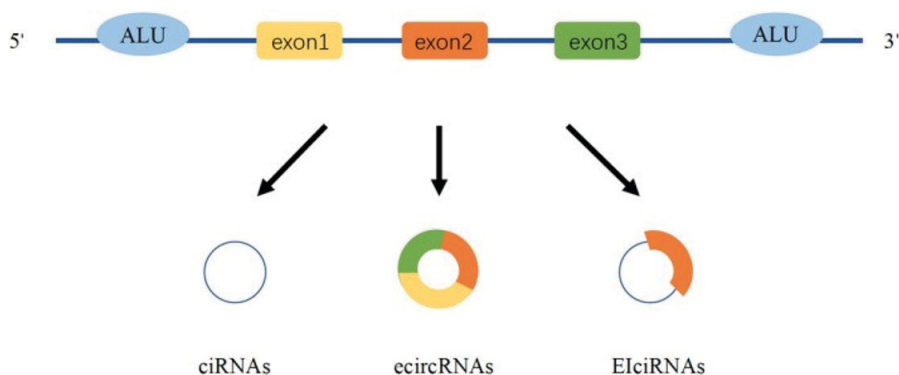
spliceosomu prowadzi do zmniejszenia ilości zarówno liniowych, jak i kolistych RNA [10]. CircRNA wykazują większą stabilność niż liniowe mRNA, ponieważ są odporne na degradację egzonukleazową i cechują się dłuższym okresem półtrwania. Ich duża liczebność oraz wysoka stabilność sprawiają, że mogą być wykorzystywane jako biomarkery w diagnostyce różnych chorób [11].

Klasyfikacja circRNA

CircRNA są zazwyczaj nazywane na podstawie swoich genów rodzicielskich lub określonych funkcji. Przykładem jest antysensowne RNA białka 1 (CDR1as), związane z degeneracją mózgu, które jest również określane jako ciRS-7 (circRNA gąbka dla miR-7). W związku z tym ten sam circRNA może być opisywany różnymi nazwami w zależności od badacza [13]. Większość circRNA u eukariotów można podzielić na trzy główne podtypy:

1. Eksonowe circRNA (EcircRNA) – składają się wyłącznie z eksonów i są głównie zlokalizowane w cytoplazmie. Stanowią największą grupę circRNA zidentyfikowaną u zwierząt.
2. Eksonowo-intronowe circRNA (EIciRNA) – zawierają zarówno eksony, jak i introny i występują w dużych ilościach w jądrze komórkowym.
3. Intronowe circRNA (ciRNA) – powstają wyłącznie z intronów i również występują w znacznych ilościach w jądrze.

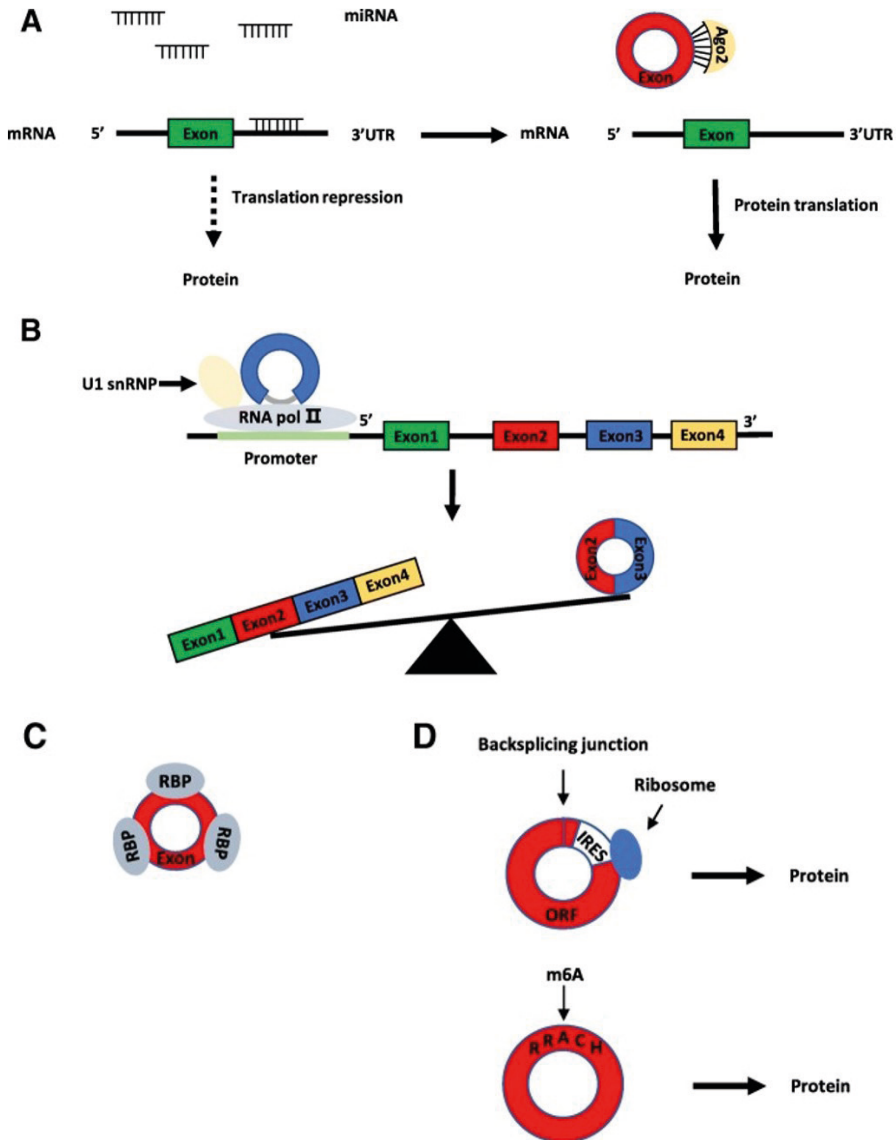
Poza tymi głównymi klasami odkryto także inne rodzaje circRNA, takie jak fuzyjne circRNA (f-circRNA), odczytane circRNA (rt-circRNA), tricRNA oraz mecci-RNA [14]



Rycina 2. Klasyfikacja circRNA. CircRNA dzieli się na kolistne intronowe RNA (ciRNA), egzonowe circRNA (ecircRNA) i egzonowo-intronowe circRNA (EIciRNA) na podstawie ich składu [15].

ROLA CIRC RNA W BIOLOGII KOMÓRKI

Funkcje regulacyjne circRNA



Rycina 3. Funkcje circRNA. **a** CircRNA mogą sekwestrować miRNA, aby regulować gen docelowy miRNA. **b** CircRNA mogą promować transkrypcję genu rodzicielskiego poprzez wiązanie się z RNA pol II i U1 snRNP. **c** CircRNA mogą wiązać się z białkami i działać jako białkowe przynęty. **d** Niektóre circRNA mogą kodować białka sterowane przez modyfikację IRES lub m6a [18].

CircRNA mogą modyfikować transkrypcję genów poprzez złożone mechanizmy regulacyjne. Kolistre RNA ekson-intronowe (EIciRNA), dzięki interakcji RNA-RNA z małymi jądrowymi rybonukleoproteinami U1, wpływają na aktywność polimerazy RNA II (RNA pol II), co prowadzi do regulacji transkrypcji ich genu rodzicielskiego i ostatecznie oddziałuje na translację białek [16]. W jednym z badań wykazano, że drugi ekson czynnika splicingowego MBL może ulegać cyklizacji, tworząc circRNA, który konkuruje z liniowym splicingiem pre-mRNA, wpływając tym samym na powstawanie liniowego RNA i regulację ekspresji powiązanych genów [17].

Ponadto niektóre circRNA mogą regulować ekspresję genów również na poziomie translacji [19]. Proces translacji, który jest przeprowadzany przez rybosomy, obejmuje inicjację, elongację, terminację oraz recykling rybosomu. W przypadku eukariotycznych mRNA inicjacja translacji wymaga skanowania kompleksów preinicjacyjnych 43S od miejsca przyłączenia 5' czapeczki do kodonu startowego, a następnie łączenia podjednostek rybosomu i przesunięcia czynników inicjacyjnych. Ponieważ circRNA nie posiadają 5' czapeczki ani 3' ogona poli(A), ich translacja może zachodzić wyłącznie w sposób niezależny od czapeczki [20]. CircMALAT1, wiążąc się z rybosomem za pośrednictwem wewnętrznego miejsca wiązania rybosomu (IRES) oraz z sekwencją kodującą mRNA PAX5 poprzez 11-zasadową sekwencję komplementarną, tworzy specyficzny potrójny kompleks (rybosom-circRNA-mRNA). Kompleks ten bezpośrednio hamuje translację mRNA PAX5 i wpływa na funkcje komórkowe związane z PAX5, działając jak hamulec blokujący rybosom [21]. Oprócz circMALAT1, circYAP to kolejny circRNA, który reguluje translację mRNA. CircYAP może wiązać się z mRNA Yap oraz białkami inicjującymi translację, takimi jak eIF4G i PABP. Nadekspresja circYAP osłabia interakcję PABP z ogonem poli(A) oraz eIF4G z 5' czapeczką mRNA Yap, co prowadzi do zahamowania inicjacji translacji Yap. Zablockowanie miejsc wiązania circYAP na mRNA Yap lub mutacja miejsc wiązania dla PABP i eIF4G przywracała translację Yap [22].

Interakcje z miRNA i białkami

Nowe badania wykazały, że jedną z najczęstszych funkcji circRNA jest działanie jako gąbki miRNA poprzez specyficzne miejsca wiązania. Zmiany w poziomie circRNA mogą regulować aktywność miRNA na genach docelowych, co sugeruje, że sieć regulacyjna circRNA-miRNA-mRNA może mieć istotne znaczenie dla naszego zrozumienia chorób, zwłaszcza nowotworów [23]. CDR1as, znany

również jako transkrypt antysensowy białka 1 związanej z degeneracją mózdzku, był pierwszym circRNA, który został zidentyfikowany jako konkurencyjny endogenne RNA (ceRNA). Zawiera ponad 60 konserwatywnych miejsc wiązania dla miR-7 [24]. Jest to najbardziej reprezentatywny circRNA pełniący funkcję gąbki – zgłoszono, że posiada ponad 70 miejsc wiązania dla miR-7, co prowadzi do obniżenia poziomu tego miRNA po zwiększeniu ekspresji CDR1as. Podobnie circ-SRY (region determinujący płeć Y), który odpowiada za determinację płci u ssaków i jest specyficznie ekspresjonowany w jądrach, zawiera 16 miejsc wiązania dla miR-138. Ponadto wiele innych circRNA, takich jak circ-HIPK3 czy HRCR, zostało udokumentowanych jako posiadające funkcję gąbki miRNA [25]. CircRNA mogą również działać jako antagoniści białek lub przynęty, hamując ich aktywność [26]. Stwierdzono, że białko HuR szeroko oddziałuje z różnymi circRNA, a najsilniejsze powinowactwo wykazuje wobec circPABPN1. W badaniach przeprowadzonych na komórkach nabłonka jelitowego (IEC) zaobserwowano, że wysoki poziom circPABPN1 ograniczał wiązanie HuR z mRNA PABPN1, co skutkowało obniżeniem produkcji PABPN1 w komórkach HeLa [27].

CIRCNA A NOWOTWORY

CircRNA mogą odgrywać istotną rolę w różnych typach nowotworów [28]. Jak wcześniej wspomniano, circRNA pełnią różnorodne funkcje, które mają kluczowe znaczenie w regulacji progresji nowotworowej. Przeprowadzono wiele badań nad circRNA w różnych nowotworach, jednak ich mechanizmy regulacyjne są niezwykle złożone i zróżnicowane. Z tego powodu niniejszy przegląd koncentruje się na podsumowaniu wybranych mechanizmów circRNA wpływających na rozwój nowotworów, analizując ich działanie w określonych typach nowotworów [29] (Tabela 1) [30].

Tabela 1.

Rodzaje raka	circRNA	Rola circRNA w nowotworach	Wyrażenie
Rak wątrobowokomórkowy	cSMARCA5	Gąbka miR-17-3p i miR-181b-5p	Niski poziom ekspresji
	circFoxo3	Gąbka miR-199a-5p	Wysoki poziom ekspresji
	hsa_circ_0051443	Gąbka miR-331-3p poprzez eksosomy	Niski poziom ekspresji
	circ β -katenina	Koduje nowe białko β -kateninę-370aa	Wysoki poziom ekspresji

Rak jelita grubego	okrażenie	Gąbka miR-125a-5p i miR-138-5p	Wysoki poziom ekspresji
	okraż PACRGL	Gąbka miR-142-3p i miR-506-3p poprzez egzosomy	Wysoki poziom ekspresji
	obiegFNDC3B	Koduj nowe białko circFNDC3B-218aa	Niski poziom ekspresji
	obwódPPP1R12AA	Koduj nowe białko circPPP1R12A-73aa	Wysoki poziom ekspresji
Rak żołądka	circMAPK1	Gąbka miR-224	Niski poziom ekspresji
	circAKT3	Gąbka miR-198,	Wysoki poziom ekspresji
	okrażyc	Gąbka CNBP	Niski poziom ekspresji
	okrażenieM-RPS35	Służy jako rusztowanie do rekrutacji KAT7 do regionu promotora Foxo1/3a	Niski poziom ekspresji
	obwódSHKBP1	Gąbka miR-582-3p poprzez eksosomy	Wysoki poziom ekspresji
Rak piersi	circANKS1b	Gąbka miR-148a-3p i miR-152-3p	Wysoki poziom ekspresji
	circFoxo3	Służy jako rusztowanie do wiązania się z p53 i MDM2	Niski poziom ekspresji
	circHER2	Kodowanie nowego białka HER2-103	Wysoki poziom ekspresji
	FECR1	Pełnić funkcję regulatora w górnym biegu rzeki	Wysoki poziom ekspresji
Rak płuc	FECR1	Gąbka miR-584-3p	Wysoki poziom ekspresji
	circFoxo3	Gąbka miR-155	Niski poziom ekspresji
	okrażycNDUFB2	Służy jako rusztowanie do wiązania się z IGF2BP i TRIM25	Niski poziom ekspresji
	circSATB2	Gąbka miR-326	Wysoki poziom ekspresji
Rak pęcherza moczowego	obiegPRMT5	Gąbka miR-30c	Wysoki poziom ekspresji
	circRIP2	Gąbka miR-1305	Niski poziom ekspresji
	circFoxo3	Gąbka miR-9-5p	Niski poziom ekspresji
	circNR3C1	Gąbczaste białko BRD4	Niski poziom ekspresji

Efektywne circRNA można luźno podzielić na dwie grupy w zależności od ich funkcji w raku: supresory (inhibitory oporności) i promotory (wzmacniacze oporności) [31].

Rola circRNA w raku piersi

W progresji guza raka piersi (BC) uczestniczy wiele czynników patologicznych, a circRNA mogą regulować różne fenotypy nowotworowe, w tym przerzuty oraz efekt Warburga. Efekt Warburga, znany także jako glikoliza tlenowa, stanowi główne źródło energii dla mikrośrodowiska guza BC [32]. Jest to kluczowe zjawisko metaboliczne związane z proliferacją, inwazją i migracją komórek raka piersi [33]. Dokładna klasyfikacja biologiczna podtypów BC jest istotna dla prognozowania przebiegu choroby [34]. Kliniczne leczenie raka piersi zależy od takich czynników jak wielkość guza, wiek pacjentki, ekspresja receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), a także obecność lub brak amplifikacji oraz zwiększonej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) [35]. CircRNA odgrywają istotną rolę w potrójnie negatywnym raku piersi (TNBC). Z jednej strony mogą wpływać na szlaki sygnałowe odpowiedzialne za przebudowę kości i stymulować przerzuty raka piersi do kości. Z drugiej strony circBCBM1 działa poprzez oś miR-125a/BRD4, wspierając przerzuty raka piersi do mózgu. Dodatkowo circZEB1 zwiększa proliferację i ogranicza apoptozę poprzez szlak miR-448/eEF2K [36]. Circ_0085495, zlokalizowany w cytoplazmie, jest regulowany w komórkach raka piersi opornych na dokso-rubicynę. Ten stabilny circRNA, poprzez wychwytywanie miR-873-5p, zwiększa oporność na dokso-rubicynę, a także wspiera proliferację i przerzuty komórek raka piersi odpornych na ADM. MiR-873-5p negatywnie reguluje ekspresję integryny $\beta 1$ – kluczowego genu zaangażowanego w przerzuty, proliferację oraz oporność na leczenie poprzez różne szlaki molekularne [37]. Obniżenie ekspresji circ_0085495 hamuje proliferację i inwazję komórek BC *in vitro*. Efekty te można odwrócić poprzez nadekspresję miR-873-5p lub zahamowanie integryny $\beta 1$. Represja circ_0085495 ogranicza wzrost guza i zwiększa wrażliwość komórek raka piersi na dokso-rubicynę *in vivo* [38]. Nadal brakuje jednak badań klinicznych dotyczących mechanizmów ncRNA w lekooporności BC [39]. Ponadto circRHOT1 może osłabiać ferroptozę komórek nowotworowych poprzez szlak miR-106a-5p/STAT3, promując ich inwazję i migrację, co przyczynia się do progresji raka piersi. W HER2-dodatnim raku piersi circGFRA1 hamuje ferroptozę i wspiera rozwój nowotworu poprzez oś miR-1228/AIFM2. Odkrycia

te dostarczają nowych informacji na temat mechanizmów regulacyjnych w BC [40]. Analiza sieci regulacyjnej circRNA-miRNA-genów kluczowych wykazała, że hsa_circ_0059665 działa jako gąbka dla miR-602, ograniczając proliferację, inwazję i migrację komórek raka piersi. Wyniki sugerują, że hsa_circ_0059665 może pełnić rolę wartościowego biomarkera prognostycznego oraz potencjalnego celu terapeutycznego w BC [41].

Rola circRNA w raku jelita grubego

Rak jelita grubego (CRC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych i główną przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Wskaźnik przeżycia pacjentów z zaawansowanym CRC jest niski, co podkreśla potrzebę wczesnej diagnozy oraz opracowania skuteczniejszych strategii terapeutycznych [42]. Złotym standardem wykrywania CRC jest histologiczna ocena biopsji, jednak endoskopia, będąca kluczowym etapem diagnostycznym, jest inwazyjna, czasochłonna i wiąże się z ryzykiem powikłań [43]. CircRNA odgrywają ważną rolę w progresji CRC. Hsa_circ_0001666 działa jako gąbka miR-576-5p i reguluje ekspresję PCDH10, hamując tym samym tumorigenezę i przerzuty CRC. Jego ekspresja jest obniżona w tkankach CRC i skorelowana z niższym stadiem TNM, mniejszym naciekaniem węzłów chłonnych oraz mniejszym rozmiarem guza [44]. Ponadto, poprzez zmniejszenie represji PCDH10 przez miR-576-5p, hsa_circ_0001666 ogranicza progresję CRC, co sugeruje jego potencjalne zastosowanie w terapii zastępczej [45]. Z kolei circMYH9 koreluje z krótszym przeżyciem pacjentów i sprzyja proliferacji komórek CRC poprzez modulację metabolizmu seryny/glicyny i homeostazy redoks w sposób zależny od p53. Ukierunkowanie na circMYH9 i jego szlak może być obiecującą strategią terapeutyczną [46]. Circ-0053277, który gąbkuje miR-2467-3p, jest nadmiernie ekspresjonowany w tkankach CRC, ułatwiając migrację, proliferację oraz przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT) komórek nowotworowych [47]. Podobnie, CircVAPA, wykazujący podwyższoną ekspresję w tkankach i osoczu pacjentów z CRC, działa jako gąbka dla miR-101. Wyciszenie CircVAPA hamuje progresję cyklu komórkowego, inwazję i migrację komórek CRC poprzez oddziaływanie z miR-125a [48]. Wśród circRNA kluczową rolę odgrywa również circCAPRIN1, którego ekspresja jest znacząco podwyższona w tkankach CRC. Jego poziom koreluje ze stopniem klinicznym oraz niekorzystnym rokowaniem pacjentów. Obniżenie ekspresji circCAPRIN1 hamuje proliferację, migrację i EMT, podczas gdy jego nadekspresja przyczynia się do progresji nowotworu. Analiza mechanistyczna wykazała, że circCAPRIN1

reguluje metabolizm lipidów w CRC poprzez aktywację ekspresji acetylo-CoA karboksylazy 1 (ACC1). CircCAPRIN1 bezpośrednio wiąże się z STAT2, co prowadzi do transkrypcyjnej aktywacji ACC1, a w konsekwencji do nasilonej syntezy lipidów i progresji nowotworu [49]. Te odkrycia wskazują na onkogenną rolę circCAPRIN1 w CRC, podkreślając jego potencjał jako nowego biomarkera diagnostycznego i terapeutycznego dla pacjentów z rakiem jelita grubego [50].

Rola circRNA w raku płuc

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie i główną przyczyną zgonów z powodu raka. CircRNA odgrywają istotną rolę w jego progresji i mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne. CircHIPK3 promuje rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) poprzez działanie jako gąbka dla kilku onkosupresyjnych miRNA, takich jak miR-124, miR-381-3p, miR-149 i miR-107, które regulują proliferację komórek, migrację oraz oporność na terapię. Hamowanie circHIPK3 prowadzi do zahamowania wzrostu guza i indukcji apoptozy, co sugeruje możliwość jego wykorzystania w strategiach terapeutycznych [51, 52]. Circ-ITCH działa jako gąbka dla miR-7 i miR-214, co skutkuje zwiększoną ekspresją genu supresorowego ITCH i blokadą szlaku Wnt/ β -katenina, hamując tym samym proliferację komórek nowotworowych. Co ciekawe, miR-7 i miR-214 mogą jednocześnie indukować degradację circ-ITCH, wskazując na złożoną sieć regulacyjną. Circ-ITCH może pełnić rolę supresora nowotworu w raku płuca, co czyni go obiecującym celem diagnostycznym i terapeutycznym [53–55]. Podwyższona ekspresja circ_000984, circ_001569 i circ_0001946 koreluje ze stopniem TNM i przerzutami do węzłów chłonnych w NSCLC. Ich nadregulacja wiąże się z niekorzystnym rokowaniem pacjentów, co sugeruje ich potencjalną wartość jako biomarkerów prognostycznych [56]. Hsa_circ_0020123, działając jako gąbka dla miR-144, prowadzi do powstania kompleksu ZEB1/EZH2, promując progresję nowotworu. Jego wysoka ekspresja może mieć zastosowanie w wczesnej diagnostyce NSCLC [57]. CircNDUFB2 działa jako supresor nowotworowy, hamując wzrost i przerzuty komórek NSCLC. Wzmacnia on interakcje między TRIM25 i IGF2BP2, a także aktywuje kaskadę sygnałową RIG-I-MAVS, co prowadzi do rekrutacji komórek odpornościowych do mikrośrodowiska guza (TME). To sugeruje, że circRNA mogą nie tylko wspierać, ale również hamować tumorigenezę płuc, otwierając nowe perspektywy terapeutyczne [58].

Rola circRNA w raku wątrobowokomórkowym (HCC)

Rak wątrobowokomórkowy (HCC), najczęstszy pierwotny nowotwór wątroby, jest związany głównie z infekcjami wirusowymi HBV i HCV. CircRNA odgrywają kluczową rolę w hepatokarcynogenezie, wpływając na proliferację, migrację, inwazję i oporność na leczenie, co czyni je potencjalnymi biomarkerami diagnostycznymi i celami terapeutycznymi [59, 60]. Niektóre circRNA działają jako onkogeny, promując progresję HCC. Circ0008450 i circRNA-104718 nasilają proliferację i migrację komórek HCC, jednocześnie hamując apoptozę poprzez gąbczaste wychwytywanie miR-548 i miR-218-5p [61, 62]. CircRHOT1, oddziałując z TIP60, reguluje ekspresję NR2F6, co koreluje z gorszym rokowaniem pacjentów [63]. Podobnie circ_0001955 ułatwia rozwój nowotworu poprzez regulację TRAF6 i MAPK11, a circ_0076251 jest podwyższony w HCC oraz w tkankach objętych zapaleniem lub marskością wątroby [64]. Niektóre circRNA mogą również odgrywać rolę w lekooporności. Circ_0003418 odwraca oporność komórek HCC na cisplatynę poprzez hamowanie aktywacji szlaku Wnt/ β -katenina [65]. Z kolei circGPR137B działa jako supresor nowotworu, hamując progresję HCC poprzez interakcję z miR-4739 i FTO. Jego niska ekspresja wiąże się z gorszym rokowaniem [66]. CircRNA mogą także wpływać na szlaki sygnałowe istotne dla progresji HCC. Circ_101141 wspomaga rozwój nowotworu poprzez regulację miR-1297 i ROCK1. Hsa_circ_0000517 przyczynia się do rozwoju HCC poprzez osłabienie miR-326/SMAD6, a jego wyciszenie zatrzymuje progresję nowotworu [67]. Circ_0091579 reguluje proliferację, migrację, inwazję i metabolizm glukozy w HCC poprzez osłabienie miR-490-5p/CASC3 [68]. CircRNA mogą nie tylko wspierać rozwój HCC, ale także służyć jako biomarkery do diagnostyki i oceny rokowania pacjentów. Ich stabilność w osoczu i potencjalne zastosowanie w diagnostyce płynnej mogą znacząco poprawić wczesne wykrywanie i skuteczność leczenia HCC [69].

Rola circRNA w raku żołądka

Badania wykazały, że circNRIP1 może być przekazywany między komórkami raka żołądka (GC) poprzez komunikację egzosomalną, a jego obecność w egzosomach sprzyja przerzutom nowotworu *in vivo*. Ponadto circNRIP1 wiąże miR-149-5p, co wpływa na ekspresję AKT1 i ostatecznie działa jako promotor nowotworzenia w GC. Egzosomy pochodzące z komórek GC dostarczają również ciRS-133 do preadipocytów, co stymuluje ich różnicowanie w komórki

brunatnej tkanki tłuszczowej poprzez aktywację PRDM16 i hamowanie miR-133 [70]. W związku z tym circRNA obecne w egzosomach są zaangażowane w proces brązowienia białej tkanki tłuszczowej (WAT) i mają kluczowe znaczenie dla wyniszczenia nowotworowego [71]. Circ-RanGAP1 wykazuje podwyższoną ekspresję zarówno w tkankach GC, jak i w osoczu pacjentów z GC. Wysoki poziom jego ekspresji koreluje z zaawansowanym stadiem TNM, przerzutami do węzłów chłonnych oraz gorszym przeżyciem. Circ-RanGAP1 promuje progresję GC poprzez regulację osi miR-877-3p/VEGFA [72, 73]. Z kolei niski poziom hsa_circ_0065149 w tkankach GC jest związany z mniejszą średnicą guza, brakiem naciekania okołonerwowego i dłuższym przeżyciem całkowitym. Co istotne, poziomy hsa_circ_0065149 w eksosomach osocza pacjentów z wczesnym GC są istotnie obniżone, a jego wykorzystanie jako biomarkera przesiewowego wykazuje większą czułość i swoistość niż tradycyjne markery kliniczne [74]. Hsa_circ_0000267, circRNA wywodzące się z FAM53B, jest silnie nadekspresjonowane w tkankach oraz liniach komórkowych GC. Adsorbuje miR-503-5p, co zwiększa ekspresję HMGA2 i sprzyja rozwojowi nowotworu. Podobnie circBGN wykazuje znaczną nadekspresję w tkankach i komórkach GC, co przyczynia się do wzmożonej proliferacji i inwazji zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [75]. Dalsze analizy ujawniły, że circBGN wiąże miR-149-5p, co zapobiega jego interakcji z mRNA interleukiny-6, prowadząc do aktywacji szlaku IL-6/STAT3 i promowania procesów onkogennych w GC [76]. CircAKT3 (hsa_circ_0000199) jest istotnie nadekspresjonowane w próbkach GC odpornych na cisplatynę (CDDP) i związane z wieloma agresywnymi cechami, takimi jak większy rozmiar guza, wyższy stopień histologiczny i kliniczny oraz oporność na CDDP [77]. Wykazano, że poprzez regulację osi circAKT3/miR-198/PIK3R1 circAKT3 zwiększa tolerancję komórek GC na CDDP, co prowadzi do gorszego DFS. Podobnie circFN1 wzmacnia oporność na CDDP, hamując apoptozę komórek nowotworowych poprzez sekwestrację miR-182-5p [78]. Niektóre circRNA wpływają również na zdolność komórek GC do migracji. Przykładowo:

- CircHECTD1 stymuluje migrację poprzez oś miR-1256/USP5/ β -katenina/c-Myc,
- CircPDZD8 zwiększa migrację poprzez gąbkowanie miR-197-5p i regulację ekspresji CHD9,
- CircCCDC9 hamuje migrację poprzez regulację miR-6792-3p/CAV1,
- CircREPS2 działa jako gąbka miR-558, hamując szlak RUNX3/ β -katenina [79].

CircFAT1(e2) wykazuje działanie przeciwnowotworowe, oddziałując na miR-548g w cytoplazmie oraz wiążąc się z białkiem YBX1 w jądrze, co ogranicza rozwój GC. Z kolei poziom hsa_circ_0067582 jest znacząco obniżony w tkankach GC. Dodatkowo, niski poziom ekspresji hsa_circ_0000419 w tkankach oraz osoczu czyni go obiecującym biomarkerem przesiewowym i prognostycznym dla pacjentów z GC [80].

Rola circRNA w raku pęcherza moczowego

Rak urotelialny, znany również jako rak przejściowokomórkowy, jest najczęstszym podtypem raka pęcherza moczowego (BCa), stanowiącym ponad 90% wszystkich przypadków. W 2020 roku BCa zajmował dziewiąte miejsce pod względem zapadalności na świecie oraz trzynaste miejsce pod względem liczby zgonów spowodowanych nowotworami [81]. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy układu moczowego, charakteryzujący się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością na całym świecie. Rokowanie w zaawansowanym stadium BCa jest niekorzystne, a skuteczność chemioterapii skojarzonej – ograniczona. Zrozumienie molekularnych mechanizmów onkogenezy ma kluczowe znaczenie dla opracowania nowych, skutecznych terapii. W erze postgenomowej rośnie liczba dowodów wskazujących na istotną rolę circRNA w inicjacji, progresji i przerzutach BCa [82]. CircRNA pełnią istotną funkcję regulacyjną w złośliwych właściwościach komórek BCa. Circ0030586, zlokalizowany w cytoplazmie, wykazuje niską ekspresję w tkankach i komórkach BCa. Jego nadekspresja hamuje proliferację i macierzystość komórek *in vitro*, a także ogranicza wzrost guza *in vivo*. Circ0030586 wiąże miR-665, który jest silnie ekspresjonowany w tkankach BCa, podczas gdy NR4A3 ulega obniżonej ekspresji. Nadmierna ekspresja miR-665 lub wyciszenie NR4A3 odwraca hamujące działanie circ0030586 na proliferację i macierzystość komórek BCa [83]. CircRNA_0058063 charakteryzuje się znacząco podwyższoną ekspresją w liniach komórkowych oraz tkankach BCa. Poziom jego ekspresji koreluje odwrotnie z całkowitym przeżyciem (OS) pacjentów. Wyciszenie circRNA_0058063 zahamowało proliferację i przerzuty w liniach komórkowych BCa, takich jak BIU-87 [84]. CircRNA_0058063 działała jako gąbka miRNA, obniżając poziom ekspresji miR-486-3p poprzez komplementarne wiązanie i indukcję jego wyciszenia. MiR-486-3p hamuje ekspresję czynnika transkrypcyjnego FOXP4, który odgrywa onkogeną rolę w różnych typach nowotworów [85]. CircFOXO3, którego ekspresja jest obniżona w BCa, wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Jego nadekspresja zwiększa poziom

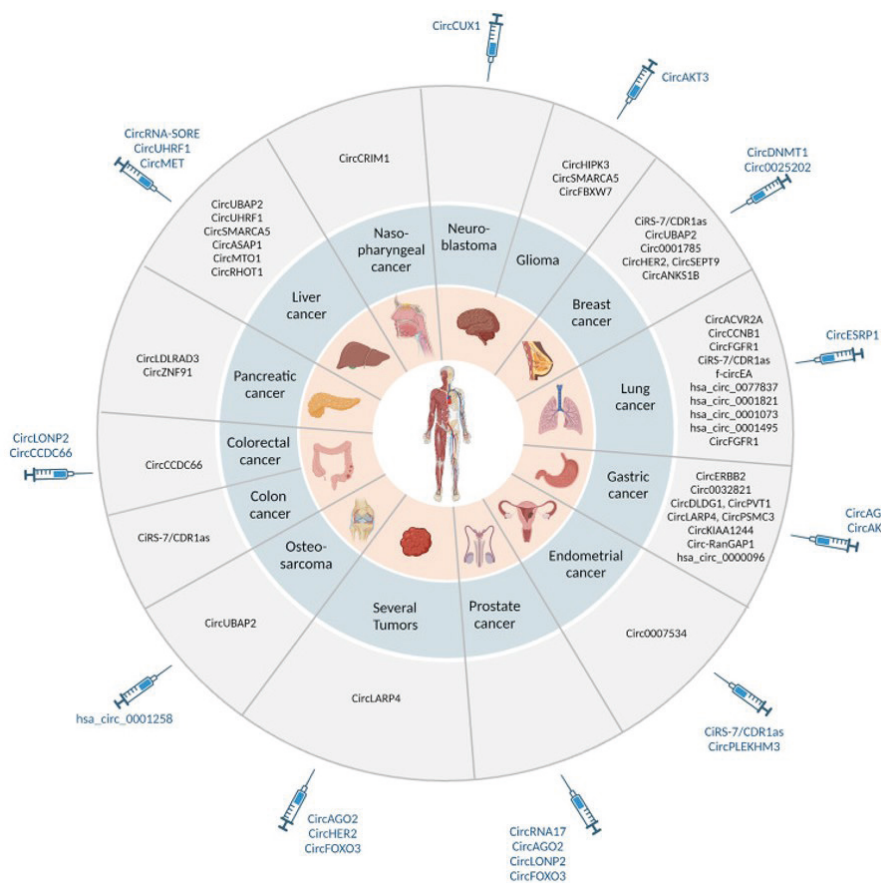
TGFBR2 – kluczowego białka w szlaku sygnałowym TGF- β – poprzez interakcję z miR-9-5p, co ostatecznie reguluje proliferację i inwazję komórek BCa [86]. Co więcej, circFOXO3 wykazuje niską ekspresję w tkankach BCa zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, co zostało potwierdzone w niezależnym zestawie eksperymentów. Jednakże, w warunkach indukcji apoptozy przy użyciu doksorubicyny, cisplatyny lub nadtlenu wodoru (H₂O₂), ekspresja circFOXO3 wzrastała, co wskazuje na jego udział w mechanizmach śmierci komórkowej. W modelach komórkowych i zwierzęcych raka pęcherza moczowego circFOXO3 indukował apoptozę komórek nowotworowych [87]. CircRNA pełnią również funkcję gąbek miRNA w BCa. Ekspresja circ-ITCH jest obniżona w tkankach BCa w porównaniu do tkanek prawidłowych. Circ-ITCH wiąże się z miR-17 i miR-224, działając jako ich gąbka i hamując rozwój raka pęcherza moczowego poprzez regulację ekspresji p21 oraz PTEN [88]. Podwyższony poziom circ-TFRC stwierdzono u pacjentów z BCa, a badania wykazały, że circ-TFRC współdziała z miR-107, promując rozwój nowotworu [89]. Circ_HIPK3 wiąże miR-558, który normalnie oddziałuje z promotorem genu HPSE i zwiększa jego ekspresję na poziomie mRNA. W BCa gąbkowanie miR-558 przez circ_HIPK3 prowadzi do obniżenia poziomu HPSE [90]. Z kolei circMYLK wykazuje podwyższoną ekspresję w tkankach BCa i koreluje pozytywnie z VEGFA. CircMYLK przyspiesza proliferację, angiogenezę oraz migrację komórek nowotworowych poprzez bezpośrednie wiązanie miR-29a i osłabienie jego supresyjnego wpływu na VEGFA [91].

POTENCJAŁ DIAGNOSTYCZNY I TERAPEUTYCZNY CIRC RNA W NOWOTWORACH

circRNA jako biomarkery w diagnostyce nowotworów

Liczne badania potwierdziły, że circRNA mogą pełnić rolę klinicznie istotnych i specyficznych biomarkerów molekularnych zarówno w nowotworach, jak i innych chorobach o złożonej etiologii [92]. Coraz więcej dowodów wskazuje, że circRNA mają potencjał jako obiecujące biomarkery wykorzystywane w diagnostyce wczesnych stadiów nowotworów, ocenie przerzutów, prognozowaniu przebiegu choroby oraz monitorowaniu lekooporności. Wynika to z ich stabilnej struktury, długiego okresu półtrwania, specyficzności tkankowej, dużej obfitości oraz obecności w płynach ustrojowych [93]. CircRNA wykazują odporność na rybonukleazy, takie jak egzonukleazy i RNaza R, co zapewnia im dłuższy okres półtrwania i większą specyficzność histologiczną. Ponadto, w porównaniu

z metodami wykrywania białek opartymi na reakcjach antygen-przeciwciało, testowanie circRNA za pomocą ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (qR-T-PCR) oraz hybrydyzacji in situ cechuje się wyższą specyficznością i czułością. Dzięki tym właściwościom circRNA stanowią obiecujące biomarkery w diagnostyce nowotworów [94].



Rycina 4. CircRNA jako biomarkery i cele terapeutyczne w nowotworach u ludzi.

Aktualne podsumowanie circRNA, które są obiecujące jako kliniczne biomarkery (najdalsze kółko) i/lub jako cele terapeutyczne (ikony strzykawek skierowane w stronę wykresu), związane z różnymi typami raka. Niektóre circRNA wykazały silny potencjał prognostyczny, w tym CIRS-7/CDR1as, który został znaleziony w dużej ilości w komórkach podścieliska wewnątrzguzowego, szeroko stosowany jako czynnik prognostyczny w rakach jelita grubego, płuc i piersi [95].

CircRNA cechują się stabilną, konserwatywną i specyficzną ekspresją w komórkach oraz tkankach, co sugeruje ich potencjalne zastosowanie jako molekularnych markerów diagnostycznych i prognostycznych. Eksosomalne circRNA

łączą korzystne właściwości eksosomów, co czyni je obiecującymi kandydatami na biomarkery do wczesnego i nieinwazyjnego wykrywania nowotworów. Eksosomy pochodzące z komórek patologicznych mogą transportować specyficzne dla choroby circRNA do krwi obwodowej, co sprawia, że wykrywanie egzosomalnego circRNA w surowicy może być praktycznym narzędziem diagnostycznym w onkologii [96, 97]. Wnt-powiązane circRNA również stanowią obiecujące biomarkery w terapii raka. Regulują inicjację, promocję i progresję nowotworu, działając zarówno pozytywnie, jak i negatywnie poprzez interakcję ze szlakiem Wnt – bezpośrednią lub pośrednią. Możliwość zwiększenia ekspresji circRNA o działaniu onkogennym lub zahamowania ekspresji circRNA o funkcji supresorowej może być kluczowa dla kontroli progresji nowotworu. Obecnie trwają badania nad opracowaniem leków, które mogłyby stabilnie modulować ekspresję circRNA, a tym samym wpływać na przebieg choroby. Konieczne jest jednak dalsze zgłębianie struktury, funkcji oraz mechanizmów oddziaływania circRNA w obrębie szlaku Wnt, aby w pełni potwierdzić ich rolę w nowotworach [98].

circRNA w terapii nowotworowej

Zidentyfikowano wiele circRNA pełniących rolę promotorów lub supresorów nowotworów, które wpływają na fenotypy raka poprzez regulację angiogenezy, proliferacji, wzrostu, inwazji i przerzutów. Manipulacja poziomem ekspresji tych cząsteczek – zarówno poprzez ich nadekspresję, jak i wyciszenie – jest powszechnie stosowana w badaniach nad ich potencjalnym wykorzystaniem do łagodzenia agresywnych cech nowotworów. W tym celu często używa się wektorów plazmidowych lub lentiwirusowych, które zwiększają poziomy circRNA [99]. Chociaż nie istnieją jeszcze doniesienia kliniczne dotyczące circRNA w terapii ukierunkowanej, ich niska masa cząsteczkowa, stabilność, konserwatywność oraz zdolność do regulowania aktywności komórek nowotworowych sprawiają, że mogą one stać się zarówno potencjalnym lekiem molekularnym, jak i celem terapii przeciwnowotworowej. Wraz z postępem w konstruowaniu sztucznych circRNA oraz rozwijaniem technologii interferencji circRNA, możliwe staje się ich precyzyjne regulowanie, co otwiera nowe perspektywy leczenia nowotworów [100]. Zastosowanie circRNA w terapii nowotworowej jest wieloaspektowe – mogą one pełnić rolę immunogenów nowotworowych oraz adiuwantów szczepionkowych. Niedawne badanie typu proof-of-concept wykazało, że szczepionka na bazie circRNA może indukować silną cytotoksyczną odpowiedź przeciwnowotworową zależną od limfocytów T. W eksperymencie zastosowano kodujące

antygen owalbuminy (OVA) circRNA, zamknięte w nanocząsteczkach lipidowych (LNP) i podawane domięśniowo myszom z guzami. Wykazano ich skuteczność w leczeniu różnych typów nowotworów, w tym raka jelita grubego, czerniaka ortotopowego oraz modeli przerzutów do płuc. Inne badania potwierdzają potencjał circRNA jako antygenów zdolnych do aktywacji układu odpornościowego. W jednym z nich ekstrakty circRNA pochodzące z komórek raka jelita grubego zostały wstrzyknięte podskórnie myszom, co skutkowało indukcją zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej oraz regresją nowotworu [101]. Co więcej, circRNA mogą działać nie tylko jako immunogeny, ale również jako adiuwanty szczepionkowe. Niektóre badania sugerują, że circRNA mogą pełnić funkcję modulatorów układu odpornościowego. Wykazano, że egzogenne circRNA aktywują odpowiedź immunologiczną poprzez receptor RIG-I – czujnik kwasu nukleinowego – niezależnie od obecności struktury 5' trifosforanu, dwuniciowego RNA czy określonej sekwencji pierwotnej [102].

PRZYSZŁOŚĆ BADAŃ NAD CIRC RNA W NOWOTWORACH

Obecne techniki wykrywania raka są często inwazyjne i kosztowne, co skłania do poszukiwania alternatywnych metod diagnostycznych. Kliniczne zastosowanie circRNA mogłoby pomóc rozwiązać ten problem, oferując mniej inwazyjne i bardziej precyzyjne podejście [103]. Adnotacja poszczególnych circRNA jest kluczowa dla dalszych badań nad ich funkcją i specyficznością [104]. CircRNA coraz częściej są wiązane z mechanizmami oporności na terapię przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię, radioterapię, terapię ukierunkowaną i immunoterapię. W kontekście immunoterapii, szczególnie w raku płuc i raku wątrobowokomórkowym (HCC), circRNA mogą modulować odpowiedź organizmu, wiążąc się z miRNA lub pełniąc rolę rusztowań białkowych. Jednak inne potencjalne mechanizmy ich działania w oporności na immunoterapię pozostają obszarem wymagającym dalszych badań [105]. CircRNA są obiecującymi biomarkerami w diagnostyce raka, jednak wciąż istnieją sprzeczności dotyczące ich wpływu na diagnostykę i profilaktykę [106]. Istotnym wyzwaniem jest ich specyficzność – circRNA mogą uczestniczyć w różnych mechanizmach molekularnych i być aktywne w wielu tkankach, co rodzi ryzyko efektów ubocznych w komórkach nie-nowotworowych. Opracowanie skutecznych strategii terapeutycznych wymaga więc selektywnego celowania w circRNA w komórkach nowotworowych, unikając wpływu na zdrowe tkanki [107, 108]. Interakcje między circRNA i miRNA odgrywają kluczową rolę w progresji nowotworu, wpływając na procesy takie jak

prolifracja, apoptoza, inwazja, autofagia i przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT). Jednak szczegółowe mechanizmy tych interakcji pozostają nie w pełni poznane. Przyszłe badania powinny skupić się na identyfikacji sposobów, w jakie sieci circRNA-miRNA wpływają na oporność na radioterapię i chemioterapię oraz jak można skutecznie przełamać tę oporność [109]. CircRNA mogą regulować kluczowe szlaki sygnałowe w nowotworach. Na przykład:

- szlak VEGF – regulacja angiogenezy,
- szlak WNT/ β -katenina – proliferacja komórek nowotworowych,
- szlak MAPK – wzrost guza i inwazja,
- szlak Hippo/YAP – apoptoza.

Nie są to odrębne mechanizmy, lecz powiązane ze sobą sieci, które circRNA mogą wzmacniać lub hamować, wpływając na progresję nowotworu [110]. Zrozumienie roli circRNA w nowotworach staje się coraz ważniejszym celem badań. Dekonstrukcja ich sieci oddziaływań z białkami i innymi RNA może dostarczyć nowych mechanizmów terapeutycznych [111]. Co więcej, niektóre circRNA mogą kodować peptydy, które wykazują funkcje przeciwnowotworowe, np. poprzez regulację metabolizmu nowotworu lub hamowanie przerzutów. Peptydy te mogą stać się nowymi celami terapeutycznymi oraz biomarkerami nowotworowymi o wysokiej specyficzności [112, 113]. CircRNA pełnią swoje funkcje m.in. poprzez mechanizm “gąbki miRNA”, co czyni je potencjalnym celem terapii. Odkryto również, że mogą kodować liczne peptydy o potencjale terapeutycznym, jednak efektywna i selektywna dostawa circRNA do komórek docelowych pozostaje wyzwaniem [114,115]. Białka i peptydy kodowane przez circRNA mają szeroki potencjał kliniczny w diagnostyce, opracowywaniu leków, prognozowaniu i leczeniu nowotworów. Ich translacja może pomóc w odkryciu nowych mechanizmów w biologii raka oraz doprowadzić do przełomowych strategii terapeutycznych [116].

PODSUMOWANIE

CircRNA stanowią dynamicznie rozwijający się obszar badań w biologii molekularnej i onkologii. Ich unikalna struktura, stabilność oraz zdolność do regulacji ekspresji genów czynią je kluczowymi regulatorami procesów komórkowych, w tym nowotworzenia. Liczne badania wykazały, że circRNA mogą pełnić zarówno funkcje onkogenne, jak i supresorowe, wpływając na proliferację, apoptozę, angiogenezę oraz zdolność komórek nowotworowych do migracji

i przerzutowania. Wykorzystanie circRNA jako biomarkerów diagnostycznych oraz potencjalnych celów terapeutycznych otwiera nowe możliwości w precyzyjnej medycynie onkologicznej. Ich stabilność w płynach ustrojowych oraz specyficzna ekspresja w różnych nowotworach sugerują ich przydatność w nieinwazyjnej diagnostyce. Z kolei strategie terapeutyczne oparte na modulacji circRNA, takie jak RNA interference, antysensowne oligonukleotydy czy edycja RNA, mogą w przyszłości przyczynić się do rozwoju nowych metod leczenia nowotworów. Pomimo obiecujących wyników, wiele aspektów dotyczących circRNA wymaga dalszych badań. Kluczowe wyzwania obejmują dokładne określenie ich funkcji, identyfikację specyficznych szlaków regulacyjnych oraz opracowanie skutecznych metod ich modulacji w warunkach klinicznych. Konieczne jest także opracowanie standaryzowanych metod detekcji i analizy circRNA, co pozwoli na ich szersze zastosowanie w praktyce medycznej. Dalsze badania nad circRNA mogą znacząco przyczynić się do lepszego zrozumienia biologii nowotworów i opracowania skuteczniejszych strategii diagnostycznych oraz terapeutycznych. Wykorzystanie circRNA w onkologii stanowi perspektywiczny kierunek, który może zrewolucjonizować podejście do leczenia nowotworów w przyszłości.

REFERENCJE

1. Li D, Guo J, Ni X, Sun G, Bao H. The progress and challenges of circRNA for diabetic foot ulcers: A mini-review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 30;13:1019935. doi: 10.3389/fendo.2022.1019935.
2. Qu S, Zhong Y, Shang R, Zhang X, Song W, Kjems J, Li H. The emerging landscape of circular RNA in life processes. *RNA Biol*. 2017 Aug 3;14(8):992-999. doi: 10.1080/15476286.2016.1220473. Epub 2016 Aug 11.
3. Rausch JW, Heinz WF, Payea MJ, Sherpa C, Gorospe M, Le Grice SFJ. Characterizing and circumventing sequence restrictions for synthesis of circular RNA in vitro. *Nucleic Acids Res*. 2021 Apr 6;49(6):e35. doi: 10.1093/nar/gkaa1256. PMID: 33406226;
4. Li W, Liu JQ, Chen M, Xu J, Zhu D. Circular RNA in cancer development and immune regulation. *J Cell Mol Med*. 2022 Mar;26(6):1785-1798. doi: 10.1111/jcmm.16102. Epub 2020 Dec 5

5. Zhou J, Chen Y, He M, Li X, Wang R. Role of Circular RNAs in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 10;23(18):10493. doi: 10.3390/ijms231810493.
6. Hu F, Peng Y, Fan X, Zhang X, Jin Z. Circular RNAs: implications of signaling pathways and bioinformatics in human cancer. *Cancer Biol Med.* 2023 Mar 2;20(2):104–28. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0466
7. Garlapati P, Ling J, Chiao PJ, Fu J. Circular RNAs regulate cancer-related signaling pathways and serve as potential diagnostic biomarkers for human cancers. *Cancer Cell Int.* 2021 Jun 23;21(1):317. doi: 10.1186/s12935-021-02017-4. PMID: 34162394;
8. Ebermann C, Schnarr T, Müller S. Recent advances in understanding circular RNAs. *F1000Res.* 2020 Jun 29;9:F1000 Faculty Rev-655. doi: 10.12688/f1000research.25060.1.
9. Zhang B, Zhang H, Wang Z, Cao H, Zhang N, Dai Z, Liang X, Peng Y, Wen J, Zhang X, Zhang L, Luo P, Zhang J, Liu Z, Cheng Q, Peng R. The regulatory role and clinical application prospects of circRNA in the occurrence and development of CNS tumors. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Apr;30(4):e14500. doi: 10.1111/cns.14500. Epub 2023 Nov 12.
10. Derakhshan Z, Bahmanpour S, Alaei S, Fallahi J, Tabei SMB. The Role of Circular RNAs in Male Infertility and Reproductive Cancers: A Narrative Review. *Iran J Med Sci.* 2023 Nov 1;48(6):527-541. doi: 10.30476/IJMS.2022.95302.2661.
11. Tao M, Zheng M, Xu Y, Ma S, Zhang W, Ju S. CircRNAs and their regulatory roles in cancers. *Mol Med.* 2021 Aug 26;27(1):94. doi: 10.1186/s10020-021-00359-3.
12. Cortés-López M, Miura P. Emerging Functions of Circular RNAs. *Yale J Biol Med.* 2016 Dec 23;89(4):527-537. PMID: 28018143;
13. Zhang Z, Yang T, Xiao J. Circular RNAs: Promising Biomarkers for Human Diseases. *EBioMedicine.* 2018 Aug;34:267-274. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.036. Epub 2018 Aug 2.
14. Sanati M, Ghafouri-Fard S. The role of circRNAs in resistance to doxorubicin. *Cell Commun Signal.* 2024 Nov 29;22(1):572. doi: 10.1186/s12964-024-01952-9.

15. Lu Y, Li Z, Lin C, Zhang J, Shen Z. Translation role of circRNAs in cancers. *J Clin Lab Anal.* 2021 Jul;35(7):e23866. doi: 10.1002/jcla.23866. Epub 2021 Jun 7.
16. Zhu G, Chang X, Kang Y, Zhao X, Tang X, Ma C, Fu S. CircRNA: A novel potential strategy to treat thyroid cancer (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Nov;48(5):201. doi: 10.3892/ijmm.2021.5034. Epub 2021 Sep 16.
17. Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, Evantal N, Memczak S, Rajewsky N, Kadener S. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell.* 2014 Oct 2;56(1):55-66. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.019. Epub 2014 Sep 18.
18. Shang Q, Yang Z, Jia R, Ge S. The novel roles of circRNAs in human cancer. *Mol Cancer.* 2019 Jan 9;18(1):6. doi: 10.1186/s12943-018-0934-6.
19. Chen R, Wang SK, Belk JA, Amaya L, Li Z, Cardenas A, Abe BT, Chen CK, Wender PA, Chang HY. Engineering circular RNA for enhanced protein production. *Nat Biotechnol.* 2023 Feb;41(2):262-272. doi: 10.1038/s41587-022-01393-0. Epub 2022 Jul 18. Erratum in: *Nat Biotechnol.* 2023 Feb;41(2):293. doi: 10.1038/s41587-022-01472-2.
20. Zhou WY, Cai ZR, Liu J, Wang DS, Ju HQ, Xu RH. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Mol Cancer.* 2020 Dec 14;19(1):172. doi: 10.1186/s12943-020-01286-3.
21. Conn VM, Chinnaiyan AM, Conn SJ. Circular RNA in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2024 Sep;24(9):597-613. doi: 10.1038/s41568-024-00721-7.
22. Wu N, Yuan Z, Du KY, Fang L, Lyu J, Zhang C, He A, Eshaghi E, Zeng K, Ma J, Du WW, Yang BB. Translation of yes-associated protein (YAP) was antagonized by its circular RNA via suppressing the assembly of the translation initiation machinery. *Cell Death Differ.* 2019 Dec;26(12):2758-2773. doi: 10.1038/s41418-019-0337-2. Epub 2019 May 15.
23. Chen L, Kong R, Wu C, Wang S, Liu Z, Liu S, Li S, Chen T, Mao C, Liu S. Circ-MALAT1 Functions as Both an mRNA Translation Brake and a microRNA Sponge to Promote Self-Renewal of Hepatocellular Cancer Stem Cells. *Adv Sci (Weinh).* 2019 Dec 21;7(4):1900949. doi: 10.1002/advs.201900949. Erratum in: *Adv Sci (Weinh).* 2020 May 06;7(9):2000890. doi: 10.1002/advs.202000890.

24. Kohansal M, Alghanimi YK, Banoon SR, Ghasemian A, Afkhami H, Daraei A, Wang Z, Nekouian N, Xie J, Deng X, Tang H. CircRNA-associated ceRNA regulatory networks as emerging mechanisms governing the development and biopathology of epilepsy. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Apr;30(4):e14735. doi: 10.1111/cns.14735.
25. Xu H, Fang MD, Li C, Liu C, Ren J, Zhang YM. [Progress in Research on the Novel Tumor Marker circRNA]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2021 Jun 30;43(3):435-444. Chinese. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.12920.
26. Tang X, Ren H, Guo M, Qian J, Yang Y, Gu C. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 Jan 22;19:910-928. doi: 10.1016/j.csbj.2021.01.018.
27. Li XX, Xiao L, Chung HK, Ma XX, Liu X, Song JL, Jin CZ, Rao JN, Gorospe M, Wang JY. Interaction between HuR and *circPABPN1* Modulates Autophagy in the Intestinal Epithelium by Altering ATG16L1 Translation. *Mol Cell Biol.* 2020 Feb 27;40(6):e00492-19. doi: 10.1128/MCB.00492-19.
28. Patop IL, Kadener S. circRNAs in Cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2018 Feb;48:121-127. doi: 10.1016/j.gde.2017.11.007. Epub 2017 Dec 12.
29. Chen B, Dragomir MP, Yang C, Li Q, Horst D, Calin GA. Targeting non-coding RNAs to overcome cancer therapy resistance. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 13;7(1):121. doi: 10.1038/s41392-022-00975-3.
30. Mo D, Li X, Raabe CA, Cui D, Vollmar JF, Rozhdestvensky TS, Skryabin BV, Brosius J. A universal approach to investigate circRNA protein coding function. *Sci Rep.* 2019 Aug 12;9(1):11684. doi: 10.1038/s41598-019-48224-y.
31. Cui C, Yang J, Li X, Liu D, Fu L, Wang X. Functions and mechanisms of circular RNAs in cancer radiotherapy and chemotherapy resistance. *Mol Cancer.* 2020 Mar 14;19(1):58. doi: 10.1186/s12943-020-01180-y.
32. Cao L, Wang M, Dong Y, Xu B, Chen J, Ding Y, Qiu S, Li L, Karamfilova Zaharieva E, Zhou X, Xu Y. Circular RNA circRNF20 promotes breast cancer tumorigenesis and Warburg effect through miR-487a/HIF-1 α /HK2. *Cell Death Dis.* 2020 Feb 24;11(2):145. doi: 10.1038/s41419-020-2336-0.

33. Kalezic A, Udicki M, Srdic Galic B, Aleksic M, Korac A, Jankovic A, Korac B. Tissue-Specific Warburg Effect in Breast Cancer and Cancer-Associated Adipose Tissue-Relationship between AMPK and Glycolysis. *Cancers* (Basel). 2021 May 31;13(11):2731. doi: 10.3390/cancers13112731.
34. Bao H, Li J, Zhao Q, Yang Q, Xu Y. Circular RNAs in Breast Cancer: An Update. *Biomolecules*. 2024 Jan 29;14(2):158. doi: 10.3390/biom14020158.
35. Erdogan C, Suer I, Kaya M, Ozturk S, Aydin N, Kurt Z. Bioinformatics analysis of the potentially functional circRNA-miRNA-mRNA network in breast cancer. *PLoS One*. 2024 Apr 18;19(4):e0301995. doi: 10.1371/journal.pone.0301995.
36. Yang S, Li D. The role of circRNA in breast cancer drug resistance. *PeerJ*. 2024 Dec 18;12:e18733. doi: 10.7717/peerj.18733.
37. Ghazimoradi MH, Babashah S. The role of CircRNA/miRNA/mRNA axis in breast cancer drug resistance. *Front Oncol*. 2022 Sep 5;12:966083. doi: 10.3389/fonc.2022.966083.
38. Gopikrishnan M, R HC, R G, Ashour HM, Pintus G, Hammad M, Kashyap MK, C GPD, Zayed H. Therapeutic and diagnostic applications of exosomal circRNAs in breast cancer. *Funct Integr Genomics*. 2023 May 27;23(2):184. doi: 10.1007/s10142-023-01083-3.
39. Tian JH, Liu SH, Yu CY, Wu LG, Wang LB. The Role of Non-Coding RNAs in Breast Cancer Drug Resistance. *Front Oncol*. 2021 Sep 13;11:702082. doi: 10.3389/fonc.2021.702082.
40. Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, Tian JW, Lv XB, Li R, Li SP, Cheng MD, Shan J, Zhao Z, Xin H. Ferroptosis in Cancer Progression: Role of Noncoding RNAs. *Int J Biol Sci*. 2022 Feb 14;18(5):1829-1843. doi: 10.7150/ijbs.66917.
41. Wu Z, Wu M, Jiang X, Shang F, Li S, Mi Y, Geng C, Tian Y, Li Z, Zhao Z. The study on circRNA profiling uncovers the regulatory function of the hsa_circ_0059665/miR-602 pathway in breast cancer. *Sci Rep*. 2024 Sep 4;14(1):20555. doi: 10.1038/s41598-024-71505-0.
42. Li RD, Guan M, Zhou Z, Dong SX, Liu Q. The Role of circRNAs in the Diagnosis of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 19;8:766208. doi: 10.3389/fmed.2021.766208.

43. Li T, Wang WC, McAlister V, Zhou Q, Zheng X. Circular RNA in colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2021 Apr;25(8):3667-3679. doi: 10.1111/jcmm.16380.
44. Zhou J, Wang L, Sun Q, Chen R, Zhang C, Yang P, Tan Y, Peng C, Wang T, Jin C, Ji J, Jin K, Sun Y. Hsa_circ_0001666 suppresses the progression of colorectal cancer through the miR-576-5p/PCDH10 axis. *Clin Transl Med.* 2021 Nov;11(11):e565. doi: 10.1002/ctm2.565.
45. Hu YA, Zhu Y, Liu G, Yao X, Yan X, Yang Y, Wang W, Zou X, Li X. Expression profiles of circular RNAs in colon biopsies from Crohn's disease patients by microarray analysis. *J Clin Lab Anal.* 2021 Jun;35(6):e23788. doi: 10.1002/jcla.23788. Epub 2021 May 6.
46. Liu X, Liu Y, Liu Z, Lin C, Meng F, Xu L, Zhang X, Zhang C, Zhang P, Gong S, Wu N, Ren Z, Song J, Zhang Y. CircMYH9 drives colorectal cancer growth by regulating serine metabolism and redox homeostasis in a p53-dependent manner. *Mol Cancer.* 2021 Sep 8;20(1):114. doi: 10.1186/s12943-021-01412-9.
47. Ameli-Mojarad M, Ameli-Mojarad M, Hadizadeh M, Young C, Babini H, Nazemalhosseini-Mojarad E, Bonab MA. The effective function of circular RNA in colorectal cancer. *Cancer Cell Int.* 2021 Sep 17;21(1):496. doi: 10.1186/s12935-021-02196-0.
48. Zhuang J, Song W, Li M, Kang D, Cheng K. Circular RNA (circ)_0053277 Contributes to Colorectal Cancer Cell Growth, Angiogenesis, Metastasis and Glycolysis. *Mol Biotechnol.* 2024 Nov;66(11):3285-3299. doi: 10.1007/s12033-023-00936-3. Epub 2023 Nov 2.
49. Yang Y, Luo D, Shao Y, Shan Z, Liu Q, Weng J, He W, Zhang R, Li Q, Wang Z, Li X. circCAPRIN1 interacts with STAT2 to promote tumor progression and lipid synthesis via upregulating ACC1 expression in colorectal cancer. *Cancer Commun (Lond).* 2023 Jan;43(1):100-122. doi: 10.1002/cac2.12380. Epub 2022 Nov 3.
50. Long F, Lin Z, Li L, Ma M, Lu Z, Jing L, Li X, Lin C. Comprehensive landscape and future perspectives of circular RNAs in colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2021 Feb 3;20(1):26. doi: 10.1186/s12943-021-01318-6.

51. Siedlecki E, Remiszewski P, Stec R. The Role of circHIPK3 in Tumorigenesis and Its Potential as a Biomarker in Lung Cancer. *Cells*. 2024 Sep 4;13(17):1483. doi: 10.3390/cells13171483.
52. Fu Y, Sun H. Biogenesis, cellular effects, and biomarker value of circHIPK3. *Cancer Cell Int*. 2021 May 11;21(1):256. doi: 10.1186/s12935-021-01956-2.
53. Ma Y, Zhang X, Wang YZ, Tian H, Xu S. Research progress of circular RNAs in lung cancer. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(2):123-129. doi: 10.1080/15384047.2018.1523848. Epub 2018 Nov 7.
54. Dong H, Zhou J, Cheng Y, Wang M, Wang S, Xu H. Biogenesis, Functions, and Role of CircRNAs in Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021 Aug 24;13:6651-6671. doi: 10.2147/CMAR.S324812.
55. Geng Y, Jiang J, Wu C. Function and clinical significance of circRNAs in solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2018 Jul 31;11(1):98. doi: 10.1186/s13045-018-0643-z.
56. Xue C, Li G, Zheng Q, Gu X, Bao Z, Lu J, Li L. The functional roles of the circRNA/Wnt axis in cancer. *Mol Cancer*. 2022 May 5;21(1):108. doi: 10.1186/s12943-022-01582-0.
57. Liang ZZ, Guo C, Zou MM, Meng P, Zhang TT. circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in human lung cancer: an update. *Cancer Cell Int*. 2020 May 19;20:173. doi: 10.1186/s12935-020-01245-4.
58. Babayev M, Silveyra P. Role of circular RNAs in lung cancer. *Front Genet*. 2024 Mar 4;15:1346119. doi: 10.3389/fgene.2024.1346119.
59. Xu HZ, Lin XY, Xu YX, Xue HB, Lin S, Xu TW. An emerging research: the role of hepatocellular carcinoma-derived exosomal circRNAs in the immune microenvironment. *Front Immunol*. 2023 Sep 11;14:1227150. doi: 10.3389/fimmu.2023.1227150.
60. Ely A, Bloom K, Maepa MB, Arbuthnot P. Recent Update on the Role of Circular RNAs in Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021 Jan 27;8:1-17. doi: 10.2147/JHC.S268291.
61. Abaza T, El-Aziz MKA, Daniel KA, Karousi P, Papatsirou M, Fahmy SA, Hamdy NM, Kontos CK, Youness RA. Emerging Role of Circular RNAs in Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 18;24(22):16484. doi: 10.3390/ijms242216484.

62. Yu J, Yang M, Zhou B, Luo J, Zhang Z, Zhang W, Yan Z. CircRNA-104718 acts as competing endogenous RNA and promotes hepatocellular carcinoma progression through microRNA-218-5p/TXNDC5 signaling pathway. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Jul 15;133(13):1487-1503. doi: 10.1042/CS20190394.
63. Liu Y, Wang L, Liu W. Roles of circRNAs in the Tumorigenesis and Metastasis of HCC: A Mini Review. *Cancer Manag Res*. 2022 May 31;14:1847-1856. doi: 10.2147/CMAR.S362594.
64. Li Y, Ji M, Huang X, Yang F, Yang Z, Shen L. CircRNA_0040705 promotes the progression of hepatocellular carcinoma. *IUBMB Life*. 2022 May;74(5):408-418. doi: 10.1002/iub.2598. Epub 2022 Feb 20.
65. Chen H, Liu S, Li M, Huang P, Li X. circ_0003418 Inhibits Tumorigenesis And Cisplatin Chemoresistance Through Wnt/ β -Catenin Pathway In Hepatocellular Carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019 Nov 11;12:9539-9549. doi: 10.2147/OTT.S229507.
66. Liu L, Gu M, Ma J, Wang Y, Li M, Wang H, Yin X, Li X. CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*. 2022 Jul 20;21(1):149. doi: 10.1186/s12943-022-01619-4.
67. Xiong D, He R, Dang Y, Wu H, Feng Z, Chen G. The Latest Overview of circRNA in the Progression, Diagnosis, Prognosis, Treatment, and Drug Resistance of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:608257. doi: 10.3389/fonc.2020.608257.
68. Mao Y, Ding Z, Jiang M, Yuan B, Zhang Y, Zhang X. Circ_0091579 exerts an oncogenic role in hepatocellular carcinoma via mediating miR-136-5p/TRIM27. *Biomed J*. 2022 Dec;45(6):883-895. doi: 10.1016/j.bj.2021.12.009. Epub 2021 Dec 30.
69. Zhou Y, Mao X, Peng R, Bai D. CircRNA w raku wątrobowo komórkowym: charakterystyka, funkcje i znaczenie kliniczne. *Int J Med Sci*. 2022 14 listopada;19(14):2033-2043. doi: 10.7150/ijms.74713.
70. Lei B, Tian Z, Fan W, Ni B. Circular RNA: a novel biomarker and therapeutic target for human cancers. *Int J Med Sci*. 2019 Jan 1;16(2):292-301. doi: 10.7150/ijms.28047.

71. Li R, Jiang J, Shi H, Qian H, Zhang X, Xu W. CircRNA: a rising star in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2020 May;77(9):1661-1680. doi: 10.1007/s00018-019-03345-5. Epub 2019 Oct 28.
72. Guo X, Tan W, Wang C. Nowe role egzosomalnych circRNA w chorobach. *Clin Transl Oncol.* 2021 czerwiec;23(6):1020-1033. doi: 10.1007/s12094-020-02485-6. Epub 2020 wrzesień 15.
73. Wang X, Zhang J, Cao G, Hua J, Shan G, Lin W. Emerging roles of circular RNAs in gastric cancer metastasis and drug resistance. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022 Jul 11;41(1):218. doi: 10.1186/s13046-022-02432-z.
74. Shao Y, Tao X, Lu R, Zhang H, Ge J, Xiao B, Ye G, Guo J. Hsa_circ_0065149 is an Indicator for Early Gastric Cancer Screening and Prognosis Prediction. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul;26(3):1475-1482. doi: 10.1007/s12253-019-00716-y. Epub 2019 Aug 20.
75. Ma Q, Yang F, Xiao B, Guo X. Emerging roles of circular RNAs in tumorigenesis, progression, and treatment of gastric cancer. *J Transl Med.* 2024 Feb 27;22(1):207. doi: 10.1186/s12967-024-05001-4.
76. Li C, Peng X, Peng Z, Yan B. circBGN accelerates gastric cancer cell proliferation and invasion via activating IL6/STAT3 signaling pathway. *FASEB J.* 2022 Nov;36(11):e22604. doi: 10.1096/fj.202200957RR.
77. Li F, Zhang L, Sun Q. CircAKT3 promotes cell proliferation, survival and glutamine metabolism of gastric cancer by activating SLC1A5 expression via targeting miR-515-5p. *Histol Histopathol.* 2022 Mar;37(3):227-241. doi: 10.14670/HH-18-401. Epub 2021 Dec 1.
78. Ouyang J, Long Z, Li G. Circular RNAs in Gastric Cancer: Potential Biomarkers and Therapeutic Targets. *Biomed Res Int.* 2020 Jun 30;2020:2790679. doi: 10.1155/2020/2790679.
79. Lu Y, Li K, Gao Y, Liang W, Wang X, Chen L. CircRNAs in gastric cancer: current research and potential clinical implications. *FEBS Lett.* 2021 Nov;595(21):2644-2654. doi: 10.1002/1873-3468.14196. Epub 2021 Oct 21.
80. Zhang Y, Wang M, Zang X, Mao Z, Chen Y, Mao F, Qian H, Xu W, Zhang X. CircHN1 affects cell proliferation and migration in gastric cancer. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23433. doi: 10.1002/jcla.23433. Epub 2020 Jul 1.

81. Luo L, Xie Q, Wu Y, Li P, Qin F, Liao D, Wang K. Circular RNA CCT3 is a unique molecular marker in bladder cancer. *BMC Cancer*. 2023 Oct 13;23(1):977. doi: 10.1186/s12885-023-11510-0.
82. Cheng F, Zheng B, Si S, Wang J, Zhao G, Yao Z, Niu Z, He W. The Roles of CircRNAs in Bladder Cancer: Biomarkers, Tumorigenesis Drivers, and Therapeutic Targets. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 19;9:666863. doi: 10.3389/fcell.2021.666863.
83. Zhang ZH, Wang Y, Zhang Y, Zheng SF, Feng T, Tian X, Abudurexiti M, Wang ZD, Zhu WK, Su JQ, Zhang HL, Shi GH, Wang ZL, Cao DL, Ye DW. The function and mechanisms of action of circular RNAs in Urologic Cancer. *Mol Cancer*. 2023 Mar 25;22(1):61. doi: 10.1186/s12943-023-01766-2. Erratum in: *Mol Cancer*. 2023 Apr 24;22(1):73. doi: 10.1186/s12943-023-01774-2.
84. Ghafouri-Fard S, Najafi S, Hussien BM, Basiri A, Hidayat HJ, Taheri M, Rashnoo F. The Role of Circular RNAs in the Carcinogenesis of Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2022 Feb 28;12:801842. doi: 10.3389/fonc.2022.801842.
85. Liang H, Huang H, Li Y, Lu Y, Ye T. CircRNA_0058063 functions as a ceRNA in bladder cancer progression via targeting miR-486-3p/FOXP4 axis. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3):BSR20193484. doi: 10.1042/BSR20193484.
86. Li Y, Qiao L, Zang Y, Ni W, Xu Z. Circular RNA FOXO3 Suppresses Bladder Cancer Progression and Metastasis by Regulating MiR-9-5p/TGFBR2. *Cancer Manag Res*. 2020 Jun 25;12:5049-5056. doi: 10.2147/CMAR.S253412.
87. Rao D, Yu C, Sheng J, Lv E, Huang W. The Emerging Roles of circFOXO3 in Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jun 4;9:659417. doi: 10.3389/fcell.2021.659417.
88. Yang F, Guo Z, Wu J, Lu X. Circ-ITCH inhibits bladder cancer progression through miR-184/FOXO3 axis. *Am J Transl Res*. 2024 Dec 15;16(12):7911-7923. doi: 10.62347/XBRV7186.
89. Zhao X, Zhong Y, Wang X, Shen J, An W. Advances in Circular RNA and Its Applications. *Int J Med Sci*. 2022 May 27;19(6):975-985. doi: 10.7150/ijms.71840.

90. Yang X, Ye T, Liu H, Lv P, Duan C, Wu X, Jiang K, Lu H, Xia D, Peng E, Chen Z, Tang K, Ye Z. Expression profiles, biological functions and clinical significance of circRNAs in bladder cancer. *Mol Cancer*. 2021 Jan 4;20(1):4. doi: 10.1186/s12943-020-01300-8.
91. Wang D, Yang S, Wang H, Wang J, Zhang Q, Zhou S, He Y, Zhang H, Deng F, Xu H, Zhong S, Fu L, Tang J. The progress of circular RNAs in various tumors. *Am J Transl Res*. 2018 Jun 15;10(6):1571-1582.
92. Nisar S, Bhat AA, Singh M, Karedath T, Rizwan A, Hashem S, Bagga P, Reddy R, Jamal F, Uddin S, Chand G, Bedognetti D, El-Rifai W, Frenneaux MP, Macha MA, Ahmed I, Haris M. Insights Into the Role of CircRNAs: Biogenesis, Characterization, Functional, and Clinical Impact in Human Malignancies. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 5;9:617281. doi: 10.3389/fcell.2021.617281.
93. Li J, Li H, Lv X, Yang Z, Gao M, Bi Y, Zhang Z, Wang S, Cui Z, Zhou B, Yin Z. Diagnostic performance of circular RNAs in human cancers: A systematic review and meta-analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Jul;7(7):e00749. doi: 10.1002/mgg3.749. Epub 2019 May 20.
94. Zhang M, Xin Y. Circular RNAs: nowy front w diagnostyce i terapii nowotworów. *J Hematol Oncol*. 2018 luty 13;11(1):21. doi: 10.1186/s13045-018-0569-5.
95. Pisignano G, Michael DC, Visal TH, Pirlog R, Ladomery M, Calin GA. Going circular: history, present, and future of circRNAs in cancer. *Oncogene*. 2023 Sep;42(38):2783-2800. doi: 10.1038/s41388-023-02780-w. Epub 2023 Aug 16.
96. Wang S, Dong Y, Gong A, Kong H, Gao J, Hao X, Liu Y, Wang Z, Fan Y, Liu C, Xu W. Exosomal circRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities. *Int J Biol Sci*. 2021 Jan 14;17(2):562-573. doi: 10.7150/ijbs.48782.
97. Zhang Y, Zhang X, Xu Y, Fang S, Ji Y, Lu L, Xu W, Qian H, Liang ZF. Circular RNA and Its Roles in the Occurrence, Development, Diagnosis of Cancer. *Front Oncol*. 2022 Apr 7;12:845703. doi: 10.3389/fonc.2022.845703.

98. O'Leary E, Jiang Y, Kristensen LS, Hansen TB, Kjems J. The therapeutic potential of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2025 Apr;26(4):230-244. doi: 10.1038/s41576-024-00806-x. Epub 2025 Jan 9.
99. Thamjamrassri P, Ariyachet C. Circular RNAs in Cell Cycle Regulation of Cancers. *Int J Mol Sci.* 2024 May 31;25(11):6094. doi: 10.3390/ijms25116094.
100. Wei J, Li M, Xue C, Chen S, Zheng L, Deng H, Tang F, Li G, Xiong W, Zeng Z, Zhou M. Understanding the roles and regulation patterns of circRNA on its host gene in tumorigenesis and tumor progression. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Apr 15;42(1):86. doi: 10.1186/s13046-023-02657-6.
101. Kim J. Circular RNAs: Novel Players in Cancer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 20;25(18):10121. doi: 10.3390/ijms251810121.
102. Yang Q, Li F, He AT, Yang BB. Circular RNAs: Expression, localization, and therapeutic potentials. *Mol Ther.* 2021 May 5;29(5):1683-1702. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.018. Epub 2021 Jan 21.
103. Wawrzyniak O, Zarębska Ż, Kuczyński K, Gotz-Więckowska A, Rolle K. Protein-Related Circular RNAs in Human Pathologies. *Cells.* 2020 Aug 6;9(8):1841. doi: 10.3390/cells9081841.
104. Ng WL, Mohd Mohidin TB, Shukla K. Functional role of circular RNAs in cancer development and progression. *RNA Biol.* 2018;15(8):995-1005. doi: 10.1080/15476286.2018.1486659. Epub 2018 Aug 4.
105. Ma Y, Wang T, Zhang X, Wang P, Long F. The role of circular RNAs in regulating resistance to cancer immunotherapy: mechanisms and implications. *Cell Death Dis.* 2024 May 2;15(5):312. doi: 10.1038/s41419-024-06698-3.
106. Xu F, Xiao Q, Du WW, Wang S, Yang BB. CircRNA: Functions, Applications and Prospects. *Biomolecules.* 2024 Nov 26;14(12):1503. doi: 10.3390/biom14121503.
107. Yu T, Wang Y, Fan Y, Fang N, Wang T, Xu T, Shu Y. CircRNAs in cancer metabolism: a review. *J Hematol Oncol.* 2019 Sep 4;12(1):90. doi: 10.1186/s13045-019-0776-8.

108. Hashemi M, Khosroshahi EM, Daneii P, Hassanpoor A, Eslami M, Koohpar ZK, Asadi S, Zabihi A, Jamali B, Ghorbani A, Nabavi N, Memarkashani MR, Salimimoghadam S, Taheriazam A, Tan SC, Entezari M, Farahani N, Hushmandi K. Emerging roles of CircRNA-miRNA networks in cancer development and therapeutic response. *Noncoding RNA Res.* 2024 Sep 11;10:98-115. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.09.006.
109. Liu J, Zhang X, Yan M, Li H. Emerging Role of Circular RNAs in Cancer. *Front Oncol.* 2020 May 20;10:663. doi: 10.3389/fonc.2020.00663.
110. Papatsirou M, Artemaki PI, Karousi P, Scorilas A, Kontos CK. Circular RNAs: Emerging Regulators of the Major Signaling Pathways Involved in Cancer Progression. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 1;13(11):2744. doi: 10.3390/cancers13112744.
111. Szczepaniak A, Bronisz A, Godlewski J. Circular RNAs-New Kids on the Block in Cancer Pathophysiology and Management. *Cells.* 2023 Feb 8;12(4):552. doi: 10.3390/cells12040552.
112. Lei M, Zheng G, Ning Q, Zheng J, Dong D. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer.* 2020 Feb 15;19(1):30. doi: 10.1186/s12943-020-1135-7.
113. Wu P, Mo Y, Peng M, Tang T, Zhong Y, Deng X, Xiong F, Guo C, Wu X, Li Y, Li X, Li G, Zeng Z, Xiong W. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA. *Mol Cancer.* 2020 Feb 4;19(1):22. doi: 10.1186/s12943-020-1147-3.
114. Cui X, Wang J, Guo Z, Li M, Li M, Liu S, Liu H, Li W, Yin X, Tao J, Xu W. Emerging function and potential diagnostic value of circular RNAs in cancer. *Mol Cancer.* 2018 Aug 15;17(1):123. doi: 10.1186/s12943-018-0877-y.
115. Wang Y, Mo Y, Gong Z, Yang X, Yang M, Zhang S, Xiong F, Xiang B, Zhou M, Liao Q, Zhang W, Li X, Li X, Li Y, Li G, Zeng Z, Xiong W. Circular RNAs in human cancer. *Mol Cancer.* 2017 Jan 31;16(1):25. doi: 10.1186/s12943-017-0598-7.
116. Zhang L, Gao H, Li X, Yu F, Li P. The important regulatory roles of circRNA-encoded proteins or peptides in cancer pathogenesis (Review). *Int J Oncol.* 2024 Feb;64(2):19. doi: 10.3892/ijo.2023.5607. Epub 2024 Jan 8.

BAKTERIE MODYFIKOWANE GENETYCZNIE W TERAPII NOWOTWOROWEJ – MECHANIZMY DZIAŁANIA, ZASTOSOWANIA KLINICZNE I WYZWANIA

Joanna Bogacz, Maria Zimoń, Mateusz Gołębiowski,
Tymoteusz Borowski, Nina Jankowska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Współczesna onkologia zmaga się z wyzwaniami związanymi z ograniczoną skutecznością tradycyjnych terapii przeciwnowotworowych oraz ich licznymi skutkami ubocznymi. Celem rozdziału jest omówienie potencjału bakterii modyfikowanych genetycznie (BMG) w terapii nowotworowej, ich mechanizmów działania oraz wyzwań związanych z ich klinicznym zastosowaniem. Bakterie te mogą selektywnie kolonizować guzy nowotworowe, wspierać odpowiedź immunologiczną organizmu oraz pełnić rolę nośników leków przeciwnowotworowych. W tym celu wykorzystuje się różne gatunki bakterii, zarówno względnie jak i bezwzględnie beztlenowych, które zostały szeroko przebadane pod kątem ich zdolności do celowanego atakowania nowotworów. Wśród nich znalazły się *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Proteus* i *Lactobacillus*. Niektóre z tych mikroorganizmów zostały zmodyfikowane w celu poprawy bezpieczeństwa i skuteczności terapii, a także do dostarczania leków bezpośrednio do guza. Bakterie wykorzystują różne mechanizmy docierania do nowotworów – od naturalnej ruchliwości i chemotaksji po zdolność unikania komórek układu odpornościowego gospodarza. Po skolonizowaniu guza rozwijają się w jego mikrośrodowisku (TME), wzmacniając reakcję immunologiczną organizmu i zmniejszając immunosupresję. Mimo to same bakterie nie są w stanie całkowicie wyeliminować nowotworu, dlatego coraz większe zainteresowanie budzi ich wykorzystanie jako nośników leków przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: bakterie modyfikowane genetycznie, terapia nowotworowa

Abstract: Modern oncology is struggling with the challenges of the limited effectiveness of traditional cancer therapies and their numerous side effects. The purpose of this chapter is to discuss the potential of genetically modified bacteria (BMG) in cancer therapy, their mechanisms of action, and the challenges of their clinical application. These bacteria can selectively colonize cancerous tumors, promote the body's immune response and act as carriers of anticancer drugs. Various species of bacteria, both facultative and obligate anaerobic, which have been extensively

studied for their ability to target tumors, are used for this purpose. Among them are Clostridium, Bifidobacterium, Listeria, Salmonella, Escherichia, Proteus and Lactobacillus. Some of these microorganisms have been modified to improve the safety and efficacy of therapy, and to deliver drugs directly to the tumor. Bacteria use a variety of mechanisms to reach tumors - from natural motility and chemotaxis to the ability to evade cells of the host immune system. Once colonized, they thrive in the tumor's microenvironment (TME), enhancing the body's immune response and reducing immunosuppression. Nevertheless, the bacteria alone cannot completely eradicate the tumor, so there is growing interest in their use as carriers of anticancer drugs.

Keywords: genetically modified bacteria, cancer therapy

WSTĘP

Nowotwory pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, odpowiadając za ogromną liczbę przypadków śmiertelnych. Szacuje się, że do 2030 roku liczba zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi może sięgnąć około 20 milionów. Współczesna onkologia opiera się na szeregu standardowych metod leczenia nowotworów, takich jak chirurgia, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia oraz przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych. Pomimo szerokiego zastosowania, terapie te często wiążą się z poważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu. Dodatkowym wyzwaniem jest brak odpowiedzi na leczenie konwencjonalne [1,2]. W obliczu tych ograniczeń coraz bardziej uwiadamia się potrzeba poszukiwania nowych, skuteczniejszych i mniej toksycznych alternatyw terapeutycznych. Jedną z obiecujących strategii leczenia nowotworów jest terapia z użyciem bakterii modyfikowanych genetycznie (BMG). Polega ona na wykorzystaniu unikalnych właściwości wybranych bakterii do lokalizowania i eliminacji komórek nowotworowych. Szczególne znaczenie ma ich zdolność do zasiedlania niedotlenionych obszarów guzów litych – regionów, które są zazwyczaj odporne na tradycyjne formy terapii [3,4]. Uprzywilejowane immunologicznie i niedotlenione mikrośrodowisko guza nowotworowego (TME), stanowiące istotną barierę dla skuteczności dotychczasowych metod leczenia, paradoksalnie sprzyja kolonizacji przez bakterie względnie i bezwzględnie beztlenowe [5]. Mikroorganizmy te nie tylko wykazują naturalne działanie cytotoksyczne poprzez stymulację wrodzonego układu odpornościowego i wydzielanie bioaktywnych metabolitów, ale również mogą być używane jako precyzyjne systemy dostarczania leków in situ, co znacząco zwiększa skuteczność i selektywność terapii [3,6].

BAKTERIE JAKO NARZĘDZIE W TERAPII NOWOTWOROWEJ

Potencjalne zastosowanie terapeutyczne mikroorganizmów jest znane od prawie dwóch stuleci i poprzedza nawet doświadczalne potwierdzenie tzw. „teorii zarazka choroby”. Jednym z najwcześniejszych przykładów była obserwacja Vautiera z 1813 roku, który zauważył, że u pacjentów z nowotworem, u których rozwinęła się zgorzel gazowa (później przypisana infekcji *Clostridium perfringens*), dochodziło do regresji guza. Sugerowało to, że niektóre bakterie mogą preferencyjnie namnażać się w mikrośrodku nowotworu, prowadząc do śmierci komórek nowotworowych. Późniejsze obserwacje wskazywały na podobne przypadki pozornej remisji nowotworów po naturalnych infekcjach, zwłaszcza wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* [7]. W drugiej połowie XIX wieku William Coley, zainspirowany tego typu doniesieniami, rozpoczął eksperymenty z celowym zakażaniem pacjentów z nieoperacyjnymi mięsakami. Początkowo stosował żywe kultury *S. pyogenes*, a następnie mieszanki zabitych bakterii *S. pyogenes* i *Serratia marcescens*, znane jako „toksyny Coleya”. W wielu przypadkach obserwowano wyraźne efekty terapeutyczne [7-9]. Znacznie później wprowadzono do praktyki klinicznej szczep *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin (BCG) w leczeniu wczesnego stadium raka pęcherza moczowego, co pozostaje praktyką stosowaną do dziś. Obecnie wiadomo, że działanie terapeutyczne BCG wynika głównie z indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej za pośrednictwem cytokin zapalnych, takich jak interleukina-2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworów- α (TNF α) oraz interferon- γ (IFN- γ) [9]. Przełom w dziedzinie inżynierii genetycznej i terapii z wykorzystaniem mikroorganizmów nastąpił w 1973 roku, kiedy to Herbert Boyer i Stanley Cohen skonstruowali pierwszy organizm genetycznie zmodyfikowany. Opracowali plazmid zawierający gen oporności na antybiotyki i z powodzeniem wprowadzili go do bakterii *Escherichia coli*, co potwierdziło, że taki plazmid może być biologicznie aktywny i funkcjonalny w transformowanych komórkach. Wkrótce potem Yanish i Mintz zastosowali tę metodę w modelach zwierzęcych rozszerzając zakres możliwości wykorzystania BMG. Od końca XX wieku techniki inżynierii genetycznej były intensywnie rozwijane i stosowane do modyfikacji bakterii w celu produkcji pożądanych związków. W wyniku dekad badań stworzono liczne BMG, które dziś znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach – od przemysłu spożywczego, przez leczenie chorób i syntezę chemiczną, po ochronę środowiska [7,10].

RODZAJE BAKTERII MAJĄCYCH POTENCJAŁ W TERAPII NOWOTWOROWEJ

W badaniach eksperymentalnych, prowadzonych głównie na modelach mysich, szczególnie obiecujące okazały się szczepy *Salmonella* oraz *Clostridium butyricum* M55. Mikroorganizmy te zostały wykorzystane do ekspresji enzymów odpowiedzialnych za niszczenie komórek nowotworowych, takich jak deaminazy i nitroreduktazy. Co więcej, bakterie te aktywowały układ odpornościowy gospodarza, stymulując produkcję cytokin, w tym interleukin, co dodatkowo potęgowało efekt terapeutyczny. Jednym z najważniejszych atutów bakterii w kontekście onkologicznym jest ich zdolność do inwazji niedotlenionych obszarów guzów litych. Obszary te są trudne do osiągnięcia dla konwencjonalnych leków, natomiast stanowią idealne środowisko dla bakterii beztlenowych. Bezwzględne beztlenowce, takie jak *Clostridium* i *Bifidobacterium*, nie są w stanie przetrwać w obecności tlenu, co sprawia, że gromadzą się w beztlenowych strefach nowotworu. Z kolei bakterie względnie beztlenowe, takie jak *Salmonella*, *Escherichia coli* czy *Pseudomonas aeruginosa*, wykorzystują bardziej złożone mechanizmy migracji i kolonizacji guzów. Należą do nich m.in. uwięzienie w nieszczelnych naczyniach krwionośnych guza, ograniczone krążenie krwi chroniące bakterie przed eliminacją przez układ odpornościowy, stan zapalny tkanek nowotworowych oraz chemotaksja – ruch w stronę sygnałów chemicznych emitowanych przez komórki nowotworowe i środowisko TME. Niektóre bakterie, np. *Staphylococcus*, produkują enzym ClyA, który niszczy komórki nowotworowe, tworząc otwory w ich błonie komórkowej. Inne, takie jak *Escherichia coli*, syntetyzują toksyny zdolne do blokowania cyklu komórkowego – tzw. cyklomoduliny. *E. coli* produkuje również czynnik nekrotyczny, który zaburza podział komórek poprzez indukowanie wielojądrzistości, co w rezultacie prowadzi do apoptozy, czyli programowanej śmierci komórek. Zastosowanie bakterii nie ogranicza się jedynie do ich toksycznego działania na nowotwory. Są one również skutecznymi nośnikami leków przeciwnowotworowych, które mogą być precyzyjnie dostarczane do wnętrza guza. Wykazano, że bakterie preferują środowisko bogate w składniki odżywcze, charakterystyczne dla wnętrza nowotworów, co sprzyja ich lokalizacji i namnażaniu się właśnie w tych obszarach. Przykładowo, *E. coli* wykazuje skłonność do kolonizacji tkanek nowotworowych wydzielających określone sygnały molekularne, takie jak serglycyna, TGF- β 2 czy klasteryna. Bakterie wykorzystywane w terapii przeciwnowotworowej wykazują różne mechanizmy działania zależne od gatunku i szczepu. *P. aeruginosa* może wspierać odpowiedź

immunologiczną i być stosowana w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. *Klebsiella pneumoniae* produkuje substancje czynne wykorzystywane w terapii raka szyjki macicy. *Salmonella typhimurium* odznacza się zdolnością do tworzenia biofilmów w guzach okrężnicy oraz do inwazji i kolonizacji guzów litych, takich jak rak piersi. Z kolei *E. coli* może być skutecznym wektorem w leczeniu raka nosogardzieli [11,12].

MODYFIKACJE GENETYCZNE BAKTERII W KONTEKŚCIE TERAPII NOWOTWOROWEJ

Zmniejszenie patogenności

W terapii nowotworów kluczowe jest zmniejszenie patogenności stosowanych bakterii, aby zminimalizować ryzyko dla pacjenta. Przykładem jest szczep *S. typhimurium* VNP20009, który został osłabiony poprzez delecję genów *purI* i *msbB*. Usunięcie genu *purI* powoduje, że bakteria wymaga zewnętrznego źródła adeniny, co ogranicza jej zdolność do namnażania się w zdrowych tkankach. Natomiast delecja genu *msbB* prowadzi do modyfikacji lipidu A w lipopolisacharydzie (LPS), co skutkuje zmniejszoną indukcją prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α , redukując ryzyko wstrząsu septycznego. W badaniach klinicznych fazy I szczep VNP20009 wykazał zdolność do selektywnego kolonizowania guzów nowotworowych przy jednoczesnym zachowaniu profilu bezpieczeństwa. Inne podejścia obejmują tworzenie mutantów auksotroficznych, takich jak szczep A1-R, który wymaga zewnętrznych źródeł leucyny i argininy. Ogranicza to jego wzrost do środowiska guza bogatego w te aminokwasy. Takie modyfikacje genetyczne pozwalają na wykorzystanie bakterii jako nośników terapii przeciwnowotworowych, minimalizując jednocześnie ich potencjalną toksyczność dla zdrowych tkanek [12,13].

Wzmocnienie celowania w guza

Bakterie stosowane w terapii nowotworów mogą być inżyneryjnie modyfikowane w celu zwiększenia swojego tropizmu względem tkanek nowotworowych, co pozwala na bardziej precyzyjne i skuteczne dostarczanie terapeutycznych czynników bezpośrednio do guza. Jednym z podejść jest umieszczenie na powierzchni bakterii specyficznych peptydów, takich jak peptyd RGD, który umożliwia celowanie w komórki nowotworowe z nadekspresją integryny $\alpha v \beta 3$, prowadząc

do skuteczniejszej kolonizacji guza i zahamowania jego wzrostu. Podobnie, modyfikacja szczepu *S. Typhimurium* VNP w celu ekspresji fragmentów przeciwciał jednołańcuchowych (scFv) specyficznych dla antygenu rakowo-płodowego (CEA) pozwoliła na zwiększoną akumulację bakterii w guzach prezentujących ten antygen oraz aktywację lokalnej odpowiedzi immunologicznej. Kolejnym innowacyjnym rozwiązaniem było wprowadzenie systemu komunikacji komórkowej opartego na mechanizmach *quorum sensing* (QS), który umożliwia bakteriom synchronizację aktywności i znacznie zwiększa produkcję terapeutycznych białek w środowisku guza. Dodatkowo opracowano syntetyczne adhezyny (SAs), które umożliwiają precyzyjne ukierunkowanie zmodyfikowanych szczepów *E. coli* na powierzchnię komórek nowotworowych dzięki wykorzystaniu modułów domen rozpoznających konkretne antygeny. Wszystkie te strategie znacząco zwiększają skuteczność celowania bakterii w nowotwory, jednocześnie ograniczając ich obecność w zdrowych tkankach [14-17].

Strategie ekspresji leków

Kontrolowana ekspresja leków w bakteriach stosowanych do terapii nowotworów stanowi kluczowy element zwiększający bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Poprzez wprowadzenie określonych sekwencji promotorowych przed genem kodującym lek, możliwe jest precyzyjne sterowanie transkrypcją w odpowiedzi na wybrane sygnały, co pozwala na czasową i przestrzenną kontrolę produkcji terapeutycznego czynnika bezpośrednio w obrębie guza. Wyróżnia się trzy główne strategie regulacji ekspresji genów: wewnętrzne, oparte na mechanizmach QS oraz zewnętrzne. Systemy QS, takie jak LuxI/LuxR, wykorzystują zależne od gęstości komórek bakterii sygnały, takie jak laktony acylohomoserynowe (AHL), które aktywują ekspresję genów terapeutycznych, gdy populacja bakteryjna osiąga odpowiedni próg w mikrośrodowisku guza. Z kolei systemy zewnętrzne bazują na kontrolowanej indukcji ekspresji poprzez podanie związków takich jak L-arabinoza czy salicylan albo zastosowanie promieniowania γ . Na przykład system pBAD wykorzystuje białko regulatorowe AraC, które aktywuje transkrypcję w obecności L-arabinozy, zapewniając wysoką precyzję regulacji. System salicylanowy działa analogicznie i umożliwia silną indukcję ekspresji – nawet do 150-krotności poziomowi wyjściowego *in vitro*. Co istotne, zarówno L-arabinoza, jak i salicylan są nietoksyczne i mogą być skutecznie stosowane *in vivo* – badania na modelach mysich wykazały, że dożylnie podanie L-arabinozy indukuje ekspresję terapeutycznego genu w obrębie skolonizowanego guza [13,18].

Strategie dostarczenia leków bezpośrednio do środowiska guza

Genetycznie modyfikowane bakterie stanowią obiecującą platformę do celowanego dostarczania leków do guzów nowotworowych, szczególnie dzięki ich naturalnemu tropizmowi do niedotlenionego mikrośrodowiska guza. Wykorzystanie bakterii, takich jak *S. Typhimurium*, *Lactococcus lactis* (LAB) czy *Escherichia coli*, pozwala na opracowanie inteligentnych systemów dostarczania leków, które mogą pokonywać bariery, z jakimi borykają się tradycyjne nanonośniki, takie jak liposomy czy cząstki PLGA. Przykładowo, *S. Typhimurium* sprzężona z liposomami zawierającymi paklitaksel przy pomocy interakcji biotyna-streptawidyna wykazywała zwiększoną zdolność penetracji nowotworów i skuteczność cytotoksyczną w modelach kokultury. Z kolei opracowany nanoskalowy autonomiczny system dostarczania leków (NanoBEADS), oparty na pałeczkach *Salmonelli* sprzężonej z nanocząstkami PLGA, wykazał wysoką akumulację międzykomórkową oraz zdolność penetracji guzów, co potwierdzono w różnych rodzajach nowotworów, w tym raka piersi i glejaka. LAB, dzięki swojemu powinowactwu do środowiska niedotlenionego, również zostały wykorzystane do ekspresji terapeutycznych genów i dostarczania gemcytabiny w leczeniu raka trzustki, wykazując skuteczność w hamowaniu rozwoju zmian przednowotworowych i poprawie markerów wątrobowych. Z kolei *E. coli* modyfikowana nanomateriałami, w tym metal-organicznymi strukturami (MOF) czy nanocząstkami magnetycznymi (MNP), nie tylko umożliwia skuteczne przenoszenie substancji terapeutycznych, ale także pozwala na lepszą kontrolę nad kierunkowym ruchem bakterii w organizmie [13,19].

Czynniki cytotoksyczne

Modyfikacje genetyczne bakterii stanowią obiecującą strategię w terapii w kontekście dostarczania czynników cytotoksycznych bezpośrednio do komórek nowotworowych. Przenoszone przez bakterie czynniki cytotoksyczne, takie jak cytolizyna A (ClyA) czy TRAIL, wykazują wewnętrzną aktywność przeciwnowotworową i mogą być kontrolowane za pomocą indukowalnych promotorów, co pozwala na ograniczenie ich toksyczności wobec zdrowych tkanek. Przykładem jest zmodyfikowany szczep *E. coli* K-12, który produkując ClyA, w połączeniu z radioterapią, znacząco ograniczał wzrost guzów pierwotnych i przerzutowych oraz poprawiał przeżywalność myszy z nowotworem jelita grubego. Inny przykład to inwazyjne *E. coli* wydzielające inwazyję oraz listeriolizynę O (LLO),

które selektywnie atakowały struktury limfatyczne jelita, co pozwalało na ich wykorzystanie jako doustnej szczepionki przeciwnowotworowej. Również zmodyfikowane *S. typhimurium*, które pod wpływem napromieniania uwalniały TRAIL, skutecznie indukowały apoptozę komórek raka sutka i znacznie poprawiały przeżywalność [13,20-22].

Bakterie jako wektory immunoterapeutyczne w leczeniu nowotworów

Cytokiny odgrywają istotną rolę w terapii przeciwnowotworowej, wspierając aktywację komórek odpornościowych, indukując apoptozę oraz hamując angiogenezę. Bakterie modyfikowane genetycznie mogą lokalnie dostarczać cytokiny do mikrośrodowiska guza, zwiększając skuteczność terapii i minimalizując działania niepożądane. Przykładowo, *S. Typhimurium* wykazujący ekspresję IL-18 hamował wzrost guza i indukował napływ leukocytów oraz produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β i IFN- γ . Podobnie, IL-2 oraz flagelina aktywująca TLR5 wykazały działanie przeciwnowotworowe w modelach mysich. Bakterie mogą również służyć do dostarczania antygenów nowotworowych, przełamując tolerancję immunologiczną i stymulując limfocyty T do rozpoznawania komórek nowotworowych. Skuteczność takich strategii potwierdzono m.in. w przypadku antygeny PSA i HER-2/neu. Co więcej, kolonizacja guza przez bakterie może wspomagać immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICB), przeciwdziałając oporności wynikającej z immunosupresyjnego środowiska guza [13].

TESTY KLINICZNE Z UŻYCIEM BMG

Badania kliniczne z udziałem genetycznie modyfikowanych bakterii w leczeniu nowotworów litych koncentrują się głównie na fazie I, której celem jest ocena bezpieczeństwa oraz wstępnej skuteczności terapii. Przykładem są badania nad *Clostridium novyi*-NT – beztlenową bakterią zdolną do selektywnego namnażania się w niedotlenionych obszarach guza. W jednym z protokołów klinicznych testowano bezpieczeństwo zarówno dożylnego, jak i podania przetrwalników bezpośrednio do guza *C. novyi*-NT u pacjentów z nowotworami litymi opornymi na standardowe leczenie, równocześnie oceniając ich działanie przeciwnowotworowe. Podobnie, badanie fazy I nad szczepem *S. typhimurium* VNP20009 obejmowało pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi nowotworami litymi, nieodpowiadającymi na wcześniejsze terapie. Dodatkowo, oceniano doustne

podanie atenuowanego szczepu *S. typhimurium* u pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby, w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Innowacyjne podejście reprezentuje również badanie z udziałem szczepu *E. coli* SYN1891 – bakterii modyfikowanej w celu aktywacji szlaku immunologicznego STING. Terapia ta była oceniana zarówno jako monoterapia, jak i w połączeniu z atezolizumabem u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi lub chłoniakiem. We wszystkich tych badaniach priorytetem była analiza bezpieczeństwa i tolerancji terapii, a także wstępna ocena reakcji na leczenie, co stanowi fundament do dalszych faz testów klinicznych [23,24].

ZAGROŻENIA I WYZWANIA ZWIĄZANE Z UŻYCIEM BMG

Terapia z wykorzystaniem BMG w leczeniu nowotworów, mimo swojego ogromnego potencjału, wiąże się z licznymi wyzwaniami i zagrożeniami, które muszą zostać przezwyciężone, aby zapewnić jej bezpieczeństwo i skuteczność. Jednym z głównych problemów jest ryzyko ogólnoustrojowych infekcji, szczególnie u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym. Wprowadzenie do organizmu żywych, atenuowanych lub modyfikowanych bakterii wiąże się z możliwością wystąpienia niepożądanych reakcji immunologicznych oraz toksyczności wynikającej z przypadkowego skolonizowania zdrowych tkanek (tzw. *off-target distribution*). Może to prowadzić do poważnych działań niepożądanych, w tym uszkodzeń narządów i systemowych zakażeń. Ponadto, układ odpornościowy może rozpoznać i wyeliminować bakterie, zanim zdążą one wywołać pożądane działanie przeciwnowotworowe, m.in. poprzez produkcję neutralizujących przeciwciał. Ograniczona kolonizacja guza, szybkie usuwanie bakterii z krwioobiegu i silna reakcja zapalna dodatkowo zmniejszają skuteczność terapii. Kolejnym wyzwaniem jest ograniczona zdolność bakterii do selektywnego niszczenia komórek nowotworowych bez uszkodzania zdrowych tkanek, co często wymusza konieczność ich łączenia z konwencjonalnymi lekami przeciwnowotworowymi. Produkty bakterii (np. toksyny czy enzymy) mogą także mieć ograniczone działanie cytotoksyczne lub być niestabilne *in vivo*. Dodatkowe trudności dotyczą też samych nośników bakteryjnych, takich jak tzw. bakterie typu „ghost” (BGs) – przez duże pory w ich strukturze może dochodzić do utraty leku, a ich silne działanie prozapalne może czynić je zagrożeniem dla pacjentów obniżoną odpornością. Kwestie techniczne, takie jak skomplikowana produkcja, trudność w jej standaryzacji, a także ryzyko mutacji genetycznych, również stanowią przeszkody w szerokim wdrożeniu terapii BMG. Brak pełnego zrozumienia mechanizmów

odpowiedzialnych za selektywne skolonizowanie guza przez bakterie oraz zmienność mikrobiomu i genetyki pacjentów, również ograniczają przewidywalność i powtarzalność wyników terapeutycznych. Pomimo tych wyzwań, dynamiczny rozwój biotechnologii, inżynierii genetycznej i immunoterapii daje nadzieję na przyszłe pokonanie tych przeszkód i włączenie terapii bakteryjnych jako wartościowego elementu leczenia onkologicznego [25-27].

WNIOSKI

Wykorzystanie BMG w terapii nowotworów otwiera nowe możliwości leczenia chorób nowotworowych, szczególnie tych opornych na konwencjonalne metody. Dzięki inżynierii genetycznej bakterie mogą zostać zaprogramowane do selektywnego kolonizowania mikrośrodowiska guza, produkcji czynników cytotoksycznych, stymulowania odpowiedzi immunologicznej lub uwalniania leków w sposób kontrolowany i ukierunkowany. Badania przedkliniczne i wczesne próby kliniczne pokazują, że takie podejście może znacząco zwiększyć skuteczność terapii przy jednoczesnym ograniczeniu uszkodzeń zdrowych tkanek. Pomimo ogromnego potencjału, terapia BMG wiąże się z szeregiem wyzwań. Należą do nich m.in. ryzyko ogólnoustrojowych infekcji, toksyczność, trudności w precyzyjnym kontrolowaniu aktywności bakterii w organizmie oraz indywidualna zmienność mikrobioty, która może wpływać na skuteczność terapii. Dodatkowo, kwestie regulacyjne oraz dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego nadal wymagają dokładnego zbadania. Kluczem do sukcesu tej formy terapii będzie dalszy rozwój technologii inżynierii genetycznej, standaryzacja podejść terapeutycznych oraz integracja z medycyną spersonalizowaną. Podsumowując, genetycznie modyfikowane bakterie stanowią innowacyjne i obiecujące narzędzie w terapii nowotworów, jednak ich bezpieczne i skuteczne zastosowanie wymaga dalszych intensywnych badań, testów klinicznych i ścisłej współpracy interdyscyplinarnej.

REFERENCJE

1. Mills H, Acquah R, Tang N, et al. The Use of Bacteria in Cancer Treatment: A Review from the Perspective of Cellular Microbiology. *Emerg Med Int.* 2022;2022:8127137. doi:10.1155/2022/8127137
2. Ali S, Mehboob A, Arshad M, Mammadova K, Ahmad MU. Bacterial oncolytic therapy as a novel approach for cancer treatment in humans. *Cancer Treat Res Commun.* 2025;43:100892. doi:10.1016/j.ctarc.2025.100892

3. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol.* 2020;30(16):R921-R925. doi:10.1016/j.cub.2020.06.081
4. Singleton DC, Macann A, Wilson WR. Therapeutic targeting of the hypoxic tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(12):751-772. doi:10.1038/s41571-021-00539-4
5. Felfoul O, Mohammadi M, Taherkhani S, et al. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nat Nanotechnol.* 2016;11(11):941-947. doi:10.1038/nnano.2016.137
6. Fu S, Zhang R, Gao Y, et al. Programming the lifestyles of engineered bacteria for cancer therapy. *Natl Sci Rev.* 2023;10(5):nwad031. doi:10.1093/nsr/nwad031
7. Paton AW, Morona R, Paton JC. Bioengineered microbes in disease therapy. *Trends Mol Med.* 2012;18(7):417-425. doi:10.1016/j.molmed.2012.05.006
8. Duong MTQ, Qin Y, You SH, Min JJ. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1-15. doi:10.1038/s12276-019-0297-0
9. Liu Y, Feng J, Pan H, Zhang X, Zhang Y. Genetically engineered bacterium: Principles, practices, and prospects. *Front Microbiol.* 2022;13:997587. doi:10.3389/fmicb.2022.997587
10. Mahdizade Ari M, Dadgar L, Elahi Z, Ghanavati R, Taheri B. Genetically Engineered Microorganisms and Their Impact on Human Health. *Int J Clin Pract.* 2024;2024:6638269. doi:10.1155/2024/6638269
11. Mills H, Acquah R, Tang N, et al. The Use of Bacteria in Cancer Treatment: A Review from the Perspective of Cellular Microbiology. *Emerg Med Int.* 2022;2022:8127137. doi:10.1155/2022/8127137
12. Liang S, Wang C, Shao Y, Wang Y, Xing D, Geng Z. Recent advances in bacteria-mediated cancer therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10. doi:10.3389/fbioe.2022.1026248
13. Duong MTQ, Qin Y, You SH, Min JJ. Bacteria-cancer interactions: bacteria-based cancer therapy. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1-15. doi:10.1038/s12276-019-0297-0

14. Programming Controlled Adhesion of *E. coli* to Target Surfaces, Cells, and Tumors with Synthetic Adhesins | ACS Synthetic Biology. Accessed April 15, 2025. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/sb500252a>
15. Park SH, Zheng JH, Nguyen VH, et al. RGD Peptide Cell-Surface Display Enhances the Targeting and Therapeutic Efficacy of Attenuated Salmonella-mediated Cancer Therapy. *Theranostics*. 2016;6(10):1672-1682. doi:10.7150/thno.16135
16. Dai Y, Toley BJ, Swofford CA, Forbes NS. Construction of an inducible cell-communication system that amplifies Salmonella gene expression in tumor tissue. *Biotechnol Bioeng*. 2013;110(6):1769-1781. doi:10.1002/bit.24816
17. Bereta M, Hayhurst A, Gajda M, et al. Improving tumor targeting and therapeutic potential of Salmonella VNP20009 by displaying cell surface CEA-specific antibodies. *Vaccine*. 2007;25(21):4183-4192. doi:10.1016/j.vaccine.2007.03.008
18. Forbes NS. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(11):785-794. doi:10.1038/nrc2934
19. Chen SM, Chieng WW, Huang SW, Hsu LJ, Jan MS. The synergistic tumor growth-inhibitory effect of probiotic *Lactobacillus* on transgenic mouse model of pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Sci Rep*. 2020;10(1):20319. doi:10.1038/s41598-020-77322-5
20. Ganai S, Arenas RB, Forbes NS. Tumour-targeted delivery of TRAIL using Salmonella typhimurium enhances breast cancer survival in mice. *Br J Cancer*. 2009;101(10):1683-1691. doi:10.1038/sj.bjc.6605403
21. Critchley-Thorne RJ, Stagg AJ, Vassaux G. Recombinant *Escherichia coli* Expressing Invasin Targets the Peyer's Patches: the Basis for a Bacterial Formulation for Oral Vaccination. *Mol Ther*. 2006;14(2):183-191. doi:10.1016/j.ymthe.2006.01.011
22. Jiang SN, Phan TX, Nam TK, et al. Inhibition of Tumor Growth and Metastasis by a Combination of *Escherichia coli*-mediated Cytolytic Therapy and Radiotherapy. *Mol Ther*. 2010;18(3):635-642. doi:10.1038/mt.2009.295

23. Luke JJ, Piha-Paul SA, Medina T, et al. Phase I Study of SYNB1891, an Engineered *E. coli* Nissle Strain Expressing STING Agonist, with and without Atezolizumab in Advanced Malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2023;29(13):2435-2444. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0118
24. Luo M, Chen X, Gao H, Yang F, Chen J, Qiao Y. Bacteria-mediated cancer therapy: A versatile bio-sapper with translational potential. *Front Oncol.* 2022;12:980111. doi:10.3389/fonc.2022.980111
25. Zahedifard Z, Mahmoodi S, Ghasemian A. Genetically Engineered Bacteria as a Promising Therapeutic Strategy Against Cancer: A Comprehensive Review. *Biotechnol Appl Biochem.* Published online February 21, 2025. doi:10.1002/bab.2738
26. Ijaz M, Hasan I, Chaudhry TH, et al. Bacterial derivatives mediated drug delivery in cancer therapy: a new generation strategy. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):510. doi:10.1186/s12951-024-02786-w
27. Pandey M, Choudhury H, Vijayagomaran PA, et al. Recent Update on Bacteria as a Delivery Carrier in Cancer Therapy: From Evil to Allies. *Pharm Res.* 2022;39(6):1115-1134. doi:10.1007/s11095-022-03240-y

CHEMOKINA CXCL12 – UDZIAŁ W CYKLU ŻYCIOWYM WŁOSA ORAZ NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPII ŁYSIENIA ANDROGENOWEGO ORAZ PLACKOWATEGO

Wiktor Jakiela¹, Aleksandra Kiszka¹, Jakub Kancerek^{1, 2},
Szymon Trybuś¹, Dominika Hamerla¹

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Patologii Komórki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: C-X-C Motif Chemokine Ligand 12 (CXCL12) odgrywa kluczową rolę w regulacji cyklu włosowego oraz w patogenezie łysienia androgenowego (AGA) i plackowatego (AA). Badania wykazały, że ekspresja CXCL12 jest wysoka w fibroblastach skórnych oraz w brodawkach włosa, a jej poziom wzrasta w fazach katagenu i telogenu, co koreluje z zahamowaniem wzrostu włosów. W AGA androgeny indukują ekspresję CXCL12 w komórkach brodawki skórnej i osłonki dermalnej, co prowadzi do miniaturyzacji mieszków włosowych poprzez aktywację szlaku CXCR4/STAT3/STAT5. W AA CXCL12 może działać jako czynnik rekrutujący limfocyty T CD8+, nasilając reakcję autoimmunologiczną przeciwko mieszkowi włosowemu. Neutralizacja CXCL12 za pomocą przeciwciał monoklonalnych wykazała potencjał terapeutyczny, prowadząc do przyspieszenia przejścia telogen-anagen oraz zwiększenia długości włosa w ludzkich modelach hodowli mieszków włosowych i zwierzęcych. Niniejsza praca ma na celu pogłębioną analizę mechanizmów molekularnych leżących u podstaw roli CXCL12 w AGA i AA oraz ocenę możliwości jej modulacji jako strategii terapeutycznej w leczeniu łysienia.

Słowa kluczowe: CXCL12, Łysienie androgenowe, łysienie plackowate

Abstract: C-X-C Motif Chemokine Ligand 12 (CXCL12) plays a key role in the regulation of the hair cycle as well as in the pathogenesis of androgenetic alopecia (AGA) and alopecia areata (AA). Studies have shown that CXCL12 is highly expressed in dermal fibroblasts and hair papillae, with its levels increasing during the catagen and telogen phases, which correlates with the inhibition of

hair growth. In AGA, androgens induce CXCL12 expression in dermal papilla cells and the dermal sheath, leading to the miniaturization of hair follicles through activation of the CXCR4/STAT3/STAT5 signaling pathway. In AA, CXCL12 may act as a recruiting factor for CD8+ T lymphocytes, exacerbating the autoimmune response against the hair follicle. Neutralization of CXCL12 using monoclonal antibodies has shown therapeutic potential, leading to accelerated telogen-to-anagen transition and increased hair length in human hair follicle culture models and animal studies. This study aims to provide an in-depth analysis of the molecular mechanisms underlying the role of CXCL12 in AGA and AA and to evaluate the potential of its modulation as a therapeutic strategy for treating hair loss.

Keywords: CXCL12, alopecia areata, androgenetic alopecia

WSTĘP

Łysienie androgenowe (AGA) jest najczęściej występującym typem łysienia w całej populacji, przy czym częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet [1]. Wykazano również, że częstość jego występowania zależy zarówno od wieku jak i od rasy człowieka, przy czym zaawansowany wiek predysponuje do większego nasilenia schorzenia. W przypadku rasy kaukaskiej źródła podają, że może ono dotyczyć nawet 96% mężczyzn. U mężczyzn w wieku powyżej 60 lat AGA występuje w około 65% przypadków, dla porównania z mężczyznami w wieku od 18 do 25 lat występuje ono tylko w 20% przypadków [1-3, 6]. AGA u Japończyków rozwija się średnio 10 lat później a częstość występowania jest 1,4 razy niższa w każdej kolejnej dekadzie życia w porównaniu z rasą białą [7]. Koreańczycy prezentują 20-40% mniejszą częstość występowania AGA od czwartej do siódmej dekady życia niż u mężczyzn rasy kaukaskiej, przy czym po 70 roku życia różnica ta maleje [8]. Chińczycy również cechują się rzadszym, późniejszym oraz mniej nasilonym łysieniem niż przedstawiciele rasy białej [9].

Łysienie plackowate (AA) jest rzadziej występującą chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Ryzyko zachorowania w ciągu życia w populacji ogólnej szacuje się na około 2%, a częstość występowania wynosi około 1 na 1000 osób [11, 12]. Nie ma jednoznacznych dowodów na zależność płci a ryzyko zachorowania na AA, niektóre badania wskazują na przewagę kobiet a inne na przewagę mężczyzn [13, 14]

Problemy związane z utratą włosów niestety nie kończą się tylko na samych kwestiach wizualnych. Jak wykazano odbija się to również na samej psychice chorego. Mężczyźni, w wieku od 18 do 40, którzy doświadczyli jakiegokolwiek utraty włosów skarżyli się na negatywne tego skutki. W przypadku znacznej utraty włosów zgłaszają, że są mniej zadowoleni ze swojego wyglądu co przekłada się

na problemy z samooceną. Skutkuje to mniejszą pewnością siebie oraz większym ogólnym poziomem stresu, w wyniku tego zgłaszają na przykład strach przed strach przed zaangażowaniem się w związek romantyczny. Młodzi mężczyźni nawet z niewielką utratą włosów byli tym zaniepokojeni z powodu poczucia szybkiego starzenia się [4, 5]. W przypadku kobiet objawy te są częściej bardziej nasilone, ponieważ przykładają one większą wagę do swojego wyglądu niż mężczyźni [15]. Stres związany z utratą włosów doprowadza do zaburzenia wizji swojej kobiecości co wiąże się z wieloma negatywnymi skutkami natury psychicznej.

CYKL ŻYCIOWY WŁOSA

Człowiek posiada około 5 milionów włosów w skórze na całym ciele z czego blisko 100 000 na samej skórze głowy, gdzie każdy z nich znajduje się w jednej z trzech faz cyklu wzrostu włosa. Pierwsza z nich anagen (faza wzrostu) trwa średnio od 2 do 6 lat, następuje tu aktywny wzrost włosa (średnio 1,25 milimetra miesięcznie) oraz generowane są pigmenty. Znajduje się w niej około 85-90% mieszków włosowych. Kolejna faza, katagen (faza inwolucji), trwa od 2 do 4 tygodni i zawiera 1-2% włosów. Zachodzi tutaj rozkład nabłoka dolnej części mieszka włosowego, który to unosi się ku górze razem z brodawką po czym spoczywa poniżej obszaru wyrzuszania tworząc włos klubowy. Następnie włos przechodzi w trzecią fazę, telogen (faza spoczynkowa przed wypadaniem) trwającą w przybliżeniu 3 miesiące. Jest to etap spoczynkowy, który charakteryzuje się znacznym spadkiem aktywności proliferacyjnej i biochemicznej mieszka włosowego. W fazie tej znajduje się od 10% do 15% włosów [16-18]. Wyróżnić można również fazę egzogenu, w której to włosy tracą otoczkę komórkową i mogą być z łatwością usunięte, podczas gdy włosy telogenowe pozostają zakotwiczone w skórze [19].

PATOMECHANIZM ŁYSIENIA ANDROGENOWEGO ORAZ PLACKOWATEGO

AGA jest chorobą zależną zarówno od metabolizmu androgenów, jak i od czynników genetycznych. Dihydrotestosteron (DHT), metabolit testosteronu, jest głównym androgenem zaangażowanym w rozwój AGA. Oddziałuje on silniej na receptory androgenowe (AR) w mieszkach włosowych niż sam testosteron, prowadząc do ich aktywacji. Pobudzenie to skutkuje skróceniem fazy anagenu w cyklu życia włosa, a nie całkowitym zatrzymaniem jego wzrostu. W związku

z tym każdy kolejny włos anagenowy jest coraz krótszy – zjawisko to nazywamy miniaturyzacją mieszków włosowych [6, 20]. Włosy stają się coraz cieńsze i krótsze, co w skrajnych przypadkach może doprowadzić do tego, że nie są one w stanie przebić warstwy naskórka. Zmniejsza się również stosunek włosów anagenowych do telogenowych, który prawidłowo wynosi 12:1 [21]. Dodatkowo dochodzi do wydłużenia odstępu pomiędzy wypadnięciem włosa a rozpoczęciem nowej fazy anagenu, co jeszcze bardziej zmniejsza liczbę widocznych włosów na skórze głowy. Warto jeszcze zwrócić uwagę na udział 5-alfa reduktaz w rozwoju AGA. Odpowiadają one za metabolizm androgenów między innymi testosteronu do DHT. Występują w dwóch izoformach w mieszkach skóry głowy: typ 1 oraz typ 2. Jednak to izoforma typu 2 pełni tutaj główną rolę o czym świadczyć może brak AGA u mężczyzn z mutacją tego enzymu [20]. Wpływ androgenów na włosy okolicy potylicznej jest mniejszy z powodu obecnej tam metylacji AR co chroni je przed miniaturyzacją i wypadaniem [22]. Czynniki genetyczne w rozwoju AGA zostały potwierdzone wynikami badań rodzinnych. Średnio mężczyźni poniżej 30 roku życia, których ojcowie łysieli są pięciokrotnie bardziej narażeni na AGA niż mężczyźni, których ojcowie nie zmagali się z takim problemem [22].

AA to choroba o podłożu autoimmunologicznym, w której to podobanie jak w AGA dochodzi do zatrzymania anagenu i przedwczesnego przejścia w fazę katagenu a następnie telogenu. Prowadzi to do powstawania włosów dystroficznych o zwiększonej łamliwości, które łatwiej wypadają oraz ich ponowny wzrost jest zahamowany [12, 23]. Mieszki włosowe w normalnych warunkach są uprzywilejowane immunologicznie, oznacza to, że są one chronione przed odpowiedzią autoimmunologiczną na autoantygeny znajdujące się w ich obrębie. Ma to miejsce między innymi poprzez niską ekspresję cząsteczek MHC klasy I i II oraz wysoką ekspresję czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF), transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) czy też hormonu α -melanotropowego (α -MSH). Podczas AA dochodzi do zniesienia uprzywilejowania immunologicznego mieszków włosowych co prowadzi do aktywacji komórek NK wytwarzających interferon gamma (IFN- γ) i interleukinę 15 (IL-15). IFN- γ stymuluje ekspresję białek MHC klasy I w komórkach mieszka włosowego tym samym prezentując autoantygeny limfocytom T. Z kolei IL-15 hamuje działanie supresyjne limfocytów T regulatorowych oraz promuje proliferację komórek NK i komórek T, głównie CD8⁺ NKG2D⁺ odgrywających kluczową rolę w patogenezie AA. Aktywacja komórek docelowych przez IFN- γ i IL-15 ma miejsce poprzez szlak sygnałowy JAK-STAT (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription). Uwarunkowania genetyczne w AA zostały potwierdzone w badaniach rodzinnych

oraz na bliźniętach, dodatkowo badania inne badania wskazują na powiązanie AA między innymi z genami układu zgodności tkankowej (HLA) czy też z genami znajdującymi się w klastrze ULBP na chromosomie 6q25.1 [12, 23-25].

WPŁYW CHEMOKINY CXCL12 NA CYKL ŻYCIOWY WŁOSA

CXCL12 nazywana również czynnikiem pochodzenia zrębowego-1 (SDF-1) wykazuje ekspresję w wielu tkankach obejmując mózg, grasicę, serce, płuca, wątrobę, nerki, śledzionę oraz szpik kostny. Wiąże się ona z dwoma receptorami CXCR4 oraz CXCR7. Dotychczas ustalono, że pełni ona funkcję już we wczesnych etapach rozwoju embrionalnego, między innymi podczas: migracji pierwotnych komórek płciowych, kardiogenezy, formowania naczyń krwionośnych oraz neurogenezy [26, 27]. Odgrywa również rolę w zakażeniach wirusem HIV oraz podczas przerzutowani nowotworów [28].

W przypadku AGA Michel i wsp. wykazali nadekspresję genów kodujących enzymy ziarnistości komórek tucznych, mediatory zapalne oraz mediatory immunologiczne związane z immunoglobulinami. Postawili hipotezę, że zarówno mediatory zapalne jak i immunologiczne są stale nadekspresjonowane, zwracając uwagę na znacznie podwyższony poziom genów związanych z odpowiedzią immunologiczną i zapalną, takich jak CCL13, CCL18, CXCL10 oraz CXCL12 [29]. Na tej podstawie, biorąc pod uwagę że CXCL12 ma wysoką podstawową ekspresję, Zheng i wsp. zbadali wpływ CXCL12 na cykl życiowy włosa. Wykazali oni, że ekspresja CXCL12 była zwiększona w fibroblastach skórnych myszy, szczególnie w fazach katagenu i telogenu w porównaniu do anagenu. Podobnie, wyższy poziom CXCL12 zauważono w łysiejących obszarach skóry starszych myszy, co wskazuje na jego potencjalny związek z wypadaniem włosów. Podanie rekombinowanego CXCL12 (rCXCL12) myszom hamowało przejście mieszków włosowych z fazy telogenu do anagenu. W hodowlach narządowych wibrysów mysich i ludzkich mieszków włosowych po zastosowaniu rCXCL12 również zaobserwowano spadek długości włosów. Korelowało to ze wzrostem aktywności szlaku STAT3/STAT5 w komórkach brodawki skórnej i pochewki zewnętrznej u myszy jak i w komórkach ludzkich. Z kolei neutralizacja CXCL12 przeciwciałem anty-CXCL12 (α CXCL12) powodowała, w hodowlach narządowych wibrysów mysich i ludzkich mieszków włosowych, znaczny wzrost długości włosa. Dodatkowo podawanie α CXCL12 opóźniało indukcję fazy katagenu u myszy oraz osłabiało indukcję szlaku STAT3/STAT5 w ludzkich komórkach brodawki skórnej i pochewki zewnętrznej wywołaną przez rCXCL12. Również wyciszenie

CXCL12 przy użyciu siRNA (si-CXCL12) prowadziło wzrostu długości włosów w ludzkich mieszkach włosowych oraz wejścia w fazę anagenu u myszy. Dalsze badania wykazały, że receptor CXCR4, obecny na komórkach brodawki skórnej i pochewki zewnętrznej, pośredniczy w działaniu CXCL12. Jego blokada za pomocą α CXCR4 lub pleriksaforu znosiła hamujący efekt CXCL12 na mieszek włosowy. Wykazano, że CXCR7 nie odgrywał tu istotnej roli.

Tabela 1. Wpływ rekombinowanego CXCL12 (rCXCL12), przeciwciał anti-CXCL12 (α CXCL12), siRNA wyciszającego CXCL12 oraz pleriksaforu (antagonista receptorów CXCR4) na długość mysich wibrysów i ludzkich mieszków włosowych [30]

	Średnia długość włosa u myszy (mm)	Różnica w stosunku do kontroli u myszy (mm)	Średnia długość włosa u człowieka (mm)	Różnica w stosunku do kontroli u człowieka (mm)
Kontrola dla rCXCL12	0,95	-	1,08	-
rCXCL12 (0,1 μ g/ml)	0,68	-0,27	0,82	-0,26
rCXCL12 (1 μ g/ml)	0,66	-0,29	0,89	-0,19
Kontrola dla α CXCL12	1,03	-	0,76	-
α CXCL12 (50 ng/ml)	1,49	+0,46	0,93	+0,17
α CXCL12 (500 ng/ml)	1,63	+0,60	0,99	+0,23
Kontrola dla si-CXCL12	0,30	-	0,55	-
si-CXCL12 1 μ g	0,48	+0,18	0,71	+0,16
Kontrola dla pleriksaforu	1,22	-	-	-
Pleriksafor	1,33	+0,11	-	-

Podsumowując wyniki badania wskazują, że CXCL12, wytwarzana głównie przez fibroblasty skóry, działa jako inhibitor wzrostu włosów poprzez aktywację receptora CXCR4 i szlaku sygnałowego STAT3/STAT5. Neutralizacja CXCL12 lub blokowanie CXCR4 prowadziło do przyspieszenia przejścia mieszków włosowych do fazy anagenu oraz zwiększenia długości włosów zarówno w modelach zwierzęcych jak i ludzkich. Autorzy podkreślają potencjał terapeutyczny ukierunkowany na oś CXCL12/CXCR4 jako nowatorską strategię leczenia

łysienia i zapowiadają dalsze badania nad klinicznym zastosowaniem inhibitorów CXCL12 w terapii schorzeń związanych z utratą włosów [30].

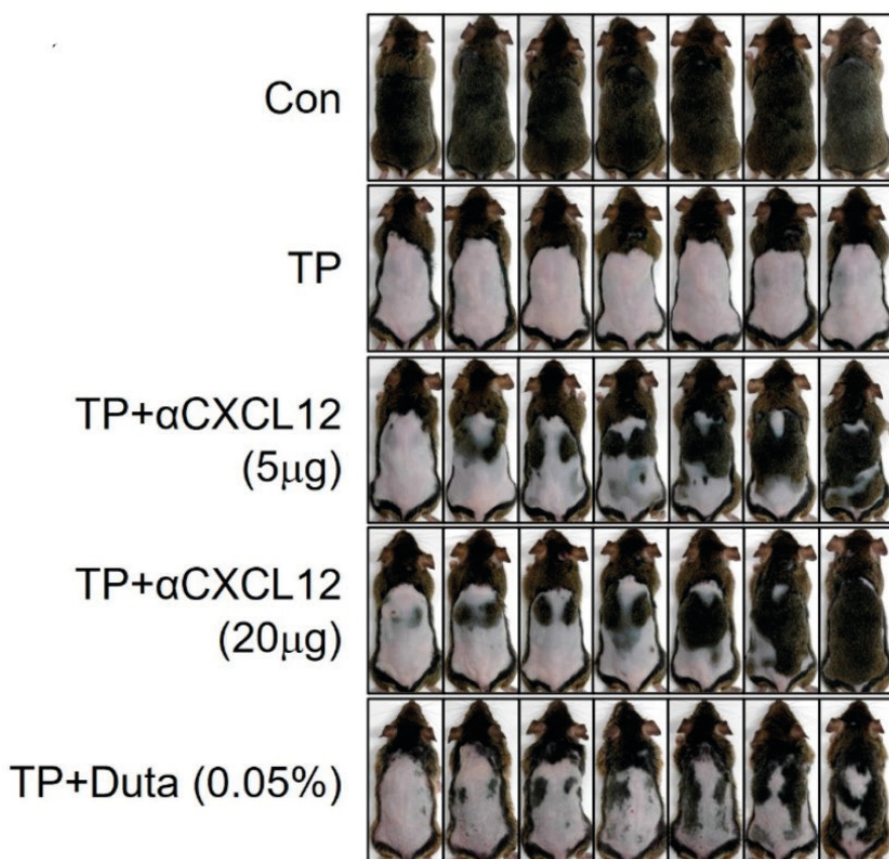
WPŁYW PRZECIWCIAŁ ANTY CXCL12 NA WŁOSY W ŁYSIENIU ANDROGENOWYM I PLACKOWATYM

Potwierdziwszy udział oraz wpływ CXCL12 na cykl życiowy włosa Zheng i wsp. zbadali czy α CXCL12 jest efektywne w leczeniu AGA oraz AA w modelach zwierzęcych oraz ludzkich.

Łysienie androgen

W mysim modelu AGA indukowanym propionatem testosteronu zaobserwowano zwiększoną ekspresję CXCL12 w fibroblastach skóry. Podanie α CXCL12 skutkowało znaczącym wzrostem owłosienia u myszy, jak również wydłużeniem wibrysów w hodowlach narządowych, przy czym efekt ten był zależny od dawki i porównywalny z działaniem dutasteredu, który jest obecnie stosowany w leczeniu AGA [32] (Rycina 1). Analogiczne wyniki uzyskano w modelu indukowanym DHT, co potwierdza skuteczność α CXCL12 w przeciwdziałaniu androgenowej utracie włosów. W badania z użyciem ludzkich fibroblastów skórných wykazano, że androgeny – propionat testosteronu oraz DHT – indukowały ekspresję CXCL12 na poziomie mRNA oraz zwiększały jego sekrecję z fibroblastów skóry w sposób zależny od dawki. Mechanizm ten zachodził za pośrednictwem AR, który ulega translokacji do jądra jądrowa komórkowego. Wyciszenie AR metodą CRISPR/Cas9 znosiło efekt androgenowy powodując zmniejszenie sekrecji CXCL12. Potwierdza to zależność ekspresji CXCL12 od sygnalizacji z AR. Dalsze eksperymenty wykazały, że rCXCL12 zwiększało ekspresję AR oraz CXCR4 w ludzkich komórkach brodawki skórnej [31].

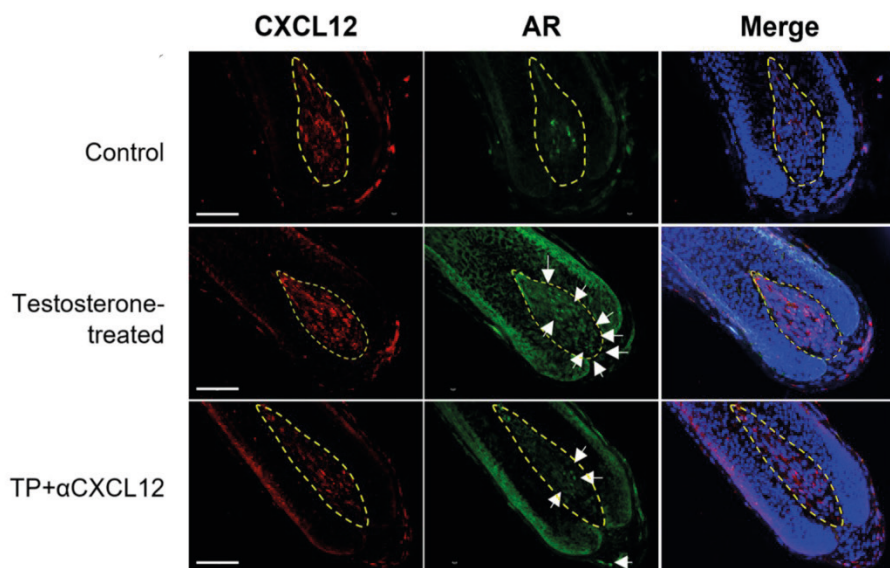
Aby pogłębić wiedzę na temat CXCL12 w patomechanizmie AGA Zheng i wsp. przeprowadzili kolejne badanie tym razem skupiając się nad jej wpływem na ludzkie mieszki włosowe. Na początku dokonano porównania ekspresji CXCL12 oraz AR w skórze ludzkiej oraz mysiej. W pierwszej kolejności, przy użyciu techniki single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), wykazano, że w skórze myszy CXCL12 jest wytwarzany w dużych ilościach przez fibroblasty skórne, podczas gdy jego ekspresja w komórkach brodawki skórnej oraz pochewki dermalnej była znikoma. Jednocześnie AR wykazywał wysoką ekspresję w komórkach brodawki włosa oraz pochewki dermalnej. Analiza koekspresji nie potwierdziła istotnego



Rycina 1. Wpływ przeciwciał anti-CXCL12 (α CXCL12) podawanych dwa razy w tygodniu przez trzy tygodnie myszom z indukowanym modelem AGA za pomocą propionatu testosteronu (TP). Codzienne podawanie 0,05% dutasterydu służy jako kontrola pozytywna [31]

współwystępowania CXCL12 i AA w tych komórkach, co zostało potwierdzone także immunohistochemicznie. W odróżnieniu od myszy, w skórze człowieka, za pomocą scRNA-seq, wykazano wyraźną koekspresję CXCL12 i AR w fibroblastach skóry, komórkach brodawki skórnej oraz osłonki dermalnej. Przy czym CXCL12 wykazywał największą ekspresję w fibroblastach skóry. Immunofluorescencja potwierdziła obecność obu białek w tych komórkach, co wskazuje na potencjalną interakcję funkcjonalną. W hodowli narządowej ludzkich mieszków włosowych, z zastosowaniem propionatu testosteronu w celu indukcji AGA, zaobserwowano skrócenie długości włosa oraz wzrost translokacji AR do jądra komórkowego, a immunohistologia wykazała zwiększoną aktywność AR w komórkach osłonki dermalnej. Zastosowanie α CXCL12 skutkowało znacznym wydłużeniem

długości włosa oraz zmniejszeniem aktywności jądrowej AR (rycina 2). Takie same wyniki osiągnięto również przy zastosowaniu DHT. Końcowo wykazano, że androgeny zwiększają ekspresję CXCL12 w komórkach brodawki skórnej oraz osłonki dermalnej. Użyto w tym celu propionatu testosteronu oraz DHT do hodowli tych komórek, w których oba androgeny wywołały wzrost poziomu mRNA CXCL12. Zastosowaniu bikalutamidu, antagonisty AR [36], oraz wyciszenia AR za pomocą specyficznego siRNA znacząco zmniejszyło ekspresję CXCL12 w obu typach komórek [35].

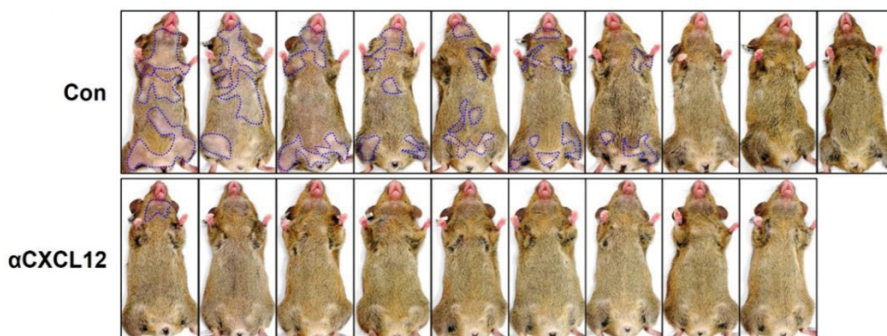


Rycina 2. Immunohistochemia receptorów androgenowych (AR) oraz CXCL12 w ludzkim mieszkzu włosowym. Żółtą przerywaną linią zaznaczono brodawkę skórą, białe strzałki wskazują aktywne AR [35]

Łysienie plackowate

W mysim modelu AA, do którego stworzenia użyto węzłów chłonnych pochodzących od myszy z AA, stwierdzono podwyższoną ekspresję CXCL12 w skórze oraz obecność nacieków z limfocytów T CD8⁺. Podawanie αCXCL12 nie tylko ograniczyło progresję choroby i odwróciło łysienie, ale również doprowadziło do znaczącej redukcji liczby komórek CD8⁺ oraz spadku ekspresji białek MHC klasy I oraz MHC klasy II w obrębie skóry. Sugeruje to zastosowanie αCXCL12 jako efektywnej terapii AA poprzez osłabienie reakcji immunologicznej. Co istotne, zastosowanie w sposób profilaktyczny zapobiegało rozwojowi AA. Tylko 1

z 9 myszy w grupie leczonej wykazywała objawy łysienia, podczas gdy w grupie kontrolnej było to 7 z 10 osobników (rycina 3). Dodatkowo zaobserwowano zmniejszenie liczby komórek CD8+ w skórze oraz redukcję populacji komórek NKG2D+ CD8+ T w węzłach chłonnych. Następnie biorąc pod uwagę, że IFN- γ odgrywa znaczącą rolę w patogenezie AA, zbadano jego wpływ na poziom mRNA oraz ilość wydzielanego CXCL12 w fibroblastach skóry. Wyniki wskazują, że zwiększa on ekspresję i sekrecję CXCL12 w fibroblastach skóry poprzez aktywację szlaku JAK/STAT3 w sposób zależny od dawki. Potwierdza to fakt, że efekt ten znosi podanie inhibitorów JAK oraz STAT (odpowiednio baricytynib [33] oraz stattic [34]). W hodowlach narządowych wibrysów mysich, α CXCL12 skutecznie odwracało efekt hamujący IFN- γ na wzrost włosów, co dodatkowo potwierdza jego potencjał jako czynnika terapeutycznego modulującego odpowiedź zapalną w AA [31].



Rycina 3. Profilaktyczne zastosowanie przeciwciał anti-CXCL12 (α CXCL12) u myszy z indukowanym modelem AA [31]

Idąc tym tropem Zheng i wsp. przeprowadzili kolejne badanie tym razem skupiając się na modulacji odpowiedzi immunologicznej przez α CXCL12 w AA. Pobrano z myszy zdrowych, chorych oraz leczonych za pomocą α CXCL12 próbki skóry i używając techniki scRNA-seq zbadano ich populację komórek. Szczególną uwagę zwrócono na proporcje komórek układu immunologicznego a w szczególności na populację limfocytów T oraz populację komórek dendrytycznych i makrofagów. Wynosiły one odpowiednio dla myszy zdrowych, chorych i leczonych - 1.7%, 4.2% i 2.5% w przypadku limfocytów T i 0.7%, 1.2% i 0.9% w przypadku komórek dendrytycznych i makrofagów. Następnie używając metody pseudobulk scRNA-seq wyodrębniano 153 geny których ekspresja wzrosła w myszach z AA a zmalała u myszy leczonych α CXCL12. Używając analizy sieci

STRING pogrupowano geny te na bazie interakcji białko-białko na trzy grupy A, B oraz C. Geny z grupy A powiązane były ze ścieżkami związanymi z chemotaksją komórek odpornościowych (w tym limfocytów i monocytów), sygnalizacją zależną od chemokin, odpowiedzią komórkową na interferon typu II i regulacją różnicowania się leukocytów. Grupa B odpowiada za geny odpowiedzialne za układ dopełniacza związany z funkcjami komórek dendrytycznych i makrofagów. Geny zaliczone do grupy C związane są z szlakami odpowiedzi na cytokiny w tym na interferony typu I i II. Następnie przeanalizowano geny na które α CXCL12 wpływa bezpośrednio. Geny z grup A, B i C odpowiadają za około 30 procesów biologicznych, podczas gdy geny specyficzne dla α CXCL12 powodowały nasilenie 5 a osłabienie 7 procesów. Zaobserwowano, że α CXCL12 konkretnie zwiększa ekspresję genów wchodzących w szlaki sygnalizacyjne receptorów Toll-like, dodatkowo zmniejszało ekspresję genów związanych z transportem wapnia, skurczem mięśni i adhezją komórka-macierz. Wykazano również, że α CXCL12 zmniejsza aktywność szlaków związanych z komórkową odpowiedzią na interferon typu II oraz chemotaksji limfocytów, których aktywność jest zwiększona w modelach AA. Dalej skupiono się na komunikacji pomiędzy komórkami, bazując na ekspresji genów liganda i receptora. Wyniki wskazują, że to fibroblasty, a tuż po nich komórki śródbłonna, są głównym źródłem CXCL12 a głównymi komórkami docelowymi są limfocyty T oraz monocyty. Z wyników analizy ekspresji kanonicznej receptorów dla CXCL12 – CXCR4 był głównie produkowany przez komórki układu immunologicznego w szczególności limfocyty T, komórki dendrytyczne i makrofagi. CXCR7, jak wykazano we wcześniejszych badaniach nie odgrywa tu znaczącej roli [30]. Po zastosowaniu α CXCL12 zaobserwowano zmiany współczynnika koekspresji CXCR4 z genami takimi jak *Ifng*, *Cd8a*, *Ccl4*, *Ccl5* i *Il21r* u myszy leczonych α CXCL12 w porównaniu z myszami z AA. Współczynnik ten wynosił odpowiednio, dla wszystkich genów, około 1.3% i 9.5% (dla myszy zdrowych 0%). Geny te odpowiadają za produkcję interferonu typu II oraz za proliferację i różnicowanie limfocytów T oraz rekrutację limfocytów T cytotoksycznych. Analiza subpopulacji limfocytów T wykazała, że w modelu AA limfocyty CD8⁺ stanowiły aż 69% populacji T (w porównaniu do 8% u myszy zdrowych), a po leczeniu α CXCL12 spadły do 37%. Zwrócono również uwagę na zwiększony udział limfocytów T CD8⁺ NKG2D⁺ u myszy z AA, gdzie po podaniu α CXCL12 ich ilość się zmniejszyła. Analiza koekspresji szlaków sygnałowych przyczyniających się do aktywacji limfocytów T wykazała duże nakładanie się między *Cd8a* i *Jak2*, *Stat3* i *Stat5a* w modelu AA, co sugeruje udział tych szlaków w patogenezie AA [37].

WNIOSKI

Zgromadzone dane jednoznacznie wskazują, że przeciwciało neutralizujące CXCL12 wykazuje korzystne działanie terapeutyczne zarówno w AGA, jak i AA. W obu przypadkach jego stosowanie prowadzi do poprawy wzrostu włosów oraz łagodzenia patologicznych mechanizmów leżących u podstaw choroby.

W AGA zaobserwowano, że androgeny, poprzez aktywację AR, indukują ekspresję CXCL12 w fibroblastach skóry, co w efekcie wpływa parakrynnie na komórki brodawki skórnej i prowadzi do miniaturyzacji mieszków włosowych. Zastosowanie α CXCL12 przeciwdziała tym zmianom, zmniejszając aktywność AR oraz przywracając prawidłowy wzrost włosa. Co istotne, działanie to zostało potwierdzone zarówno w modelach zwierzęcych, jak i w hodowlach narządowych ludzkich mieszków włosowych, a efekt terapeutyczny był porównywalny z dotychczas stosowanymi lekami, takimi jak dutasteryd.

W przypadku AA, przeciwciało α CXCL12 nie tylko poprawiało wzrost włosów, ale również skutecznie opóźniało wystąpienie choroby oraz osłabiało odpowiedź immunologiczną, szczególnie aktywność limfocytów T CD8+. Badania wykazały, że leczenie α CXCL12 prowadziło do spadku liczby komórek CD8+ w skórze, redukcji ekspresji MHC I i II oraz zmniejszenia odsetka komórek NKG2D+ CD8+ T, uznawanych za kluczowe w patomechanizmie AA. Dodatkowo, analiza scRNA-seq ujawniła, że α CXCL12 zmniejsza ekspresję genów związanych z chemotaksją limfocytów, odpowiedzią na interferony oraz aktywacją szlaku JAK/STAT – potwierdzając jego działanie immunomodulujące.

Podsumowując, przeciwciało α CXCL12 wykazuje działanie dwutorowe – w AGA działa poprzez hamowanie szlaku androgenowego, a w AA przez tłumienie odpowiedzi immunologicznej. W obu typach łysienia jego zastosowanie przekłada się na poprawę wzrostu włosów i złagodzenie objawów choroby, co czyni α CXCL12 silnym kandydatem do dalszych badań klinicznych jako potencjalna terapia biologiczna w leczeniu AGA oraz AA.

REFERENCJE

1. G. Severi, R. Sinclair, J.L. Hopper, D.R. English, M.R.E. McCredie, P. Boyle, G.G. Giles, Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors, *British Journal of Dermatology*, Volume 149, Issue 6, 1 December 2003, Pages 1207–1213, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05565.x>

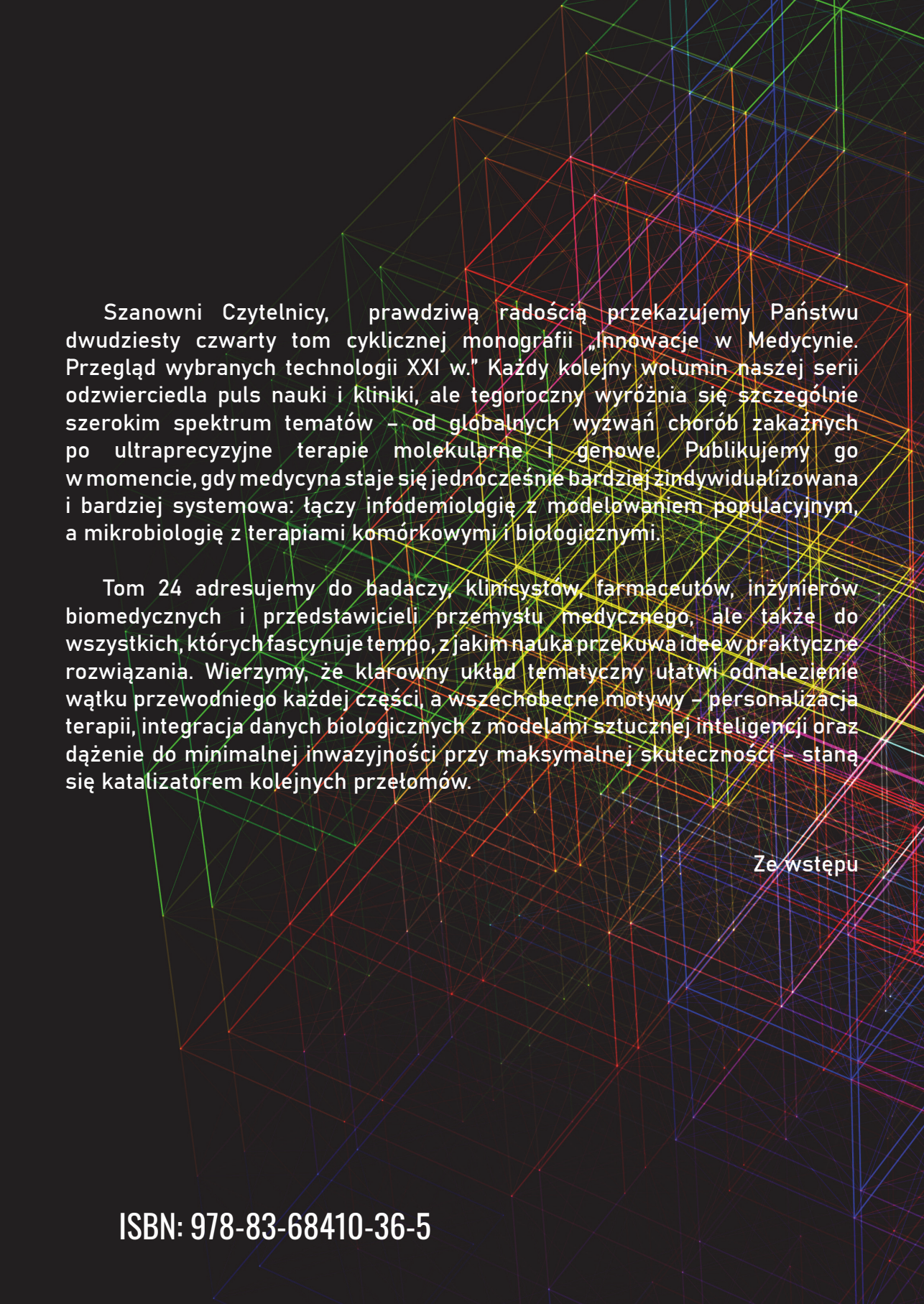
2. Oiwoh, Sebastine Oseghae¹; Enitan, Ademola Olusegun²; Adegbosin, Olubola Titilope³; Akinboro, Adeolu Oladayo⁴; Onayemi, Emmanuel Olaniyi⁵. Androgenetic Alopecia: A Review. *Nigerian Postgraduate Medical Journal* 31(2): p 85-92, Apr–Jun 2024. | DOI: 10.4103/npmj.npmj_47_24
3. Gan, D. C. & Sinclair, R. D. (2005). Prevalence of Male and Female Pattern Hair Loss in Maryborough. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 10 (3), 184-189.
4. Budd D, Himmelberger D, Rhodes T, Cash TE, Girman CJ. The effects of hair loss in European men: a survey in four countries. *Eur J Dermatol.* 2000 Mar;10(2):122-7. PMID: 10694311.
5. Thomas F Cash, The psychology of hair loss and its implications for patient care, *Clinics in Dermatology*, Volume 19, Issue 2, 2001, Pages 161-166, ISSN 0738-081X, [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(00\)00127-9](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(00)00127-9).
6. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):379-98. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.004. PMID: 17543725.
7. Takashima, I., Iju, M., Sudo, M. (1981). Alopecia Androgenetica — Its Incidence in Japanese and Associated Conditions. In: Orfanos, C.E., Montagna, W., Stüttgen, G. (eds) *Hair Research*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-81650-5_42
8. J-H. Paik, J-B. Yoon, W-Y. Sim, B-S. Kim, N-I. Kim, The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women, *British Journal of Dermatology*, Volume 145, Issue 1, 1 July 2001, Pages 95–99, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04289.x>
9. Hamilton, J.B. (1951), PATTERNED LOSS OF HAIR IN MAN: TYPES AND INCIDENCE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 53: 708-728. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x>
10. Alessandrini, A., Bruni, F., Piraccini, B.M. and Starace, M. (2021), Common causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35: 629-640. <https://doi.org/10.1111/jdv.17079>

11. Kayvon H. Safavi, Sigfrid A. Muller, Vera J. Suman, Alan N. Moshell, L. Joseph Melton, Incidence of Alopecia Areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 Through 1989, Mayo Clinic Proceedings, Volume 70, Issue 7, 1995, Pages 628-633, ISSN 0025-6196, <https://doi.org/10.4065/70.7.628>.
12. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 16;3:17011. doi: 10.1038/nrdp.2017.11. PMID: 28300084; PMCID: PMC5573125.
13. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. J Invest Dermatol. 2014 Apr;134(4):1141-1142. doi: 10.1038/jid.2013.464. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24202232; PMCID: PMC3961558.
14. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Jul 24;8:397-403. doi: 10.2147/CCID.S53985. PMID: 26244028; PMCID: PMC4521674.
15. Muth, J.L. and Cash, T.F. (1997), Body-Image Attitudes: What Difference Does Gender Make?!. Journal of Applied Social Psychology, 27: 1438-1452. <https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.1997.tb01607.x>
16. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair Biology: Growth and Pigmentation. Facial Plast Surg Clin North Am. 2018 Nov;26(4):415-424. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.003. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30213423.
17. Ralf Paus, Kerstin Foitzik, In search of the “hair cycle clock”: a guided tour, Differentiation, Volume 72, Issues 9–10, 2004, Pages 489-511, ISSN 0301-4681, <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2004.07209004.x>.
18. Hanna Wosicka, Krzysztof Cal, Targeting to the hair follicles: Current status and potential, Journal of Dermatological Science, Volume 57, Issue 2, 2010, Pages 83-89, ISSN 0923-1811, <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.12.005>.
19. Van Neste D, Leroy T, Conil S. Exogen hair characterization in human scalp. Skin Res Technol. 2007 Nov;13(4):436-43. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00248.x. PMID: 17908196.

20. Jeff Donovan, MD, PhD, Beth G Goldstein, MD, Adam O Goldstein, MD, MPH. Male pattern hair loss (androgenetic alopecia in males): Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed on April 12, 2025. <https://www.uptodate.com/contents/male-pattern-hair-loss-androgenetic-alopecia-in-males-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>
21. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. [Updated 2024 Jan 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/>
22. Ntshingila S, Oputu O, Arowolo AT, Khumalo NP. Androgenetic alopecia: An update. *JAAD Int.* 2023 Jul 22;13:150-158. doi: 10.1016/j.jdin.2023.07.005. PMID: 37823040; PMCID: PMC10562178.
23. Andrew G Messenger, MD, FRCPBrittany G Craiglow, MD. Alopecia areata: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed on April 12, 2025. <https://www.uptodate.com/contents/alopecia-areata-clinical-manifestations-and-diagnosis>
24. Jakub Gołąb, Witold Lasek, Marek Jakóbisiak, Tomasz Stokłosa. *Immunologia*. Wydanie 6, Warszawa 2014. Wydawnictwo Naukowe PWN SA
25. Zhou, C., Li, X., Wang, C. et al. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clinic Rev Allerg Immunol* 61, 403–423 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
26. Nagasawa T. CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) and its receptor CXCR4. *J Mol Med (Berl)*. 2014 May;92(5):433-9. doi: 10.1007/s00109-014-1123-8. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24722947.
27. Britton C, Poznansky MC, Reeves P. Polyfunctionality of the CXCR4/CXCL12 axis in health and disease: Implications for therapeutic interventions in cancer and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 2021 Apr;35(4):e21260. doi: 10.1096/fj.202001273R. PMID: 33715207.
28. Gordana Timotijević, Marija Mostarica Stojković, Djordje Miljković, CXCL12: Role in neuroinflammation, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Volume 44, Issue 6, 2012, Pages 838-841, ISSN 1357-2725, <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.03.014>.

29. L. Michel, P. Reygagne, P. Benech, F. Jean-Louis, S. Scalvino, S. Ly Ka So, Z. Hamidou, S. Bianovici, J. Pouch, B. Ducos, M. Bonnet, A. Bensussan, A. Patatian, E. Lati, J. Wdzieczak-Bakala, J.-C. Choulot, E. Loing, M. Hocquaux, Study of gene expression alteration in male androgenetic alopecia: evidence of predominant molecular signalling pathways, *British Journal of Dermatology*, Volume 177, Issue 5, 1 November 2017, Pages 1322–1336, <https://doi.org/10.1111/bjd.15577>
30. Mei Zheng, Sang Ho Oh, Nahyun Choi, Yong Jin Choi, Jino Kim, Jong-Hyuk Sung, CXCL12 inhibits hair growth through CXCR4, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 150, 2022, 112996, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112996>.
31. Zheng M, Kim MH, Park SG, Kim WS, Oh SH, Sung JH. CXCL12 Neutralizing Antibody Promotes Hair Growth in Androgenic Alopecia and Alopecia Areata. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 30;25(3):1705. doi: 10.3390/ijms25031705. PMID: 38338982; PMCID: PMC10855715.
32. Jeff Donovan, MD, PhD, Beth G Goldstein, MD, Adam O Goldstein, MD, MPH. Male pattern hair loss (androgenetic alopecia in males): Management. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed on April 12, 2025.
33. Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T. Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs*. 2023 Jun;83(9):761-770. doi: 10.1007/s40265-023-01873-w. Epub 2023 May 17. PMID: 37195491; PMCID: PMC10191081.
34. Schust J, Sperl B, Hollis A, Mayer TU, Berg T. Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization. *Chem Biol*. 2006 Nov;13(11):1235-42. doi: 10.1016/j.chembiol.2006.09.018. PMID: 17114005.
35. Zheng M, An S, Park IG, Kim J, Kim WS, Noh M, Sung JH. Differential Expression of CXCL12 in Human and Mouse Hair: Androgens Induce CXCL12 in Human Dermal Papilla and Dermal Sheath Cup. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 26;26(1):95. doi: 10.3390/ijms26010095. PMID: 39795953; PMCID: PMC11719931.
36. Cockshott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):855-78. doi: 10.2165/00003088-200443130-00003. PMID: 15509184.

37. An S, Zheng M, Park IG, Park SG, Noh M, Sung JH. Humanized CXCL12 antibody delays onset and modulates immune response in alopecia areata mice: insights from single-cell RNA sequencing. *Front Immunol.* 2024 Oct 17;15:1444777. doi: 10.3389/fimmu.2024.1444777. PMID: 39483478; PMCID: PMC11524852.



Szanowni Czytelnicy, prawdziwą radością przekazujemy Państwu dwudziesty czwarty tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.” Każdy kolejny wolumin naszej serii odzwierciedla puls nauki i kliniki, ale tegoroczny wyróżnia się szczególnie szerokim spektrum tematów – od globalnych wyzwań chorób zakaźnych po ultraprecyzyjne terapie molekularne i genowe. Publikujemy go w momencie, gdy medycyna staje się jednocześnie bardziej zindywidualizowana i bardziej systemowa: łączy infodemiologię z modelowaniem populacyjnym, a mikrobiologię z terapiami komórkowymi i biologicznymi.

Tom 24 adresujemy do badaczy, klinicystów, farmaceutów, inżynierów biomedycznych i przedstawicieli przemysłu medycznego, ale także do wszystkich, których fascynuje tempo, z jakim nauka przekuwa idee w praktyczne rozwiązania. Wierzimy, że klarowny układ tematyczny ułatwi odnalezienie wątku przewodniego każdej części, a wszechobecne motywy – personalizacja terapii, integracja danych biologicznych z modelami sztucznej inteligencji oraz dążenie do minimalnej inwazyjności przy maksymalnej skuteczności – staną się katalizatorem kolejnych przełomów.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-36-5