

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 23

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIII

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 hab. n. Med. Zbigniew Nawrat

Lek. Jakub Kufel

Lek. Piotr Lewandowski

Lek. Patrycja Piłat

Lek. Iga Paszkiewicz

Lek. Dominika Kondoł

Mgr farm. Karol Krystek

Mgr farm. Kamila Kuśpiel

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-34-1

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Wykorzystanie czatów sztucznej inteligencji w procesie samodiagnozy pacjentów	11
Paweł Krupa, Sebastian Kościjański, Karolina Zięba, Krzysztof Adach	
Cyfrowy bliźniak jako innowacyjna technologia medycyny personalizowanej: integracja AI, biosensorów i modelowania metabolicznego w terapii cukrzycy i nadciśnienia tętniczego	28
Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski, Jakub Cichoń	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w wykrywaniu i leczeniu wrodzonych wad serca	52
Anna Kozuch, Katarzyna Ochman, Adam Mitręga, Miłosz Korbaś	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce i predykcji progresji przewlekłej choroby nerek	74
Katarzyna Ochman, Miłosz Korbaś, Adam Mitręga, Anna Kozuch	
Biodruk 3D w chirurgii szczękowo-twarzowej	93
Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka, Adam Iwanicki	
Biodruk 3D w zwalczaniu choroby niedokrwiennej serca – zastosowania, trudności i perspektywy	114
Jakub Kancerek, Szymon Trybuś, Dominika Hamerla, Wiktor Jakieła, Aleksandra Kiszka, Agnieszka Polowczyk, Alicja Polowczyk	

Przegląd innowacyjnych technik krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia	137
Jan Bąkowski, Maksymilian Kściuczyk, Jakub Cichoń	
Nowoczesne metody w leczeniu zatorowości płucnej	152
Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak, Paulina Piech, Natalia Ostrowska	
Innowacje w zakresie monitorowania glikemii - od uroskopii do nieinwazyjnych metod pomiaru glikemii	168
Martyna Zakrzewska, Aleksandra Zdunek, Grzegorz Zawisza, Aleksandra Brudzińska, Wiktoria Bartnikowska	
Nowoczesne podejście do leczenia otyłości dziecięcej: miejsce agonistów GLP-1 w terapii	186
Daria Kłaczka, Piotr Sobków	
Leczenie hipogonadyzmu-innowacje w terapii hormonalnej dla pacjentów z niedoborami hormonów	207
Marta Tworuszka, Daria Gliwa, Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk-Bedoui	
Cobenfy – przełom w leczeniu schizofrenii	229
Daria Gliwa, Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk, Marta Tworuszka	
Choroba Alzheimera a mikrobiom jelitowy	247
Gabriela Bołoz, Emilia Czech, Julia Lis, Marysia Janas	
Nowoczesne immunoterapie w onkologii – komórki CAR-T, szczepionki przeciwnowotworowe	273
Alicja Chmara, Anna Walenciak	
Glioblastoma - aktualne leczenie, rokowanie i perspektywy w leczeniu glejaka	290
Aleksandra Skowronek, Zofia Graca, Jakub Kołodziej	
Wybrane innowacje w terapii glejaków	307
Maciej Baron, Andrzej Skrzypiec, Bartosz Bula, Maciej Czwakiel, Marcin Fyrla	

Zespół Sjögrena - rozwój metod leczenia.....	323
Aleksandra Kiszka, Jakub Kancerek, Szymon Trybuś, Dominika Hamerla, Wiktor Jakiela	
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> – skuteczność, oporność i przyszłość terapii.....	347
Natalia Kryus, Aleksandra Kryczka, Magdalena Kowal	
Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych w terapii uzależnień od opioidów.....	371
Aleksandra Zdunek, Grzegorz Zawisza, Martyna Zakrzewska	
Innowacyjne metody zastosowania propolisu w medycynie	388
Szymon Trybuś, Dominika Hamerla, Wiktor Jakiela, Aleksandra Kiszka, Jakub Kancerek	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

z nieukrywaną satysfakcją oddajemy w Państwa ręce dwudziesty trzeci tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.” Każde kolejne wydanie tej serii stanowi kronikę dynamicznego rozwoju medycyny, a zarazem dowód, że interdyscyplinarna współpraca naukowców, klinicystów i inżynierów potrafi w krótkim czasie zmienić teoretyczną koncepcję w realne narzędzie poprawiające jakość życia pacjentów. Tegoroczny tom ukazuje się w epoce, w której cyfryzacja, biotechnologia i zaawansowana farmakologia splatają się bardziej niż kiedykolwiek wcześniej, torując drogę medycynie w pełni spersonalizowanej i wysoce skutecznej.

Pierwszą część publikacji poświęciliśmy sztucznej inteligencji – od czatów wspierających samodiagnozę pacjentów po cyfrowe bliźniaki integrujące modele metaboliczne, biosensory i algorytmy predykcyjne w terapii cukrzycy oraz nadciśnienia. Uzupełniają ją rozdziały opisujące zastosowanie AI w wykrywaniu wrodzonych wad serca i prognozowaniu progresji przewlekłej choroby nerek, dowodząc, jak uczenie maszynowe redefiniuje standardy diagnostyki i opieki klinicznej.

Kolejna sekcja koncentruje się na technologii 3D bioprintingu – zarówno w chirurgii szczękowo-twarzowej, jak i w ambitnych próbach regeneracji tkanek serca niedokrwiennej. Omawiamy tu również najnowsze platformy krótko-terminowego mechanicznego wspomaganie krążenia oraz przełomowe metody leczenia zatorowości płucnej, które wspierają zespół kardiologiczny w najtrudniejszych sytuacjach klinicznych.

W części metaboliczno-endokrynologicznej przedstawiamy ewolucję monitorowania glikemii – od uroskopii po nieinwazyjne sensory optyczne – i analizujemy rolę agonistów GLP-1 w terapii otyłości dziecięcej. Rozdział o nowoczesnym

leczeniu hipogonadyzmu pokazuje zaś, jak precyzyjna modulacja hormonalna może zmienić perspektywy pacjentów z niedoborem androgenów.

Obszar neuropsychiatrii i neurologii reprezentuje opis Cobenfy jako przełomowego leku w terapii schizofrenii oraz rozdział badający związek mikrobiomu jelitowego z chorobą Alzheimera, który otwiera nowe, mikrobiologiczne spojrzenie na neurodegenerację.

Część onkologiczna obejmuje najnowsze immunoterapie – komórki CAR-T i szczepionki przeciwnowotworowe – a także dwa komplementarne rozdziały o leczeniu glejaków, z akcentem na glioblastomę i innowacyjne terapie molekularne. W dalszej części poruszamy zagadnienia autoimmunologiczne i infekcyjne, prezentując postępy w leczeniu zespołu Sjögrena oraz strategię eradykacji *Helicobacter pylori* wobec narastającej oporności. Zwieńczeniem tomu jest analiza wykorzystania przeciwciał monoklonalnych w terapii uzależnień od opioidów oraz krytyczne spojrzenie na propolis – czy faktycznie jest obiecującym nutraceutykiem, czy raczej modnym „kitem”.

Tom 23 kierujemy do szerokiego grona odbiorców: badaczy, lekarzy praktyków, inżynierów biomedycznych i wszystkich entuzjastów innowacji w ochronie zdrowia. Mamy nadzieję, że klarowny układ rozdziałów ułatwi poruszanie się po różnorodnych tematach, a wspólne motywy – personalizacja terapii, integracja danych biologicznych z algorytmami AI oraz dążenie do mniej inwazyjnych, a bardziej skutecznych metod leczenia – staną się inspiracją do dalszych badań i wdrożeń klinicznych.

Serdecznie dziękujemy Autorom za pasję i wytrwałość w tworzeniu swoich prac, Recenzentom za cenne uwagi, a Czytelnikom życzymy owocnej, prowokującej do refleksji lektury. Wierzymy, że niniejszy tom będzie nie tylko kompendium aktualnej wiedzy, lecz także impulsem do kolejnych odkryć, które przełożą się na zdrowie i dobrostan naszych pacjentów.

Z wyrazami szacunku –

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

WYKORZYSTANIE CZATÓW SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PROCESIE SAMODIAGNOZY PACJENTÓW

**Paweł Krupa, Sebastian Kościjański,
Karolina Zięba, Krzysztof Adach**

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

2. Instytut Socjologii, Wydział Nauk Społecznych, Uniwersytet Wrocławski

Abstrakt: Celem tej pracy jest zebranie i analiza dostępnych danych dotyczących wykorzystania technologii chatów sztucznej inteligencji (SI) w procesie samodiagnozy pacjentów pod względem ich zalet, wad oraz skuteczności. Kolejnym celem jest przybliżenie problematyki zagadnienia samodiagnozy oraz użycie w tym procesie chatów SI w kontekście medycznym, systemowym oraz społecznym. W ciągu ostatnich lat błyskawiczny rozwój SI, również w sektorze opieki medycznej, przyczynił się do powstania wielu aplikacji czatbotów SI wspierających proces samodiagnozy. Dostęp do takich technologii może znacznie ułatwić proces samodiagnozy, ale stanowi również potencjalne zagrożenie dla nieświadomego pacjenta narażonego na dezinformację. Nowe technologie, takie jak SI, mogą zrewolucjonizować dostępność do wiedzy medycznej, co przyniosłoby wiele korzyści nie tylko dla pacjentów, ale i całego systemu ochrony zdrowia. Przedstawione badania potwierdzają możliwości i korzyści wynikające z aplikacji czatbotów w procesie samodiagnozy, jednakże technologia ta wciąż ma swoje ograniczenia, które muszą być zaadresowane, aby bezpiecznie wprowadzić do ogólnego użytku czatboty SI jako godną zaufania metodę pozyskiwania porad medycznych.

Słowa kluczowe: Samodiagnoza, sztuczna inteligencja, SI, czatboty SI.

Abstract: The aim of this work is to collect and analyze available data on the use of artificial intelligence (AI) chat technology in the process of patient self-diagnosis in terms of their advantages, disadvantages and effectiveness. Another aim is to bring closer the issue of self-diagnosis and the use of AI chats in this process in the medical, systemic and social context. In recent years, the rapid development of AI, also in the healthcare sector, has contributed to the creation of many AI chatbot applications supporting the self-diagnosis process. Access to such technologies can significantly facilitate the self-diagnosis process, but it also poses a potential threat to an unaware patient exposed to disinformation. New technologies such as AI can revolutionize the access to medical knowledge, which would bring many benefits not only to patients but also to the entire healthcare system. The

presented studies confirm the possibilities and benefits of chatbot applications in the self-diagnosis process, however, this technology still has its limitations, which must be addressed in order to safely introduce AI chatbots into general use as a trustworthy method of obtaining medical advice.

Keywords: Self-diagnosis, artificial intelligence, AI, AI chatbots.

WPROWADZENIE

Czaty SI zrewolucjonizowały proces samodiagnozy pacjentów online. Obecnie osoba zainteresowana poradą medyczną nie musi już szukać w wyszukiwarce internetowej potencjalnej diagnozy, wpisując frazy odpowiadające objawom. Jednakże znajdowane w sieci artykuły nie zawsze w pełni odpowiadają opisywanym dolegliwościom, co zdecydowanie utrudnia całą procedurę. Proces ten został uproszczony do wejścia w jedną z domen z czatem SI i rozpoczęcia rozmowy, tak jak w przypadku rozmowy z prawdziwym człowiekiem. Aplikacje te oparte na SI wykorzystują zaawansowane techniki przetwarzania języka naturalnego oraz uczenie mechaniczne do interpretacji zgłoszonych objawów, generowania rozpoznania różnicowego i sugerowania kolejnych kroków, które miałyby podjąć pacjent. Nieograniczony dostęp i prostota użycia sprawiają, że korzystanie z chatów SI jako źródła wiedzy medycznej zyskało na popularności. Jednocześnie pomimo wielu zalet zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i pacjentów, czaty SI posiadają szereg zagrożeń, na które narażeni są potencjalni pacjenci. Dlatego bardzo ważnym jest przeanalizowanie wpływu takich systemów na decyzyjność pacjentów oraz skutków ich używania, aby móc je udoskonalić i dostosować do bezpiecznego użytku przez każdą osobę.

KRYTERIA WYSZUKIWANIA BADAŃ

W ramach przygotowania niniejszego przeglądu przeanalizowano publikacje naukowe dostępne w bazach danych, takich jak PubMed oraz Google Scholar, dotyczące wykorzystania chatbotów sztucznej inteligencji w procesie samodiagnozy pacjentów. Dodatkowo uwzględniono dane statystyczne pochodzące z portali instytucji rządowych i organizacji międzynarodowych, takich jak Portal Gov, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Parlament Europejski oraz inne źródła publiczne. W trakcie przeszukiwania źródeł i publikacji zastosowano systematyczną metodę wyszukiwania z wykorzystaniem fraz kluczowych:

“Self-diagnosis”, “AI in Self-diagnosis”, “AI Chatbots in healthcare”, “AI in medical diagnosis”. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury wyodrębniono 26 recenzowanych artykułów naukowych oraz przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2019 – 2025. Publikacje te stanowiły podstawę do opracowania niniejszego przeglądu literatury oraz analizy aktualnego stanu wiedzy w obszarze wykorzystania chatów sztucznej inteligencji w procesie samodiagnozy.

SZTUCZNA INTELIGENCJA

Obecnie pojęcie SI, mimo coraz większej świadomości i obecności w życiu codziennym, nie ma swojej prawnej definicji. Podejmowane są próby opisowego zdefiniowania zagadnienia, jakim jest SI. „Polityka dla rozwoju sztucznej inteligencji w Polsce od roku 2020” określa SI jako „dziedzinę wiedzy obejmującą m.in. sieci neuronowe, robotykę i tworzenie modeli zachowań inteligentnych oraz programów komputerowych symulujących te zachowania, włączając w to również uczenie maszynowe (ang. machine learning), głębokie uczenie (ang. deep learning) oraz uczenie wzmocnione (ang. reinforcement learning)” [1]. Pierwsze pojawienie się terminu SI nastąpiło w 1956 roku, kiedy to John’a McCarthy użył tego sformułowania podczas konferencji naukowej w Dartmouth. Tym wydarzeniem określa się również narodziny SI jako dziedziny nauki [2].

Na przestrzeni lat, wraz z rozwojem technologii i zdolności procesowych, rozwijała się sztuczna inteligencja. W ostatnich latach nastąpił zauważalny przełom w tempie rozwoju, dostępności i możliwościach tej technologii. Obecnie, dzięki dostępowi do licznych baz danych i internetu, SI jest wykorzystywana do uczenia maszynowego, analizy danych i głębokiego uczenia, co ma zastosowanie w np. algorytmach analizy obrazów, autonomicznych systemach i robotyce, a także do przetwarzania języka naturalnego wykorzystywanego w chatbotach. Zastosowania te są szeroko wykorzystywane w wielu dziedzinach, w tym w medycynie. Przykładem jest wymieniany przez Parlament Unii Europejskiej program na bazie sztucznej inteligencji, który odbiera połączenia alarmowe oraz rozpoznaje zatrzymanie akcji serca podczas połączenia szybciej i skuteczniej niż dyspozytor medyczny [3]. Kardiologia, endokrynologia, nefrologia, gastroenterologia to tylko kilka pozycji z długiej listy dziedzin medycyny gdzie SI już znalazła zastosowanie, a lista ta ciągle się powiększa [4,5].

PROBLEMATYKA SAMODIAGNOZY

Samodiagnoza jako proces samodzielnej identyfikacji symptomów i stanów klinicznych, pomimo swojej długiej obecności w społeczeństwie, stała się ważnym aspektem życia zarówno dla pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia dzięki coraz większemu dostępowi do informacji. W tym procesie pacjent, aby ocenić stan zdrowia, wykorzystuje własną wiedzę zdobytą przez doświadczenie, jak również informacje zawarte w książkach czy internecie. Niemniej jednak samodzielna diagnoza przez osoby, które nie posiadają wiedzy eksperckiej z dziedzin medycznych, może okazać się fatalna w skutkach, pomimo wykorzystania wiarygodnych źródeł informacji w tym procesie.

Za zjawisko samodiagnozy odpowiada wiele przyczyn, zarówno systemowych, jak i indywidualnych. Jedną z najważniejszych przyczyn jest brak dostępu do przystępnej opieki zdrowotnej. WHO podaje, że od 2000 roku, pomimo 15% spadku braku dostępności do opieki zdrowotnej, około 4,5 miliarda ludzi nadal nie ma dostępu do podstawowej opieki zdrowotnej. Według raportu aż 2 miliardy osób ma problemy z finansowaniem leczenia, z czego aż 1 miliard osób znajduje się w skrajnej sytuacji finansowej, wynikającej z przyczyn medycznych [6]. Szczególnie niekorzystny jest obraz dostępu do opieki psychiatrycznej. WHO podaje, że istnieje znacząca różnica między klasami ekonomicznymi sięgająca nawet 50% grupy społecznej. Jednakże, według niektórych doniesień, w krajach rozwijających się ta różnica wzrasta aż do 80% [7,8].

Kolejnym powodem samodiagnozy jest chęć przejęcia kontroli nad procesem oraz możliwy brak zaufania do osób świadczących usługi w sektorze medycznym. Nie można również lekceważyć zjawiska strachu i obaw dzielenia się swoimi problemami oraz potencjalnego osądu zarówno przez personel medyczny, jak i społeczeństwo. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że tylko 10,9% pacjentów wybiera lekarza jako pierwsze źródło informacji medycznej, natomiast aż 48,6% pacjentów, jako pierwszą metodę pozyskania informacji medycznej wybiera internet [9]. Obserwacje poczynione w kolejnych latach potwierdzają tezę, że pacjenci wolą początkowo samodzielnie poszukiwać informacji za pomocą internetu. Badanie z 2022 udowadnia, że 58,5% dorosłych korzystało w ostatnich 12 miesiącach internetu do samodiagnozy, z czego największy odsetek stanowiły kobiety (63,3%) a rozróżniając na grupy wiekowe największy udział miały osoby między 30-44 rokiem życia (67,2% badanych), kolejną grupą były osoby w wieku między 29-18 rokiem życia z wynikiem 63,3% badanych [10].

Stygmatyzacja jest kolejnym procesem odpowiadającym za zaniechanie szukania pomocy i zwrócenie się ku samodiagnozie. Badania opublikowane w Cambridge University Press wykazują, że stygmatyzacja jest czwartą najwyższą ocenianą obawą, która stanowi barierę do poszukiwania pomocy medycznej [11]. Natomiast badania zaprezentowane w 2017 sugerują, że redukcja zjawiska autostygmatyzacji może przyczynić się do szybszego powrotu do zdrowia osób z chorobami psychicznymi [12].

Samodiagnoza posiada również szereg zalet dla pacjentów, co znacznie zwiększa atrakcyjność tej metody zdobywania informacji medycznych. Łatwa dostępność przez całą dobę i brak kosztów są szczególnie zachęcające dla tych, dla których jest to jedyna metoda pozyskiwania porady w sprawach medycznych. Jednakże największe korzyści z samodiagnozy zyskują pacjenci, którzy po zakończeniu procesu samodiagnozy konfrontują swoją opinię z pracownikami ochrony zdrowia. Pacjenci pozyskujący informacje online, mają głównie na celu uzupełnienie swojej wiedzy na temat ich diagnozy i leczenia. W przypadku forów użytkownicy szukali porad dotyczących poszerzenia diagnostyki, wskazówek na temat stylu życia i farmakoterapii [13,14]. Tworzenie przez pacjenta historii choroby znacznie ułatwia uzyskiwanie usystematyzowanych informacji niezbędnych w procesie diagnostycznym, co przekłada się na zwiększenie czasu bezpośrednio poświęconemu pacjentowi podczas wizyty. Takie podejście pozwala na bardziej dogłębną analizę przypadku pacjenta i angażuje go w proces leczenia, co ułatwia współpracę, przekładając się na efekty leczenia [15]. Dobrze poinformowany pacjent wpływa również na system, odciążając go. Bull et.al w 2023 opublikowali badanie, z którego wynika, że wśród pacjentów, którzy zostali odpowiednio poinformowani z wyprzedzeniem, odnotowano 21% wzrost liczby odwoływanych wizyt i 29% spadek liczby niezgłoszonych wizyt [16].

Pomimo swoich zalet, samodiagnoza ma również swoje ograniczenia, które dla nieświadomych użytkowników mogą stanowić zagrożenie. Jako że proces ten nie jest nadzorowany ani filtrowany pod kątem treści, istnieje duże prawdopodobieństwo błędów wynikających z nieodpowiedniego wyszukiwania i wykorzystywania informacji. Narażenie na dezinformację stanowi ważny problem, co można było zauważyć w ostatnich latach, podczas pandemii COVID-19. Rozpowszechnianie fałszywych informacji doprowadziło wtedy wiele osób do odrzucenia pomocy publicznej ochrony zdrowia i możliwości zaszczepienia się na COVID-19. Terapie lecznicze bez poparcia EBM (evidence-based medicine) szerzyły się nie tylko podczas COVID-19, ale też podczas epidemii AIDS w Południowej Afryce czy odry w Stanach Zjednoczonych [17]. Według Bulletin of the World Health

Organization platformy takie jak X (dawniej Twitter), Facebook, YouTube czy Instagram odgrywają kluczową rolę w szybkim i dalekosiężnym rozpowszechnianiu informacji. Alarmujące jest fakt, że odsetek fałszywych informacji na tych platformach waha się aż do 28,8% [18]. Natomiast w przypadku dezinformacji o pandemii COVID-19 ten wskaźnik sięgał aż 60%, a odsetek fałszywych informacji o szczepionkach sięgał 51% [19]. Jak podaje Nature nawet aplikacje, które specjalizują się w podawaniu porad i informacji medycznych mogą wprowadzać w błąd, stawiając nieprawidłowe diagnozy. W badaniach wykazano niski współczynnik trafności wahający się między 19 a 37,9% błędnych diagnoz w zależności od aplikacji, przy czym lepsze wyniki osiągały diagnozy triażowe, gdzie w zależności od aplikacji trafność diagnoz wynosiła od 48,8% do 90,1% [20].

Innym problemem związanym z samodiagnozą jest negatywnie działający „efekt potwierdzenia” (ang. confirmation bias) - czyli zjawisko preferowania informacji, które potwierdzają wcześniejsze oczekiwania i hipotezy, niezależnie od tego, czy te informacje są prawdziwe [21]. Efekt ten jest wykorzystywany również przez media i firmy z branży medycznej, które poprzez bierną ekspozycję na reklamy lub aktywny proces potwierdzania przyczyn objawów są w stanie fałszywie wprowadzić w stan niepokoju o własne zdrowie i nadmiernie diagnozować choroby. Szczególnie narażone są osoby młode, którzy statystycznie spędzają najwięcej czasu na platformach mediów społecznościowych (np. Tiktok) [22,23]. Na tych platformach użytkownicy mogą często natrafić na treści, których celem jest samodiagnozowanie niektórych jednostek chorobowych, szczególnie tych z dziedziny psychiatrii, jak ADHD czy depresja. Również społeczność gromadząca się wokół twórców tworzących takie treści, zwiększa utwierdzenie się w przekonaniach o trafności diagnozy [24,25].

Niestety, trafność diagnoz psychiatrycznych, nawet w przypadku standardowych metod, narażona jest na błędy. W badaniu na 296 pacjentach, których początkowo przydzielono do diagnozy w standardowej opiece zdrowotnej aż 76% z nich otrzymało błędną diagnozę, która wymagała korekty przez lekarza psychiatrę [26]. Innym przykładem, oprócz treści związanych ze zdrowiem psychicznym, jest badanie z 2024, w którym poddano ewaluacji materiały wideo dotyczące endometriozy. Spośród 298 filmów tylko 50 była stworzona przez lekarzy, natomiast 69 filmów (23%) posiadało nieprawdziwe lub wprowadzające w błąd informacje dotyczących przyczyny, leczenia lub symptomów endometriozy [27]. Złożoność procesu diagnostycznego wymaga specjalistycznej wiedzy i doświadczenia, które, mogą być niewystarczające podczas samodzielnej diagnozy pacjenta, co może zagrozić jego zdrowiu i życiu. Ważne jest, aby osoby podejmujące się

samodiagnozy były świadome, że pomimo zalet, proces ten ma wiele ograniczeń i że ważne jest, aby pozyskane informacje konsultować się z wykwalifikowanym pracownikiem medycznym.

CZATBOTY SI

Czatboty SI to inteligentne systemy, wykorzystujące technologie SI oraz przetwarzania języka naturalnego (natural language processing (NLP)) do prowadzenia rozmów z użytkownikiem w podobny sposób do konwersacji międzyludzkich. Ich głównym celem jest zrozumienie i udzielenie kompleksowej odpowiedzi na zadane przez użytkownika pytanie w przystępny sposób [28]. Wśród użytkowników pojawia się więc alternatywa dla powszechnie stosowanych metod wyszukiwania odpowiedzi na zadawane pytania. Obecnie najpopularniejszą aplikacją do korzystania z chatów SI jest Chat GPT, jednakże istnieje również wiele wyspecjalizowanych aplikacji, które wykorzystują SI do sprawdzania objawów i samodiagnozy. Są to m.in.: „Ada health”, „Babylon”, „Sensely”, „Buoy Health”, „Florence” czy „Healthily”, gdzie oprócz dostępu do czatu użytkownicy mogą śledzić swoje parametry fizjologiczne, takie jak np. cykl menstruacyjny czy umówić się na konsultację wideo z lekarzem [29]. Zakres wykorzystania takich aplikacji jest szeroki i może wspomóc nie tylko pacjentów, ale również cały system ochrony zdrowia, poprzez unikanie nadmiernych wizyt dzięki łatwemu dostępowi do informacji medycznych [30].

KORZYŚCI KORZYSTANIA Z CZATBOTÓW SI

Wykorzystanie chatbotów SI w procesie samodiagnozy posiada szereg zalet, z których mogą skorzystać zarówno indywidualni pacjenci, ale również personel medyczny, jak i cały system ochrony zdrowia. W przeglądzie literatury opublikowanym w 2024 poddano analizie 161 badań, które opisywały korzyści płynące z wykorzystania chatbotów w ochronie zdrowia. Artykuł dokonał podziału zalet i wyszczególnił ich rodzaje, oraz typy, które podzielono na 3 główne kategorie. Pierwszą z nich była poprawa jakości opieki zdrowotnej, którą wspomniano w 65 (40,3%) artykułach. Kolejną kategorią była promocja opieki skoncentrowanej na pacjencie i równości w dostępie do opieki medycznej z udziałem 80 (49,7%) artykułów. Ostatnią kategorią była efektywność i opłacalność w świadczeniu opieki zdrowotnej pojawiające się w 83 (51,5%) artykułach [31]. Konsekwentnie wymienianą zaletą samodiagnozy za pomocą chatów SI jest

aspekt dostępności przez całą dobę. Brak narzuconych ram czasowych na uzyskiwanie informacji medycznych ma korzystny wpływ na komfort pacjenta, poprzez potencjalne zmniejszenie jego obaw o aktualny stan zdrowia. Zniwelowanie problemów logistycznych do uzyskania porady medycznej, takich jak odległość od szpitala oraz koszty związane z umówieniem na wizytę, są kolejnym korzystnym aspektem wynikającym z dostępności do czatów SI. Ważny jest również brak uprzedzeń SI wobec pacjenta ze względu na jego wiek, płeć czy pochodzenie i status socjoekonomiczny [32]. Przeniesienie części procesu diagnostycznego na czatboty pozwala na zmniejszenie obciążenia systemu ochrony zdrowia oraz jego pracowników. Z kolei wykorzystanie SI do tworzenia systemu zapisów na wizyty oraz automatyzowana procesów rejestracji pozwala lekarzom skupić się na pacjencie, a tym samym zmniejszyć koszty procesu leczniczego. Takie wnioski uzyskano w badaniu z 2019 roku, w którym spośród 100 lekarzy aż 78 uznało, że czatboty SI mogą korzystnie wpływać na proces umawiania wizyt. Za wykorzystaniem czatów SI do lokalizacji odpowiednich ośrodków klinicznych opowiedziało się 76 ankietowanych, a 71 lekarzy uważało, że korzystnym jest używanie SI do uzyskiwania informacji medycznych [13]. Inne badanie z 2023 roku wykazało, że pacjenci również przychylają się do korzystania z czatów SI. Wyniki ankiety wykazały, że 78,4% respondentów korzystałaby z takich narzędzi podczas procesu samodiagnozy [33].

SKUTECZNOŚCI CZATBOTÓW SI

Skuteczność czatbotów SI została potwierdzona w badaniu z 2020, gdzie poddano ocenie aplikację „Ada” pod kątem jej przydatności w procesie triażu. Analiza była oparta na 200 uprzednio opracowanych przypadkach klinicznych, poddanych ocenie przez niezależnych lekarzy, co wyznaczało standardy odpowiedzi. Ocenie poddano trzy kluczowe aspekty działania aplikacji: zakres obsługiwanych przypadków (coverage), trafność diagnozy oraz bezpieczeństwo zaleceń dotyczących pilności konsultacji medycznej (safety of urgency advice). Aplikacja „Ada” była w stanie wygenerować potencjalną diagnozę w 99% przypadków, co świadczy o bardzo szerokim zakresie jej zastosowania. Skuteczność diagnostyczna, mierzona jako odsetek poprawnych diagnoz wśród trzech pierwszych zaproponowanych przez system, wyniosła 71%, w porównaniu do 82% uzyskanych przez lekarzy rodzinnych. W zakresie bezpieczeństwa zaleceń dotyczących pilności, aplikacja osiągnęła wynik mieszczący się w granicach pierwszego odchylenia standardowego względem wyników lekarzy (97,0%), co sugeruje, że system

może stanowić wartościowe narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji klinicznych, szczególnie w warunkach ograniczonego dostępu do personelu medycznego [34]. Kolejny artykuł z 2023 również udowadnia skuteczność chatbotów SI. W badaniu zastosowano specjalnie stworzony zestaw testowy „MultiMedQA”, łączący sześć istniejących medycznych baz danych i nowy zbiór pytań medycznych „HealthSearchQA”. Testy przeprowadzono na Med-PaLM zaprojektowanym przez Google Research modelem Large Language Model (LLM), który osiągnął wynik pozytywny w MedQA na wynoszący 67,6%. Test MedQA zawiera pytania wielokrotnego wyboru z amerykańskiego lekarskiego egzaminu licencyjnego [35]. Wynik na takim poziomie już potwierdzał możliwości SI i LLM, jednak Med-PaLM miał trudności z długimi i skomplikowanymi pytaniami oraz integracji ich do realiów pracy w systemie ochrony zdrowia. Dlatego w Med-PaLM 2, który zadebiutował w marcu 2023 roku, postanowiono rozwiązać te problemy dla jeszcze większej precyzji i trafności odpowiedzi, dzięki czemu w tych samych testach Med-PaLM 2 osiągnął skuteczność aż 85%. Takie wyniki są efektem wprowadzenia technologii generatywnej SI, która potrafi znajdować złożone relacje między wielkimi zestawami danych oraz tworzyć z nich nowe dane. Co więcej, wykorzystanie sieci neuronalnych „Transformer” pozwoliło LLM rozszerzyć swoje możliwości do miliardów parametrów, uzyskując znaczący skok w wydajności. Potwierdzają to wyniki na testach MedMCQA, zawierające bazy danych z indyjskich egzaminów medycznych AIIMS i NEET, w których Med-PaLM 2 osiągnął wynik 72,3%. Jednocześnie lekarze i lekarze specjaliści biorący udział w badaniach określili bezpieczeństwo odpowiedzi Med-PaLM 2 na poziomie odpowiedzi lekarzy. [36,37].

Kolejnym przykładem jest GPT-3 (Generative Pre-trained Transformer-3) zaprojektowany przez OpenAI, który został poddany badaniu porównawczemu, konkurując z 5000 osobami z dostępem do internetu w USA i 21 czynnymi zawodowo lekarzami z Harvard Medical School. W badaniu zastosowano metodę obserwacyjną, w której model GPT-3 oceniano pod kątem trafności diagnoz i decyzji triage na podstawie 48 krótkich opisów przypadków klinicznych. Odpowiedzi porównano z ustalonym przez ekspertów „złotym standardem”, natomiast analiza danych obejmowała ocenę trafności, kalibracji modelu oraz wykorzystanie technik statystycznych, takich jak metody samowsporne, w celu określenia wiarygodności wyników. Pod względem dokładności diagnoz GPT-3 uzyskał wynik 88%, który jest bliski wynikowi grupy lekarzy (96%), natomiast pozostali uczestnicy uzyskali wynik 54% trafności. Gorzej przedstawia się wynik trafności triażu — GPT-3 osiągnął 70%, co jest wynikiem zbliżonym do 74%

uzyskanych przez uczestników z dostępem do internetu. Dla porównania, lekarze w tym teście osiągnęli wynik na poziomie 91% [38]. Następca GPT-3 GPT-4, znacząco zwiększył swoje możliwości analizy i procesowania danych, co pozwala mu na generowanie wyczerpujących i dokładnych odpowiedzi. Możliwości te zostały przedstawione w „Nature” w 2024, gdzie GPT-4 został poddany testowi USMLE (United States Medical Licensing Examination) gdzie osiągnął wynik 86%. Według doniesień z artykułu GPT-4 potrafi generować spójne odpowiedzi kliniczne, które są w dużej mierze nie do odróżnienia od odpowiedzi w USMLE tworzonych przez ludzi [39]. W badaniu oceniającym skuteczność diagnoz GPT-4 w zakresie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przewlekłej niewydolności nerek, pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych oraz w wyniszczeniu nowotworowym model SI osiągnął wynik 96% w F1 score, który służy do oceny dokładności modelu predykcyjnego, uwzględniając zarówno precyzję jak i pamięć. Wynik na takim poziomie (>0.9) określa się jako bardzo dobry. Badanie miało charakter porównawczy i oceniało efektywność LLM w rozpoznawaniu chorób na podstawie dokumentacji medycznej pozyskanej z publicznej bazy danych MIMIC-III. Wyniki modeli porównano do „złotego standardu”, opartego na niezależnych ocenach trzech klinicystów[40,41]. W kolejnym badaniu nad GPT-4 przy wykorzystaniu pytań z „Step 2 Clinical Knowledge” egzaminu USMLE, który sprawdza umiejętność stosowania wiedzy medycznej w warunkach klinicznych, model GPT-4 osiągnął wynik skuteczności 87.2%. Dodatkowo wykonano kolejny test z użyciem 63 przypadków klinicznych opublikowanych jako „case report”. W tym badaniu zlecono wygenerowanie przez GPT-4 trzech różnych diagnoz, które mogłyby pasować do danego opisu przypadku. Trafność diagnoz wynosiła 74,6% spośród 3 podanych możliwych diagnoz. Natomiast kiedy zlecono wytypowanie jednej najbardziej prawdopodobnej diagnozy wynik ten wynosił 70,2% [42].

ZAGROŻENIA I WYZWANIA W KORZYSTANIU Z CZATBOTÓW SI W SAMODIAGNOZIE

Pomimo wielu pozytywnych aspektów, SI wymaga ciągłego udoskonalania, aby zniwelować wady i zagrożenia, które wciąż stanowią duży problem czatbotów SI i samej SI. Istnieją doniesienia o nieprawidłowych ustaleniach dokonywanych przez czaty SI, które pomijają istotne objawy kliniczne, a także przypadki niewłaściwych zaleceń lub zbyt agresywnych propozycji leczenia [41]. Kolejną obawą jest bezpieczeństwo wrażliwych danych medycznych pacjentów. Aby działać

i uczyć się, SI potrzebuje coraz większej bazy informacji, aby stale poszerzać swoje możliwości. Jednak proces pozyskiwania i przechowywania danych użytkowników nie zawsze jest transparentny. Pomimo zabezpieczeń ze strony aktów prawnych, takich jak GDPR (General Data Protection Regulation) w Unii Europejskiej czy CCPA (California Consumer Privacy Act) firmy tworzące czaty SI mogą stosować nieetyczne praktyki, wykorzystując wewnętrzne regulaminy i wymuszając zgodę konsumentów. Istnieje również możliwość cyberataków na bazy danych takich firm w celu wykradzenia danych osobowych użytkowników [43,44,45]. Wyniki badań dowodzą również, że pomimo eksperckiej wiedzy, pozwalającej SI zdawać testy kompetencyjne, czaty SI nie mają zdolności metapoznania (ang. metacognition), czyli zdolność do refleksji i oceny procesów poznawczych, niezbędnej do bezpiecznej praktyki w dziedzinach medycznych. Brak umiejętności rozpoznawania swoich ograniczeń oraz mylne przeświadczenie o nieomyślności swoich decyzji stawia pacjentów w niebezpieczeństwie błędu, który w warunkach klinicznych może mieć fatalne skutki [46].

PODSUMOWANIE

„Samodiagnoza to istotny proces łączący zarówno aspekty socjologiczne, jak i medyczne, który od zawsze towarzyszył ludziom poszukującym wiedzy na temat własnego stanu zdrowia. Chęć poznania zjawisk, które oddziałują na nas i nasze zdrowie, jest naturą człowieka. Rozwój nauki pozwala coraz lepiej uzyskiwać odpowiedzi na nurtujące nas pytania, a błyskawiczny postęp w technologii SI dał nam kolejne potężne narzędzie, aby jeszcze bardziej usprawnić ten proces. Pomimo wielu zalet, technologia ta posiada wciąż wiele niedoskonałości, nad którymi musimy pracować, aby procesy takie jak samodiagnoza były bezpieczne i rzetelne. Rozwój sztucznej inteligencji może stanowić przełom zarówno w procesie samodiagnozy, jak i w całej medycynie — dzięki narzędziom takim jak czaty SI możliwe jest znaczące usprawnienie pracy personelu medycznego oraz wywarcie pozytywnego wpływu na doświadczenia pacjentów. Dlatego bardzo ważnym jest, aby kontynuować badania nad technologią SI i jej wykorzystaniem zarówno w całej medycynie, jak i procesie samodiagnozy.

REFERENCJE

1. “Czym Jest Sztuczna Inteligencja - Portal Sztucznej Inteligencji - Portal Gov.pl.” Portal Sztucznej Inteligencji, www.gov.pl/web/ai/czym-jest-sztuczna-inteligencja2.
2. Benko, Attila, and Cecília Sik Lányi. “History of Artificial Intelligence.” *Encyclopedia of Information Science and Technology*, Second Edition, 2019, pp. 1759–1762, www.igi-global.com/chapter/history-artificial-intelligence/13814, <https://doi.org/10.4018/978-1-60566-026-4.ch276>.
3. “Sztuczna Inteligencja: Co to Jest I Jakie Ma Zastosowania?” *Tematy | Parlament Europejski*, 9 Apr. 2020, www.europarl.europa.eu/topics/pl/article/20200827STO85804/sztuczna-inteligencja-co-to-jest-i-jakie-ma-zastosowania.
4. Kaul, Vivek, et al. “History of Artificial Intelligence in Medicine.” *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 92, no. 4, 2020, pp. 807–812, [www.giejournal.org/article/S0016-5107\(20\)34466-7/fulltext](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(20)34466-7/fulltext), <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.040>.
5. Briganti, Giovanni, and Olivier Le Moine. “Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow.” *Frontiers in Medicine*, vol. 7, no. 27, 1 Feb. 2020, www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00027/full, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00027>.
6. Universal Health Coverage (UHC). World Health Organization, 5 Oct. 2023, [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-\(uhc\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-(uhc)).
7. Wiktorowicz, Mary E., et al. “Governance of Mental Healthcare: Fragmented Accountability.” *Social Science & Medicine*, vol. 256, July 2020, p. 113007, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113007>.
8. Gama, Beauty. “Self-Help: A Systematic Review of the Efficacy of Mental Health Apps for Low- and Middle-Income Communities.” *Journal of Technology in Behavioral Science*, 11 Nov. 2023, <https://doi.org/10.1007/s41347-023-00360-z>.
9. Jutel, Annemarie. “Self-Diagnosis: A Discursive Systematic Review of the Medical Literature.” *Society for Participatory Medicine, J Participat Med*. 2. e8S. , Jan. 2010, www.researchgate.net/publication/

- 285632914_Self-diagnosis_A_discursive_systematic_review_of_the_medical_literature.
10. Wang, Xun, and Robin A Cohen. "Health Information Technology Use among Adults: United States, July-December 2022." National Center for Health Statistics (U.S.), 31 Oct. 2023, <https://doi.org/10.15620/cdc:133700>.
11. Clement S, Schauman O, Graham T, et al. What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of Quantitative and Qualitative Studies. *Psychological Medicine*. 2014;45(1):11-27. doi:10.1017/s0033291714000129
12. Oexle, Nathalie, et al. "Self-Stigma as a Barrier to Recovery: A Longitudinal Study." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 268, no. 2, 10 Feb. 2017, pp. 209–212, link.springer.com/article/10.1007%2Fs00406-017-0773-2, <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0773-2>.
13. Palanica, Adam, et al. "Physicians' Perceptions of Chatbots in Health Care: Cross-Sectional Web-Based Survey." *Journal of Medical Internet Research*, vol. 21, no. 4, 5 Apr. 2019, p. e12887, <https://doi.org/10.2196/12887>.
14. Farnood, Annabel, et al. "A Mixed Methods Systematic Review of the Effects of Patient Online Self-Diagnosing in the "Smart-Phone Society" on the Healthcare Professional-Patient Relationship and Medical Authority." *BMC Medical Informatics and Decision Making*, vol. 20, no. 1, 6 Oct. 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539496/, <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01243-6>.
15. Gulnur Zhakhina, et al. "Pre-Consultation History Taking Systems and Their Impact on Modern Practices: Advantages and Limitations." *Қазақстанның клиникалық медицинасы*, vol. 20, no. 6, 26 Dec. 2023, pp. 26–35, <https://doi.org/10.23950/jcmk/13947>.
16. Bull, Shirley L, et al. "Behaviourally Informed, Patient-Led Interventions to Reduce Missed Appointments in General Practice: A 12-Month Implementation Study." *Family Practice*, vol. 40, no. 1, 14 July 2022, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab064>.

17. General, Office of the Surgeon. "Health Misinformation Reports and Publications." HHS.gov, 14 July 2021, www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/health-misinformation/index.html.
18. Borges do Nascimento, Israel Júnior, et al. "Infodemics and Health Misinformation: A Systematic Review of Reviews." *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 100, no. 9, 1 Sept. 2022, pp. 544–561, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9421549/, <https://doi.org/10.2471/blt.21.287654>.
19. World Health Organization. "Infodemics and Misinformation Negatively Affect People's Health Behaviours." World Health Organization, 1 Sept. 2022, www.who.int/europe/news/item/01-09-2022-infodemics-and-misinformation-negatively-affect-people-s-health-behaviours--new-who-review-finds.
20. Wallace, William, et al. "The Diagnostic and Triage Accuracy of Digital and Online Symptom Checker Tools: A Systematic Review." *Npj Digital Medicine*, vol. 5, no. 1, 17 Aug. 2022, pp. 1–9, www.nature.com/articles/s41746-022-00667-w, <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00667-w>.
21. Plous, Scott. *The Psychology of Judgment and Decision Making*. New York McGraw-Hill Higher Education, 1993, p. 233.
22. Flores-Marquez, Paola. "US Social Media Users by Generation 2024." *EMARKETER*, 26 July 2024, www.emarketer.com/content/us-social-media-users-buyers-by-generation-2024#page-report. Accessed 16 Mar. 2025.
23. Petrosyan, Ani. "Time Spent Online Worldwide by Age and Gender 2024 | Statista." Statista, 2024, www.statista.com/statistics/1378510/daily-time-spent-online-worldwide-by-age-and-gender/?utm_source=chatgpt.com. Accessed 16 Mar. 2025.
24. Seda Yıldırım. "The Challenge of Self-Diagnosis on Mental Health through Social Media: A Qualitative Study." *Computational Methods in Psychiatry*, 1 Jan. 2023, pp. 197–213, https://doi.org/10.1007/978-981-99-6637-0_10.
25. Eagle, Tessa, and Kathryn E Ringland. "'You Can't Possibly Have ADHD': Exploring Validation and Tensions around Diagnosis within Unbounded ADHD Social Media Communities." *Proceedings of the*

- 25th International ACM SIGACCESS Conference on Computers and Accessibility, 22 Oct. 2023, <https://doi.org/10.1145/3597638.3608400>.
26. Bradford, Andrea, et al. "Diagnostic Error in Mental Health: A Review." *BMJ Quality & Safety*, vol. 33, no. 10, 4 Apr. 2024, p. bmjqs-2023-016996, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38575311/#:~:text=Diagnostic%20errors%20are%20associated%20with,https://doi.org/10.1136/bmjqs-2023-016996.
27. Isaac, Sarah, et al. "Endometriosis on TikTok: Evaluating Social Media Misinformation and the Role of Healthcare Professionals." *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, vol. 16, no. 1, 9 Jan. 2024, <https://doi.org/10.1177/22840265231220089>.
28. Gupta, Aishwarya. "Introduction to AI Chatbots." *International Journal of Engineering Research And*, vol. V9, no. 07, 11 July 2020, <https://doi.org/10.17577/ijertv9is070143>.
29. Clark, Michelle, and Sharon Bailey. "Chatbots in Health Care: Connecting Patients to Information." *Canadian Journal of Health Technologies*, vol. 4, no. 1, 22 Jan. 2024, <https://doi.org/10.51731/cjht.2024.818>. Accessed 28 Jan. 2024.
30. Valentino Šafran, et al. "Multilingual Framework for Risk Assessment and Symptom Tracking (MRAST)." *Sensors*, vol. 24, no. 4, 8 Feb. 2024, pp. 1101–1101, <https://doi.org/10.3390/s24041101>. Accessed 16 Mar. 2025.
31. Adamopoulou, Eleni, and Lefteris Moussiades. "Chatbots: History, Technology, and Applications." *Machine Learning with Applications*, vol. 2, no. 100006, 15 Dec. 2020. Sciencedirect, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666827020300062, <https://doi.org/10.1016/j.mlwa.2020.100006>.
32. Khan, Haroon, and Syed Faqeer Hussain Bokhari. "Integrating Artificial Intelligence (AI) Chatbots for Depression Management: A New Frontier in Primary Care." *Cureus*, 14 Aug. 2024, <https://doi.org/10.7759/cureus.66857>. Accessed 20 Sept. 2024.
33. Shahsavari, Yeganeh, and Avishek Choudhury. "The Role of AI Chatbots in Healthcare: A Study on User Intentions to Utilize ChatGPT for Self-Diagnosis (Preprint)." *JMIR Human Factors*, vol. 10, 24 Mar. 2023, <https://doi.org/10.2196/47564>.

34. Gilbert, Stephen, et al. "How Accurate Are Digital Symptom Assessment Apps for Suggesting Conditions and Urgency Advice? A Clinical Vignettes Comparison to GPs." *BMJ Open*, vol. 10, no. 12, Dec. 2020, p. e040269, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040269>.
35. Singhal, Karan, et al. "Large Language Models Encode Clinical Knowledge." *Nature*, vol. 620, 12 July 2023, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06291-2>.
36. Singhal, K., Tu, T., Gottweis, J. et al. "Toward Expert-Level Medical Question Answering with Large Language Models." *Nature Medicine*, 8 Jan. 2025, <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03423-7>. Accessed 11 Feb. 2025.
37. "Google Cloud Blog." Google Cloud Blog, 2025, cloud.google.com/blog/topics/healthcare-life-sciences/sharing-google-med-palm-2-medical-large-language-mode. Accessed 16 Mar. 2025.
38. Levine, David M, et al. "The Diagnostic and Triage Accuracy of the GPT-3 Artificial Intelligence Model: An Observational Study." *The Lancet Digital Health*, vol. 6, no. 8, 1 Aug. 2024, pp. e555–e561, [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(24\)00097-9](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(24)00097-9).
39. Mehandru, Nikita, et al. "Evaluating Large Language Models as Agents in the Clinic." *Npj Digital Medicine*, vol. 7, no. 1, 3 Apr. 2024, pp. 1–3, www.nature.com/articles/s41746-024-01083-y, <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01083-y>.
40. "Akademia EITCA - Europejska Akademia Certyfikacji Informatycznej." EITCA Academy, 8 June 2024, pl.eitca.org. Accessed 16 Mar. 2025.
41. Zhang, Jingqing, et al. "The Potential and Pitfalls of Using a Large Language Model such as ChatGPT, GPT-4, or LLaMA as a Clinical Assistant." *Journal of the American Medical Informatics Association*, 17 July 2024, <https://doi.org/10.1093/jamia/ocae184>. Accessed 15 Sept. 2024.
42. Shieh, Allen, et al. "Assessing ChatGPT 4.0'S Test Performance and Clinical Diagnostic Accuracy on USMLE STEP 2 CK and Clinical Case Reports." *Scientific Reports*, vol. 14, no. 1, 23 Apr. 2024, p. 9330, www.nature.com/articles/s41598-024-58760-x, <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58760-x>.

43. Li, Jingquan. "Security Implications of AI Chatbots in Health Care." *Journal of Medical Internet Research*, vol. 25, no. 1, 28 Nov. 2023, p. e47551, www.jmir.org/2023/1/e47551, <https://doi.org/10.2196/47551>.
44. State of California Department of Justice. "California Consumer Privacy Act (CCPA)." State of California - Department of Justice - Office of the Attorney General, 2024, oag.ca.gov/privacy/ccpa.
45. Sartor, Giovanni, and Francesca Lagioia. *The Impact of the General Data Protection Regulation on Artificial Intelligence*. European Parliament EBooks, European Parliament, 1 Jan. 2020, pp. 1–84.
46. Maxime Griot, et al. "Large Language Models Lack Essential Metacognition for Reliable Medical Reasoning." *Nature Communications*, vol. 16, no. 1, 14 Jan. 2025, www.nature.com/articles/s41467-024-55628-6, <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55628-6>. Accessed 15 Feb. 2025.

CYFROWY BLIŹNIAK JAKO INNOWACYJNA TECHNOLOGIA MEDYCYNY SPERSONALIZOWANEJ: INTEGRACJA AI, BIOSENSORÓW I MODELOWANIA METABOLICZNEGO W TERAPII CUKRZICY I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Maksymilian Kściuczyk, Jan Bąkowski, Jakub Cichoń

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

Abstrakt: Cyfrowe bliźniaki (Digital Twins, DT) są innowacyjnymi rozwiązaniami technologicznymi, które tworzą wirtualne odpowiedniki rzeczywistych obiektów lub systemów, działające w czasie rzeczywistym. Bazują na ciągłej integracji danych pochodzących z różnych źródeł, umożliwiając nie tylko monitorowanie aktualnego stanu, lecz także symulowanie przyszłych zachowań i reakcji w odpowiedzi na zmieniające się warunki. W kontekście medycznym, cyfrowe bliźniaki pozwalają na precyzyjne odwzorowanie indywidualnych procesów fizjologicznych pacjentów, umożliwiając analizę oraz prognozowanie efektów różnych strategii terapeutycznych. Niniejszy rozdział prezentuje zastosowanie cyfrowych bliźniaków jako nowatorskiego podejścia w leczeniu cukrzycy typu 1 (ang. Type 1 Diabetes, T1D), cukrzycy typu 2 (ang. Type 2 Diabetes, T2D) oraz współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Szczególny nacisk położono na zaawansowane techniki modelowania matematycznego, integrację metod sztucznej inteligencji oraz wykorzystanie różnorodnych źródeł danych, takich jak biosensory, urządzenia noszone oraz elektroniczna dokumentacja zdrowotna. Opisane zostały przełomowe modele bazujące na równaniach różniczkowych zwyczajnych (ang. ordinary differential equations, ODE) oraz grafach wiedzy (np. SPOKE), które znacząco poprawiają trafność przewidywań dotyczących metabolizmu pacjentów. Rozdział omawia również istotną rolę systemów wspomagania decyzji (ang. decision support systems DSS) w personalizacji terapii, przedstawiając wyniki najnowszych badań klinicznych potwierdzających skuteczność technologii DT. Ponadto, wskazane zostały wyzwania związane z wdrożeniem cyfrowych bliźniaków, obejmujące jakość danych, ich dostępność, kwestie prywatności oraz konieczność standaryzacji technologii. Ostatecznie, praca podkreśla strategiczną wartość cyfrowych bliźniaków w kształtowaniu przyszłości medycyny, prowadząc do bardziej skutecznych, indywidualnie dopasowanych terapii.

Słowa kluczowe: cyfrowe bliźniaki, medycyna spersonalizowana, cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, sztuczna inteligencja

Abstract: Digital Twins (DT) are innovative technological solutions that create virtual replicas of real-world objects or systems operating in real-time. They rely on continuous integration of data from multiple sources, enabling not only the monitoring of current states but also the simulation of future behaviors and responses to changing conditions. In a medical context, digital twins precisely replicate individual patients' physiological processes, allowing for detailed analysis and prediction of outcomes from various therapeutic strategies. This chapter presents the application of digital twins as a novel approach in treating type 1 diabetes (T1D), type 2 diabetes (T2D), and coexisting hypertension. Particular emphasis is placed on advanced mathematical modeling techniques, integration of artificial intelligence methods, and utilization of diverse data sources such as biosensors, wearable devices, and electronic health records. The chapter describes groundbreaking models based on ordinary differential equations (ODE) and knowledge graphs (e.g., SPOKE), significantly enhancing the accuracy of metabolic predictions for patients. It also highlights the critical role of decision support systems (DSS) in therapy personalization, showcasing results from recent clinical studies validating the effectiveness of DT technology. Furthermore, the challenges associated with implementing digital twins are discussed, including data quality and accessibility, privacy concerns, and the need for standardization. Ultimately, the chapter emphasizes the strategic value of digital twins in shaping the future of medicine, leading to more effective and individually tailored therapies.

Keywords: digital twins, personalized medicine, type 1 diabetes, type 2 diabetes, hypertension, mathematical modeling, artificial intelligence, glucose monitoring, medical technologies, innovations in medicine

WPROWADZENIE – CO TO JEST CYFROWY BLIŹNIAK

Cyfrowy bliźniak (ang. digital twin) to dynamiczny model wirtualny rzeczywistego obiektu, systemu lub procesu. Odzworowuje on aktualny stan, historię oraz zachowanie danego układu, wykorzystując dane pochodzące z wielu źródeł [1]. Obejmuje on nie tylko symulację działania w różnych warunkach, lecz także bieżącą analizę, predykcję przyszłych zmian oraz możliwość testowania rozwiązań w środowisku cyfrowym [2,3]. W ujęciu funkcjonalnym DT pełni rolę interfejsu pomiędzy światem fizycznym a cyfrowym, umożliwiając obustronną wymianę informacji i sprzężenie zwrotne.

Aby cyfrowy bliźniak mógł skutecznie realizować swoje zadania, musi spełniać kilka podstawowych wymagań: (1) posiadać precyzyjny model fizyczny odwzorowujący rzeczywisty obiekt, (2) być zasilany bazą danych aktualizowaną w czasie rzeczywistym oraz (3) dysponować mechanizmem umożliwiającym ciągłe dostosowywanie modelu do nowych danych [4]. W praktyce oznacza to, że cyfrowy bliźniak nie jest statycznym modelem, lecz „żywącym” organizmem cyfrowym, który adaptuje się do zmian w otoczeniu oraz w samym obiekcie [5].

Choć formalnie termin „cyfrowy bliźniak” został wprowadzony przez Grievesa i Vickersa w 2013 roku [6], to sama koncepcja istniała wcześniej – np. w NASA, gdzie wykorzystywano złożone symulacje do odwzorowywania

zachowania statków kosmicznych, m.in. w celach testowania i przewidywania awarii [7,8]. Od tego czasu koncepcja DT zyskała szerokie zastosowanie w przemyśle i nauce, obejmując takie dziedziny jak projektowanie produktów, optymalizacja produkcji czy diagnostyka techniczna [9,10].

W literaturze wyróżnia się kilka podejść do definiowania DT – m.in. przez pryzmat modelu, danych, funkcji i powiązań. Z ujęcia danych, DT może być postrzegany jako system oparty na algorytmach analitycznych, który integruje dane z sensorów, historyczne i bieżące informacje, by odwzorować stan operacyjny obiektu [11]. Z funkcjonalnego punktu widzenia cyfrowy bliźniak powinien umożliwiać pełną cyfrową reprezentację fizycznych bytów w przestrzeni wirtualnej oraz symulowanie, diagnozowanie i sterowanie ich zachowaniem [12,13]. Co więcej, dobrze zaprojektowany DT powinien posiadać zintegrowaną architekturę, umożliwiającą płynną współpracę wszystkich komponentów systemu [14].

Podsumowując, cyfrowy bliźniak stanowi cyfrowe odwzorowanie świata fizycznego w przestrzeni czasowo-przestrzenno-logicznej (ang. Time–Space–Logic, TSL), które odwzorowuje strukturę i zachowanie bytów, ich interakcje z otoczeniem oraz ewolucję w czasie. Umożliwia to bieżące monitorowanie, prognozowanie oraz optymalizację działania obiektów rzeczywistych [15].

Zastosowanie cyfrowych bliźniaków w medycynie i chorobach metabolicznych.

Cyfrowe bliźniaki coraz śmielej wkraczają do świata nauk biomedycznych, stając się innowacyjnym narzędziem wspierającym transformację współczesnej opieki zdrowotnej [16-19]. W obszarze medycyny cyfrowe bliźniaki są niekiedy określane mianem „zdrowotnych bliźniaków cyfrowych” (ang. health digital twins, HDTs) [20,21] a ich zastosowanie obejmuje takie dziedziny jak medycyna spersonalizowana, medycyna precyzyjna, projektowanie terapii, precyzyjne żywienie oraz innowacje w zdrowiu publicznym [19,21-26].

Technologia ta wykazuje potencjał w poprawie efektywności i jakości leczenia, jednocześnie umożliwiając tworzenie wirtualnych reprezentacji pacjentów, które mogą posłużyć do przewidywania reakcji na leczenie, optymalizacji terapii, a także prowadzenia badań klinicznych i symulacji różnych scenariuszy medycznych [19,27,28]. Dzięki temu możliwe jest m.in. modelowanie reakcji organizmu na leczenie farmakologiczne, operacje chirurgiczne, interwencje żywieniowe czy zmiany hormonalne [28].

W ostatnich latach obserwuje się również dynamiczny wzrost liczby publikacji poświęconych wykorzystaniu cyfrowych bliźniaków w medycynie, co odzwierciedla rosnące zainteresowanie tą technologią w naukach o życiu [29]. Z powodzeniem są one wykorzystywane w takich obszarach jak odkrywanie i projektowanie leków [30-32], diagnostyka chorób [33], profilaktyka zdrowotna [34], optymalizacja leczenia [35] oraz rozwój medycyny spersonalizowanej [36]. Coraz częściej znajdują też zastosowanie w edukacji medycznej [37] oraz jako narzędzia wspomagania decyzji klinicznych [38-40].

Szczególnie interesujące jest zastosowanie cyfrowych bliźniaków w kontekście chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 1 i 2. Możliwość integracji danych z biosensorów, takich jak ciągłe monitory glikemii (ang. continuous glucose monitoring, CGM), systemy automatycznego podawania insuliny (ang. automated insulin delivery, AID), monitory aktywności fizycznej czy aplikacje do monitorowania diety, otwiera nowe możliwości w precyzyjnym modelowaniu metabolizmu pacjenta [41-45]. Cyfrowe bliźniaki metaboliczne, oparte na rzeczywistych danych klinicznych i fizjologicznych, pozwalają na przewidywanie przebiegu choroby, ocenę skuteczności terapii i indywidualizację zaleceń [29].

Rozwój technologii, takich jak sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, analiza big data oraz przetwarzanie w chmurze, umożliwiły wykorzystanie cyfrowych bliźniaków także poza środowiskiem klinicznym [46-51]. Odpowiednia architektura danych i możliwość zdalnego monitorowania pacjentów zwiększają ich znaczenie nie tylko w zarządzaniu chorobami przewlekłymi, lecz także w poprawie jakości życia pacjentów [29, 52].

Wciąż jednak pełen potencjał tej technologii nie został jeszcze w pełni zrealizowany – przeszkodą mogą być m.in. wyzwania natury technicznej, regulacyjnej i etycznej [53-55]. Mimo to, w obliczu rosnącej liczby zastosowań oraz dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność, cyfrowe bliźniaki coraz wyraźniej wpisują się w przyszłość zintegrowanej i precyzyjnej opieki medycznej [29, 52].

Rodzaje modeli cyfrowych bliźniaków stosowanych w chorobach metabolicznych

Cyfrowe bliźniaki stosowane w badaniach nad metabolizmem mogą być tworzone w oparciu o zróżnicowane podejścia modelowania matematycznego. Wśród najczęściej wykorzystywanych wyróżnia się: modele oparte wyłącznie na danych (np. z wykorzystaniem algorytmów uczenia maszynowego), modele mechanistyczne (odzwierciedlające znane mechanizmy biologiczne) oraz modele

hybrydowe, integrujące zalety obu strategii. Modele mechanistyczne cechują się wysoką interpretowalnością i przejrzystością, natomiast modele oparte na danych często osiągają lepsze wyniki predykcyjne, choć ich działanie bywa trudniejsze do pełnego zrozumienia dla użytkownika [56].

W kontekście cukrzycy, jednymi z najczęściej stosowanych modeli mechanistycznych są modele oparte na równaniach różniczkowych zwyczajnych (ang. Ordinary Differential Equations, ODE). Pozwalają one na odwzorowanie transportu oraz przemian metabolicznych, takich jak dystrybucja glukozy, insuliny czy glukagonu pomiędzy różnymi kompartmentami organizmu – m.in. w odpowiedzi na spożycie posiłku lub wysiłek fizyczny. Modele ODE są wykorzystywane do symulacji regulacji glikemii zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 1 (ang. Type 1 Diabetes, T1D), jak i typu 2 (ang. Type 2 Diabetes, T2D), które różnią się między sobą wrażliwością na insulinę oraz reakcjami glikemicznymi na posiłki i wysiłek fizyczny. [57-61].

Parametry takiego modelu można dostosować do indywidualnych właściwości metabolicznych pacjenta, takich jak tempo wchłaniania glukozy, wrażliwość na insulinę czy profil odpowiedzi hormonalnej. Dzięki temu model oparty na ODE z indywidualnie dobranymi parametrami może pełnić rolę cyfrowego bliźniaka konkretnej osoby, odzwierciedlając jej rzeczywisty metabolizm. Taki model pozwala na wielokrotne symulowanie reakcji organizmu na różne scenariusze – np. modyfikacje w diecie, aktywności fizycznej czy dawkowaniu insuliny – co ułatwia dobór optymalnych ustawień terapii [36,62].

Dodatkowo, cyfrowe bliźniaki mogą być wykorzystywane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji klinicznych, takich jak zapobieganie epizodom nocnej hipoglikemii u pacjentów poddawanych intensywnej insulinoterapii [63,64]. Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do modeli opartych na uczeniu maszynowym, które wymagają dużych zbiorów danych, modele ODE – ze względu na jasno określoną strukturę matematyczną – mogą być skutecznie kalibrowane przy użyciu mniejszej ilości danych [56]. Wraz ze wzrostem dostępności danych medycznych i biologicznych, przewiduje się coraz szersze zastosowanie cyfrowych bliźniaków opartych na sztucznej inteligencji, co może istotnie zwiększyć ich znaczenie w monitorowaniu i terapii chorób metabolicznych, szczególnie w warunkach systematycznego dostępu do danych wysokiej jakości [29].

METODOLOGIA

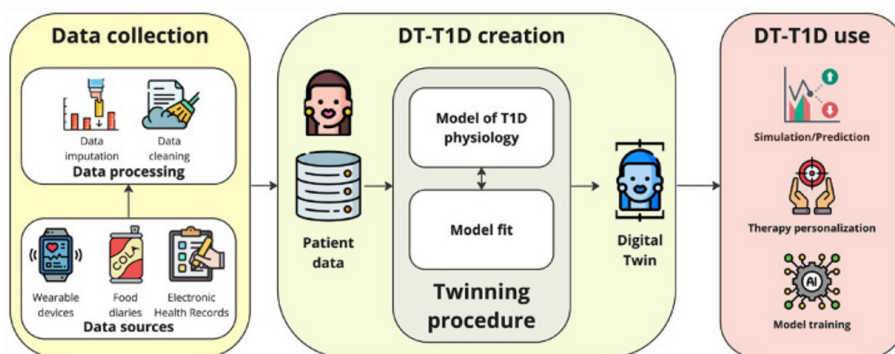
W niniejszej pracy zastosowano metodę przeglądu literatury, koncentrując się na najnowszych publikacjach dotyczących zastosowania cyfrowych bliźniaków w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 oraz nadciśnienia tętniczego. Źródłem danych były renomowane bazy naukowe: PubMed i Google Scholar. Do analizy wybrano najnowsze i najbardziej aktualne artykuły naukowe, przeglądy systematyczne oraz badania kliniczne dostępne w literaturze. Uwzględniono prace poruszające tematykę modelowania matematycznego, sztucznej inteligencji, systemów wspomagania decyzji (ang. decision support systems DSS) oraz integracji danych z biosensorów. Zebrane informacje zostały poddane analizie w celu przedstawienia aktualnego stanu wiedzy oraz identyfikacji głównych trendów i wyzwań związanych z wdrażaniem cyfrowych bliźniaków w medycynie metabolicznej.

ZASTOSOWANIE CYFROWYCH BLIŻNIAKÓW W TERAPII CUKRZYCY TYPU 1.

Cyfrowe bliźniaki to innowacyjne narzędzie stosowane w medycynie, które umożliwia spersonalizowane leczenie dzięki modelowaniu procesów fizjologicznych pacjenta, bez konieczności przeprowadzania interwencji bezpośrednio na jego organizmie. Dzięki cyfrowej reprezentacji ciała lub jego części możliwe jest przewidywanie przebiegu choroby, optymalizacja terapii, a także testowanie nowych rozwiązań klinicznych w środowisku wirtualnym. Szczególnie obiecujące są zastosowania tej technologii w leczeniu cukrzycy typu 1, gdzie możliwość integracji danych z wielu źródeł pozwala stworzyć precyzyjny model metaboliczny konkretnego pacjenta [65].

W kontekście cukrzycy typu 1 cyfrowy bliźniak jest tworzony na podstawie modelu komputerowego, który stanowi matematyczno-fizjologiczny schemat reprezentujący organizm pacjenta. Następnie, dzięki integracji danych z systemów monitorowania glikemii (CGM), pomp insulinowych, inteligentnych wstrzykiwaczy, dzienników żywieniowych oraz elektronicznej dokumentacji medycznej, możliwa jest personalizacja modelu w procesie tworzenia bliźniaka (ang. twinning). Pozwala to na dostosowanie modelu do indywidualnych cech pacjenta. W efekcie możliwe staje się symulowanie reakcji organizmu na różne warianty leczenia – takie jak zmiany rodzaju insuliny, jej dawek czy stylu życia – co wspiera lekarza w doborze optymalnej strategii terapeutycznej [66].

Rycina 1 przedstawia ogólny schemat tworzenia cyfrowego bliźniaka pacjenta z T1D (DT-T1D). Proces rozpoczyna się od gromadzenia danych z wielu źródeł: urządzeń noszonych (wearables), dzienników żywieniowych oraz dokumentacji elektronicznej. Dane te są następnie przetwarzane i czyszczone w celu ich dalszego wykorzystania. Na kolejnym etapie następuje tzw. procedura twinningu, w której fizjologiczny model T1D jest dopasowywany do danych pacjenta. Powstały w ten sposób cyfrowy bliźniak może być dalej używany do symulacji i przewidywania wyników terapii, personalizacji leczenia oraz treningu modeli AI. Omawiany schemat został zaprezentowany podczas konferencji Diabetes Technology Meeting 2023 [67].



Rycina 1. Ogólny schemat DT-T1D – od zbierania danych, przez tworzenie bliźniaka, po zastosowania kliniczne [66].

W najnowszych zastosowaniach, cyfrowe bliźniaki T1D wykorzystywane są m.in. do odtwarzania scenariuszy obejmujących posiłki, aktywność fizyczną i podawanie insuliny w celu optymalizacji dawek insuliny i modyfikacji zachowań pacjenta. Zaktualizowany model T1D oparty na równaniach różniczkowych zwyczajnych został wzbogacony o dane dotyczące tętna zbierane z inteligentnych zegarków, co pozwoliło lepiej odwzorować wpływ aktywności fizycznej na produkcję i zużycie glukozy [35,36]. Model ten został zintegrowany z systemem wspomagania decyzji uwzględniającym wysiłek fizyczny (ang. extended Decision Support System, exDSS), który rekomenduje różne wskazówki przed, w trakcie i po aktywności fizycznej – takie jak spożycie węglowodanów, dostosowanie dawek insuliny lub zmiana intensywności ćwiczeń. W testach *in silico* system ten poprawił czas utrzymywania glikemii w zakresie docelowym (70–180 mg/dl) o 12,1% dla ćwiczeń aerobowych i 15% dla ćwiczeń siłowych, jednocześnie znacząco redukując czas trwania hipoglikemii [$P < 0,0001$] [68].

Co więcej, wcześniej opracowany model posłużył do trenowania algorytmu sztucznej inteligencji typu k-nearest-neighbors (KNN), służącego do cotygodniowego generowania rekomendacji w zakresie korekty współczynników węglowodanowych, dawek insuliny korygującej oraz długo działającej insuliny. W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni nie wykazano ogólnej poprawy parametrów glikemicznych w ostatnich dwóch tygodniach w porównaniu z początkiem badania. Jednak u pacjentów, którzy zastosowali się do ponad połowy zaleceń generowanych przez system, odnotowano istotną poprawę w czasie spędzonym w zakresie docelowym (ang. Time in Range, TIR) – wzrost o 6,3% w porównaniu z osobami, które zrealizowały 50% lub mniej rekomendacji [69]. Badanie to pokazuje, że cyfrowe bliźniaki mogą być użyteczne do trenowania algorytmów sztucznej inteligencji, zwłaszcza w warunkach ograniczonego dostępu do danych rzeczywistych.

ZASTOSOWANIE CYFROWYCH BLIŹNIAKÓW W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2.

Cukrzyca typu 2 to złożona i niejednorodna choroba metaboliczna, rozwijająca się na podłożu insulinooporności, a w późniejszych etapach także względnego niedoboru insuliny spowodowanego wyczerpaniem komórek β trzustki [70]. Ze względu na dużą zmienność w przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, T2D stanowi idealny model do wdrażania cyfrowych bliźniaków w medycynie. Choroba ta ma charakter globalnej epidemii – szacuje się, że na całym świecie dotyka około 415 milionów osób [71,72]. T2D znacząco zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłej choroby nerek (CKD) oraz innych powikłań, a jej leczenie generuje ogromne koszty – w samych Stanach Zjednoczonych odpowiada za 1 na każde 4 wydane dolary w systemie ochrony zdrowia [73,74].

Ze względu na złożoność patofizjologiczną T2D, skuteczne jej modelowanie wymaga integracji dużych zasobów wiedzy biologicznej i klinicznej. Jednym z narzędzi wspomagających konstrukcję cyfrowych bliźniaków są tzw. grafy wiedzy (knowledge graphs), które organizują powiązania pomiędzy różnymi jednostkami biomedycznymi – takimi jak geny, białka, metabolity, leki czy fenotypy kliniczne. Informacje te mogą pochodzić z eksperymentów, literatury naukowej lub ontologii medycznych [75,76]. Grafy wiedzy wspierają zarówno analizę danych, jak i budowę modeli predykcyjnych – pomagając w identyfikacji cech mających wartość prognostyczną, a także dostarczając kontekstu mechanistycznego

dla interpretacji wyników. Jednym z największych zasobów tego typu jest graf SPOKE (Scalable Precision Medicine Open Knowledge Engine), który zawiera ponad 27 milionów węzłów i 53 miliony połączeń [77], integrując dane z 41 różnych baz wiedzy, w tym także informacje dotyczące mechanizmów patofizjologicznych T2D [78].

W badaniu opublikowanym w styczniu 2024 roku opracowano model cyfrowego bliźniaka dla pacjentów z cukrzycą typu 2, integrujący algorytmy uczenia maszynowego, grafy wiedzy oraz modele mechanistyczne. Celem było przewidywanie zmian w wybranych parametrach klinicznych, takich jak poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie glukozy oraz wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR). Zastosowane modele predykcyjne wykorzystywały dane kliniczne, proteomiczne i metabolomiczne, co pozwoliło uzyskać trafniejsze prognozy niż przy użyciu danych demograficznych. Szczególnie wartościowe okazały się dane pochodzące z tzw. podejścia „multiomics”, czyli łączące różne warstwy danych biologicznych, w prognozowaniu krótkoterminowych zmian funkcji nerek i glikemii [78].

Wyniki badania potwierdzają, że technologia cyfrowych bliźniaków może odegrać istotną rolę w personalizacji leczenia cukrzycy typu 2. Integracja zaawansowanej analizy danych z wiedzą biologiczną umożliwia dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta i wcześniejsze wykrywanie niekorzystnych zmian. Takie podejście może znacząco zwiększyć skuteczność terapii oraz pomóc w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym i nerkowym [78].

ZASTOSOWANIE CYFROWYCH BLIŹNIAKÓW W MONITOROWANIU NADCIŚNIENIA U PACJENTÓW Z CUKRZycĄ TYPU 2

Nadciśnienie tętnicze jest częstą chorobą współistniejącą u pacjentów z cukrzycą typu 2 [79]. Według danych epidemiologicznych aż 74% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma podwyższone ciśnienie krwi lub stosuje leczenie hipotensyjne [80]. Współwystępowanie tych dwóch chorób znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, nefropatii cukrzycowej oraz retinopatii, co znacząco utrudnia skuteczne leczenie [81,82]. Utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu tym powikłaniom, a dotychczasowe badania, takie jak Hypertension Optimal Treatment Study czy UK Prospective Diabetes Study, jednoznacznie wskazują na konieczność ścisłej kontroli ciśnienia krwi [83-85]. Niestety, wiele osób z nadciśnieniem tętniczym

nie osiąga docelowych wartości ciśnienia przy zastosowaniu jednej substancji czynnej, a skuteczna terapia często wymaga leczenia wielolekowego [86-90]. Powszechne trudności z osiągnięciem optymalnej kontroli ciśnienia wskazują na potrzebę opracowania skuteczniejszych, bardziej zindywidualizowanych strategii terapeutycznych [91].

W literaturze coraz większą uwagę poświęca się wspólnym mechanizmom patofizjologicznym, które łączą otyłość, zaburzenia metaboliczne, nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu krążenia. Kluczowym czynnikiem integrującym te schorzenia jest insulinooporność, której znaczenie potwierdzają liczne badania epidemiologiczne oraz mechanistyczne. [92,93]. Wiadomo również, że utrata masy ciała wpływa korzystnie na obniżenie ciśnienia krwi oraz poprawę parametrów metabolicznych [94]. Dodatkowo, ograniczenie spożycia sodu oraz umiarkowana aktywność fizyczna, np. szybki marsz, również skutecznie obniżają wartości ciśnienia [95,96].

W odpowiedzi na te wyzwania coraz większe zainteresowanie budzi technologia cyfrowych bliźniaków. Integruje ona sztuczną inteligencję, dane pochodzące z urządzeń noszonych (tzw. urządzeń ubieralnych), oraz personalizowane wsparcie terapeutyczne. Tego typu interwencje nie tylko wspierają remisję cukrzycy typu 2 poprzez indywidualnie dostosowane zmiany stylu życia, lecz także przyczyniają się do redukcji masy ciała i poprawy wrażliwości tkanek na insulinę [97]. W efekcie możliwa jest skuteczniejsza kontrola nadciśnienia tętniczego, ponieważ pacjenci otrzymują tzw. „cyfrowe bodźce” (ang. digital nudges), czyli zautomatyzowane, spersonalizowane sugestie zachowań zdrowotnych wysyłane użytkownikowi przez aplikacje lub urządzenia cyfrowe, które wspomagają wdrażanie odpowiednich modyfikacji dietetycznych oraz aktywności fizycznej. Efektywne zarządzanie cukrzycą poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne przekłada się bezpośrednio na poprawę parametrów układu sercowo-naczyniowego, w tym obniżenie ciśnienia krwi oraz poziomu cholesterolu [98,99].

Warto również zwrócić uwagę na rolę tłuszczu ektopowego, który odkłada się w nieprzeznaczonych do tego lokalizacjach, takich jak tkanka trzewna, tłuszcz wątrobowy czy okołonaczyniowy. Zmiany te zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz przewlekłego stanu zapalnego, szczególnie u osób z otyłością i insulinoopornością [100,101]. Badania wskazują, że zwiększony wskaźnik masy ciała oraz ilość tłuszczu trzewnego wiążą się ze wzrostem ryzyka powikłań sercowych [102]. Z tego względu interwencje ukierunkowane na redukcję masy ciała i poprawę parametrów metabolicznych mają kluczowe znaczenie w leczeniu zarówno cukrzycy typu 2, jak i nadciśnienia.

W tym kontekście szczególnie interesujące są wyniki randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w Indiach w sierpniu 2024 roku z udziałem 319 pacjentów z cukrzycą typu 2. Celem badania była ocena skuteczności interwencji opartej na technologii cyfrowych bliźniaków wspomaganej sztuczną inteligencją w porównaniu do standardowej opieki medycznej. Analiza wykazała, że zastosowanie DT przyczyniło się do skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego, ograniczenia potrzeby stosowania leków przeciwnadciśnieniowych oraz wyższych wskaźników remisji nadciśnienia. Co więcej, pacjenci z grupy DT osiągnęli lepsze wyniki w zakresie funkcji nerek, ocenianej na podstawie poziomu mikroalbuminurii. Wyniki te potwierdzają, że technologia cyfrowych bliźniaków nie tylko wspiera leczenie cukrzycy typu 2, lecz także stanowi obiecujące narzędzie w zarządzaniu współistniejącym nadciśnieniem i innymi powikłaniami metabolicznymi [103].

WYZWANIA I OGRANICZENIA CYFROWYCH BLIŻNIAKÓW W MEDYCYNIE

Pomimo ogromnego potencjału tej technologii, jej obecność w medycynie pozostaje ograniczona – według przeglądu Botin-Sanabria i wsp. z 2022 roku, jedynie około 1% zastosowań cyfrowych bliźniaków dotyczy sektora ochrony zdrowia, co pokazuje niewykorzystany potencjał tej technologii w praktyce klinicznej. Wśród głównych barier wymienia się: trudności z pozyskiwaniem i przetwarzaniem danych klinicznych, problemy z prywatnością i bezpieczeństwem danych, złożoność modeli ludzkiego organizmu, kwestie odpowiedzialności medycznej oraz niejednoznaczność języka stosowanego w dokumentacji medycznej [104].

W badaniu z czerwca 2024 roku, będącym systematycznym przeglądem literatury dotyczącej cyfrowych bliźniaków w cukrzycy typu 1 (DT-T1D), przeanalizowano osiem różnych struktur koncepcyjnych tej technologii, wskazując zarówno ich potencjał, jak i istniejące ograniczenia. Wyniki przeglądu potwierdziły, że cyfrowe bliźniaki stanowią obiecującą metodologię wspomagającą leczenie T1D poprzez modelowanie spersonalizowanych reakcji metabolicznych, co umożliwia lepsze przewidywanie wahań glikemii oraz optymalizację strategii terapeutycznych. Autorzy badania podkreślili jednak cztery kluczowe wyzwania, które wymagają dalszych prac. Po pierwsze, większość analizowanych rozwiązań nie została odpowiednio zweryfikowana na danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza ich zastosowanie w codziennej opiece zdrowotnej. Po drugie, brakuje porównań skuteczności poszczególnych modeli DT-T1D,

co utrudnia identyfikację ich mocnych i słabych stron. Trzecim problemem jest niedostateczne uwzględnianie wpływu aktywności fizycznej oraz czynników psychologicznych i społecznych na glikemię, mimo że dostępność danych z urządzeń typu wearables stwarza ku temu sprzyjające warunki. Ostatnim istotnym ograniczeniem jest brak otwartego dostępu do kodów źródłowych analizowanych rozwiązań, co hamuje transparentność, współpracę naukową i możliwość adaptacji technologii do różnych kontekstów klinicznych. Wyniki tego przeglądu jednoznacznie wskazują, że dalszy rozwój DT-T1D powinien iść w kierunku standaryzacji, walidacji, otwartości oraz integracji nowych typów danych.[66]

PODSUMOWANIE

Nadciśnienie Cyfrowe bliźniaki (ang. Digital Twins, DT) stanowią przełomową technologię medycyny spersonalizowanej, umożliwiając precyzyjne odwzorowanie procesów fizjologicznych pacjenta oraz symulację odpowiedzi organizmu na różne strategie terapeutyczne. W niniejszym opracowaniu przedstawiono ich potencjał w kontekście leczenia cukrzycy typu 1 (T1D), cukrzycy typu 2 (T2D) oraz nadciśnienia tętniczego – chorób o rosnącym znaczeniu epidemiologicznym i klinicznym.

Technologia DT integruje dane z wielu źródeł, w tym biosensorów, urządzeń typu wearables, systemów monitorowania glikemii (CGM), dokumentacji medycznej oraz aplikacji do śledzenia stylu życia. W połączeniu z zaawansowanym modelowaniem matematycznym (np. równania różniczkowe zwyczajne – ODE) i metodami sztucznej inteligencji, cyfrowe bliźniaki umożliwiają nie tylko dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta, ale także prognozowanie skuteczności leczenia i zapobieganie powikłaniom.

W przypadku T1D, wykorzystanie DT pozwala na dostosowanie dawek insuliny, planowanie posiłków i aktywności fizycznej oraz redukcję ryzyka hipoglikemii. Z kolei w T2D, dzięki integracji danych klinicznych, proteomicznych i metabolomicznych, możliwa jest głęboka personalizacja terapii, identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka oraz poprawa funkcji metabolicznych i nerkowych. Dodatkowo, zastosowanie cyfrowych bliźniaków w zarządzaniu nadciśnieniem u pacjentów z T2D umożliwia skuteczniejszą kontrolę ciśnienia krwi, ograniczenie leczenia farmakologicznego oraz wdrażanie interwencji opartych na zmianach stylu życia wspieranych przez tzw. cyfrowe bodźce (ang. digital nudges).

Mimo znacznego potencjału, pełne wdrożenie technologii DT w praktyce klinicznej napotyka na szereg wyzwań, takich jak jakość i dostępność danych,

kwestie bezpieczeństwa informacji, brak standardów oraz ograniczona interpretowalność modeli. Konieczne są dalsze badania nad walidacją modeli w warunkach rzeczywistej opieki medycznej, ich otwartością oraz integracją z systemami ochrony zdrowia.

Cyfrowe bliźniaki to nie tylko narzędzie przyszłości, ale realna odpowiedź na rosnącą potrzebę indywidualizacji terapii w leczeniu chorób metabolicznych. Ich rozwój może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów, optymalizacji kosztów opieki zdrowotnej i redefinicji standardów postępowania terapeutycznego w diabetologii i hipertensjologii.

REFERENCJE

1. Emmert-Streib F. What is the role of AI for digital twins? *AI*. 2023;4(3):721-728. doi:10.3390/ai4030038
2. Cimino C, Negri E, Fumagalli L. Review of digital twin applications in manufacturing. *Computers in Industry*. 2019;113:103130. doi:10.1016/j.compind.2019.103130
3. Attaran M, Celik BG. Digital Twin: Benefits, use cases, challenges, and opportunities. *Decision Analytics Journal*. 2023;6:100165. doi:10.1016/j.dajour.2023.100165
4. Wright L, Davidson S. How to tell the difference between a model and a digital twin. *Advanced Modeling and Simulation in Engineering Sciences*. 2020;7(1). doi:10.1186/s40323-020-00147-4
5. A survey on Digital Twin: Definitions, characteristics, applications, and design implications. *IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore*. <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8901113>. Published 2019.
6. Grieves M, Vickers J. Digital Twin: mitigating unpredictable, undesirable emergent behavior in complex systems. In: *Springer eBooks*. ; 2016:85-113. doi:10.1007/978-3-319-38756-7_4
7. Glaessgen E, Stargel D (2012) The digital twin paradigm for future NASA and U.S. air force vehicles. In: *Proceedings of the 53rd AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics and Materials Conference, AIAA, Honolulu, 23 April 2012*. 10.2514/6.2012-1818

8. Tuegel E (2012) The airframe digital twin: some challenges to realization. In: Proceedings of the 53rd AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics and Materials Conference, AIAA, Honolulu, 23-26 April 2012. 10.2514/6.2012-1812
9. JosÉ NR, Carlos NHJ, Manuel NO, Fernando NM. Product Avatar as digital counterpart of a physical individual product: literature review and implications in an aircraft. In: Advances in Transdisciplinary Engineering. ; 2015. doi:10.3233/978-1-61499-544-9-657
10. Han DC (2020) Research on strategies of “information-physical” interaction oriented to building digital twin. Dissertation, Tsinghua University
11. Lee J, Lapira E, Bagheri B, Kao HA. Recent advances and trends in predictive manufacturing systems in big data environment. Manufacturing Letters. 2013;1(1):38-41. doi:10.1016/j.mfglet.2013.09.005
12. Zhuang C, Liu J, Xiong H, Ding X, Liu S, Weng G. Connotation, architecture and trends of product digital twin. Beijing Institute of Technology. April 2017. doi:10.13196/j.cims.2017.04.010
13. Nie RM, Zhou XY, Xiao J, Zhao B. Analysis and perspective on digital twin technology. Astronaut Syst Eng Technol. 2022;6(1):1–6
14. Rosen R, Von Wichert G, Lo G, Bettenhausen KD. About the importance of autonomy and digital twins for the future of manufacturing. IFAC-PapersOnLine. 2015;48(3):567-572. doi:10.1016/j.ifacol.2015.06.141
15. Yao JF, Yang Y, Wang XC, Zhang XP. Systematic review of digital twin technology and applications. Vis Comput Ind Biomed Art. 2023;6(1):10. Published 2023 May 30. doi:10.1186/s42492-023-00137-4
16. Benson M. Digital twins will revolutionise healthcare. Engineering & Technology. 2021;16(2):50-53. doi:10.1049/et.2021.0210
17. Sun T, He X, Li Z. Digital twin in healthcare: Recent updates and challenges. Digit Health. 2023;9:20552076221149651. Published 2023 Jan 3. doi:10.1177/20552076221149651
18. Sun T, He X, Song X, Shu L, Li Z. The Digital Twin in Medicine: A Key to the Future of Healthcare?. Front Med (Lausanne). 2022;9:907066. Published 2022 Jul 14. doi:10.3389/fmed.2022.907066

19. Cellina M, Cè M, Alì M, et al. Digital twins: the new frontier for personalized medicine? *Applied Sciences*. 2023;13(13):7940. doi:10.3390/app13137940
20. Xu Y, Liu X, Cao X, et al. Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *Innovation (Camb)*. 2021;2(4):100179. Published 2021 Oct 28. doi:10.1016/j.xinn.2021.100179
21. Venkatesh KP, Raza MM, Kvedar JC. Health digital twins as tools for precision medicine: Considerations for computation, implementation, and regulation. *NPJ Digit Med*. 2022;5(1):150. Published 2022 Sep 22. doi:10.1038/s41746-022-00694-7
22. Subramanian K. Digital Twin for Drug Discovery and Development—The Virtual Liver. *Journal of the Indian Institute of Science*. 2020;100(4):653-662. doi:10.1007/s41745-020-00185-2
23. Gkouskou K, Vlastos I, Karkalousos P, Chaniotis D, Sanoudou D, Eliopoulos AG. The "Virtual Digital Twins" Concept in Precision Nutrition. *Adv Nutr*. 2020;11(6):1405-1413. doi:10.1093/advances/nmaa089
24. Fukawa N, Rindfleisch A. Enhancing innovation via the digital twin. *Journal of Product Innovation Management*. 2023;40(4):391-406. doi:10.1111/jpim.12655
25. Cheng W, Lian W, Tian J. Building the hospital intelligent twins for all-scenario intelligence healthcare. *Digit Health*. 2022;8:20552076221107894. Published 2022 Jun 12. doi:10.1177/20552076221107894
26. Haleem A, Javaid M, Singh RP, Suman R. Exploring the revolution in healthcare systems through the applications of digital twin technology. *Biomedical Technology*. 2023;4:28-38. doi:10.1016/j.bmt.2023.02.001
27. Emmert-Streib F, Yli-Harja O, Dehmer M. Explainable artificial intelligence and machine learning: A reality rooted perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews Data Mining and Knowledge Discovery*. 2020;10(6). doi:10.1002/widm.1368
28. Emmert-Streib F, Yli-Harja O. What Is a Digital Twin? Experimental Design for a Data-Centric Machine Learning Perspective in Health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13149. Published 2022 Oct 29. doi:10.3390/ijms232113149

29. Mosquera-Lopez C, Jacobs PG. Digital twins and artificial intelligence in metabolic disease research. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(6):549-557. doi:10.1016/j.tem.2024.04.019
30. An G, Cockrell C. Drug Development Digital Twins for drug Discovery, Testing and Repurposing: A schema for requirements and development. *Frontiers in Systems Biology.* 2022;2. doi:10.3389/fsysb.2022.928387
31. Bordukova M, Makarov N, Rodriguez-Esteban R, Schmich F, Menden MP. Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials. *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2023;19(1):33-42. doi:10.1080/17460441.2023.2273839
32. Li X, Lee EJ, Lilja S, et al. A dynamic single cell-based framework for digital twins to prioritize disease genes and drug targets. *Genome Medicine.* 2022;14(1). doi:10.1186/s13073-022-01048-4
33. Wang T, Dremel J, Richter S, et al. Resolution-enhanced multi-core fiber imaging learned on a digital twin for cancer diagnosis. *Neurophotonics.* 2024;11(S1). doi:10.1117/1.nph.11.s1.s11505
34. De Lepper AGW, Buck CMA, Van 'T Veer M, Huberts W, Van De Vosse FN, Dekker LRC. From evidence-based medicine to digital twin technology for predicting ventricular tachycardia in ischaemic cardiomyopathy. *Journal of the Royal Society Interface.* 2022;19(194). doi:10.1098/rsif.2022.0317
35. Bahrami F, Rossi RM, De Nys K, Defraeye T. An individualized digital twin of a patient for transdermal fentanyl therapy for chronic pain management. *Drug Delivery and Translational Research.* 2023;13(9):2272-2285. doi:10.1007/s13346-023-01305-y
36. Young G, Dodier R, Youssef JE, et al. Design and in silico evaluation of an exercise decision support system using digital twin models. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2024;18(2):324-334. doi:10.1177/19322968231223217
37. Rovati L, Gary PJ, Cubro E, et al. Development and usability testing of a patient digital twin for critical care education: a mixed methods study. *Frontiers in Medicine.* 2024;10. doi:10.3389/fmed.2023.1336897

38. Opportunities and challenges for digital twins in biomedical research.; 2023. doi:10.17226/26922 Vallée A. Digital twin for healthcare systems. *Frontiers in Digital Health*. 2023;5. doi:10.3389/fdgth.2023.1253050
39. Vallée A. Digital twin for healthcare systems. *Frontiers in Digital Health*. 2023;5. doi:10.3389/fdgth.2023.1253050
40. Sarp S, Kuzlu M, Zhao Y, Gueler O. Digital Twin in Healthcare: A Study for Chronic Wound Management. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2023;27(11):5634-5643. doi:10.1109/JBHI.2023.329902
41. Castle JR, Jacobs PG. Nonadjunctive use of continuous glucose monitoring for diabetes treatment decisions. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016;10(5):1169-1173. doi:10.1177/1932296816631569
42. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month randomized, multicenter trial of Closed-Loop control in Type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1707-1717. doi:10.1056/nejmoa1907863
43. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter trial of a tubeless, On-Body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with Type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1630-1640. doi:10.2337/dc21-0172
44. Jacobs PG, Resalat N, Hilts W, et al. Integrating metabolic expenditure information from wearable fitness sensors into an AI-augmented automated insulin delivery system: a randomised clinical trial. *The Lancet Digital Health*. 2023;5(9):e607-e617. doi:10.1016/s2589-7500(23)00112-7
45. Martin CK, Han H, Coulon SM, Allen HR, Champagne CM, Anton SD. A novel method to remotely measure food intake of free-living individuals in real time: the remote food photography method. *British Journal of Nutrition*. 2008;101(3):446-456. doi:10.1017/s0007114508027438
46. Kelly JT, Campbell KL, Gong E, Scuffham P. The Internet of Things: Impact and Implications for Health Care Delivery. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e20135. Published 2020 Nov 10. doi:10.2196/20135
47. Manickam P, Mariappan SA, Murugesan SM, et al. Artificial Intelligence (AI) and Internet of Medical Things (IoMT) Assisted Biomedical Systems for Intelligent Healthcare. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(8):562. Published 2022 Jul 25. doi:10.3390/bios12080562

48. Haleem A, Javaid M, Singh RP, Suman R. Medical 4.0 technologies for healthcare: Features, capabilities, and applications. *Internet of Things and Cyber-Physical Systems*. 2022;2:12-30. doi:10.1016/j.iotcps.2022.04.001
49. Ali O, Abdelbaki W, Shrestha A, Elbasi E, Alryalat MAA, Dwivedi YK. A systematic literature review of artificial intelligence in the healthcare sector: Benefits, challenges, methodologies, and functionalities. *Journal of Innovation & Knowledge*. 2023;8(1):100333. doi:10.1016/j.jik.2023.100333
50. Dang VA, Vu Khanh Q, Nguyen VH, Nguyen T, Nguyen DC. Intelligent Healthcare: Integration of Emerging Technologies and Internet of Things for Humanity. *Sensors (Basel)*. 2023;23(9):4200. Published 2023 Apr 22. doi:10.3390/s23094200
51. Alnaim AK, Alwakeel AM. Machine-Learning-Based IoT-Edge Computing healthcare solutions. *Electronics*. 2023;12(4):1027. doi:10.3390/electronics12041027
52. Gazerani P. Intelligent Digital Twins for Personalized Migraine Care. *J Pers Med*. 2023;13(8):1255. Published 2023 Aug 13. doi:10.3390/jpm13081255
53. Bruynseels K, Santoni de Sio F, van den Hoven J. Digital Twins in Health Care: Ethical Implications of an Emerging Engineering Paradigm. *Front Genet*. 2018;9:31. Published 2018 Feb 13. doi:10.3389/fgene.2018.00031
54. Drummond D, Coulet A. Technical, Ethical, Legal, and Societal Challenges With Digital Twin Systems for the Management of Chronic Diseases in Children and Young People. *J Med Internet Res*. 2022;24(10):e39698. Published 2022 Oct 31. doi:10.2196/39698
55. Popa EO, van Hilten M, Oosterkamp E, Bogaardt MJ. The use of digital twins in healthcare: socio-ethical benefits and socio-ethical risks. *Life Sci Soc Policy*. 2021;17(1):6. Published 2021 Jul 5. doi:10.1186/s40504-021-00113-x
56. Jacobs PG, Herrero P, Facchinetti A, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning for Improving Glycemic Control in Diabetes: Best Practices, Pitfalls, and Opportunities. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2024;17:19-41. doi:10.1109/RBME.2023.3331297

57. Resalat N, Youssef JE, Tyler N, Castle J, Jacobs PG. A statistical virtual patient population for the glucoregulatory system in type 1 diabetes with integrated exercise model. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0217301. doi:10.1371/journal.pone.0217301
58. Cobelli C, Kovatchev B. Developing the UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator: modeling, validation, refinements, and utility. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2023;17(6):1493-1505. doi:10.1177/19322968231195081
59. Man CD, Micheletto F, Lv D, Breton M, Kovatchev B, Cobelli C. The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2014;8(1):26-34. doi:10.1177/193229681351450
60. Visentin R, Cobelli C, Man CD. The Padova Type 2 Diabetes Simulator from Triple-Tracer Single-Meal Studies: In Silico Trials Also Possible in Rare but Not-So-Rare Individuals. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;22(12):892-903. doi:10.1089/dia.2020.0110
61. Young GM, Jacobs PG, Tyler NS, et al. Quantifying insulin-mediated and noninsulin-mediated changes in glucose dynamics during resistance exercise in type 1 diabetes. *AJP Endocrinology and Metabolism*. 2023;325(3):E192-E206. doi:10.1152/ajpendo.00298.2022
62. ReplayBG: a digital Twin-Based methodology to identify a personalized model from Type 1 diabetes data and simulate glucose concentrations to assess alternative therapies. *IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore*. <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/10164140>. Published November 1, 2023.
63. Mosquera-Lopez C, Dodier R, Tyler NS, et al. Predicting and preventing nocturnal hypoglycemia in Type 1 diabetes using big data analytics and decision theoretic analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;22(11):801-811. doi:10.1089/dia.2019.0458
64. Mosquera-Lopez C, Roquemen-Echeverri V, Tyler NS, et al. Combining uncertainty-aware predictive modeling and a bedtime Smart Snack intervention to prevent nocturnal hypoglycemia in people with type 1 diabetes on multiple daily injections. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2023;31(1):109-118. doi:10.1093/jamia/ocad196

65. Xames MdD, Topcu TG. A Systematic Literature Review of Digital twin research for Healthcare Systems: research trends, gaps, and realization challenges. *IEEE Access*. 2024;12:4099-4126. doi:10.1109/access.2023.3349379 Sensing. 2022;14(6):1335. doi:10.3390/rs14061335
66. Cappon G, Facchinetti A. Digital Twins in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol*. Published online June 17, 2024. doi:10.1177/19322968241262112
67. Tian T, Aaron RE, DuNova AY, et al. Diabetes Technology Meeting 2023. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(5):1208-1244. doi:10.1177/19322968241235205
68. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM, et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2020;2(7):612-619. doi:10.1038/s42255-020-0212-y
69. Castle JR, Wilson LM, Tyler NS, et al. Assessment of a Decision Support System for Adults with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022;24(12):892-897. doi:10.1089/dia.2022.0252
70. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. Published 2020 Aug 30. doi:10.3390/ijms21176275
71. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2192. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30539-1.]. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-2251. doi:10.1016/S0140-6736(17)30058-2
72. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. Published 2015 Jul 23. doi:10.1038/nrdp.2015.19
73. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123(3 Suppl):S3-S11. doi:10.1016/j.amjmed.2009.12.00
74. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928. doi:10.2337/dci18-0007

75. Chandak P, Huang K, Zitnik M. Building a knowledge graph to enable precision medicine. *Sci Data*. 2023;10(1):67. Published 2023 Feb 2. doi:10.1038/s41597-023-01960-3
76. Fecho K, Thessen AE, Baranzini SE, et al. Progress toward a universal biomedical data translator. *Clin Transl Sci*. 2022;15(8):1838-1847. doi:10.1111/cts.13301
77. Morris JH, Soman K, Akbas RE, et al. The scalable precision medicine open knowledge engine (SPOKE): a massive knowledge graph of biomedical information. *Bioinformatics*. 2023;39(2):btad080. doi:10.1093/bioinformatics/btad080
78. Zhang Y, Qin G, Aguilar B, et al. A framework towards digital twins for type 2 diabetes. *Front Digit Health*. 2024;6:1336050. Published 2024 Jan 26. doi:10.3389/fdgth.2024.1336050
79. Joshi SR, Saboo B, Vadivale M, et al. Prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes and hypertension in India--results from the Screening India's Twin Epidemic (SITE) study. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(1):8-15. doi:10.1089/dia.2011.0243
80. Passarella P, Kiseleva TA, Valeeva FV, Gosmanov AR. Hypertension Management in Diabetes: 2018 Update. *Diabetes Spectr*. 2018;31(3):218-224. doi:10.2337/ds17-0085
81. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B. Hypertension management in patients with diabetes: the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care*. 2003;26(2):355-359. doi:10.2337/diacare.26.2.355
82. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-615. doi:10.1001/jama.2014.18574
83. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-1762. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6

84. Wang J, Geiss LS, Cheng YJ, et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988-2008. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1579-1581. doi:10.2337/dc11-0178
85. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group [published correction appears in *BMJ* 1999 Jan 2;318(7175):29]. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
86. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *BMJ*. 1998;317(7160):693-694. doi:10.1136/bmj.317.7160.693
87. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993;153(2):154-183.
88. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e144. doi: 10.1161/HYP.0000000000000076.]. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065
89. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. Published 2018 Mar 22. doi:10.1038/nrdp.2018.14
90. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018;7:212531. Published 2018 Jun 6. doi:10.7573/dic.212531
91. Alexander M, Tekawa I, Hunkeler E, et al. Evaluating hypertension control in a managed care setting. *Arch Intern Med*. 1999;159(22):2673-2677. doi:10.1001/archinte.159.22.2673

92. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):525-538. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044
93. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Addressing Knowledge and Clinical Practice Gaps: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):539-555. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.046
94. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878-884. doi:10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE
95. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients.* 2019;11(9):1970. Published 2019 Aug 21. doi:10.3390/nu11091970
96. Alpsoy Ş. Exercise and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:153-167. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_10
97. Joshi S, Shamanna P, Dharmalingam M, et al. Digital Twin-Enabled Personalized Nutrition Improves Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: Results of a 1-Year Randomized Controlled Study. *Endocr Pract.* 2023;29(12):960-970. doi:10.1016/j.eprac.2023.08.016
98. Franz MJ. Weight Management: Obesity to Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017;30(3):149-153. doi:10.2337/ds17-0011
99. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2358. Published 2019 May 13. doi:10.3390/ijms20092358
100. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;124(24):e837-e841. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602

101. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(6):515-526. doi:10.1007/s40292-020-00408-8
102. Samajdar S, Mukherjee S, Begum S, Sen S, Tripathi S. Anthropometric measures in risk prediction for type 2 diabetes mellitus? - A cross-sectional study in regular athletes. Document - Gale Academic OneFile. <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA662732081&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=22784292&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7Ee97cfd71&aty=open-web-entry>. Published April 1, 2021.
103. Shamanna P, Joshi S, Dharmalingam M, et al. Digital Twin in Managing Hypertension Among People With Type 2 Diabetes: 1-Year Randomized Controlled Trial. JACC Adv. 2024;3(9):101172. Published 2024 Aug 14. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101172
104. Botín-Sanabria DM, Mihaita AS, Peimbert-García RE, Ramírez-Moreno MA, Ramírez-Mendoza RA, De J Lozoya-Santos J. Digital Twin Technology Challenges and Applications: A Comprehensive review. Remote Sensing. 2022;14(6):1335. doi:10.3390/rs14061335

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W WYKRYWANIU I LECZENIU WRODZONYCH WAD SERCA

Anna Kozuch, Katarzyna Ochman, Adam Mitre ga, Mi sosz Korba 

Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej  l skiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence* AI) wraz z czasem znajduje coraz szersze zastosowanie w wielu dziedzinach i specjalizacjach medycznych. Oferuje wsparcie w zakresie analizy danych klinicznych, przewidywania ryzyka oraz podejmowania decyzji medycznych i organizacyjnych. Celem niniejszego rozdziału jest przegląd i analiza aktualnych zastosowa i AI, szczególnie metod uczenia maszynowego (ang. *machine learning* ML) i uczenia g bokiego (ang. *deep learning* DL) w wykrywaniu i leczeniu wrodzonych wad serca (ang. *congenital heart disease* CHD). Poddano analizie literatur  z lat 2010-2025, pozyskaną z baz Pubmed oraz Google Scholar z uwzględnieniem przeglądów systematycznych, metaanaliz i badań klinicznych. Praca obejmuje charakterystyk  ograniczeń obecnie stosowanych metod diagnostycznych oraz potencjalnego rozwoju mo liwo i wynikającego z integracji z AI. Omówiono zastosowanie systemów ML i DL w analizie badań ultrasonograficznych, echokardiograficznych, oraz genetycznych, a także zaangażowania systemów wspomagania decyzji klinicznych (ang. *clinical decision support system* CDSS). Wyniki wskazują na wysoką skuteczno  modelu ML w wykrywaniu CHD oraz leczeniu zarówno na etapie przedoperacyjnym, na poziomie decyzji terapeutycznych, jak i w kontekście monitorowania pooperacyjnego. Wskazano również ograniczenia tych rozwi za , w tym problemy związane z jakością danych, wyzwania etycznymi, czy zgodnością z infrastruktur  szpitalną oraz akceptacj  przez użytkowników. Wnioski sugerują, że stosowanie AI w kardiologii może stanowi  uzupełnienie aktualnych metod diagnostycznych i predykcyjnych w CHD, poprawiając skuteczno  rozpoznania i leczenia.

Słowa kluczowe: wrodzone wady serca, sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, diagnostyka, leczenie

Abstract: Artificial intelligence (AI) is increasingly being applied across various medical fields and specialties. It provides support in clinical data interpretation, risk prediction, and medical and organizational decision-making. The aim of this chapter is to review and examine the current applications of AI, particularly machine learning (ML) and deep learning (DL) methods, in the detection and treatment of congenital heart disease (CHD). The review is based on literature from the years 2010 to 2025, sourced from PubMed and Google Scholar databases, including systematic

reviews, meta-analyses, and clinical studies. This work includes a characterization of the limitations of currently used diagnostic methods and the potential advancements arising from integration with AI. It discusses the use of ML and DL systems in the interpretation of ultrasonographic, echocardiographic, and genetic studies, as well as the involvement of clinical decision support systems (CDSS). The findings indicate high effectiveness of ML models in detecting CHD and supporting treatment at the preoperative stage, in therapeutic decision-making, and in postoperative monitoring. The study also highlights limitations of these approaches, including issues related to data quality, ethical challenges, compatibility with hospital infrastructure, and user acceptance. The conclusions suggest that the application of AI in cardiology may complement current diagnostic and predictive methods in CHD, improving the accuracy of diagnosis and treatment outcomes.

Keywords: congenital heart defects, artificial intelligence, machine learning, diagnostics, treatment

WPROWADZENIE

Wrodzone wady serca (ang. *congenital heart disease* CHD) są to defekty anatomiczne powstające na skutek nieprawidłowej organogenezy podczas rozwoju płodu. Stanowią istotny problem zdrowotny na świecie, ponieważ to jedne z najczęstszych nieprawidłowości rozwojowych u noworodków. Częstość występowania tych wad to od 8 do 10 na 1000 noworodków w Stanach Zjednoczonych i 17,9 na 1000 noworodków na całym świecie, przy czym te liczby stale wzrastają. Pomimo zwiększającej się liczby przypadków CHD, umieralność z ich powodu się zmniejsza z powodu postępów w diagnostyce prenatalnej oraz leczeniu kardiochirurgicznym [1].

Przyczyny wrodzonych wad serca pozostają często nieznane lecz przyjmuje się, że około 15% CHD jest związanych ze schorzeniami genetycznymi, takimi jak zespoły: Patau, Edwardsa, Downa, Turnera, Wolfa-Hirschhorna, Cri-Du-Chat, DiGeorge’a, CHARGE oraz Williamsa. Czynniki ryzyka, związane z wystąpieniem defektów anatomicznych serca, obejmują także: niektóre leki, zakażenie matki różyczką w czasie ciąży, cukrzyca u matki przed ciążą (szczególnie niekontrolowana), otyłość u matki, zły stan odżywienia matki oraz nikotynizm [2].

Wiele wrodzonych wad serca można zdiagnozować prenatalnie za pomocą echokardiografii płodu, z czego około 50-60% wykrytych anomalii to krytyczne wrodzone wady serca (ang. *critical congenital heart disease* CCHD), czyli takie nieprawidłowości, które po urodzeniu nieuchronnie prowadzą do śmierci, jeśli brak odpowiedniej interwencji. Badanie echokardiograficzne jest więc złotym standardem w diagnozowaniu CHD i określaniu leżącej u jego podłoża wady anatomicznej, dlatego najczęściej zaleca się wykonywanie tego badania w II trymestrze ciąży. Z kolei ultrasonografia “point of care” (ang. *Point-of-Care Ultrasound* POCUS) jest coraz częściej stosowana w opiece doraźnej ze względu na

możliwość uzyskania po jej przeprowadzeniu informacji anatomicznych i fizjologicznych, które mogą pomóc w podjęciu diagnozy u chorych niemowląt i zapewnieniu ukierunkowanej, konkretnej interwencji. Jednakże POCUS nie powinno być stosowane jako narzędzie przesiewowe do diagnozowania lub wykluczania CHD [3].

Postęp jaki możemy zaobserwować, w dziedzinie sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence* AI), a w szczególności w aspektach uczenia maszynowego (ang. *machine learning* ML) i głębokiego uczenia (ang. *deep learning* DL) wywiera znaczący wpływ na możliwości diagnostyczne w zakresie wykrywania CHD. Nowoczesne algorytmy AI umożliwiają nie tylko uzyskanie automatycznej analizy danych obrazowych, ale także sygnałów fizjologicznych i informacji klinicznych. W rezultacie przyczynia się to do wcześniejszego i dokładniejszego rozpoznania patologii serca [4].

Głównym założeniem tego rozdziału jest przedstawienie aktualnych zastosowań i rozwoju AI w wykrywaniu i leczeniu wrodzonych wad serca.

PODSTAWY TEORETYCZNE

Ze względu na dużą różnorodność anatomiczną i fizjologiczną tych wad, precyzyjna nomenklatura i spójna klasyfikacja są kluczowe zarówno dla diagnozowania, leczenia, jak i prowadzenia badań naukowych.

Wrodzone wady serca - nomenklatura, klasyfikacja

Nomenklatura wrodzonych wad serca ewoluowała wraz z postępem diagnostyki obrazowej i rozwojem chirurgii sercowo-naczyniowej.

International Pediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) stanowi najbardziej szczegółowy i kompleksowy oraz wielowymiarowy system kodowania, opracowany w celu precyzyjnego opisu wrodzonych wad serca oraz schorzeń nabytych w populacji pediatrycznej. Został opracowany przez Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) oraz The Society of Thoracic Surgeons (STS) w ścisłej współpracy z innymi międzynarodowymi organizacjami, w tym WHO.

IPCCC odgrywa kluczową rolę w terminologii w kardiologii dziecięcej, kardiologii chirurgii, a od 2021 roku jest również zintegrowany z klasyfikacją ICD-11 [5].

Opiera się na podejściu modularnym i hierarchicznym:

- Modularność – każda wada może być opisana jako zestaw oddzielnych kodów anatomicznych, co pozwala na szczegółowe odwzorowanie
- Hierarchiczność – kody są pogrupowane tematycznie według strukturalnych i funkcjonalnych elementów układu sercowo-naczyniowego (np. przegrody, zastawki, tętnice, żyły).
- Neutralność – opisy odnoszą się do anatomii, a nie interpretacji klinicznej czy funkcjonalnej (np. „ubytek przegrody międzykomorowej”) [5].

Istnieje kilka sposobów klasyfikacji CHD. Do jednego z nich zaliczamy klasyfikację patofizjologiczną, opartą na klinicznych konsekwencjach strukturalnych defektów upośledzających fizjologię krążenia krwi [6].

Charakterystyka poszczególnych typów CHD przedstawia się następująco:

- CHD ze zwiększonym przepływem krwi przez płuca - ubytki przegrody bez niedrożności płuc i przeciekiem lewo-prawym
- CHD ze zmniejszonym przepływem płucnym - ubytki przegrody z niedrożnością płuc i przeciekiem prawo-lewym
- CHD z utrudnieniem przepływu krwi i bez ubytków przegrody - brak przecieków, przeciążenie komór z koncentrycznym przerostem mięśnia sercowego lewej lub prawej komory
- CHD niezgodne z krążeniem krwi poporodowym - krążenie płucne jest niemal całkowicie pomijane, w momencie narodzin, wraz z aktywacją funkcji wentylacji płuc i krążenia tętniczego płucnego, następuje wzrost powrotu krwi żyłnej płucnej z ograniczeniem otworu owalnego, a także zamknięciem przewodu tętniczego i przewodu żylnego, krążenie krwi zmienia się nagle, co powoduje niestabilne warunki
- CHD milcząca do wieku dorosłego - nie daje objawów aż do osiągnięcia wieku dorosłego lub może zostać wykryta przypadkowo podczas obrazowania in vivo [6].

Tabela 1. Klasyfikacja patofizjologiczna CHD [opracowanie własne], [6]

Typ	Cechy
CHD ze zwiększonym przepływem krwi przez płuca	ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. atrial septal defect ASD), ubytek przegrody międzykomorowej (ang. ventricular septal defect VSD), przetrwały przewód tętniczy (ang. patent ductus arteriosus PDA)
CHD ze zmniejszonym przepływem płucnym	tetralogia Fallota, atrezja zastawki płucnej

CHD z utrudnieniem przepływu krwi i bez ubytków przegrody	zwężenie tętnicy płucnej, koarktacja aorty
CHD niezgodne z krążeniem krwi poporodowym	atrezja płucna, atrezja aorty, przerwany łuk aorty
CHD milcząca do wieku dorosłego	dwupłatkowa zastawka aorty (ang. bicuspid aortic valve BAV), zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Klasyczne metody diagnostyczne i prognostyczne

Współczesna diagnostyka oparta jest na badaniach prenatalnych i postnatalnych. Do badań prenatalnych zaliczamy ultrasonografię położniczą oraz echokardiografię płodową. Do badań postnatalnych zaliczamy pulsoksymetrię noworodkową, echokardiografię przezklatkową (ang. *transthoracic echocardiography* TTE) oraz inne metody obrazowe takie jak np. rezonans magnetyczny serca, tomografia komputerowa, cewnikowanie serca.

Ultrasonografia położnicza stanowi podstawowe, nieinwazyjne narzędzie przesiewowe w diagnostyce prenatalnej. Jest wykonywana między 18. a 22. tygodniem ciąży i obejmuje ocenę serca płodu w ramach tzw. badania drugiego poziomu. Wskazaniami do poszerzonego badania są m.in. nieprawidłowości w budowie serca w USG przesiewowym, czynniki ryzyka oraz obecność wad pozasercowych. Czułość tego badania wynosi 50–60% dla wszystkich CHD oraz ponad 80% dla ciężkich wad.

Zalecanymi projekcjami w ocenie serca są:

- Czterojamowy widok serca (ang. *four chamber cardiac view* 4CH view)
- Widok odpływu z lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract* LVOT)
- Widok odpływu z prawej komory (ang. *right ventricular outflow tract* RVOT)
- Widok trzech naczyń i tchawicy (ang. *three vessel and trachea view* 3VT view) [7].

Echokardiografia płodowa wykonywana jest zazwyczaj między 18. a 24. tygodniem ciąży, jednak przy wysokim ryzyku może być wskazana już od 12.–14. tygodnia. Wykonywana jest zazwyczaj przez powłoki brzuszne, a w uzasadnionych przypadkach przezpochwowo. Charakteryzuje się bardzo wysoką czułością (85–95%) w wykrywaniu krytycznych CHD, takich jak m.in: zespół hipoplazji lewego serca, przełożenie wielkich naczyń, wspólny kanał

przedsionkowo-komorowy czy tetralogia Fallota, dzięki czemu stanowi złoty standard w diagnostyce. U niektórych pacjentów to badanie może być wykorzystywane do monitorowania progresji wady, a także podjęcia decyzji o interwencji prenatalnej [8].

Szybka identyfikacja wad serca, zarówno poprzez wykorzystanie badań prenatalnych, jak i postnatalnych, umożliwia wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia, oraz ocenę rokowań.

Wprowadzenie do sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego

Pojęcie AI odnosi się do dziedziny zajmującej się projektowaniem systemów komputerowych, które są zdolne do wykonywania zadań o wysokim poziomie złożoności poznawczej ze szczególnym uwzględnieniem takich, które wymagają rozumowania, rozpoznawania wzorców, uczenia się czy podejmowania decyzji na podstawie własnego, zgromadzonego doświadczenia. Odróżnia to AI od systemów eksperckich, wspomagających podejmowanie decyzji lub opartych na regułach, które korzystają ze zwiększonej szybkości i precyzji komputerów, ale opierają się wyłącznie na rozumowaniu ludzkim. W medycynie dynamiczny postęp tej interdyscyplinarnej dziedziny odzwierciedla się poprzez tworzenie nowych rozwiązań, które pozwalają na poprawę dokładności diagnostycznej, optymalizację terapii oraz usprawnienie procesów decyzyjnych [9].

Jedną z podstawowych koncepcji stanowiących podstawę AI jest ML, które obejmuje trzy główne metody służące do modelowania zależności w danych, takie jak:

- uczenie nadzorowane - utworzenie zbioru danych, do których przypisane są określone etykiety, co najczęściej wykorzystywane jest w analizie EKG i EEG oraz przewidywaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby, progresji stanu zdrowia lub wystąpienia powikłań. Pomaga również w klasyfikacji wrodzonej wady serca na podstawie uzyskanych wyników badań obrazowych [10].
- uczenie nienadzorowane - utworzenie nieoznakowanych danych, dzięki czemu system sam jest w stanie odkryć ukryte zależności co znajduje wykorzystanie w grupowaniu pacjentów z podobnymi cechami (np. klinicznymi, genetycznymi, metabolicznymi) w celu późniejszej personalizacji ich leczenia oraz wykrywaniu anomalii w badaniach obrazowych lub sygnałach EKG i EEG [11].

- uczenie ze wzmocnieniem - opiera się na mechanizmie nagrody i kary. Znajduje przez to zastosowanie głównie w kontekście decyzji klinicznych, gdzie wybory terapeutyczne muszą być dostosowywane na podstawie zmieniającego się stanu pacjenta [12].

Zastosowanie AI może znacząco wspomagać analizę obrazów echokardiograficznych w celu wykrywania anomalii strukturalnych (np. VSD), pomiaru parametrów hemodynamicznych, rozróżniania typów wad oraz zidentyfikowania poszczególnych segmentów serca i naczyń u pacjenta.

Drugą z technologii wykorzystywanych przez AI jest głębokie uczenie, które przekształciło dziedzinę obrazowania medycznego poprzez wykorzystanie spłotowej sieci neuronowej (ang. *Convolutional neural network* CNN), która została zaprojektowana tak, aby naśladować sposób przetwarzania informacji wizualnych przez ludzki mózg. Składa się z wielu warstw połączonych neuronów, które wykonują różne operacje przez co posiadają zdolność do nauki złożonych cech z obrazów i dostrajania przewidywań podczas treningu. [13].

ZASTOSOWANIE AI W WYKRYWANIU WRODZONYCH WAD SERCA

Zastosowanie AI w diagnostyce prenatalnej wrodzonych wad serca (ultrasonografia położnicza, echokardiografia płodowa)

Wczesne wykrywanie nieprawidłowości w budowie i funkcji serca płodu w czasie ciąży znacznie pomaga pacjentom w uzyskaniu terminowej porady diagnostycznej i terapeutycznej. Z kolei wcześniej zaplanowana interwencja może wpłynąć na ewidentną poprawę wskaźników przeżywalności płodu. Echokardiografia położnicza to jedno z aktualnie najbardziej dostępnych i powszechnie stosowanych narzędzi w diagnostyce prenatalnej CHD, jednak posiada ograniczenia ze względu na czynniki związane z płodem, matką i sprzętem ultrasonograficznym i jest w dużym stopniu zależna od poziomu umiejętności operatora. AI ma duży potencjał, aby umożliwić sonografistom przyspieszenie badania oraz zredukowanie ryzyka błędu medycznego.

Przetwarzanie obrazu echokardiografii płodu wspomaganej AI dzieli się głównie na trzy obszary: klasyfikację i wykrywanie obrazu, segmentację i kontrolę jakości obrazu. Grupa badawcza Ruxandra Stoean's zaproponowała pierwsze podejście oparte na CNN w celu dokładnej identyfikacji i klasyfikacji 4 kluczowych widoków (4CH view, LVOT, RVOT oraz 3VT view) między 12. a 14. tygodniem ciąży, osiągając dokładność testu na poziomie 95% [14]. Z kolei zespół

Baumgartnera zaproponował nową metodę opartą na sieciach CNN zwaną Sono-Net, która może automatycznie wykrywać 13 standardowych płaszczyzn płodu w danych z odrębnego badania ultrasonograficznego 2D, a także zapewniać lokalizację struktur płodu za pomocą pola ograniczającego. [15]. Architektura sieci została zaprojektowana do działania w czasie rzeczywistym. Proponowana metoda osiągnęła średni wynik F1 na poziomie 0,798 w realistycznym eksperymencie klasyfikacyjnym modelującym wykrywanie w czasie rzeczywistym oraz uzyskała 90,09% dokładności retrospektywnego wyszukiwania. Co więcej, dokładność w zadaniu lokalizacji wyniosła 77,8% [16]. Przytoczone wyniki obrazują ogromny potencjał AI w ułatwianiu szczególnie początkującym lekarzom dokładnego rozpoznawania i lokalizowania czterech komór serca płodu.

Zastosowanie AI umożliwiło również znaczne skrócenie czasu badania dzięki metodzie tzw. płodowej inteligentnej nawigacji echokardiografii (ang. *Fetal Intelligent Navigation Echocardiography* FINE) z około 16 minut do nieco ponad 2 minut [17]. FINE wykorzystuje zdolności do przeszukiwania zbioru danych czasowo-przestrzennej analizy obrazów (ang. *Spatio-Temporal Image Correlation* STIC) w celu automatycznego generowania i wyświetlania dziewięciu standardowych widoków echokardiografii płodu, co ograniczyło ręczną manipulację sprzętem ultrasonograficznym [13].

Potencjalne zastosowanie AI podczas ultrasonografii położniczej obejmują identyfikację prawidłowej i nieprawidłowej anatomii płodu oraz pomiar biomechaniki płodu, który to służy do oszacowania wieku ciążowego oraz monitorowania wzrostu płodu. Poprawnie przeprowadzona ocena anatomii serca płodu wymaga wcześniejszej klasyfikacji anatomicznych punktów orientacyjnych płodu i segmentów serca przy zastosowaniu standardowych projekcji, które można uzyskać automatycznie przy użyciu modeli DL. Nowoczesne systemy mogą wykrywać otwór owalny, zastawkę mitralną i trójdzielną, aortę, szczyt serca, ściany lewej i prawej komory, przegrodę międzykomorową i żyły płucne. Na podstawie otwierania lub zamykania zastawek przedsionkowo-komorowych, są w stanie określić, czy obraz pochodzi z końcowo-skurczowej czy końcowo-rozkurczowej części cyklu sercowego płodu [18].

Zastosowanie AI w diagnostyce postnatalnej wrodzonych wad serca

Wstępne badanie przesiewowe u niemowląt w kierunku CHD obejmuje kombinację osłuchiwania serca, pulsoksymetrii, prześwietlenia klatki piersiowej i elektrokardiografii. Z kolei metody obrazowania, takie jak echokardiografia,

rezonans magnetyczny serca i tomografia komputerowa (CT), stanowią podstawę diagnostyki i nadzoru. Systemy AI w diagnostyce postnatalnej CHD mogą stanowić szczególne wsparcie poprzez automatyczną analizę echokardiografii. Modele DL, w szczególności konwolucyjne sieci neuronowe, są trenowane do rozpoznawania i segmentacji struktur serca na przekrojach echokardiograficznych (np. czterojamowym, trójwymiarowym lub dopplerowskim).

Grupa badawcza Diller'a skonstruowała algorytm CNN zdolny do rozróżniania echokardiogramów u dorosłych pacjentów z CHD z przełożeniem wielkich tętnic (ang. *Transposition of the Great Arteries* TGA) po operacji przełączenia przedsionków, pacjentów z wrodzonym skorygowanym przełożeniem wielkich tętnic (ang. *Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries* ccTGA) oraz zdrowych pacjentów do grupy kontrolnej. Łącznie włączono 132 pacjentów (92 z TGA i przełączeniem przedsionków oraz 40 pacjentów z ccTGA) i 67 zdrowych pacjentów. Algorytm osiągnął ogólną dokładność 98% w wykrywaniu prawidłowej diagnozy [19].

Algorytmy potrafią w sposób zautomatyzowany dokonać identyfikacji granic przedsionków, komór, zastawek, pnia płucnego i aorty oraz obliczać parametry funkcjonalne, takie jak frakcja wyrzutowa, wskaźniki objętości i prędkości przepływu. Zaawansowane modele potrafią również odróżniać różne typy CHD, osiągając dokładność diagnostyczną przekraczającą 90%, co ukazały np. badania Arnaout'a et al. [20]. W niniejszym badaniu, wykorzystując 107 823 obrazy z 1326 retrospektywnych echokardiogramów i badań przesiewowych USG płodów w wieku od 18. do 24. tygodni, opracowano CNN służący identyfikacji zalecanych projekcji serca. W wewnętrznym zestawie testowym 4108 badań płodów (0,9% CHD, >4,4 miliona obrazów) model osiągnął pole pod krzywą (AUC) wynoszące 0,99, 95% czułość (95% przedział ufności (CI), 84–99%), 96% swoistość (95% CI, 95–97%) i 100% ujemną wartość predykcyjną w odróżnianiu serca prawidłowego od nieprawidłowego [21].

Systemy AI znajdują zastosowanie także w analizie sygnałów fonokardiograficznych i elektrokardiograficznych. Algorytmy klasyfikacji oparte na ekstrakcji cech czasowo-częstotliwościowych w połączeniu z klasyfikatorami takimi jak support vector machines, random forests lub CNN, pozwalają na identyfikację szmerów serca charakterystycznych dla CHD. Modele takie są zdolne do rozróżnienia fizjologicznych (tzw. niewinnych) szmerów od patologicznych, a także klasyfikacji ich typu (np. holosystoliczny, crescendo-decrescendo) i lokalizacji. Przykładem na poparcie skuteczności tego rozwiązania stanowił wirtualny test wykorzystujący algorytmy AI do wykrywania szmerów serca, oparty na nagraniach

z bazy danych Johns Hopkins Cardiac Auscultatory Recording Database, który spełnił najlepszy standard wykrywania tętna, z czułością 93%, swoistością 81% i dokładnością 88% w przypadku szmerów, co wskazuje na duży potencjał, co otwiera w przyszłości możliwość zastosowania AI jako wsparcia w opiece neonatologicznej, zwłaszcza tam, gdzie dostęp do specjalisty kardiologa dziecięcego jest ograniczony [22].

W odniesieniu do EKG, AI umożliwia automatyczne wykrywanie zaburzeń rytmu (np. bradykardii, tachykardii, bloków przedsionkowo-komorowych), przeciążeń komorowych, a także analizę morfologii załamków i odstępów (P-QRS-T), co bywa szczególnie istotne w przypadku zaburzeń przewodzenia, które mogą współwystępować z CHD. W niektórych modelach zdecydowano na wykorzystanie algorytmów głębokich sieci rekurencyjnych i modeli hybrydowych (np. CNN + LSTM), które zwiększają skuteczność rozpoznania zaburzeń o złożonym przebiegu czasowym [23].

Zastosowanie AI do analizy danych genetycznych w diagnostyce wrodzonych wad serca

Coraz większą rolę w diagnostyce CHD stanowi poddanie wnikliwej analizie danych genetycznych, ponieważ na ich podstawie można uzyskać informację o etiopatogenezie wad, a także ułatwiają one sklasyfikowanie fenotypów klinicznych, wynikiem czego uzyskuje się precyzyjniejszą prognozę przebiegu i reakcji na leczenie. Dokonano identyfikacji ponad 400 genów, które wykazują związek z patologią CHD, a wiele przypadków, takich jak np. zespół hipoplazji lewego serca, ma bezpośrednie uwarunkowania genetyczne lub epigenetyczne. W diagnostyce postnatalnej coraz częściej wykorzystuje się dane z sekwencjonowania całego eksomu, analizy zmian liczby kopii, mikromacierzy CGH oraz sekwencjonowania nowej generacji, które generują ogromne zbiory danych wymagające zaawansowanego przetwarzania.

Modele AI, a zwłaszcza ML i DL, znajduje zastosowanie w analizie tych danych poprzez wykrywanie korelacji genotyp-fenotyp, identyfikację mutacji o nieznanym znaczeniu patogennym (ang. *variants of uncertain significance* VUS), oraz klasyfikację pacjentów na podstawie złożonych wzorców molekularnych. Dzięki temu możliwa staje się identyfikacja podgrup pacjentów o różnym ryzyku klinicznym, nawet przy podobnym obrazie echokardiograficznym [24].

Co najistotniejsze, AI może także odegrać znaczącą rolę w klasyfikacji patogennych wariantów genetycznych poprzez uczenie się z baz danych takich

jak np. gnomAD, uwzględniając dziedziczenie, konserwatyzm ewolucyjny oraz bioinformatyczne predyktory szkodliwości (np. PolyPhen, SIFT). Dodatkowo, może również poddawać analizie transkryptomy (RNA-seq) oraz metylomy, co posłuży do identyfikacji zaburzeń regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za embriogenezę serca [25].

AI W PREDYKCJI PROGRESJI WRODZONYCH WAD SERCA

Kolejnym wyzwaniem jakie staje przed klinicystami w momencie wykrycia wrodzonej wady serca jest wczesna identyfikacja pacjentów obarczonych ryzykiem progresji. Ze względu na złożoność fenotypów oraz różnorodność przebiegu klinicznego CHD, klasyczne modele prognostyczne często okazują się niewystarczające do przewidywania dynamiki choroby. Algorytmy ML i są zdolne do poddawania analizie wielowymiarowych i heterogenicznych danych pacjentów, które obejmują m.in. obrazy echokardiograficzne, sygnały EKG, dane kliniczne, laboratoryjne oraz genetyczne i zidentyfikować nieoczywiste wzorce, które mogą być odpowiedzialne za progresję wrodzonej wady serca. Przykładowo, w przypadku złożonych wad, takich jak zespół hipoplazji lewego serca czy przełożenie wielkich pni tętniczych, AI może wspomagać predykcję rozwoju nadciśnienia płucnego, dysfunkcji komory systemowej lub konieczności kolejnych interwencji chirurgicznych [26].

Modele predykcyjne i ich skuteczność

W ostatnich latach powstało coraz więcej modeli predykcyjnych opartych na AI, które stanowią coraz bardziej zaawansowane narzędzie wspomagające wczesną identyfikację i prognozowanie przebiegu wrodzonych wad serca, szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka. Ich skuteczność wynika z możliwości analizy złożonych, wielowymiarowych zbiorów danych. Wśród najczęściej wspomnianych i stosowanych można przytoczyć:

- XGBoost (ang. *extreme gradient boosting*) wykorzystywany w celu prognozy przejścia choroby do jej bardziej zaawansowanych stadiów na podstawie analizy danych klinicznych (np. saturacja, masa ciała, wady towarzyszące), wyników badań obrazowych (echokardiografia), danych EKG oraz parametrów biochemicznych i genetycznych. Co istotne, osiągał bardzo dobre wyniki w przewidywaniu istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak ryzyko ciężkiej postaci CHD, konieczność

interwencji chirurgicznej w pierwszym miesiącu życia, wystąpienie powikłań okołoperacyjnych, czy progresji niewydolności serca [27, 28].

- LSTM (ang. *long short-term memory*) przydatny w przewidywaniu ryzyka progresji hemodynamicznej wady, np. rozwoju niedomykalności zastawkowej czy niewydolności komory systemowej [29].
- Las losowy (ang. *random forest*) znajduje zastosowanie zarówno w klasyfikacji obecności lub braku wady, jak i w predykcji ryzyka progresji choroby, powikłań lub konieczności interwencji chirurgicznej. Poprzez oszacowanie istotności cech mają największy wpływ na końcową decyzję predykcyjną [30].
- Sieć neuronowa (ang. *artificial neural networks* ANN) zastosowana w celu wykrycia zależności nieliniowych w ocenie wielu parametrów klinicznych [31].

Badania wykazują, że modele DL oparte na echokardiogramach (np. CNN analizujące widoki czterojamowe i przedsionkowo-komorowe) mogą osiągać obszar pod krzywą (ang. *area under the curve* AUC) rzędu 0,90–0,95 w wykrywaniu CHD w okresie noworodkowym [32].

AI w stratyfikacji ryzyka i personalizacji leczenia

Stratyfikacja ryzyka polega na segregacji pacjentów na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych takich jak powikłania, progresja choroby czy zgon, co pozwala na optymalizację decyzji klinicznych oraz alokację zasobów medycznych. AI odgrywa w tym aspekcie coraz istotniejszą rolę, umożliwiając precyzyjne i spersonalizowane podejście do zarządzania pacjentami. Potencjał AI w personalizacji leczenia wrodzonych wad serca wiąże się z możliwością precyzyjnego podzielenia pacjentów na grupy ryzyka, co ma kluczowe znaczenie dla planowania intensywności nadzoru, wyboru optymalnej terapii i momentu interwencji chirurgicznej. Zapewnia to zastosowanie takich algorytmów jak Random Forest, XGBoost, sieci neuronowe, które umożliwiają wieloliniową analizę dostępnych danych. System wspomagania decyzji klinicznej (clinical decision support system CDSS) zestawiony z algorytmem predykcyjnym może umożliwić wygenerowanie działań dostosowanych do konkretnych potrzeb danego pacjenta, czyli jeszcze efektywniej personalizować proces diagnostyczno-terapeutyczny. Przykładowo, AI może pomóc w określeniu optymalnego czasu operacji czy wyborze techniki chirurgicznej najbardziej korzystnej dla danego przypadku klinicznego [33].

ZASTOSOWANIE AI W LECZENIU WRODZONYCH WAD SERCA

W leczeniu wrodzonych wad serca, AI znajduje coraz szersze zastosowanie skupiające się na synergii technologii z praktyką kliniczną. Obejmuje różne etapy terapii, od planowania interwencji chirurgicznych, przez zarządzanie farmakoterapią, po zdalne monitorowanie stanu pacjentów.

Na etapie przedoperacyjnym, szczególnie konwolucyjne sieci neuronowe, są wykorzystywane do automatycznej segmentacji i rekonstrukcji trójwymiarowych modeli serca na podstawie obrazów echokardiograficznych, tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI). Modele takie jak V-Net, Cardiac-Net i nnU-Net umożliwiają nie tylko dokładną ocenę struktur anatomicznych, ale także przeprowadzanie wirtualnych symulacji przepływu krwi i warunków hemodynamicznych po operacji, co wspiera decyzje kardiochirurgiczne i pozwala na spersonalizowane podejście do każdego przypadku [34]. AI wspomaga również analizę danych z echokardiografii śródoperacyjnej i przezprzełykowej (TEE), umożliwiając automatyczną detekcję nieprawidłowych połączeń naczyniowych, przecieków czy zaburzeń funkcji zastawek, co jest szczególnie istotne w dynamicznych warunkach sali operacyjnej.

Na poziomie decyzji terapeutycznych, modele predykcyjne takie jak np. Random Forest, XGBoost oraz modele oparte na sieciach rekurencyjnych są wykorzystywane do prognozowania wyników leczenia chirurgicznego i farmakologicznego. Badania wykazały, że modele XGBoost mogą przewidywać ryzyko powikłań po operacjach CHD z dokładnością przekraczającą 85%, uwzględniając zmienne takie jak waga urodzeniowa, typ wady, współistniejące anomalie genetyczne i profil hemodynamiczny [35, 36].

W farmakoterapii, AI może wpływać na lepsze spersonalizowanie leczenia przeciwzakrzepowego, np. u dzieci po korekcji CHD, przez analizę polimorfizmów genów VKORC1 i CYP2C9 oraz danych klinicznych, co umożliwia precyzyjne dostosowanie dawki warfaryny i minimalizację ryzyka krwawień lub zakrzepów [37].

W kontekście monitorowania pooperacyjnego, AI analizuje dane takie jak EKG, pulsoksymetria, ciśnienie tętnicze w celu wczesnej detekcji stanów zagrożenia życia, np. arytmii komorowych, tamponady serca czy pogarszającej się niewydolności. Modele, które wykorzystują sekwencyjne dane czasowe, są w stanie wykrywać anomalie z wyprzedzeniem sięgającym kilku godzin, co znacząco zwiększa bezpieczeństwo i skraca czas reakcji klinicznej [38, 39].

SZTUCZNA INTELIGENCJA JAKO WSPARCIE DECYZJI KLINICZNYCH

Wykorzystanie AI jako narzędzia wspomagającego podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentów z wrodzonymi wadami serca, jak już zostało wspomniane wielokrotnie, prowadzi do tworzenia zindywidualizowanych rekomendacji klinicznych, dzięki analizie wielu rodzajów danych z różnych źródeł jednocześnie.

Zastosowanie CDSS wydaje się kluczowe w takich obszarach jak:

- klasyfikacja typu wady
- prognozowanie ryzyka powikłań (np. infekcji, niewydolności wielonarządowej, długotrwałej wentylacji)
- przewidywanie wyników leczenia
- dobór optymalnych ścieżek terapeutycznych
- ocena czasu i wskazań do interwencji chirurgicznych

W najbliższych latach wykorzystanie CDSS wspomagane metodami ML i DL może wpłynąć na lepsze przygotowanie zespołu medycznego do zabiegu i do optymalizacji zasobów szpitalnych [40].

WYZWANIA, OGRANICZENIA I PRZYSZŁOŚĆ AI W WYKRYWANIU ORAZ LECZENIU WRODZONYCH WAD SERCA

Ograniczenia danych i ich jakości

Jednym z podstawowych wyzwań jest dostępność wysokiej jakości, reprezentatywnych i dobrze opisanych danych klinicznych, obrazowych oraz genetycznych, niezbędnych do trenowania algorytmów AI. CHD stanowią grupę anomalii o różnym stopniu złożoności i częstości występowania. Niektóre z nich, takie jak ubytek przegrody międzyprzedsionkowej czy tetralogia Fallota, występują stosunkowo często, jednak wiele innych jest bardzo rzadkich i cechuje się unikalnymi anatomicznymi cechami. W rezultacie dane kliniczne dotyczące pacjentów z CHD często ulegają rozproszeniu pomiędzy różnymi ośrodkami specjalistycznymi, szpitalami oraz systemami informatycznymi. Brak centralizacji prowadzi do fragmentaryczności informacji, co utrudnia tworzenie kompleksowych baz danych. Ponadto różne ośrodki mogą stosować odmienne protokoły diagnostyczne, formaty zapisu, a nawet języki dokumentacji, co komplikuje integrację

danych. Problemy te są szczególnie istotne w odniesieniu do danych obrazowych oraz wyników badań genetycznych, które wymagają standaryzacji i ujednolicenia formatów [41].

Aspekty etyczne i prawne

Jednym z najważniejszych aspektów etycznych i prawnych jest kwestia ochrony danych medycznych pacjentów z CHD, które są szczególnie wrażliwe i dotyczą dzieci lub niemowląt. Zabezpieczenie prywatności wymaga zgodności z regulacjami prawnymi, takimi jak europejskie Rozporządzenie o Ochronie Danych Osobowych (RODO) czy amerykańska ustawa HIPAA, które precyzyjnie określają warunki gromadzenia, przechowywania i udostępniania danych pacjentów. Niedostosowanie się do tych wymogów niesie ryzyko naruszeń praw pacjenta i konsekwencji prawnych dla placówek medycznych i twórców systemów AI.

AI, szczególnie modele DL, charakteryzują się często brakiem transparentności i zrozumiałości procesu decyzyjnego. W kontekście wrodzonych wad serca, gdzie decyzje terapeutyczne i diagnostyczne mają fundamentalne znaczenie dla życia i rozwoju pacjenta, brak jasności w działaniu modeli może ograniczać zaufanie lekarzy i rodzin. Etycznie uzasadnione jest wymaganie, aby systemy AI były wyjaśnialne (explainable AI). Oznacza to, że decyzje podejmowane przez model muszą być możliwe do interpretacji przez użytkowników klinicznych. Brak takiego rozwiązania może prowadzić do błędów klinicznych i utrudniać odpowiedzialność prawną za skutki decyzji podjętych z pomocą AI [42, 43, 44].

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego w sprawie AI (tzw. EU AI Act), które zacznie obowiązywać od 1 sierpnia 2024 r., a jego pełna stosowalność przewidziana jest na 2026 r., rozwiązania wykorzystujące AI w medycynie, np. zaawansowane systemy echokardiograficzne wspomagające wykrywanie wrodzonych wad serca, są kwalifikowane jako systemy wysokiego ryzyka (high-risk AI systems). Klasyfikacja ta opiera się na założeniu, że błędy w działaniu takich systemów mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, a nawet zagrażać życiu pacjentów, co skutkuje koniecznością spełnienia szeregu wymogów w zakresie zapewnienia bezpieczeństwa, niezawodności i etycznego stosowania technologii AI [45]. W praktyce oznacza to pełną zgodność zarówno z EU AI Act, jak i z rozporządzeniem (UE) 2017/745 w sprawie wyrobów medycznych (ang. *Medical Devices Regulation* MDR) oraz rozporządzeniem (UE) 2017/746 w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro (ang. *In Vitro Diagnostic Regulation* IVDR). MDR oraz IVDR określają szczegółowe wymagania

dotyczące m.in. procesu oceny zgodności, walidacji klinicznej, zarządzania ryzykiem, nadzoru po wprowadzeniu do obrotu oraz systemów zarządzania jakością. Zintegrowanie tych regulacji z nowymi obowiązkami wynikającymi z EU AI Act stanowi istotne wyzwanie dla twórców medycznych rozwiązań AI [46,47].

Dodatkowo, EU AI Act wprowadza wymóg systematycznej oceny uczciwości i braku uprzedzeń (ang. *bias and fairness assessment*), czyli procesu, który dokonuje systematycznego sprawdzania czy AI działa w sposób sprawiedliwy, niedyskryminujący i równy dla wszystkich grup użytkowników. Ma to kluczowe znaczenie w kontekście diagnostyki obrazowej, gdzie dane treningowe mogą nie odzwierciedlać pełnej zmienności populacyjnej (np. różnice w strukturze anatomicznej serca w zależności od wieku, płci czy pochodzenia etnicznego). Nieuwzględnienie takich różnic może prowadzić do obniżenia skuteczności diagnostycznej lub nawet systemowej dyskryminacji wybranych grup pacjentów [45].

Integracja z procesem klinicznym i akceptacja użytkowników

Systemy AI, aby były funkcjonalne w codziennej praktyce medycznej, muszą być zgodne z infrastrukturą szpitalną – zarówno techniczną, jak i organizacyjną (schematy decyzyjne, standardy postępowania klinicznego). W przypadku wrodzonych wad serca, które często wymagają interdyscyplinarnego podejścia (kardiologia dziecięca, kardiochirurgia, genetyka, neonatologia), AI musi być w stanie funkcjonować w złożonym, wieloetapowym środowisku. Zintegrowane rozwiązania muszą wspierać ciągłość opieki od diagnostyki prenatalnej, przez leczenie noworodkowe i chirurgiczne, po długofalowe monitorowanie. Wymaga to interoperacyjności, zgodności z formatami danych, a także zdolności do adaptacji do lokalnych protokołów i różnic klinicznych.

Jednym z głównych czynników wpływających na efektywność wdrażania AI w medycynie jest zaufanie oraz poziom akceptacji przez personel medyczny. Badania wykazują, że lekarze są bardziej skłonni do korzystania z systemów AI, które oferują przejrzystość działania, możliwość weryfikacji rekomendacji oraz integrację z istniejącymi narzędziami. AI może być traktowane jako wsparcie decyzyjne, ale nie jako substytut wiedzy klinicznej [48].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

CHD są jedną z najczęstszych grup wad wrodzonych, występujących wśród żywo urodzonych dzieci na całym świecie, przez co stanowią istotne wyzwanie dla

współczesnej medycyny ze względu na różnorodność anomalii, częstość występowania oraz potencjalne zagrożenie życia. Pomimo znacznych postępów w zakresie diagnostyki prenatalnej i postnatalnej, interwencji chirurgicznych i opieki okołoperacyjnej, nadal wiążą się z wysoką śmiertelnością. W tym kontekście rosnące zainteresowanie budzi wykorzystanie AI jako narzędzia wspomagającego wykrywanie, diagnozowanie i leczenie tych złożonych schorzeń.

Na podstawie przeglądu prac z kilku ostatnich lat można zaobserwować, że algorytmy takie jak między innymi ML oraz DL, wykazuje ogromny potencjał w zakresie analizy danych klinicznych i obrazowych. W diagnostyce prenatalnej AI wykorzystywana jest przede wszystkim do automatycznej analizy obrazów uzyskiwanych podczas echokardiografii płodu. Zastosowanie sieci konwolucyjnych pozwala na zwiększenie skuteczności diagnostyki poprzez automatyczne rozpoznawanie istotnych przekrojów serca, wykrywanie anomalii strukturalnych oraz klasyfikowanie typu wady. W badaniach wykazano, że algorytmy oparte na głębokim uczeniu osiągają porównywalną, a czasem nawet wyższą dokładność niż doświadczeni kardiolodzy [40, 49]. Istotnym wnioskiem z niniejszej pracy jest to, iż AI może odgrywać również rolę w prognozowaniu przebiegu klinicznego choroby oraz wspomaganie decyzji terapeutycznych. Modele predykcyjne, zbudowane w oparciu o algorytmy takie jak random forests, support vector machines, sieci neuronowe czy gradient boosting, potrafią analizować duże zbiory danych obejmujące zmienne kliniczne, laboratoryjne, obrazowe, a także dane genetyczne. Na ich podstawie można przewidzieć m.in. ryzyko zgonu, powikłań pooperacyjnych, konieczność reoperacji, długość pobytu na oddziale intensywnej terapii czy szanse na przeżycie bez przeszczepu serca [40, 50].

Jednak zastosowanie AI w diagnostyce i leczeniu wrodzonych wad serca nadal wiąże się z pewnymi wyzwaniem. Należą do nich m.in. ograniczona dostępność dużych, dobrze opisanych i zrównoważonych zbiorów danych, trudności z walidacją modeli w różnych populacjach oraz kwestie związane z odpowiedzialnością kliniczną i interpretacją wyników przez lekarzy. Opierając się na najnowszych doniesieniach w niedalekiej przyszłości AI może dopełnić elementy diagnostyki i terapii w tym obszarze medycyny, przyczyniając się do poprawy jakości opieki i wyników leczenia najmłodszych pacjentów [20].

REFERENCJE

1. Scott M, Neal AE. Congenital Heart Disease. *Prim Care*. 2021;48(3):351-366.
2. Dotson A, Covas T, Halstater B, Ragsdale J. Congenital Heart Disease. *Prim Care*. 2024;51(1):125-142.
3. Singh Y, Lakshminrusimha S. Perinatal Cardiovascular Physiology and Recognition of Critical Congenital Heart Defects. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):573-594.
4. Yang H, Pan J, Wang W, Guo T, Ma T. Application of Artificial Intelligence-Based Auxiliary Diagnosis in Congenital Heart Disease Screening. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(4):205-216.
5. Jacobs JP, Franklin RCG, Béland MJ, et al. Nomenclature for Pediatric and Congenital Cardiac Care: Unification of Clinical and Administrative Nomenclature - The 2021 International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021;12(5):E1-E18.
6. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(5):259-274.
7. Popa AI, Cernea N, Marinaş MC, et al. Ultrasound Screening in the First and Second Trimester of Pregnancy for the Detection of Fetal Cardiac Anomalies in a Low-Risk Population. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(6):769.
8. Nayak K, Chandra G S N, Shetty R, Narayan PK. Evaluation of fetal echocardiography as a routine antenatal screening tool for detection of congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(1):44-49.
9. Koski E, Murphy J. AI in Healthcare. *Stud Health Technol Inform*. 2021;284:295-299.
10. Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform*. 2018;19(6):1236-1246.
11. Chan HP, Samala RK, Hadjiiski LM, Zhou C. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1213:3-21.

12. Coronato A, Naeem M, De Pietro G, Paragliola G. Reinforcement learning for intelligent healthcare applications: A survey. *Artif Intell Med.* 2020;109:101964.
13. Wang A, Doan TT, Reddy C, Jone PN. Artificial Intelligence in Fetal and Pediatric Echocardiography. *Children (Basel).* 2024;12(1):14.
14. Ruxandra Stoean, Iliescu D, Catalin Stoean, Ilie V, Joya G. Deep Learning for the Detection of Frames of Interest in Fetal Heart Assessment from First Trimester Ultrasound. *Lecture Notes in Computer Science.* Published online August 21, 2021:3-14.
15. Zhang J, Xiao S, Zhu Y, et al. Advances in the Application of Artificial Intelligence in Fetal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024;37(5):550-561.
16. Baumgartner CF, Kamnitsas K, Matthew J, et al. SonoNet: Real-Time Detection and Localisation of Fetal Standard Scan Planes in Freehand Ultrasound. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(11):2204-2215.
17. Swor K, Yeo L, Tarca AL, Jung E, Romero R. Fetal intelligent navigation echocardiography (FINE) has superior performance compared to manual navigation of the fetal heart by non-expert sonologists. *J Perinat Med.* 2022;51(4):477-491.
18. Ramirez Zegarra R, Ghi T. Use of artificial intelligence and deep learning in fetal ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(2):185-194.
19. Diller GP, Babu-Narayan S, Li W, et al. Utility of machine learning algorithms in assessing patients with a systemic right ventricle. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(8):925-931.
20. Jone PN, Gearhart A, Lei H, et al. Artificial Intelligence in Congenital Heart Disease: Current State and Prospects. *JACC Adv.* 2022;1(5):100153. Published 2022 Dec 14.
21. Arnaout R, Curran L, Zhao Y, Levine JC, Chinn E, Moon-Grady AJ. An ensemble of neural networks provides expert-level prenatal detection of complex congenital heart disease. *Nat Med.* 2021;27(5):882-891.

22. Niyogi SG, Nag DS, Shah MM, Swain A, Naskar C, Srivastava P, Kant R. Role of artificial intelligence in congenital heart disease. *World J Clin Pediatr* 2025; 14(3): 105926.
23. Potes C, Parvaneh S, Rahman A, Conroy B. Ensemble of Feature-based and Deep learning-based Classifiers for Detection of Abnormal Heart Sounds. 2016 Computing in Cardiology Conference (CinC). Published online September 14, 2016.
24. Lin Q, Tam PK, Tang CS. Artificial intelligence-based approaches for the detection and prioritization of genomic mutations in congenital surgical diseases. *Front Pediatr*. 2023;11:1203289.
25. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat*. 2022;43(8):1012-1030.
26. Zhang S, Kang C, Cui J, et al. Development of machine learning-based models to predict congenital heart disease: A matched case-control study. *Int J Med Inform*. 2025;195:105741.
27. Shi H, Book W, Raskind-Hood C, et al. A machine learning model for predicting congenital heart defects from administrative data. *Birth Defects Res*. 2023;115(18):1693-1707.
28. Du X, Wang H, Wang S, et al. Machine Learning Model for Predicting Risk of In-Hospital Mortality after Surgery in Congenital Heart Disease Patients. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(11):376.
29. Zacarias H, Marques JAL, Felizardo V, Pourvahab M, Garcia NM. ECG Forecasting System Based on Long Short-Term Memory. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(1):89.
30. Xu W, Yu K, Ye J, et al. Automatic pediatric congenital heart disease classification based on heart sound signal. *Artif Intell Med*. 2022;126:102257.
31. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017;42:60-88.

32. Cheng M, Wang J, Liu X, et al. Development and Validation of a Deep-Learning Network for Detecting Congenital Heart Disease from Multi-View Multi-Modal Transthoracic Echocardiograms. *Research (Wash D C)*. 2024;7:0319.
33. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679.
34. Yang J, Lin Y, Pu B, Guo J, Li X. CardiacNet: Learning to Reconstruct Abnormalities for Cardiac Disease Assessment from Echocardiogram Videos.
35. Shi H, Yang D, Tang K, et al. Explainable machine learning model for predicting the occurrence of postoperative malnutrition in children with congenital heart disease. *Clin Nutr*. 2022;41(1):202-210.
36. Tong C, Du X, Chen Y, et al. Machine learning prediction model of major adverse outcomes after pediatric congenital heart surgery: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2024;110(4):2207-2216.
37. Al-Metwali BZ, Rivers P, Goodyer L, O'Hare L, Young S, Mulla H. Personalised Warfarin Dosing in Children Post-cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1735-1744.
38. Alamatsaz N, Tabatabaei, Leyla s, Yazdchi M, Payan H, Alamatsaz N, Nasimi F. A lightweight hybrid CNN-LSTM model for ECG-based arrhythmia detection. *arXiv (Cornell University)*. Published online January 1, 2022.
39. Ouyang D, Theurer J, Stein NR, et al. Electrocardiographic deep learning for predicting post-procedural mortality: a model development and validation study. *Lancet Digit Health*. 2024;6(1):e70-e78.
40. Sethi Y, Patel N, Kaka N, et al. Artificial Intelligence in Pediatric Cardiology: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2022;11(23):7072.
41. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2657-2664.
42. Morley J, Machado CCV, Burr C, et al. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med*. 2020;260:113172.

43. Amann J, Blasimme A, Vayena E, Frey D, Madai VI; Precise4Q consortium. Explainability for artificial intelligence in healthcare: a multidisciplinary perspective. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):310.
44. Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(1):441.
45. European Commission. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL LAYING DOWN HARMONISED RULES ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE (ARTIFICIAL INTELLIGENCE ACT) AND AMENDING CERTAIN UNION LEGISLATIVE ACTS. *Europa.eu.* Published 2021.
46. European Union. EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex. *eur-lex.europa.eu.* Published April 5, 2017.
47. Regulation - 2017/746 - EN - Medical Device Regulation - EUR-Lex. *eur-lex.europa.eu.*
48. Tekkeşin Aİ. Artificial Intelligence in Healthcare: Past, Present and Future. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(Suppl 2):8-9.
49. Helman SM, Herrup EA, Christopher AB, Al-Zaiti SS. The role of machine learning applications in diagnosing and assessing critical and non-critical CHD: a scoping review. *Cardiol Young.* 2021;31(11):1770-1780.
50. Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network *Nat Med.* 2019;25(1):65-69.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE I PREDYKCJI PROGRESJI PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Katarzyna Ochman, Miłosz Korbaś, Adam Mitrega, Anna Kozuch

Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Abstrakt: Celem niniejszego rozdziału jest przegląd zastosowań sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence* AI), w szczególności metod uczenia maszynowego (ang. *machine learning* ML) i głębokiego (ang. *deep learning* DL), w diagnostyce oraz predykcji progresji przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease* CKD). Przeanalizowano anglojęzyczną literaturę z lat 2015–2025, dostępną w bazach PubMed, Scopus i Google Scholar, ze szczególnym uwzględnieniem przeglądów systematycznych, metaanaliz i badań klinicznych. Omówiono ograniczenia konwencjonalnych metod diagnostycznych oraz możliwości ich rozszerzenia dzięki integracji z narzędziami AI. Przedstawiono wykorzystanie ML i DL w analizie obrazów ultrasonograficznych, radiomiki, biomarkerów molekularnych, danych omicznych oraz systemów wspomagania decyzji klinicznych. Zaprezentowano również przykłady wdrożeń, takie jak „Doctor K” i „TrajVis”. Szczególną uwagę poświęcono potencjałowi łączenia danych z elektronicznej dokumentacji medycznej, biomarkerów oraz danych multi-omicznych w celu tworzenia spersonalizowanych modeli diagnostyczno-terapeutycznych. Podkreślono potrzebę walidacji algorytmów w heterogenicznych populacjach oraz zwiększenia transparentności i interpretowalności rozwiązań opartych na AI. Wnioski wskazują, że AI może w przyszłości znacząco uzupełniać tradycyjne metody stosowane w nefrologii, poprawiając trafność diagnoz i skuteczność leczenia CKD.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, diagnostyka, predykcja

Abstract: The aim of this chapter is to review the applications of artificial intelligence (AI), particularly machine learning (ML) and deep learning (DL) methods, in the diagnosis and prediction of chronic kidney disease (CKD) progression. English-language literature from 2015 to 2025 was analyzed, sourced from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases, with a focus on systematic reviews, meta-analyses, and clinical studies. The chapter discusses limitations of conventional diagnostic approaches and the potential improvements enabled by AI integration. Applications of ML and DL in ultrasound imaging analysis, radiomics, molecular biomarkers, omics

data, and clinical decision support systems are explored. Practical implementations such as “Doctor K” and “TrajVis” are also presented. Special attention is given to the potential of combining data from electronic health records, biomarkers, and multi-omics to develop personalized diagnostic and therapeutic models. The necessity of validating algorithms in heterogeneous populations and improving the transparency and interpretability of AI systems is emphasized. The findings suggest that AI may significantly complement current diagnostic and predictive methods in nephrology, enhancing the accuracy of diagnosis and effectiveness of CKD management.

Keywords: chronic kidney disease, artificial intelligence, machine learning, diagnosis, prediction

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease* CKD) jest stanem utrzymującej się przez ponad 3 miesiące, postępującej utraty funkcji nerek, spowodowanym nieprawidłowościami ich budowy lub czynności [1]. Choroba ta stała się globalnym problemem zdrowotnym, dotyczącym nawet 16% populacji, przy czym częstość jej występowania stale wzrasta [2]. Z finalnym etapem CKD wiąże się konieczność leczenia nerkozastępczego w postaci dializ lub przeszczepu, a te konsekwencje stanowią podstawę dla rozwoju wielochorobowości, obniżonej jakości życia chorego i wzrostu ogólnego kosztu leczenia pacjenta [3].

Przewlekła choroba nerek nader często rozwija się w sposób skryty, a rozpoznanie w już zaawansowanym jej stadium utrudnia lub wręcz uniemożliwia efektywne leczenie. Aktualnie bazę diagnozy CKD stanowią pomiary albuminurii (utrata z moczem ≥ 30 mg na dobę lub wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g) oraz wskaźnik filtracji kłębuszkowej (oszacowanie eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) [4].

Te tradycyjne metody diagnostyczne cechują się opóźnionym wykryciem wczesnego stadium choroby i niedokładnością predykcji zmian związanymi między innymi z różnicą wieku, płci czy zawartości masy mięśniowej poszczególnych pacjentów [5].

Co więcej, natłok czynników mogących odgrywać rolę w etiologii i postępie choroby, możliwość wglądu w znaczne ilości danych laboratoryjnych, obrazowych, patomorfologicznych oraz często już także genetycznych, stają się źródłem problemu w samodzielnej, niewspomaganej próbie analizy dokonywanej przez klinicystę. Wszystkie te zależności doprowadziły do podejmowania prób poszukiwania nowych, innowacyjnych sposobów diagnozy i optymalizacji leczenia CKD, dążących do uproszczenia diagnostyki i predykcji progresji tego schorzenia [6].

Patrząc z tej perspektywy, rozwój sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence* AI), a dokładniej metod uczenia maszynowego (ang. *machine learning* ML) czy też głębokiego uczenia (ang. *deep learning* DL) potencjalnie stwarzają liczne

możliwości doskonalenia przetwarzania tych złożonych i wymagających danych medycznych. W przyszłości mogą także wspierać wcześniejszą, dokładniejszą diagnozę, prognozę rozwoju choroby, ryzyka innych nieprawidłowości związanych z progresją oraz zapewnić większą indywidualizację leczenia. Wszystko to wiąże się z osiągnięciem lepszych wyników całego procesu diagnostyczno-terapeutycznego, stanowiącego podstawę nowoczesnej medycyny [6, 7].

Głównym zamierzeniem tego rozdziału jest próba ujęcia aktualnego rozwoju i zastosowań sztucznej inteligencji w diagnostyce i predykcji progresji przewlekłej choroby nerek. W tym celu dokonano analizy literatury w języku angielskim, dostępnej w bazach medycznych Pubmed, Scopus i Google Scholar, obejmującą publikacje z przedziału lat 2015 - 2025. Selekcję prowadzono na podstawie zastosowania w wyszukiwarkach kombinacji kluczowych słów: *chronic kidney disease, artificial intelligence, machine learning, diagnosis, prediction*. Skupiono się na przeglądach systematycznych, metaanalizach oraz badaniach klinicznych zawierających dane dotyczące diagnostyki i predykcji CKD.

W kolejnych akapitach omówione zostaną zastosowania AI w analizie danych klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych i markerowych. Przedstawione zostaną również przykłady modeli i ich możliwych przyszłych zastosowań, we wspomaganiu decyzji klinicznych w nefrologii.

PODSTAWY TEORETYCZNE

Przewlekła choroba nerek – definicja i klasyfikacja

Przewlekła choroba nerek jest nieodwracalną, utrzymującą się przez co najmniej trzy miesiące utratą funkcji nerek, będącą konsekwencją uszkodzenia struktury lub zaburzeń czynnościowych narządu. Kryterium diagnostycznym CKD aktualnie określa się obecność uszkodzenia nerek, stwierdzoną za pomocą badań zawierających się w odpowiednich standardach (albuminuria, nieprawidłowości wykryte w osadzie moczu lub badaniach obrazowych czy histopatologicznych) lub utrzymującego się ponad trzy miesiące obniżenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 60 ml/min/1,73m² [8].

Według opracowanego przez organizację KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) systemu klasyfikacji CKD z 2012 roku, jest ona oparta o:

- stopień filtracji kłębuszkowej (G1-G5),
- kategorię albuminurii (A1-A3),
- przyczynę choroby [4].

Stopnie zaawansowania dzieli się na podstawie wartości eGFR:

- G1: ≥ 90 ml/min/1,73m²
- G2: 89-59 ml/min/1,73m²
- G3a: 45-59 ml/min/1,73m²
- G3b: 30-44 ml/min/1,73m²
- G4: 15-29 ml/min/1,73m²
- G5: < 15 ml/min/1,73m²

Kategorie stałej albuminurii, na podstawie wskaźnika albuminy do kreatyniny (ang. *albumin to creatinine ratio* ACR) charakteryzują się następującym podziałem:

- A1: < 30 mg/g
- A2: 30-300 mg/g
- A3: > 300 mg/g

Pełne rozpoznanie CKD powinno zawierać nazwę choroby nerek będącej przyczyną, jeśli jest znana, wraz z odpowiednim przyporządkowaniem kategorii G oraz A [9].

Analiza aktualnych metod diagnostycznych w nefrologii i CKD

Współczesna diagnostyka przewlekłej choroby nerek, pod względem badań laboratoryjnych, bazuje na ocenie stężenia kreatyniny w surowicy, obecności albuminurii oraz obliczeniu eGFR. Metody te cechuje powszechna dostępność i niewielki koszt, ale również ograniczenia w postaci niskiej czułości w wykrywaniu wczesnych stadiów choroby oraz nieadekwatne rokowanie progresji [10].

Kreatynina jako późny marker uszkodzenia nerek, może wzrastać dopiero przy znacznym ubytku liczby czynnych nefronów [11]. Dodatkowo, na jej poziom w surowicy wpływają czynniki pozanerkowe, jak dieta, stan nawodnienia, wiek, płeć, całkowita masa ciała czy masa mięśniowa danego pacjenta, co prowadzi do zmiennych wyników pomiaru stężenia. W rezultacie wskaźnik eGFR, oparty również na wartości kreatyniny, może nie wskazać wczesnego uszkodzenia nerek lub nieprecyzyjnie określić progresję choroby [12].

Wskaźnik ACR może komplikować interpretację wyników, ze względu na zależny dla przykładu od aktywności fizycznej czy nawodnienia organizmu poziom białkomoczu [13].

Do jednej z popularnych metod obrazowych w nefrologii zalicza się ultrasonografię nerek, badanie szeroko dostępne i kluczowe w diagnostyce, jednak skupiające się przede wszystkim na anatomii narządu, a nie jego funkcji, co również opóźnia cały proces diagnostyczny w przypadku podejrzenia CKD.

Wszystkie te ograniczenia podkreślają potrzebę wprowadzenia uzupełniających i dokładniejszych sposobów wykrywania i predykcji progresji przewlekłej choroby nerek [5].

Wykorzystanie złożonych relacji pomiędzy wieloma zmiennymi jednocześnie, zamiast danych zebranych w sposób manualny z dokumentacji klinicznej, umożliwiające dzięki zastosowaniu metod sztucznej inteligencji może otwierać nowe, efektywniejsze pole działania dla klinicysty [14].

Rola sztucznej inteligencji w medycynie i nefrologii

Sztuczna inteligencja jest dziedziną interdyscyplinarną, której jednym z głównych celów w naukach medycznych jest stworzenie systemu zdolnego do analizy danych, rozpoznawania wzorców czy podejmowania decyzji. W praktyce może znaleźć zastosowanie między innymi w diagnostyce, predykcji progresji choroby oraz personalizacji terapii. Widoczny w ostatnich latach dynamiczny rozwój AI w medycynie ma też swoje odzwierciedlenie w nefrologii [15].

Wyróżniającym się aspektem w kontekście AI jako wsparcia klinicznego wydaje się być obszar uczenia maszynowego, którego rdzeń stanowi metoda algorytmiczna, pomagająca w osiągnięciu podobnych zdolności uczenia się, identyfikowania i oceniania jakie posiada klinicysta. Technologię tę można podzielić na uczenie nadzorowane, gdzie model kształci się na podstawie otrzymanych przykładowych danych wejściowych jak i odpowiadającego im wyniku, często wykorzystując metody klasyfikacji i regresji, oraz na uczenie nienadzorowane, gdzie algorytm identyfikuje wzorce bez dostępu do etykiet lub informacji zwrotnej za pomocą technik klasteryzacji i asocjacji. Zastosowaniem uczenia nadzorowanego, aktualnie bardziej rozwiniętego niż uczenie nienadzorowane, staje się zwiększenie czułości i swoistości screeningu chorób, natomiast uczenie bez nadzoru, dzięki możliwości wykrywania nieznanymi jeszcze mechanizmów patofizjologicznych, ma potencjał w przyspieszeniu prac nad nowymi schematami leczenia [16].

DL to specyficzna metoda, odpowiednia w przetwarzaniu dużych ilości danych z możliwością wyćwiczenia szukania złożonych wzorów. W nefrologii dla modeli opartych na sieciach neuronowych (ang. *artificial neural network* ANN),

duże zbiory danych stanowią dane kliniczne, obrazy badań diagnostyki obrazowej czy sygnały biologiczne [17].

Zastosowanie AI w nefrologii mogłoby pozwolić na wykrycie wzorca nieuchwytnego przy stosowaniu tradycyjnej analizy, czego efektem może być wcześniejsze rozpoznanie choroby i osiągnięcie większej precyzji leczenia, pozwalając na opóźnienie w czasie wystąpienia kolejnych faz schorzenia [18].

W niektórych badaniach wykazano że, AI może osiągać wysoką skuteczność predykcyjną, dzięki dokładnej charakterystyce pacjentów z możliwością podziału na subfenotypy CKD [6, 19]. Udział ML usprawnił również rozwój obrazowania nerek, szczególnie w zakresie ultrasonografii z udziałem AI, radiomiki oraz analizy histopatologicznej [20].

ZASTOSOWANIE AI W DIAGNOSTYCE CKD

Diagnostyka obrazowa z wykorzystaniem AI

Rozwój metod diagnostyki obrazowej w połączeniu z osiągnięciami AI stwarza szereg nowych możliwości w udoskonaleniu rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Obrazy badań USG i tomografii komputerowej przetwarzane przy pomocy metod DL, mogą być bogatsze o nowe informacje, niedostępne dla tradycyjnych metod oceny wizualnej. Wykorzystując radiomikę oraz techniki wyodrębniania ilościowych cech obrazów i ich jednoczesnej korelacji z danymi klinicznymi lub molekularnymi może stać się w przyszłości korzystne dla procesu diagnostyczno-terapeutycznego [21], jednak ze względu na wykorzystanie promieniowania jonizującego, rutynowa analiza obrazów tomografii komputerowej w tej materii jest ograniczona, a uwaga pozostaje skupiona na rozwoju ultrasonografii wspomaganej sztuczną inteligencją [20, 22].

Wsparcie analizy diagnostyki obrazowej przez AI pozwala na ocenę zmian w nerkach, nim staną się widoczne w klasycznych metodach obrazowania, jak poprzedzające włóknienie adaptacje mikrostrukturalne obejmujące heterogenne zmiany objętości i kształtu tkanek nerkowych czy zaburzenia perfuzji narządu. Radiomika może znaleźć zastosowanie w przyszłości w usprawnieniu różnicowania zaawansowania CKD i przyczyn powstawania choroby [23].

Potencjalnie skuteczny może okazać się algorytm AI automatycznie wykrywający zmiany w echogeniczności i klasyfikujący progresję uszkodzenia nerki na podstawie stopnia elastyczności kory narządu i systemu DL. To ułatwienie może przyspieszyć moment wykrycia choroby oraz zwiększyć standaryzację osiąganych

wyników diagnostycznych określających rozpoznanie przewlekłej choroby nerek w warunkach ambulatoryjnych [24].

Czułość w wykrywaniu wczesnych zmian chorobowych CKD zapewniają także nowe technologie wspomagające USG, polegające na zaawansowanej analizie tekstury obrazów i automatycznym rozpoznawaniu anatomicznych struktur nerki, w tym mikrounacznienia [25].

Nowoczesne biomarkery i modele AI we wczesnym wykrywaniu CKD

Wczesne wykrycie przewlekłej choroby nerek to jedno z wyzwań dla współczesnej nefrologii. Przyczyną luk w tym temacie są tradycyjne biomarkery (kreatynina, eGFR), przy użyciu których rozpoznanie wczesnych uszkodzeń nefronów jest ograniczone. Szansę na rozwój tej dziedziny stwarzają biomarkery molekularne, a ich analiza wsparta algorytmem AI może umożliwić wykrycie rozwoju patofizjologii narządu na znacznie wcześniejszym etapie [5].

Wśród nowych obiecujących biomarkerów wymieniane są lipokaina związana z żelatynazą neutrofilową (ang. *neutrophil gelatinase associated lipocain* NGAL), cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (ang. *kidney injury molecule-1* KIM-1) i cystatyna C. Szybki postęp w wykrywaniu coraz to nowszych wskaźników stwarza potrzebę ich systematycznej oceny istotności klinicznej, niezawodności i przydatności [24].

Multi-omika jest podejściem polegającym na jednoczesnej analizie wielu typów danych biologicznych, w tym genów, białek czy metabolitów w celu dokładniejszego zrozumienia mechanizmu schorzenia i efektywniejszego wykrycia jej wczesnego etapu [26].

Zastosowanie AI do analizy nowoczesnych biomarkerów, oznaczanych zarówno z krwi, jak i z moczu oraz integracja danych genomicznych, proteomicznych i metabolicznych w postaci multi-omiki, potencjalnie może wypełnić lukę stworzoną przez uczestniczące obecnie w praktyce klinicznej tradycyjne markery, stanowiąc możliwą alternatywę wczesnego wykrycia CKD. Dodatkowo, EHR wspomagane sztuczną inteligencją mogą umożliwić automatyczną identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, co mogłoby pozwolić na wcześniejszą interwencję [5, 26].

Algorytm ML stwarza możliwość wykrycia zależności nieliniowych, trudnych do zauważenia przy zastosowaniu metod klasycznej analizy statystycznej zachodzących pomiędzy nowoczesnymi biomarkerami, a wczesnym etapem uszkodzenia nerek, co mogłoby umożliwić częściowe przekształcenie diagnostyki

CKD z biernego reagowania na objawy, ku aktywnemu przewidywaniu ich wystąpienia [5, 7, 27].

Diagnostyka powikłań CKD z zastosowaniem AI

Istotnym powikłaniem przewlekłej choroby nerek są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, często rozwijające się w sposób dyskretny w początkowych fazach choroby. Zastosowanie wspomaganej przez AI analizy biomarkerów, do których zalicza się poziom czynnika wzrostu fibroblastów 23, parathormonu, fosforanów, wapnia, czy 1,25-dihydroksywitaminy D umożliwiają zauważenie subtelnych zmian homeostazy mineralnej jeszcze zanim nastąpi widoczny spadek eGFR [28].

Algorytm ML z zastosowaniem uczenia nadzorowanego może poprawić trafność oceny zaburzeń mineralnych kości, co otwiera nowe możliwości dla wcześniejszego rozpoznania. Szybsza interwencja terapeutyczna może potencjalnie wiązać się z precyzyjniejszym określeniem ciężkości powikłań kostnych oraz ryzyka złamania u pacjentów z CKD [27-28].

WSPARCIE PREDYKCJI PROGRESJI CKD ZA POMOCĄ AI

Kolejnym wyzwaniem stawianym przed nowoczesną nefrologią staje się wczesna i precyzyjna identyfikacja pacjentów obarczonych ryzykiem gwałtownej progresji przewlekłej choroby nerek. Tradycyjne modele prognostyczne mogą okazać się niewystarczające, aby sprostać tym celom, zwłaszcza jeśli weźmiemy pod uwagę wielochorobowość części pacjentów, dynamikę przebiegu CKD czy niespecyficzność markerów laboratoryjnych [8].

Rozwój AI, w szczególności ML pozwala na stworzenie dokładniejszych i wielokierunkowych modeli predykcyjnych, umożliwiających analizę dużych zbiorów danych pochodzących z EHR, danych laboratoryjnych czy obrazowych oraz zauważenie nieliniowych powiązań, trudnych do przeanalizowania za pomocą metod klasycznych [19, 29].

Publikowane przeglądy i metaanalizy wskazują na coraz wyższą skuteczność algorytmów ML pod względem prognozowania postępu choroby, ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end stage renal disease* ESRD) oraz powikłań [19, 29, 30].

W dalszej części omówiono typy modeli z oceną ich skuteczności i porównaniem z metodami klasycznymi, a także rolę sztucznej inteligencji w stratyfikacji ryzyka.

Modele ML wykorzystywane w ocenie ryzyka progresji CKD

W ostatnich latach powstało wiele modeli predykcyjnych wspomagających identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka progresji choroby. Wśród najczęściej wspomnianych i stosowanych można przytoczyć:

- XGBoost (ang. *extreme gradient boosting*) wykorzystywany do analizy bazy danych z EHR, aby na ich podstawie ocenić ryzyko i czas nastąpienia kolejnych, bardziej zaawansowanych etapów przewlekłej choroby nerek [29, 31].
- LSTM (ang. *long short-term memory*) przydatny w przewidywaniu tempa pogorszenia funkcji nerek na podstawie eGFR i długotrwałym monitorowaniu pacjentów [32, 33].
- Las losowy (ang. *random forest* RF) istotny w identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka szybkiej progresji do etapu ESRD, z wyjątkowo szybkim spadkiem eGFR [34].
- ANN zastosowane celem znalezienia wieloliniowych korelacji między zróżnicowanymi danymi klinicznymi i diagnostycznymi. [7, 35].

Konkretne modele oparte na ML w wybranych kohortach są w stanie osiągnąć pole pod krzywą (ang. *area under the curve* AUC) nawet na poziomie 0,9. Bazują na danych zaczerpniętych z EHR obejmujących podstawowe dane kliniczne, jak wiek, płeć czy BMI pacjenta, pomiary poziomu kreatyniny, eGFR, ciśnienia tętniczego oraz obecność wielochorobowości pacjenta z CKD. Porównanie skuteczności przykładowych algorytmów przedstawiono w tabeli 1 [31-35].

Tabela 1. Porównanie skuteczności modeli ML w predykcji progresji CKD
[opracowanie własne], [31, 32, 34, 35]

Autorzy	Kraj i data publikacji	Algorytm	Liczebność próby	Charakterystyka kohorty	Skuteczność modelu (AUC)
Xiao et al. [31]	Chiny, 2019	XGBoost, RF	551 pacjentów w próbie badawczej	pacjenci z CKD, z oddziału nefrologii z rejestru szpitala uniwersyteckiego	XGBoost: 0,87, RF: 0,85

Zhu et al. [32]	USA, 2023	LSTM, RF	1968 pacjentów	pacjenci z CKD, dane sekwencyjne z EHR	LSTM: 0,96, RF: 0,94
Inaguma et al. [34]	Japonia, 2022	RF	5657 pacjentów	pacjenci z CKD, dane retrospektywne z rejestru szpitala klinicznego	0,69 - 0,79
Li et al. [35]	Chiny, 2020	ANN	1952 pacjentów	dorośli pacjenci z CKD, dane retrospektywne z rejestru szpitala klinicznego	brak danych

Porównywane badania cechują się heterogenicznością zastosowanych algorytmów, liczebności i charakterystyki kohort, jak również sposobu przedstawienia wyników. Bezpośrednie porównanie jest także utrudnione ze względu na różnice w zakresie danych (brak jednolitych danych AUC) oraz źródłach (różny zakres retrospektywności). Wszystkie te czynniki podkreślają konieczność dalszej walidacji modeli ML w różnych populacjach oraz standaryzacji metod oceny skuteczności w badaniach nad zastosowaniem AI w nefrologii.

Modele statystyczne a systemy AI

Zestawienie cech metod klasycznych oraz sztucznej inteligencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Porównanie cech modeli w predykcji progresji CKD [opracowanie własne], [15, 30, 36]

Cecha	Klasyczny model statystyczny	AI/ML
Główne metody	regresja logistyczna, model Coxa	XGBoost, LSTM, RF, ANN
Sposób analizy	liniowy, pozbawiony interakcji	brak założeń analizy
Liczba zmiennych	ograniczona, dane wielowymiarowe sprawiają trudność	duża, heterogeniczna
Wykrywanie interakcji	ograniczone	rozwinięte
AUC	<0,80	do 0,90 w wybranych modelach
Zastosowanie danych EHR	ograniczone	integracja wielu typów
Interpretowalność wyników	intuicyjna, wysoka	zmienna
Wymagania sprzętowe	niskie	wysokie, szczególnie dla DL
Praktyka kliniczna	łatwość wdrożenia	wymagana walidacja

Personalizacja terapii CKD z zastosowaniem AI

Stratyfikacja ryzyka charakteryzuje się podziałem pacjentów na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Jest istotna dla ustalania intensywności monitorowania i leczenia danego pacjenta [37].

Potencjał AI w personalizacji leczenia w CKD wiąże się z możliwością wczesnej identyfikacji podwyższonego ryzyka przez odpowiednie dopasowanie częstotliwości badań kontrolnych i zindywidualizowane decyzje terapeutyczne podejmowane na podstawie wieloliniowych analiz dostępnych danych.

System wspomagania decyzji klinicznej (clinical decision support system CDSS) zestawiony z algorytmem predykcyjnym może być w stanie sugerować działania dostosowane do konkretnych potrzeb danego pacjenta, czyli jeszcze efektywniej personalizować proces diagnostyczno-terapeutyczny [38, 39].

AI W PRAKTYCE KLINICZNEJ W NEFROLOGII

Systemy wspomagania decyzji klinicznych w nefrologii

Nowoczesne systemy CDSS współpracujące z AI, jak już zostało wielokrotnie wspomniane, potrafią analizować wiele rodzajów danych z różnych źródeł jednocześnie i na tej podstawie stworzyć zindywidualizowane rekomendacje kliniczne [38].

Skupiając się na przewlekłej chorobie nerek, zastosowanie CDSS wydaje się obiecujące w:

- predykcji progresji CKD i określaniu ryzyka ESRD,
- określeniu optymalnej częstotliwości przeprowadzania badań laboratoryjnych czy też obrazowych oraz wizyt kontrolnych pacjenta,
- ustaleniu etapu, kiedy niezbędna dla pacjenta staje się opieka specjalistyczna,
- analizie farmakoterapii pacjenta pod kątem bezpieczeństwa dla funkcji nerek,
- integracji danych biomarkerowych i omicznych w celu określenia ryzyka powikłań.

W najbliższych latach CDSS wspomagane ML i DL mogą odegrać istotną rolę w bardziej indywidualnym dostosowywaniu terapii pod konkretne potrzeby pacjenta, na podstawie dogłębnej analizy EHR oraz predykcji przebiegu choroby, a nie uśrednionych populacyjnie wytycznych [30, 33, 40].

Przykład wdrożenia systemu Doctor K oraz walidacji systemu wizualnego TrajVis

System “Doctor K” opracowany w ostatnim czasie w Japonii jest jednym z przykładów zastosowania AI we wczesnej diagnostyce i predykcji progresji przewlekłej choroby nerek. Program wykorzystuje podstawowe dane EHR: wiek, płeć, BMI, ciśnienie tętnicze, stężenie kreatyniny, poziom albuminurii, cholesterolu LDL oraz wcześniejszą historię leczenia danego pacjenta.

System stworzono z myślą o pomocy w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie w ośrodkach świadczących podstawową opiekę zdrowotną. Głównym celem nie była dokładnie predykcja progresji CKD, a możliwość wczesnego skierowania pacjenta do specjalisty i wdrożenia profilaktyki (diagram 1.).

W badaniach testowych Doctor K uzyskał zadowalające dla autorów wyniki predykcyjne w analizowanej grupie badawczej, co skłoniło jego twórców do uwzględnienia systemu podczas prac nad wytycznymi Japońskiego Towarzystwa Nefrologicznego [41].

Kolejnym innowacyjnym narzędziem w fazie testów i walidacji, mającym za zadanie uprościć pracę nefrologów jest system CDSS „TrajVis”. Autorzy widzą dla niego przyszłość w wizualizacji etapów rozwoju CKD na podstawie analizy danych z EHR i równoczesnym przedstawianiu ich jako czytelne wnioski kliniczne.

Program przeszedł ocenę wybranej grupy nefrologów i analityków, którzy wyrazili zgodną opinię na temat przydatności systemu we wspieraniu szybkiego streszczenia profilu danych pacjenta, ustaleniu indywidualnych czynników ryzyka progresji oraz symulacji możliwych scenariuszy rozwoju choroby [42, 43].

TrajVis może pomóc w zmniejszeniu nieufności do stosowania AI w nękach medycznych, działając jako pomost między niejasnymi dla większości klinicystów sposobami działania modeli ML a zastosowaniem ich w praktyce, przyspieszając ich codzienne zastosowanie w nefrologii [38, 43].

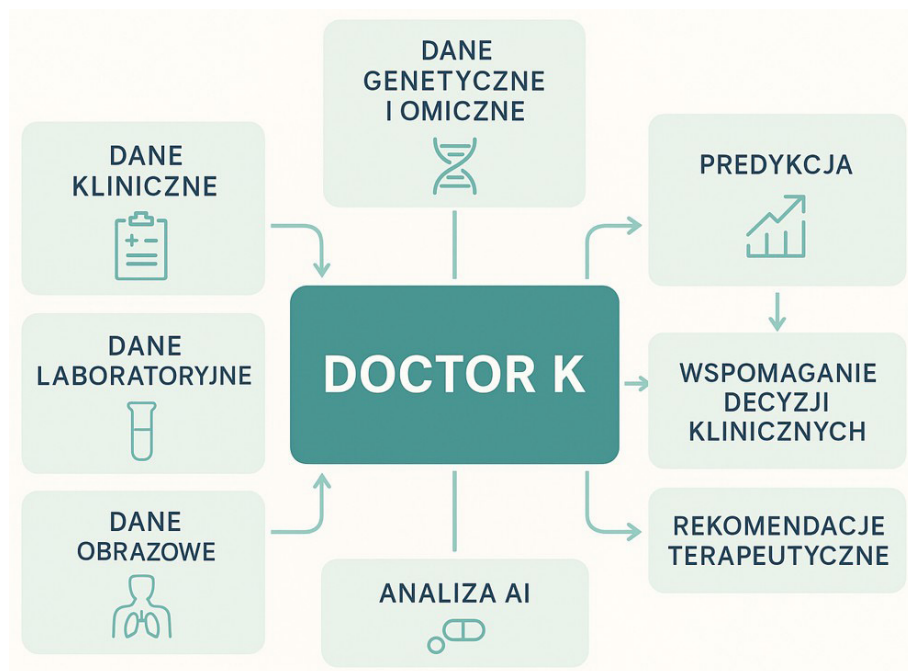


Diagram 1. Na diagramie przedstawiono schemat działania systemu Doctor K [opracowanie własne], [41,42]

OBECNE OGRANICZENIA I PERSPEKTYWA ROZWOJU AI W NEFROLOGII

Ograniczenia modeli AI w jakości danych i interpretowalności

Mimo szerokich możliwości oferowanych przez AI w dziedzinie nefrologii, polega ona na danych, dzięki którym może się uczyć. Te zaś, zawarte w EHR mogą być niepełne i niespójne, co wiąże się z ryzykiem dokonania błędnej analizy. Na chwilę obecną brakuje także standaryzacji sposobu kodowania czy formatowania i wpisywania informacji o pacjencie, co także może prowadzić do nieścisłości [7, 8, 15].

Niska jakość danych skutkuje błędną predykcją i zmniejszeniem wydajności modelu w innych warunkach. Uczenie modelu na podstawie zbyt małej liczby danych może stwarzać trudności diagnostyczne po przeniesieniu w inne warunki demograficzne, epidemiologiczne czy inną strukturę organizacji ochrony zdrowia [44].

Kolejny problem stwarza nieznamość podstawowych zasad działania sztucznej inteligencji wśród części środowiska medycznego. Szczególnie częste wydaje się to w modelach DL, w których system, mimo podjęcia prawidłowych działań nie uzyskuje zaufania klinicysty ze względu na trudne do wyjaśnienia uzasadnienie podjętych przez siebie działań. Ta sytuacja stanowi istotną przeszkodę we wdrażaniu AI w praktyce [8].

Obecnie brak także klarownych regulacji dotyczących osoby lub funkcji ponoszącej odpowiedzialność w przypadku błędnej diagnozy lub decyzji terapeutycznej podjętej przez AI [45].

Ważnym ograniczeniem są także koszty i dostępność zaawansowanych technologii. Wdrożenie AI jest związane z posiadaniem odpowiedniego sprzętu, specjalistycznym przeszkoleniem personelu i integracją z systemem już istniejącym. Dla wielu placówek, czy nawet krajów może to stanowić barierę nie do przekroczenia [7].

Perspektywy rozwoju w multi-omice i personalizacji terapii

Dalszy rozwój AI w nefrologii może zawrzeć się w udoskonalaniu wielowymiarowej analizy, czego przykładem jest multi-omika, dziedzina łącząca dane genomowe, transkryptomowe, proteomiczne, metaboliczne oraz mikrobiomowe. Korzyścią będzie lepsze zrozumienie złożonych mechanizmów stanowiących molekularną podstawę rozwoju przewlekłej choroby nerek [5, 7, 15].

Niektóre systemy łączące dane omiczne i kliniczne osiągnęły wysoką skuteczność predykcyjną w wybranych badaniach, z AUC sięgającym 0,90, dzięki czemu stanowią dobry grunt dla stworzenia spersonalizowanych planów terapeutycznych [7, 30].

Dalsze rozwijanie multi-omiki i AI może wiązać się także z korektą obecnej klasyfikacji CKD, uwzględniając nowe fenotypy kliniczno-molekularne, co daje perspektywę zmiany aktualnych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych [15].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przewlekła choroba nerek jest działem nefrologii o rosnącym znaczeniu epidemiologicznym i społecznym. Skryty przebieg, ograniczenia klasycznych metod diagnostycznych opóźniają postawienie prawidłowej diagnozy i wdrożenia leczenia, co może wiązać się ze znaczącym spadkiem jego skuteczności [5, 8].

Dynamika rozwoju AI, w tym ML i DL stawia rozwiązania dla aktualnych problemów diagnostycznych, pozwalając na wcześniejszy początek diagnozy, odpowiednią predykcję progresji oraz personalizację leczenia [7, 15, 19].

Na podstawie przeglądu prac z ostatnich lat, można utworzyć następujące wnioski:

- AI dzięki analizie danych obrazowych i nowoczesnych biomarkerów może pozwolić w przyszłości na wcześniejsze wykrycie CKD, wyprzedzając spadek czynności naczyniowej [20, 21, 42].
- Wybrane modele ML wykazują wysoką wartość predykcyjną, osiągając AUC nawet 0,85-0,90, w ocenianiu predykcji progresji, rozwoju wielochorobowości, ESRD i zgonu [19, 29, 30, 33].
- CDSS mogą być w przyszłości przydatnym narzędziem w pracy lekarza pod względem określenia częstotliwości badań, identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka oraz wskazania momentu, gdy specjalistyczna opieka staje się niezbędna [8]. Przykładem jest japoński model Doctor K, stworzony z myślą o przydatności w podstawowej opiece zdrowotnej oraz system TrajVis ułatwiający stosowanie AI w praktyce klinicysty [38, 42, 43].
- Integracja danych multi-omicznych i klinicznych z pomocą AI może potencjalnie zaowocować rozpoznaniem nowych fenotypów CKD i stworzeniem spersonalizowanych algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych [5, 7, 15, 30].

Bazując na najnowszych doniesieniach, AI w przyszłości może uzupełnić tradycyjne metody kliniczne, a w niektórych aspektach potencjalnie oferować przewagę, dokładniej w obszarze predykcji, wieloliniowej analizy i integracji danych, na co wskazują metaanalizy wykazujące AUC sięgające 0,90 w wybranych modelach ML (XGBoost, LSTM) [6, 7, 15, 19, 29, 30, 32]. Równocześnie niezbędne pozostają prace nad walidacją modeli w różnych populacjach, poprawą interpretowalności, transparentności i bezpieczeństwa wdrożeniowego [15, 29].

REFERENCJE

1. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Journal of the American Medical Association: JAMA*. 2019;322(13):1294-1304.
3. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17088.
4. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252.
5. Alobaidi S. Emerging Biomarkers and Advanced Diagnostics in Chronic Kidney Disease: Early Detection Through Multi-Omics and AI. *Diagnostics*. 2025;15(10):1225.
6. Loftus TJ, Shickel B, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Artificial intelligence-enabled decision support in nephrology. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(7):452-465.
7. Pan Q, Tong M. Artificial intelligence in predicting chronic kidney disease prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. 2024;46(2):2435483.
8. Sanmarchi F, Fanconi C, Golinelli D, et al. Predict, diagnose, and treat chronic kidney disease with machine learning: a systematic literature review. *Journal of Nephrology*. 2023;36(4):1101-1117.
9. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4S):117-314.
10. Canki E, Kho E, Hoenderop JGJ. Urinary biomarkers in kidney disease. *Clinical Chimica Acta*. 2024;555:117798.
11. Tang KW, Toh QC, Teo BW. Normalisation of urinary biomarkers to creatinine for clinical practice and research - when and why. *Singapore Medical Journal*. 2015;56(1):7-10.
12. Yan Z, Wang G, Shi X. Advances in the Progression and Prognosis Biomarkers of Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:785375.
13. Carter JL, Parker CT, Stevens PE, et al. Biological Variation of Plasma and Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Chemistry*. 2016;62(6):876-883.

14. Chaudhuri S, Long A, Zhang H, et al. Artificial intelligence enabled applications in kidney disease. *Seminars in Dialysis*. 2021;34(1):5-16.
15. Delrue C, De Bruyne S, Speeckaert MM. Application of Machine Learning in Chronic Kidney Disease: Current Status and Future Prospects. *Biomedicines*. 2024;12(3):568.
16. Ting Sim JZ, Fong QW, Huang W, Tan CH. Machine learning in medicine: what clinicians should know. *Singapore Medical Journal*. 2023;64(2):91-97.
17. Li Q, Fan QL, Han QX, et al. Machine learning in nephrology: scratching the surface. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(6):687-698.
18. Jiang J, Chan L, Nadkarni GN. The promise of artificial intelligence for kidney pathophysiology. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2022;31(4):380-386.
19. Gulamali FF, Sawant AS, Nadkarni GN. Machine learning for risk stratification in kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2022;31(6):548-552.
20. Zhao D, Wang W, Tang T, Zhang YY, Yu C. Current progress in artificial intelligence-assisted medical image analysis for chronic kidney disease: A literature review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2023;21:3315-3326.
21. Fleig S, Magnuska ZA, Koczera P, et al. Advanced ultrasound methods to improve chronic kidney disease diagnosis. *NPJ Imaging*. 2024;2(1):22.
22. Amiri S, Akbarabadi M, Abdolali F, et al. Radiomics analysis on CT images for prediction of radiation-induced kidney damage by machine learning models. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;133:104409.
23. Ishikawa M, Inoue T, Kozawa E, et al. Framework for estimating renal function using magnetic resonance imaging. *Journal of Medical Imaging*. 2022;9(2):024501.
24. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(4):548.
25. Kuo CC, Chang CM, Liu KT, et al. Automation of the kidney function prediction and classification through ultrasound-based kidney imaging using deep learning. *NPJ Digital Medicine*. 2019;2:29.

26. Papadopoulos T, Krochmal M, Cisek K, et al. Omics databases on kidney disease: where they can be found and how to benefit from them. *Clinical Kidney Journal*. 2016;9(3):343-352.
27. Lederer ED, Sobh MM, Brier ME, Gaweda AE. Application of artificial intelligence to chronic kidney disease mineral bone disorder. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(6):143.
28. Gaweda AE, McBride DE, Lederer ED, Brier ME. Development of a quantitative systems pharmacology model of chronic kidney disease: metabolic bone disorder. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2021;320(2):203-211.
29. Khalid F, Alsadoun L, Khilji F, et al. Predicting the Progression of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review of Artificial Intelligence and Machine Learning Approaches. *Cureus*. 2024;16(5):60145.
30. Simeri A, Pezzi G, Arena R, et al. Artificial intelligence in chronic kidney diseases: methodology and potential applications. *International Urology and Nephrology*. 2025;57(1):159-168.
31. Xiao J, Ding R, Xu X, et al. Comparison and development of machine learning tools in the prediction of chronic kidney disease progression. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):119.
32. Zhu Y, Bi D, Saunders M, Ji Y. Prediction of chronic kidney disease progression using recurrent neural network and electronic health records. *Scientific Reports*. 2023;13(1):22091.
33. Lei N, Zhang X, Wei M, et al. Machine learning algorithms' accuracy in predicting kidney disease progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2022;22(1):205.
34. Inaguma D, Hayashi H, Yanagiya R, et al. Development of a machine learning-based prediction model for extremely rapid decline in estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a retrospective cohort study using a large data set from a hospital in Japan. *BMJ Open*. 2022;12(6):58833.
35. Li N, Huang H, Qian HZ, et al. Improving accuracy of estimating glomerular filtration rate using artificial neural network: model development and validation. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):120.

36. Ravizza S, Huschto T, Adamov A, et al. Predicting the early risk of chronic kidney disease in patients with diabetes using real-world data. *Nature Medicine*. 2019;25(1):57-59.
37. Ferguson T, Ravani P, Sood MM, et al. Development and External Validation of a Machine Learning Model for Progression of CKD. *Kidney International Reports*. 2022;7(8):1772-1781.
38. Sabanayagam C, Banu R, Lim C, et al. Artificial intelligence in chronic kidney disease management: a scoping review. *Theranostics*. 2025;15(10):4566-4578.
39. Xie G, Chen T, Li Y, et al. Artificial Intelligence in Nephrology: How Can Artificial Intelligence Augment Nephrologists' Intelligence? *Kidney Diseases*. 2020;6(1):1-6.
40. Liu P, Sawhney S, Heide-Jørgensen U, et al. Predicting the risks of kidney failure and death in adults with moderate to severe chronic kidney disease: multinational, longitudinal, population based, cohort study. *BMJ*. 2024;385:78063.
41. Kanda E. Development of Artificial Intelligence Systems for Chronic Kidney Disease. *JMA Journal*. 2025;8(1):48-56.
42. Liang X, Du M, Chen Z. artificial intelligence-aided ultrasound in renal diseases: a systematic review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2023;13(6):3988-4001.
43. Li Z, Liu X, Tang Z, et al. TrajVis: a visual clinical decision support system to translate artificial intelligence trajectory models in the precision management of chronic kidney disease. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2024;31(11):2474-2485.
44. Gianfrancesco MA, Tamang S, Yazdany J, Schmajuk G. Potential Biases in Machine Learning Algorithms Using Electronic Health Record Data. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(11):1544-1547.
45. Smith H, Birchley G, Ives J. Artificial intelligence in clinical decision-making: Rethinking personal moral responsibility. *Bioethics*. 2024;38(1):78-86.

BIODRUK 3D W CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ

**Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos, Zuzanna Kolanko,
Aleksandra Kotapka, Adam Iwanicki**

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

Abstrakt: Druk 3D odgrywa istotną rolę w rozwoju nowoczesnych technologii medycznych, znajdując zastosowanie m.in. w chirurgii szczękowo-twarzowej. Rozwój biodruku 3D umożliwił precyzyjne odwzorowanie struktur biologicznych przy użyciu technik atramentowych, laserowych i mikroekstruzyjnych. Wybór metody zależy od rodzaju materiału i specyfiki planowanej aplikacji. Zastosowanie biotuszy, ceramiki oraz polimerów naturalnych i syntetycznych pozwala na wytwarzanie rusztowań wspierających regenerację tkanek. Szczególną uwagę zwraca się na możliwość odtworzenia struktur stawu skroniowo-żuchwowego oraz rekonstrukcji ubytków żuchwy. Indywidualizowane implanty drukowane w 3D zapewniają lepsze dopasowanie anatomiczne i funkcjonalne, niż tradycyjne rozwiązania. Pomimo wysokiego potencjału klinicznego, technologia ta wiąże się z wyzwaniami dotyczącymi regulacji prawnych, bezpieczeństwa i dostępności. Dalszy rozwój wymaga interdyscyplinarnej współpracy i intensyfikacji badań.

Słowa kluczowe: biodruk 3D, chirurgia szczękowo-twarzowa, regeneracja tkanek

Abstract: 3D printing has become a pivotal technology in modern medicine, with significant applications in maxillofacial surgery. Advances in bioprinting have enabled the fabrication of complex biological structures using inkjet, laser-based, and microextrusion techniques. The selection of an appropriate method depends on the material type and the specific clinical application. Bioinks, ceramics, and both natural and synthetic polymers are used to produce scaffolds that support tissue regeneration. Particular attention is given to the reconstruction of the temporomandibular joint, including the articular disc and mandibular condyle, as well as mandibular bone defects. Patient-specific implants created via 3D printing offer improved anatomical and functional integration compared to conventional approaches. Despite its high therapeutic potential, bioprinting remains associated with challenges related to regulatory standards, clinical safety, and accessibility. Further development requires interdisciplinary collaboration and ongoing research.

Keywords: bioprinting 3D, maxillofacial surgery, tissue regeneration

WSTĘP

Pojawienie się druku trójwymiarowego (3D) zapoczątkowało globalną rewolucję przemysłową, wzbudzając szerokie zainteresowanie mediów oraz społeczeństwa. Choć początkowo technologię tę wykorzystywano głównie w motoryzacji, produkcji opakowań i architekturze, jej dynamiczny rozwój otworzył nowe możliwości w medycynie. Bioprinting po raz pierwszy zaprezentowano w 1988 roku, gdy Klebe użył standardowej drukarki atramentowej Hewlett-Packard (HP) do nanoszenia komórek z wykorzystaniem technologii cytoscribingu. Dopiero jednak w 2003 roku, po modyfikacji standardowego urządzenia HP, Wilson i Boland skonstruowali pierwszą biodrukarkę atramentową. W 2004 roku powstała natomiast trójwymiarowa tkanka złożona wyłącznie z komórek, niewymagająca dodatkowego rusztowania. Obecnie biodrukowanie stwarza perspektywę tworzenia tkanek i narządów dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta, wiernie odwzorowujących cechy anatomiczne i funkcjonalne tkanek naturalnych. Proces ten wykorzystuje komórki autologiczne, co znacząco zwiększa zgodność biologiczną i skuteczność przeszczepów [1, 2]. Jedną z kluczowych zalet druku 3D jest możliwość precyzyjnego odwzorowania złożonych struktur oraz tworzenia elementów indywidualnie dopasowanych do potrzeb klinicznych. Rozwiązania te zapewniają projektantom i chirurgom niespotykaną dotąd swobodę w opracowywaniu innowacyjnych rozwiązań w różnych dziedzinach medycyny. Chirurgia szczękowo-twarzowa, obejmująca diagnostykę i leczenie schorzeń jamy ustnej, szczęki, twarzy oraz powiązanych struktur, w ostatnich latach znacząco skorzystała na rozwoju technologii druku 3D. Zastosowanie tej technologii umożliwia projektowanie nowoczesnych narzędzi chirurgicznych, takich jak spersonalizowane implanty, prowadnice operacyjne, szyny, modele kostne oraz rusztowania wspomagające regenerację tkanek [3]. Przeszczepy kostne, uznawane za złoty standard w rekonstrukcyjnej chirurgii tkanek twardych, są powszechnie stosowane w odbudowie rozległych ubytków żuchwy. Jednak okolica środkowej części twarzy, ze względu na obecność delikatnych struktur i złożoną architekturę kostną, stanowi istotne wyzwanie dla metod klasycznych. Technologia druku 3D umożliwia wytwarzanie rusztowań z różnych biomateriałów, wiernie odwzorowujących kształt, rozmiar i objętość ubytku, minimalizując zależność od umiejętności manualnych chirurga. Zastosowanie takich rozwiązań może przyczynić się do poprawy wyników leczenia, zwiększenia satysfakcji pacjentów oraz poprawy ich jakości życia [4].

TECHNIKI BIODRUKOWANIA TRÓJWYMIAROWEGO

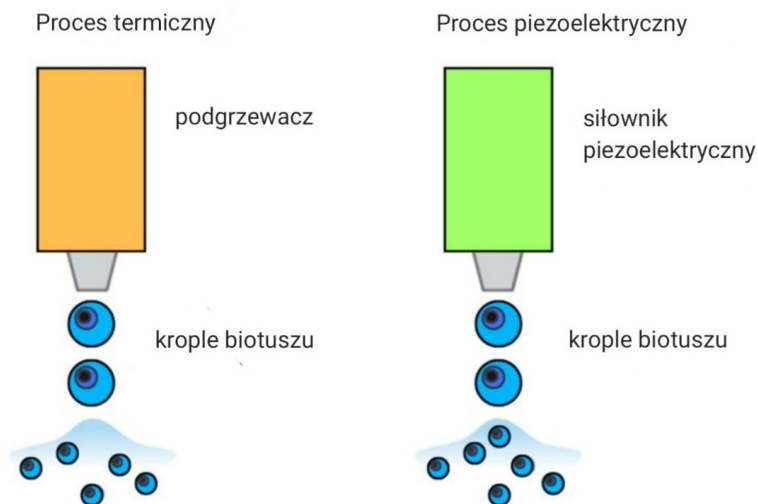
Koncepcja trójwymiarowego druku biologicznego, znana również jako produkcja addytywna, została po raz pierwszy zaproponowana przez Mironova i współpracowników w 2003 roku. Jest to nowa generacja technologii wywodząca się z druku 3D. Początkowo stosowana w przemyśle, metoda ta polega na nakładaniu materiału warstwa po warstwie w procesie fotochemicznym, co umożliwia tworzenie trwałych struktur przestrzennych. Największą zaletą tej technologii jest precyzyjne rozmieszczanie biomateriałów w kolejnych warstwach, co pozwala na pełną kontrolę nad strukturą i porowatością rusztowania biologicznego, a także nad rozmieszczeniem komórek, czynników bioaktywnych i mikrośrodowiska. Wybór odpowiedniej technologii biodruku 3D zależy od takich czynników, jak rozdzielczość powierzchni, przeżywalność komórek oraz właściwości biomateriałów. Kluczowe jest stworzenie środowiska umożliwiającego komórkom aklimatyzację i przeżycie w systemie drukowania. W praktyce stosuje się trzy główne metody biodruku 3D: atramentową, laserową i mikroekstrudycyjną [5, 6]. W ostatnich latach technologia biodruku 3D dynamicznie rozwija się w inżynierii tkanek jamy ustnej oraz leczeniu stomatologicznym. Znacząco przyczyniła się do regeneracji tkanek i narządów jamy ustnej, umożliwiając tworzenie spersonalizowanych wyrobów medycznych o precyzyjnych trójwymiarowych strukturach. Mimo dotychczasowych osiągnięć biodruk 3D nadal pozostaje w fazie intensywnego rozwoju, zwłaszcza w branży stomatologicznej. Jego ogromny potencjał i obiecujące perspektywy sprawiają, że odgrywa kluczową rolę w tworzeniu nowoczesnych, spersonalizowanych metod leczenia stomatologicznego [5].

Druk atramentowy

Druk atramentowy to bezdotykowa technika, która precyzyjnie dostarcza kontrolowaną ilość płynnego roztworu na określone miejsce. Proces ten wykorzystuje siłę termiczną lub akustyczną do wyrzucania kropli na podłoże. W jego skład wchodzi dysze atramentowe termiczne, piezoelektryczne i elektrostatyczne, umożliwiające drukowanie komórek oraz rusztowań tkankowych [6]. Technologia ta, znana również jako drukowanie typu „drop-on-demand”, polega na przechowywaniu bioatramentu w komorze nad dyszą, gdzie pod wpływem zmian ciśnienia i temperatury dochodzi do jego stopniowego wyrzucania na platformę poniżej. W komorze drukarki generowana jest fala akustyczna za pomocą siłownika piezoelektrycznego, co prowadzi do zmiany objętości i wielkości wyrzucanych

kropli bioatramentu [7]. Modalność druku atramentowego wymaga stosowania bioatramentu o niskiej lepkości, co utrudnia drukowanie skomplikowanych struktur 3D o odpowiedniej sztywności. Dlatego metoda ta sprawdza się w przypadku delikatnych tkanek niewymagających dużej wytrzymałości, takich jak mięśnie, więzadła, naczynia krwionośne czy chrząstka nosa i ucha. W celu zwiększenia stabilności strukturalnej można zastosować biopapier nasączony roztworem chlorku wapnia, który indukuje sztywność. Dodatkowo, przed wszczepieniem przeszczepu, struktury mogą dojrzewać w bioreaktorze [8]. Materiał bioatramentu używany w tej technologii musi być wystarczająco lepki, aby zapobiec zatykaniu dyszy, a jednocześnie na tyle sztywny, by wytrzymać różne obciążenia mechaniczne. Jednym ze sposobów osiągnięcia tego efektu jest opóźnienie polimeryzacji bioatramentu do momentu jego naniesienia, co jednak może negatywnie wpływać na precyzję konstrukcji. Alternatywnie można zastosować bioatrament o właściwościach ścinania, np. zawierający żelatynę lub kolagen [4].

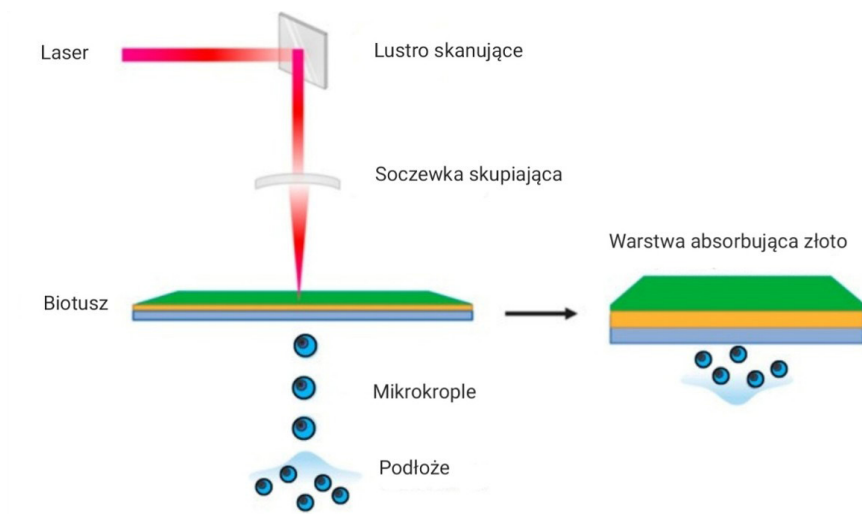
Choć technologia druku atramentowego pozwala na drukowanie komórek kostnych, nie jest preferowaną metodą w rekonstrukcji żuchwy, szczególnie w przypadku kości. Siły związane z żuciem oraz kurczenie się tkanek miękkich twarzy stanowią istotne wyzwania dla uzyskania trwałego efektu. Druk atramentowy może być jednak stosowany w ograniczonym zakresie do biodrukowania tkanek miękkich otaczających kość żuchwy [8]. Główne zalety tej technologii to szybkość drukowania, niski koszt oraz możliwość kapsułkowania komórek w drukowanym materiale [9].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono drukowanie biologiczne atramentowe [10]

Druk wspomagany laserowo

Choć technologia druku laserowego jest stosowana rzadziej, wywodząca się z technologii LIFT metoda biodruku wspomaganego laserowo (*ang. laser-assisted bioprinting technology LAB*) staje się obiecującym rozwiązaniem w inżynierii tkankowej. Charakteryzuje się znacznymi zaletami w biodruku, zwłaszcza pod względem precyzji i kompatybilności z różnymi materiałami [9]. System LAB składa się z czterech głównych elementów: impulsowego źródła lasera, narzędzia do jego ogniskowania, metalowej taśmy pochłaniającej energię oraz podłoża odbiorczego. W tej technologii impulsowy laser kieruje wiązkę światła na metalową warstwę znajdującą się na tylnej stronie szklanej płytki krzemianowej, podgrzewając ją punktowo. Powoduje to szybkie odparowanie bioatramentu naniesionego na szkło i jego wyrzut na podłoże w postaci płynnych kropli. LAB wykorzystuje głównie lasery nanosekundowe o długościach fal w zakresie ultrafioletu lub bliskiego ultrafioletu, osiągając rozdzielczość na poziomie pikogramów [11]. W przeciwieństwie do drukarek atramentowych, biodrukarki laserowe nie posiadają dysz, co eliminuje bezpośredni kontakt bioatramentu z systemem drukującym i minimalizuje ryzyko jego zatykania. Dzięki temu są kompatybilne z szerokim zakresem materiałów, w tym o wysokiej lepkości (1–300 mPa·s), a także pozwalają na utrzymanie wysokiej przeżywalności komórek (powyżej 95%). Połączenie tych zalet oraz uzyskiwanie wydruków o wysokiej rozdzielczości sprawia, że LAB stanowi perspektywiczną technologię w inżynierii tkankowej [9]. Jednak metoda ta ma również swoje ograniczenia, takie jak skomplikowana kontrola systemu laserowego, długi czas druku, wysokie koszty oraz konieczność precyzyjnego przygotowania warstwy donora przed rozpoczęciem procesu. Ponadto istnieje ryzyko, że laser może powodować mutacje genetyczne w bioatramentach [5]. Dodatkowo wydrukowane struktury nie zapewniają wystarczającej wytrzymałości mechanicznej, aby sprostać obciążeniom funkcjonalnym w obrębie kości żuchwy. Dlatego LAB sprawdza się głównie w tworzeniu cienkowarstwowych struktur, które wymagają prostoty, precyzji i elastyczności. W rekonstrukcji złożonych tkanek żuchwy technologia ta znajduje zastosowanie przede wszystkim w biodruku błony śluzowej jamy ustnej i okostnej [8].

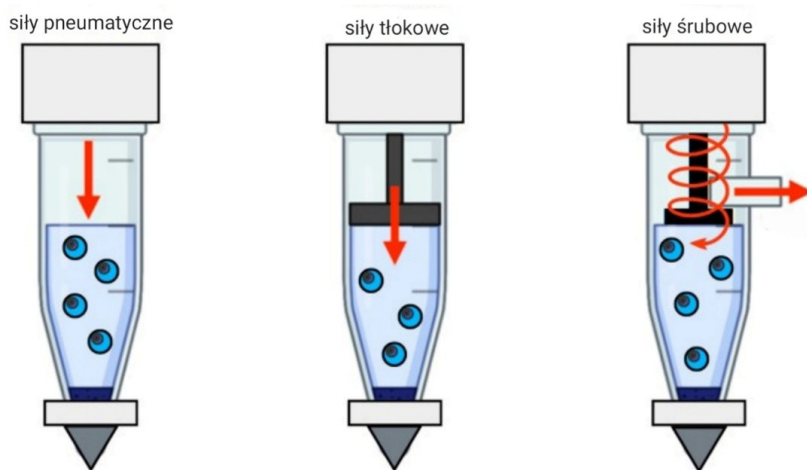


Rycina 2. Na rycinie przedstawiono drukowanie wspomagane laserowo [10]

Mikroekstruzja

Biodrukowanie metodą mikroekstruzji oparte jest na systemie ciśnieniowym, w którym bioatrament jest wyciskany przez dyszę na podłoże za pomocą ciśnienia pneumatycznego lub mechanicznego. Układ ten umożliwia nanoszenie ciągłych warstw bioatramentu, tworząc trójwymiarową strukturę. Po ekstruzji materiał ulega utwardzeniu poprzez różne mechanizmy, takie jak indukcja chemiczna, działanie wysokiej temperatury lub fotopolimeryzacja. Jednym z głównych problemów tej metody jest jednak ograniczona rozdzielczość wydruku [10]. Siły mechaniczne wykorzystywane do ekstruzji bioatramentu dzielą się na trzy główne kategorie: pneumatyczne, tłokowe oraz śrubowe. Hydrożele sprawdzają się najlepiej w pneumatycznym biodruku ekstruzyjnym, ponieważ pozwalają na utrzymanie kształtu włókien po ich wyciśnięciu. Systemy śrubowe umożliwiają drukowanie bioatramentów o wysokiej lepkości, co sprzyja tworzeniu stabilniejszych struktur tkankowych w technologii biodruku 3D [11]. Hydrożel stanowi główne medium dla komórek oraz bioaktywnych molekuł, które wspomagają migrację komórek kościotwórczych oraz unaczynienie wszczepionych ruszto- wań w rekonstrukcji żuchwy. Jednak pojedynczy hydrożel nie jest wystarczający w tego typu odbudowie, ponieważ nie zapewnia odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej. W związku z tym konieczne jest jednoczesne drukowanie dodatkowych biomateriałów wzmacniających strukturę. Ekstruzyjny biodruk 3D może

być dostosowany do drukowania tkanek złożonych dzięki zastosowaniu systemów o wielu wkładach, co czyni regenerację żuchwy bardziej dostępną i efektywną [8]. Główne zalety tej technologii to niski koszt, szybkie drukowanie oraz możliwość jednoczesnego użycia wielu materiałów w drukarkach wyposażonych w kilka dysz. Do jej wad należy jednak konieczność stosowania jedynie materiałów termoplastycznych oraz niemożność bezpośredniego osadzania żywych komórek w strukturze, ponieważ termoplasty wymagają temperatur powyżej 37°C, co mogłoby uszkodzić komórki [9].



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono druk metodą mikroekstruzji [10]

BIOMATERIAŁY W REKONSTRUKCJI KOŚCI CZASZKOWO-TWARZOWYCH

Funkcjonalna rekonstrukcja ubytków czaszkowo-twarzowych stanowi jedno z największych wyzwań w chirurgii tej okolicy, zwłaszcza w skomplikowanych przypadkach, takich jak rany pourazowe, kranioplastyka czy operacje onkologiczne. Pojawienie się biomateriałów otworzyło nowe możliwości jako alternatywa dla tradycyjnych przeszczepów autologicznych i allogenicznych, oferując potencjał do skutecznej regeneracji kości. Powszechnie uznaje się, że biomateriały można dostosowywać w taki sposób, aby regulowały mikrośrodowisko, w którym zachodzi proces tworzenia nowej kości. Oznacza to, że kontrolując skład, strukturę oraz właściwości biomateriałów, można wpływać na tempo regeneracji

i optymalizować proces formowania nowej tkanki kostnej. Biomateriały są wykorzystywane głównie jako biokompatybilne rusztowania, które umożliwiają migrację, proliferację oraz różnicowanie się komórek – zarówno tych naturalnie występujących w organizmie, jak i dostarczonych z zewnątrz – co wspomaga proces regeneracji kości. W rekonstrukcji kości czaszkowo-twarzowych stosuje się szeroką gamę biomateriałów [12]. Rusztowania kompozytowe stanowią skuteczne rozwiązanie, łącząc zalety wspomnianych tworzyw i niwelując ich ograniczenia. Dzięki temu można uzyskać struktury o zwiększonej wytrzymałości mechanicznej, lepszej bioaktywności oraz kontrolowanym tempie degradacji, co eliminuje wiele problemów charakterystycznych dla rusztowań wykonanych z pojedynczych materiałów.

Wśród surowców wykorzystywanych do biodrukowania rusztowań 3D w rekonstrukcji jamy ustnej i twarzoczaszki dominują ceramika i polimery. Połączenie bioaktywnych ceramik, takich jak fosforany wapnia i hydroksyapatyt, z polimerową matrycą poprawia osteokonduktywność i wspomaga proces regeneracji kości. Kolejnym przykładem zastosowania kompozytów jest wydrukowanie rusztowań 3D z mieszanki polikaprolaktonu i β -trójfosforanu wapnia oraz bioatramentu hydrożelowego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że wszczepienie takich rusztowań do dużych ubytków żuchwy u szczurów znacząco zwiększyło proces regeneracji kości [3].

Bioceramika w regeneracji tkanki kostnej

Urazy oraz utrata kości spowodowana infekcjami, nowotworami czy chorobami wrodzonymi stanowią jedno z największych wyzwań w chirurgii czaszkowo-twarzowej, ortopedii i chirurgii plastycznej. Ograniczona dostępność dawców, liczne komplikacje oraz wewnętrzne ograniczenia przeszczepów sprawiły, że coraz większe zainteresowanie budzi medycyna regeneracyjna. Dzięki nowoczesnym technologiom możliwe jest wytwarzanie struktur, które wiernie odwzorowują tkankę kostną. Dynamiczny rozwój technologii inżynierii tkankowej opartej na trójwymiarowych (3D) rusztowaniach z bioceramiki odegrał kluczową rolę w dążeniu do skutecznej regeneracji kości [13]. Bioceramiczne rusztowania, takie jak fosforany wapnia (*ang. calcium phosphates CaP*), węglany wapnia, siarczan wapnia, bioaktywne szkła oraz materiały kompozytowe łączące nieorganiczne składniki z biodegradowalnymi polimerami, należą do najbardziej obiecujących biomateriałów stosowanych w odbudowie tkanki kostnej. Tradycyjnie rusztowania bioceramiczne wytwarzano za pomocą metod takich jak pienienie gazowe,

ługowanie soli, liofilizacja czy metoda matryc polimerowych. Obecnie istnieje wiele dostępnych komercyjnie materiałów na bazie CaP, które różnią się fazami mineralnymi, strukturą krystaliczną oraz warunkami przetwarzania. Badania wykazały, że określona faza mineralna w biomateriałach CaP odgrywa kluczową rolę w osteogenezie – mniej krystaliczne fazy o niższej rozpuszczalności niż spiekane CaP wykazują lepsze właściwości biologiczne [12, 13].

Drukowanie 3D bioceramik stanowi jedno z największych wyzwań technologicznych ze względu na ich kruchość i wysoką temperaturę topnienia. Wciąż wymaga ono zaawansowanej optymalizacji i długotrwałych badań. Obecnie metody wytwarzania addytywnego bioceramik znajdują się na wczesnym etapie rozwoju, a jedynym obszarem, w którym udało się je wprowadzić do praktyki klinicznej, jest chirurgia rekonstrukcyjna szczękowo-twarzowa [14]. Nowym kierunkiem badań nad materiałami CaP jest ich zdolność do stymulowania nie tylko osteogenezy, ale również procesów naczyniotwórczych. Sukces regeneracji tkanki kostnej zależy bowiem od zapewnienia odpowiedniego unaczynienia. Innowacyjne metody wytwarzania rusztowań łączące materiały CaP z prefabrykowanymi naczyniami krwionośnymi i kapilarami mogą stanowić przełomowe rozwiązanie w przyszłości [12].

Polimery w inżynierii tkankowej

Polimery to organiczne związki chemiczne składające się z powtarzalnych jednostek zwanych monomerami, połączonych wiązaniami kowalencyjnymi i zbudowanych głównie z atomów węgla [4]. Pochodzą z odnawialnych źródeł biologicznych, takich jak rośliny, zwierzęta i mikroorganizmy. Wyróżniają się doskonałą biokompatybilnością, wszechstronnością chemiczną, nietoksycznością, bioresorbowalnością, bioaktywnością oraz kontrolowaną biodegradowalnością. Dzięki tym właściwościom znajdują coraz szersze zastosowanie w medycynie, m.in. w regeneracji kości, serca i wątroby, wspomaganie gojenia ran oraz systemach dostarczania leków [15]. Polimery dzieli się na naturalne i syntetyczne. Do naturalnych należą białka, takie jak jedwab, żelatyna czy kolagen, oraz polisacharydy, np. alginian, agarozę i chitozan. Polisacharydy charakteryzują się niższą antygenowością niż polimery białkowe, ale jednocześnie mają słabsze właściwości mechaniczne. Z kolei syntetyczne polimery, takie jak polikwas mlekowy (*ang. polylactic acid PLA*), polikwas glikolowy (*ang. polyglycolic acid PGA*) i kopolimer polikwasu mlekowego i glikolowego (*ang. polylactic-glycolic acid PLGA*),

umożliwiają tworzenie porowatych rusztowań. Po implantacji ulegają one biodegradacji, przekształcając się w kwas mlekowy i dwutlenek węgla [4].

Naturalne polimery mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu zarówno z innymi biopolimerami, jak i z polimerami syntetycznymi. Wprowadzenie biopolimerów do systemów opartych na polimerach syntetycznych zwiększa efektywność zasiedlania komórek oraz poprawia właściwości hydrofilowe, co jest istotne w inżynierii tkankowej. Wybór odpowiednich materiałów do tworzenia rusztowań odgrywa kluczową rolę – zarówno struktura, w tym jej topografia, jak i właściwości zastosowanych substancji wpływają na interakcję komórek z podłożem [16]. Kompozytowe rusztowania łączą zalety różnych materiałów, zapewniając synergiczne efekty. W inżynierii tkanek jamy ustnej często wykorzystuje się połączenie polimerów naturalnych i syntetycznych. Przykładem takiego rozwiązania jest rusztowanie składające się z kolagenu lub chitozanu (polimery naturalne) oraz PLGA lub PCL (polimery syntetyczne). Takie hybrydowe struktury charakteryzują się lepszymi właściwościami mechanicznymi, większą biokompatybilnością i kontrolowaną biodegradacją, co czyni je obiecującym rozwiązaniem w regeneracji tkanek stomatologicznych, takich jak szkliwo, zębina, więzadła przyzębia czy kość [17].

Ewolucja i klasyfikacja biotuszy

Definicja biotuszu znacząco ewoluowała wraz z rozwojem technologii biodruku oraz jej zastosowań. W nowoczesnym biodruku wyróżnia się dwa główne typy tuszów do biofabrykacji: „biotusze” oraz „tusze biomateriałowe” (lub inaczej: biotusze bez rusztowania i biotusze oparte na rusztowaniu). Zgodnie z obecnymi definicjami, biotuszem nazywamy materiał, który zawiera komórki jako obligatoryjny składnik, podczas gdy biomateriały mogą stanowić jedynie komponent opcjonalny. Jako biotusze mogą być stosowane pojedyncze komórki, komórki pokryte określonymi powłokami lub agregaty komórkowe, bez udziału egzogen-nych biomateriałów, co naśladuje proces rozwoju embrionalnego. W tym procesie nowe tkanki powstają poprzez fuzję i dojrzewanie komórek zdeponowanych według określonego wzoru, co prowadzi do powstania większych, funkcjonalnych struktur tkankowych. Obecnie biotusze są szeroko definiowane jako materiały złożone, wykorzystywane w biodruku, które mogą składać się wyłącznie z biomateriałów, wyłącznie z żywych komórek, kombinacji biomateriałów i komórek, biomateriałów i komponentów bioaktywnych, bądź z wszystkich trzech grup jednocześnie. Biotusze projektuje się w taki sposób, by były odpowiednie

do druku, wspierały przeżywalność i funkcjonowanie komórek, a także ułatwiały tworzenie i regenerację tkanek [18]. Dobór odpowiednich biomateriałów do stworzenia biotuszu stanowi kluczowy etap udanego procesu biodruku. Biotusze opracowywane są zarówno na bazie naturalnych, jak i syntetycznych biomateriałów, aby zapewnić pożądane właściwości – takie jak biokompatybilność i odpowiednie parametry fizyczne – istotne dla drukowalności oraz długoterminowego działania po zdeponowaniu [19]. Zaletą naturalnych polimerów w zastosowaniach inżynierii tkankowej jest ich podobieństwo do ludzkiej macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz wrodzona bioaktywność. Polimery syntetyczne z kolei mogą być projektowane z uwzględnieniem konkretnych właściwości fizycznych, dopasowanych do danego zastosowania. Aby połączyć zalety obu typów materiałów, opracowano biotusze hybrydowe, łączące składniki naturalne i syntetyczne [20]. Obecnie obowiązuje klasyfikacja najczęściej wyróżniająca pięć głównych kategorii biotuszy: biomateriałowe, z komórkami, funkcjonalne, zaawansowane oraz inteligentne. Dobór biomateriału do stworzenia biotuszu w technologii biodruku 3D zależy od konkretnego zastosowania, rodzaju użytych komórek oraz typu drukarki. Ogólnie przyjmuje się, że idealny biotusz powinien łączyć drukowalność z funkcjonalnością [18].

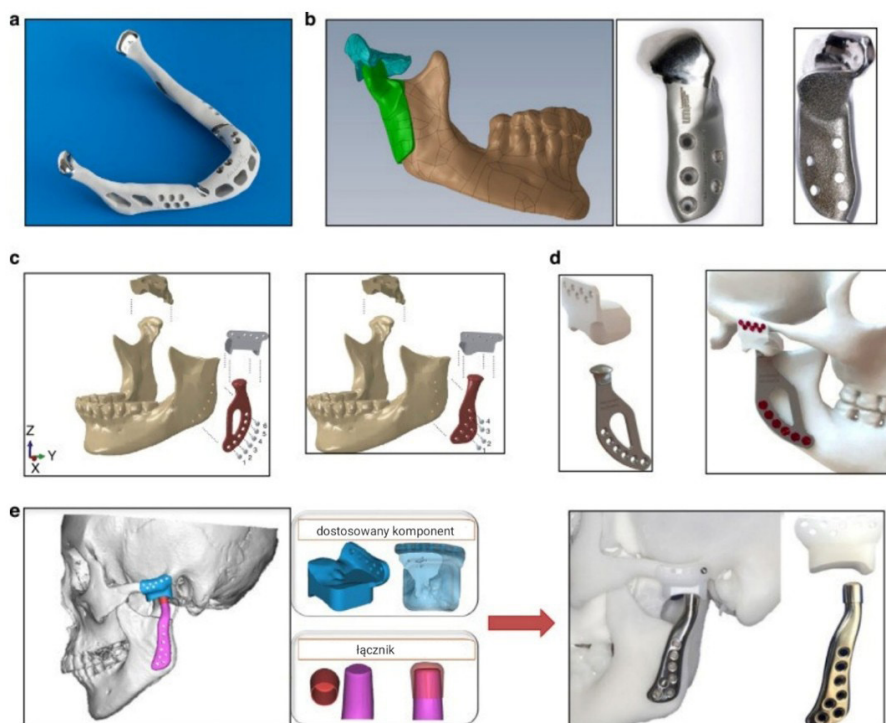
Tworząc biotusz do inżynierii tkankowej w obszarze kości wyrostka zębodołowego, należy uwzględnić różnice funkcjonalne między tym regionem, a innymi kośćmi organizmu. Dotyczy to zwłaszcza obciążeń mechanicznych pojawiających się podczas aktywności fizycznej twarzy. W związku z tym biotusz powinien uwzględniać zarówno bioaktywność różnych typów komórek, jak i zróżnicowanie właściwości mechanicznych warstw kostnych. Biotusze oparte na naturalnych polimerach i pokrewnych składnikach są szczególnie atrakcyjnym rozwiązaniem w inżynierii tkankowej kości wyrostka zębodołowego, ponieważ mogą naśladować właściwości mechaniczne tego regionu, jednocześnie wspierając różne typy komórek. Ciekawym przykładem biotuszu jest tzw. „tuszu do tkanek twardych” (*ang. hard tissue ink HT-ink*), opracowany z myślą o zabiegach biodruku śródoperacyjnego (*ang. intra-operative bioprinting IOB*) lub in-situ/in-vivo. Jego celem jest rekonstrukcja złożonych defektów twarzoczaszki poprzez regenerację tkanek złożonych, takich jak skóra, mięśnie i kość. Skład HT-ink obejmuje wysokie stężenia kolagenu, chitozanu, nanocząstek hydroksyapatytu oraz uwodnionej soli dwusodowej β -glicerofosforanu [21].

BIODRUK 3D W LECZENIU STAWU SKRONIOWO-ŻUCHWOWEGO

Staw skroniowo-żuchwowy (*ang. temporomandibular joint TMJ*) stanowi połączenie pomiędzy dołem stawowym, wyniosłością stawową kości skroniowej oraz kłykiem żuchwy, a pomiędzy tymi strukturami znajduje się krążek włókniasto-chrzęstny. Zaburzenia funkcjonowania TMJ są jedną z głównych przyczyn przewlekłego lub nawracającego bólu okolicy twarzowo-ustnej. Zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego (*ang. temporomandibular disorders TMD*) obejmują szerokie spektrum patologii dotyczących mięśni żucia, samego stawu oraz otaczających go struktur kostnych i tkanek miękkich. Wśród nich istotne miejsce zajmuje choroba zwyrodnieniowa TMJ, uznawana za postępujące, niskiego stopnia schorzenie zapalne, które może dotyczyć jednego lub obu stawów i występuje u około 9,8% dorosłych i osób starszych [21]. Transformacyjny potencjał technologii produkcji addytywnej (*ang. additive manufacturing AM*) w medycynie został spektakularnie zaprezentowany w 2012 roku, kiedy po raz pierwszy klinicznie zastosowano implant TMJ wyprodukowany w tej technologii, obejmujący całkowitą rekonstrukcję dolnej żuchwy pacjenta. To przełomowe osiągnięcie unaocniło zdolność AM do tworzenia niezwykle złożonych, anatomicznie precyzyjnych implantów. Obecnie około 27% protez stawu skroniowo-żuchwowego (*ang. temporomandibular joint replacement TMJR*) produkowanych na świecie zawiera komponenty wykonane metodą przyrostową, co odzwierciedla rosnące uznanie dla wartości tej technologii w chirurgii rekonstrukcyjnej. Główne zalety AM w produkcji indywidualnie dopasowanych protez TMJ, potwierdzone w wielu badaniach, obejmują możliwość tworzenia implantów zapewniających bezpieczne i komfortowe dopasowanie. Dzięki zdolności technologii AM do odwzorowywania unikalnych konturów żuchwy pacjenta, możliwe jest odejście od rozwiązań typu „jeden rozmiar dla wszystkich”. Dodatkowo, możliwość szybkiego przekształcenia skomplikowanego projektu w fizyczny produkt przy rozsądnych kosztach jest uznawana za istotną przewagę konkurencyjną tej metody [22].

Poważne schorzenia TMJ, takie jak ankyloza stawu, zaawansowana choroba zwyrodnieniowa, wieloodłamowe złamania kłykcia żuchwy oraz guzy, często wymagają usunięcia zmienionych chorobowo struktur i ich rekonstrukcji w celu przywrócenia zarówno integralności anatomicznej, jak i funkcjonalności stawu. Całkowita proteza alloplastyczna TMJ jest uznawaną metodą rekonstrukcji w przypadku takich ubytków, a druk 3D odgrywa kluczową rolę w procesie wytwarzania tych złożonych protez do całkowitej wymiany stawu [3]. Interesujące

badanie porównujące technologię AM z tradycyjnymi metodami produkcji implantów TMJ wykazało brak istotnych statystycznie różnic w pooperacyjnych wynikach funkcjonalnych, co potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność implantów wykonanych w technologii przyrostowej. W badaniu in vitro porównano także tytanowe płytki drukowane w technologii 3D (3D-Ti) ze standardowymi płytkami Synthes-Ti. Wyniki wykazały, że płytki 3D-Ti cechują się porównywalną biokompatybilnością i stabilnością w kontekście sztywnej fiksacji wewnętrznej, a dodatkowo wykazują mniejszą chropowatość powierzchni, lepsze właściwości mechaniczne oraz wyższy wskaźnik kontaktu między kością a płytką. Argumenty te wzmacniają pozycję AM jako wykonalnego i obiecującego podejścia do produkcji TMJR, potencjalnie wzbogacającego strategię leczenia indywidualnego pacjentów [22].



Rycina 4. Na rycinie przedstawiono produkcję addytywną protezy stawu skroniowo-żuchwowego [22]

Regeneracja tkanki chrzęstnej krążka stawu skroniowo-żuchwowego

Krążek TMJ znajduje się wewnątrz torebki stawowej, pomiędzy dołem stawowym kości skroniowej, a głową żuchwy. Jego obecność umożliwia płynne przesuwanie się głowy żuchwy do przodu i do tyłu podczas otwierania i zamykania ust. Pod względem morfologicznym krążek TMJ ma kształt dwuwklęsłej, owalnej płytki zbudowanej z tkanki włóknisto-chrzęstnej [23]. Pierwsze badanie *in vitro* z zakresu inżynierii tkankowej (*ang. tissue engineering TE*) krążka TMJ przeprowadzono w 1991 roku. Wykorzystano w nim komórki pozyskane z krążków TMJ królików, które połączono z roztworem kolagenu typu I, a następnie zaaplikowano do porowatej matrycy kolagenowej, pozwalając na jej fotopolimeryzację. W 1994 roku zastosowano materiały syntetyczne – kwas polimlekowy (*ang. polylactic acid PLA*) i włókna kwasu glikolowego (*ang. polyglycolic acid PGA*) – do uformowania rusztowania w kształcie krążka. Na tak przygotowane podłoże wysiano chondrocyty pozyskane z bydlęcej chrząstki szklistej. Po tygodniu implanty wszczepiono podskórnym myszom nagim, a uzyskane wyniki wykazały tworzenie się chrząstki szklistej oraz właściwości mechaniczne zbliżone do natywnej chrząstki dawcy [24].

W kontekście struktury krążka TMJ jako tkanki włóknisto-chrzęstnej, złożonej z fibroblastów i chondrocytów, zaproponowano szereg strategii umożliwiających kontrolowane, przestrzenne i czasowe uwalnianie różnych czynników wzrostu w rusztowaniach drukowanych w technologii 3D, zasiedlonych mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (*ang. mesenchymal stem cells MSC*) [21]. W 2016 r. Legemate i in. zastosowali łącznik tkankowy (*ang. connective tissue growth factor CTGF*) i transformujący czynnik wzrostu $\beta 3$ (*ang. transforming growth factor beta 3 TGF- $\beta 3$*) zamknięte w mikrosferach z kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego (*ang. poly[lactic-co-glycolic acid] PLGA*), które rozmieszczone przestrzennie w rusztowaniach z politereftalanu kaprolaktonu (*ang. polycaprolactone PCL*), co sprzyjało tworzeniu niejednorodnej tkanki włóknisto-chrzęstnej. W tym samym roku Tarafder i in. wykazali, że rusztowania z GF zapobiegały erozji chrząstki kłykciowej. Kolejne badania skupiły się na udoskonaleniu właściwości mechanicznych rusztowań PCL, m.in. poprzez dodanie diakrylanu glikolu polietylenowego (*ang. poly[ethylene glycol] diacrylate PEGDA*) oraz powłok z hydrożelu poliwinylowego (*ang. polyvinyl alcohol PVA*) lub polidopaminy (*ang. polydopamine PDA*) i macierzy pozakomórkowej, co zwiększyło ich biouzgodność i wspierało różnicowanie komórek. Choć nie uzyskano pełnej regeneracji dysku, wyniki sugerują potencjał tych rozwiązań w terapii TMJ [23].

Regeneracja tkanki chrzęstnej kłykcia żuchwy

Wywodzący się z gałęzi żuchwy, kłykieć żuchwy rozszerza się, tworząc powierzchnię stawową TMJ. Podczas ruchów żuchwy kłykieć wykonuje ruch obrotowy w obrębie dołu stawowego kości skroniowej, a następnie przemieszcza się po wyniosłości stawowej w momencie maksymalnego otwarcia ust. Ponadto, kłykieć stanowi punkt zakotwiczenia dla krążka stawowego, torebki stawowej oraz mięśnia skrzydłowego bocznego [25].

W 2005 roku Schek i współpracownicy przeprowadzili pionierskie badanie z użyciem dwufazowego rusztowania kwasu polimlekowego z hydroksyapatytem (*ang. PLA – polylactic acid/hydroxyapatite PLA/HA*), które wszczepiono podskórnie myszom. Zasiedlono je fibroblastami dziąsłowymi z wektorem białka morfogenetycznego kości (*ang. bone morphogenetic protein 7 BMP-7*) oraz chondrocytami, co pozwoliło na regenerację chrząstki, kości i interfejsu osteochondralnego. Mimo to zaobserwowano niepożądane kieszonki chrząstki w części ceramicznej, co sugeruje potrzebę lepszej kontroli przestrzennej. W 2013 roku Ciocca i in. wykorzystali porowate rusztowania z HA do odtworzenia stawu skroniowo-żuchwowego u owiec. Cztery miesiące po implantacji uzyskano gęstą chrząstkę włóknistą o grubości 1,25 mm, jednak pojawiły się pęknięcia materiału i problemy ze stabilnością wszczepu. Z kolei Helgeland i in. w 2021 opracowali żelatynowe rusztowania 3D, które sieciowano różnymi metodami, uzyskując dobre właściwości mechaniczne, niską degradację i dużą proliferację komórek w warunkach *in vitro*. Ich skuteczność w warunkach *in vivo* wymaga jednak dalszych badań [23]. W tym samym roku co Helgeland i in., Abramowicz wraz z zespołem kontynuowali postęp w dziedzinie rekonstrukcji TMJ, wykorzystując spersonalizowane, trójwymiarowo drukowane rusztowanie pokryte BMP-2 do odbudowy kłykcia żuchwy u młodych osobników świni w modelu pediatrycznym. Podczas zabiegu implantacji zastosowano płat z zachowaną szypułą naczyniową pochodzący z okolicy skroniowej. Po sześciu miesiącach wykonano badania tomografii komputerowej w celu porównania zrekonstruowanych kłykci z nieoperowaną (kontrolną) stroną stawu skroniowo-żuchwowego. Wyniki wykazały, że trójwymiarowo drukowany implant z PCL zawierający BMP-2 zachował swój ogólny kształt, wysokość żuchwy, objętość kłykcia oraz frakcję objętości kości na poziomie porównywalnym do grupy kontrolnej [21].

REGENERACJA UBYTKÓW ŻUCHWY

Ubytki kostne żuchwy powstają w wyniku urazów, ekstrakcji zębów, resekcji guzów, wad wrodzonych oraz chorób zwyrodnieniowych. W przypadkach przekraczających tzw. wielkość krytyczną nie dochodzi do spontanicznej regeneracji tkanki kostnej – proces naprawczy prowadzi do powstania tkanki włóknistej, uniemożliwiając przywrócenie ciągłości struktury kostnej. Klinicznym standardem pozostaje autograft z kości strzałkowej, wymagający dwóch zabiegów chirurgicznych i niosący ryzyko powikłań związanych z miejscem pobrania. Złożoność i inwazyjność tej procedury przyczyniły się do rozwoju inżynierii tkanki kostnej (BTE), w której technologie addytywne, takie jak druk 3D, odgrywają istotną rolę w tworzeniu personalizowanych, biozgodnych rusztowań [26, 27]. W rekonstrukcji segmentalnych ubytków żuchwy kluczowe znaczenie ma wierne odwzorowanie kształtu ubytku oraz odpowiednie właściwości mechaniczne i biologiczne biomateriału. Szczególne zainteresowanie wzbudzają hydrożele imitujące macierz pozakomórkową (ECM), zapewniające korzystne warunki dla adhezji, proliferacji, migracji i różnicowania komórek. Ich potencjał wzrasta w połączeniu z rusztowaniami zapewniającymi trwałość w długim okresie regeneracji – szczególnie istotnym po rozległych resekcjach, np. nowotworowych, gdzie długość ubytku sięga 6–10 cm [28]. Hydrożele mogą być wzbogacane o bioaktywne czynniki wzrostu, takie jak TGF- β , FGF, VEGF, PDGF, IGF oraz BMP, które stymulują osteogenezę, angiogenezę i regenerację tkanki pochodzenia mezenchymalnego. Zastosowanie BMP-2 umożliwia uzyskanie efektów porównywalnych z autogenym przeszczepem przy zmniejszonym ryzyku powikłań oraz krótszym czasie zabiegu i rekonwalescencji. Dodatkowo, cytokiny oraz modyfikowane peptydy mogą być stabilnie koniugowane z hydrożelami, co umożliwia ich kontrolowane uwalnianie i długotrwałe działanie w miejscu ubytku. Tego rodzaju strategie wskazują na rosnący potencjał biodruku 3D i BTE jako alternatywy dla konwencjonalnych technik rekonstrukcyjnych [8].

PODSUMOWANIE

Współczesna inżynieria tkankowa w chirurgii szczękowo-twarzowej rozwija się dynamicznie dzięki wykorzystaniu technologii biodruku 3D. Umożliwia ona tworzenie trójwymiarowych struktur biologicznych zdolnych do odtwarzania złożonych tkanek jamy ustnej i twarzoczaszki. Zastosowanie biotuszy opartych na mikrożelach pozwala na precyzyjne odwzorowanie mikroarchitektury, co ma

kluczowe znaczenie dla funkcjonalności i integracji wydrukowanych tkanek z organizmem pacjenta [10, 18, 21]. W kontekście zastosowań klinicznych technologia ta znajduje zastosowanie m.in. w rekonstrukcji struktur kostnych twarzoczaszki oraz stawu skroniowo-żuchwowego. Dotychczasowe badania wykazały, że drukowane modele tkanek – zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* – charakteryzują się korzystnymi właściwościami biologicznymi i mechanicznymi, choć ich wdrożenie kliniczne wymaga dalszej walidacji i standaryzacji protokołów. Zastosowanie biodruku w tworzeniu spersonalizowanych implantów stanowi alternatywę dla metod tradycyjnych, takich jak przeszczepy autologiczne czy implanty alloplastyczne. Możliwość precyzyjnego odwzorowania anatomii pacjenta może przyczynić się do poprawy wyników leczenia oraz skrócenia czasu rekonwalescencji [21]. Postęp w rekonstrukcji stawu skroniowo-żuchwowego – od przeszczepów własnych po rozwiązania alloplastyczne – wskazuje na potencjał biodruku jako przyszłościowej metody, zapewniającej lepsze dopasowanie anatomiczne i funkcjonalne. Jednak dla szerokiego zastosowania tej technologii w praktyce klinicznej niezbędne są dalsze badania dotyczące jej bezpieczeństwa, trwałości oraz integracji z tkankami gospodarza [10]. Zastosowanie biodruku 3D w inżynierii tkankowej wiąże się również z istotnymi wyzwaniami etycznymi i prawnymi. Kluczowe kwestie obejmują odpowiedzialność za jakość oraz bezpieczeństwo struktur biologicznych przeznaczonych do zastosowań klinicznych. Pojawiają się także pytania dotyczące regulacji prawnych w zakresie rejestracji i certyfikacji biodrukowanych produktów, a także ochrony własności intelektualnej związanej z projektowaniem tkanek. Istotnym problemem pozostaje również zapewnienie równego dostępu do tej zaawansowanej technologii oraz ochrona danych biologicznych pacjentów. Konieczne jest opracowanie ram legislacyjnych dostosowanych do tempa rozwoju tej interdyscyplinarnej dziedziny [29, 30]. Podsumowując, biodruk 3D stanowi obiecującą technologię w zakresie regeneracji tkanek i rekonstrukcji struktur anatomicznych w chirurgii szczękowo-twarzowej. Przed jego powszechnym wdrożeniem klinicznym konieczne są jednak dalsze badania i rozwój, mające na celu zapewnienie skuteczności, bezpieczeństwa oraz zgodności z obowiązującymi normami [21].

REFERENCJE

1. Gu Z, Fu J, Lin H, He Y. Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15(5):529-557. doi:10.1016/j.ajps.2019.11.003
2. Ji S, Guvendiren M. Complex 3D bioprinting methods. *APL Bioeng.* 2021;5(1):011508. Published 2021 Mar 11. doi:10.1063/5.0034901
3. Wang X, Mu M, Yan J, Han B, Ye R, Guo G. 3D printing materials and 3D printed surgical devices in oral and maxillofacial surgery: design, workflow and effectiveness. *Regen Biomater.* 2024;11:rbac066. Published 2024 Jun 27. doi:10.1093/rb/rbac066
4. Salah M, Tayebi L, Moharamzadeh K, Naini FB. Three-dimensional bio-printing and bone tissue engineering: technical innovations and potential applications in maxillofacial reconstructive surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020;42(1):18. Published 2020 Jun 3. doi:10.1186/s40902-020-00263-6
5. Xu H, Zhang Y, Zhang Y, et al. 3D bioprinting advanced biomaterials for craniofacial and dental tissue engineering – A review. *Materials & Design.* 2024;241:112886. doi:10.1016/j.matdes.2024.112886
6. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. *MedComm (2020).* 2022;4(1):e194. Published 2022 Dec 24. doi:10.1002/mco2.194
7. Pranav AG, Madhavan R, Sheejith M, Francis NT. Bioprinting: The Future of Maxillofacial Prosthetic Rehabilitation. *Kerala Dental Journal.* 2023;46(2):45-50. doi:10.4103/KSDJ.KSDJ_15_23
8. Park HI, Lee JH, Lee SJ. The comprehensive on-demand 3D bio-printing for composite reconstruction of mandibular defects. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2022;44(1):31. doi:10.1186/s40902-022-00361-7
9. Tao O, Kort-Mascort J, Lin Y, et al. The Applications of 3D Printing for Craniofacial Tissue Engineering. *Micromachines (Basel).* 2019;10(7):480. Published 2019 Jul 17. doi:10.3390/mi10070480

10. Michelutti L, Tel A, Robiony M, et al. The Properties and Applicability of Bioprinting in the Field of Maxillofacial Surgery. *Bioengineering (Basel)*. 2025;12(3):251. Published 2025 Mar 1. doi:10.3390/bioengineering12030251
11. Weng T, Zhang W, Xia Y, et al. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *J Tissue Eng*. 2021;12:20417314211028574. Published 2021 Jul 13. doi:10.1177/20417314211028574
12. Thirvikraman G, Athirasala A, Twohig C, Boda SK, Bertassoni LE. Biomaterials for Craniofacial Bone Regeneration. *Dent Clin North Am*. 2017;61(4):835-856. doi:10.1016/j.cden.2017.06.003
13. Khalaf AT, Wei Y, Wan J, et al. Bone Tissue Engineering through 3D Bioprinting of Bioceramic Scaffolds: A Review and Update. *Life (Basel)*. 2022;12(6):903. Published 2022 Jun 16. doi:10.3390/life12060903
14. Lin K, Sheikh R, Romanazzo S, Roohani I. 3D Printing of Bioceramic Scaffolds-Barriers to the Clinical Translation: From Promise to Reality, and Future Perspectives. *Materials (Basel)*. 2019;12(17):2660. Published 2019 Aug 21. doi:10.3390/ma12172660
15. Arif ZU, Khalid MY, Noroozi R, et al. Additive manufacturing of sustainable biomaterials for biomedical applications. *Asian J Pharm Sci*. 2023;18(3):100812. doi:10.1016/j.ajps.2023.100812
16. Lynch CR, Kondiah PPD, Choonara YE. Advanced Strategies for Tissue Engineering in Regenerative Medicine: A Biofabrication and Biopolymer Perspective. *Molecules*. 2021;26(9):2518. Published 2021 Apr 26. doi:10.3390/molecules26092518
17. Kim S, Hwangbo H, Chae S, Lee H. Biopolymers and Their Application in Bioprinting Processes for Dental Tissue Engineering. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2118. Published 2023 Aug 10. doi:10.3390/pharmaceutics15082118
18. Iyer KS, Bao L, Zhai J, et al. Microgel-based bioink for extrusion-based 3D bioprinting and its applications in tissue engineering. *Bioact Mater*. 2025;48:273-293. Published 2025 Feb 20. doi:10.1016/j.bioactmat.2025.02.003

19. Zhang YS, Yue K, Aleman J, et al. 3D Bioprinting for Tissue and Organ Fabrication. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(1):148-163. doi:10.1007/s10439-016-1612-8
20. Zhang J, Wehrle E, Rubert M, Müller R. 3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3971. Published 2021 Apr 12. doi:10.3390/ijms22083971
21. Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Bioprinting techniques for regeneration of oral and craniofacial tissues: Current advances and future prospects. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2025;15(2):331-346. doi:10.1016/j.jobcr.2025.01.019
22. Liu H, Huang L, Liu S, et al. Evolution of temporomandibular joint reconstruction: from autologous tissue transplantation to alloplastic joint replacement. *Int J Oral Sci.* 2025;17(1):17. Published 2025 Mar 10. doi:10.1038/s41368-024-00339-3
23. Hu S, Yi Y, Ye C, Liu J, Wang J. Advances in 3D printing techniques for cartilage regeneration of temporomandibular joint disc and mandibular condyle. *Int J Bioprint.* 2023;9(5):761. Published 2023 May 25. doi:10.18063/ijb.761
24. Trindade D, Cordeiro R, José HC, Ângelo DF, Alves N, Moura C. Biological Treatments for Temporomandibular Joint Disc Disorders: Strategies in Tissue Engineering. *Biomolecules.* 2021;11(7):933. Published 2021 Jun 23. doi:10.3390/biom11070933
25. Acri TM, Shin K, Seol D, et al. Tissue Engineering for the Temporomandibular Joint. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(2):e1801236. doi:10.1002/adhm.201801236
26. Ma Y, Zhang C, Wang Y, et al. Direct three-dimensional printing of a highly customized freestanding hyperelastic bioscaffold for complex craniomaxillofacial reconstruction. *Chemical Engineering Journal.* 2021;411:128541. doi:10.1016/j.cej.2021.128541
27. Dalfino S, Savadori P, Piazzoni M, et al. Regeneration of Critical-Sized Mandibular Defects Using 3D-Printed Composite Scaffolds: A Quantitative Evaluation of New Bone Formation in In Vivo Studies. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(21):e2300128. doi:10.1002/adhm.202300128

28. Al Maruf DSA, Ghosh YA, Xin H, et al. Hydrogel: A Potential Material for Bone Tissue Engineering Repairing the Segmental Mandibular Defect. *Polymers (Basel)*. 2022;14(19):4186. Published 2022 Oct 5. doi:10.3390/polym14194186
29. van Daal M, de Kanter AJ, Bredenoord AL, de Graeff N. Personalized 3D printed scaffolds: The ethical aspects. *N Biotechnol*. 2023;78:116-122. doi:10.1016/j.nbt.2023.10.006
30. Rizzo ML, Turco S, Spina F, et al. 3D printing and 3D bioprinting technology in medicine: ethical and legal issues. *Clin Ter*. 2023;174(1):80-84. doi:10.7417/CT.2023.2501

BIODRUK 3D W ZWALCZANIU CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA – ZASTOSOWANIA, TRUDNOŚCI I PERSPEKTYWY

**Jakub Kancerek^{1,2}, Szymon Trybuś², Dominika Hamerla²,
Wiktor Jakiela², Aleksandra Kiszka², Agnieszka Polowczyk³,
Alicja Polowczyk³**

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Patologii Komórki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Wydział Matematyki Stosowanej, Politechnika Śląska

Abstrakt: Możliwości oferowane przez rozwój bioinżynierii medycznej umożliwiają skuteczne zwalczanie chorób serca w szczególności choroby niedokrwiennej serca. Dzięki technologiom pozwalającym na tworzenie tkanek z komórek macierzystych, wprowadzenie nowych terapii regeneracyjnych staje się coraz bardziej prawdopodobne. Tkanki generowane za pomocą biodruku 3D konstrukcji komórkowych mają potencjał poprawy perfuzji mięśnia sercowego i przywrócenia jego funkcjonalności. Technika ta wymaga jednak dalszego doskonalenia i przezwyciężenia kilku wyzwań, co nie zmienia jej perspektyw klinicznego zastosowania w przyszłości.

Słowa kluczowe: Biodruk 3D, choroba niedokrwienność serca, biotechnologia, kardiologia

Abstract: The possibilities offered by the development of medical bioengineering enable the effective combat of heart diseases in particular coronary heart disease. With technologies that allow the creation of tissues from stem cells, the introduction of new regenerative therapies becomes increasingly probable. The tissues generated through 3D bioprinting of cellular constructs have the potential to enhance myocardial perfusion and restore tissue functionality. However, this technique still requires refinement and the resolution of several challenges, yet it does not diminish its prospects for future clinical applications.

Keywords: 3D bioprinting, ischemic heart disease, biotechnology, cardiology

WSTĘP

Zastosowanie biodruku 3D jest w stanie przyczynić się do poprawy stanu pacjentów z chorobami serca, w szczególności z chorobą niedokrwienną serca. Choroba powiązana jest z uszkodzeniem niedokrwiennym, gdzie światło tętnic zaopatrujące serce w krew jest zwężone, bądź zamknięte lub sama tętnica jest uszkodzona. Powoduje to obumieranie kardiomiocytów, które następnie zastąpione są włóknami kolagenowymi oraz fibroblastami tworząc tkankę bliznowatą. Po tym procesie zdolność do pompowania krwi przez mięsień sercowy zostaje zredukowana, co ostatecznie może doprowadzić do niewydolności serca [1]. Złotym standardem w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca aktualnie jest odpowiednia dieta i wytwarzanie przez organizm krążenia obocznego dzięki aktywności fizycznej. Gdy jednak dojdzie do niewydolności serca wywołanej przez przewlekłą chorobę niedokrwienną, często kończy się to przeszczepem serca. Aczkolwiek niedobór wśród donorów i odrzucenia immunologiczne od zawsze stanowiły wyzwanie w dziedzinie transplantologii. Dlatego konieczne jest opracowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych mających na celu skuteczne przeciwdziałanie chorobom niedokrwiennym serca [2]. Rozwój bioinżynierii medycznej sprawił, że tworzenie struktur tkankowych z komórek w 3D takich jak płytki, owale, sferoidy i organoidy stało się możliwe. Przyczyniło się to do niesamowitego postępu w medycynie regeneracyjnej [3]. Konstrukcja dojrzałej tkanki mięśnia sercowego *in vitro*, o podobnej strukturze i funkcjach fizjologicznych co biologiczne serce wpłynęła na opracowanie chorób układu krwionośnego, terapię transplantologiczną oraz wykrycie związków toksycznych dla tej tkanki [4]. Jednakże bioinżynieria serca skupia się ostatnio na budowaniu bogatej sieci mikrokrażenia w tkance mięśnia sercowego jak i poza nią. Sieci te mają za zadanie zapewnić komórkom mięśniowym serca – kardiomiocytom – tlen oraz składniki odżywcze [5]. Dodatkowo technika ta, która jest wykorzystywana do odbudowy tkanki mięśniowej serca jest ciągle udoskonalana.

BIODRUK 3D

Drukowanie 3D biomateriałów poprzez precyzyjne rozmieszczanie komórek i biomateriałów stało się jedną z najbardziej obiecujących metod odtwarzania złożonej struktury geometrycznej i biomimetyki naturalnego serca oraz sieci mikrokrażenia [6]. Ze względu na wymiarowość komórkowych elementów

budulcowych, techniki druku 3D można podzielić na trzy kategorie: drukowanie kropłowe, drukowanie ekstruzyjne oraz drukowanie oparte na projekcji światła [7].

Drukowanie kropłowe

Techniki drukowania kropłowego wykorzystują wibracje, ciśnienie lub siłę akustyczną w celu precyzyjnego formowania i deponowania kropli zawierających komórki, prowadząc do konstrukcji trójwymiarowych tkanek. Strategie druku kropłowego charakteryzują się wysoką rozdzielczością ($< \sim 50 \mu\text{m}$), krótkim czasem wytwarzania oraz zapewniają relatywnie wysoką przeżywalność komórek (do 90%) [8]. Jednakże bioatramenty charakteryzują się zazwyczaj niską lepkością ($< 10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$) w celu minimalizacji ryzyka zatkania dyszy oraz ograniczenia oddziaływań wynikających z wysokiego naprężenia ścinającego na komórki. Konsekwencją tego jest niska gęstość komórek w drukowanych strukturach ($< 10^7 \text{ komórek}/\text{cm}^3$) [9]. Jedną z technik wykorzystującą drukowanie kropelkowe jest użycie hydrożelu. Wyróżniamy żele pochodzenia naturalnego np. żelatyna, kolagen czy kwas hialuronowy. Substancje te są szeroko wykorzystywane ze względu na ich zdolność do modulowania sygnalizacji komórkowej, interakcji z komórkami oraz biodegradowalności. Z kolei żele syntetyczne takie jak: poli-glikol etylenowy (PEG), poli-alkohol winylowy (PVA), poli-2-hydroksyetylo metakrylan (PHEMA). Wykazują kontrolowaną degradację oraz zorganizowaną mikrostrukturę, co zapewnia odpowiednią wytrzymałość mechaniczną, jednakże nie zawierają składników biologicznych [10]. Dlatego, kombinacje żeli syntetycznych jak i naturalnych zaczęły być analizowane i wprowadzane do użytkowania w bioinżynierii medycznej. Przykładem jest: GelMA, hydrożel który jest pochodną żelatyny. Produkt cieszy się popularnością, ponieważ obniża immunogenność, promuje adhezję i wzrost różnych typów komórek. Posiada również metaloproteinazę macierzy międzykomórkowej (MMP), która jest używana do modelowania komórek. Hydrożele GelMA posiadają wiele metod, dzięki którym możemy je przygotować. Sposób jakiego użyjemy wpływa na końcowe zastosowanie oraz komórek jakich chcemy użyć do biodruku. Pracując z GelMA trzeba mieć na uwadze: stężenie inicjatora, metody fotopolimeryzacji i czasy fotoutwardzania, dawki promieniowania ultrafioletowego (UV) podczas fotoinicjacji, efektywność podstawienia metakryloilowego, warunki sieciowania oraz cechy geometryczne [11, 12, 13].

Drukowanie ekstruzyjne (Extrusion-Based Bioprinting, EBB)

Technologia biodruku opartego na ekstruzji (EBB) integruje system dozowania materiałów biologicznych w formie płynnej lub półpłynnej z precyzyjnym, zautomatyzowanym układem sterowania ruchem, umożliwiając kontrolowaną ekstruzję i przestrzenne rozmieszczanie bioatramentów podczas procesu biodruku [14]. Podczas biodruku, bioatrament zawierający zawiesinę komórek w matrycy hydrożelowej, jest precyzyjnie dozowany przez komputerowo sterowany system depozycji. Proces ten umożliwia kontrolowane układanie filamento-podobnych struktur w kształcie cylindrycznym, które formują trójwymiarowe, zindywidualizowane konstrukcje o określonej architekturze przestrzennej. Dzięki takiemu podejściu możliwe jest odwzorowanie złożonych układów biologicznych z wysoką dokładnością, co stanowi podstawę do tworzenia funkcjonalnych modeli tkanek i narządów. Technologia ta, charakteryzująca się szybkim procesem wytwarzania, zapewnia wysoką integralność mechaniczną i strukturalną drukowanych obiektów, co wynika z ciągłego osadzania filamentów bez przerw między kolejnymi warstwami. Taki sposób budowania struktur ogranicza ryzyko powstawania defektów mechanicznych oraz poprawia stabilność geometryczną uzyskanych modeli. Dodatkowo, metoda ta z łatwością współpracuje z nowoczesnym oprogramowaniem projektowym, w szczególności z systemami wspomaganimi komputerowo (CAD). Dzięki temu użytkownicy mogą tworzyć szczegółowe modele trójwymiarowe, a następnie bezpośrednio importować je do systemu biodrukarki, co umożliwia automatyczne odwzorowanie złożonych struktur anatomicznych i funkcjonalnych. Integracja technologii CAD z procesem biodruku znacząco zwiększa precyzję, personalizację oraz powtarzalność wytwarzanych struktur. [15]. Plik CAD może zostać wygenerowany na podstawie obrazów medycznych, takich jak rezonans magnetyczny (MRI) czy tomografia komputerowa (CT), co umożliwia odwzorowanie rzeczywistej anatomii pacjenta. Alternatywnie, projekt może zostać stworzony w sposób swobodny, zgodnie z indywidualnymi wymaganiami użytkownika, na przykład w celu opracowania modeli eksperymentalnych lub struktur o określonej funkcjonalności biologicznej [16]. System dozowania cieczy może być napędzany za pomocą systemu pneumatycznego, mechanicznego (w oparciu o tłok lub śrubę) lub elektromagnesowego (solenoidowego). System pneumatyczny wykorzystuje sprężone powietrze do dozowania materiału, z możliwością zastosowania dwóch różnych konfiguracji: bez zaworu lub z zaworem. Konfiguracja bez zaworu jest popularna ze względu na swoją prostotę, co sprawia, że jest łatwa w implementacji i obsłudze. Jest to rozwiązanie wystarczające

w przypadku mniej wymagających aplikacji, gdzie precyzyjność dozowania nie jest kluczowa. Z kolei konfiguracja z zaworem, choć bardziej skomplikowana, może być preferowana w zastosowaniach wymagających wysokiej precyzji. Zawór pozwala na precyzyjniejsze kontrolowanie ciśnienia oraz częstotliwości impulsów, co umożliwia dokładniejsze dozowanie materiału. Dzięki tej kontroli możliwe jest uzyskanie stabilniejszych i bardziej spójnych rezultatów, szczególnie w aplikacjach, gdzie wymagana jest wysoka jakość wydruków lub precyzyjne rozmieszczenie komórek w strukturach biologicznych. Tego typu konfiguracja, musi brać pod uwagę, że nawet najmniejsze zmiany w ciśnieniu mogą wpływać na przeżywalność komórek i jakość tworzonej tkanki [17]. Mechaniczne systemy mikroekstruzji wykorzystują konfiguracje napędzane tłokiem lub śrubą. Konfiguracja z napędem tłokowym zwykle umożliwia bardziej precyzyjną kontrolę nad przepływem bioatramentu przez dyszę [18]. Z kolei konfiguracja napędzana śrubą może zapewniać lepszą kontrolę przestrzenną i jest korzystna w przypadku dozowania bioatramentów o wyższej lepkości [19]. Konfiguracja napędzana śrubą może jednak powodować większe spadki ciśnienia wzdłuż dyszy, co może uszkodzić załadowane komórki. Z tego powodu, wałek napędowy śruby musi być starannie zaprojektowany, aby zapewnić jego odpowiednią funkcjonalność w technologii EBB. Obie konfiguracje mechaniczne mikroekstruzji mogą działać w sposób synergistyczny, tzn. konfiguracja napędzana śrubą topnieje poli-kaprolakton (PCL) przed naniesieniem, podczas gdy strzykawki napędzane tłokiem ekstrudują hydrożel [20]. Mikroekstruzja oparta na elektromagnesach wykorzystuje impulsy elektryczne do otwierania zaworu poprzez znoszenie siły przyciągania magnetycznego między pływającym ferromagnetycznym tłokiem a ferromagnetycznym pierścieniowym magnesem. Podobną konfigurację można stworzyć za pomocą systemu napędzanego piezoelektrycznie, jednak takie rozwiązanie nie jest praktyczne w technologii EBB, szczególnie w przypadku procesów opartych na wytwarzaniu kropli [17].

Drukowanie laserowe

Biodruk wspomagany laserowo pochodzi z technologii laserowego pisania bezpośredniego i jest zmodyfikowaną wersją techniki laserowej transformacji w przód (LIFT), która została stworzona w celu przenoszenia materiałów biologicznych, takich jak peptydy, DNA oraz komórki [21, 22, 23]. Typowy bioprinter wspomagany laserowo składa się z pięciu kluczowych elementów. Pierwszym z nich jest impulsowa wiązka lasera, która generuje krótkie impulsy

światłne o wysokiej intensywności. Energia lasera jest absorbowana przez warstwę donorową, co umożliwia precyzyjne wypychanie materiału na podłoże. Następnie, system ogniskowania precyzyjnie skupia wiązkę lasera na odpowiedniej powierzchni, zapewniając wysoką rozdzielczość i dokładność transferu materiału. Warstwa donorowa, czyli wstążka, zawiera materiał absorbujący energię, taki jak złoto, który umożliwia transfer biomateriału pod wpływem impulsów lasera. Kolejnym elementem jest warstwa płynnego roztworu biotuszu, zawierająca komórki, biomateriały lub inne substancje, które są nanoszone na podłoże podczas procesu bioprintingu. Ostatecznie, podłoże odbierające stanowi powierzchnię, na którą nanosi się kolejne warstwy biotuszu, tworząc struktury 3D. Po nałożeniu warstw, podłoże może być poddane procesowi sieciowania w celu stabilizacji struktury. Podczas procesu biodruku wspomaganego laserowo, brak bezpośredniego kontaktu między biotuszem a dyspenserem zapobiega stresowi komórkowemu, co skutkuje wysoką przeżywalnością komórek (>95%) [24]. Ponadto, biodruk wspomagany laserowo jest kompatybilny z różnymi rodzajami biotuszy oraz szerokim zakresem lepkości (1–300 mPa/s) [25]. Biodruk wspomagany laserowo stanowi obiecującą technologię do wytwarzania struktur 3D zawierających komórki, przeznaczonych do zastosowań w inżynierii tkankowej i regeneracji tkanek ludzkich. Dzięki precyzyjnej kontroli nad procesem nakładania materiału, ta metoda umożliwia tworzenie zaawansowanych konstrukcji kompozytowych, które są istotne w kontekście tworzenia sztucznych tkanek i organów. W badaniach przeprowadzonych przez Catrosa i współpracowników wykazano, że biodruk 3D wspomagany laserowo skutecznie wspierał proces wytwarzania nanocząsteczek hydroksyapatytu (nHA) oraz ludzkich komórek osteoprogenitorowych (HOP). Co istotne, proces ten nie wpłynął negatywnie na fizykochemiczne właściwości nHA, co jest kluczowe dla zapewnienia stabilności strukturalnej wytworzonych materiałów. Dodatkowo, proces ten zachował wysoką przeżywalność, proliferację i fenotyp komórek osteoprogenitorowych, co podkreśla potencjał tej technologii w tworzeniu funkcjonalnych struktur tkankowych, które mogą być wykorzystywane w leczeniu uszkodzeń kości i innych tkanek szkieletowych [26]. Ponadto, w badaniach *in vivo*, biodruk wspomagany laserowo był zastosowany do nanoszenia komórek osadzonych w nanohydroksyapatycie na modelu 3D wady czaszkowej myszy. Wstępne wyniki wykazały, że możliwe jest wytwarzanie trójwymiarowych struktur zawierających komórki przy użyciu tej technologii, co sugeruje potencjał biodruku wspomaganego laserowo w zastosowaniach regeneracyjnych. Metoda ta umożliwia precyzyjne umieszczanie materiału biologicznego w docelowych miejscach w organizmach żywych, które wspierają naturalny

proces regeneracji tkanek [27]. Pomimo testów na komórkach kostnych dana metoda może również odnajdywać się w konstrukcji tkanek miękkich.

Tabela 1. Porównanie technik biodruku 3D: kroplowego, ekstruzyjnego i laserowego

Cecha	Druk kroplowy	Druk ekstruzyjny	Druk laserowy
Rozdzielczość	Wysoka ($<50\ \mu\text{m}$)	Średnia ($\sim 100\ \mu\text{m}$)	Bardzo wysoka ($<10\ \mu\text{m}$)
Przeżywalność komórek	Wysoka (do 90%)	Umiarkowana	Bardzo wysoka ($>95\%$)
Lepkość bioatramentu	Niska ($<10\ \text{mPa}\cdot\text{s}$)	Średnia–wysoka	Szeroki zakres ($1\text{--}300\ \text{mPa}\cdot\text{s}$)
Typ materiałów	Głównie hydrożele, ograniczona gęstość komórek	Hydrożele i biopolimery, struktury filamentowe	Komórki, peptydy, DNA – bez kontaktu z dyszą
Zalety	Niska siła ścinająca, precyzja	Dobre odwzorowanie struktur przestrzennych	Bardzo precyzyjne rozmieszczenie, brak stresu komórkowego
Wady	Niska gęstość komórkowa	Ryzyko uszkodzenia komórek przez ciśnienie	Koszty, złożoność technologiczna
Zastosowania	Delikatne tkanki, modele komórkowe	Rusztowania tkankowe, modele anatomiczne	Tworzenie skomplikowanych wzorów i struktur 3D

ZASTOSOWANIA

Wykorzystanie technologii druku 3D do precyzyjnego rozmieszczania komórek w strukturach przypominających naturalne tkanki otwiera nowe możliwości w leczeniu chorób serca. Proces biodruku polega na wykorzystaniu komórek, najczęściej macierzystych lub specyficznych dla serca, takich jak kardiomiocyty, które są umieszczane w odpowiednich miejscach na nośnikach, tworząc trójwymiarowe struktury. Komórki te, dzięki swojej zdolności do różnicowania się w kierunku komórek mięśnia sercowego, mogą odtworzyć funkcje kurczliwe serca, co jest kluczowe dla zapewnienia jego wydolności. Jednym z najważniejszych wyzwań w regeneracji tkanek serca jest zapewnienie odpowiedniej struktury naczyniowej, która umożliwia właściwą perfuzję regenerowanej tkanki. Biodruk pozwala nie tylko na tworzenie komórek mięśniowych, ale także na formowanie sieci naczyniowych, co jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania sztucznie stworzonej tkanki. Waskularyzacja to proces tworzenia i rozwoju sieci

naczyń krwionośnych w organizmach, który obejmuje formowanie nowych naczyń z istniejących (angiogenezę) lub tworzenie nowych naczyń z komórek progenitorowych (waskulogenezę). W kontekście inżynierii tkankowej waskularyzacja jest kluczowym elementem, który umożliwia dostarczanie tlenu, składników odżywczych oraz usuwanie produktów przemiany materii w nowo stworzonych tkankach, co jest niezbędne do zapewnienia ich przeżywalności i funkcjonowania w warunkach *in vivo*. Aby implantowane konstrukty tkankowe były żywotne, muszą mieć zapewniony ciągły dopływ składników odżywczych, takich jak glukoza i tlen, z krążenia gospodarza, a także skuteczne usuwanie metabolitów, takich jak dwutlenek węgla, które mogłyby nagromadzić się do poziomów toksycznych [28, 29]. Lokalne zaburzenia metaboliczne mogą szerzyć się w organizmie, negatywnie wpływając na funkcjonowanie różnych narządów, szczególnie serca, co prowadzi do obniżenia jego kurczliwości i zaburzenia perfuzji tkankowej. Takie zmiany mogą inicjować sprzężenie zwrotne, prowadząc do rozległych uszkodzeń tkanek [30]. Rozwój odpowiednio uformowanej sieci naczyń krwionośnych umożliwia zwiększenie złożoności tkanek oraz skuteczną regulację ich metabolizmu, co bezpośrednio wpływa na sukces implantów tkankowych. W związku z tym, efektywność procesów formowania, dojrzewania i ukierunkowania mikronaczyń stanowi kluczowy aspekt determinujący wynik implantacji. Współczesne podejścia do waskularyzacji obejmują zarówno metody *in vivo*, jak i *ex vivo*, gdzie tworzenie naczyń krwionośnych może przebiegać spontanicznie lub być precyzyjnie kierowane za pomocą czynników fizycznych i biochemicznych [31]. Neowaskularyzacja początkowo inicjuje powstawanie nadmiaru naczyń, które następnie podlegają remodelowaniu w zależności od metabolicznych potrzeb tkanek. Proces ten, związany z dojrzewaniem sieci naczyńowej, towarzyszy rekrutacja pericytów oraz ich proliferacji na powierzchni podstawnej komórek śródbłonna (EC), co przyczynia się do stabilizacji ostatecznej struktury mikrokrażenia. Arteriogeneza polega na zwiększeniu średnicy istniejących tętnic, co umożliwia im pomieszczenie większej objętości krwi, a tym samym ich pełną funkcjonalność. Ten proces morfologicznego remodelingu jest często indukowany przez działanie stresu ścinającego [32, 33]. Zastosowanie biodruku, przyczynia się do ułatwienia i rozwoju konkretnych technik, umożliwiających tworzenie tkanek.

Kultura sferoidów

Sferoid to trójwymiarowy agregat komórek o kulistej strukturze, który nie jest przytwierdzony do podłoża. Może być wytwarzany przy użyciu różnych

metod, z których jedną jest technika zwisającej kropli, polegająca na zawieszeniu kropli zawierających komórki na powierzchni [34]. Sferoidy tworzą trójwymiarowe środowisko, w którym komórki mają możliwość intensywnej interakcji między sobą, co sprzyja nawiązywaniu licznych połączeń międzykomórkowych. W tym układzie komórki mogą funkcjonować w sposób bardziej zbliżony do warunków panujących w tkankach *in vivo*. Interakcje te zachodzą w obecności odpowiednich czynników wzrostu, które są niezbędne do prawidłowego rozwoju sferoidów oraz wspierają ich wzrost, różnicowanie i stabilność strukturalną [35]. Zdolność do hodowania różnych typów komórek w jednym układzie umożliwia generowanie heterogenicznych tkanek. W przypadku przeszczepienia sferoidów do komory skóry grzbietowej myszy, naczynia o strukturze tubularnej anastomozowały się z mikrokrążeniem gospodarza poprzez zewnętrzną inoskulację, co pozwalało na integrację z istniejącą siecią naczyniową. Takie zjawisko wskazuje na potencjał sferoidów jako narzędzi w tworzeniu biofunkcjonalnych tkanek, które mogą być wykorzystywane w regeneracji tkanek oraz w badaniach nad mikrokrążeniem i angiogenezą [36].

Inżynieria arkuszy komórkowych

Monowarstwy komórek są hodowane na termoczułym hydrożelu w warunkach sprzyjających wydzielaniu macierzy pozakomórkowej (ECM), która odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu spójności strukturalnej tej warstwy. ECM zapewnia stabilność warstwy komórek, umożliwiając ich prawidłowe funkcjonowanie oraz interakcje między sobą. W odpowiedzi na zmianę temperatury, arkusze komórkowe mogą zostać oddzielone od hydrożelu, co nie prowadzi do utraty ich integralności. Badania wykazały, że po oddzieleniu, komórki pozostają żywotne, a połączenia międzykomórkowe są zachowane, co świadczy o wysokiej funkcjonalności i trwałości tych struktur. Kiedy warstwy komórek osiągną konfluencję, mogą być układane w stosy, tworząc strukturę 3D. Co istotne, możliwe jest również łączenie heterotypowych arkuszy komórkowych w celu tworzenia bardziej złożonych tkanek. Takie podejście pozwala na uzyskanie struktur o większej różnorodności komórkowej, które mogą lepiej naśladować naturalną organizację tkanek *in vivo* [37, 38].

Modularny montaż

Modularny montaż opiera się na naturalnej strukturze tkanek, które w dużej mierze składają się z powtarzających się, funkcjonalnych jednostek [45]. Ukierunkowany montaż mikrotkanek można zrealizować za pomocą różnych mechanizmów, z których jednym jest użycie reaktora z dwu fazowym roztworem olejowo-wodnym. W tym procesie hydrofilowe mikrożele są mechanicznie mieszane w hydrofobowym oleju mineralnym, co prowadzi do ich agregacji. Następnie, za pomocą wtórnej fotopolimeryzacji, następuje sieciowanie i stabilizacja zebranych żeli [46]. Modularny montaż zapewnia większą kontrolę i precyzję w kształtowaniu ostatecznej struktury inżynierowanej tkanki w porównaniu do innych metod „od góry do dołu”, które wykorzystują rusztowania, które ostatecznie ulegają degradacji [47].

BADANIA KLINICZNE

Badania kliniczne to badania naukowe przeprowadzane z udziałem ludzkich uczestników, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, skuteczności oraz potencjalnych skutków ubocznych interwencji medycznych. Badania kliniczne są niezbędne do poszerzania wiedzy medycznej i dostarczania dowodów wspierających zatwierdzenie nowych terapii przez odpowiednie organy regulacyjne. Zwykle badania kliniczne dzielą się na fazy. Faza I to etap początkowy, który skupia się na testowaniu bezpieczeństwa leczenia w małej grupie zdrowych ochotników lub pacjentów. Ma na celu określenie bezpiecznych dawek oraz identyfikację potencjalnych skutków ubocznych. Faza II ocenia skuteczność leczenia i dalej bada jego bezpieczeństwo w większej grupie uczestników, pomagając określić optymalną dawkę do zastosowania terapeutycznego. W fazie III leczenie testowane jest na większej populacji, aby potwierdzić jego skuteczność, monitorować skutki uboczne oraz porównać je z istniejącymi terapiami. Ta faza dostarcza najważniejszych danych do zatwierdzenia regulacyjnego. Faza IV, po zatwierdzeniu leku, kontynuuje monitorowanie długoterminowych efektów, bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w populacji ogólnej, obejmując nadzór po wprowadzeniu leku na rynek. Badania kliniczne są kluczowe dla zapewnienia, że nowe terapie są zarówno bezpieczne, jak i skuteczne przed ich udostępnieniem szerokiemu gronu pacjentów. Następujące badania zostały przeprowadzone przy użyciu różnorodnych metod biodruku, które przekazały dane oraz pomogły w ukierunkowaniu dalszej pracy nad tymi metodami.

MAGIC (Analogiczne przeszczepienie mioblastów w kardiomiopatii niedokrwiennej)

Jest to jedno z pierwszych badań klinicznych fazy II, mające na celu zbadać możliwości wykorzystania komórek macierzystych w leczeniu patologii serca. Do badania zakwalifikowano 97 pacjentów, którzy przeszli operację pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). U uczestników wszczepiono $400-800 \times 10^6$ autologicznych mioblastów, pozyskanych z biopsji mięśnia, w obszarze akinezyjnej ściany komory serca, 21 dni po hodowli in vitro. Po 30 dniach oraz po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono wystąpienie zdarzeń arytmicznych, co wymagało implantacji rozrusznika serca. Ponadto, nie odnotowano poprawy funkcji serca. Negatywne wyniki przypisano niemożności mięśniowych mioblastów do równoważenia śmierci komórek oraz osiągnięcia pełnej integracji elektromechanicznej z mięśniem sercowym biorcy. Ostatecznie, podanie mioblastów szkieletowych nie spowodowało poprawy w zakresie głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych, a jedynie wywołało łagodny wpływ na proces remodelowania lewej komory serca. Niedawno opublikowano ostateczne wyniki badania SEISMIC [Safety and Effects of Implanted (Autologous) Skeletal Myoblasts (MyoCell) Using an Injection Catheter], fazy II-a, w którym uczestniczyło 40 pacjentów cierpiących na niewydolność serca. Pacjenci ci otrzymali przezskórne wstrzyknięcie autologicznych mioblastów szkieletowych do mięśnia sercowego. Wyniki badania potwierdziły wykonalność i bezpieczeństwo tej procedury, nie odnotowano istotnych zdarzeń arytmicznych podczas 6-miesięcznej obserwacji w porównaniu do grup kontrolnych. Mimo to, frakcja wyrzutowa lewej komory nie wykazała znaczącej poprawy. Te obiecujące wyniki sugerują, że terapia komórkami mioblastów może stanowić obiecującą metodę leczenia, zwłaszcza gdy jest stosowana w połączeniu z tradycyjną terapią medyczną u pacjentów, którzy mają już wszczepione kardiowertery-defibrylatory serca [39, 40, 41].

TOPCARE-CHD, -AMI, -DCM (Transpalntacja komórek progenitorowych i wspomaganie regeneracji w ostrym zawale serca, przewlekłej stabilnej chorobie niedokrwiennej serca oraz kardiomiopatii rozstrzeniowej)

Złożone badanie kliniczne, w którym wzięło udział 346 pacjentów. Zostali oni zaklasyfikowani do jednej z trzech grup: CHD, AMI lub DCM, i otrzymali infuzję komórek szpiku kostnego (BMC), komórek macierzystych pochodzenia krwi lub nie byli poddani żadnej infuzji. W ramach TOPCARE-CHD, 121

pacjentów (średni wiek: 59 lat) ze stabilną przewlekłą chorobą niedokrwienną serca poddano leczeniu. U 21% z nich wystąpiły powikłania w ciągu trzymiesięcznej obserwacji. U pozostałych 79% podanie BMC do tętnic wieńcowych wiązało się z obniżeniem poziomów peptydów natriuretycznych (BNP i ANP), będących wskaźnikami przebudowy lewej komory serca. Efekt ten był szczególnie wyraźny u pacjentów z wyjściowo podwyższonym stężeniem tych peptydów oraz u osób, które otrzymały większą liczbę komórek BMC o wysokiej aktywności biologicznej. Dodatkowo zaobserwowano, że wyniki te były powiązane ze wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz poprawą przeżywalności w dalszym okresie obserwacji. Sugeruje to, że terapia komórkowa może przyczyniać się do poprawy funkcji serca u pacjentów z zaawansowaną, przewlekłą niewydolnością serca po przebytym zawale [42]. U 204 pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego (AMI) zastosowano podanie komórek progenitorowych pochodzących ze szpiku kostnego bezpośrednio do tętnicy zawałowej, w okresie od trzech do siedmiu dni po incydencie. W grupie losowo przydzielonej do terapii szpikiem odnotowano istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory o 2,5% po czterech miesiącach obserwacji [43]. U 33 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) wykonano infuzję komórek szpiku kostnego do naczyń wieńcowych za pomocą cewnika balonowego typu over-the-wire. Po trzech miesiącach zaobserwowano poprawę funkcji skurczowej lewej komory, a po upływie roku odnotowano umiarkowany spadek stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) [44]. Warto zauważyć, że w niniejszym badaniu klinicznym uwzględniono różne stany chorobowe, reprezentujące fazy ostre i przewlekłe, które występują w praktyce klinicznej. Niestety, brak jest jednoznacznych informacji na temat charakterystyki zastosowanych komórek macierzystych oraz ich rzeczywistej zdolności do regeneracji komórek kurczliwych.

SCIPO (Infuzja komórek macierzystych serca u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną)

Badanie kliniczne fazy I, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności autologicznej terapii komórkami macierzystymi serca podawanymi do tętnic wieńcowych. W badaniu wzięło udział 40 pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną, którzy otrzymali infuzję komórek macierzystych serca (CSC) do tętnic wieńcowych. Komórki te pobierane są z wyrostków uszów prawych przedsionków serca, selekcjonowane na podstawie ekspresji białka c-kit, hodowane i rozszerzane *in vitro*, a następnie podawane drogą wewnątrzwieńcową, trzy do

pięciu miesięcy po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG). Hipoteza badania zakłada, że CSC, podane do obszarów martwiczych mięśnia sercowego, będą regenerować uszkodzoną tkankę poprzez różnicowanie się w kardiomiocyty i komórki naczyniowe. Wstępne wyniki są obiecujące: u dziewięciu pacjentów, którzy otrzymali infuzję CSC, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wzrosła z $31,3 \pm 2,5\%$ przed infuzją do $38,8 \pm 3,2\%$ po czterech miesiącach. Ponadto, u pięciu pacjentów, dla których dostępne były dane po 12 miesiącach, poprawa LVEF zaobserwowana po czterech miesiącach była jeszcze większa, osiągając średni wzrost o 15% po roku [58]. 25 marca 2014 roku Gretchen Brodnicki, dziekan ds. kadry naukowej i integralności badań naukowych w Harvard Medical School, napisała do *The Lancet*, informując, że „Harvard Medical School (HMS) oraz Brigham and Women's Hospital (BWH) prowadzą przegląd dotyczący wątpliwości co do rzetelności niektórych danych uzyskanych w laboratorium BWH i zawartych w następującej opublikowanej pracy. Niestety pomimo obiecujących wyników, dalsze losy tego badania klinicznego nie zostały wyjaśnione, więc ciężko stwierdzić czy badanie przyniosło pożądany efekt. Jednak samo podjęcie badania pokazało jak cenne może być podjęcie działań w danym kierunku [59].

TRUDNOŚCI I WYZWANIA

Mimo znacznego postępu w dziedzinie inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej w ostatnich latach, wciąż istnieje wiele wyzwań, które wymagają skuteczniejszego rozwiązania i pokonania. Złożoność techniczna naturalnych tkanek sprawia, że ich odwzorowanie jest trudne, przez co skomplikowane konstrukty inżynierii tkankowej mogą nie wykazywać takiej samej funkcjonalności jak tkanki naturalne [48]. Konieczne jest również zapobieganie utracie naczyń krwionośnych w czasie. Ponieważ tkankowe konstrukty będą miały kontakt z leukocytami we krwi po wszczepieniu, niezwykle ważne jest, aby nie zostały one rozpoznane przez układ odpornościowy jako obce i nie zostały skierowane do zniszczenia. Reakcja układu odpornościowego, w tym odpowiedź immunologiczna mająca na celu eliminację przeszczepu, może prowadzić do odrzutu i utraty funkcji konstruktu. Aby temu zapobiec, konieczne jest opracowanie strategii, które umożliwią „maskowanie” sztucznych tkanek przed układem odpornościowym, na przykład poprzez modyfikację ich powierzchni, stosowanie materiałów biokompatybilnych lub wprowadzanie komórek, które modulują odpowiedź immunologiczną. Dzięki takim rozwiązaniom możliwe będzie długoterminowe utrzymanie i funkcjonowanie przeszczepionych tkanek, minimalizując ryzyko

ich odrzutu [49]. Kolejnym istotnym wyzwaniem jest zapewnienie odpowiedniej angiogenezy i skutecznej perfuzji krwi w inżynierowanych tkankach. Tworzenie funkcjonalnych sieci naczyniowych, które są niezbędne do prawidłowego zaopatrywania tkanek w tlen i składniki odżywcze, pozostaje jednym z głównych problemów w inżynierii tkankowej. Choć technologii biodruku udało się stworzyć podstawowe struktury naczyniowe, ich pełna integracja z układem krążenia biorcy oraz zapewnienie odpowiedniej wydolności naczyniowej w długoterminowym okresie po przeszczepieniu wciąż stanowi ogromne wyzwanie. Zbyt mała sieć naczyniowa może prowadzić do martwicy tkanek, gdyż nie będą one w stanie otrzymać wystarczającej ilości tlenu i składników odżywczych. W związku z tym, rozwój technologii druku 3D, które umożliwiają precyzyjne tworzenie trójwymiarowych struktur naczyniowych o odpowiedniej funkcjonalności, stanowi kluczowy obszar badań. Również kwestie związane z przetrwaniem i różnicowaniem komórek w sztucznych tkankach pozostają problematyczne. Choć komórki macierzyste mają zdolność do różnicowania się w różne typy komórek, ich precyzyjne pokierowanie do pożądaných typów komórek w odpowiednich warunkach wciąż jest wyzwaniem. W przypadku tkanek sercowych, kluczowe jest, aby komórki macierzyste różnicowały się w kardiomiocyty, które będą w stanie wytwarzać skurcze i współpracować z innymi komórkami tkanki mięśnia sercowego. Jednak proces ten nie zawsze przebiega w sposób kontrolowany, co może prowadzić do problemów z funkcjonalnością końcowego produktu. Warto również zauważyć, że tworzenie tkanek o odpowiednich właściwościach mechanicznych, które będą w stanie pełnić funkcję fizjologiczną, wiąże się z koniecznością uwzględnienia warunków biomechanicznych, które wspierają ich prawidłowy rozwój. Innym problemem, który utrudnia masową produkcję tkanek inżynierowanych, są koszty oraz czasochłonność całego procesu. Wytwarzanie tkanek o dużej złożoności wymaga zastosowania zaawansowanych technologii, takich jak druk 3D, które wiążą się z dużymi nakładami finansowymi. Ponadto, proces ten jest bardzo czasochłonny, zwłaszcza jeśli chodzi o hodowlę komórek, ich różnicowanie oraz formowanie skomplikowanych struktur. Opracowanie bardziej efektywnych metod produkcji, które obniżą koszty oraz skrócą czas produkcji, jest kluczowe, jeśli technologia inżynierii tkankowej ma stać się powszechnie dostępna i praktycznie stosowana. Wszystkie te trudności wymagają dalszego rozwoju technologii oraz lepszego zrozumienia procesów biologicznych zachodzących w tkankach. Niezbędne są także innowacje w zakresie biomateriałów, które będą mogły lepiej wspierać rozwój sztucznych tkanek, a także modyfikacji genetycznych komórek, które pozwolą na precyzyjniejsze kontrolowanie ich różnicowania

i funkcjonowania. Pokonanie tych wyzwań pozwoli na stworzenie bardziej funkcjonalnych i stabilnych konstrukcji inżynierii tkankowej, które będą mogły być stosowane w leczeniu uszkodzeń tkanek, a w przyszłości staną się standardowym rozwiązaniem w medycynie regeneracyjnej. Pomimo postępu technologicznego, który dokonuje się w dziedzinie inżynierii tkankowej, przejście od fazy laboratoryjnej do klinicznych zastosowań wiąże się z licznymi trudnościami. Wyzwania kliniczne są zróżnicowane i obejmują kwestie związane z bezpieczeństwem, efektywnością oraz długoterminową funkcjonalnością przeszczepów inżynierowanych tkanek. Pierwszym z głównych problemów klinicznych jest ryzyko odrzutu przeszczepów. W przypadku stosowania tkanek pochodzących od dawców lub sztucznie inżynierowanych komórek, pacjent może doświadczyć odpowiedzi immunologicznej, która prowadzi do odrzutu przeszczepu. W odpowiedzi na to wyzwanie, niezbędne jest zastosowanie terapii immunosupresyjnych, co może wiązać się z ryzykiem infekcji i osłabieniem układu odpornościowego pacjenta. Równocześnie, konieczne jest zapewnienie, aby przeszczepiane tkanki były wystarczająco biokompatybilne, by nie zostały rozpoznane jako obce przez organizm biorcy. Stworzenie systemów, które mogą "maskować" przeszczepiane tkanki przed układem odpornościowym lub zmniejszyć ryzyko odrzutu, pozostaje kluczowym wyzwaniem klinicznym. Drugim istotnym problemem klinicznym jest skuteczność regeneracji w długoterminowym okresie. Mimo że inżynierowane tkanki wykazują obiecujące wyniki w krótkim okresie po przeszczepieniu, istnieje wciąż wiele niepewności dotyczących ich długotrwałej funkcjonalności. Przeszczepiane tkanki muszą utrzymać swoje właściwości przez wiele miesięcy, a nawet lata, aby zapewnić trwałą poprawę funkcji organu. Niezbędne jest monitorowanie długoterminowych efektów zastosowania przeszczepów, aby upewnić się, że nie dochodzi do ich degradacji, a tkanki pozostają funkcjonalne przez cały okres życia pacjenta. Kolejnym wyzwaniem jest konieczność standaryzacji procedur przeszczepiania inżynierowanych tkanek. W obecnej chwili brak jest jednolitych protokołów medycznych dotyczących wytwarzania, przechowywania oraz przeszczepiania tkanek inżynierowanych, co sprawia, że zabiegi te są niestabilne i mogą prowadzić do nieprzewidywalnych wyników. Zróżnicowane podejścia stosowane w różnych ośrodkach medycznych mogą wpływać na jakość przeprowadzanych zabiegów oraz na wyniki terapii, a także mogą zwiększać ryzyko powikłań. Ponadto, kwestia dostępności i kosztów związanych z produkcją tkanek inżynierowanych pozostaje dużym problemem klinicznym. Koszt wytwarzania sztucznych tkanek, w tym komórek macierzystych i innych materiałów biokompatybilnych, jest nadal bardzo wysoki, co może ograniczać dostępność tych terapii. W wielu

przypadkach terapia regeneracyjna może być poza zasięgiem pacjentów, którzy jej najbardziej potrzebują, zwłaszcza w kontekście systemów opieki zdrowotnej, które borykają się z ograniczeniami finansowymi. Dodatkowo, procesy regeneracji tkankowej mogą wiązać się z ryzykiem powikłań, takich jak niekontrolowana proliferacja komórek, która może prowadzić do rozwoju nowotworów lub tworzenia tkanki o nieodpowiednich właściwościach mechanicznych. Wszelkie zmiany w strukturze i funkcji regenerowanej tkanki mogą mieć poważne konsekwencje zdrowotne dla pacjenta, co podkreśla konieczność dokładnej oceny ryzyka i monitorowania pacjentów po przeszczepieniu inżynierowanych tkanek. Wszystkie te wyzwania wskazują na potrzebę dalszych badań, aby dostarczyć solidnych dowodów klinicznych na bezpieczeństwo i skuteczność tkanek inżynierowanych. Wymaga to również doskonalenia procedur i technologii w celu ich dostosowania do realiów klinicznych i potrzeb pacjentów, a także opracowania bardziej kosztowo efektywnych metod produkcji i aplikacji [50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

PODSUMOWANIE

Biodruk 3D, stanowi obiecującą technologię, która ma potencjał w leczeniu chorób serca, w tym niedokrwiennej choroby serca. Rozwój tej technologii może stanowić przełom w terapii, umożliwiając tworzenie sztucznych tkanek serca i rekonstruowanie naczyń krwionośnych, co mogłoby wyeliminować konieczność przeszczepów i związane z tym problemy, takie jak ograniczona dostępność dawców czy ryzyko odrzutów przeszczepionych organów. Różnorodne technologie biodruku, takie jak drukowanie kroplowe, ekstruzyjne oraz laserowe, oferują zróżnicowane możliwości, ale również napotykać na istotne wyzwania, takie jak precyzyjność wydruków, skomplikowanie strukturalne tkanek oraz przeżywalność komórek w pożądanym warunkach. W kontekście regeneracji serca, biodruk 3D może mieć zastosowanie nie tylko w tworzeniu tkanek mięśnia sercowego, ale również w rekonstrukcji naczyń krwionośnych, co jest kluczowe dla odzyskania pełnej funkcjonalności układu krążenia. Technologie druku kroplowego umożliwiają precyzyjne rozmieszczanie komórek w celu tworzenia złożonych struktur tkankowych, sprzyjając uzyskaniu bardziej skomplikowanych układów. Drukowanie ekstruzyjne, dzięki elastyczności w pracy z szeroką gamą materiałów, oferuje możliwość produkcji tkanek o zwiększonej wytrzymałości, choć nadal wymaga dalszej optymalizacji, szczególnie w zakresie jakości oraz długotrwałej funkcjonalności struktury. Drukowanie laserowe, mimo swojej wysokiej precyzji, wiąże się z wyzwaniami związanymi z utrzymaniem żywotności

komórek oraz z koniecznością stworzenia odpowiednich rozmiarów i złożoności struktur. Pomimo zaawansowanego rozwoju technologii biodruku 3D, metoda ta wciąż znajduje się w fazie eksperymentalnej. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą rozwiązać szereg problemów związanych z integracją wydrukowanych tkanek z istniejącymi strukturami biologicznymi, ich funkcjonalnością w długoterminowym okresie oraz pełnym odtworzeniem złożonych tkanek serca, w tym mikrokrażenia. Należy również uwzględnić kwestie związane z odpowiednią waskularyzacją, która jest niezbędna do zapewnienia przeżywalności komórek i ich funkcjonowania w warunkach *in vivo*. Mimo istniejących ograniczeń, postępy w tej dziedzinie stanowią obiecujący krok ku przyszłości, w której biodruk 3D może odegrać kluczową rolę w leczeniu chorób serca oraz innych schorzeń wymagających regeneracji tkanek. Z perspektywy przyszłych zastosowań, technika ta ma potencjał do rewolucji w medycynie regeneracyjnej, oferując możliwość poprawy jakości życia pacjentów oraz zmniejszenia zależności od tradycyjnych metod leczenia, takich jak przeszczepienia. Niemniej jednak, pełne wykorzystanie tej technologii wymaga dalszych badań interdyscyplinarnych, obejmujących współpracę naukowców, inżynierów biomedycznych, lekarzy i przemysłu, w celu przezwyciężenia obecnych ograniczeń technologicznych i pełnej realizacji potencjału tej innowacyjnej technologii.

REFERENCJE

1. Nguyen, A. H., Marsh, P., Schmiess-Heine, L., et al. "Cardiac tissue engineering: state-of-the-art methods and outlook," *Journal of Biological Engineering*, V. 13, No. 1, 2019. doi: 10.1186/s13036-019-0185-0
2. Ogle, B. M., Bursac, N., Domian, I., et al. "Distilling complexity to advance cardiac tissue engineering," *Science Translational Medicine*, V. 8, No. 342, 2016. doi: 10.1126/scitranslmed.aad2304
3. Wu, P., Asada, H., Hakamada, M., et al. "Bioengineering of High Cell Density Tissues with Hierarchical Vascular Networks for Ex Vivo Whole Organs," *Advanced Materials*, V. 35, No. 9, 2023. doi:10.1002/adma.202209149
4. Fang, Y., Sun, W., Zhang, T., et al. "Recent advances on bioengineering approaches for fabrication of functional engineered cardiac pumps: A review," *Biomaterials*, V. 280, 2022, p. 121298. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121298

5. Lu, B., Ye, M., Xia, J., et al. "Electrical Stimulation Promotes the Vascularization and Functionalization of an Engineered Biomimetic Human Cardiac Tissue," *Advanced Healthcare Materials*, V. 12, No. 19, 2023. doi: 10.1002/adhm.202300607
6. Schwab, A., Levato, R., D'Este, M., et al. "Printability and Shape Fidelity of Bioinks in 3D Bioprinting," *Chemical Reviews*, V. 120, No. 19, 2020, pp. 11028–55. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00084
7. Ouyang, L., Armstrong, J. P. K., Salmeron-Sanchez, M., et al. "Assembling Living Building Blocks to Engineer Complex Tissues," *Advanced Functional Materials*, V. 30, No. 26, 2020. doi: 10.1002/adfm.201909009
8. Arai, K., Iwanaga, S., Toda, H., et al. "Three-dimensional inkjet biofabrication based on designed images," *Biofabrication*, V. 3, No. 3, 2011, p. 034113. doi: 10.1088/1758-5082/3/3/034113
9. Christensen, K., Xu, C., Chai, W., et al. "Freeform inkjet printing of cellular structures with bifurcations," *Biotechnology and Bioengineering*, V. 112, No. 5, 2015, pp. 1047–55. doi: 10.1002/bit.25501
10. Annabi, N., Nichol, J. W., Zhong, X., et al. "Controlling the Porosity and Microarchitecture of Hydrogels for Tissue Engineering," *Tissue Engineering Part B: Reviews*, V. 16, No. 4, 2010, pp. 371–83. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0639
11. Celikkin, N., Mastrogiacomio, S., Jaroszewicz, J., et al. "Gelatin methacrylate scaffold for bone tissue engineering: The influence of polymer concentration," *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, V. 106, No. 1, 2017, pp. 201–9. doi: 10.1002/jbm.a.36226
12. Schuurman, W., Levett, P. A., Pot, M. W., et al. "Gelatin-Methacrylamide Hydrogels as Potential Biomaterials for Fabrication of Tissue-Engineered Cartilage Constructs," *Macromolecular Bioscience*, V. 13, No. 5, 2013, pp. 551–61. doi: 10.1002/mabi.201200471
13. Coutinho, D. F., Sant, S. V., Shin, H., et al. "Modified Gellan Gum hydrogels with tunable physical and mechanical properties," *Biomaterials*, V. 31, No. 29, 2010, pp. 7494–502. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.06.035

14. Mironov, V., Boland, T., Trusk, T., et al. "Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering," *Trends in Biotechnology*, V. 21, No. 4, 2003, pp. 157–61. doi: 10.1016/S0167-7799(03)00033-7
15. Khoda, A. K. M. B., Ozbolat, I. T., and Koc, B. "Engineered Tissue Scaffolds With Variational Porous Architecture," *Journal of Biomechanical Engineering*, V. 133, No. 1, 2010. doi: 10.1115/1.4002933
16. Giannitelli, S. M., Accoto, D., Trombetta, M., et al. "Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering," *Acta Biomaterialia*, V. 10, No. 2, 2014, pp. 580–94. doi: 10.1016/j.actbio.2013.10.024
17. Khalil, S., Nam, J., and Sun, W. "Multi-nozzle deposition for construction of 3D biopolymer tissue scaffolds," *Rapid Prototyping Journal*, V. 11, No. 1, 2005, pp. 9–17. doi: 10.1108/13552540510573347
18. Skardal, A., Zhang, J., McCoard, L., et al. "Photocrosslinkable Hyaluronan-Gelatin Hydrogels for Two-Step Bioprinting," *Tissue Engineering Part A*, V. 16, No. 8, 2010, pp. 2675–85. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0798
19. Fielding, G. A., Bandyopadhyay, A., and Bose, S. "Effects of silica and zinc oxide doping on mechanical and biological properties of 3D printed tricalcium phosphate tissue engineering scaffolds," *Dental Materials*, V. 28, No. 2, 2012, pp. 113–22. doi: 10.1016/j.dental.2011.09.010
20. Visser, J., Peters, B., Burger, T. J., et al. "Biofabrication of multi-material anatomically shaped tissue constructs," *Biofabrication*, V. 5, No. 3, 2013, p. 035007. doi: 10.1088/1758-5082/5/3/035007
21. Bohandy, J., Kim, B. F., and Adrian, F. J. "Metal deposition from a supported metal film using an excimer laser," *Journal of Applied Physics*, V. 60, No. 4, 1986, pp. 1538–9. doi: 10.1063/1.337287
22. Ringeisen, B. R., Kim, H., Barron, J. A., et al. "Laser Printing of Pluripotent Embryonal Carcinoma Cells," *Tissue Engineering*, V. 10, Nos. 3–4, 2004, pp. 483–91. doi: 10.1089/107632704323061843
23. Dinca, V., Kasotakis, E., Catherine, J., et al. "Directed Three-Dimensional Patterning of Self-Assembled Peptide Fibrils," *Nano Letters*, V. 8, No. 2, 2007, pp. 538–43. doi: 10.1021/nl072798r

24. Mandrycky, C., Wang, Z., Kim, K., et al. "3D bioprinting for engineering complex tissues," *Biotechnology Advances*, V. 34, No. 4, 2016, pp. 422–34. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.011
25. Murphy, S. V., and Atala, A. "3D bioprinting of tissues and organs," *Nature Biotechnology*, V. 32, No. 8, 2014, pp. 773–85. doi: 10.1038/nbt.2958
26. Catros, S., Fricain, J.-C., Guillotin, B., et al. "Laser-assisted bioprinting for creating on-demand patterns of human osteoprogenitor cells and nano-hydroxyapatite," *Biofabrication*, V. 3, No. 2, 2011, p. 025001. doi: 10.1088/1758-5082/3/2/025001
27. Keriquel, V., Guillemot, F., Arnault, I., et al. "In vivo bioprinting for computer- and robotic-assisted medical intervention: preliminary study in mice," *Biofabrication*, V. 2, No. 1, 2010, p. 014101. doi: 10.1088/1758-5082/2/1/014101
28. Baranski, J. D., Chaturvedi, R. R., Stevens, K. R., et al. "Geometric control of vascular networks to enhance engineered tissue integration and function," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, V. 110, No. 19, 2013, pp. 7586–91. doi: 10.1073/pnas.1217796110
29. Chen, X., Aledia, A. S., Popson, S. A., et al. "Rapid Anastomosis of Endothelial Progenitor Cell-Derived Vessels with Host Vasculature Is Promoted by a High Density of Cotransplanted Fibroblasts," *Tissue Engineering Part A*, V. 16, No. 2, 2010, pp. 585–94. doi: 10.1089/ten.tea.2009.0491
30. Takebe, T., Koike, N., Sekine, K., et al. "Generation of Functional Human Vascular Network," *Transplantation Proceedings*, V. 44, No. 4, 2012, pp. 1130–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.03.039
31. Jeyaraj, R., G, N., Kirby, G., et al. "Vascularisation in regenerative therapeutics and surgery," *Materials Science and Engineering: C*, V. 54, 2015, pp. 225–38. doi: doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.045
32. Feng, Y., vom Hagen, F., Pfister, F., et al. "Impaired pericyte recruitment and abnormal retinal angiogenesis as a result of angiopoietin-2 overexpression," *Thrombosis and Haemostasis*, V. 97, No. 01, 2007, pp. 99–108. doi: 10.1160/TH06-05-0277

33. Troidl, K., and Schaper, W. "Arteriogenesis versus angiogenesis in peripheral artery disease," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, V. 28, No. S1, 2012, pp. 27–9. doi: doi.org/10.1002/dmrr.2232
34. Foty, R. "A Simple Hanging Drop Cell Culture Protocol for Generation of 3D Spheroids," *Journal of Visualized Experiments*, No. 51, 2011. doi: 10.3791/2720
35. Liu, Y., Li, H., Yan, S., et al. "Hepatocyte Cocultures with Endothelial Cells and Fibroblasts on Micropatterned Fibrous Mats to Promote Liver-Specific Functions and Capillary Formation Capabilities," *Biomacromolecules*, V. 15, No. 3, 2014, pp. 1044–54. doi: 10.1021/bm401926k
36. Walser, R., Metzger, W., et al. "Generation of co-culture spheroids as vascularisation units for bone tissue engineering," *European Cells and Materials*, V. 26, 2013, pp. 222–33. doi: 10.22203/eCM.v026a16
37. Thirumala, S., Gimble, J., and Devireddy, R. "Methylcellulose Based Thermally Reversible Hydrogel System for Tissue Engineering Applications," *Cells*, V. 2, No. 3, 2013, pp. 460–75. doi: 10.3390/cells2030460
38. Labbé, B., Marceau-Fortier, G., and Fradette, J. "Cell Sheet Technology for Tissue Engineering: The Self-Assembly Approach Using Adipose-Derived Stromal Cells," *Methods in Molecular Biology*, 2010, pp. 429–41. doi: 10.1007/978-1-61737-960-4_31
39. Menasché, P. "Stem Cell Therapy for Heart Failure," *Circulation*, V. 119, No. 20, 2009, pp. 2735–40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812693
40. Zenovich, A. G., Davis, B. H., and Taylor, D. A. "Comparison of Intracardiac Cell Transplantation: Autologous Skeletal Myoblasts Versus Bone Marrow Cells," *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2007, pp. 117–65. doi: 10.1007/978-3-540-68976-8_6
41. Duckers, H., Houtgraaf, J., Hehrlein, C., et al. "Final results of a phase IIa, randomised, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: the SEISMIC trial," *EuroIntervention*, V. 6, No. 7, 2011, pp. 805–12. doi: 10.4244/EIJV6I7A139

42. Assmus, B., Fischer-Rasokat, U., Honold, J., et al. "Transcoronary Transplantation of Functionally Competent BMCs Is Associated With a Decrease in Natriuretic Peptide Serum Levels and Improved Survival of Patients With Chronic Postinfarction Heart Failure," *Circulation Research*, V. 100, No. 8, 2007, pp. 1234–41. doi: 10.1161/01.RES.0000264508.47717.6b
43. Schächinger, V., Assmus, B., Britten, M. B., et al. "Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, V. 44, No. 8, 2004, pp. 1690–9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.014
44. Fischer-Rasokat, U., Assmus, B., Seeger, F. H., et al. "A Pilot Trial to Assess Potential Effects of Selective Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cell Infusion in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy," *Circulation: Heart Failure*, V. 2, No. 5, 2009, pp. 417–23. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.855023
45. Lu, T., Li, Y., and Chen, T. "Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering," *International Journal of Nanomedicine*, 2013, p. 337. doi: 10.2147/IJN.S38635
46. Kachouie, N. N., Du, Y., Bae, H., et al. "Directed assembly of cell-laden hydrogels for engineering functional tissues," *Organogenesis*, V. 6, No. 4, 2010, pp. 234–44. doi: 10.4161/org.6.4.12650
47. Guillotin, B., and Guillemot, F. "Cell patterning technologies for organotypic tissue fabrication," *Trends in Biotechnology*, V. 29, No. 4, 2011, pp. 183–90. doi: 10.1016/j.tibtech.2010.12.008
48. Bashur, C. A., Venkataraman, L., and Ramamurthi, A. "Tissue Engineering and Regenerative Strategies to Replicate Biocomplexity of Vascular Elastic Matrix Assembly," *Tissue Engineering Part B: Reviews*, V. 18, No. 3, 2012, pp. 203–17. doi: 10.1089/ten.TEB.2011.0521
49. Bueno, E. M., Diaz-Siso, J. R., Sisk, G. C., et al. "Vascularized Composite Allotransplantation and Tissue Engineering," *Journal of Craniofacial Surgery*, V. 24, No. 1, 2013, pp. 256–63. doi: 10.1097/SCS.0b013e318275f173

50. Dzobo, K., Thomford, N. E., Senthebane, D. A., et al. "Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine," *Stem Cells International*, V. 2018, 2018, pp. 1–24. doi: 10.1155/2018/2495848
51. Kang, H.-W., Lee, S. J., Ko, I. K., et al. "A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity," *Nature Biotechnology*, V. 34, No. 3, 2016, pp. 312–9. doi: 10.1038/nbt.3413
52. Ikada, Y. "Challenges in tissue engineering," *Journal of The Royal Society Interface*, V. 3, No. 10, 2006, pp. 589–601. doi: 10.1098/rsif.2006.0124
53. Zhao, Y., Zhang, Z., Pan, Z., et al. "Advanced bioactive nanomaterials for biomedical applications," *Exploration*, V. 1, No. 3, 2021. doi: 10.1002/EXP.20210089
54. Langer, R., and Vacanti, J. P. "Tissue Engineering," *Science*, V. 260, No. 5110, 1993, pp. 920–6. doi: 10.1126/science.8493529
55. GILBERT, T., SELLARO, T., and BADYLAK, S. "Decellularization of tissues and organs," *Biomaterials*, 2006. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014
56. ROTTER, N. "Immunological issues in tissue engineering," *Natural-Based Polymers for Biomedical Applications*, 2008, pp. 699–715. doi: 10.1533/9781845694814.6.699
57. Salthouse, D., Novakovic, K., Hilken, C. M. U., et al. "Interplay between biomaterials and the immune system: Challenges and opportunities in regenerative medicine," *Acta Biomaterialia*, V. 155, 2023, pp. 1–18. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.003
58. Bolli, R., Chugh, A. R., D'Amario, D., et al. "RETRACTED: Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial," *The Lancet*, V. 378, No. 9806, 2011, pp. 1847–57. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61590-0
59. The Lancet Editors. "Expression of concern: the SCIPIO trial," *The Lancet*, V. 383, No. 9925, 2014, p. 1279. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60608-5

Przegląd innowacyjnych technik krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia

Jan Bąkowski, Maksymilian Kściuczyk, Jakub Cichoń

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

Abstrakt: Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia (sMCS, short-term mechanical circulatory support) stanowi kluczowy element nowoczesnej intensywnej terapii kardiologicznej, zapewniając wsparcie hemodynamiczne u pacjentów z ostrą niewydolnością serca oraz w szczególnych przypadkach zaostrzenia przewlekłej NS. Niniejszy artykuł dokonuje przeglądu innowacyjnych przezskórnych urządzeń mechanicznego wspomagania krążenia w kontekście różnych stanów kardiologicznych. W pracy omówiono zasady działania, wskazania do stosowania oraz najbardziej nowoczesne i obiecujące techniki, takie jak pompy Impella, TandemHeart (TH), system Aortix oraz systemy pRVAD. Poniżej porównano ich mechanizmy działania, efektywność kliniczną i potencjalne powikłania, podkreślając ich znaczenie w poprawie rokowania u pacjentów. Nowoczesne sMCS stanowią pomost do odzyskania funkcji serca, transplantacji lub decyzji terapeutycznej, a ich dalszy rozwój może znacząco wpłynąć na leczenie ostrej i przewlekłej niewydolności serca.

Słowa kluczowe: Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia (sMCS), Impella, TandemHeart (TH), Aortix, pRVAD, ostra niewydolność serca

Abstract: Short-term mechanical circulatory support (sMCS) plays a crucial role in modern intensive cardiac care by providing hemodynamic support for patients with acute heart failure and, in specific cases, during exacerbations of chronic heart failure. This article presents a comprehensive review of innovative percutaneous mechanical circulatory support devices in the context of various cardiac conditions. It discusses their mechanisms of action, clinical indications, and the most advanced and promising technologies, including the Impella pumps, TandemHeart (TH), Aortix system, and pRVAD systems. The article compares their operational principles, clinical effectiveness, and potential complications, highlighting their importance in improving patient prognosis. Modern sMCS devices serve as a bridge to cardiac recovery, transplantation, or therapeutic decision-making, and their continued development may significantly impact the management of both acute and chronic heart failure.

Keywords: Short-term mechanical circulatory support (sMCS), Impella, TandemHeart (TH), Aortix, pRVAD, acute heart failure

WPROWADZENIE

Mechaniczne wspomaganie krążenia (MCS, ang. mechanical circulatory support) stało się w ostatnich dekadach niezwykle istotnym elementem nowoczesnego postępowania terapeutycznego u pacjentów z ostrą niewydolnością serca, która nie odpowiada na standardowe leczenie farmakologiczne. Postęp technologiczny, który dokonał się w tej dziedzinie na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat, umożliwił opracowanie zaawansowanych systemów wspomagania krążenia. [1]

Mechaniczne wspomaganie krążenia dzieli się na techniki długoterminowe i krótkoterminowe tak zwane sMCS (ang. Short-term mechanical circulatory support). Do tych pierwszych należy np. LVAD (ang. left ventricular assist device) urządzenie wspomagające pracę lewej komory oraz BVAD (ang. biventricular assist device) wspomagające na raz obie komory, implantacja tych rozwiązań pozostaje jednakże procedurą wysoce inwazyjną, wymagającą wykonania sternotomii, jej wdrożenie musi być dokładnie zaplanowane i przeprowadzone w odpowiednich warunkach klinicznych, a urządzenia te zostają z pacjentem na lata. [2] Do technik krótkoterminowych należą technologie takie jak IABP, Impella, TandemHeart (TH), Aortix, pRVAD (ang. percutaneous right ventricular assist device) czy VA ECMO; stosowane są one z innych wskazań oraz ich implementacja wydaje się procedurą znacznie mniej inwazyjną ze względu na to, że jest to zabieg przezskórny przez dojście z tętnicy, te cechy pozwoliły na wykorzystywanie ich przez krótszy okres niż systemy długoterminowe. [3]

Jeszcze do niedawna, zastosowanie krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia ograniczało się głównie do pacjentów w ostrych stanach kardiologicznych, u których kluczowym celem było czasowe zwiększenie rzutu serca. Leczenie to kierowane było przede wszystkim do osób oczekujących na pilną interwencję kardiochirurgiczną, przeszczep serca lub kwalifikujących się do implantacji LVAD. [4]

W ostatnich latach jednak, dzięki dynamicznemu rozwojowi technologii i dostępności coraz bardziej zaawansowanych, przezskórnych systemów MCS, nastąpiła istotna zmiana paradygmatu w podejściu terapeutycznym. Coraz częściej obserwuje się zastosowanie tych urządzeń nie tylko jako interwencji ratunkowej, [4] lecz również w celu stabilizacji hemodynamicznej podczas procedur wysokiego ryzyka np. PCI (ang. Percutaneous coronary interventions) oraz zapewnienia czasu na zadziałanie terapii docelowej (tzw. pomost do wyzdrowienia, bridge-to-recovery).[3]

Na przestrzeni ostatnich pięciu dekad balon wewnątrzaoortalny (IABP, ang. intra-aortic balloon pump) był najczęściej wykorzystywanym krótkoterminowym urządzeniem wspomagającym hemodynamikę u pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W samych tylko Stanach Zjednoczonych wszczepiono ponad 50 000 tych urządzeń [3]. Niemniej jednak, pomimo swojej powszechności, IABP nie jest optymalnym narzędziem do mechanicznego wspomagania krążenia, ponieważ nie wpływa bezpośrednio na znaczące zwiększenie rzutu serca bo jedynie do ok 1l/min. [4]

W odpowiedzi na te ograniczenia, intensywny rozwój technologiczny w dziedzinie urządzeń MCS doprowadził do wprowadzenia na rynek bardziej zaawansowanych systemów, które oferują większe możliwości terapeutyczne. Celem tych innowacyjnych rozwiązań jest przełamanie barier związanych z wcześniejszymi technologiami, przerwanie błędnego koła niewydolności krążenia obserwowanego w przebiegu wstrząsu kardiogenego oraz umożliwienie mięśniowi sercowemu okresu względnego „odpoczynku” i regeneracji funkcjonalnej. [5]

WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA

Wskazania i przeciwwskazania Urządzenia sMCS mają za zadanie czasowo wesprzeć funkcję serca poprzez zwiększenie rzutu serca w ostrej niewydolności serca i zaostrzeniu przewlekłej NS, wstrząsie kardiogenym w przebiegu powikłań mechanicznych zawału serca lub nagłym zatrzymaniu krążenia. Ich użycie może być również wskazane w stanach takich jak odrzucenie / niewydolność przeszczepionego serca, wstrząs po operacji kardiochirurgicznej, w przedawkowaniu leków z głębokim upośledzeniem funkcji serca czy w masywnym zatorze płucnym. Istnieje wiele sytuacji klinicznych, w których wspomaganie serca ma zasadnicze znaczenie w przeżyciu chorych, jednakże w obecnych schematach postępowania dotyczy to szczególnie wstrząsu kardiogenego. [6]

Wstrząs kardiogeny (CS ang. cardiogenic shock) to zespół kliniczny charakteryzujący się obniżonym rzutem serca oraz krytycznie upośledzoną perfuzję systemową co prowadzi do niedokrwienia narządów. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych, takich jak: skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 90 mmHg, obecność zastoju w krążeniu płucnym, brak objawów hipowolemii oraz oznaki niedokrwienia narządów (zimne kończyny, zaburzenia świadomości, skąpomocz oraz podwyższony poziom mleczanów we krwi). Pod uwagę bierze się również bardziej zaawansowane parametry hemodynamiczne, takie jak: obniżony wskaźnik sercowy, podwyższone ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych

oraz podwyższone końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze. Zdecydowana większość przypadków CS jest wtórna do ostrego zawału mięśnia sercowego. Wczesne zastosowanie urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia (MCS) u pacjentów we wstrząsie kardiogenym (CS) wiąże się z polepszeniem przeżycia, ponieważ ogranicza negatywne skutki systemowej hipoperfuzji dla narządów oraz niekorzystny wpływ leków inotropowych i wazopresyjnych na zużycie tlenu przez mięsień sercowy oraz mikrokążenie. Potwierdzają to retrospektywne analizy obejmujące różne typy urządzeń. [3, 7]

sMCS odgrywają również kluczową rolę w kardiologii interwencyjnej służąc stabilizacji hemodynamicznej, są one wykorzystywane w celu zwiększenia rzutu serca oraz zapewnienia odpowiedniego przepływu krwi w trakcie skomplikowanych zabiegów hemodynamicznych. Obecnie dominuje zgodna opinia o potrzebie dysponowania skutecznym mechanicznym urządzeniem MCS w dwóch sytuacjach klinicznych: w trakcie PCI w zawale serca powikłanym CS oraz podczas CHIP (Complex High-Risk Indicated Procedure).[8] Warto jednak mieć na uwadze, że choć badania wskazują, że MCS znacząco poprawia parametry hemodynamiczne, korzyści w zakresie przeżywalności pozostają niejednoznaczne, co podkreśla potrzebę starannej selekcji pacjentów oraz indywidualizacji terapii. [9]

Przeciwwskazania do stosowania każdego z sMCS nieco się różnią w zależności od konkretnych cech urządzenia jednakże istnieją przeciwwskazania dotyczące wszystkich, które dzieli się na bezwzględne takie jak: ciężkie nieodwracalne uszkodzenie narządów pozasercowych ograniczające przeżycie (np. Ciężkie niedokrwienne uszkodzenie mózgu), ciężka nieodwracalna niewydolność serca kiedy wszczepienie LVAD lub transplantacja jest niemożliwa; oraz względne takie jak ciężka niedomykalność zastawki aortalnej, ciężka koagulopatia lub przeciwwskazania do leczenia przeciwkrzepliowego, ograniczony dostęp naczyniowy do wprowadzenia urządzenia, tętniak aorty, zaawansowany wiek i przedłużona resuscytacja sercowo-płucna >45 min. [10, 11]

URZĄDZENIA

Impella

Definicja

Pompy Impella to mikroosiowe urządzenia krótkoterminowego mechanicznego wspomaganie krążenia (sMCS), które odciążają lewą lub prawą komorę serca poprzez aktywne przepompowywanie krwi. Dzięki temu zmniejszają ciśnienie końcoworozkurczowe, redukują napięcie ściany lewej komory oraz obniżają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, jednocześnie poprawiając perfuzję narządową i średnie ciśnienie tętnicze. [12] Obecnie dostępne są cztery wersje Impelli wspomagające pracę lewej komory: Impella 2.5 (maksymalny przepływ 2,5 l/min), Impella CP (do 4,3 l/min), Impella 5.0 (do 5,0 l/min) i Impella 5.5 (do 6,2 l/min), oraz Impella RP dedykowana do wspomaganie prawej komory serca, (do 4,0 l/min). [13]

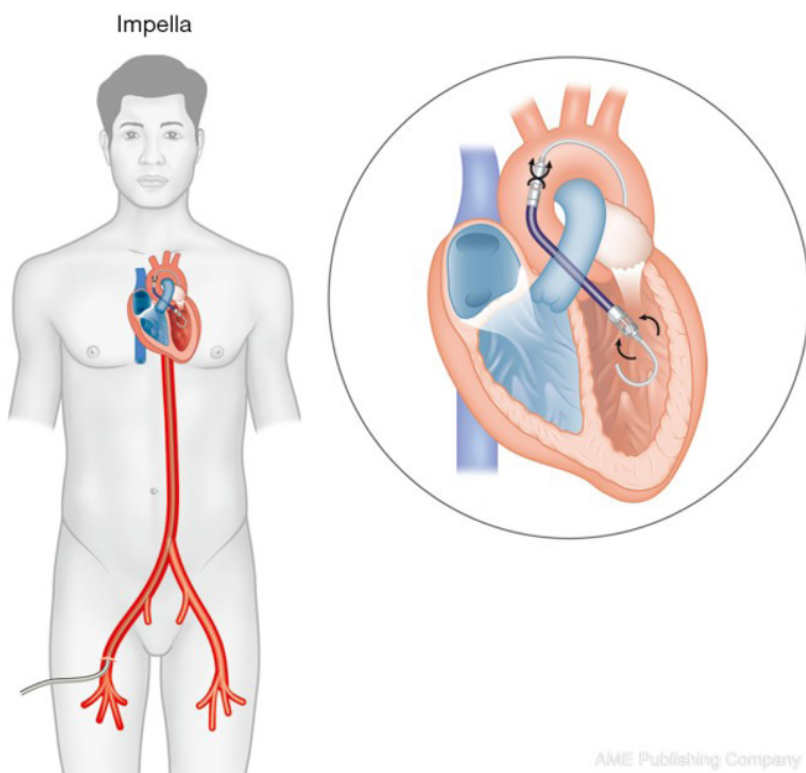
Zasada działania i procedura wszczepienia

Wersje Impella 2.5 i CP wprowadza się przezskórnie przez tętnicę udową w znieczuleniu miejscowym, natomiast modele 5.0 i 5.5 wymagają chirurgicznego dostępu przez tętnicę udową lub podobojczykową, co pozwala na dłuższe stosowanie urządzenia i umożliwia pacjentowi większą mobilność podczas terapii. We wszystkich wersjach dedykowanych wspomaganie lewej komory wykorzystuje się cewniki z miękkim zakończeniem typu pigtail (9 Fr), zaopatrzone w mikroosiowe pompy, które wprowadza się przez tętnicę udową (CFA) i pozycjonuje za zastawką aortalną. Krew z lewej komory serca zasysana jest przez otwór wlotowy cewnika, a następnie wypychana przez pompę do aorty wstępującej – zgodnie z zasadą działania śruby Archimedes. Rozmiar pompy decyduje o maksymalnym przepływie, jednak efektywność zależy również od warunków obciążeniowych lewej komory (preload i afterload). Zewnętrzna konsola sterująca pozwala na regulację prędkości pracy pompy, co umożliwia dopasowanie przepływu do potrzeb pacjenta. [14, 15]

Przeciwwskazania i powikłania

Przeciwwskazania specyficzne dla pomp Impella obejmują: obecność skrzepiny w lewej komorze, mechaniczną sztuczną zastawkę aortalną oraz dyssekcję aorty. Zwężenie zastawki aortalnej było tradycyjnie uznawane za względne przeciwwskazanie do stosowania pompy Impella, jednak coraz więcej ośrodków donosi o jej skutecznym zastosowaniu u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej wymagających przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) oraz w trakcie przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). [10, 16]

Potencjalne powikłania związane z użyciem Impelli obejmują hemolizę, arytmie komorowe, uszkodzenie zastawek mitralnej i aortalnej, uszkodzenie ścian serca oraz tamponadę. Znaczące krwawienia i powikłania naczyniowe również są realnym zagrożeniem, szczególnie przy użyciu cewników o większej średnicy. [10, 16]



Rycina 1. Impella jest wprowadzana przez tętnicę udową. Cewnik typu „pigtail” (z zawiniętą końcówką) jest umieszczany przez zastawkę aortalną, gdzie krew z lewej komory serca zasysana jest do wnętrza cewnika przez otwór wlotowy, a następnie wypompowywana przez mikrosilnik osiowy przez otwór wylotowy do proksymalnej części aorty. [3]

TandemHeart

Definicja

TandemHeart (TH) to przezskórne urządzenie wspomagające pracę lewej komory serca. Z uwagi na konieczność kaniulacji przezprzegrodowej, narzędzie to jest najbardziej inwazyjne spośród współczesnych systemów krótkoterminowego wspomagania krążenia, co ogranicza jego zastosowanie wyłącznie do wyspecjalizowanych ośrodków, z personelem doświadczonym w technice punkcji przegrody międzyprzedsionkowej. [17]

Zasada działania i procedura wszczęcia

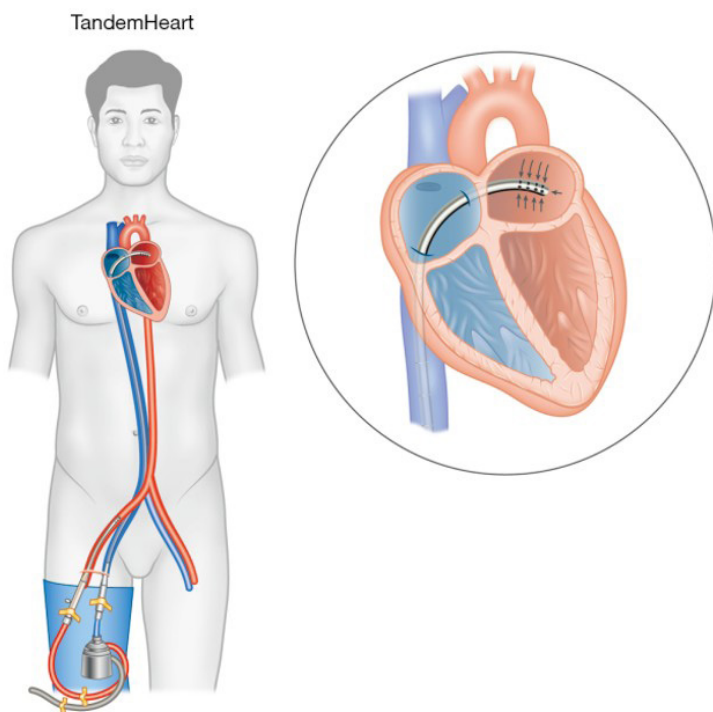
TH, składa się z kaniuli odprowadzającej i zwracającej, pompy odśrodkowej oraz konsoli sterującej. W budowie podobny jest do ECMO jednakże nie posiada membrany tlenowej. Cewnik odprowadzający wprowadzany jest do lewego przedsionka przez żyłę udową, z użyciem techniki przezprzegrodowej. Krew z lewego przedsionka zasysana jest przez pompę i kierowana do krążenia tętniczego przez kaniulę zwrotną. Umieszczenie kaniuli wykonuje się za pomocą dwustopniowego rozszerzacza (14 Fr, a następnie 21 Fr), a jej pozycja potwierdzana jest fluoroskopowo – końcówka oraz 14 otworów bocznych muszą znajdować się w obrębie lewego przedsionka. Angiografia tętnic udowych służy doborowi odpowiedniego rozmiaru kaniuli zwrotnej. W zależności od średnicy kaniul i prędkości obrotowej pompy, maksymalny przepływ może sięgać 5 L/min. TH, podobnie jak Impella, może działać skutecznie nawet w przypadku arytmii lub tachykardii, o ile funkcja prawej komory jest zachowana. Redystrybucja krwi z lewego przedsionka do aorty prowadzi do zmniejszenia obciążenia wstępnego lewej komory, poprawy ciśnienia perfuzyjnego (MAP) i perfuzji narządowej. Jednakże, przepływ wsteczny w aorticie zwiększa obciążenie następcze, co może osłabić efekt odciążenia lewej komory w porównaniu do Impelli.[18, 19]

Przeciwwskazania i powikłania

Do przeciwwskazań należy ciężka miażdżycza tętnic obwodowych, ponieważ kaniulacja przez tętnicę udową może upośledzać krążenie w kończynie. Wymagane jest stosowanie niefrakcjonowanej heparyny, dlatego wszelkie przeciwwskazania

do jej użycia wykluczają możliwość zastosowania urządzenia. W przypadku obecności ubytku przegrody międzykomorowej może dojść do powstania przecieku prawo-lewego. TH nie spełnia swojej funkcji w sytuacji niewydolności prawej komory – w takim przypadku może być konieczne zastosowanie wspomaganie prawej komory (RVAD) lub konwersja do ECMO VA. Inne przeciwwskazania to obecność skrzepliny w lewym przedsionku i niedomykalność zastawki aortalnej. Co istotne, w przeciwieństwie do Impelli, obecność skrzepliny w lewej komorze i stenozы aortalnej nie wyklucza zastosowania TH. [3]

Do potencjalnych powikłań należą: uszkodzenia naczyń, krwawienia wymagające przetoczeń, niedokrwienie kończyn dolnych (możliwe do ograniczenia przez zastosowanie kaniuli reperfuzyjnej lub mniejszych kaniul zwrotnych), tamponada serca podczas punkcji przegrody, przemieszczenie kaniuli do prawego przedsionka (prowadzące do ciężkiej hipoksemii), udar mózgu, krwawienie śródczaszkowe przy dłuższym stosowaniu oraz sporadyczna hemoliza objawiająca się nagłym spadkiem stężenia hemoglobiny. [20]



Rycina 2. Wieloetapowa kaniula dostępowa wprowadzana jest przez żyłę udową i umieszczana w lewym przedsionku serca za pomocą punkcji przezprzegrodowej. Krew z lewego przedsionka odprowadzana jest do układu pozaustrojowego, a następnie powraca do krążenia systemowego przez jednoetapową kaniulę zwrotną umieszczoną w tętnicy udowej. [3]

Aortix

Definicja

Aortix to innowacyjne, przeszskórne urządzenie wspomagające krążenie (pMCS), opracowane przez firmę Procyron. Jest to najnowsza z omawianych technologii ponieważ artykuły o jego pierwszych użyciach u ludzi pojawiły się w 2019 roku i obecnie nie jest jeszcze powszechnie stosowany. Badania są prowadzone głównie pod kątem wykorzystania go we wsparciu pacjentów z niewydolnością serca, zwłaszcza tych z towarzyszącą niewydolnością nerek, poprzez poprawę perfuzji narządowej i odciążenie lewej komory serca. [21]

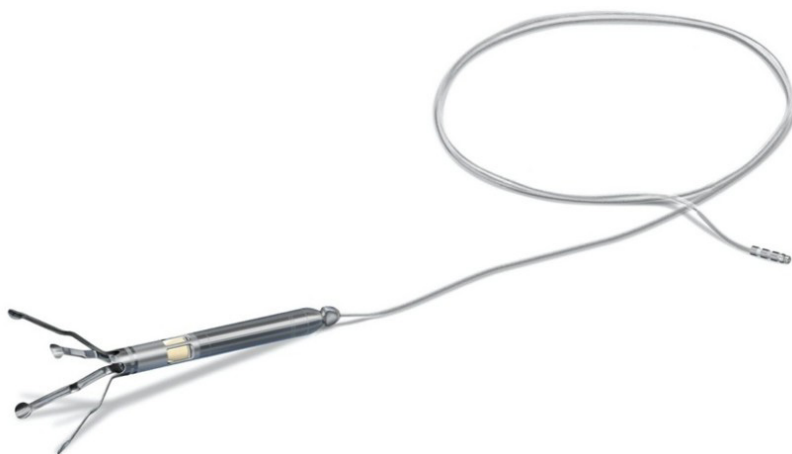
Zasada działania i procedura wszczepienia

Aortix to mikroosiowa pompa przepływowa o średnicy 6 mm, wprowadzana przez dostęp przezudowy przy użyciu systemu wprowadzającego o średnicy 18 Fr. Urządzenie umieszczane jest w odcinku nadnerkowym aorty zstępującej. Po zabezpieczeniu w aorcie, urządzenie generuje przepływ krwi w kierunku dystalnym, sięgający do 5,0 L/min, zwiększając przepływ w aorcie i poprawiając perfuzję narządów obwodowych. Dodatkowo, poprzez zmniejszenie obciążenia następczego lewej komory, Aortix przyczynia się do poprawy wydolności serca. Procedura implantacji jest minimalnie inwazyjna i może być przeprowadzana w warunkach sali zabiegowej, co czyni ją mniej obciążającą dla pacjenta w porównaniu do innych systemów wspomagania krążenia. [22, 23]

Przeciwwskazania i powikłania

Przeciwwskazania dla systemu Aortix nie zostały jasno określone w żadnym badaniu ze względu na małe grupy pacjentów (obecne artykuły koncentrują się na opisach przypadków i modelach zwierzęcych), jednak znając przeciwwskazania i powikłania innych systemów działający w sposób zbliżony do Aortix można zakładać, że będą one w pewnym stopniu podobne. Przed zastosowaniem tego urządzenia, zaleca się dokładną ocenę pacjenta oraz konsultację z zespołem specjalistów w celu indywidualnej kwalifikacji do procedury. Do przeciwwskazań względnych dla zastosowania systemu Aortix należą: ciężka miażdżyca aorty, obecność skrzepin w aorcie oraz znaczne zwężenia naczyń obwodowych, które mogą utrudniać wprowadzenie urządzenia. Wymagana jest również odpowiednia

antykoagulacja, co wyklucza pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego. Potencjalne powikłania związane z użyciem Aortix obejmują krwawienia w miejscu wprowadzenia cewnika, uszkodzenia naczyń, hemolizę oraz, rzadziej, infekcje. Jednakże, ze względu na minimalnie inwazyjny charakter procedury, ryzyko powikłań jest stosunkowo niskie w porównaniu do bardziej zaawansowanych systemów wspomagania krążenia. [24, 10]



Rycina 3. Urządzenie Aortix™ wyposażone jest w zasilający przewód o średnicy 6F, wprowadzany przez tętnicę udową, oraz w atraumatyczne podpory wykonane z nitinolu, które zapewniają dynamiczną stabilizację wewnątrz naczynia. Dzięki zastosowaniu nitinolu – stopu z pamięcią kształtu – podpory dopasowują się elastycznie do ściany naczynia, minimalizując ryzyko uszkodzenia i umożliwiając bezpieczne oraz stabilne umiejscowienie pompy w aorcie zstępującej. [21]

RVAD

Wraz z postępem technologii wspomagania lewej komory serca (LV), coraz większe znaczenie kliniczne zyskuje niewydolność prawej komory (RV), która wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i zwykle jest przeciwwskazaniem do wszczęcia systemu wspomagającego lewą komorę. Obecnie dostępne są dwa przeszkróne systemy wspomagania prawej komory (pRVAD): Impella RP oraz Protek Duo. [3]

Impella RP

Urządzenie to przypomina inne pompy z rodziny Impella, wyposażone w mikroosiową pompę, zamontowaną na cewniku typu „pigtail”. Wprowadzane jest drogą żyły udowej w kierunku anterogradowym, przechodząc przez zastawkę trójdzielną oraz zastawkę płucną. Krew żylna jest zasysana z żyły głównej dolnej przez otwór wlotowy i wypompowywana bezpośrednio do tętnicy płucnej (PA), omijając prawą komorę serca. Warto zaznaczyć również, że Impella RP może być stosowana wraz z innymi urządzeniami Impella. [25,15]

Protek Duo

Jest to wersja systemu TandemHeart przeznaczona do wspomagania RV. W odróżnieniu od TH, Protek Duo wykorzystuje kaniulę o podwójnym świetle – krew z przedsionka prawego i żyły głównej górnej jest zasysana przez otwory proksymalne i kierowana do zewnętrznej pompy odśrodkowej, a następnie tłoczona z powrotem do tętnicy płucnej. Protek Duo może być wszczepiony przez żyłę szyjną wewnętrzną prawą, co daje większą mobilność pacjenta oraz niższe ryzyko infekcji w porównaniu do Impella RP. Podobnie jak cewnik PA, Protek Duo przechodzi przez zastawkę trójdzielną i płucną, a jego końcówka znajduje się w PA. W obwód urządzenia można także włączyć membranę tlenującą, co umożliwia wspomaganie utlenowania systemowego. [26, 27]

Oba systemy zmniejszają obciążenie wstępne przedsionka prawego i prawej komory, a jednocześnie zwiększają ciśnienie w tętnicy płucnej oraz preload lewej komory. Do prawidłowego wszczepienia i potwierdzenia położenia konieczne jest zastosowanie fluoroskopii. VA ECMO również może wspomagać prawą komorę poprzez odprowadzanie krwi z układu żylnego, jednak dzieje się to kosztem obniżenia własnego rzutu serca.

Przeciwwskazania

Podobnie jak w przypadku innych krótkoterminowych systemów MCS, częstym powikłaniem jest krwawienie z miejsc wprowadzenia kaniul o dużej średnicy. Przeciwwskazania do stosowania urządzeń pRVAD obejmują: obecność mechanicznych zastawek po prawej stronie serca, ciężką stenozę lub niedomykalność zastawki trójdzielnej lub płucnej, zakrzepicę w prawej komorze oraz wszelkie stany, które wykluczają stosowanie antykoagulacji. [3]

PODSUMOWANIE

Kardiologia interwencyjna jest dziedziną niezwykle dynamicznie rozwijającą się. Starsze urządzenia takie jak kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (IABP) czy VA ECMO są wciąż powszechnie używane i doskonałe. Jednak postęp na tej płaszczyźnie jaki dokonał się w ostatnich latach pozwolił wprowadzić na rynek nowsze technologie takie jak Impella, TandemHeart, Aortix czy systemy pRVAD co pozwoliło rozwinąć listę wskazań do ich stosowania. sMCS obecnie stały się nieodłącznym elementem kardiologii inwazyjnej wspomagając serce w trakcie skomplikowanych zabiegów hemodynamicznych a także poprawiając rokowania pacjentów w stanach nagłych.

REFERENCJE

1. Osaki, Satoru, et al. Improved Survival in Patients with Ventricular Assist Device Therapy: The University of Wisconsin Experience. Vol. 34, no. 2, 1 Aug. 2008, pp. 281–288, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.04.023>. Accessed 12 July 2023.
2. Dandel M. Cardiological Challenges Related to Long-Term Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure in Patients with Chronic Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(20):6451-6451. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm12206451>
3. Wong ASK, Sin SWC. Short-term mechanical circulatory support (intra-aortic balloon pump, Impella, extracorporeal membrane oxygenation, TandemHeart): a review. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(13):829-829. doi:<https://doi.org/10.21037/atm-20-2171>
4. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National Trends in the Utilization of Short-Term Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(14):1407-1415. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.958>
5. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(4):384-390. doi:<https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000632>
6. Khalil Anouti, Gray W. The Aortix device: Support in a tube. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):434-435. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.28136>

7. Huang CC, Liao PC, Ke SR, Hsu JC. TCT-21 Door-to-ECMO before Door-to-Balloon? Early Implementation of ECMO might improve the Survival of Patients with STEMI Complicated by Refractory Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(18):B9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.897>
8. Tycińska A, Grygier M, Biegus J, et al. Mechanical circulatory support. An expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care and the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2021;79(12):1399-1410. doi:<https://doi.org/10.33963/kp.a2021.0169>
9. Aggarwal B, Aman W, Jeroudi O, Kleiman NS. Mechanical Circulatory Support in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(1):23-31. doi:<https://doi.org/10.14797/mdcj-14-1-23>
10. Geller BJ, Sinha SS, Kapur NK, et al. Escalating and De-escalating Temporary Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(6). doi:<https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001076>
11. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary Mechanical Circulatory Support: A Review of the Options, Indications, and Outcomes. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2014;8s1:CMC.S15718. doi:<https://doi.org/10.4137/cmc.s15718>
12. Kępka C. Novel methods in diagnostics and therapy Percutaneous left ventricular assist devices. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2007;3(4):202-205.
13. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for Left Ventricular Unloading During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Journal of Cardiac Surgery*. 2011;26(6):666-668. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2011.01338.x>
14. Spiro J, Venugopal V, Raja Y, Ludman PF, Townend JN, Doshi SN. Feasibility and efficacy of the 2.5 L and 3.8 L impella percutaneous left ventricular support device during high-risk, percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;85(6):981-989. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.25355>

15. Zein R, Patel C, Mercado-Alamo A, Schreiber T, Kaki A. A Review of the Impella Devices. *Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources*. 2022;17. doi:<https://doi.org/10.15420/icr.2021.11>
16. Dixon SR, Henriques JPS, Mauri L, et al. A Prospective Feasibility Trial Investigating the Use of the Impella 2.5 System in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention (The PROTECT I Trial). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(2):91-96. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.11.005>
17. Saffarzadeh A, Bonde P. Options for temporary mechanical circulatory support. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(12):2102-2111. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.14>
18. Megaly M, Gandolfo C, Zakhour S, et al. Utilization of TandemHeart in cardiogenic shock: Insights from the THEME registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2023;101(4):756-763. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.30582>
19. Briceño DF, Fernando RR, Nathan S, Pranav Loyalka, Kar B, Gregoric ID. TandemHeart as a Bridge to Recovery in Legionella Myocarditis. *Texas Heart Institute Journal*. 2015;42(4):357-361. doi:<https://doi.org/10.14503/thij-14-4131>
20. Burkhoff D, O'Neill WW, Brunckhorst C, Letts D, Lasorda D, Cohen HA. Feasibility study of the use of the TandemHeart® percutaneous ventricular assist device for treatment of cardiogenic shock. 2006;68(2):211-217. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.20796>
21. Bhandari A, Dunham A, Bassily E, Mohanty BD, Wu R. First Description of Novel End-Organ Effects by Speed Modulation Using the Aortix™ Device. *Case Reports in Cardiology*. 2024;2024:1-6. doi:<https://doi.org/10.1155/2024/7430212>
22. Khalil Anouti, Gray W. The Aortix device: Support in a tube. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):434-435. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.28136>
23. Vora AN, W. Schuyler Jones, DeVore AD, Ebner A, Clifton W, Patel MR. First-in-human experience with Aortix intraaortic pump. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;93(3):428-433. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.27857>

24. Cowger JA, Basir MB, Baran DA, et al. Safety and Performance of the Aortix Device in Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *JACC Heart failure*. 2023;11(11):1565-1575. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.06.018>
25. Kuchibhotla S, Esposito ML, Breton C, et al. Acute Biventricular Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(10). doi:<https://doi.org/10.1161/jaha.117.006670>
26. Harish Ravipati, Nooli NP, Hoopes CW, et al. A novel method of transapical ProtekDuo rapid deployment cannula as temporary left ventricular assist device. *Journal of Surgical Case Reports*. 2023;2023(6). doi:<https://doi.org/10.1093/jscr/rjad246>
27. Schmack B, Weymann A, Popov AF, et al. Concurrent Left Ventricular Assist Device (LVAD) Implantation and Percutaneous Temporary RVAD Support via CardiacAssist Protek-Duo TandemHeart to Preempt Right Heart Failure. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2016;22:53-57. doi:<https://doi.org/10.12659/msmbr.898897>

NOWOCZESNE METODY W LECZENIU ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak, Paulina Piech, Natalia Ostrowska

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

Abstrakt: Zatorowość płucna to poważne schorzenie, które stanowi realne zagrożenie dla zdrowia i życia. Jest wynikiem zamknięcia lub zwężenia tętnicy płucnej bądź jej rozgałęzień przez skrzepliny, które blokują przepływ krwi. Ostry stan choroby wywołuje gwałtowny wzrost ciśnienia w naczyniach płucnych i przeciążenie prawej komory serca. O wyborze metody leczenia decyduje stopień zaburzeń hemodynamicznych oraz wynikające z tego ryzyko zgonu. W terapii tego schorzenia, coraz częściej stosowane są zaawansowane metody wewnątrznaczyniowe, a preferowaną procedurą jest tromboliza celowana wspomagana ultradźwiękami. Celem poniższej pracy jest opisanie i zebranie danych związanych z innowacyjnymi metodami leczenia zatorowości płucnej.

Słowa kluczowe: cewnik BASHIR, FlowTriver, trombektomia, tromboliza, zatorowość płucna

Abstract: Pulmonary embolism is a serious condition that poses a real threat to health and life. It is the result of closure or narrowing of the pulmonary artery or its branches by thrombi that block blood flow. The acute condition causes a rapid increase in pulmonary vascular pressure and overloading of the right ventricle. The choice of treatment is determined by the degree of hemodynamic disturbance and the resulting risk of death. In the treatment of this condition, advanced endovascular methods are increasingly used, and ultrasound-assisted targeted thrombolysis is the preferred procedure. The purpose of the following paper is to describe and collect data related to innovative methods of treating pulmonary embolism.

Keywords: BASHIR catheter, FlowTriver, thrombectomy, thrombolysis, pulmonary embolism

WSTĘP

Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa klinicznie przebiegająca pod postacią zatorowości płuc stanowi trzecią na świecie najczęstszą przyczynę ostrego zespołu sercowo-naczyniowego [1]. Średnia roczna zapadalność na zatorowość płuc wynosi 100-200 na 100 000 osób. Długoterminowe badania ukazują tendencję wzrostową rocznej zapadalności na to schorzenie [2]. W Polsce na zakrzepicę żył głębokich zapada około 50 tysięcy osób w ciągu roku, a u około 20 tysięcy występuje objawowa zatorowość płucna [3]. Stan ten następuje w dowolnym układzie żylnym. Dochodzi wtedy do aktywacji patologicznych procesów krzepnięcia i utworzenia skrzepliny, która się odrywa i może doprowadzić do zatoru [4]. U ponad połowy pacjentów materiał zatorowy pochodzi z proksymalnego odcinka żył głębokich kończyn dolnych, natomiast tylko u 25% chorych z dystalnych odcinków żył głębokich. Rzadziej zatory pochodzą z żył powierzchownych oraz z żył kończyn górnych [5]. Zatorowość płucna jest stanem o potencjalnie śmiertelnym przebiegu, szczególnie w fazie ostrej, ale może również przyjmować formę przewlekłą, prowadzącą do trwałej niepełnosprawności i upośledzenia jakości życia pacjenta [6]. Ostra zatorowość płucna stanowi najcięższą postać kliniczną żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, której przebieg zależy od zakresu zatoru, stanu hemodynamicznego pacjenta oraz szybkości interwencji medycznej. W przypadku zatorowości płucnej wysokiego ryzyka, prawdopodobieństwo wczesnego zgonu przekracza 15%, podczas gdy w przypadku tego schorzenia o ryzyku pośrednim wynosi ono od 3% do 15%, a w przypadku niskiego ryzyka jest mniejsze niż 1% [7,8]. Co istotne, zatorowość płucna może przebiegać bez wyraźnych objawów klinicznych, co sprawia, że jej diagnoza bywa opóźniona i często wykrywana przypadkowo, na przykład podczas obrazowania diagnostycznego wykonywanego z powodu innych schorzeń. Ponadto, zatorowość płucna często zostaje rozpoznana w badaniach pośmiertnych, zwłaszcza u pacjentów, którzy byli leczeni z powodu innych stanów chorobowych, co podkreśla trudność w jej wczesnym rozpoznaniu w codziennej praktyce klinicznej [9]. Terminowe rozpoznanie zatorowości płucnej opiera się na obrazie klinicznym, badaniu D-dimerów skorygowanych względem wieku i angiogramie tomografii komputerowej płuc CTPA (*ang. Computed tomography pulmonary angiography*) [10]. Ocena przez zespół reagowania na zatorowość płucną Team PERT (*ang. The Pulmonary Embolism Response Team*) ma kluczowe znaczenie dla leczenia. Technologia sztucznej inteligencji AI (*ang. Artificial Intelligence*) odgrywa kluczową rolę

w przepływie pracy z tym schorzeniem dzięki automatycznemu wykrywaniu i oznaczaniu podejrzenia zatorowości płucnej w obrazowaniu CTPA [11,12].

CZYNNIKI ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ

Czynniki ryzyka zatorowości płucnej określa triada Virchowa, która obejmuje aspekty takie jak zwolnienie przepływu krwi, obecność czynników zwiększających aktywność układu krzepnięcia i uszkodzenie ściany naczyniowej [13]. W zależności od stopnia zagrożenia zakrzepowego wyróżniamy czynniki ryzyka duże, umiarkowane oraz małe [14]. W skład dużych czynników ryzyka wchodzi: złamanie kości kończyny dolnej, alloplastykę stawu biodrowego lub kolanowego, poważny uraz, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich trzech miesięcy oraz przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Do umiarkowanych czynników ryzyka należą: artroskopia stawu kolanowego, choroby autoimmunologiczne, centralne cewniki żyłne, przewlekła niewydolność serca, niewydolność oddechowa, przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, transfuzje krwi, chemioterapia oraz nowotwory złośliwe- szczególnie w zaawansowanym stadium [15,16]. Zakrzepica żylna związana z chorobą nowotworową jest częstym schorzeniem, ponieważ rak jest chorobą niejednorodną, ryzyko zakrzepicy żyłnej zależy od rodzaju i stadium nowotworu, metod leczenia i czynników związanych z pacjentem. Nowotwory płuc, żołądka, jelit, trzustki, mózgu oraz nowotwory hematologiczne wiążą się z najwyższym ryzykiem zatorowości płucnej [17,18]. U kobiet w wieku rozrodczym doustna antykoncepcja hormonalna jest najczęstszym czynnikiem ryzyka tego schorzenia [19]. W ciąży największe ryzyko występuje w trzecim trymestrze i do 6 tygodni po porodzie [20].

Wśród małych czynników ryzyka wymieniamy: choroby metaboliczne takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, unieruchomienie związane z długotrwałym przebywaniem w pozycji siedzącej (np. podczas podróży), operacje laparoskopowe, otyłość, obecność żylaków, ciąża (pierwszy i drugi trymestr) oraz wiek zaawansowany [14].

OBJAWY

Zatorowość płucna to poważne schorzenie, które może stanowić wyzwanie diagnostyczne, ze względu na niecharakterystyczne objawy oraz możliwość przebiegu bezobjawowego. Objawy kliniczne wczesnej fazy zatorowości płucnej nie

są specyficzne i mogą przypominać inne schorzenia układu oddechowego lub nawet zawał mięśnia sercowego. Dodatkowo u niektórych pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo lub z minimalnymi symptomami, co utrudnia wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia [21].

Najczęstszym objawem klinicznym zatorowości płucnej jest duszność, występująca u około 80% pacjentów. Jest to wynik obniżenia efektywności wymiany gazowej w płucach, spowodowanej zamknięciem naczyń płucnych przez skrzepliny. Kolejnym objawem, występującym u około 50% chorych, jest opłucnowy ból w klatce piersiowej, który nasila się przy głębokim wdechu i może przypominać ból związany z zapaleniem opłucnej. Kaszel, najczęściej suchy, występuje u około 20% pacjentów. Ponadto, około 14% chorych doświadcza omdleń lub zasłabnięć, co może wynikać z nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi lub niewydolności serca. Krwioplucie, choć mniej powszechne (występuje u 7% pacjentów), może być istotnym objawem wskazującym na zator w większym naczyniu płucnym [13]. U około jednej trzeciej pacjentów z tą chorobą mogą występować objawy zakrzepicy żył głębokich, takie jak obrzęk, zaczerwienienie oraz ból w kończynie dolnej, najczęściej jednostronny. Obecność tych objawów może sugerować, że źródłem zatorowości płucnej są skrzepliny z żył głębokich, które mogą się przemieszczać do płuc [22].

Objawy kliniczne mogą różnić się w zależności od wieku pacjenta oraz obecności innych schorzeń współistniejących, takich jak niewydolność serca czy przewlekłe choroby płuc. U pacjentów starszych lub osób z podanymi wyżej schorzeniami, jedynym symptomem zatorowości płucnej może być pogarszająca się duszność. U młodszych, wcześniej zdrowych pacjentów, zatorowość płucna może przebiegać z minimalnymi objawami, mimo znacznego stopnia niedrożności łożyska płucnego. Do rzadszych symptomów zatorowości płucnej należą zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków) oraz niestabilność hemodynamiczna, która występuje w przypadku centralnych lub rozległych zatorów, prowadząc do zmniejszenia rezerwy hemodynamicznej i zagrażając wstrząsem. Zatorowość płucna, zwłaszcza o dużym ryzyku, jest stanem poważnym, w przypadku braku leczenia śmiertelność może wynosić około 30%. Przebieg choroby oraz nasilenie objawów zależą od stopnia zamknięcia naczyń płucnych przez skrzepliny oraz od wydolności układu sercowo-naczyniowego [13,23].

DIAGNOSTYKA

W celu wykrycia ostrej zatorowości płucnej stosuje się różnorodne badania laboratoryjne, takie jak oznaczenie stężenia D-dimeru, troponin sercowych, gazometrię krwi tętniczej oraz peptydy natriuretyczne. Stężenie D-dimeru ma dużą wartość w wykluczaniu zatorowości, choć nie jest specyficzne i może być podwyższone w wielu innych stanach klinicznych, takich jak sepsa, nowotwory, choroby tkanki łącznej, niewydolność serca i nerek, zawał mięśnia sercowego ze wstrząsem, zaawansowany wiek czy ciąża [24]. Wzrost markerów sercowych, takich jak troponiny, wskazuje na wysokie ryzyko śmiertelności oraz przeciążenie prawej komory serca i ma wartość prognostyczną. W celu różnicowania z innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego wykonuje się echokardiografię oraz elektrokardiografię [25]. Do oceny prawdopodobieństwa zatorowości płucnej używane są skale punktowe, takie jak skala Wellsa i zmodyfikowana skala Genewska, umożliwiając stratyfikację ryzyka oraz decydując o dalszym postępowaniu diagnostycznym [26,27]. Przy podejrzeniu zatorowości płucnej, stosuje się także diagnostykę obrazową, w tym radiogram klatki piersiowej, angiotomografię tętnic płucnych, angiografię rezonansem magnetycznym, scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc, tomografię emisyjną pojedynczego fotonu, arteriografię płucną, ultrasonografię kompresyjną żył głębokich kończyn dolnych oraz echokardiografię [28].

FARMAKOTERAPIA

Terapia ta stanowi podstawę leczenia zatorowości płucnej. W zależności od stanu pacjenta lekarz dobiera odpowiednią strategię. Głównym celem postępowania jest przywrócenie prawidłowego krążenia krwi w płucach [29].

Terapia przeciwkrzepliwa

W celu zapobiegania powiększaniu się istniejącej skrzepliny i tworzeniu się nowych zakrzepów stosuje się leki przeciwkrzepliwe. W początkowej fazie terapii stosuje się szybko działające leki dożylnie lub podskórnie.

Jednym z podstawowych leków podawanych dożylnie jest heparyna niefrakcjonowana. Stosuje się ją w szczególności u pacjentów z ciężką zatorowością płucną, jej istotną zaletą jest bezpieczeństwo stosowania u osób z niewydolnością nerek. Działanie tego leku należy kontrolować za pomocą wskaźników

krzepnięcia krwi, takich jak: czas częściowej tromboplastyny po aktywacji aPTT (*ang. activated partial thromboplastin time*) lub poziomów aktywności anty-Xa. Badania te pomagają ocenić skuteczność leczenia oraz dobrać odpowiednią dawkę leku [30].

Do leków przeciwkrzepliwych podawanych podskórnie należy heparyny drobnocząsteczkowe takie jak: enoksaparyna, dalteparyna oraz nadroparyna. Są one preferowane u pacjentów z zatorowością niewysokiego ryzyka, nie wymagają monitorowania aPTT. Podczas leczenia heparyną niefrakcjonowaną oraz drobnocząsteczkową należy monitorować liczbę płytek krwi, ponieważ oba leki mogą wywołać małopłytkowość [31].

Kolejna grupą leków przeciwkrzepliwych są bezpośrednie doustne antykoagulanty, należą do nich: apiksaban, rywaroksaban, dabigatran i edoksaban. Preparaty te początkowo podawane są w skojarzeniu z heparyną, następnie po uzyskaniu zadowalających wyników badań laboratoryjnych kontynuuje się leczenie wyłącznie doustnie. Działanie tych leków należy monitorować oceniając czas protrombinowy [32].

Terapia trombolityczna

W celu przywrócenia prawidłowego przepływu krwi poprzez usunięcie istniejącej blokady w naczyniu krwionośnym stosuje się leki trombolityczne. Ich działanie polega na przekształcaniu plazminogenu w aktywną plazminę – enzym trawiący włóknik (fibrinę), który odpowiada za rozpuszczanie skrzepów. Preparaty te, szczególnie w przypadku ostrej zatorowości płucnej, umożliwia na szybszą poprawę parametrów hemodynamicznych w porównaniu do samej terapii przeciwzakrzepowej [33].

Leki trombolityczne dzieli się na trzy generacje:

I generacja obejmuje streptokinazę oraz urokinazę. Oba te leki aktywują plazminogen niezależnie od obecności fibryny, a działanie streptokinazy może być dodatkowo nasilone przez równoczesne podanie kwasu acetylosalicylowego [34].

II generacja należy do niej alteplaza – rekombinowany ludzki tkankowy aktywator plazminogenu rt-PA (*ang. recombinant tissue Plasminogen activator*), który działa selektywnie w obecności fibryny, co ogranicza jego wpływ na układ krzepnięcia poza miejscem zakrzepu [34,35].

III generacja obejmuje tenekteplazę – zmodyfikowany genetycznie t-PA (*ang. tissue Plasminogen activator*), charakteryzujący się trzykrotnie dłuższym okresem półtrwania oraz znacznie większą odpornością na inaktywację. Dodatkowo

wykazuje aż 200-krotnie większe powinowactwo do fibryny niż alteplaza, co czyni go szczególnie skutecznym w terapii zakrzepów [34,36].

LECZENIE CEWNIKIEM WEWNĄTRZNACZYNIOWY BASHIR™

Cewnik wewnątrznacyniowy BASHIR™ (*ang. The Bashir Endovascular Cathete*) BEC firmy Thrombolex™ to nowatorskie urządzenie farmakomechaniczne zaprojektowane w celu usprawnienia trombolizy w dużych naczyniach, takich jak tętnice płucne, poprzez zwiększenie ekspozycji skrzepliny na egzogenne i endogenne leki trombolityczne [37].

Cewnik BASHIR™ to małe urządzenie wyposażone w dystalny segment infuzyjny urządzenia, który zawiera rozszerzalny i składany promieniowy układ przewodów z 48. otworami służącymi do dostarczania środków terapeutycznych w wielu punktach przekroju naczynia docelowego. Segment infuzyjny (koszyk) można rozszerzać i zwijać za pomocą siłownika umieszczonego na uchwycie na bliższym końcu urządzenia. To rozszerzenie tworzy kanał dla przepływu krwi w zatkany naczyniu, co promuje endogenną fibrynolizę, podczas gdy rozszerzone kończyny infuzyjne zwiększają promieniowe rozproszenie środka trombolitycznego rt-PA rekombinowany aktywator tkankowy w skrzepie. BEC jest przeznaczony do przezskórnego wprowadzania do skrzepu przez przewodnik. Dostęp żylny uzyskuje się poprzez żyłę udową wspólną przy użyciu nawigacji ultrasonograficznej i igły do mikronakłuwania. Podczas zabiegu dożylnie podawana jest heparyna [38].

W badaniu przeprowadzonym przez zespół pod kierownictwem dr. Bashira zaobserwowano zmniejszenie niedrożności w segmentalnych i proksymalnych rozgałęzieniach tętnicy płucnej po 48 godzinach od zastosowania urządzenia BASHIR™. Zmniejszenie zatorów obserwowano nawet w tętnicach odległych od miejsca, w którym wprowadzano cewnik. Interwencja ta miała korzystny wpływ na parametry przepływu krwi, czynność prawej komory serca oraz na odsetek zdarzeń niepożądanych lub poważnych krwawień u pacjentów z ostrą zatorowością płucną średniego ryzyka [39].

TROMBEKTOMIA MECHANICZNA

Minimalnie inwazyjna metoda wewnątrznacyniowa leczenia zatorowości płucnej z zastosowaniem systemu FlowTrierer służy do usuwania skrzeplin z tętnic płucnych bez użycia leków trombolitycznych. Zabieg ten jest wskazany

w przypadkach zatorowości płucnej o wysokim oraz średnim ryzyku, a także w sytuacjach pogorszenia hemodynamicznego podczas leczenia przeciwzakrzepowego. Trombektomia mechaniczna, która polega na bezpośrednim usunięciu materiału zakrzepowego przy użyciu specjalistycznych narzędzi, stanowi alternatywę dla innych metod leczenia, takich jak tromboliza farmakologiczna [40].

FlowTrierer składa się z dwóch głównych komponentów: cewnika Trierer, wykorzystywanego do aspiracji skrzeplin oraz cewnika FlowTrierer, służącego do mechanicznego przemieszczania i usuwania skrzeplin. Procedura polega na wprowadzeniu cewnika Trierer o rozmiarze 16-24 French przez żyłę udową lub żyłę szyjną wewnętrzną, przy współpracy kardiologa interwencyjnego lub radiologa interwencyjnego. Cewnik wprowadza się przez przewodnik do tętnic płucnych, w miejsce, w którym znajduje się skrzeplina. Następnie, po usunięciu rozszerzadła, skrzeplina jest aspiracyjnie usuwana za pomocą strzykawki o objętości 60 ml, z kontrolowaną objętością aspiracji [41].

Cewnik FlowTrierer może zostać wykorzystany do usunięcia skrzepliny poprzez zastosowanie samorozprężających się dysków nitinolowych, które umożliwiają mechaniczne zablokowanie skrzepliny, a tym samym jej usunięcie z układu tętniczego płucnego. W trakcie zabiegu zaleca się podawanie heparyny w celu zapobiegania nowym epizodom zakrzepowym. Dzięki zastosowaniu tej technologii, leczenie zatorowości płucnej staje się bardziej precyzyjne, mniej inwazyjne i wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań w porównaniu do tradycyjnych metod trombolitycznych i chirurgicznych [41,42].

WEWNĄTRZNACZYNIOWY SYSTEM THE EKOSONIC

Przecewnikowa tromboliza celowana wspomagana ultradźwiękami USCDT (*ang. ultrasound-facilitated catheter-directed thrombolysis*) firmy EKOS jest nowoczesną metodą leczenia zakrzepów, polegającą na podawaniu leków trombolitycznych za pomocą specjalnego cewnika infuzyjnego wprost do zatkanych tętnic płucnych, przy jednoczesnym rozbijaniu skrzeplin ultradźwiękami, co zwiększa skuteczność zabiegu [43].

Technologia EKOS nazywana jest APT (*ang. Acoustic Pulse Thrombolysis*) to technika wykorzystująca impuls akustyczny w celu przyspieszenia procesu rozpuszczania zakrzepu. Rdzeń ultradźwiękowy generuje pole akustyczne, które poprawia dyspersję lityczną, umożliwiając głębsze wnikanie leku do skrzepliny oraz rozkładanie fibryny, co odsłania miejsca receptorów plazminogenu,

w efekcie ułatwiając proces trombolizy. System automatycznie monitoruje i kontroluje dostarczanie ultradźwięków [44].

Przecewnikowa tromboliza przeprowadzana jest w ciągu 48 godzin od angiografii komputerowej. Cewnik infuzyjny wyposażony jest w trzy kanały: jeden dla wewnętrznego kabla ultrasonograficznego, drugi dla infuzji leku, a trzeci dla płynu chłodzącego, zazwyczaj soli fizjologicznej. Umieszczenie cewnika Ekos odbywa się przy użyciu fluoroskopii lub zogniskowanej arteriografii płucnej [45]. W przypadku jednostronnej zatorowości płucnej, występującej w głównej lub proksymalnej tętnicy płucnej, wprowadzany jest jeden cewnik do zajętego naczynia, a pacjent otrzymuje połowę standardowej dawki leku w porównaniu do pacjentów z obustronną zatorowością. Dla pacjentów z obustronną zatorowością w głównych lub proksymalnych tętnicach płucnych wprowadzane są dwa cewniki, po jednym do każdego z zajętych naczyń [46].

Dostęp żylny uzyskiwany jest przy użyciu ultrasonografii. Lekarze mogą zastosować dostęp żylny szyjny lub udowy w przypadku wprowadzenia jednego cewnika, lub dostęp obustronny udowy do umieszczenia dwóch cewników w tętnicach płucnych. Leczenie rozpoczyna się od wlewu alteplazy w połączeniu z solą fizjologiczną [47]. Następnie aktywowany jest rdzeń ultradźwiękowy urządzenia EkoSonic, który generuje fale ultradźwiękowe o niskiej energii. Dzięki temu system rozpuszcza skrzeplinę bez uszkodzania naczyń, zastawek i ścian naczyniowych, minimalizując ryzyko mechanicznego przerwania ciągłości naczynia i dystalnej embolizacji [48].

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności terapii jest zmniejszenie stosunku średnicy prawej komory do lewej komory, oceniane jest to za pomocą angiografii tomografii komputerowej. Punktem drugorzędowym jest ocena obciążenia zatorowego, mierzonej w angiografii tomografii komputerowej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia USCDT [49]. Terapia przecewnikową trombolizą celowaną wspomaganą ultradźwiękami wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zatorowości płucnej, oferując minimalnie inwazyjny sposób leczenia, który przyspiesza proces trombolizy i zmniejsza ryzyko powikłań [49,50].

9. PODSUMOWANIE

Innowacje w leczeniu zatorowości płucnej koncentrują się na poprawie skuteczności, bezpieczeństwa oraz dostępności terapii. Nowoczesne metody diagnostyczne, takie jak tomografia komputerowa z angiografią płuc, umożliwiają szybkie i precyzyjne wykrycie zatoru. W leczeniu zatorowości płucnej pojawiły się

innowacyjne technologie, takie jak cewnik BASHIR™, trombektomia mechaniczna przy użyciu systemu FlowTriever, czy tromboliza wspomagana ultradźwiękami USCDT firmy EKOS. Zastosowanie tych technologii minimalizuje ryzyko uszkodzeń naczyń oraz zmniejsza czas leczenia. Innowacyjne podejście do diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej poprawia wyniki leczenia, skracając czas hospitalizacji i redukując ryzyko powikłań. Te innowacje w połączeniu z tradycyjnymi metodami leczenia zmieniają podejście do terapii tego schorzenia, oferując pacjentom skuteczniejsze i mniej inwazyjne opcje.

REFERENCJE

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014;34(11):2363-2371. doi:<https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304488>
2. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28(3):370-372. doi:<https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.162545>
3. Zawilska k., Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012 (cz. I). Wwww.mp.pl. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/oit/krazenia/82898>
4. Naukowa R, Pruszczyk P, Ciurzyński M, Kostrubiec M. Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa WYDANIE II.; 2021. Accessed March 13, 2025. https://podyplomie.pl/system/products/sample_pdfs/000/008/171/original/ZChZZ_2021_druk_%E2%80%94_kopia.pdf?srsId=AfmBOoqUY0L3HX9b5YKkxDRkR8zrCX2ZgfpKJvOWWPvxIZeVkDr9z_cA
5. Mikocka J, Sielski J. Jak rozpoznajemy ostrą zatorowość płucną na Oddziałach Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego? Folia Cardiologica. 2018;13(4):309-317. doi:<https://doi.org/10.5603/fc.2018.0069>
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2008;33(2):332-338. doi:<https://doi.org/10.1183/09031936.00092008>

7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07534-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07534-5)
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2008;29(18):2276-2315. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>
9. Leizorovicz A, Cohen A, Turpie A, Olsson CG, Goldhaber S, Vaitkus P. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;93(01):76-79. doi:<https://doi.org/10.1160/th04-05-0323>
10. Huisman MV, Tromeur C, Gal G le, Roux PYL, Righini M. Diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2024;53(3):104241. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104241>
11. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(5):357-361. doi:[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00493-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00493-9)
12. Shapiro J, Reichard A, Muck PE. New Diagnostic Tools for Pulmonary Embolism Detection. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2024;20(3):5-12. doi:<https://doi.org/10.14797/mdcvj.1342>
13. Frołow M. Zatorowość płucna: przyczyny, objawy, leczenie i rokowania. *Www.mp.pl*. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/pacjent/zakrzepica/wszystkoozakrzepicy/zatorowoscplucna/104653>
14. It4u. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society. *Ptkardio.pl*. Published 2019. Accessed March 13, 2025. https://ptkardio.pl/wytyczne/23-wytyczne_esc_dotyczace_diagnostyki_i_postepowania_w_ostrej_zatorowosci_plucnej_przygotowanwe_wspolpracy_z_european_respiratory_society

15. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099. doi:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.084467>
16. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute pulmonary embolism. National Library of Medicine. Published December 11, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
17. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
18. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
19. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(3):478-482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277408/>
20. Blanco-Molina Á, Rota L, Micco PD, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(02):306-311. doi:<https://doi.org/10.1160/th09-08-0559>
21. Rouleau SG, Casey SD, Kabrhel C, Vinson DR, Long B. Management of high-risk pulmonary embolism in the emergency department: A narrative review. *American Journal of Emergency Medicine*. 2024;79(5). doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.01.039>
22. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4186-4195. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy631>
23. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(10):871-879. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.03.024>

24. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ*. 2003;168(2):183-194. <https://www.cmaj.ca/content/168/2/183.full>
25. Skornicz A, Marcin Madziarski, Aleksandra Gajek, Katarzyna Madziarska. Zatorowość płucna – przegląd metod diagnostyki obrazowej. *Folia Cardiologica*. 2018;13(6):517-525. doi:<https://doi.org/10.5603/fc.a2018.0118>
26. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012 (cz. IV). *Www.mp.pl*. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/oit/krazenia/82907>
27. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ [materiał archiwalny]. *Www.mp.pl*. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/78538>
28. Huisman MV, Klok FA. How I diagnose acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013;121(22):4443-4448. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-453050>
29. Ludwikowska K. Sposoby leczenia zatorowości płucnej. *Www.mp.pl*. Published 2025. Accessed May 3, 2025. <https://www.mp.pl/pacjent/zakrzepica/wszystkoozakrzepicy/zatorowoscplucna/161126>
30. Gouin B, Robert-Ebadi H, Righini M, Blondon M. Pharmacological management of pulmonary embolism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;18(1):79-93. doi:<https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1268122>
31. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67. doi:<https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0>
32. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Medical Weekly*. 2016;146(w14286). doi:<https://doi.org/10.4414/smw.2016.14286>
33. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;4(4). doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004437.pub6>

34. Rafał Olszanecki, Paweł Wołkow, Jacek Jawień. Farmakologia. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2023.
35. mp. Alteplaza - Medycyna Praktyczna. Wwww.mp.pl. Published 2025. Accessed May 3, 2025. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=77>
36. Miller S, Warach S. Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):664-678. doi:<https://doi.org/10.1007/s13311-023-01391-3>
37. Sista AK, Bhatheja R, Rali P, et al. First-in-Human Study to Assess the Safety and Feasibility of the Bashir Endovascular Catheter for the Treatment of Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(1). doi:<https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009611>
38. Bashir R, Foster M, Iskander A, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis With the Bashir Endovascular Catheter for Acute Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(23):2427-2436. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.09.011>
39. Temple University Health System. Cewnik wewnątrznaczyniowy udrażnia zamknięte, dystalnie położone tętnice płucne. mp.pl. Published 2024. <https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/cteph/341467,cewnik-wewnatrzaczyniowy-udraznia-zamkniete-dystalnie-polozone-tetnice-plucne>
40. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Nowe doniesienia na temat trombektomii mechanicznej w leczeniu zatorowości płucnej dużego ryzyka. mp.pl. Published 2024. <https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/cteph/341481,nowe-doniesienia-na-temat-trombektomii-mechanicznej-w-leczeniu-zatorowosci-plucnej-duzego-ryzyka>
41. Toma C, Jaber W, Weinberg M, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. *Eurointervention*. 2023;18(14):1201-1212. doi:<https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00732>
42. Phan f, Kaufman J, Lantz G, Bhamidipati CM. Novel use of a thrombus aspiration system to facilitate transvenous lead extraction for large vegetations. *researchGate*. Published 2023. https://www.researchgate.net/publication/370643597_Novel_use_of_a_thrombus_aspiration_system_to_facilitate_transvenous_lead_extraction_for_large_vegetations

43. Piazza G, Sterling KM, Tapson VF, et al. One-Year Echocardiographic, Functional, and Quality of Life Outcomes After Ultrasound-Facilitated Catheter-Based Fibrinolysis for Pulmonary Embolism. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(8). doi:<https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009012>
44. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(20). doi:<https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000707>
45. Lin PH, Annambhotla S, Bechara CF, et al. Comparison of Percutaneous Ultrasound-Accelerated Thrombolysis Versus Catheter-Directed Thrombolysis in Patients with Acute Massive Pulmonary Embolism. *Vascular*. 2009;17(3_suppl):137-147. doi:<https://doi.org/10.2310/6670.2009.00063>
46. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(14):1401-1410. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.04.008>
47. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, Benenati JF. Ultrasound-accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience. *javir.org*. Published 2007. [https://www.javir.org/article/S1051-0443\(07\)01969-0/abstract](https://www.javir.org/article/S1051-0443(07)01969-0/abstract)
48. Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of Urokinase, Alteplase, and Reteplase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2004;15(4):347-352. doi:<https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000121407.46920.15>
49. Sista AK. The OPTALYSE PE Trial: Another Step Toward Understanding the Truth About Catheter-Directed Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(14):1411-1413. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.014>

50. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(10):1382-1392. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.020>

INNOWACJE W ZAKRESIE MONITOROWANIA GLIKEMII - OD UROSKOPII DO NIEINWAZYJNYCH METOD POMIARU GLIKEMII

Martyna Zakrzewska¹, Aleksandra Zdunek¹, Grzegorz Zawisza¹,
Aleksandra Brudzińska², Wiktoria Bartnikowska²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Katedra Diabetologii Dziecięcej i Medycyny Stylu Życia, Oddział Diabetologii Dziecięcej i Pediatrii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów. Pierwsze wzmianki o tej chorobie pojawiły się III w p.n.e., a przez wiele kolejnych stuleci organoleptyczna ocena koloru, zapachu i smaku moczu, była powszechnie praktykowaną i uznaną metodą diagnostyczną. Dopiero w 1815 roku Michel Eugene Chevreuil (1786–1889) zidentyfikował cukier w krwi i moczu chorych jako glukozę, co pozwoliło na późniejsze opracowanie metod jej oznaczania w warunkach laboratoryjnych, a następnie domowych za pomocą pasków do moczu oraz glukometrów. Współczesne metody monitorowania glikemii to prawdziwa rewolucja w świecie cukrzycy. Dostępne od 1999 r. systemy ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym stanowiły przełom w dziedzinie diabetologii. Od niedawna rozwijane są nieinwazyjne metody pomiaru stężenia glukozy, np. we łzach (za pomocą specjalnych soczewek), w pocie (z użyciem plastrów na skórę), wydychanym powietrzu czy przez skórę (metodą spektrofotometryczną).

Słowa kluczowe: glukometr, nieinwazyjne metody monitorowania glikemii, system ciągłego monitorowania glikemii

Abstract: Diabetes is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from a defect in insulin secretion and/or action. Chronic hyperglycemia is associated with damage, dysfunction and failure of various organs. The first mentions of this disease appeared in the 3rd century BC, and for many subsequent centuries, organoleptic assessment of the color, smell and taste of urine was a commonly practiced and recognized diagnostic method. It was not until 1815 that Michel Eugene Chevreuil (1786–1889) identified sugar in the blood and urine of patients as

glucose, which allowed for the later development of methods for its determination in laboratory conditions, and then at home using urine strips and glucometers. Modern methods of monitoring glycemia are a real revolution in the world of diabetes. Systems for continuous real-time glycemia monitoring, available since 1999, were a breakthrough in the field of diabetology. Recently, non-invasive methods of measuring glucose concentration have been developed, e.g. in tears (using special lenses), in sweat (using skin patches), in exhaled air or through the skin (spectrophotometric method).

Keywords: continuous glucose monitoring system, glucometer, non-invasive glucose monitoring methods

1. WPROWADZENIE

Współczesne metody monitorowania glikemii to prawdziwa rewolucja w świecie cukrzycy. Obecnie pacjenci mogą korzystać z dobrodziejstw współczesnych technologii, dzięki czemu kontrola glikemii jest prosta i wygodna, a także zwiększa ich bezpieczeństwo. Niestety nie zawsze personel medyczny i pacjenci mieli do dyspozycji taki arsenał możliwości w terapii cukrzycy. Warto przypomnieć, że łacińska nazwa diabetes mellitus oznacza w wolnym tłumaczeniu „słodki mocz”, ponieważ był to jeden z pierwszych objawów, które zauważono u pacjentów. Dlatego pierwsze metody oznaczania stężenia glukozy opierały się na organoleptycznej ocenie moczu - słodki smak stanowił potwierdzenie zawartości glukozy.

Pierwsze metody pomiaru stężenia glukozy zostały opracowane w XIX wieku przez francuskiego chemika Eugène’a Melchiora Peligot [1]. Ówczesne testy wykrywały glukozę w moczu za pomocą reakcji chemicznych z siarczanem miedzi (II). W praktyce mocz pacjenta był zbierany w naczyniu, do próbki dodawano odczynnik, następnie podgrzewano i mieszano. Intensywność koloru mogła stanowić wskazówkę o ilości glukozy w próbce, jednak jest to próba jakościowa, a nie ilościowa. Metoda Peligota stanowiła wówczas przełom w medycynie i umożliwiła ona po raz pierwszy w historii w sposób stosunkowo prosty na identyfikację glukozy w moczu.

Pół wieku później Stanley Benedict wprowadził odczynnik chemiczny - mieszaninę węglańu sodu, cytrynianu sodu i pentahydratu siarczanu miedzi (II) stosowaną w celu wykrycia obecności cukrów redukujących i innych substancji redukujących [2]. Pozytywny wynik testu jest oznaczony zmianą koloru z czystego niebieskiego roztworu na ceglastoczerwony z widocznym osadem. Test był przez lata szeroko stosowany w szpitalnych laboratoriach, a następnie nawet w domach pacjentów w formie tabletek Clinitest. Tabletki zawierające siarczan

miedzi, po dodaniu do moczu ulegały rozpuszczeniu, a następnie w zależności od ilości glukozy w moczu roztwór zmieniał kolor. Dzięki wzornikowi barw odczytywano przybliżony wynik ilościowy.

W latach 50 XX wieku do obrotu wprowadzono pierwsze komercyjne testy paskowe pozwalające diabetikom wykryć obecność glukozy w moczu w warunkach domowych. Działanie Clinistix opierało się na reakcjach enzymatycznych, co odróżniało je od wyżej wymienionych metod. Paski były nasączone oksydazą glukozową - enzymem specyficznym dla glukozy, dzięki czemu Clinistix, w odróżnieniu od testu Benedicta, nie reagowały na obecność innych cukrów. Kolejnym enzymem była peroksydaza katalizująca reakcję nadtlenu wodoru z barwnikami organicznymi, na przykład z o-toluidyną, dzięki czemu kolor zmieniał się na jeden z odcieni niebieskiego lub zielonego w zależności od stężenia glukozy w moczu pacjenta [3].

Było to z pewnością rewolucyjne podejście w diabetologii, które w pewien sposób ukierunkowało rozwój tej dziedziny na komfort pacjenta i włączenie go do zespołu terapeutycznego ze względu na możliwość wykonywania pomiarów w domu.

Powyższe metody nie były jednak precyzyjne. Współcześnie wiemy, iż glukozuria nie odzwierciedla stężenia glukozy z krwi żyłnej. Próg nerkowy dla glukozy wynosi 180 mg/dl, oznacza to, iż powyżej takiej glikemii we krwi glukoza zacznie przedostawać się do moczu.

W latach 60 XX wieku rozwój monitorowania glikemii ponownie przyspieszył. W 1965 roku firma Ames wypuściła na rynek paski Dextrostix do oznaczania glukozy we krwi. Paski zawierały oksydazę glukozową, która po kontakcie z krwią barwiła pasek na odpowiedni kolor. Wynik odczytywano, porównując do wzornika barw na opakowaniu, co stanowiło trudności przez subiektywne odczytywanie kolorów. Dodatkowo osoby obciążone często występującym powikłaniem cukrzycy pod postacią retinopatii cukrzycowej nie były w stanie samodzielnie ocenić wyniku badania [3].



Rycina 1. Reakcja chemiczna służąca do pomiaru glikemii

W kolejnej dekadzie w USA wyżej wymieniona firma wprowadziła do użytku pierwsze przenośne glukometry. Urządzenia te dalej wykorzystywały paski Dextrostix, mierząc odbicie światła od paska za pomocą spektrofotometru. Wynik podawany był w formie cyfrowej w jednostkach mg/dl. Ze względu na ogromne koszty i rozmiary pierwsze glukometry wykorzystywane były głównie w szpitalach [4].

Kolejne lata to rozkwit technologii w kierunku miniaturyzacji. Wprowadzony w 1981 roku Reflolux (Znany później jako Accu-Check) nadal używał pasków kolorometrycznych, ale dzięki mniejszym układom optycznym był znacznie bardziej mobilny- ważył około 300g i był wielkości książki. Niestety wciąż wymagał stosunkowo dużych próbek krwi i ręcznej kalibracji [3].

Prawdziwa rewolucja nastąpiła wraz z pojawieniem się pierwszych glukometrów elektromechanicznych, ważących mniej niż 100g urządzeń ExacTech [5]. Aparat mierzył przepływ prądu elektrycznego generowanego przez reakcję glukozy z oksydazą glukozową na elektrodach paska testowego. Elektrony były proporcjonalne do stężenia glukozy, co pozwoliło na zmniejszenie urządzenia do wielkości długopisu. Dodatkowo glukometry stały się znacznie tańsze, ich cena w latach 80 wynosiła ok. 200 USD (współcześnie wartość około 550 USD).

SYSTEMY CIĄGŁEGO MONITOROWANIA GLIKEMII

Znane współcześnie systemy ciągłego monitorowania glukozy CGM (*Continuous Glucose Monitoring*) zrewolucjonizowały monitorowanie poziomu glukozy we krwi wśród chorujących na cukrzycę. Zostały one wprowadzone do praktyki klinicznej w 1999 roku. Od tego momentu dokładność i zaawansowanie tych urządzeń stopniowo rosły. W ostatnich latach stosowanie CGM staje się coraz bardziej powszechne, a u Pacjentów z cukrzycą insulinozależną wręcz konieczne. Według *Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network*, obejmującej 81 ośrodków diabetologicznych, w Stanach Zjednoczonych ich użycie wśród osób z cukrzycą typu 1 (T1D) wzrosło z około 7% w 2011 roku do 28% w 2017 roku. W Australii z CGM korzysta 79% osób z T1D poniżej 21. roku życia [6, 7].

W przypadku cukrzycy typu 2 (T2D), monitorowanie glikemii opiera się najczęściej na okresowych pomiarach hemoglobiny glikowanej (HbA1c), z lub bez samokontroli poziomu glukozy (BGM). Jednak monitorowanie samego HbA1c ma swoje ograniczenia. Nie uwzględnia ono zmienności glukozy i gwałtownych, czasem skrajnych wahań poziomu glukozy we krwi, które mają

kluczowe znaczenie w kontroli cukrzycy. Dlatego zaleca się wykraczanie poza samo HbA1c, wykorzystując dane z BGM lub coraz częściej z CGM.

Badania wykazały, że CGM zapewnia znacznie bardziej kompletne dane dzięki ciągłym, całodobowym pomiarom, co pozwala na lepsze wykrywanie hipoglikemii, monitorowanie czasu przebywania glukozy w docelowym zakresie (TIR - *time in range*) oraz umożliwia bardziej precyzyjne podejmowanie decyzji klinicznych. W porównaniu do tradycyjnej samokontroli BGM, CGM przynosi istotne korzyści w kontroli glikemii, co potwierdzają badania takie jak Vigersky i DIAMOND, wskazujące na większą poprawę HbA1c u pacjentów z T2D korzystających z CGM.

System CGM składa się z:

- sensora - elektrody umieszczonej pod skórą pacjenta, najczęściej na ramieniu lub brzuchu, który dokonuje pomiaru stężenia glukozy w płynie śródtkankowym,
- nadajnika (transmitera) który przesyła dane do czytnika,
- czytnika (odbiornika), którego rolę może pełnić pompa insulinowa, specjalna aplikacja w telefonie lub odrębne urządzenie [8].



Rysunek 2. Skład systemów ciągłego monitorowania glukozy

Pozwala on na nieinwazyjny odczyt stężenia glukozy w dowolnym momencie, bez konieczności nakłuwania opuszki palca podczas każdego pomiaru. Mechanizmów działania CGM jest wiele, najpopularniejszy z nich opiera się na reakcji utleniania glukozy. Urządzenia CGM oparte na tej zasadzie używają elektrody platynowej nasyconej oksydazą glukozową (GOx). Enzym katalizuje utlenianie glukozy, w wyniku czego powstaje glukonolakton i nadtlenek wodoru, który jest redukowany do cząsteczek wody, co indukuje przepływ prądu w sensorze. Intensywność przepływu prądu jest proporcjonalna do stężenia glukozy w płynie śródtkankowym, a tym samym we krwi. CGM w czasie rzeczywistym umożliwia monitorowanie poziomu glukozy pacjenta na bieżąco i rejestruje do 280 pomiarów dziennie, zwykle co 1-5 minut. System rejestruje dane o stężeniu glukozy przez 24 godziny i przedstawia je w formie wykresu - profilu glukozy ambulatoryjnej (AGP) [7, 9]

Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (ADA) oraz wytyczne dotyczące monitorowania poziomu glukozy we krwi w Chinach zalecają, aby większość pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz niektórzy pacjenci z cukrzycą typu 2 korzystali z ciągłego monitorowania glukozy (CGM) jako ważnej metody uzupełniającej monitorowanie poziomu glukozy we krwi. CGM jest szczególnie odpowiedni dla pacjentów z dużymi wahaniami poziomu glukozy we krwi i wysokim ryzykiem hipoglikemii, szczególnie tych z powtarzającą się hipoglikemią nocną oraz hipoglikemią bezobjawową. Dzięki systemom CGM pacjenci zyskują pełniejszy obraz swoich wyników, możliwość podejmowania samodzielnych decyzji terapeutycznych oraz szybsze reagowanie na bieżące zmiany w poziomie glikemii. Wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) wyraźnie wskazują, że u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek stosowanie ciągłego monitorowania glukozy (CGM) może zapobiec dalszym uszkodzeniom nerek spowodowanym zbyt wysokim lub zbyt niskim poziomem glukozy we krwi.

Od pierwszego prototypu, czujniki CGM ewoluowały w sposób znaczący. Obecnie są również w stanie dostarczać pacjentom wiele dodatkowych funkcji, takich jak strzałki trendów wskazujące aktualną tempo zmiany stężenia glukozy oraz inteligentne alarmy ostrzegające przed zbliżającymi się zdarzeniami hipoglikemii/hiperglikemii, co ułatwia samodzielne zarządzanie cukrzycą. Poniżej prezentujemy wybrane najbardziej popularne systemy CGM [8]. Wykazano również, że spersonalizowana dieta oparta na danych z CGM, dostosowana do indywidualnych potrzeb metabolicznych, może przynieść większe korzyści zdrowotne niż uniwersalne zalecenia żywieniowe. Poniżej prezentujemy wybrane najbardziej popularne systemy CGM

System FreeStyle Libre 2

Jest to system nowej generacji zatwierdzony do użytku we wrześniu 2016 roku przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). W wrześniu 2017 roku FDA zatwierdziła system Freestyle Libre do osobistego użytku przez pacjentów. Sensor jest umieszczany na tylnej części ramienia pacjenta i może być noszony do 14 dni. System automatycznie mierzy stężenie glukozy co minutę, a odczyty są przechowywane w odstępach czasowych co 15 minut. Podczas odczytu wyświetlana jest informacja o stężeniu glukozy z ostatnich 8 godzin, w tym bieżący poziom glukozy, wykres trendu oraz strzałka wskazująca kierunek i prędkość zmiany stężenia glukozy we krwi pacjenta. System jest znacznym ułatwieniem dla użytkownika, jak i lekarza jego prowadzącego. Pozwala on choremu lepiej poznać wpływ diety, czy wysiłku fizycznego na stężenie glukozy, jak i podejmowanie codziennych decyzji dotyczących leczenia, w tym dawkowania insuliny. Dzięki pomiarom co minutę pracownik ochrony zdrowia otrzymuje kompletny obraz wahań stężenia glukozy, co umożliwia mu podjęcie odpowiednich działań i skorygowanie leczenia podczas wizyty kontrolnej [11].



Rycina 3. Sensor systemu monitorowania Freestyle Libre 2

System Dexcom

Firma Dexcom wprowadziła na rynek swój pierwszy system ciągłego monitorowania glukozy (CGM) w czasie rzeczywistym w 2006 roku. Był to STS (*Short-Term Sensor*), zatwierdzony jako uzupełnienie tradycyjnych domowych glukometrów [12, 13]. Obecnie stosowane systemy, Dexcom G6 oraz nowszy Dexcom G7, opierają się na podskórnym sensorze wykorzystującym oksydazę glukozową, który mierzy poziom glukozy w płynie śródmiąższowym co 5 minut. Sensory

te są fabrycznie skalibrowane, jednak użytkownik ma możliwość dokonania dodatkowej, ręcznej kalibracji, jeśli zajdzie taka potrzeba [14]. System Dexcom G7 zapewnia wysoką precyzję pomiarów, osiąga jednocyfrowy MARD (średni bezwzględny błąd procentowy) zarówno przy umieszczeniu sensora na ramieniu, jak i na brzuchu, co potwierdzono w badaniach z udziałem osób dorosłych z cukrzycą [15]. Dane z systemów G6 i G7 mogą być wyświetlane na dedykowanym odbiorniku lub na smartfonach z systemem iOS albo Android. Transmisja danych odbywa się z wykorzystaniem technologii Bluetooth Low Energy, a zasięg, przy braku przeszkód, wynosi do 6 metrów (20 stóp) [14]. Co istotne, skuteczność i bezpieczeństwo systemu Dexcom zostały również potwierdzone w grupie kobiet w ciąży z cukrzycą, co czyni go uniwersalnym i wartościowym narzędziem wspierającym kontrolę glikemii w różnych populacjach pacjentów [16]. Dodatkowo, badania wykazały wysoką akceptację stosowania Dexcom G6 wśród ciężarnych kobiet z cukrzycą przedciążową, co podkreśla komfort i praktyczność tego rozwiązania [17]. Co więcej, Dexcom G6, wiązało się z poprawą wyników ciąży, takich jak mniejsze ryzyko makrosomii i niższy odsetek cięć cesarskich [18].



Rycina 4. Sensor systemu monitorowania Dexcom G7

Guardian 4

Seria Guardian CGM sięga początków XXI wieku, kiedy to w 2000 roku zaprezentowano pierwszy system o nazwie Guardian REAL-Time. Urządzenie to wykorzystuje wszczepiany podskórnym czujnik oksydazy glukozy, mierzący stężenie glukozy w płynie śródtkankowym w zakresie od 40 do 400 mg/dl co 10

sekund, na podstawie czego obliczana była średnia 5-minutowa. System umożliwia wykonanie do 288 odczytów dziennie, a także wysyła alerty predykcyjne uwzględniające czas i tempo nadchodzących zmian glikemii. Ponadto oferuje wykresy trendów glikemicznych w okresach 3, 6, 12 lub 24 godzin [19, 20].

Kolejnym modelem był Guardian 3, który współpracował wyłącznie z pompami insulinowymi MiniMed 54 oraz 55 [19].

W 2022 roku czujnik Guardian 4 został zatwierdzony przez FDA, uzyskując status „*non-adjunctive*”, co oznacza możliwość dostosowywania dawek insuliny na podstawie wskazań systemu. System ten jest kompatybilny z pompą insulinową MiniMed 780G (osobista pompa insulinowa z hybrydową pętlą zamkniętą) oraz inteligentnym wstrzykiwaczem insuliny Inpen 56 [19]. Wczesne, trzymiesięczne stosowanie systemu MiniMed 780G z czujnikiem Guardian 4 w warunkach klinicznych wykazało jego bezpieczeństwo, a większość dorosłych pacjentów osiągnęła wyznaczone cele glikemiczne zarówno w warunkach klinicznych, jak i rzeczywistych [19, 21]. Warto jednak zaznaczyć, że Guardian 4 nie uzyskał od FDA statusu iCGM ze względu na interakcje z paracetamolem oraz wskaźnik błędu (MARD - *mean absolute relative difference*) przekraczający wartość 10 [19].



Rycina 5. Sensor systemu monitorowania Guardian 4

Medtronic uzyskał zgodę FDA na sensor Simplera Sync do systemu MiniMed 780G. Jest to pierwszy jednorazowy, całkowicie zintegrowany CGM firmy Medtronic, który ma o połowę mniejszy rozmiar niż wcześniejsze modele i nie wymaga stosowania taśmy mocujące, a jego zakładanie jest proste i szybkie. Dzięki temu użytkownicy systemu 780G mają teraz większy wybór – mogą korzystać zarówno z sensora Guardian 4, jak i Simplera Sync. System MiniMed 780G automatycznie dostosowuje dawki insuliny co 5 minut i jako jedyny na rynku

wykorzystuje technologię Meal Detection, która wykrywa wzrosty glikemii po posiłkach i podaje dodatkową insulinę – także wtedy, gdy pacjent zapomni o bolusie lub zaniży dawkę. Umożliwia to ustawienie celu glikemii już od 100 mg/dl i stosuje podejście „*treat to target*”.

Eversense

W 2018 roku FDA zatwierdziło wszczepiony długodziałający czujnik Eversense, wyprodukowany przez firmę Senseonics. Eversense jest przeznaczony do użytkowania przez 90 dni, a proces jego wszczepienia odbywa się na drodze chirurgicznej ze znieczuleniem miejscowym poprzez umieszczenie sensora podskórnie w okolicy ramienia. Wymiana nadajnika, który przekazuje wartości stężenia glukozy na smartfona, powinna odbywać się co 24 godziny [19].

Eversense XL został zatwierdzony tylko w Europie, a czas jego działania wynosi 180 dni [22].

Z kolei w 2022 roku najnowszy produkt, Eversense E3, został zatwierdzony przez FDA do stosowania u dorosłych i zapewnia 6-miesięczny dostęp do wiarygodnych odczytów stężenia glukozy w czasie rzeczywistym za pomocą małego sensora umieszczonego pod skórą w górnej części ramienia. Sensor Eversense E3 charakteryzuje się ulepszoną dokładnością z MARD (*mean absolute relative difference*) wynoszącym 8,5% [19, 22]

Obecnie trwają prace nad wszczepialnym czujnikiem z jednorocznym okresem działania [22], co jeszcze bardziej zmniejszy częstotść przerywania ciągłości skóry celem prowadzenia samokontroli.



Rycina 6. Sensor systemu monitorowania Eversense

NIEINWAZYJNE METODY MONITOROWANIA GLIKEMII

Wszystkie wyżej wymienione metody, choć znacząco poprawiły samoopiekę Pacjentów diabetologicznych i zwiększyły bezpieczeństwo, poprzez zmniejszenie ryzyka ciężkich hipoglikemii, wymagają przerywania ciągłości skóry [23, 24, 25]. Częste codzienne nakłuwanie opuszków palców i bolesność z tym związana stanowią duży czynnik stresowy i dyskomfort zwłaszcza dla najmłodszych Pacjentów. Ponadto możliwe jest zakażenie miejsca wkłucia oraz narażenie na materiał biologiczny przez osobę wykonującą pomiar. Z kolei systemy ciągłego monitorowania glikemii, mimo że ograniczyły liczbę codziennych wkłuć niezbędnych do prawidłowej samokontroli w cukrzycy, nadal wymagają przerywania ciągłości skóry do wykonywania pomiarów. Ponadto stanowią kosztowne rozwiązanie, nie są zarejestrowane w grupie wiekowej najmłodszych Pacjentów, a także mogą być trudne do zaakceptowania np. w grupie pacjentów psychiatrycznych. Co więcej u niektórych osób ich użytkowanie może wiązać się z odczynami alergicznymi na skórze ze względu na substancje zawarte w klejach. W odpowiedzi na te wyzwania naukowcy i firmy technologiczne opracowują nieinwazyjne metody monitorowania stężenia glukozy, które eliminują konieczność bolesnego nakłuwania skóry. Na przestrzeni ostatnich lat można zauważyć próby wynalezienia dokładnej, bezpiecznej i nieinwazyjnej metody oznaczania glikemii z wydzielin i płynów ustrojowych oraz przezskórnie. Badania wykazują, że poziom glukozy w ślinie, pocie i łzach koreluje z jej stężeniem we krwi, co może stanowić podstawę do rozwoju nowych metod samokontroli.

Jednym z kierunków rozwoju nieinwazyjnego monitorowania glukozy są technologie optyczne, które wykorzystują światło do analizy składu tkanek i płynów ustrojowych. W trakcie badań prowadzonych na modelu zwierzęcym stwierdzono, że spektroskopia molekularna śliny za pomocą światła podczerwonego z transformacją Fouriera (MIR-FTIR) może stać się nową nieinwazyjną, czułą i specyficzną metodą monitorowania glikemii. Udało się zidentyfikować potencjalne cząsteczki, które mogłyby posłużyć jako biomarkery, na podstawie których po przetworzeniu wartości glikemii w ślinie przez specjalny algorytm, można byłoby określać wartość glikemii we krwi [26].

W ostatnich latach na rynku pojawiają się również zegarki, których producenci deklarują możliwość pomiarów glikemii za pomocą światła podczerwonego oraz spektroskopii absorpcyjnej (smartwatch Glutrac), jednak ich dokładność na ten moment jest niewystarczająca, aby zapewnić bezpieczeństwo Pacjentów, zatem nie są dopuszczone do użytku.

Kolejną technologią optyczną w trakcie intensywnych badań jest spektroskopia Ramana, która wykorzystuje rozpraszanie światła do wykrywania cząsteczek glukozy w płynach ustrojowych. Odkąd w 2010 roku Massachusetts Institute of Technology (MIT) udowodnił, że spektroskopia Ramana może być wykorzystana przy nieinwazyjnym glukometrze oraz potwierdzono możliwości miniaturyzacji urządzeń firma GlucoActive rozpoczęła intensywne prace nad kompaktowym glukometrem korzystający z tej technologii. Od 2018 roku powstały trzy prototypy urządzenia, z których każdy kolejny jest mniejszym i coraz bardziej dokładnym glukometrem nieinwazyjnym. Metoda ta napotkała trudności związane z budową i fizjologią skóry. Aktualnie trwają prace nad analizą złożoności tej technologii oraz testy wewnętrzne, po których ma nastąpić pierwsze badania kliniczne na populacjach pacjentów [27].

Obiecującą innowacją w dziedzinie nieinwazyjnego monitorowania glikemii jest urządzenie dokonujące pomiarów stężenia glukozy we łzach i wskazujące na tej podstawie glikemię we krwi. Firma Google we współpracy z Novartis pracują nad soczewką kontaktową zakładaną na rogówkę oka. Urządzenie Google ma budowę warstwową i składa się z miniaturowego czujnika mierzącego stężenie glukozy, układu scalonego, diody LED, układu sterującego, kondensatora i anteny. Zasilanie soczewki możliwe jest w mechanizmie indukcji z małego nadajnika noszonego przez pacjenta. Prototyp urządzenia dokonuje oznaczeń raz na sekundę, a następnie za pomocą świecących małych diod elektroluminesencyjnych (LED), informuje użytkownika, że stężenie glukozy przekroczyło ustawione wartości. Technologia ta jest jeszcze na wczesnym etapie rozwoju i dotychczas testowana była na modelu zwierzęcym z dobrym efektem. Obawy budzi jednak bezpieczeństwo stosowania u ludzi ze względu na enzym stosowany w czujniku. Oksydaza glukozowa w reakcji z glukozą wydziela nadtlenek wodoru, który w kontakcie z delikatnym nabłonkiem rogówki, może być potencjalnym czynnikiem uszkadzającym komórki. W dalszym ciągu jednak prowadzone są badania wewnętrzne celem udoskonalenia urządzenia [28].

Dostępne są również interesujące badania nad wykorzystaniem optycznego biosensora glukozy przy użyciu próbek śliny i smartfona. Czujnik został wykonany przy użyciu enzymu oksydazy glukozowej wraz z barwnikiem reagującym na pH śliny na pasku umieszczonym na bazie bibuły filtracyjnej. Pasek zmienia kolor po reakcji z glukozą obecną w ślinie w zależności od jej stężenia, co wykrywane jest za pomocą kamery smartfona. Biosensor został przebadany klinicznie wśród osób zdrowych oraz z cukrzycą, dając obiecujące wyniki. Ponadto

jest metodą potencjalnie niedrogą wymagającą aplikacji na telefon oraz specjalnych pasków testowych [29].

W literaturze znaleźć można również informację o próbach wykorzystania rezonatora mikrofalowego do oznaczania glikemii w ślinie po przyłożeniu go do języka. Urządzenie miałooby na podstawie stężenia glukozy w ślinie, po analizie przez specjalny algorytm wskazywać wartość glikemii we krwi. Jednak przeprowadzone badania kliniczne wskazują na niedostateczną dokładność tej technologii oraz konieczność prowadzenia dalszych obserwacji [30].

Nową drogą do nieinwazyjnego monitorowania glikemii bez bolesnego nakłuwania skóry może okazać się wykorzystanie technologii elektrochemicznych bazujących na analizie składu potu. Literatura wskazuje, że oszacowanie stężenia glukozy we krwi na podstawie pomiaru glukozy w pocie może być potencjalnym rozwiązaniem dla Pacjentów. Trwają badania, których celem jest opracowanie plastra wyposażonego w zminiaturyzowany czujnik, który umożliwiałby analizę potu nawet przy mikroskopijnej jego ilości, wielowarstwową nanostrukturę celem maksymalizacji przylegania elektrochemicznie aktywnej powierzchni do skóry oraz prawidłowego wchłaniania i wydajnego zbierania potu.

Działanie czujnika glukozy oparte jest na elektrodzie roboczej składającej się z porowatego złota utworzonego metodą elektroosadzania i oksydazy glukozowej naniesionych na nią metodą kropelkową. Konieczne jest ciągłe monitorowanie pH potu oraz temperatury na skórze wpływających na wartość pomiaru. Wszystkie te udoskonalenia mają na celu zwiększenie dokładności pomiarów, zmniejszenie ryzyka odesznięcia plastra oraz minimalizację wpływu innych składników potu np. kwasy mlekowe, który może zaburzać pomiar stężenia glukozy. Co więcej koreańscy opracowali system zamkniętej pętli opierający się na działaniu wyżej opisanego plastra z jednoczesnym podawaniem przezskórnym leku hipoglikemizującego w dawkach określanych na podstawie glikemii oznaczonej za pomocą czujnika. Do pierwszych testów wykorzystano metforminę podawaną podskórną za pomocą mikronakłuć. Trwają dalsze badania nad dokładnością pomiarów oraz wyeliminowaniem interferencji innych składników potu na pomiar stężenia glukozy [31].

Przełomem może się również okazać szacowanie glikemii we krwi na podstawie wydychanego powietrza. Opracowany przez polskich naukowców Diabetomat mierzy za pomocą specjalnych czujników gazów stężenie zawartych w wydychanym powietrzu związków takich jak: aceton, etanol, metanol, etylobenzen i izopren. Powietrze wdmuchiwane do urządzenia jest podgrzewane, a następnie obecność powyższych biomarkerów powoduje zwiększony przepływ energii

wewnątrz czujnika, na podstawie czego, po przetworzeniu tych danych przez specjalny algorytm sztucznej inteligencji, urządzenie określa stężenie glukozy we krwi. Aktualnie aparat pozostaje w trakcie badań klinicznych oraz certyfikacji zgodności z normami ISO w Europie [32].

Podkreślić należy, że zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wszystkie wyżej opisane technologie nieinwazyjnego oznaczania i monitorowania stężenia glukozy charakteryzuje brak dostatecznej dokładności i aktualnie nie są dopuszczone do użytku w Polsce. Brak jest badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo powyższych innowacyjnych metod u osób z cukrzycą. Jedynymi rekomendowanymi przez ekspertów metodami monitorowania glikemii są metody inwazyjne pod postacią glukometru oceniającego glikemię we krwi kapilarnej oraz ciągłego systemu monitorowania glikemii, dokonującego pomiarów w płynie śródtkankowym.

PODSUMOWANIE

Ciągły rozwój i udoskonalanie systemów ciągłego monitorowania glikemii stanowi przełom w diabetologii, zwłaszcza w grupie pacjentów leczonych metodą intensywnej insulinoterapii. Rewolucja ta trwa od około 25 lat, kiedy to na rynek komercyjny trafiły pierwsze sensory Freestyle Libre, wymagające wielokrotnego skanowania urządzenia za pomocą czytnika. Wydaje się jednak, że nieinwazyjne metody monitorowania glikemii otwierają nowe możliwości w diagnostyce i leczeniu cukrzycy, zwiększając komfort [33, 34, 35] pacjentów, stosowanie się do zaleceń i tym samym poprawiając skuteczność terapii. Chociaż wiele z tych technologii jest nadal w fazie badań, dynamiczny rozwój zminiaturyzowanych czujników glukozy i zaawansowanych algorytmów sztucznej inteligencji do analizy danych pomiarowych pozwala przypuszczać, że w najbliższych latach nieinwazyjne monitorowanie glukozy stanie się dostępnym, bezpiecznym i dokładnym narzędziem, a następnie bezbolesnym standardem w codziennej opiece diabetologicznej.

REFERENCJE

1. Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of Diabetes. 1st ed. Wiley; 2017. doi:10.1002/9781118924853
2. S.R. Benedict A reagent for the detection of reducing sugars 1908

3. Stamm O, Latscha U, Janecek P, Campana A. Development of a special electrode for continuous subcutaneous pH measurement in the infant scalp. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(2):193-195. doi:10.1016/s0002-9378(16)33297-5
4. American Diabetes Association: History of Diabetes Technology
5. Kyvik KO, Traulsen J, Reinholdt B, Frøland A. The ExacTech blood glucose testing system. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1990;10(1):85-90. doi:10.1016/0168-8227(90)90085-8
6. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(6):e2221-e2236. doi:10.1210/clinem/dgac034
7. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J.* 2019;43(4):383. doi:10.4093/dmj.2019.0121
8. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2016;18(S2):S2-3-S2-13. doi:10.1089/dia.2015.0417
9. Borkowska A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E, Ignaczak A, Czupryniak L. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology.* 2017;6(2):48-56. doi:10.5603/DK.2017.0009
10. Huang P, He J, Ren L, et al. Research Progress on the Application of CGM in Patients with Diabetes and Hemodialysis. *Int J Med Sci.* 2024;21(15):3083-3090. doi:10.7150/ijms.102727
11. Blum A. Freestyle Libre Glucose Monitoring System. *Clinical Diabetes.* 2018;36(2):203-204. doi:10.2337/cd17-0130
12. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2018;12(2):181-187. doi:10.1016/j.dsx.2017.09.005

13. Hirsch I. Introduction: History of Glucose Monitoring. *Compendia*. Published online August 2018;1-1. doi:10.2337/db20181-1
14. Oppel E, Högg C, Oschmann A, Summer B, Kamann S. Contact allergy to the Dexcom G6 glucose monitoring system—Role of 2,2'-methylenebis(6-tert-butyl-4-methylphenol) monoacrylate in the new adhesive. *Contact Dermatitis*. 2022;87(3):258-264. doi:10.1111/cod.14141
15. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, et al. Accuracy and Safety of Dexcom G7 Continuous Glucose Monitoring in Adults with Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022;24(6):373-380. doi:10.1089/dia.2022.0011
16. Polsky S, Valent AM, Isganaitis E, et al. Performance of the Dexcom G7 Continuous Glucose Monitoring System in Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2024;26(5):307-312. doi:10.1089/dia.2023.0516
17. Shrestha KS, Battarbee AN. Satisfaction with Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Am J Perinatol*. Published online October 17, 2024. doi:10.1055/a-2442-7090
18. Hinojal I, Chimenea A, Antiñolo G, García-Díaz L. Impact of continuous glucose monitoring on pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes. *Acta Diabetol*. Published online January 6, 2025. doi:10.1007/s00592-024-02439-2
19. Almurashi AM, Rodriguez E, Garg SK. Emerging Diabetes Technologies: Continuous Glucose Monitors/Artificial Pancreases. *J Indian Inst Sci*. 2023;103(1):205-230. doi:10.1007/s41745-022-00348-3
20. Battelino T, Bolinder J. Clinical Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *CDR*. 2008;4(3):218-222. doi:10.2174/157339908785294352
21. Cordero TL, Dai Z, Arrieta A, et al. Glycemic Outcomes During Early Use of the MiniMedTM 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System with GuardianTM 4 Sensor. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2023;25(9):652-658. doi:10.1089/dia.2023.0123
22. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017;19(S3):S-25-S-37. doi:10.1089/dia.2017.0035

23. Perez-Guzman MC, Shang T, Zhang JY, Jornsay D, Klonoff DC. Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinol Metab.* 2021;36(2):240-255. doi:10.3803/EnM.2021.201
24. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, et al. Continuous Glucose Monitors and Automated Insulin Dosing Systems in the Hospital Consensus Guideline. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(6):1035-1064. doi:10.1177/1932296820954163
25. "System monitorowania stężenia glukozy CGM Eversense dla osób z cukrzycą zaprojektowany tak, aby pasował do Twojego stylu życia", <https://www.diabetes.ascensia.pl/eversense>, Accessed 4 July 2025
26. Caixeta DC, Aguiar EMG, Cardoso-Sousa L, et al. Salivary molecular spectroscopy: A sustainable, rapid and non-invasive monitoring tool for diabetes mellitus during insulin treatment. *Fürnsinn C, ed. PLoS ONE.* 2020;15(3):e0223461. doi:10.1371/journal.pone.0223461
27. "Narodziny nieinwazyjnego glukometru – historia marki Gluco Active", <https://gluco-active.com/2024/04/04/narodziny-nieinwazyjnego-glukometru-historia-marki-gluco-active>, Accessed 4 July 2025
28. Brian Otis, Babak Pariviz, Introducing our smart contact lens project, 2014
29. Soni A, Jha SK. Smartphone based non-invasive salivary glucose biosensor. *Analytica Chimica Acta.* 2017;996:54-63. doi:10.1016/j.aca.2017.10.003
30. Juan CG, García H, Ávila-Navarro E, et al. Feasibility study of portable microwave microstrip open-loop resonator for non-invasive blood glucose level sensing: proof of concept. *Med Biol Eng Comput.* 2019;57(11):2389-2405. doi:10.1007/s11517-019-02030-w
31. Lee H, Song C, Hong YS, et al. Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module. *Sci Adv.* 2017;3(3):e1601314. doi:10.1126/sciadv.1601314
32. Paleczek A, Rydosz A. Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes. *J Breath Res.* 2022;16(2):026003. doi:10.1088/1752-7163/ac4916

33. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388. doi:10.1001/jama.2020.6940
34. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371. doi:10.1001/jama.2016.19975
35. Castle JR, Jacobs PG. Nonadjunctive Use of Continuous Glucose Monitoring for Diabetes Treatment Decisions. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(5):1169-1173. doi:10.1177/1932296816631569

NOWOCZESNE PODEJŚCIE DO LECZENIA OTYŁOŚCI DZIECIĘCEJ: MIEJSCE AGONISTÓW GLP-1 W TERAPII

Daria Kłaczka, Piotr Sobków

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

Abstrakt: Otyłość dziecięca jako zjawisko o rosnącym zasięgu globalnym, wiąże się z licznymi poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, nadciśnienia oraz zaburzeń metabolicznych i psychicznych obserwowanych już w wieku rozwojowym. Zakres opracowania obejmuje omówienie skali i przyczyn otyłości wśród dzieci, aktualnych zaleceń diagnostycznych oraz standardowych metod leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem modyfikacji stylu życia, diety i aktywności fizycznej. Szczególną uwagę poświęcono mechanizmom hormonalnej regulacji apetytu oraz działaniu leków inkretynowych, które wpływają na zmniejszenie łaknienia i obniżenie masy ciała. Przeanalizowano również skuteczność wybranych analogów GLP-1 na podstawie dostępnych metaanaliz i badań klinicznych, zarówno w populacji dorosłych, jak i dzieci. W analizie wykazano, że choć efekty stosowania liraglutytu i eksenatytu u dzieci są umiarkowane (średnia redukcja masy ciała wynosi ok. 1,5 kg), leki te mogą stanowić uzupełnienie leczenia w przypadkach, gdy tradycyjne metody zawodzą. Jednakże brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego tych preparatów u dzieci, co ogranicza możliwość ich powszechnego zastosowania. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem innych GLP-1RA w pediatrii, przy jednoczesnym podkreśleniu roli zintegrowanych działań profilaktycznych i edukacyjnych. Leczenie farmakologiczne powinno być wdrażane rozważnie, w ramach kompleksowej strategii przeciwdziałania otyłości dziecięcej.

Słowa kluczowe: analogi GLP-1, leczenie, otyłość dzieci

Abstract: Childhood obesity is a growing global phenomenon and is associated with numerous serious health consequences, including an increased risk of type 2 diabetes, hypertension, as well as metabolic and psychological disorders already in early developmental stages. This study discusses the scale and causes of childhood obesity, current diagnostic recommendations, and standard treatment methods—primarily focused on lifestyle, diet, and physical activity modification. Particular attention is given to the hormonal mechanisms regulating appetite and the action of incretin-based drugs, which contribute to reduced hunger and weight loss. The effectiveness of selected GLP-1 analogs was analyzed based on available meta-analyses and clinical trials in both adult and pediatric populations. The analysis showed that although the effects of liraglutide and

exenatide in children are moderate (with an average weight reduction of about 1.5 kg), these drugs may serve as adjunctive therapy when conventional approaches fail. However, the lack of sufficient long-term safety data in children limits their widespread use. Further clinical research on the efficacy and safety of other GLP-1RAs in pediatric populations is essential, alongside emphasizing the importance of integrated preventive and educational strategies. Pharmacological treatment should be implemented cautiously, as part of a comprehensive approach to combating childhood obesity.

Keywords: childhood obesity, GLP-1 analogs, therapy

DEFINICJA OTYŁOŚCI U DZIECI I SKALA JEJ PROBLEMU

Otyłość wśród dzieci stanowi jedno z kluczowych wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie, dotykając aż 160 milionów młodych ludzi. Co więcej, na nadwagę w 2022 roku cierpiało 37 milionów dzieci poniżej 5 roku życia i ponad 390 milionów dzieci i nastolatków w wieku 5–19 lat. [1] Odnotowany w ostatnich dekadach wzrost odsetka otyłych dzieci w dużej mierze wynika z łatwiejszego dostępu do wysoko przetworzonej i kalorycznej żywności, której cena jest często przystępna, a także ze spadku poziomu aktywności fizycznej. [2]

Otyłość to złożona, przewlekła i postępująca choroba o nawrotowym charakterze, związana z nadmiernym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej. Wywołana jest zbyt dużą ilością kalorii w diecie przy jednocześnie niewystarczającym wydatkowaniu energii poprzez aktywność fizyczną, co może skutkować utrzymującym się dodatnim bilansem energetycznym. [2–6] Do rozwoju otyłości przyczyniają się procesy zachodzące w adipocytach, układzie pokarmowym i mózgu, współpracujących w regulacji przyjmowania pokarmu oraz wydatkowania energii. [7] oraz a BMI ≥ 35 kg/m² Ponadto, ryzyko rozwoju otyłości wynika również z wpojonych nawyków żywieniowych, predyspozycji genetycznych, jak i wpływu środowiska. [8].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. World Health Organisation WHO*), u dzieci poniżej 5 roku życia nadwaga to stosunek masy ciała do wzrostu (*ang. Body Mass Index BMI*), wyrażony wzorem przedstawionym na Rycinie 1. przekraczający o 2 odchylenia standardowe medianę. Natomiast otyłość oznacza stosunek masy ciała do wzrostu wyższy o 3 odchylenia standardowe od mediany. Dla dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat nadwaga definiowana jest jako wskaźnik BMI dla danego wieku wykraczający o więcej niż 1 odchylenie standardowe powyżej mediany, a otyłość o ponad 2 odchylenia standardowe. [1]

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{(\text{wzrost [m]})^2}$$

Rycina 1. Wzór na obliczenie BMI

W Polsce zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Otyłości Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością diagnoza nadwagi, otyłości i ciężkiej otyłości powinna opierać się na pomiarze wzrostu, ocenie stosunku masy ciała do długości ciała u dzieci poniżej 5 roku życia (zgodnie z wytycznymi WHO) oraz wskaźnika BMI. U dzieci w wieku 3–18 lat należy stosować polskie siatki centylowe BMI, według których nadwaga odnosi się do BMI powyżej 85. percentyla (>1 odchylenia standardowe), a otyłość powyżej 97. percentyla (>2 odchylenia standardowe). Pojęcie otyłości ciężkiej dotyczy dzieci powyżej 5 roku życia, jeśli ich BMI przekracza 3SD, czyli powyżej 99,9 centyla. [9]

Nagromadzenie trzewnej tkanki tłuszczowej stanowi wskaźnik otyłości brzusznej, która jest związana z ryzykiem powikłań metabolicznych. Parametrem stosowanym do jej oceny u dzieci jest pomiar obwodu talii, który mierzy się na wysokości punktu środkowego między najniższym żebrzem a grzebieniem kości biodrowej. W Polsce u dzieci do 16 roku życia otyłość brzuszną definiuje się jako obwód talii przekraczający 90. percentyl dla danej grupy wiekowej i płci zgodnie z siatkami centylowymi opracowanymi w ramach projektu *OLA/OLAF*. W przypadku starszych nastolatków stosuje się progi diagnostyczne dla dorosłych – 94 cm dla mężczyzn i 80 cm dla kobiet. [9,10]

CZYNNIKI RYZYKA

Za główną przyczynę otyłości z reguły uważa się brak równowagi między ilością spożywaną energią a jej wydatkowaniem przez organizm. Jej rozwój natomiast jest procesem złożonym, uwarunkowanym wieloma czynnikami i powiązanym z etapami rozwoju dziecka. Do czynników ryzyka rozwoju otyłości zaliczamy: odżywianie i dietę, aktywność fizyczną, czas trwania i jakość snu, czynniki społeczno-ekonomiczne i czynniki związane z matką. [3,11,12]

Odżywianie i dieta

Jest to podstawowy czynnik obok aktywności fizycznej, który koreluje ze zbyt wysoką masą ciała u dzieci. Badanie dotyczące zdrowego odżywiania (*ang. Healthy Eating Index* HEI) wykazało, że jakość diety ma istotny związek z występowaniem otyłości u nastolatków – im gorsza jakość odżywiania, tym większe ryzyko nadwagi i otyłości. [13] Masa ciała jest kontrolowana przez różne mechanizmy fizjologiczne, które dążą do utrzymania równowagi między spożyciem a wydatkowaniem energii. W normalnych warunkach te systemy regulacyjne zapobiegają nadmiernemu przyrostowi masy ciała, jednak nawet niewielki dodatni bilans energetyczny, wynoszący zaledwie 120 kcal (jedna porcja słodzonego napoju gazowanego) dziennie może skutkować przyrostem masy ciała o 50 kg w ciągu 10 lat. [14] Ponadto, osoby, które spożywają napoje gazowane więcej niż dwa razy dziennie, a także przynajmniej jeden posiłek typu fast food dziennie, wykazują znacznie wyższe ryzyko nadwagi i otyłości. [15,16] Co więcej, oprócz nadmiernego spożycia kalorii, kluczowe czynniki sprzyjające rozwojowi otyłości u dzieci to: nieregularne i niewystarczające posiłki, pomijanie śniadań, jedzenie bez uczucia głodu oraz konsumpcja posiłków przed ekranem telewizora. [9] W 2009 wśród dzieci spożywających 3 lub mniej posiłków dziennie nadwagę stwierdzono u 15% z nich, a otyłość u 4,2%. Natomiast w grupie dzieci jedzących pięć lub więcej posiłków dziennie częstość występowania nadwagi wynosiła 8,1%, a otyłości 1,7%. [17] Wyniki te wskazują, że regularne spożywanie większej liczby posiłków może wiązać się z mniejszym ryzykiem nadwagi i otyłości.

Aktywność fizyczna

Niska aktywność fizyczna, w połączeniu z niezdrowymi nawykami żywieniowymi, przyczynia się do utrzymującego się dodatniego bilansu energetycznego, który jest powszechnie uznawany za kluczowy czynnik prowadzący do rozwoju otyłości. [18,19] Niska aktywność fizyczna oraz nadmiernie siedzący tryb życia zwiększają ryzyko nadwagi i otyłości u nastolatków, ponieważ prowadzą do zmniejszonego wydatku energetycznego, co utrudnia spalanie kalorii dostarczanych z pożywienia. [15] Jak wykazało wiele badań, 80% polskich dzieci prowadzi siedzący tryb życia, znajdując się w czołówce Europy pod względem zbyt niskiej aktywności fizycznej. [9,12,20] Nowoczesne rozwiązania, obejmujące wprowadzenie aktywnych gier wideo jako sposobu na zwiększenie dziennego wydatku energetycznego, mogą pomóc w przekroczeniu progu siedzącej

aktywności. Dodatkowo, angażowanie dzieci w codzienne obowiązki, takie jak sprzątanie po posiłkach, odkurzanie, wyprowadzanie psa na spacer czy wynoszenie śmieci, zmniejsza czas spędzany w pozycji siedzącej, który u dzieci z nadwagą nie powinien przekraczać 2 godzin dziennie. [9]

Predyspozycje rodzinne rozwoju otyłości

Badania wykazały, że wskaźnik BMI rodziców może mieć istotny wpływ na masę ciała ich dzieci, co wynika zarówno z czynników genetycznych, jak i środowiskowych, takich jak nawyki żywieniowe i poziom aktywności fizycznej w rodzinie. Wyższe BMI przed ciążą bezpośrednio koreluje z otyłością w dzieciństwie. [21,22] Wykazano, że dzieci z większą masą urodzeniową są bardziej narażone na rozwój nadwagi lub otyłości w późniejszych latach. Ponadto istnieją spójne dowody wskazujące na liniową zależność między masą urodzeniową a wskaźnikiem BMI, rozmiarem ciała i otyłością w późniejszym życiu. [11,23–25]

SKUTKI ZDROWOTNE I PSYCHOSPOŁECZNE OTYŁOŚCI W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ

Choroby, kiedyś uważane za typowe dla dorosłych, coraz częściej dotyczą dzieci, a zjawisko to w literaturze jest często powiązywane ze wzrostem odsetka otyłości wśród najmłodszych. [3] Konsekwencją tego zjawiska jest rozwój długoterminowych i krótkoterminowych chorób z zakresu układu krążenia, układu oddechowego, zaburzeń endokrynologicznych, zdrowia psychicznego oraz chorób przewodu pokarmowego i wątroby, a poszczególne schorzenia w danej grupie są przedstawione w Tabeli 1. [26–35]

Tabela 1. Choroby jako konsekwencja otyłości dzieci [3,9,35,36]

Grupa chorób	Schorzenia
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze Dyslipidemia Wady mięśnia sercowego
Układ oddechowy	Obturacyjny bezdech senny (<i>ang. Obstructive Sleep Apnea</i> OBS) Asthma

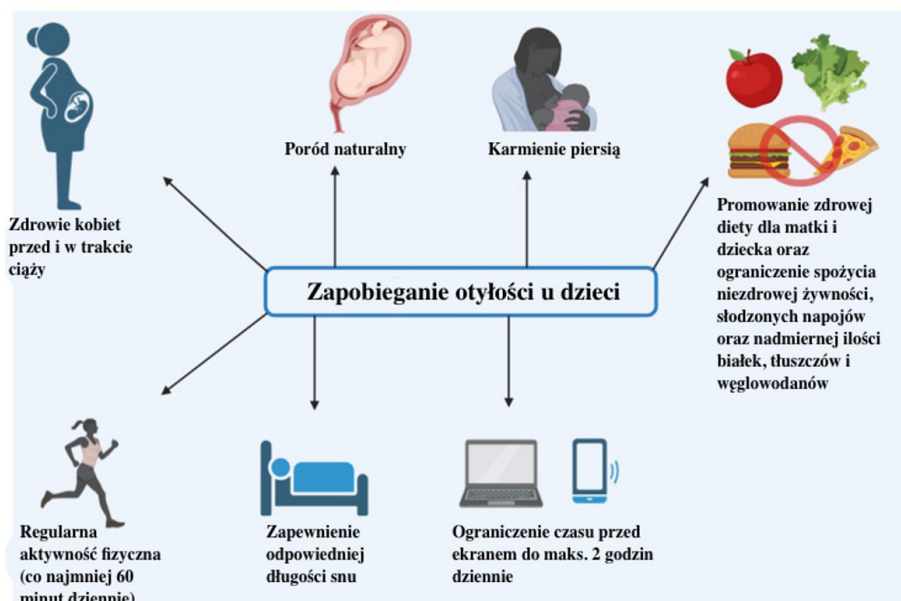
Grupa chorób	Schorzenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Stan przedcukrzycowy Cukrzyca typu 2 Zespół policystycznych jajników Zaburzenia miesiączkowania (nieregularne miesiączki, <i>oligomenorrhea</i> i wtórny brak miesiączki) Hiperandrogenizm (kliniczny i/lub biochemiczny) Hiperinsulinemia Centralne przedwczesne dojrzewanie (<i>ang. Central Precocious Puberty CPP</i>)
Zaburzenia zdrowia psychicznego	Depresja Stany lękowe
Choroby przewodu pokarmowego i wątroby	Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (<i>ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease NAFLD</i>) Tłuszczeniowa choroba wątroby związana z metabolizmem (<i>ang. Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease MAFLD</i>) Kamica żółciowa Refluks żołądkowo-przełykowy (<i>ang. Gastroesophageal Reflux Disease GERD</i>)

KONWENCJONALNE METODY LECZENIA I ZAPOBIEGANIA OTYŁOŚCI U DZIECI

Leczenie i zapobieganie otyłości przede wszystkim powinno opierać się na wpajaniu zdrowych nawyków żywieniowych, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz ograniczeniu siedzącego trybu życia. [37] W Polsce farmakoterapia odgrywa ograniczoną rolę i nie jest zalecana u młodszych dzieci, natomiast chirurgia bariatryczna zarezerwowana jest dla starszych nastolatków z ciężką otyłością. Połączenie aktywności fizycznej i zdrowego odżywiania pozostaje kluczową i skuteczną strategią w walce z otyłością u dzieci i młodzieży. [9] Zapobieganie powinno uwzględniać jak najwięcej czynników spośród: zdrowej diety, aktywności fizycznej, ograniczenia czasu spędzanego przed ekranem, dbania o zdrowy i jakościowy sen, zdrowia matki przed ciążą i w jej trakcie, wydania na świat potomstwa drogą naturalną oraz karmienia piersią. Rycina 2. przedstawia szczegółowo działania prewencyjne przed rozwojem otyłości. [38–42]

Dzieci z nadwagą i otyłością powinny dążyć do redukcji masy ciała, jednak jej cele różnią się w zależności od chorób współistniejących, grupy wiekowej dziecka i stopnia otyłości. [9] Starsze dzieci powinny zredukować masę ciała do 85. percentyla BMI. Za bezpieczne tempo tej redukcji przyjęto 1–2 kg na miesiąc,

ponieważ zbyt szybka utrata wagi może negatywnie wpłynąć na proces wzrastania. U młodszych dzieci z otyłością za główny cel leczenia uznano natomiast stabilizację masy ciała poprzez stopniowe obniżanie wskaźnika BMI. Przy nadwadze i łagodnej otyłości, kluczowym celem okazało się utrzymanie stałej masy ciała przez ponad 6-12 miesięcy, ponieważ BMI naturalnie spada wraz ze wzrostem dzieci. [43]



Rycina 2. Zapobieganie otyłości u dzieci [3,9]

Interwencje w stylu życia

Chociaż modyfikacja stylu życia uznawana jest za podstawowy element leczenia, nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących najskuteczniejszej diety, ćwiczeń czy interwencji behawioralnych. [37] Ważne jest, aby dążyć do trwałej zmiany stylu życia całej rodziny. [44] Edukacja pacjentów powinna koncentrować się na eliminacji nawyku pomijania śniadań, nieregularnych posiłków, podjadania, niedostatecznej ilości warzyw i owoców w diecie, a także siedzącego trybu życia oraz promowaniu zdrowszych wyborów. [9] Badania naukowe nad utratą wagi u dzieci z otyłością uwzględniają różne modyfikacje diety. Wykazano, że diety o obniżonej zawartości węglowodanów, takie jak dieta niskowęglowodanowa oraz oparta na niskim indeksie glikemicznym, są równie skuteczne jak diety

z tradycyjnym rozkładem makroskładników i kontrolą wielkości porcji. [45] Jednoczesne zwiększenie aktywności fizycznej u dzieci nie tylko wpływa korzystnie na wydatkowanie energetyczne i redukcję masy ciała, ale również poprawia wydolność tlenową, siłę mięśni, masę kostną oraz skład ciała. [46,47] Wysilek fizyczny reguluje również korzystnie metabolizm, obniżając ciśnienie krwi, poziom leptyny, glikemię, insulinooporność oraz poprawiając profil lipidowy. [48] Poza tym regularna aktywność fizyczna przyczynia się do redukcji poziomu cytokin zapalnych oraz zwiększenia ilości cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 i adiponektyna. [49] Trening łączony, łączący elementy treningu aerobowego i siłowego jest udokumentowany jako najbardziej efektywna metoda aktywności dla dzieci z nadwagą i otyłością. [50] Pozwala on również na jednoczesną poprawę wydolności, siły i redukcję tkanki tłuszczowej. [51] W praktyce po kilku seriach ćwiczeń siłowych (np. przysiadów, pompek) dziecko powinno przejść do aktywności aerobowej, np. jazdy na rowerze czy biegania.

HORMONALNA REGULACJA APETYTU I METABOLIZMU

Otyłość jest często związana z zaburzeniami mechanizmów regulujących apetyt. Kluczową rolę w kontroli przyjmowania pokarmu odgrywa oś jelitowo-mózgowa (*ang. Gut-Brain Axis* GBA), która odpowiada za równowagę między potrzebą a faktycznym spożyciem jedzenia. [52,53] Kontrola ta przebiega na zasadzie uwalniania hormonów w odpowiedzi na spożycie pokarmu i rozciąganie jelit. Hormony te generują sygnał, który jest odbierany przez czuciową gałąź nerwu błędnego (*ang. Vagus Nerve* VN). Następnie sygnał ten jest przekazywany do jądra pasma samotnego (*ang. Nucleus Tractus Solitarius* NTS), skąd pobudza-
ne są wyższe ośrodki mózgu. Ich aktywacja prowadzi do zmniejszenia apetytu i zakończenia posiłku. [53–56] Procesy te są skutkiem podwójnej roli związków wydzielanych przez komórki enteroendokryne, które znajdują się w nabłonku jelit. Działają one zarówno jako hormony, jak i neuroprzekaźniki, wpływając nie tylko na regulację apetytu, lecz także na metabolizm. Jednym z kluczowych mechanizmów, w którym uczestniczą te związki jest efekt inkretynowy polegający na zwiększeniu wydzielania insuliny przez komórki β trzustki w odpowiedzi na wchłanianie glukozy w jelitach. Do głównych hormonów jelitowych należą peptydy pochodzące z proglukagonu, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (*ang. Glucagon-Like Peptide-1* GLP-1) i GLP-2, peptyd hamujący żołądek (*ang. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* GIP), znany także jako zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy, cholecystokinina (*ang. Cholecystokinin* CCK)

i peptyd YY (*ang. Peptide YY PYY*). [57] GLP-1 i GIP, czyli główne inkretyny, działają poprzez swoje receptory GLP1R (receptor GLP-1) i GIPR (receptor GIP). Są one zlokalizowane w komórkach β trzustki, gdzie zwiększają wydzielanie insuliny w odpowiedzi na glukozę. Jednak receptory GLP-1 i GIP znajdują się także w innych narządach, co świadczy o ich szerokim wpływie na organizm. Receptor GLP1R występuje m.in. w układzie sercowo-naczyniowym, przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej, mózgu i kościach. [58,59] Po posiłku **GLP-1** wpływa na podwzgórze, zmniejszając apetyt oraz spowalniając opróżnianie żołądka. Dodatkowo stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od poziomu glukozy, ogranicza produkcję glukagonu i wspomaga regenerację komórek β trzustki. [60] W ten sposób, GLP-1 poprzez wpływ na ośrodki odpowiedzialne za równowagę energetyczną, powoduje zmniejszenie spożycia energii. [61] Co więcej, wiele badań przeprowadzanych już w 2004 roku zanotowało zmniejszone wydzielanie tego hormonu u osób zmagających się z otyłością. [62,63]

FARMAKOTERAPIA

Leki stosowane w leczeniu otyłości stanowią terapię wspomagającą zmiany w diecie i aktywności fizycznej u dzieci z otyłością. Są najczęściej zalecane w przypadku nieskuteczności metod nefarmakologicznych lub w zaawansowanych stadiach choroby. [64] W Polsce farmakoterapia może być brana pod uwagę u dzieci i młodzieży z otyłością, jeśli intensywne zmiany stylu życia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w kontroli masy ciała lub leczeniu powikłań. Leki mogą być stosowane u młodzieży powyżej 12 roku życia, jeśli ich BMI odpowiada wartości $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u dorosłych. [9]

Badania nad mechanizmami kontrolującymi zachowania żywieniowe doprowadziły do sformułowania hipotezy dwuośrodkowej regulacji apetytu. Według niej podwzgórze brzuszno-przyśrodkowe pełni rolę ośrodka sytości, natomiast podwzgórze boczne odpowiada za uczucie głodu. W regulacji łaknienia kluczową rolę odgrywają neuroprzekazniki monoaminowe – noradrenalina, serotonina i dopamina, które wpływają na odczuwanie głodu i sytości. Pierwsze syntetyczne leki używane w leczeniu otyłości były sympatykomimetycznymi środkami adrenergicznymi, takimi jak fentermina, która pobudzała uwalnianie noradrenaliny lub blokowała jej wychwyt zwrotny, zmniejszając apetyt. W kolejnych latach opracowano bardziej zaawansowane terapie obejmujące jednoczesne stosowanie fenterminy i topiramatu, połączenie naltreksonu i bupropionu, a także orlistat zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration*

FDA) w 1999 roku. Jest on inhibitorem lipazy żołądkowo-jelitowej i jednym z leków przeznaczonych do leczenia otyłości, który działa poza układem nerwowym, ograniczając wchłanianie tłuszczów z przewodu pokarmowego. Badania wykazały, że po roku stosowania tych leków pacjenci tracili średnio od 2,6 kg do 8,8 kg więcej niż osoby otrzymujące placebo. [65,66]

Mechanizm działania analogów GLP-1

Istnieje wiele dowodów wskazujących, że pobudzanie GLP-1R za pomocą leków pełniących funkcję jego agonistów redukuje spożycie pokarmu i wspiera proces utraty wagi. [67–70] actions maximizing nutrient absorption while limiting weight gain. Here I review the circuits engaged by endogenous versus pharmacological GLP-1 action, highlighting key GLP-1 receptor (GLP-1R Agonists) receptora GLP-1 (GLP-1RAs) naśladują działanie endogennego glukagonopodobnego peptydu-1, który jest wydzielany przez komórki L jelita cienkiego w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Główne działanie GLP-1 obejmuje stymulację wydzielania insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy, hamowanie sekrecji glukagonu, opóźnienie opróżniania żołądka oraz redukcję łaknienia poprzez wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i nerw błędny. [67,71]

Receptory GLP-1 są zlokalizowane przede wszystkim w komórkach β trzustki, gdzie pobudzenie szlaku cAMP zależnego od GLP-1R prowadzi do nasilonej syntezy i wydzielania insuliny oraz ochrony komórek β przed apoptozą i stresem retikulum endoplazmatycznego. GLP-1RAs wykazują również działanie hamujące na komórki α trzustki, bezpośrednio lub pośrednio poprzez stymulację sekrecji somatostatyny z komórek δ . [67]

Dodatkowo, agonści GLP-1R oddziałują na ośrodki regulacji apetytu w mózgu (zwłaszcza w podwzgórzu i pniu mózgu), prowadząc do zmniejszenia łaknienia i spożycia kalorii. Obserwowano także wpływ GLP-1 na zwiększenie sygnałów sytości przekazywanych przez nerw błędny oraz aktywację receptorów w strukturach okołokomorowych mózgu, które nie są chronione barierą krew-mózg. [71]

Wszystkie te działania sprawiają, że analogi GLP-1 odgrywają istotną rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz otyłości, poprawiając kontrolę glikemii, zmniejszając masę ciała i wywierając korzystny wpływ na profil metaboliczny.

W związku z tym, długotrwałe leczenie otyłych osób liraglutylem (jednym z analogów GLP-1R) prowadziło do zmniejszenia podaży kalorii, utraty masy ciała, niewielkiego przesunięcia w kierunku utleniania tłuszczu oraz redukcji

wydatków energetycznych ocenianej metodą kalorymetrii. Dostępne dane potwierdzają, że utrata masy ciała wynikająca z agonizmu GLP-1R wynika przede wszystkim z ograniczenia spożycia pokarmu. [67]

Dopuszczone do użytku analogi GLP-1

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła kilka analogów GLP-1RA do leczenia cukrzycy typu 2: eksenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, albiglutyd, liksysenatyd i semaglutyd. [72] W przypadku leczenia otyłości zarówno FDA jak i Europejska Agencja Leków (*ang. European Medicines Agency EMA*) dopuściły jedynie tirzepatyd, liraglutyd i semaglutyd. [68,73,74]

Skuteczność różnych analogów GLP-1 wśród dorosłych i u dzieci

W związku ze wzrostem popularności stosowania analogów GLP-1 w leczeniu otyłości coraz więcej badań jest prowadzonych nad kolejnymi substancjami należącymi do tej grupy. Metaanaliza przeprowadzona przez Yao i wsp. obejmująca 53 badania kliniczne z udziałem 21 349 dorosłych uczestników wykazała, że najskuteczniejszym w redukcji masy ciała preparatem jest *CagriSema* firmy *Novo Nordisk* (zawierający w swoim składzie semaglutyd oraz kagrilinityd). Wysoką skuteczność wykazały również Tirzepatid, retatrutyd, orforglipron, semaglutyd i liraglutyd. [75,76]

Tabela 2. Porównanie średniej różnicy masy ciała po stosowaniu poszczególnych leków [75–77]

Lek	Średnia różnica (kg)
<i>CagriSema</i>	-14.03
Tirzepatyd	-8.47
Retatrutyd	-7.87
Orforglipron	-4.88
Semaglutyd	-3.13
Mazdutid	-2.26
ITCA 650	-1.36
Liraglutyd	-1.33
Efpeglientid	-0.93
Dulaglutyd	-0.73
Eksenatyd	-0.62

Lek	Średnia różnica (kg)
PEGyłowany eksenatyd	-0.34
Liksisenatyd	-0.62
Albiglutyd	0.03
PEG-loksenatyd	0.27

Z drugiej strony, w populacji pediatrycznej stosowanie leków z grupy GLP-1RA prowadziło do umiarkowanej utraty masy ciała – średnio o około 1,5 kg mniej niż w grupie kontrolnej. Co więcej, zauważono również niewielkie obniżenie BMI (średnio o 1,24 jednostki) oraz BMI Z-score (średnio o 0,14 punktu). W porównaniu dwóch leków, liraglutytu i eksenatytu nie wykazano istotnych różnic w redukcji masy ciała. W przypadku liraglutytu ubytek ten wynosił średnio 1,51 kg, a w przypadku eksenatytu 2,02 kg. Poza tym, zarówno redukcja BMI (-1,11 dla eksenatytu vs -1,58 dla liraglutytu), jak i obniżenie BMI Z-score (-0,09 vs -0,17) były podobne i nie wykazywały istotnych różnic między lekami. [78]

Pomimo udowodnionej skuteczności leków stosowanych wśród populacji dorosłych, nadal brakuje informacji o rozpoczętych badaniach klinicznych z wykorzystaniem tych preparatów do leczenia otyłości wśród dzieci. [78,79]

DYSKUSJA

Otyłość dziecięca stała się jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku. Jej gwałtowny wzrost w skali Polski, jak również stale rosnący odsetek przypadków na świecie, wymagają pilnej, kompleksowej reakcji systemu ochrony zdrowia, środowiska naukowego i decydentów politycznych. [1] Otyłość nie jest jedynie kwestią estetyczną – to przewlekła choroba metaboliczna, która już w wieku dziecięcym prowadzi do licznych powikłań zdrowotnych, wcześniej przypisywanych wyłącznie dorosłym. Dzieci z nadmierną masą ciała znacznie częściej zapadają na nadciśnienie, cukrzycę typu 2, zaburzenia lipidowe, choroby wątroby, a także doświadczają problemów natury psychicznej, takich jak depresja czy obniżone poczucie własnej wartości. [3]

W związku z ograniczoną skutecznością konwencjonalnych metod leczenia, rośnie zainteresowanie zastosowaniem farmakoterapii, w tym analogów GLP-1. Substancje takie jak liraglutyd czy semaglutyd, stosowane z powodzeniem u dorosłych, wykazują również obiecujące wyniki w populacji dzieci i młodzieży.

Jednak skala ich wpływu na masę ciała dzieci jest umiarkowana, a dane dotyczące bezpieczeństwa – wciąż ograniczone. [79] W związku z powyższym niezbędne są dalsze, wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne, które umożliwią nie tylko dokładną ocenę skuteczności tych preparatów w zróżnicowanych kohortach wiekowych, lecz przede wszystkim pozwolą na kompleksową analizę ich długoterminowego wpływu na rozwój fizyczny, metabolizm oraz funkcjonowanie osi neurohormonalnej u dzieci. Terapia farmakologiczna powinna pozostać uzupełnieniem, a nie zastępstwem dla kompleksowych działań obejmujących edukację zdrowotną, zmianę stylu życia i prewencję środowiskową. W obliczu skali problemu i jego konsekwencji zdrowotnych, integracja nowoczesnych metod leczenia z odpowiedzialnym podejściem klinicznym wydaje się nie tylko uzasadniona, ale wręcz niezbędna.

REFERENCJE

1. Obesity and overweight. Accessed April 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Gong J, Shen Y, Zhang H, et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 2022;14(14):2993. doi:10.3390/nu14142993
3. Shaban Mohamed MA, AbouKhatwa MM, Saifullah AA, et al. Risk Factors, Clinical Consequences, Prevention, and Treatment of Childhood Obesity. *Children (Basel)*. 2022;9(12):1975. doi:10.3390/children9121975
4. Chaput JP. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiol Behav*. 2014;134:86-91. doi:10.1016/j.physbeh.2013.09.006
5. Cornejo-Estrada A, Nieto-Rodríguez C, León-Figueroa DA, Moreno-Ramos E, Cabanillas-Ramirez C, Barboza JJ. Efficacy of Liraglutide in Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Children (Basel)*. 2023;10(2):208. doi:10.3390/children10020208
6. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6):CD012691. doi:10.1002/14651858.CD012691

7. Ameer B, Weintraub MA. Pediatric Obesity: Influence on Drug Dosing and Therapeutics. *J Clin Pharmacol.* 2018;58 Suppl 10:S94-S107. doi:10.1002/jcph.1092
8. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull.* 2017;123(1):159-173. doi:10.1093/bmb/ldx022
9. Mazur A, Zachurzok A, Baran J, et al. Childhood Obesity: Position Statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. *Nutrients.* 2022;14(18):3806. doi:10.3390/nu14183806
10. McCarthy HD. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(4):385-392. doi:10.1017/s0029665106005143
11. Lakshman R, Elks CE, Ong KK. CHILDHOOD OBESITY. *Circulation.* 2012;126(14):1770-1779. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047738
12. Gråstén A, Tremblay MS, Ortega FB, Jaakkola T, Yli-Piipari S, Alnuaimi J. Physical activity strategies for preventing school-aged children's overweight and obesity: a systematic review. *J Public Health Policy.* Published online May 29, 2025. doi:10.1057/s41271-025-00571-z
13. Azadbakht L, Haghighatdoost F, Feizi A, Esmailzadeh A. Breakfast eating pattern and its association with dietary quality indices and anthropometric measurements in young women in Isfahan. *Nutrition.* 2013;29(2):420-425. doi:10.1016/j.nut.2012.07.008
14. XU S, XUE Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):15-20. doi:10.3892/etm.2015.2853
15. Mahumud RA, Sahle BW, Owusu-Addo E, Chen W, Morton RL, Renzaho AMN. Association of dietary intake, physical activity, and sedentary behaviours with overweight and obesity among 282,213 adolescents in 89 low and middle income to high-income countries. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(11):2404-2418. doi:10.1038/s41366-021-00908-0

16. Wanjohi MN, Asiki G, Wilunda C, et al. Ultra-Processed Food Consumption Is Associated With Poor Diet Quality and Nutrient Intake Among Adolescents in Urban Slums, Kenya. *Int J Public Health*. 2024;69:1607891. doi:10.3389/ijph.2024.1607891
17. Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, von Kries R, GME Study Group. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2009;4(4):242-248. doi:10.3109/17477160902763341
18. Mittal M, Jain V. Management of Obesity and Its Complications in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 2021;88(12):1222-1234. doi:10.1007/s12098-021-03913-3
19. Lu T, Li M, Zhang R, et al. Associations of Academic Study- and Non-Study-Related Sedentary Behaviors with Incident Obesity in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2025;17(10):1633. doi:10.3390/nu17101633
20. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(1):23-35. doi:10.1016/S2352-4642(19)30323-2
21. Ahmad A, Zulaily N, Shahril MR, et al. Obesity determinants among Malaysian 12-year old school adolescents: findings from the HAT study. *BMC Pediatr*. 2021;21:418. doi:10.1186/s12887-021-02899-3
22. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2016;50(6):761-779. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.012
23. Adair LS. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav*. 2008;94(1):8-16. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.016
24. Zhou J, Zeng L, Wang D, et al. Effects of birth weight on body composition and overweight/obesity at early school age. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1778-1784. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.013
25. Zepeda-Ríos PA, Cárdenas-Villarreal VM, Castro-Sifuentes D, Guevara-Valtier MC. Interventions to prevent obesity in the first 1000 days: scoping review. *Rev Cuid*. 2024;15(3):e3558. doi:10.15649/cuidarte.3558

26. Soni A, Siddiqui NI, Wadhwani R. Relative influence of body mass index and socioeconomic class on blood pressure levels and health. Published online 2019. Accessed April 1, 2025. <http://repozytorium.ur.edu.pl/handle/item/4755>
27. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(4):455-458. doi:10.1016/j.pupt.2012.05.002
28. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014;60(3):222-228. doi:10.1159/000356023
29. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA.* 2017;317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686
30. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2021;21:509. doi:10.1186/s12887-021-02936-1
31. Lindberg L, Hagman E, Danielsson P, Marcus C, Persson M. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden. *BMC Med.* 2020;18:30. doi:10.1186/s12916-020-1498-z
32. Brooks SJ, Feldman I, Schiöth HB, Titova OE. Important gender differences in psychosomatic and school-related complaints in relation to adolescent weight status. *Sci Rep.* 2021;11:14147. doi:10.1038/s41598-021-93761-0
33. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(4):531-541. doi:10.1111/cen.14421
34. Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):864-873. doi:10.1016/S2468-1253(21)00183-7
35. Li M, Yang N, Zhao J, et al. Prevalence and risk factors for hypertension among children and adolescents in Shaanxi province, Northwestern China, according to the three hypertension guidelines. *Sci Rep.* 2025;15(1):18963. doi:10.1038/s41598-025-01039-6

36. Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric Obesity: Complications and Current Day Management. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1591. doi:10.3390/life13071591
37. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640
38. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:10.3402/mehd.v26.26050. doi:10.3402/mehd.v26.26050
39. Martin FPJ, Moco S, Montoliu I, et al. Impact of breast-feeding and high- and low-protein formula on the metabolism and growth of infants from overweight and obese mothers. *Pediatr Res*. 2014;75(4):535-543. doi:10.1038/pr.2013.250
40. Quecke B, Graf Y, Epure A, et al. Caesarean section and obesity in young adult offspring: Update of a systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2022;23(2):e13368. doi:10.1111/obr.13368
41. Conesa-Milian E, Aixà-Requena S, Pano-Rodríguez A, et al. Lifestyle Habits and Anthropometric Indicators Associated with Mediterranean Diet Adherence in Spanish Youth. *Nutrients*. 2025;17(10):1718. doi:10.3390/nu17101718
42. Bondyra-Wiśniewska B, Harton A. Do children and adolescents with excess body weight and dyslipidemia consume enough vegetables and fruits before participating in the nutritional intervention program? *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2024;75(4):333-339. doi:10.32394/rpzh/197421
43. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018;44:88. doi:10.1186/s13052-018-0525-6
44. Stark LJ, Filigno SS, Bolling C, et al. Clinic and Home-based Behavioral Intervention for Obesity in Preschoolers: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:115-121.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.063

45. Kirk S, Brehm B, Saelens BE, et al. Role of Carbohydrate Modification in Weight Management among Obese Children: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2012;161(2):320-327.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.01.041
46. Schranz N, Tomkinson G, Parletta N, Petkov J, Olds T. Can resistance training change the strength, body composition and self-concept of overweight and obese adolescent males? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2014;48(20):1482-1488. doi:10.1136/bjsports-2013-092209
47. Wąsacz M, Sarzyńska I, Ochojska D, et al. Psychosocial Consequences of Excess Weight and the Importance of Physical Activity in Combating Obesity in Children and Adolescents: A Pilot Study. *Nutrients*. 2025;17(10):1690. doi:10.3390/nu17101690
48. Militão AG, de Oliveira Karnikowski MG, da Silva FR, Garcez Militão ES, dos Santos Pereira RM, Grubert Campbell CS. Effects of a recreational physical activity and healthy habits orientation program, using an illustrated diary, on the cardiovascular risk profile of overweight and obese schoolchildren: a pilot study in a public school in Brasilia, Federal District, Brazil. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:445-451. doi:10.2147/DMSO.S52166
49. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, et al. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2018;14(4):207-217. doi:10.1089/chi.2017.0269
50. Headid III RJ, Park SY. The impacts of exercise on pediatric obesity. *Clin Exp Pediatr*. 2020;64(5):196-207. doi:10.3345/cep.2020.00997
51. Sung KD, Pekas EJ, Scott SD, Son WM, Park SY. The effects of a 12-week jump rope exercise program on abdominal adiposity, vasoactive substances, inflammation, and vascular function in adolescent girls with prehypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(2):577-585. doi:10.1007/s00421-018-4051-4
52. Andriessen C, Christensen P, Vestergaard Nielsen L, et al. Weight loss decreases self-reported appetite and alters food preferences in overweight and obese adults: Observational data from the DiOGenes study. *Appetite*. 2018;125:314-322. doi:10.1016/j.appet.2018.02.016

53. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):1-17. doi:10.1016/S1566-0702(00)00215-0
54. Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell.* 2018;175(3):665-678.e23. doi:10.1016/j.cell.2018.08.049
55. Yu CD, Xu QJ, Chang RB. Vagal sensory neurons and gut-brain signaling. *Curr Opin Neurobiol.* 2020;62:133-140. doi:10.1016/j.conb.2020.03.006
56. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):743-754. doi:10.1038/nrendo.2012.189
57. Pais R, Gribble FM, Reimann F. Stimulation of incretin secreting cells. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(1):24-42. doi:10.1177/2042018815618177
58. El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides.* 2020;125:170213. doi:10.1016/j.peptides.2019.170213
59. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev.* 2020;42(2):101-132. doi:10.1210/edrev/bnaa032
60. Nolen-Doerr E, Stockman MC, Rizo I. Mechanism of Glucagon-Like Peptide 1 Improvements in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):284-291. doi:10.1007/s13679-019-00350-4
61. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524-536. doi:10.1111/dom.12849
62. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):872-878. doi:10.1210/jc.2009-2054

63. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, et al. Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav.* 2014;129:265-271. doi:10.1016/j.physbeh.2014.02.043
64. González Bagnes MF, González C, Hirschler V, Di Girolamo G. Pharmacotherapeutic options in pediatric obesity: an urgent call for further research. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(8):869-872. doi:10.1080/14656566.2022.2050212
65. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-2434. doi:10.1001/jama.2016.7602
66. Jastreboff AM, Kushner RF. New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. *Annual Review of Medicine.* 2023;74(Volume 74, 2023):125-139. doi:10.1146/annurev-med-043021-014919
67. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism.* 2018;27(4):740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001
68. Bartkoski M, Poweleit EA, Stancil SL. GLP-1 Agonists for Pediatric Psychopharmacology: Opportunities and Cautions. *Clin Transl Sci.* 2025;18(6):e70262. doi:10.1111/cts.70262
69. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatr Diabetes.* 2024;2024:2298306. doi:10.1155/2024/2298306
70. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:171-192. doi:10.1007/5584_2020_496
71. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(8):e2695-e2709. doi:10.1210/clinem/dgaa285
72. *Diabetes Medicines.*

73. Prescription Medications to Treat Overweight & Obesity - NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Accessed April 1, 2025. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/prescription-medications-treat-overweight-obesity>
74. Download medicine data | European Medicines Agency (EMA). September 27, 2018. Accessed April 1, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>
75. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;384:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410
76. Hadid S, Frishman WH, Aronow WS. Advancing Diabetes Management and Glycemic Control While Exploring CagriSema's Impact on Obesity Management. *Cardiology in Review*.:10.1097/CRD.0000000000000940. doi:10.1097/CRD.0000000000000940
77. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, et al. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024;6(2):290-303. doi:10.1038/s42255-023-00966-w
78. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2021;236:137-147.e13. doi:10.1016/j.jpeds.2021.05.009
79. Abdul-Rahman T, Roy P, Ahmed FK, et al. The power of three: Retatrutide's role in modern obesity and diabetes therapy. *European Journal of Pharmacology*. 2024;985:177095. doi:10.1016/j.ejphar.2024.177095

LECZENIE HIPOGONADYZMU - INNOWACJE W TERAPII HORMONALNEJ DLA PACJENTÓW Z NIEDOBORAMI HORMONÓW

Marta Tworuzska, Daria Gliwa, Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk-Bedoui

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

Abstrakt: Hipogonadyzm to choroba wynikająca z niewydolności gonad, prowadząca do zaburzeń gametogenezy i/lub produkcji hormonów płciowych. Może występować zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Wpływa na funkcje rozrodcze, metabolizm, gospodarkę kostną. Wyróżnia się hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy), spowodowany bezpośrednią dysfunkcją jąder lub jajników, oraz wtórny (hipogonadotropowy), wynikający z zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-gonady. Diagnostyka obejmuje ocenę hormonalną oraz badania obrazowe. Leczenie opiera się głównie na substytucji hormonalnej, której celem jest przywrócenie równowagi hormonalnej oraz poprawa jakości życia pacjentów. Poniższy rozdział opisuje patogenezę, diagnostykę oraz metody leczenia różnych postaci hipogonadyzmu, w tym specyficznych jednostek chorobowych, takich jak zespół Kallmanna. Szczególną uwagę poświęcono roli terapii hormonalnej, jej potencjalnym korzyściom i zagrożeniom, a także wyzwaniom związanym z długoterminowym leczeniem. Dalsze badania koncentrują się na optymalizacji strategii terapeutycznych oraz ocenie długoterminowych skutków terapii hormonalnej.

Słowa kluczowe: endokrynologia, hipogonadyzm, terapie hormonalne, zespół Kallmanna

Abstract: Hypogonadism is a disorder resulting from gonadal insufficiency, leading to impaired gametogenesis and/or reduced production of sex hormones. It can occur in both men and women, affecting reproductive functions, metabolism, and bone homeostasis. Hypogonadism is classified into primary (hypergonadotropic), caused by direct dysfunction of the testes or ovaries, and secondary (hypogonadotropic), resulting from disturbances in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Diagnosis involves hormonal assessment and imaging studies. Treatment primarily relies on hormone replacement therapy, aiming to restore hormonal balance and improve patients' quality of life. This chapter discusses the pathogenesis, diagnostic approach, and treatment options for various forms of hypogonadism, including specific disorders such as Kallmann syndrome. Particular attention is given to the role of hormone replacement therapy, its potential benefits and risks, and the challenges associated with long-term management. Ongoing research focuses on optimizing therapeutic strategies and evaluating the long-term effects of hormone therapy.

Keywords: endocrinology, hypogonadism, hormone replacement therapy, Kallmann syndrome

WPROWADZENIE

Hipogonadyzm to dysfunkcja gonad, wskutek której dochodzi do zmian w gametogenezie i/lub wydzielaniu hormonów płciowych. Występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [1]. Na podstawie genezy wyróżniamy dwa typy hipogonadyzmu: pierwotny i wtórny. Pierwotny hipogonadyzm (hipogonadyzm hipergonadotropowy) następuje wskutek dysfunkcji gonad (jąder u mężczyzn i jajników u kobiet). Wśród przyczyn wyróżniamy: wady genetyczne, wady rozwojowe, infekcje, choroby nerek, choroby wątroby, chemioterapie, radioterapie, zabiegi operacyjne, urazy i zaburzenia autoimmunologiczne. Choroby autoimmunologiczne innych układów zwiększają ryzyko autoimmunologicznego uszkodzenia gonad. W tym typie hipogonadyzmu przysadka mózgowa zwiększa wydzielanie gonadotropin (hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego) w celu pobudzenia gonad do prawidłowej funkcji [2]. Wtórny hipogonadyzm (hipogonadyzm hipogonadotropowy) wynika z zaburzenia osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–gonady. Dysfunkcja podwzgórza lub przysadki mózgowej prowadzi do niedostatecznej stymulacji gonadotropinami i zmniejszonej produkcji hormonów płciowych. Charakteryzuje się przede wszystkim izolowanym niedoborem hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) [1, 2]. Do przyczyn wtórnego hipogonadyzmu należą chorobliwa otyłość, leki (glikokortykosteroidy, opioidy), zaburzenia przysadki mózgowej (w tym guzy lub uszkodzenia), zaburzenia odżywiania, nadużywanie sterydów anabolicznych, hiperprolaktynemia, starzenie się. Możliwy również charakter idiopatyczny. Hipogonadyzm należy różnicować z innymi schorzeniami, takimi jak konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania, ostra infekcja, zaburzenia autoimmunologiczne i dysfunkcja tarczycy. Pomocne są w tym badania takie jak pełna morfologia krwi, szybkość sedymentacji, kompleksowy panel metaboliczny, badanie przesiewowe w kierunku celiakii, testy czynnościowe tarczycy, badanie ogólne moczu. Leczenie pierwotnego i wtórnego hipogonadyzmu u mężczyzn i kobiet bazuje na substytucji steroidów płciowych w celu inicjacji rozwoju i utrzymania drugorzędowych cech płciowych. Zastąpienie hormonów płciowych nie wpływa na płodność, natomiast terapia gonadotropinami lub GnRH może ją modyfikować. Jeśli hipogonadyzm wynika z zaburzeń przysadki lub podwzgórza, leczenie może obejmować operację lub radioterapię [2].

HIPOGONADYZM U KOBIET I MĘŻCZYŹN- ZESPÓŁ KALLMANNA

Przykładem hipogonadyzmu hipogonadotropowego jest zespół Kallmanna (KS), będący chorobą idiopatyczną, charakteryzującą się anosmią lub hiposmią [2,3]. KS jest spowodowany izolowanym niedoborem GnRH i powstaje w wyniku różnych mutacji genetycznych. Najważniejszą z nich jest mutacja w genie KAL1, który jest powiązany z genami autosomalnymi: KAL1 (KS1), FGFR1 (KS2), PROKR2 (KS3), PROKR2 (KS4), CHD7 (KS5) i FGF8 (KS6) [4]. Częstość występowania zespołu Kallmanna różni się w zależności od płci - u mężczyzn wynosi około 1 na 30 000, natomiast u kobiet 1 na 125 000 [3]. U niektórych pacjentów mogą również występować: rozszczep wargi i podniebienia, inne wady twarzoczaszki, głuchota neurosensoryczna, jednostronna agenezja nerek oraz wady neurologiczne [2]. Rozpoznanie KS u dorosłych opiera się na danych klinicznych, niskim lub prawidłowym stężeniu LH (hormonu luteinizującego) i FSH (hormonu folikulotropowego) w surowicy przy równocześnie niskim stężeniu krążących steroidów płciowych, prawidłowej budowie przysadki i podwzgórza w rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) oraz braku innych nieprawidłowości podwzgórza lub przysadki [4]. Zespół Kallmanna jest zwykle diagnozowany u pacjentów w wieku 14-16 lat, głównie z powodu opóźnionego dojrzewania płciowego. U mężczyzn diagnoza może nastąpić dopiero w wieku dorosłym, gdy pojawią się patologiczne złamania kości lub niepłodność. U kobiet zespół Kallmanna najczęściej rozpoznaje się w okresie dojrzewania, gdy pojawia się pierwotny brak miesiączki. Wówczas wprowadza się hormonalną terapię zastępczą (HTZ), aby jak najwcześniej zainicjować dojrzewanie płciowe. Opóźniona diagnoza KS u kobiet jest niezwykle rzadka, a literatura medyczna zawiera niewiele danych na temat skutków późnego rozpoczęcia HTZ. W jednym z opisów przypadków Taniguchi i współpracownicy zauważyli, że nawet opóźniona hormonalna terapia zastępcza przynosi korzyści. Odpowiednio monitorowana terapia pozwala na prawidłowy rozwój macicy i poprawę gospodarki kostnej. Korzyści terapeutyczne u pacjentek z KS wynikające z przyjmowania HTZ stwierdzono już po dwóch latach leczenia, a w późniejszym okresie efekty utrzymywały się na stałym poziomie. Te obserwacje mogą być przydatne w terapii innych postaci hipogonadyzmu hipogonadotropowego [3]. U mężczyzn w leczeniu KS stosuje się monoterapię gonadotropiną kosmówkową (ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG) w celu indukcji zstępowania jąder. Taka farmakoterapia potwierdza, że łożyskowa hCG oraz przysadkowy LH odgrywają kluczową rolę w tym procesie i tłumaczy brak efektu przy stosowaniu samych

androgenów. W dwóch badaniach retrospektywnych opisano przypadki zstępowania jąder u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym w wieku od 1,5 do 27 lat, leczonych różnymi schematami. Najpierw podawano pulsacyjnie GnRH za pomocą pompy przez co najmniej 6 miesięcy, a następnie włączano hCG. W dalszym etapie terapii stosowano ludzką gonadotropinę menopauzalną (ang. *Human Menopausal Gonadotropin*, hMG) według różnych protokołów: jednoczesne podawanie hMG i hCG, podanie hMG przed rozpoczęciem leczenia hCG, zastosowanie terapii skojarzonej po wcześniejszym leczeniu hMG. Wyniki tych badań potwierdzają skuteczność leczenia gonadotropinami w indukowaniu zstępowania jąder u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, niezależnie od wieku [5]. Autorzy Stamou i Georgopoulos podkreślili konieczność indywidualizacji terapii, obejmującej pulsacyjne podawanie GnRH oraz stosowania gonadotropin. Takie podejście terapeutyczne umożliwia nie tylko indukcję dojrzewania płciowego, lecz również przywrócenie płodności - zarówno poprzez inicjację spermatogenezy u mężczyzn, jak i owulacji u kobiet. Co istotne, pozytywne efekty kliniczne można uzyskać nawet u pacjentów z późno zdiagnozowanym zespołem Kallmanna. Tym samym potwierdza to skuteczność leczenia ukierunkowanego na patofizjologiczne mechanizmy choroby [3, 6]. Z tego względu leczenie gonadotropinami jest terapią pierwszego rzutu u pacjentów z niezstąpionymi jądrami. Badania nad optymalnym sposobem podania oraz dawkowaniem gonadotropin są nadal prowadzone [2, 5].

HIPOGONADYZM U MĘŻCZYZN

Hipogonadyzm męski to schorzenie spowodowane nieprawidłową funkcją plemnikotwórczą lub hormonalną jąder [7]. Patomechanizmy tej dysfunkcji nie są jeszcze w pełni poznane. Objawy są zwykle subtelne, co może utrudniać jego diagnostykę. Częstość występowania hipogonadyzmu szacuje się na 1-2% populacji dorosłych mężczyzn, nie uwzględniając niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku. Natomiast częstość niedoboru testosteronu u mężczyzn po 45. roku życia wynosi około 38,3%. Prawidłowa funkcja jąder jest kluczowa dla harmonijnego rozwoju i dojrzewania płciowego w dzieciństwie i okresie młodzieńczym, które stanowią istotny etap różnicowania płciowego [1]. W zależności od wieku wykorzystujemy różne biomarkery w diagnostyce hipogonadyzmu. U noworodków i w okresie pokwitania kluczowe są gonadotropiny (LH, FSH), testosteron oraz INSL3 (ang. *Insulin-like 3*). W okresie dzieciństwa ważniejsze są markery komórek Sertoliego (ang. *anti-mullerian hormone*, AMH) i inhibina B.

AMH i inhibina B są cennymi wskaźnikami funkcji jąder u dzieci i mogą okazać się pomocne w wykrywaniu pierwotnego lub wtórnego hipogonadyzmu przed okresem dojrzewania. Pomiar tych biomarkerów często poprzedza się stymulacją hCG. Niskie stężenia AMH i inhibiny B wskazują na niewydolność jąder, jednak nie zawsze pozwalają jednoznacznie określić przyczynę - czy jest to pierwotna niewydolność gonad, czy dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-gonady (ang. *hypothalamic-pituitary-gonadal*, HPG). LH i FSH są kluczowe dla diagnostyki hipogonadyzmu u nastolatków i dorosłych, ale ich poziomy mogą być trudne do interpretacji u dzieci, ponieważ aktywność osi HPG jest w tym okresie fizjologicznie niska. Testosteron i INSL3 są użyteczne do oceny funkcji komórek Leydiga, ale przed okresem dojrzewania ich stężenie jest zbyt niskie, aby stanowiło wartościowy marker. Obniżone poziomy AMH i inhibiny B w okresie dojrzewania mogą pomóc odróżnić hipogonadyzm hipogonadotropowy od pierwotnej niewydolności jąder. Hipogonadyzm u dorosłych mężczyzn diagnozuje się najczęściej na podstawie obniżonego poziomu testosteronu w surowicy oraz zaburzeń gonadotropin. U pacjentów z zespołem Klinefeltera bądź innymi zaburzeniami rozwojowymi, hipogonadyzm może początkowo pozostawać niezdiagnozowany. Poziomy hormonów płciowych i gonadotropin u tych pacjentów mogą być prawidłowe do momentu osiągnięcia trzeciego stadium dojrzewania według skali Tannera, po czym rozwija się hipogonadyzm hipergonadotropowy. [7]. Tradycyjne formy FSH stosowane w leczeniu charakteryzują się krótkim okresem półtrwania w surowicy. W związku z tym konieczne są częste iniekcje w celu utrzymania odpowiednich stężeń terapeutycznych. W odpowiedzi na tę trudność opracowano analog FSH – SAFA FSH (ang. *anti-serum albumin Fab associated*), którego struktura zapewnia wydłużone działanie biologiczne dzięki powiązaniu z albuminą. W badaniach in vitro wykazano, że ten preparat indukuje zależne od dawki zwiększenie poziomu cAMP oraz nasila fosforylację białek ERK i CREB, co potwierdza jego aktywność biologiczną. Stosowanie hCG w monoterapii nie prowadzi do przywrócenia prawidłowej spermatogenezy. Zastosowanie rekombinowanego FSH, nawet przy rzadszym dawkowaniu (co pięć lub dziesięć dni), przyczyniło się do istotnego wzrostu produkcji plemników. Wyniki te sugerują, że SAFA FSH może stanowić przełom w terapii męskiego hipogonadyzmu hipogonadotropowego, umożliwiając skuteczne leczenie przy zmniejszonej częstotliwości iniekcji. Potencjalnie zwiększy to komfort terapii oraz poprawi przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Konieczne są dalsze badania kliniczne, które pozwolą na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności tej technologii [8]. Opracowano długo działający analog FSH - corifollitropina alfa,

która może być podawana co dwa tygodnie. W badaniu klinicznym III fazy (NCT01709331) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo corifollitropiny alfa w połączeniu z hCG u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, którzy mimo 16-tygodniowego leczenia samym hCG pozostawali azoospermiczni. Do fazy skojarzanego leczenia trwającego 52 tygodnie włączono 18 mężczyzn w wieku od 18 do 50 lat, u których po leczeniu hCG uzyskano prawidłowe stężenie testosteronu, jednak nie wystąpiła spermatogeneza. Pacjentom podawano corifollitropinę alfa w dawce 150 µg podskórnie co dwa tygodnie oraz hCG dwa razy w tygodniu w dawkach dostosowywanych indywidualnie (1500–3000 IU), w zależności od poziomów testosteronu i estradiolu. Głównym kryterium końcowym skuteczności była zmiana objętości jąder. Uzyskano znamieny wzrost średniej objętości jąder z 8,6 ($\pm 6,09$) ml do 17,8 ($\pm 8,93$) ml, co odpowiadało geometrycznemu wzrostowi o współczynnik 2,30. U 14 z 18 pacjentów (77,8%) zaobserwowano indukcję spermatogenezy z liczbą plemników $\geq 1 \times 10^6/\text{mL}$. Żaden z uczestników nie rozwinął przeciwciał przeciwko corifollitropinie alfa, a leczenie było ogólnie dobrze tolerowane [9, 10]. Obiecujący kierunek badań w leczeniu idiopatycznego hipogonadyzmu hipogonadotropowego stanowi zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych. Obecnie prowadzone jest randomizowane badanie kliniczne fazy II (NCT04975334), mające na celu ocenę wpływu naloksonu, antagonisty opioidowego, na funkcjonowanie osi HPG. Badanie to oparto o model „każdy uczestnik będący własną kontrolą”, co umożliwia precyzyjne porównanie odpowiedzi hormonalnej przed i po zastosowaniu leku. Protokół badania obejmuje dwa etapy, w trakcie których próbki krwi pobierane są co 10 minut przez maksymalnie 12 godzin. Nalokson początkowo podawany jest w postaci bolusu dożylnego, a następnie kontynuowany w formie ciągłej infuzji. Taki sposób leczenia pozwala na dynamiczną ocenę zmian stężeń LH, FSH oraz testosteronu w warunkach farmakologicznej blokady receptorów opioidowych. Pozwoli to na analizę mechanizmów regulacji endogennej produkcji gonadotropin u pacjentów z zahamowaną aktywnością osi HPG [11]. Głównym celem terapii hipogonadyzmu jest przywrócenie funkcji seksualnych, poprawa samopoczucia, indukcja i/lub utrzymanie drugorzędowych cech płciowych, przywrócenie płodności, poprawa gęstości mineralnej kości oraz zwiększenie masy mięśniowej [2]. Niedobór testosteronu, spowodowany zmniejszonym wydzielaniem, może być leczony za pomocą terapii hormonalnej. Istotnym etapem diagnostycznym jest wykluczenie wtórnych przyczyn hipogonadyzmu. Badania wskazują, że suplementacja testosteronem jest szczególnie skuteczna w przypadku pacjentów z hipogonadyzmem pierwotnym [12]. Diagnostyka

hipogonadyzmu powinna być przeprowadzana wyłącznie u mężczyzn, którzy wykazują objawy niedoboru testosteronu, a stężenie tego hormonu w surowicy jest jednoznacznie i trwale obniżone. Podstawowym badaniem jest dwukrotny pomiar porannego, na czczo, całkowitego stężenia testosteronu w surowicy. W przypadku wyników bliskich dolnej granicy normy lub w przypadku chorób wpływających na globulinę wiążącą hormony płciowe, zaleca się oznaczenie wolnego testosteronu metodą dializy równowagowej lub oszacowanie jego poziomu przy użyciu odpowiednich wzorów. U mężczyzn, u których stwierdzono niedobór androgenów, należy przeprowadzić dodatkową diagnostykę w celu ustalenia przyczyny tego niedoboru. Terapia zastępcza testosteronem (ang. *Testosterone Replacement Therapy*, TRT) jest zalecana u mężczyzn z objawowym niedoborem testosteronu, w celu indukcji i utrzymania drugorzędowych cech płciowych oraz złagodzenia objawów hipogonadyzmu. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być poprzedzona szczegółowym omówieniem z pacjentem potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z terapią, zasad monitorowania oraz świadomym udziałem pacjenta w procesie decyzyjnym. Terapia nie powinna być rozpoczynana u pacjentów planujących potomstwo w najbliższym czasie, ani u osób z następującymi schorzeniami: nieleczony ciężki zespół obturacyjnego bezdechu sennego, nasilonymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych, niewyrównaną niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, trombofilią oraz pacjentów z hematokrytem przekraczającym 50%. Przed rozpoczęciem TRT należy przeprowadzić ocenę ryzyka raka prostaty. Mężczyźni z następującymi czynnikami ryzyka powinni skonsultować się z urologiem przed rozpoczęciem tej terapii: rak piersi lub rak gruczołu krokowego, wykonalne stwardnienie lub guzek prostaty, poziom PSA powyżej 4 ng/mL u mężczyzn nie będących w grupie wysokiego ryzyka, poziom PSA powyżej 3 ng/mL u mężczyzn należących do grupy wysokiego ryzyka raka prostaty (Afroamerykanów oraz mężczyzn, których krewny pierwszego stopnia chorował na raka prostaty) [2, 13]. Liczne badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo TRT, jednak problemem niedodiagnozowania i niedoleczenia mężczyzn z hipogonadyzmem, zwłaszcza w populacji po 40. roku życia, pozostaje. W pracy Davida i Charlesa podkreślono, że objawy takie jak zmęczenie, spadek libido, zaburzenia snu czy depresyjny nastrój są często błędnie wiązane z fizjologicznym starzeniem, co prowadzi do zaniżonej czułości diagnostycznej u pacjentów i lekarzy pierwszego kontaktu. Dodatkowo, TRT tworzy obawy związane z rozwojem raka prostaty, co zostało już wykluczone poprzez wiele badań. Poprawa edukacji pacjentów i lekarzy, uproszczenie ścieżki diagnostycznej oraz zwiększenie świadomości

skutków nieleczonego hipogonadyzmu mogą realnie przełożyć się na wyższą wykrywalność i efektywność leczenia [14]. W przeszłości terapia testosteronem była uznawana za przeciwwskazaną u mężczyzn po leczeniu raka prostaty ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu. Jednak kliniczne obserwacje potwierdzają, że u mężczyzn po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, bez wznowy choroby, TRT może być bezpieczna i skuteczna, zwłaszcza w łagodzeniu objawów hipogonadyzmu takich jak zmęczenie, zaburzenia nastroju i dysfunkcje seksualne [15]. Terapia zastępcza testosteronem może być stosowana w celu osiągnięcia fizjologicznych poziomów tego hormonu [16]. W trakcie leczenia dąży się do utrzymania stężenia testosteronu w środkowym zakresie normy [17]. Niedobór testosteronu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością oraz gorszymi rokowaniami zdrowotnymi. Stosowanie TRT jest związane z umiarkowanym zmniejszeniem ryzyka zgonu, migotania przedsionków, udaru oraz raka prostaty u mężczyzn z hipogonadyzmem w porównaniu do pacjentów niestosujących tej terapii [18]. W Polsce dostępne są różne preparaty testosteronu oraz leki wpływające na całą oś gonadotropową, których dawkowanie jest dopasowywane indywidualnie [16]. U starszych mężczyzn z późno ujawniającym się hipogonadyzmem (ang. *late-onset hypogonadism*, LOH) występują nasilone objawy fizjologiczne, psychiczne i seksualne, które mogą być bardziej wyraźne niż zmiany związane z naturalnym spadkiem stężenia testosteronu wynikającym z procesów starzenia. Wiele osób z LOH wymaga leczenia psychiatrycznego, ponieważ objawy psychiczne w LOH przypominają symptomy chorób psychiatrycznych. Dodatkowo stres psychiczny obniża poziom krążącego testosteronu, co utrudnia różnicowanie pacjentów z LOH i osób z zaburzeniami psychicznymi, opierając się wyłącznie na objawach i/lub stężeniu testosteronu w surowicy. W leczeniu depresji u tych pacjentów standardowo stosuje się inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Co więcej, TRT wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, zwiększając libido, agresję oraz motywację. Rozpoznanie LOH opiera się głównie na ocenie objawów oraz stężenia testosteronu w surowicy. Do oceny symptomów powszechnie stosuje się skalę AMS (*Aging Males' Symptoms Scale*), ponieważ nie ustalono jednolitego zakresu referencyjnego dla stężenia całkowitego testosteronu. Lekarze powinni diagnozować pacjentów zgodnie z wytycznymi regionalnych towarzystw naukowych. Podstawową metodą leczenia LOH jest terapia zastępcza testosteronem, która wpływa na wiele narządów i może łagodzić choroby współistniejące u starszych mężczyzn [17]. Leczenie preparatami testosteronu w celach substytucyjnych jest bezpieczne i skuteczne. Najczęściej stosowane formy testosteronu to estry domięśniowe oraz

testosteron w żelu [1]. Przykładową terapeutyczną postacią podania, która zachowuje fizjologiczny profil działania i umożliwia utrzymanie płodności, jest testosteronowy żel podawany donosowy (Natesto®). Preparat ten został oceniony w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (NCT03203681), z udziałem 306 mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, u których całkowite stężenie testosteronu wynosiło <300 ng/dL. Natesto® podawano w dawce 11 mg dwa lub trzy razy dziennie przez 90 dni, z możliwością kontynuacji terapii do 180 dni. Normalizację stężenia testosteronu (300-1050 ng/dL) uzyskano u 73-90% pacjentów. Kluczowym aspektem terapii było zachowanie aktywności osi podwzgórze-przysadka-gonady, co zostało potwierdzone fizjologicznymi stężeniami LH i FSH oraz brakiem pogorszenia parametrów nasienia. Dodatkowo zaobserwowano poprawę innych objawów klinicznych hipogonadyzmu, takich jak obniżone libido, pogorszenie nastroju, zmiany w składzie ciała oraz zmniejszona gęstość mineralna kości. Mechanizm działania preparatu opiera się na krótkotrwałych, pulsacyjnych wzrostach stężenia testosteronu, co umożliwia zachowanie endogennej aktywności hormonalnej oraz ogranicza ryzyko działań niepożądanych, takich jak nadkrwistość czy nadmierna aromatyzacja do estradiolu. Z uwagi na możliwość przywrócenia eugonadyzmu przy jednoczesnym utrzymaniu płodności, Natesto® stanowi istotną alternatywę terapeutyczną dla klasycznej terapii zastępczej testosteronem. Jest to szczególnie istotne dla mężczyzn planujących ojcostwo lub wymagających terapii o bardziej fizjologicznym profilu działania [19]. Inną metodą terapeutyczną jest stosowanie cytrynianu klomifenu, selektywnego modulatora receptora estrogenowego. Klomifen działa poprzez hamowanie 17β-estradiolu w podwzgórzu, blokując receptory estrogenowe w jądrze łukowatym. W efekcie dochodzi do zakłócenia mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego estrogenów w podwzgórzu i przysadce mózgowej, co prowadzi do zwiększonego wydzielania gonadotropin i stymulacji endogennej produkcji testosteronu. W przeciwieństwie do klasycznej TRT, klomifen poprawia spermatogenezę oraz zwiększa koncentrację i ruchliwość plemników, poprzez podniesienie wewnątrzjądrowego poziomu testosteronu przy równoczesnym wysokim poziomie FSH i LH. Klomifen wykazuje istotne zalety w porównaniu do klasycznej terapii zastępczej testosteronem, takie jak niski koszt, wysoki profil bezpieczeństwa oraz minimalne działania niepożądane, co czyni go atrakcyjną opcją w przelekłej terapii. Długoterminowa skuteczność klomifenu nie jest jednak w pełni poznana. Przyszłe analizy będą miały na celu ocenę tego aspektu oraz opracowanie strategii leczenia dostosowanych do indywidualnych cech pacjenta, w tym możliwości terapii skojarzonych [20]. Opracowano czysty trans-izomer klomifenu,

enklomifen, który działa jako selektywny modulator receptorów estrogenowych. Blokuje ujemne sprzężenie zwrotne estrogenów w obrębie przysadki, co prowadzi do wzrostu wydzielania LH i FSH oraz stymulacji endogennej produkcji testosteronu, przy jednoczesnym zachowaniu spermatogenezy. W przeciwieństwie do egzogenego testosteronu, który hamuje spermatogenezę, enklomifen wspiera jej utrzymanie. Badania retrospektywne przeprowadzone na grupie 66 pacjentów wykazały, że enklomifen powoduje wzrost poziomu testosteronu porównywalny do kłomifenu, przy jednoczesnym mniejszym wzroście poziomu estradiolu i niższej częstości występowania działań niepożądanych, takich jak spadek libido oraz zaburzenia nastroju. W badaniach randomizowanych fazy IIb i III (NCT01534208) wykazano, że enklomifen skutecznie podnosił stężenie testosteronu w 14. i 16. tygodniu terapii, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej liczby plemników. W przeciwieństwie do grupy leczonej tylko testosteronem, w której odnotowano spadek o ponad 50% liczby plemników. Profil farmakodynamiczny i tolerancja leku zostały ocenione jako korzystne. Mimo to, w 2015 roku FDA odrzuciła aplikację enklomifenu, wskazując na brak wystarczających danych dotyczących poprawy jakości życia i objawów klinicznych, mimo udokumentowanych korzyści hormonalnych. Enklomifen pozostaje obiecującym, choć niezatwierdzonym lekiem wspierającym płodność i funkcje reprodukcyjne u mężczyzn z wtórnym hipogonadyzmem, wymagającym dalszych badań klinicznych [18]. Obecne badania potwierdzają, że terapia zastępcza testosteronem jest bardziej korzystna niż szkodliwa, co powinno być brane pod uwagę w leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn [2]. W licznych badaniach randomizowanych oraz metaanalizach wykazano poprawę funkcji seksualnych, składu ciała, gęstości kości, siły mięśniowej oraz parametrów metabolicznych, a także redukcję śmiertelności. Udowodniono brak zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego przy odpowiednio dobranym leczeniu, co sugeruje potrzebę rewizji dotychczasowych wytycznych i ponownej oceny wskazań do TRT u starszych mężczyzn z objawami i niskim poziomem testosteronu [21]. Towarzystwa endokrynologiczne zalecają, aby TRT nie była stosowana rutynowo u wszystkich starszych mężczyzn z niskim poziomem testosteronu, lecz była wdrażana indywidualnie, zgodnie z objawami klinicznymi i wskazaniami terapeutycznymi [2]. Kolejną alternatywą dla tradycyjnej terapii zastępczej testosteronem w leczeniu hipogonadyzmu hipogonadotropowego jest leflutrozol, inhibitor aromatazy. Mechanizm działania polega na hamowaniu konwersji androgenów do estrogenów, co prowadzi do zniesienia ujemnego sprzężenia zwrotnego na osi HPG, a w konsekwencji stymuluje produkcję gonadotropin oraz testosteronu. Zastosowanie leflutrozolu może być

szczególnie korzystne u pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym. Celem leczenia jest nie tylko normalizacja poziomu testosteronu, ale także zachowanie płodności. Profil bezpieczeństwa leflutrozolu został oceniony jako akceptowalny. W leczeniu hipogonadyzmu postaci wtórnej, przebiegającej z zachowaną funkcją przysadki oraz podwzgórza, leflutrozol stanowi cenną alternatywę dla tradycyjnej TRT. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z otyłością oraz u tych, dla których kluczowe jest utrzymanie spermatogenezy. Niemniej jednak, konieczne są dalsze badania, aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo oraz wpływ leflutrozolu na zdrowie metaboliczne i kostne pacjentów. W przeprowadzonym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leflutrozolu u 271 mężczyzn z otyłością (BMI 30-50 kg/m²) i potwierdzonym hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Pacjenci przez 24 tygodnie otrzymywali doustnie leflutrozol w dawkach 0,1 mg, 0,3 mg lub 1,0 mg raz w tygodniu, lub placebo. Głównym celem końcowym było uzyskanie stężenia testosteronu $\geq 10,4$ nmol/L. Ponad 75% pacjentów w każdej grupie leczonej leflutrozolem osiągnęło założone stężenie testosteronu. Zaobserwowano wyraźne korelacje między stężeniem a dawką leku od 15,9 do 20,4 nmol/L, w grupie placebo wynik wynoszące maksymalnie 8,0 nmol/L. Dodatkowo, u pacjentów leczonych leflutrozolem odnotowano wzrost stężeń LH i FSH oraz poprawę parametrów nasienia, w tym objętości ejakulatu, liczby plemników oraz ich ruchliwości, co świadczy o korzystnym wpływie leflutrozolu na spermatogenezę [22, 23]. Hipogonadyzm u mężczyzn wiąże się z obniżoną jakością życia, szczególnie w obszarze zdrowia seksualnego, niepłodnością oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy. Nie wykazano korelacji między hipogonadyzmem a zwiększoną śmiertelnością. To choroba przewlekła, której nie można całkowicie wyleczyć, ale może być skutecznie monitorowana, co pozwala na kontrolowanie objawów i poprawę jakości życia pacjentów.

HIPOGONADYZM U KOBIET

Hipogonadyzm żeński to zespół kliniczny, w którym w wyniku niewydolności jajników produkcja estrogenów pozostaje poniżej fizjologicznej normy. Jest stosunkowo częstym zaburzeniem endokrynologicznym u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Przed okresem dojrzewania najczęściej występującą cechą kliniczną u dziewcząt z hipogonadyzmem jest opóźniony początek dojrzewania lub pierwotny brak miesiączki. U kobiet po okresie dojrzewania najczęstszym symptomem jest wtórny brak miesiączki, wynikający z odwracalnej funkcjonalnej

dysfunkcji podwzgórza [2]. Również otyłość może stanowić niezależny czynnik ryzyka wtórnego hipogonadyzmu u kobiet. Najnowsze badania wskazują, że u kobiet z otyłością obserwuje się obniżone wydzielanie LH oraz zmniejszone amplitudy wyrzutów gonadotropin, niezależnie od współwystępowania innych chorób np. PCOS. Część badaczy określa to zjawisko jako FOSH (ang. *obesity-related female secondary hypogonadism*) i obejmuje m.in. zmiany w poziomach adiponektyny, insuliny, androgenów i leptyny, które mogą zaburzać rytm wydzielania GnRH i prowadzić do niskiego stężenia estrogenów [24]. Funkcjonalny brak miesiączki o podłożu podwzgórzowym stanowi częstą przyczynę niepłodności i może być wywołany przez nadmierny wysiłek fizyczny, niedobory żywieniowe oraz przewlekły stres psychiczny. Typowe objawy kliniczne obejmują brak miesiączki trwający 6 miesięcy lub dłużej, niskie lub prawidłowe poziomy gonadotropin oraz niski poziom estrogenów w surowicy [2]. W ostatnich latach coraz więcej bada się możliwość stosowania terapii celowanej w leczeniu hipogonadyzmu hipogonadotropowego, zwłaszcza u pacjentek z mutacjami genów regulujących neurosekrecję GnRH. Jednym z obiecujących podejść terapeutycznych jest stosowanie analogów kisspeptyny [25]. Kisspeptyna to neuropeptyd kodowany przez gen *KISS1*, który reguluje oś HPG, działa poprzez receptor GPR54 (*KISS1R*) zlokalizowany na neuronach GnRH w podwzgórzu, stymulując ich aktywność i tym samym inicjując wydzielanie gonadotropin LH i FSH. Jest kluczowy w zapoczątkowaniu dojrzewania płciowego oraz w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania osi HPG u dorosłych. Defekty w obrębie genu *KISS1* lub receptora GPR54 prowadzą do rozwoju hipogonadyzmu hipogonadotropowego, często manifestującego się opóźnionym dojrzewaniem. Kisspeptyna reguluje sprzężenie zwrotne hormonów płciowych oraz integruje sygnały metaboliczne z funkcją rozrodczą, co czyni ją istotnym elementem neuroendokrynnej kontroli płodności [26]. Wykazano, że egzogenna kisspeptyna może przywracać pulsacyjne wydzielanie gonadotropin i prowadzić do poprawy funkcji osi HPG u pacjentów z idiopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Dodatkowo, są tworzone terapie oparte na agonistach neurokininy B oraz modyfikatorach dynamiki receptorów *KISS1R*, które w przyszłości mogą stanowić alternatywę dla klasycznej terapii gonadotropinami lub testosteronem. Ukierunkowanie terapii na patofizjologiczne mechanizmy zaburzenia pozwoli na leczenie pacjentów, którzy dotychczas nie odpowiadali na standardowe schematy leczenia [25]. Trwają badania nad elinzanetantem (NT-814), który farmakologicznie blokuje receptory neurokininowe NK1 i NK3, co skutkuje znacznym obniżeniem poziomu estradiolu i progesteronu u zdrowych kobiet. Potwierdza to udział neurokinin

w regulacji osi podwzgórze–przysadka–gonady i rozwoju stanu hipogonadyzmu czynnościowego [27]. Coraz większą uwagę zwraca się na wyższego rzędu regulację wydzielania GnRH, w której istotną rolę odgrywają neurony KNDy oraz przekąźnictwo neurokininowe, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu dysfunkcji osi HPG [28]. W jednym z badań wykazano, że zmiany kliniczne, hormonalne i biochemiczne, a także jakość życia młodych kobiet z hipogonadyzmem (mediana wieku: 24 lata) znacznie różniły się od zdrowych kobiet w tym samym wieku. Co więcej, były one podobne do zmian obserwowanych u kobiet po menopauzie (średni wiek: 56 lat) nieleczonych hormonalną terapią menopauzalną. Zaobserwowane modyfikacje w organizmach młodych kobiet z hipogonadyzmem mogą być uznane za oznaki przedwczesnego starzenia. Z tego powodu konieczne jest opracowanie skutecznych strategii terapeutycznych, które zapobiegałyby przyspieszonemu starzeniu się u młodych kobiet z hipogonadyzmem, co mogłoby przyczynić się do poprawy ich zdrowia oraz jakości życia [29]. Pomimo rozwoju medycyny, wciąż brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych i leczenia, obecne wytyczne często koncentrują się jedynie na przedwczesnej niewydolności jajników. Hipogonadyzm żeński prowadzi do zaburzeń folikulogenezy, zaburzeń wydzielania hormonów płciowych, braku owulacji, a także często powoduje objawy naczynioruchowe oraz dysfunkcje seksualne. Może występować na różnych etapach życia kobiety, od okresu dojrzewania aż po menopauzę. Zwykle charakteryzuje się utrzymującym się niskim poziomem estradiolu (17β -estradiolu) w surowicy. Przyczyny hipogonadyzmu żeńskiego można podzielić na dwie główne grupy: przedwczesną niewydolność jajników (ang. *primary ovarian insufficiency*, POI), która wynika z braku pęcherzyków jajnikowych zdolnych do produkcji hormonów i skutkuje podwyższonym stężeniem FSH oraz LH, oraz hipogonadyzm hipogonadotropowy, będący konsekwencją niedostatecznej stymulacji gonadotropinowej i charakteryzujący się obniżonymi lub granicznymi wartościami FSH i LH [30]. Pierwotna niewydolność jajników jest najczęściej wynikiem wad rozwojowych, takich jak agenezja jajników, nieprawidłowości chromosomalne oraz zaburzenia produkcji hormonów. Do innych przyczyn pierwotnego hipogonadyzmu zalicza się radioterapię, chemioterapię oraz choroby autoimmunologiczne, które mogą prowadzić do przedwczesnej niewydolności jajników. Najczęstszą genetyczną przyczyną pierwotnego hipogonadyzmu jest zespół Turnera, który może charakteryzować się brakiem jajników. Wtórny hipogonadyzm u kobiet wynika z dysfunkcji osi podwzgórze–przysadka–gonady.

Do częstych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego zalicza się jałdowstręt psychiczny, stosowanie niektórych leków (np. glikokortykosteroidów

i opioidów), zaprzestanie stosowania sterydów anabolicznych, niedobory żywieniowe, ekspozycję na promieniowanie, gwałtowną utratę masy ciała (np. po operacjach bariatrycznych), urazy oraz guzy. W diagnostyce hipogonadyzmu u kobiet oprócz oceny klinicznej należy wykonać szereg badań laboratoryjnych, w tym oznaczenie poziomów estrogenów, FSH, LH oraz ocenę funkcji przysadki. Podwyższone poziomy LH i FSH są charakterystyczne dla pierwotnej niewydolności jajników, natomiast obniżone poziomy LH i FSH sugerują niewydolność wtórną, spowodowaną dysfunkcją podwzgórza lub przysadki. W diagnostyce mogą być również pomocne dodatkowe badania laboratoryjne, takie jak oznaczenie poziomu żelaza, prolaktyny w surowicy, badania czynności tarczycy oraz kariotypowanie w celu identyfikacji ewentualnych nieprawidłowości chromosomalnych. W przypadku kobiet z prawidłowym kariotypem i podwyższonym poziomem gonadotropin, należy wykonać oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko jajnikom w celu wykluczenia choroby autoimmunologicznej. U kobiet po okresie dojrzewania, które zgłaszają trądzik, hirsutyzm i/lub brak miesiączki bądź nieregularne cykle miesiączkowe, należy oznaczyć poziomy testosteronu (całkowitego i wolnego) oraz 17-hydroksyprogesteronu [2]. W niektórych przypadkach diagnostyka wymaga badań obrazowych. MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej należy wykonać w przypadku podejrzenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego oraz w celu potwierdzenia lub wykluczenia patologii przysadki. Badanie ultrasonograficzne (USG) miednicy i/lub MRI może być przydatne do oceny ewentualnych nieprawidłowości jajników [2, 30]. Diagnoza hipogonadyzmu może być utrudniona przez inne możliwe przyczyny przedłużającego się braku miesiączki, takie jak zespół policystycznych jajników (PCOS), stosowanie antykoncepcji hormonalnej opartej na progestagenach, gdzie amenorrhoea jest spodziewanym lub pożądanym efektem. Hipogonadyzm u kobiet może zostać przeoczony, jeśli lekarz nie przeprowadzi szczegółowego wywiadu na temat objawów niedoboru estrogenów oraz nie przeanalizuje wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Chociaż PCOS i hipogonadyzm hipogonadotropowy mogą współistnieć, obecność niskiego poziomu estradiolu i cienkiego endometrium w badaniu ultrasonograficznym sugeruje hipogonadyzm hipogonadotropowy, niezależnie od morfologii jajników czy profilu androgenów. To zróżnicowana grupa chorób dotycząca młode kobiety, z których wiele dodatkowo cierpi na inne poważne problemy zdrowotne. Celem terapii u kobiet z hipogonadyzmem jest indukcja i utrzymanie drugorzędowych cech płciowych, normalizacja funkcji seksualnych oraz poprawa masy kostnej i mięśniowej. Leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do każdej pacjentki, uwzględniając wiek wystąpienia

hipogonadyzmu, potencjał wzrostowy oraz potrzeby psychospołeczne. U młodych dziewcząt, których wiek kostny wynosi 12 lat lub mniej, należy rozpocząć terapię od bardzo niskiej dawki estrogenu, ponieważ wyższe dawki mogą prowadzić do przyspieszonego dojrzewania nasad kostnych i przedwczesnego zamknięcia chrząstek wzrostowych. Standardowym leczeniem kobiet z hipogonadyzmem jest hormonalna terapia zastępcza z użyciem estrogenu. Dostępne opcje obejmują podanie doustne i przezskórne [30]. W randomizowanym badaniu klinicznym (NCT01293747) u kobiet po menopauzie porównywano farmakokinetykę dwóch preparatów estradiolu (0,5mg i 1mg) oraz progesteronu (15mg i 20mg) w postaci domięśniowych zawieszin mikrosfer. Wyniki wykazały, że obie formułacje charakteryzują się korzystnym profilem wchłaniania i były dobrze tolerowane, co może stanowić podstawę do dalszego rozwoju długodziałających form hormonalnej terapii zastępczej [31]. Naturalne estrogeny są preferowanym wyborem terapeutycznym. Najczęściej w HZT u pacjentek z hipogonadyzmem łączy się kilka doustnych środków antykoncepcyjnych złożonych z estrogenu i progesteronu. Pacjentki powinny być poinformowane o przeciwwskazaniach, środkach ostrożności oraz interakcjach lekowych związanych ze stosowaniem estrogenów i progesteronu. Początkowa doustna terapia estrogenowa powinna obejmować małą, niezrównoważoną dawkę dzienną przez 3–6 miesięcy, po czym dawka powinna być stopniowo zwiększana i podawana cyklicznie. Dawkę przezskórną można dostosować po 6–12 miesiącach. Zaleca się dodanie progestagenu po pierwszych 6 miesiącach, aby wspierać terapię cykliczną [2, 30]. W ostatnich latach przeprowadzono badania nad skutecznością leczenia hipogonadyzmu przy użyciu syntetycznych estrogenów, które należą do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego i wykazują różne działania biologiczne na receptory estrogenowe w porównaniu z endogennym estradiolem. Efekty ich działania zależą od proporcji receptorów ER-alfa i ER-beta w poszczególnych tkankach docelowych. W ramach retrospektywnej analizy oceniono rozwój macicy u 40 kobiet z hipogonadyzmem, które od 2010 roku przeszły inicjację dojrzewania, a regularnie wykonywane badania ultrasonograficzne macicy przeprowadzano po zakończeniu terapii. W grupie badanej znajdowało się 13 pacjentek z zespołem Turnera, 13 pacjentek z POI oraz 14 pacjentek z hipogonadyzmem. Na początku terapii 22% pacjentek otrzymywało syntetyczny estrogen, a następnie większość z nich przeszła na preparaty endogennego estradiolu po osiągnięciu stadium rozwoju piersi Tanner 3–4. Po zakończeniu dojrzewania pacjentki otrzymywały estradiol w różnych postaciach farmaceutycznych: 75% w formie doustnej, 20% w postaci transdermalnej, a u 5% pozostał syntetyczny estrogen. Syntetyczny

estrogen stosowano jedynie do 2018 roku, po czym wszystkie pacjentki przeszły na leczenie estradiolem endogennym z powodu wzrostu kosztów i niedostępności produktów syntetycznych. Do terapii w późniejszym etapie wprowadzono gestageny w celu kontrolowania krwawień z dróg rodnych oraz po osiągnięciu stadium rozwoju piersi na poziomie Tanner 4–5. Badania USG przezbrzuszne przeprowadzono po przejściu na terapię skojarzoną – estradiol endogeny połączony z progestagenem. Po pierwszym roku terapii kontrolne USG wykonywano co 4–6 miesięcy, przy jednoczesnym dążeniu do uzyskania stężenia estradiolu w surowicy na poziomie 300–500 pmol/L, bez występowania nasilonych krwawień. Wyniki analizy wskazują, że stosowany schemat leczenia umożliwił uzyskanie prawidłowego rozwoju macicy, porównywalnego do grupy kontrolnej skorygowanej pod względem wieku dojrzewania. Stopniowe zwiększanie dawek estradiolu przez około 35 miesięcy przed wprowadzeniem gestagenów pozwoliło na odwzorowanie naturalnego przebiegu dojrzewania. Wnioski z tego badania sugerują, że naturalny estradiol powinien być preferowany w terapii inicjacji dojrzewania zamiast syntetycznych estrogenów [32]. Ponadto syntetyczne estrogeny są metabolizowane niecałkowicie, co zwiększa ryzyko zakrzepicy i nadciśnienia tętniczego [30]. W krajach, w których estradiol jest trudno dostępny, syntetyczne estrogeny mogą stanowić alternatywę jako terapia drugiego rzutu. Dalsza personalizacja terapii powinna uwzględniać odpowiednie dostosowanie dawek. Po osiągnięciu pełnego rozwoju cech płciowych żeńskich (Tanner 4–5 piersi, stosunek długości trzonu macicy do długości szyjki macicy $>1,0$, brak dalszego wzrostu macicy w kolejnych badaniach USG), wprowadza się sekwencyjną lub ciągłą terapię estradiolu z progestagenem zgodnie z preferencjami pacjentki. Dalsza optymalizacja dawki HTZ powinna opierać się na pomiarze stężenia estradiolu w surowicy, aby uzyskać wartości w zakresie 300–600 pmol/L, odpowiadające średniemu poziomowi estradiolu w fazie folikularnej u zdrowych kobiet. Jednocześnie należy zapewnić odpowiednią dawkę gestagenów w celu zapobiegania przerostowi endometrium. Wyniki badania sugerują, że prawidłowy rozwój macicy można uznać za marker sukcesu leczenia i potencjalnej płodności w przyszłości. Jednak konieczne są dalsze badania prospektywne, które pozwolą ocenić wielkość macicy i wyniki ciążowe u pacjentek z hipogonadyzmem poddanych indukcji dojrzewania w porównaniu do kobiet z naturalnym okresem pokwitania [32]. Transdermalna terapia estrogenowa jest coraz częściej wybierana ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny w porównaniu do form doustnych. Stosowanie estradiolu w postaci plastrów, żeli lub sprayów pozwala na pominięcie efektu pierwszego przejścia w wątrobie, co przekłada się na mniejsze ryzyko

zakrzepowo-zatorowe i stabilniejszy profil lipidowy. Szczególnie korzystne jest to u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, migreną oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Coraz częściej stosowanym preparatem w terapii kobiet po menopauzie lub z hipogonadyzmem jest Tibolon, będący syntetycznym steroidem o właściwościach estrogennych, progestagennych i androgenowych. Tibolon może stanowić alternatywę dla konwencjonalnej HTZ, szczególnie u kobiet z dominującymi objawami neuropsychicznymi, takimi jak depresja, spadek libido czy zmienność nastrojów. W licznych badaniach wykazano jego pozytywny wpływ na poprawę jakości życia seksualnego oraz stabilizację nastroju [33]. Kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym są narażone na upośledzenie rozwoju szkieletu, utratę masy kostnej oraz zwiększone ryzyko złamań. W związku z tym wraz z HTZ zaleca się suplementację wapnia oraz witaminy D. U kobiet z hipogonadyzmem, które skarżą się na zmniejszone libido, wprowadza się niskie dawki testosteronu lub dehydroepiandrosteronu (DHEA) [2]. Wiele pacjentek wymaga długoterminowej HTZ, trwającej nawet kilkadziesiąt lat. Obecnie nie istnieje dedykowana hormonoterapia dla pacjentek z hipogonadyzmem, u których często diagnozuje się menopauzę. Często kobietom cierpiącym na hipogonadyzm odmawia się HTZ z powodu obaw o ryzyko raka piersi oraz chorób sercowo-naczyniowych, co prowadzi do przedłużających się przerw w leczeniu lub przedwczesnego zaprzestania terapii. Tymczasem fizjologiczna terapia estradiolem powinna być traktowana priorytetowo, ponieważ nie wiąże się z wyższym ryzykiem zdrowotnym w porównaniu do kobiet z prawidłową funkcją jajników [30]. Hipogonadyzm u kobiet wiąże się z ryzykiem pogorszenia jakości życia, niepłodnością oraz jej skutkami psychicznymi, a także osteoporozą. Kobiety niepłodne wykazują wyższy poziom depresji, lęku i stresu niż kobiety płodne [2]. Kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym od dawna mają możliwość biologicznego macierzyństwa dzięki stymulacji owulacji lub technikom wspomaganego rozrodu, takim jak in vitro (IVF). Niemniej jednak wiele pacjentek błędnie zakłada, że są trwale niepłodne, i nie zgłasza się po pomoc, dopóki nie zostaną do tego zachęczone. Trwają badania mające na celu ustalenie optymalnego planu leczenia i monitorowania pacjentek z hipogonadyzmem [30]. Istnieje nadal duża potrzeba przeprowadzenia dalszych badań oraz publikacji naukowych dotyczących hipogonadyzmu u kobiet, ponieważ dostępna literatura na ten temat jest ograniczona [2].

DYSKUSJA

Leczenie przyczynowe podstawowej choroby powinno stanowić uniwersalną metodę terapii hipogonadyzmu [1]. Ze względu na wieloczynnikową etiologię tego zespołu, istotne znaczenie ma współpraca interdyscyplinarna, która umożliwia kompleksową ocenę stanu pacjenta i optymalizację leczenia. Szczególne znaczenie należy przypisać aspektom psychospołecznym hipogonadyzmu, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, które nierzadko mają istotny wpływ na jakość życia i funkcjonowanie psychiczne pacjentów [2]. Leczenie hipogonadyzmu może prowadzić do znaczących korzyści metabolicznych i pozametabolicznych u pacjentów, u których diagnoza została jednoznacznie potwierdzona. Jednak w przypadku nieuzasadnionego zastosowania hormonalnej terapii zastępczej, po okresie subiektywnej poprawy samopoczucia mogą pojawić się liczne działania niepożądane, w tym powikłania o charakterze trwałym. Nadal prowadzone są badania nad najbardziej kontrowersyjnymi aspektami podstawowej metody leczenia, jaką jest hormonalna terapia zastępcza. Analizy te koncentrują się na ocenie, czy długotrwałe stosowanie terapii hormonalnej może zwiększać ryzyko nowotworów hormonozależnych (w tym raka piersi), zakrzepicy żyłnej oraz incydentów sercowo-naczyniowych. Dane te pozostają niejednoznaczne, co podkreśla konieczność ostrożnego kwalifikowania pacjentów do leczenia substytucyjnego oraz indywidualizacji terapii.

PODSUMOWANIE

Właściwa kwalifikacja chorych do leczenia hormonalnego pozwala zminimalizować ryzyko działań niepożądanych i umożliwia wyodrębnienie grupy chorych, którzy rzeczywiście odniosą korzyści kliniczne z wdrożonej terapii [12]. Proces kwalifikacji do leczenia powinien uwzględniać nie tylko przesłanki kliniczne, ale również edukację pacjenta w zakresie możliwych korzyści oraz potencjalnych zagrożeń wynikających z terapii hormonalnej [2]. Celem trwających badań pozostaje udoskonalenie strategii terapeutycznych i opieki nad osobami z hipogonadyzmem o różnorodnej etiologii, przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia [30].

REFERENCJE

1. Rabijewski M, Zgliczyński W. Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn. *Endokrynol Pol.* 2009;60(3):210-217.
2. Richard-Eaglin A. Male and Female Hypogonadism. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):395-405. doi:10.1016/j.cnur.2018.04.006.
3. Taniguchi K, Amano T, Takahashi A, Tsuji S, Murakami T. An effective outcome despite delayed treatment initiation in a female with Kallmann syndrome: A case report. *Cureus.* 2025;11:e78864. doi:10.7759/cureus.78864.
4. Sharma A. Hypogonadotropic hypogonadism. *Uro Flash.* 2013;1(12):1-6.
5. Cho YH, Deshpande A, Langusch C, Ambler G. Response to “Gonadotropin treatment of cryptorchidism in congenital hypogonadotropic hypogonadism – age is no limit?”. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2025. doi:10.1111/cen.15222.
6. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018;86:124-134. doi:10.1016/j.metabol.2017.10.012.
7. Rey RA. Biomarkers of male hypogonadism in childhood and adolescence. *Adv Lab Med.* 2020;1(2):20200024. doi:10.1515/almed-2020-0024.
8. Kim D, Lee S, Cho YH, et al. Long-acting recombinant human follicle-stimulating hormone (SAFA FSH) enhances spermatogenesis. *Front Endocrinol.* 2023;14:1132172. doi:10.3389/fendo.2023.1132172.
9. Merck Sharp & Dohme Corp. A phase III, multicenter, open-label, uncontrolled trial to investigate the efficacy and safety of MK 8962 (corifollitropin alfa) in combination with human chorionic gonadotropin in adult men with hypogonadotropic hypogonadism (IRAS ID 111967, EudraCT 2012 001258 25). Research summary published by the Health Research Authority. London - Harrow Research Ethics Committee approval on December 7, 2012. Available from: HRA website. Accessed June 29, 2025.

10. Nieschlag E, Bouloux PMG, Stegmann BJ, et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15:17. doi:10.1186/s12958-017-0232-y.
11. Stephanie B. Opioid Antagonism in Hypogonadotropic Hypogonadism. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04975334.
12. Durma AD, Saracyn M, Durma AC, Kołodziej M, Kamiński GW. Male hypogonadism—practical guidelines. *Mil Physician*. 2023;101(2):77-80. doi:10.53301/lw/157445.
13. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-1744. doi:10.1210/jc.2018-00229.
14. David C, Charles A. Barriers to diagnosis and accessing effective treatment for testosterone deficiency. *J Mens Health*. 2024;20(2):e50-e58. doi:10.22514/jomh.2024.001
15. Kirby M, Naranjo A, Ellis L, Alaka M. Can testosterone therapy be a viable option for men suffering with the effects from hypogonadism due to prostate cancer treatment? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2025;40:103778. doi:10.1016/j.clon.2025.103778
16. Blackwell KM, Buckingham H, Paul KK, Uddin H, Jehle DVK, Blackwell TA. Benefits of testosterone replacement therapy in hypogonadal males. *J Am Board Fam Med*. 2024;37(5):816-825. doi:10.3122/jabfm.2024.240025R1.
17. Amano T. Late-onset hypogonadism: current methods of clinical diagnosis and treatment in Japan. *Asian J Androl*. 2025. doi:10.4103/aja2024111.
18. Earl JA, Kim ED. Enclomiphene citrate: A treatment that maintains fertility in men with secondary hypogonadism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(3):157-165. doi:10.1080/17446651.2019.1612239.
19. Rogol AD, Tkachenko N, Samojlik E. Effects of testosterone nasal gel on reproductive hormones and semen parameters in hypogonadal men. *J Sex Med*. 2016;13(9):1356-1363. doi:10.1016/j.jsxm.2016.06.014.

20. Wu YC, Sung WW. Clomiphene citrate treatment as an alternative therapeutic approach for male hypogonadism: Mechanisms and clinical implications. *Pharmaceuticals*. 2024;17(9):1233. doi:10.3390/ph17091233.
21. Theodorakis N, Feretzakis G, Vamvakou G, et al. Testosterone therapy for functional hypogonadism in middle-aged and elderly males: current evidence and future perspectives. *Hormones (Athens)*. 2024;23:801–817. doi:10.1007/s42000-024-00587-2
22. Mereo BioPharma Group plc. Leflutrozole (BGS-649). Mereobiopharma.com. <https://www.mereobiopharma.com/our-pipeline/leflutrozole-bgs649/>. Published 2024. Accessed June 29, 2025.
23. Tajar A, Lecomte P, Lunenfeld B, et al. Efficacy and safety of leflutrozole for secondary hypogonadism in obese men: a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-finding trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):220-230. doi:10.1016/S2213-8587(23)00021-3.
24. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457–478. doi:10.1016/j.metabol.2012.08.012
25. Pawlikowska-Haddal K, Banaszewska B. Nowe kierunki leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego. *Endokrynol Pol*. 2020;71(1):65–73. doi:10.5603/EP.a2020.0009
26. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):485–500. doi:10.1093/humupd/dmu007
27. Pawsey S, Mills EG, Ballantyne E, et al. Elinzanetant (NT-814), a neurokinin 1,3 receptor antagonist, reduces estradiol and progesterone in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):e3221-e3234. doi:10.1210/clinem/dgab108.
28. McCartney CR. Higher-level modulation of GnRH secretion: Progress toward next-generation reproductive treatments? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):e3272-e3274. doi:10.1210/clinem/dgab242.

29. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric*. 2017;20(4):356-361. doi:10.1080/13697137.2017.1315086
30. Jayasena CN, Devine K, Barber K, et al. Society for Endocrinology guideline for understanding, diagnosing and treating female hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Published online June 21, 2024. doi:10.1111/cen.15097.
31. ClinicalTrials.gov. Multiple-dose pharmacokinetic study of two aqueous suspensions of estradiol and progesterone microspheres (1 mg/20 mg & 0.5 mg/15 mg) for intramuscular administration, in postmenopausal volunteers. Identifier: NCT01293747. Updated February 15, 2013. Accessed June 29, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01293747>.
32. Romo RC, Quinton R, Owen K, et al. Optimal uterine growth during pubertal induction in hypogonadal females is dependent on type and duration of unopposed oestrogen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;102(1):75-78. doi:10.1111/cen.15141.
33. Jankowska KK, Kutkowska-Kazmierczak A, Rygiel AM. Hypogonadism – when does genetic diagnosis help in therapy? *Ginekol Pol*. 2024;95(4):245–251. doi:10.5603/gpl.97327

COBENFY – PRZEŁOM W LECZENIU SCHIZOFRENII

Daria Gliwa, Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk -Bedoui, Marta Tworuszka

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

Abstrakt: Cobenfy, nowy lek zatwierdzony przez Agencję ds. Żywności i Leków (*ang. FDA*), łączy dwa składniki aktywne: ksanomelinę i chlorek trospium, oferując innowacyjne podejście do leczenia schizofrenii. Schizofrenia jako choroba o wieloczynnikowym patomechanizmie charakteryzuje się złożonymi objawami, które można podzielić na pozytywne, negatywne i poznawcze. Tradycyjne terapie, oparte głównie na lekach przeciwpsychotycznych, często nie są wystarczająco skuteczne, zwłaszcza w przypadku objawów negatywnych i poznawczych, a także wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi, co prowadzi do niskiej adherencji pacjentów. Cobenfy, działając na receptory cholinergiczne, może skuteczniej łagodzić objawy schizofrenii, minimalizując jednocześnie ryzyko wystąpienia typowych efektów ubocznych neuroleptyków pierwszej i drugiej generacji, takich jak przyrost masy ciała czy zaburzenia ruchowe. W badaniach klinicznych Cobenfy wykazał znaczną skuteczność w redukcji zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych, co czyni go obiecującą alternatywą dla tradycyjnych terapii. Dodatkowo, Cobenfy jest również badany pod kątem zastosowania w leczeniu choroby Alzheimera oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, co może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne. Wraz z rozwojem naszej wiedzy na temat schizofrenii i jej leczenia, Cobenfy może stanowić krok w kierunku bardziej zindywidualizowanego i skutecznego podejścia do terapii, co jest niezwykle istotne w kontekście rosnącej liczby pacjentów z tym zaburzeniem na całym świecie.

Słowa kluczowe: Cobenfy, innowacyjne leczenie, schizofrenia

Abstract: Cobenfy, a new drug approved by the Food and Drug Administration (FDA), combines two active ingredients: xanomeline and trospium chloride, offering an innovative approach to the treatment of schizophrenia. Schizophrenia, as a disorder with a multifactorial pathomechanism, is characterized by complex symptoms that can be divided into positive, negative, and cognitive categories. Traditional therapies, primarily based on antipsychotic medications, often prove insufficient, especially for negative and cognitive symptoms, and are associated with numerous side effects, leading to low patient adherence. Cobenfy, by acting on cholinergic receptors, may more effectively alleviate schizophrenia symptoms while minimizing the risk of common side effects associated with first- and second-generation antipsychotics, such as weight gain and movement disorders. In clinical trials, Cobenfy demonstrated significant efficacy in reducing both positive and negative symptoms, making it a promising alternative to traditional therapies. Additionally,

Cobenfy is also being investigated for its application in treating Alzheimer's disease and bipolar disorder, which may open new therapeutic avenues. As our understanding of schizophrenia and its treatment evolves, Cobenfy may represent a step towards a more individualized and effective therapeutic approach, which is crucial given the increasing number of patients with this disorder worldwide.

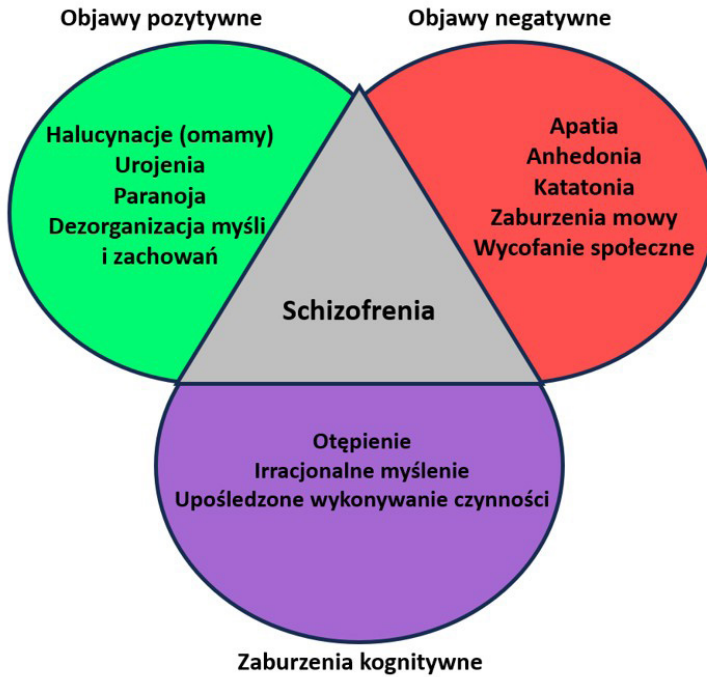
Keywords: Cobenfy, innovative treatment, schizophrenia

WPROWADZENIE

Schizofrenia jest złożonym i przewlekłym zaburzeniem psychicznym, dotykającym około 1% populacji na całym świecie. Charakteryzują ją różnorodne objawy, które klasyfikuje się w trzech głównych kategoriach: objawy pozytywne, negatywne i poznawcze. Objawy pozytywne, takie jak halucynacje, urojenia oraz zaburzenia myślenia są najbardziej wyraźne w klinicznym obrazie schizofrenii i prowadzą do znaczącego zaburzenia kontaktu chorego z rzeczywistością. Z kolei objawy negatywne, do których zalicza się spłycenie afektu, apatię, wycofanie społeczne czy trudności w nawiązywaniu relacji, w istotny sposób ograniczają funkcjonowanie pacjentów, utrudniając ich codzienną aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym. Objawy poznawcze, obejmujące trudności w koncentracji, pamięci i uczeniu się, dodatkowo pogarszają jakość życia osób dotkniętych schizofrenią, prowadząc do poważnych wyzwań w sferze edukacji i zatrudnienia [1, 2, 3].

Schizofrenia ma ogromny wpływ na życie pacjentów. Osoby cierpiące na to zaburzenie nierzadko doświadczają stygmatyzacji, która prowadzi do izolacji społecznej i problemów z podjęciem zatrudnienia. Ponadto, wiele osób zmaga się z problemami finansowymi, co pociąga za sobą obniżoną jakość życia. Schizofrenia generuje również wysokie koszty opieki zdrowotnej, co stanowi poważne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej, jak i społeczeństwa jako całości [3].

Standardowe leczenie schizofrenii opiera się głównie na farmakoterapii z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych, które koncentrują się na łagodzeniu objawów pozytywnych. Niestety, wiele z tych środków wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, do których należą przyrost masy ciała, zaburzenia ruchowe oraz inne efekty uboczne, które obniżają adherencję terapeutyczną [4]. W związku z tym, istnieje pilna potrzeba opracowania innowacyjnych opcji terapeutycznych, które będą skuteczniejsze, a jednocześnie lepiej tolerowane przez pacjentów.



Rycina 1. Najważniejsze objawy pozytywne, negatywne oraz zaburzenia kognitywne występujące w schizofrenii (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów angielskich) [3]

W ostatnich latach pojawiły się nowe metody leczenia schizofrenii, w tym innowacyjny preparat Cobenfy, który łączy dwa składniki aktywne: ksanomelinę i chlorek trospium, dając nadzieję na lepsze życie dla pacjentów ze schizofrenią [5, 6].

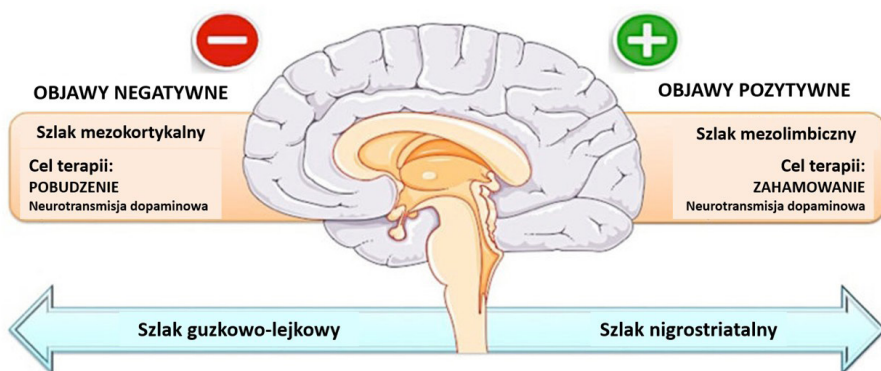
PATOMECHANIZM SCHIZOFRENII

Wieloczynnikowy patomechanizm schizofrenii jest przedmiotem intensywnych badań. Obecnie wiadomo, że rozwój schizofrenii to wynik interakcji wielu czynników biologicznych, neurochemicznych i środowiskowych. Kluczowe w tym kontekście są teorie dotyczące dysfunkcji neurotransmiterów, w szczególności dopaminy i glutamianu.

Teoria dopaminowa

Teoria dopaminowa jest jedną z najstarszych i najbardziej uznawanych hipotez dotyczących schizofrenii. Została zaproponowana w latach 60. XX wieku, kiedy to wprowadzono chlorpromazynę jako pierwszy lek przeciwpsychotyczny, który skutecznie łagodził objawy pozytywne schizofrenii, takie jak halucynacje i urojenia. Zgodnie z tą teorią, nadmierna aktywność dopaminergiczna w układzie limbicznym, szczególnie w szlaku mezolimbicznym, prowadzi do wystąpienia objawów pozytywnych schizofrenii. Z kolei objawy negatywne i poznawcze mogą być związane z niedostateczną aktywnością dopaminy w korze przedczołowej [7, 8].

Jednakże teoria ta nie wyjaśnia wszystkich aspektów schizofrenii. Na przykład, kłozapina, skuteczny lek w przypadku odpornej na leczenie schizofrenii, ma niskie powinowactwo do receptorów D2 dopaminy, co sugeruje, że inne mechanizmy również odgrywają rolę w patogenezie tego zaburzenia. W związku z tym, badania nad rolą dopaminy w schizofrenii są kontynuowane, a nowe podejścia, takie jak hipoteza nadmiernego nadawania znaczeń *ang.* „*aberrant salience*”, próbują wyjaśnić, jak nadmierna aktywność dopaminy wpływa na przypisywanie znaczenia bodźcom, co może prowadzić do psychotycznych epizodów [4].



Rycina 2. Graficzne przedstawienie hipotezy dopaminowej w przebiegu schizofrenii (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów anglojęzycznych) [8]

Teoria glutaminowa

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę glutaminianu, głównego przekaźnika pobudzającego w mózgu, w patogenezie schizofrenii. Hipoteza dotycząca dysfunkcji receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginian) sugeruje, że ich niedostateczna aktywność może prowadzić do objawów schizofrenicznych. Badania wykazały, że antagoniści NMDA, takie jak ketamina, mogą indukować objawy psychotyczne, co wskazuje na związek między dysfunkcją glutaminergiczną a schizofrenią [9].

Dysfunkcja glutaminianu może wpływać na różne aspekty schizofrenii, w tym na objawy poznawcze i negatywne. Zmiany w sygnalizacji glutaminianu mogą prowadzić do zaburzeń w funkcjonowaniu neuronów, co z kolei może przyczyniać się do problemów z pamięcią, uwagą i innymi funkcjami poznawczymi. W związku z tym, modulatory glutaminianu stały się obiecującym kierunkiem w poszukiwaniu nowych terapii dla pacjentów ze schizofrenią [10].

Genetyka

Badania epidemiologiczne dowiodły, że osoby z historią rodzinną schizofrenii są bardziej narażone na jej rozwój. Szacuje się, że uwarunkowania genetyczne mogą odpowiadać za około 80% ryzyka wystąpienia choroby. W ostatnich latach, dzięki postępom w technologii genetycznej, badania asocjacyjne całego genomu (*ang.* GWAS) ujawniły ponad 100 różnych loci genetycznych, spośród których wiele wpływa na funkcjonowanie neurotransmiterów, takich jak dopamina i glutaminian.

Zmiany w genach kodujących receptory glutaminianu oraz białka syntetyczne są powiązane z podatnością na schizofrenię. Ich mutacje mogą prowadzić do zaburzeń synaptycznych i zakłócać komunikację międzyneuralną, co jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania mózgu [7, 10].

Stres i czynniki środowiskowe

Oprócz czynników genetycznych, stres i czynniki środowiskowe także odgrywają istotną rolę w rozwoju schizofrenii. Badania wskazują, że doświadczenia stresowe, takie jak trauma w dzieciństwie, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia schizofrenii. Osoby, które doświadczyły przemocy, zaniedbania lub innych form traumy, są bardziej narażone na objawy psychotyczne w dorosłym życiu [2].

Czynniki środowiskowe, przykładowo narażenie na infekcje prenatalne, również wpływają na rozwój schizofrenii. Badania sugerują, że kobiety, które doświadczyły infekcji wirusowych w ciąży, na przykład wirusem grypy w pierwszym trymestrze ciąży, mają większe ryzyko urodzenia dzieci, które rozwiną to zaburzenie [1, 4].

Z kolei życie w mieście niesie za sobą wyższe występowanie schizofrenii w porównaniu z osobami żyjącymi na obszarach wiejskich, co może być spowodowane czynnikami takimi jak zanieczyszczenie powietrza, wyższe koszty życia, a także większa konkurencja społeczna i stres związany z życiem w gęsto zaludnionych obszarach [2, 11].

STANDARDOWE LECZENIE FARMAKOLOGICZNE SCHIZOFRENII

Leczenie farmakologiczne schizofrenii opiera się głównie na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, które są klasyfikowane na dwie główne grupy: leki pierwszej generacji (*ang. FGAs*) i leki drugiej generacji (*ang. SGAs*).

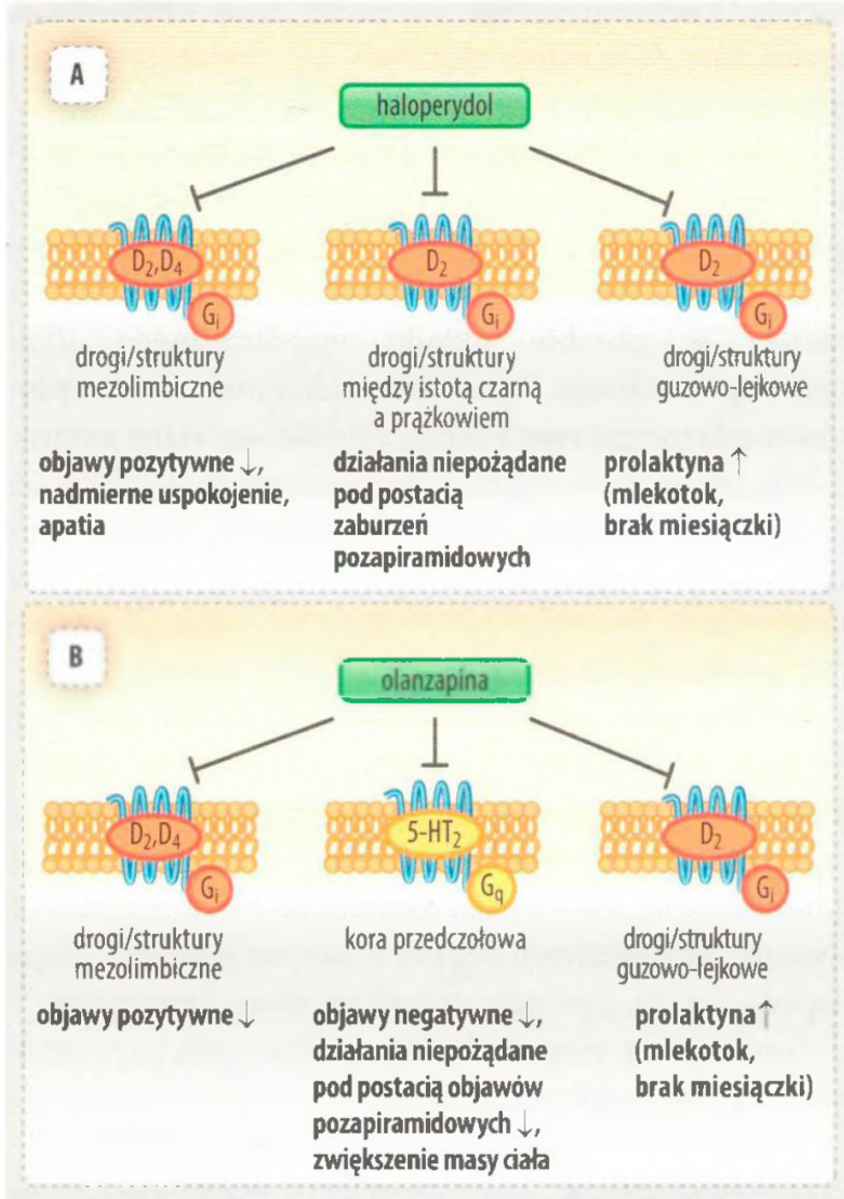
Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (FGAs)

Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, znane jako klasyczne neuroleptyki, były pierwszymi lekami stosowanymi w leczeniu schizofrenii. Chlorpromazyna, wprowadzona na rynek w latach 50. XX wieku, była pierwszym neuroleptykiem, który zrewolucjonizował leczenie tego schorzenia. FGAs działają głównie poprzez blokowanie receptorów dopaminowych D2 w mózgu, co w przypadku szlaku mezolimbicznego prowadzi do zmniejszenia objawów pozytywnych, takich jak halucynacje i urojenia, jednakże blokada tych receptorów w innych obszarach mózgu, takich jak kora przedczołowa, może prowadzić do nasilenia objawów negatywnych i poznawczych, znacząco ograniczając stosowanie tych leków. W związku z tym, choć FGAs były przełomem w leczeniu schizofrenii, ich stosowanie wiązało się z istotnymi wyzwaniem klinicznymi, a to doprowadziło do rozwoju drugiej generacji leków przeciwpsychotycznych (SGAs), które miały na celu zminimalizowanie tych działań niepożądanych [1, 12, 13, 14].

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGAs)

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, znane jako atypowe neuroleptyki, zostały wprowadzone na rynek w latach 90. XX wieku, jako alternatywa

dla FGAs. Kłozapina, pierwszy lek z tej grupy, okazała się skuteczna w leczeniu pacjentów opornych na terapię FGAs. SGAs działają na receptory dopaminowe D2 i serotoninowe 5-HT_{2A}. Ta wielokierunkowość działania pozwala na lepsze łagodzenie objawów negatywnych i poznawczych w porównaniu do FGAs [1].



Rycina 3. Mechanizm działania i wynikające z niego efekty klasycznych oraz atypowych neuroleptyków na przykładzie haloperidolu i olanzapiny [13]

Blokada receptorów serotoninowych zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, co czyni SGAs lepiej tolerowanymi przez pacjentów. W szczególności, kłozapina i olanzapina wykazują mniejsze ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych w porównaniu do FGAs, co czyni je preferowanymi opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią [12].

Niestety SGAs również powodują skutki uboczne, przy czym najczęstsze to: przyrost masy ciała, zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, hiperprolaktynemia, senność, zawroty głowy, problemy z układem sercowo-naczyniowym, pokarmowym [13]. W badaniach wykazano, że pacjenci przyjmujący SGAs mają 2-3 razy wyższe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, co może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe [14, 15].

Ograniczenia obecnych terapii

Mimo postępów w leczeniu schizofrenii, istnieje wiele ograniczeń związanych z obecnymi terapiami. Wiele badań wskazuje, że 20-30% osób cierpiących na schizofrenię nie reaguje na standardowe leczenie farmakologiczne, a objawy negatywne i poznawcze pozostają trudne do opanowania [1]. Niektóre badania sugerują, że pacjenci z oporną na leczenie schizofrenią mogą wymagać bardziej złożonych strategii terapeutycznych, takich jak terapia skojarzona z różnymi klasami leków, aby uzyskać lepsze wyniki kliniczne [12].

Ponadto, skutki uboczne leków przeciwpsychotycznych mogą prowadzić do niskiej adherencji terapeutycznej, co z kolei zwiększa ryzyko nawrotów i hospitalizacji. W szczególności, pacjenci przyjmujący atypowe neuroleptyki, takie jak olanzapina i kłozapina, mogą doświadczać znacznego przyrostu masy ciała oraz innych problemów metabolicznych, co może wpływać na ich decyzje dotyczące kontynuacji leczenia [12].

W związku z tym, istnieje potrzeba opracowania leków o innym mechanizmie działania, takich jak Cobenfy, które mogłyby skuteczniej łagodzić objawy schizofrenii, zwłaszcza te negatywne i poznawcze [10].

Zrozumienie wpływu czynników psychospołecznych na przebieg schizofrenii oraz ich interakcji z farmakoterapią może pomóc w stworzeniu bardziej zindywidualizowanych podejść do leczenia, które uwzględniają zarówno aspekty biologiczne, jak i psychospołeczne [16].

COBENFY

Cobenfy, znany w badaniach klinicznych pod nazwą KarXT, to nowy lek zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*ang. FDA*), stanowi przełom w leczeniu schizofrenii [17, 18].

Mechanizm działania Cobenfy

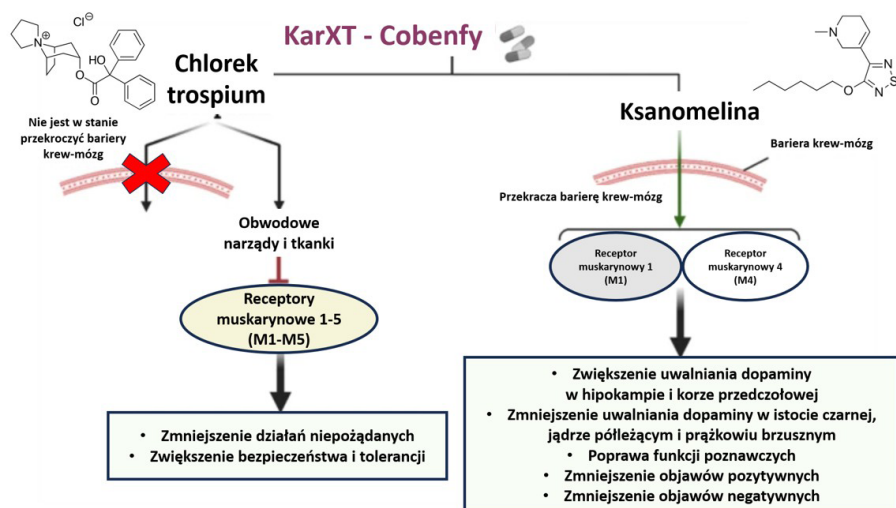
Cobenfy łączy ze sobą dwa składniki aktywne: ksanomelinę i chlorek trospium.

Chlorek trospium działa jako antagonist receptorów muskarynowych M1-M5 w obwodowych tkankach, co ma na celu zredukowanie działań niepożądanych związanych z aktywacją receptorów cholinergicznym w ośrodkowym układzie nerwowym. Dzięki temu, Cobenfy może skutecznie łagodzić objawy schizofrenii, minimalizując jednocześnie ryzyko wystąpienia typowych efektów ubocznych neuroleptyków pierwszej i drugiej generacji. Badania potwierdziły, że stosowanie Cobenfy prowadzi do znacznej poprawy w zakresie objawów psychiatrycznych i tolerancji w porównaniu do tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych. To czyni Cobenfy obiecującą alternatywą dla pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią. [18, 19, 20, 21].

Ksanomelina jest agonistą receptorów muskarynowych. Działa głównie na receptory M1 i M4, które są kluczowe dla regulacji neurotransmisji w układzie cholinergicznym. W badaniach klinicznych wykazano, że ksanomelina nie tylko zmniejsza objawy pozytywne schizofrenii, ale także poprawia funkcje poznawcze, co jest istotnym krokiem w leczeniu pacjentów z tym zaburzeniem [20, 22, 23, 24].

W przeciwieństwie do tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych, które blokują receptory dopaminowe, ksanomelina koncentruje się na układzie cholinergicznym, co prowadzi do zmniejszenia objawów schizofrenii przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała czy zaburzenia ruchowe. Dodatkowo, Cobenfy cechuje korzystny profil ryzyka, skutecznie łagodząc wiele działań niepożądanych, które często występują w przypadku konwencjonalnych neuroleptyków, takich jak objawy pozapiramidowe i hiperprolaktynemia [18, 20, 25].

Warto również przyjrzeć się działaniu neuroprotektynemu ksanomeliny. Badania sugerują, że aktywacja receptorów M1 i M4 może wspierać neurogenezę i poprawiać plastyczność synaptyczną stanowiącą klucz dla funkcji poznawczych i ogólnego zdrowia mózgu [18, 26, 27].



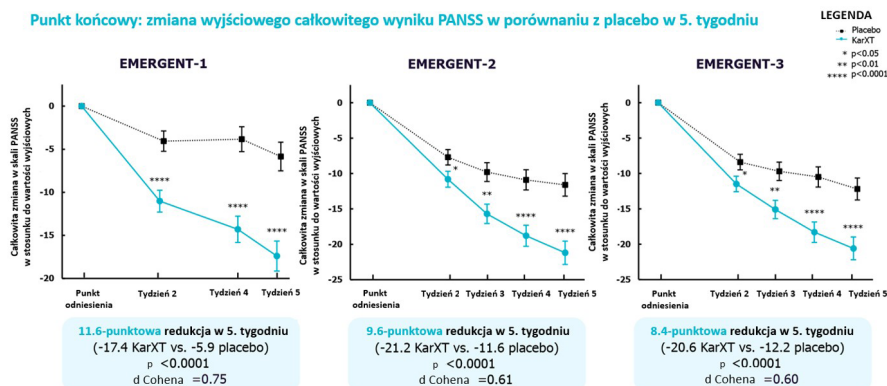
Rycina 4. Działania składowych Cobenfy – chlorku trospium i ksanomeliny (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów angielskich) [20]

Badania kliniczne - EMERGENT

Program kliniczny EMERGENT ocenia preparat Cobenfy w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Badanie EMERGENT-1 było pięcioletniowym badaniem klinicznym II fazy. Badania EMERGENT-2 i EMERGENT-3 były kluczowymi pięcioletniowymi badaniami klinicznymi fazy III, które oceniły skuteczność i bezpieczeństwo Cobenfy u 470 pacjentów w przedziale wiekowym 18-65 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią, którzy doświadczali objawów pozytywnych i negatywnych. Wyniki pokazały, że średnia redukcja punktów w skali PANSS (*ang. Positive and Negative Syndrome Scale*) wyniosła odpowiednio 11,6, 9,6 i 8,4 punktów w badaniach EMERGENT-1, EMERGENT-2 i EMERGENT-3 w porównaniu z placebo w piątym tygodniu, co sugeruje skuteczność Cobenfy w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii [28]. Ponadto, w badaniu EMERGENT-2 Cobenfy wykazał statystycznie istotną zmianę o 0,6 w punktacji CGI-S (*ang. Clinical Global Impression-Severity*) w porównaniu z placebo w piątym tygodniu. [18, 19, 29, 30, 31].

Punkt końcowy: zmiana wyjściowego całkowitego wyniku PANSS w porównaniu z placebo w 5. tygodniu



Rycina 5. Średnia redukcja punktów w skali PANSS uzyskana przez Cobenfy w porównaniu z placebo w badaniach EMERGENT-1, 2 i 3 (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów anglojęzycznych) [28]

Badania EMERGENT-4 i EMERGENT-5 trwające 52 tygodnie są kontynuacją wcześniejszych badań i mają na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Cobenfy. Oba badania są otwartymi, wieloośrodkowymi badaniami fazy III mającymi na celu zbadanie wpływu Cobenfy na dorosłych pacjentów z przewlekłą schizofrenią, którzy nie reagują na tradycyjne terapie, przy czym EMERGENT-4 jest skierowane do osób, które uczestniczyły w EMERGENT-2 lub EMERGENT-3 i były umieszczone w grupie z podwójnie ślepą próbą lub w grupie z placebo, a EMERGENT-5 obejmuje pacjentów z nowo zdiagnozowaną schizofrenią. Naukowcy podawali tym pacjentom Cobenfy w dawce 50 mg/20 mg dwa razy dziennie, a następnie zwiększali ją do maksymalnie 125 mg/30 mg dwa razy dziennie. Łącznie oceną objęto 718 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Cobenfy, w tym 134 pacjentów, którzy ukończyli roczne leczenie [18, 19, 29, 30, 31].

W ciągu 52 tygodni prawie 2/3 uczestników – 65% - doświadczyło utraty wagi, ze średnią całkowitą utratą 2,6 kg. U pacjentów z kliniczną otyłością, zaobserwowano większą średnią utratę wagi, wynoszącą 4,07 kg. Naukowcy nie zaobserwowali żadnych klinicznie istotnych zmian w poziomie całkowitego cholesterolu, trójglicerydów ani hemoglobiny glikowanej. Uczestnicy dobrze tolerowali terapię Cobenfy - 62% pacjentów zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane, przy czym ponad 5% stanowiły łagodne i przejściowe nudności, wymioty, zaparcia, suchość w ustach, niestrawność, zawroty głowy, nadciśnienie

i biegunka. 53% pacjentów wycofało się z badania, ale tylko 15% z nich z powodu działań niepożądanych wywołanych leczeniem [18, 19, 29, 30, 31].

Badania EMERGENT-4 i EMERGENT-5 potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność leku Cobenfy zaobserwowaną wcześniej w EMERGENT-2 i EMERGENT-3.

Dodatkowo, warto zauważyć, że w roku 2025 zostaną opublikowane wyniki fazy III badania klinicznego ARISE, w którym badano przepisywanie Cobenfy jako leku uzupełniającego leczenie schizofrenii takimi neuroleptykami jak risperidon, paliperidon, aripiprazol, ziprazydon, lurasydol czy kariprazyna [28].

Cobenfy jest również badany pod kątem zastosowania w leczeniu psychozy występującej w chorobie Alzheimera (badania ADEPT-1, ADEPT-2, ADEPT-3 i ADEPT-4, których koniec zaplanowano na rok 2026) oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, co może otworzyć nowe możliwości terapeutyczne i przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów działania tego leku w różnych kontekstach klinicznych [28, 32].

Charakterystyka kliniczna Cobenfy

Na podstawie wyników badań EMERGENT 1-5 ustalono wskazania, dawkowanie, działania niepożądane oraz przeciwwskazania leku Cobenfy [33].

Wskazania

Obecnie Cobenfy jest wskazany wyłącznie w leczeniu schizofrenii u dorosłych [33].

Dawkowanie

Cobenfy jest dostępny w trzech różnych kapsułkach o różnej dawce. Każda kapsułka ma inny kolor i jest oznaczona napisem firmy „Karuna” oraz odpowiednią dla siebie dawką leku (jasna brązowożółta kapsułka 50 mg/20 mg, brązowa kapsułka 100mg/20mg lub ciemnopomarańczowa kapsułka 125mg/30mg) wydrukowaną czarnym tuszem [33, 34].

Terapię rozpoczynamy od małej dawki, stopniowo ją zwiększając:

- przez co najmniej dwa dni przyjmujemy jedną jasną brązowożółtą kapsułek 50mg/20mg dwa razy dziennie, a następnie,
- przez co najmniej 5 dni przyjmujemy jedną brązową kapsułek 100mg/20mg dwa razy dziennie.

Następnie, terapię kontynuujemy:

- albo przyjmując jedną brązową kapsułkę 100mg/20mg dwa razy dziennie,
- albo przyjmując jedną ciemnopomarańczową kapsułkę 125mg/30mg dwa razy dziennie [33, 34].



Rycina 6. Cobenfy - kapsułki (kolory i dawkowanie) (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów anglojęzycznych) [34]

Działania niepożądane

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych Cobenfy występujące częściej niż w grupie placebo w dwóch pięcioletnich badaniach EMERGENT dotyczących schizofrenii [34]

	Cobenfy (N=251)	Placebo (N=253)
Nudności	19%	4%
Dyspepsja (w tym też dyskomfort w przełyku)	18%	5%
Zaparcia	17%	7%
Wymioty	15%	1%
Nadciśnienie (w tym też zwiększone ciśnienie krwi, nadciśnienie chwytne, nadciśnienie ortostatyczne)	11%	2%
Ból brzucha (w tym dyskomfort brzuszny, ból nadbrzusza i podbrzusza)	8%	4%
Biegunka	6%	2%
Tachykardia (w tym też zwiększona częstość akcji serca, tachykardia zatokowa)	5%	2%
Zawroty głowy	5%	2%
Refluks żołądkowo-przełykowy	5%	<1%
Suchość w jamie ustnej	4%	2%
Senność	3%	2%
Zaburzenia widzenia	3%	0%
Nadmierne wydzielanie śliny	2%	0%
Niedociśnienie ortostatyczne	2%	1%
Kaszel (w tym też kaszel produktywny)	2%	1%
Objawy pozapiramidowe (poza akatyzją) (w tym też dyskineza, ślinotok, dystonia, skurcze mięśni w tym mimowolne)	2%	<1%

Przeciwwskazania

Cobenfy jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z retencją moczu
- z niewydolnością wątroby klasy B lub C w skali Childa-Pugha
- z gastroparzą
- z historią nadwrażliwości na Cobenfy lub chlorek trospium (może wystąpić obrzęk naczynioruchowy)
- z nieleczoną jaskrą pierwotną z zamkniętym kątem przesączania [33]

DYSKUSJA

Zastosowanie Cobenfy w leczeniu schizofrenii otwiera nowy kierunek terapeutyczny, bazujący na selektywnej aktywacji receptorów muskarynowych M1 i M4. Mechanizm ten odróżnia ją od klasycznych neuroleptyków i może tłumaczyć obserwowaną skuteczność w zakresie objawów trudnych do leczenia, takich jak deficyty poznawcze czy objawy negatywne [17, 22].

W badaniach EMERGENT wykazano, że Cobenfy prowadzi do istotnej poprawy klinicznej przy stosunkowo łagodnym profilu działań niepożądanych [17, 18]. Na tle innych nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych – takich jak kariprazyna czy lumateperon – Cobenfy wyróżnia się innowacyjnym punktem uchwytu farmakologicznego, co może wpływać na inne szlaki neurobiologiczne związane ze schizofrenią [23, 24].

Warto jednak zaznaczyć, że dotychczasowe badania obejmowały ograniczoną populację pacjentów i stosunkowo krótki czas obserwacji. Brakuje danych na temat długoterminowej skuteczności, a także efektów terapii u pacjentów z chorobami współistniejącymi czy u osób starszych [30]. Istniejące próby kliniczne nie rozstrzygają również, czy działanie leku jest utrzymywane po jego odstawieniu lub w terapii skojarzonej.

Obiecujące wyniki badań preklinicznych i obserwacje kliniczne sugerują potencjał Cobenfy również poza leczeniem schizofrenii – m.in. w otępieniu, psychozach towarzyszących chorobie Alzheimera czy nawet zaburzeniach afektywnych [20, 32]. Te obszary powinny zostać objęte systematycznymi badaniami.

PODSUMOWANIE

Cobenfy stanowi nową nadzieję dla pacjentów ze schizofrenią, zwłaszcza tych, którzy nie reagują na tradycyjne terapie lub doświadczają ich nieakceptowalnych działań niepożądanych. Jego unikalny mechanizm działania, koncentrujący się na receptorach cholinergicznym, może przynieść korzyści w leczeniu objawów schizofrenii, które są trudne do opanowania za pomocą klasycznych czy atypowych neuroleptyków [35].

Jednakże, pomimo obiecujących wyników, konieczne jest dalsze monitorowanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Cobenfy, a także regularne badania funkcji wątroby i nerek u pacjentów, szczególnie tych z istniejącymi innymi schorzeniami. W miarę jak nasza wiedza na temat schizofrenii i jej leczenia się rozwija, istnieje nadzieja na opracowanie bardziej skutecznych i lepiej tolerowanych terapii, które poprawią jakość życia pacjentów z tym zaburzeniem [35, 36].

W obliczu wyzwań związanych z leczeniem schizofrenii, konieczne jest kontynuowanie badań nad nowymi terapiami, które mogą skuteczniej łagodzić objawy i poprawiać jakość życia pacjentów. Cobenfy, jako nowa opcja terapeutyczna, może stanowić krok w kierunku bardziej zindywidualizowanego i skutecznego podejścia do leczenia schizofrenii, co jest niezwykle istotne w kontekście rosnącej liczby pacjentów z tym zaburzeniem na całym świecie [31, 37].

REFERENCJE

1. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087. doi:10.3390/molecules23082087Thorat, N. M. (n.d.).
2. Thorat NM. Schizophrenia: a comprehensive systematic review of current knowledge, treatment approaches, and disparities. [Internet]. ISSN: 2455-2631
3. Irakkam BD, Joseph JHM, Kandasamy M. Aberrant hippocampal neuroregenerative plasticity in schizophrenia: reactive neuroblastosis as a possible pathocellular mechanism of hallucination. *Preprints*. 2023. doi:10.20944/preprints202312.0820.v1

4. Volkan K. Schizophrenia: epidemiology, causes, neurobiology, pathophysiology, and treatment. *J Health Med Sci*. 2020;3(4). doi:10.31014/aior.1994.03.04.143
5. Noor R, Qazi MS. Cobenfy: a new ray of hope in schizophrenia treatment. *Asian J Psychiatry*. 2025;103:104318. doi:10.1016/j.ajp.2024.104318
6. Kidambi N, Elsayed OH, El-Mallakh RS. Xanomeline-trospium and muscarinic involvement in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:1145–1151. doi:10.2147/NDT.S406371
7. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6
8. Aricioglu F, Sahin Ozkartal C, Unal G, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. *Klin Psikofarmakol Bulteni*. 2016;26:329–444. doi:10.5455/bcp.20161123044657
9. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33. doi:10.1002/wps.20693
10. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, et al. Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus*. 2022. doi:10.7759/cureus.23959
11. Rybakowski J. Etiopathogenesis of schizophrenia – the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*. 2021;55(2):261–274. doi:10.12740/pp/132953
12. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–179. doi:10.1093/bmb/ldv017
13. Mutschler E. *Farmakologia i Toksykologia*. 2016. ISBN: 978-83-7846-037-4
14. Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248–271. doi:10.1002/wps.20994
15. Sieradzki A. Schizophrenia and its health consequences as a public health problem. *Nurs Public Health*. 2019;9(4):309–313. doi:10.17219/pzpp/110090

16. Sampogna G, Di Vincenzo M, Giuliani L, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs on quality of life in schizophrenia: a systematic review. *Brain Sci.* 2023;13(11):1577. doi:10.3390/brainsci13111577
17. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, et al. Efficacy and safety of xanomeline-trospium chloride in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(8):749. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0785
18. Hasan AH, Abid MA. Cobenfy (xanomeline-trospium chloride): a new frontier in schizophrenia management. *Cureus.* 2024. doi:10.7759/cureus.71131
19. Boogaard WMC, Komninos D, Vermeij W. Chemotherapy side-effects: not all DNA damage is equal. *Cancers.* 2022;14.
20. Azargoonjahromi A. Current findings and potential mechanisms of KarXT (xanomeline–trospium) in schizophrenia treatment. *Clin Drug Investig.* 2024;44:471–493. doi:10.1007/s40261-024-01377-9
21. Lejeune JA, Northrop A, Kurtz M. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2021.
22. Paul SM, Yohn SE, Popiolek M, et al. Muscarinic acetylcholine receptor agonists as novel treatments for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2022;179(9):611–627. doi:10.1176/appi.ajp.21101083
23. Laszlovszky I, Barabácssy Á, Németh G. Cariprazine: pharmacology, efficacy, and safety in schizophrenia. *Adv Ther.* 2021;38:3652–3673
24. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy of 32 oral antipsychotics: systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394:939–951
25. Qin Y, Zhao J, Yang Y, et al. Association of HTR1A polymorphisms with atypical antipsychotics response in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024;20:185–193
26. Dean B. Muscarinic M1 and M4 receptors as drug targets in schizophrenia. *Pharmacol Res.* 2024;210:107510. doi:10.1016/j.phrs.2024.107510
27. Best MW, Romanowska S, Zhou Y, et al. Remotely delivered psychosocial treatments for schizophrenia-spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2023

28. Biopharma Media. KarXT - breakthrough new drug for schizophrenia treatment. <https://biopharma.media/karxt-breakthrough-new-drug-for-schizophrenia-treatment-12000/>. Accessed April 11, 2025.
29. National Library of Medicine. Study of KarXT for schizophrenia (NCT04659174). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659174>. Accessed April 11, 2025.
30. National Library of Medicine. Study of KarXT (NCT04820309). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820309>. Accessed April 11, 2025.
31. Sauder C, Allen L, Baker EK, et al. KarXT in cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analysis. *Transl Psychiatry*. 2022;12.
32. Kwon D. New schizophrenia drug could treat Alzheimer's disease. *Nature*. 2024. doi:10.1038/d41586-024-03707-5
33. Bristol-Myers Squibb. Cobenfy (xanomeline and trospium) prescribing information. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_cobenfy.pdf. Accessed April 11, 2025.
34. Karuna Therapeutics. About Cobenfy. <https://www.cobenfy.com/about#cobenfy-works-differently>. Accessed April 11, 2025.
35. ABC News. FDA approves 1st new drug for schizophrenia in more than 30 years. <https://abcnews.go.com/Health/fda-approves-1st-new-drug-schizophrenia-30-years/story?id=114070951>. Accessed April 11, 2025.
36. Solmi M, Croatto G, Piva G, et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;28:354–368
37. Winter-Rossum I, Weiser M, Galderisi S, et al. Oral vs long-acting antipsychotic treatment in early-phase schizophrenia: EULAST trial. *Lancet Psychiatry*. 2023

CHOROBA ALZHEIMERA A MIKROBIOM JELITOWY

Gabriela Bołoz, Emilia Czech, Julia Lis, Marysia Janas

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

Abstrakt: Choroby neurodegeneracyjne są charakteryzują się postępującą degeneracją neuronów oraz znacznym zaburzeniem funkcji poznawczych i ruchowych. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie rolą mikrobiomu jelitowego w patogeniezie wspomnianych chorób. Coraz więcej badań sugeruje, że zaburzenie równowagi mikroflory jelitowej może przyczyniać się do ich rozwoju i progresji. Metabolity mikroorganizmów jelitowych, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz cytokiny zapalne, mogą wpływać na procesy neurozapalne w mózgu. Niniejsza praca analizuje rosnącą liczbę dowodów łączących mikrobiom jelitowy z chorobą Alzheimera oraz omawia potencjalne mechanizmy, w ramach których zaburzenia równowagi mikrobioty mogą przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto przedstawia nowe podejścia terapeutyczne, takie jak probiotyki, prebiotyki oraz przeszczep mikrobioty kałowej, które mają na celu przywrócenie prawidłowego składu mikrobioty jelitowej i modulowanie procesów zapalnych w układzie nerwowym. Zastosowanie tych terapii daje nadzieję na opracowanie nowych, opartych na mikrobiomie strategii leczenia chorób neurodegeneracyjnych, które mogą pomóc w złagodzeniu objawów i spowolnieniu postępu choroby.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, dysbioza, mikrobiom jelitowy, probiotyki, przeszczep mikrobioty kałowej

Abstract: Neurodegenerative diseases are characterized by progressive degeneration of neurons as well as significant impairments in cognitive and motor functions. In recent years, interest in the role of the gut microbiome in the pathogenesis of these diseases has been increasing. An increasing number of studies suggest that disturbances in the balance of gut microbiota may contribute to their development and progression. Metabolites of gut microorganisms, such as short-chain fatty acids and inflammatory cytokines, can influence neuroinflammatory processes in the brain. This paper analyzes the growing body of evidence linking the gut microbiome with Alzheimer's disease and discusses potential mechanisms through which imbalances in the microbiota may contribute to the development of neurodegenerative diseases. Furthermore, it presents new therapeutic approaches, such as probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation, aimed at restoring the proper composition of the gut microbiota and modulating inflammatory processes in the nervous system.

The application of these therapies offers hope for the development of new microbiome-based strategies for treating neurodegenerative diseases, which may help alleviate symptoms and slow disease progression.

Key words: Alzheimer disease, dysbiosis, gut microbiome, probiotics, fecal microbiota transplantation

WSTĘP

Choroby neurodegeneracyjne stają się narastającym problemem zdrowotnym na całym świecie. W Polsce w 2023 roku, łącznie około 6 mln pacjentów było diagnozowanych oraz leczonych na tle chorób neurologicznych. Według statystyk obecna liczba kadr medycznych i pomocniczych jest niewystarczająca, aby sprostać wymaganiom społeczeństwa. Polskie Towarzystwo Neurologiczne w odpowiedzi na powstały problem rekomenduje wzrost nakładów finansowych w obrębie diagnostyki i leczenia chorób układu nerwowego. Taka decyzja pozwoliłaby na wprowadzenie nowoczesnych metod wykorzystujących mikrobiotę jelitową w terapii chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane czy stwardnienie zanikowe boczne [1].

Na wzrost ryzyka rozwoju powyższych chorób wpływ ma proces starzenia się komórek, który jest nieuchronny i stale postępujący. Wraz z nim wzrasta także ryzyko między innymi chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób metabolicznych oraz chorób układu mięśniowego. Obecne badania stwarzają możliwość wdrożenia odpowiedniej terapii, która wykorzystuje holistyczne podejście, opierające się na oddziaływaniu na mikrobiotę jelitową pacjenta, w postaci deficytu kalorycznego, przeszczepu mikrobioty jelitowej (ang. *Fecal Microbiota Transplantation*, FMT) i/lub współpracy z dietetykiem [2]. Pomimo tego, iż FDA wciąż nie uznaje starzenia jako chorobę, istnieją duże szanse, że wspomniane terapeutyczne interwencje zostaną w niedalekiej przyszłości wdrożone do systemu opieki zdrowotnej [3]. W niniejszym rozdziale główna uwaga zostanie poświęcona leczeniu choroby Alzheimera z wykorzystaniem potencjału modyfikacji mikrobioty jelitowej pacjenta.

CHOROBA ALZHEIMERA

Obecnie na świecie żyje 50 mln ludzi cierpiących na chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease*, AD) [4]. Ostatnie badania przewidują podwójny wzrost

liczby pacjentów chorujących na Alzheimera w Europie oraz potrójny wzrost na świecie do 2050 roku. Obiecujące nowoczesne terapie mają na celu obniżać wysokie stężenia β -amyloidu, białka tau lub działać przeciwwzapalnie [5].

Etiopatogeneza choroby Alzheimera

W zależności od klasyfikacji możemy wyznaczyć odmienny podział chorób neurodegeneracyjnych. Do najbardziej powszechnych należą amyloidozy, tauopatie, synukleinopatie oraz proteinopatie TDP-43 (transactivation response DNA binding protein 43) [6]. Mechanizm powstawania AD wciąż nie jest w pełni poznany, jednak do najbardziej popularnych hipotez należą: amyloidowa oraz hipoteza związana z białkiem tau.

Hipoteza amyloidowa

Amyloidy to nierozpuszczalne włókniste białka, które gromadzą się w narządach lub tkankach. Do najbardziej znanych produktów przemian w przebiegu amyloidoz należy β -amyloid ($A\beta$), który powstaje na skutek proteolizy amyloidowego prekursora proteiny. Powstające $A\beta$ są zróżnicowane na poziomie biochemicznym, pod kątem wielkości fragmentów peptydów lub modyfikacji potranslacyjnej [7]. Gromadzący się β -amyloid jest często podejrzewany jako powód rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w podeszłym wieku, a zwłaszcza choroby Alzheimera.

Hipoteza związana z białkiem tau

Przyczyną rozwoju chorób w prezentowanej hipotezie jest akumulacja białka tau w neuronach oraz w gleju [8]. Białko tau występuje głównie w komórkach nerwowych, jego rolą jest stabilizacja mikrotubul i wpływ na ich wiązanie się z neurofilamentami oraz organellami komórkowymi. W ten sposób białko tau odpowiada za odległość między mikrotubulami, a tym samym za średnicę aksonu [9]. Powinowactwo białka tau do mikrotubul zależy od jego fosforylacji. Udowodniono, iż hiperfosforylacja białka tau koreluje z wyższym ryzykiem zachorowania na AD. U pacjentów chorujących na Alzheimera wykrywano co najmniej osiem hiperfosforylowanych cząstek Tau, natomiast u osób zdrowych takich cząstek było wyłącznie około dwóch [10]. Białka Tau po hiperfosforylacji ulegają agregacji, a następnie odkładane są w obrębie komórek. Doprowadza to

do ograniczonego transportu substancji między komórkami, co skutkuje utratą neuronów, synaps kory mózgu i poszczególnych regionów podkorowych.

Czynniki ryzyka

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na AD jest wiek pacjenta, którego dolna granica jest określana na 65 lat. Kolejną cechą sprzyjającą rozwojowi choroby, jest posiadanie przynajmniej jednego allelu APOE ε4 [11]. Wiadome jest też, że kobiety są bardziej skłonne do posiadania wysokich stężeń białka tau, na skutek czego są one bardziej narażone na rozwinięcie choroby Alzheimera, zwłaszcza po przekroczeniu 80 roku życia [12, 13]. Poza tym do rozwoju AD może przyczynić się prowadzenie niezdrowego stylu życia oraz czynniki ryzyka prowadzące do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

W 2020 roku komisja *The Lancet* zwołana w sprawie prewencji demencji oszacowała, że za prawie 40% ryzyka dowolnego rodzaju demencji odpowiadają 12 modyfikowalnych czynników ryzyka. Wśród nich wyróżniamy między innymi nadciśnienie, otyłość, depresję, cukrzycę, na które możemy mieć wpływ poprzez dokonywanie codziennych wyborów żywieniowych [14]. Fakt ten daje szerszą perspektywę terapii AD.

MIKROBIOTA A CHOROBA ALZHEIMERA

Mechanizmy regulujące wpływ mikrobioty na mechanizm rozwoju AD nadal nie są w pełni poznane. Przeprowadzone badania do tej pory udowodniły, że stan zapalny ma znaczący wpływ na rozwój wspomnianej choroby [15]. Podczas starzenia się komórek [16] oraz w stanach patologicznych, aktywowane zostają makrofagi mikrogleju. Wytwarzają one prozapalne cytokiny takie jak interleukina-1β, interleukina-6 i czynnik martwicy nowotworów [18, 19]. Częsteczki te mają charakter neurozapalny. W ten sposób mogą się one przyczyniać do rozwoju amyloidoz, śmierci neuronów [20], zaniku kory mózgowej [21, 22], zmniejszenia objętości mózgu [21], czy nawet mikrokrwawień w obrębie mózgu oraz zawałów mózgu [23,24], a tym samym ogólnej neurodegeneracji. Większa liczba aktywnych komórek mikrogleju oraz wspomnianych cytokin została odnotowana u pacjentów cierpiących na AD [17].

Dieta ma znaczący wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu[25]. Poszczególne składniki odżywcze oraz bioaktywne cząsteczki wykazują zdolność do rozwoju procesu neurozapalnego u zwierząt. Polifenole, nienasycone kwasy

tłuszczowe i antyoksydacyjne witaminy mogą przyczyniać się do hamowania rozwój stresu oksydacyjnego i stanu neurozapalnego [26, 27, 28]. Z kolei nasycone kwasy tłuszczowe odpowiadają za rozwój neurozapalenia, zwłaszcza w obszarze podwzgórza [29]. Poza tym zmiany w obrębie mikrobioty jelitowej oraz towarzyszące im ogólne obwodowe zapalenia mogą wpływać na stany zapalne układu nerwowego i jednocześnie przyspieszać neurodegenerację [30].

Ostatnie badania skupiają się coraz częściej na badaniu wpływu nie tylko samych składników odżywczych na rozwój chorób neurodegeneracyjnych, ale również na ich wzajemnym oddziaływaniu oraz rodzaju stosowanej diety [31]. Najwięcej uwagi poświęcono diecie śródziemnomorskiej (ang. *Mediterranean Diet*, MD) oraz diecie stosowanej w leczeniu i zapobieganiu nadciśnienia (ang. *Dietary Approaches To Stop Hypertension*, DASH). Wspomniane diety wykazują potencjał w kontekście prewencji demencji oraz antyzapalne i kardioprotekcyjne działanie [32]. Zarówno MD, jak i DASH do tej pory wykazały znaczący spadek odsetka rozwoju AD [33, 34, 35] oraz wyższy wskaźnik zachowania zdolności poznawczych [36].

Dieta śródziemnomorska

Charakteryzuje się wysokim spożyciem owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, orzechów oraz roślin strączkowych. Dodatkowo charakteryzuje się umiarkowanym spożyciem ryb, drobiu i alkoholu (zwłaszcza czerwonego wina z posiłkami) oraz niskim spożyciem czerwonego i przetworzonego mięsa. Jako główne źródło tłuszczu jest wykorzystywana oliwa z oliwek [37, 38].

Oprócz zalet stosowania MD w postaci zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego [39], daje ona obiecujące wyniki w kontekście leczenia AD. Wykorzystanie diety śródziemnomorskiej wiązało się z lepiej zachowanymi procesami poznawczymi [40-44], wolniejszym spadkiem wskaźnika zdolności poznawczych [45-48], zmniejszonym ryzykiem upośledzenia funkcji poznawczych [49, 50] oraz zmniejszonym ryzykiem AD.

Dieta śródziemnomorska może przyczynić się do zachowania integralności neuronalnej przez całe życie. Kolejne badania dowodzą związku między przestrzeganiem diety śródziemnomorskiej a korzystniejszym układem struktur mózgowych oraz wykształconymi funkcjami mózgu, które mają chronić przed neurodegeneracją. Mowa tu między innymi o zwiększonej grubości kory mózgowej, większej objętości mózgu [51], wolniejszej atrofi hipokampa oraz lepszej

łączności strukturalnej [52], a także zdolności do rzadszego gromadzenia amyloidu (A β) zarówno w średnim wieku, jak i w starszym wieku [53].

Należy zaznaczyć, że stosowanie diety zaledwie przez okres 6 miesięcy nie ma znaczącego wpływu na poprawę czy zachowanie funkcji poznawczych u ludzi [54]. Dopiero efekty widoczne są po stosowaniu diety przez okres co najmniej 4-6 lat. Należy pamiętać, że dodatkowe korzyści mogą uzyskać zwłaszcza osoby z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [55]. Pacjenci najlepiej przestrzegający zasady MD wykazywali lepszą sprawność poznawczą oraz pamięć epizodyczną w porównaniu do osób z lekceważącym podejściem do przestrzegania wspomnianej diety [56].

Dieta w leczeniu i zapobieganiu nadciśnienia (DASH)

Jest to zatwierdzona, niefarmakologiczna metoda leczenia nadciśnienia [57]. Przypomina dietę śródziemnomorską, z tym, że DASH dodatkowo kładzie nacisk na spożywanie chudego nabiału, stosowanie diety ubogosodowej. Również alkohol nie jest zalecany przy jej stosowaniu.

U osób dorosłych zastosowanie DASH skutkowało lepszą zdolnością poznawczą oraz wolniejszym pogorszeniem funkcji poznawczych [58]. Lepsze wyniki były notowane zwłaszcza w połączeniu z zastosowaniem ograniczenia kalorii u osób z nadwagą i nadciśnieniem [59]. Połączenie diety DASH z ćwiczeniami aerobowymi wzmacnia jej korzystne efekty [60]. Konieczne są dalsze badania celem określenia optymalnego czasu stosowania diety, który przyniosłby korzystne efekty.

Warto zaznaczyć, że zarówno MD, jak i DASH są ubogie w nasycone kwasy tłuszczowe oraz cukier, natomiast bogate w antyoksydanty, błonnik i polifenole, które mają bezpośredni wpływ na prawidłowe funkcjonowanie mózgu. Pokazuje to, że zastosowanie wzajemnych oddziaływań poszczególnych składników odżywczych prawidłowo zróżnicowanej diety, wykazuje potencjał do redukcji procesów neurozapalnych związanych z neurodegeneracją [61].

ZWIĄZEK STOSOWANIA DIETY Z ROZWOJEM STANÓW ZAPALNYCH

Obecna różnorodność stosowanych diet sprawia, że ciężkie jest dokonanie wyboru właściwej. Jednakże w kontekście terapii choroby Alzheimera, znaczącą korzyść można odnieść stosując diety zapobiegające rozwojowi stanu

neurozapalnego. Zaliczamy do nich dietę śródziemnomorską, DASH. Ostatnie badania wykazały również korzystny wpływ poszczególnych składników odżywczych na obniżenie stężenia biomarkerów zapalnych, co zostanie omówione w dalszej części rozdziału.

Wpływ diety na stany neurozapalne

W prawidłowym funkcjonowaniu mózgu składniki odżywcze pełnią ważną rolę, transportowane są do mózgu przez barierę krew-mózg lub ze spłotu naczyń włosowatych, za pomocą mechanizmów takich jak dyfuzja ułatwiona i transport aktywny [62].

Zawarte w owocach i warzywach antyoksydanty hamują procesy neurozapalne oraz apoptozę neuronów, poprzez zatrzymywanie wolnych rodników i produkcję cytokin w aktywowanych komórkach mikrogleju [63]. Z kolei flawonoidy pochodzenia roślinnego przyczyniają się do obniżenia stężenia czynników transkrypcyjnych takich jak NF-KB oraz hamują prozapalne szlaki sygnalizacyjne komórek [64, 65]. Kwasy tłuszczowe omega-3 o długim łańcuchu, łagodzą ekspresję prozapalnych cytokin w mikrogleju i pomagają w zatrzymywaniu rozwoju stanu zapalnego [66]. Zwłaszcza obserwacje te były widoczne podczas suplementacji oleju rybnego we wczesnych stadiach zaburzeń poznawczych [67].

Zaobserwowano również szczególnie pozytywne efekty z zastosowania zbilansowanej diety u osób, które prowadziły wcześniej dietę ubogoresztkową [68].

Wyniki ostatnich badań

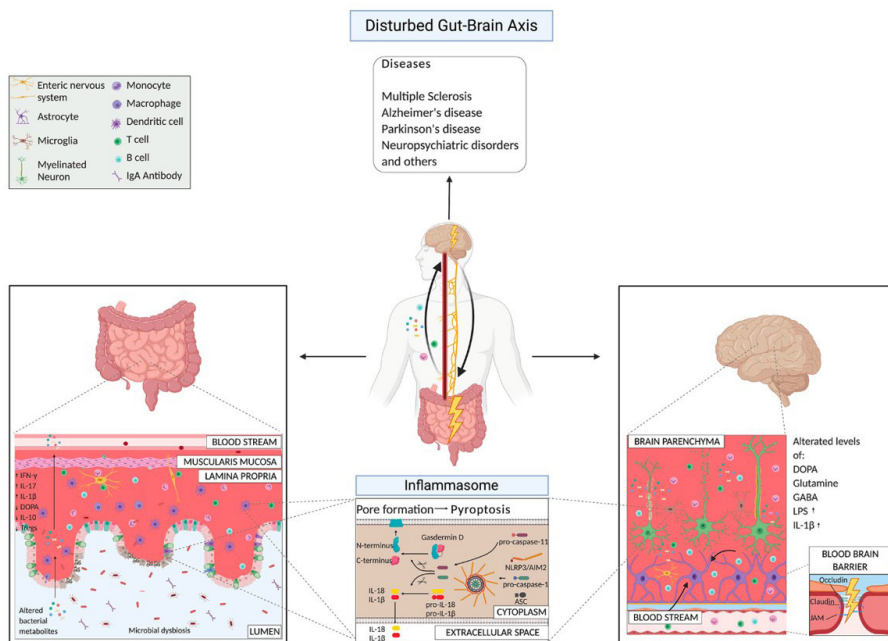
Tak jak wspomniano wcześniej, z neurodegeneracją związane jest podwyższenie stężenia obwodowych czynników zapalnych, dlatego w terapii AD zaczęto koncentrować się na osiągnięciu ich najmniejszych wartości [69].

Ostatnie metaanalizy wykazały znaczące obniżenie stężenia CRP u osób stosujących DASH, w porównaniu z osobami stosującymi typową dietę [70]. Z kolei dieta śródziemnomorska potrafi zmniejszyć stężenie biomarkerów zapalnych. Potwierdziło to ostatnie badanie, które wykazało redukcję cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12p70, CRP, TNF- α) oraz chemokin (MCP-1) i białek zapalnych makrofagów (MIP-1 β), po zastosowaniu 3-miesięcznej diety MD. Efekty antyzapalne wspomnianej diety były zauważalne także po 5 latach [32, 71].

U pacjentów z zespołem metabolicznym po zastosowaniu diety śródziemnomorskiej zaobserwowano znaczący spadek hs-CRP, IL-6, IL-7 oraz IL-18

[72]. Ponadto kluczowe składniki diety śródziemnomorskiej, takie jak tłuste ryby i kwasy tłuszczowe omega-3, a także bioaktywne polifenole obecne w owocach i warzywach, czerwonym winie oraz oliwie z oliwek, skutecznie redukowały markery prozapalne [73,74].

Ostatnie badania potwierdzają hipotezę dotyczącą ogólnoustrojowego stanu zapalnego jako czynnika łączącego dietę z funkcjami poznawczymi (rycina 1). Wysokie stężenie prozapalnych czynników zostało powiązane ze słabą wydajnością poznawczą [75, 76] oraz towarzyszącymi zaburzeniami poznawczymi [77]. Ponadto wysokie poziomy IL-6 oraz wyższe spożycie czerwonego mięsa, mięsa przetworzonego, grochu i roślin strączkowych oraz żywności smażonej, w powiązaniu z niskim spożyciem produktów pełnoziarnistych zostały powiązane z przyspieszonym spadkiem funkcji poznawczych [78]. Również niskie spożycie wapnia, witamin o działaniu antyoksydacyjnym oraz kwasów omega-3, przy jednocześnie wysokim spożyciu cholesterolu, miało negatywny wpływ na objętość mózgu oraz funkcje poznawcze [79].



Rycina 1. Oś jelito-mózg w warunkach patologicznych [92]

MIKROBIOTA JELITOWA

Szacuje się, że ludzki mikrobiom jelitowy posiada od 10 do 100 bilionów mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy. Obecnie uznawany jest on za kluczowy w kontekście prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego [80]. Zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego (dysbioza), mogą powstawać w wyniku procesu starzenia się komórek oraz innych czynników środowiskowych. Tym samym przyczyniać się mogą do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego [81]. Dysbioza może powodować wydzielanie endotoksyn, takich jak lipopolisacharydy (LPS) i amyloidy drobnoustrojowe, które zwiększają przepuszczalność ściany jelita oraz zwiększają stężenie prozapalnych cytokin [82].

Stan zapalny a choroba Alzheimer

Ze względu na powstawanie prozapalnych cytokin, dysbioza jelitowa zaczęła być wiązana z patogenezą choroby Alzheimer. Udowodniono, że mikrobiom jelitowy oraz jego toksyny, mogą przyczyniać się do osłabiania integralności bariery krew-mózg, a tym samym na skutek aktywacji mikrogleju i upośledzonego usuwania amyloidu, prowadzić do wczesnych zmian neurozapalnych oraz rozwoju AD [83]. Dodatkowo krążące LPS oraz amyloidy drobnoustrojów aktywują receptory wrodzonej odporności, takie jak TLR czy receptor zaawansowanych produktów końcowej glikacji (RAGE). Wspomniane receptory nasilają sygnalizację prozapalną, promują przewlekły stan neurozapalny i przyspieszają proces neurodegeneracji, szczególnie w hipokampie, będącym obszarem wrażliwym na AD [84].

Modyfikacja mikrobioty jelitowej oraz jej skład

Dieta wpływa niemalże w 60% na skład mikrobioty jelitowej [85], dlatego też jej modyfikacja może stać się skuteczną strategią w zwalczaniu procesów zapalnych związanych z AD. Ostatnie badania wykazały wpływ MD na zwiększenie liczby Bacteroidetes, które stanowią korzystną grupę mikroorganizmów wykazujących działanie przeciwzapalne [86,87].

W jednym z przeprowadzanych badań udowodniono pozytywny wpływ probiotyków i prebiotyków na poprawę zdrowia psychicznego i funkcji poznawczych u badanych. Dzięki temu mogą one znaleźć nowe zastosowanie terapeutyczne w leczeniu choroby Alzheimer. Jednakże konieczne są dalsze badania

kliniczne w celu określenia ich znaczenia klinicznego oraz oceny przewagi nad obecnie stosowanymi metodami leczenia [88].

Ostatnie badania wykazały, że mikrobiota jelitowa pacjentów cierpiących na AD posiada zmniejszoną liczbę bakterii z rodzaju Firmicutes i Actinobacteria, w porównaniu z grupą kontrolną. W obrębie grupy Firmicutes, rodziny *Ruminococcaceae*, *Turicibacteraceae* i *Clostridiaceae* były mniej liczne u pacjentów z chorobą Alzheimera [89].

Badanie z wykorzystaniem transgenicznych myszy

Przeprowadzone badanie na transgenicznych myszach, pozwoliło udowodnić, że modelowanie mikrobioty jelitowej, może mieć wpływ na rozwój AD. W przypadku zastosowanych myszy podwójnie transgenicznych u których w OUN zachodziła ekspresja specjalnych neuronów z chimerycznym białkiem prekursorowym amyloidu, zauważono wyraźną zmianę w składzie mikrobioty jelitowej w porównaniu do zdrowych, dzikich myszy. U wspomnianych myszy podwójnie transgenicznych, hodowanych w standardowych warunkach stwierdzono także mniejszą liczbę bakterii z grupy Firmicutes (w tym Akkermansia i Rikenellaceae) oraz większą liczbę bakterii z grupy Bacteroidetes w porównaniu do kontrolnych myszy typu dzikiego.

Badano także myszy podwójnie transgeniczne, u których zachodziła ekspresja specjalnych neuronów w OUN z chimerycznym białkiem prekursorowym amyloidu, jednakże pozbawione były one mikrobioty jelitowej. Wykazywały one zmniejszony poziom β -amyloid w mózgu i krwi oraz zmniejszoną ilość złogów amyloidowych w porównaniu do myszy hodowanych w standardowych warunkach. Ponadto, przeszczepienie kału od myszy podwójnie transgenicznej hodowanej w standardowych warunkach do myszy podwójnie transgenicznej pozbawionej mikrobioty jelitowej, skutkowało znaczącym zwiększeniem odkładania β -amyloidu w mózgu gospodarza [90]. Badanie to zaznacza znaczenie mikrobioty w patogenezie AD.

Mikrobiom jamy ustnej

Ostatnie z badań wykazuje znaczącą rolę patogenu obecnego w jamie ustnej, *Porphyromonas gingivalis*. Powszechnie znany jest jako przyczyna przewlekłego zapalenia przyzębia. Ostatnimi jednak wiązany jest także z rozwojem choroby Alzheimera.

Po raz pierwszy molekuly wspomnianych bakterii, nazywane „gingipains”, zostały zidentyfikowane jako neurotoksyczne oraz odgrywające kluczową rolę w patologii związanej z β -amyloidem.

Odkrycia te sugerują, że inhibitory „gingipains”, mogą stać się wartościowym narzędziem w kontekście leczenia kolonizacji mózgu przez *P. gingivalis* oraz w zahamowaniu neurodegeneracji w przebiegu AD [91]. Badanie to udowodniło również, że niektóre bakterie mogą wpływać na funkcjonowanie mózgu lub innych tkanek, docierając do nich w stanie żywym lub martwym, a także poprzez wydzielanie swoistych rozpuszczalnych czynników [92].

NOWE TERAPIE AD Z WYKORZYSTANIEM MIKROBIOTY JELITOWEJ

W leczeniu choroby Alzheimera obecnie stosuje się wyłącznie terapię objawową, najczęściej farmakologiczną w postaci inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezyl, rywastagina, galantamina) lub antagonistów receptora NMDA (memantyna). Jednakże stale poszukiwane są nowe, skuteczniejsze terapie. Dzięki wynikom ostatnich badań pod uwagę zaczęto brać modulowanie mikrobioty jelitowej jako cel przyszłych terapii osób cierpiących na AD.

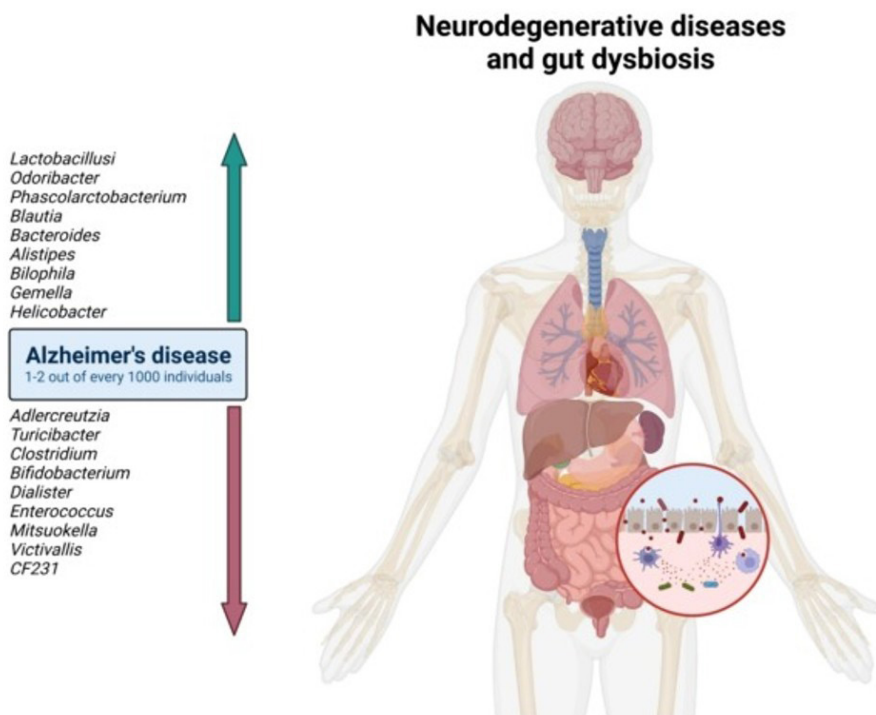
Probiotyki i prebiotyki

Na skład mikrobioty jelitowej wpływamy poprzez dietę, a korzystne jej skutki możemy obserwować zwłaszcza po spożyciu fermentowanego jedzenia czy pokarmów o wysokiej zawartości błonnika. Korzyści takie również obserwujemy po stosowaniu probiotyków, prebiotyków, postbiotyków i/lub synbiotyków [93, 94].

Najczęściej stosowane szczepy bakterii to *Lactobacillus* i *Bifidobacteria* [95]. Ostatnie badania wskazują również na korzyści płynące z zastosowania *Faecalibacterium prausnitzii*, *A. muciniphila* oraz *Eubacterium hallii*, które posiadają znaczny potencjał w zapobieganiu rozwojowi stanu zapalnego oraz chorobom metabolicznym [96].

Wciąż nie ustalono preferowanej dawki prebiotyków czy probiotyków, która sprzyja działaniu neuroprotektynemu. Dalsze badania mają skupić się na pogłębieniu efektu terapeutycznego prebiotyków oraz skutkom ich długoterminowego stosowania [97]. Do tej pory z licznych badań wynika, że wiele bakterii związanych jest symbiotycznie z ludzkimi produktami gospodarza, takimi jak SCFA

czy produkty tryptofanowe. Poza tym bakterie wykazują zdolność do degradacji złożonych węglowodanów, błonnika lub protein i peptydów [98]. Rycina 2 przedstawia rodzaje bakterii wykazujących zarówno korzystny, jak i negatywny wpływ na przebieg nie tylko AD, ale także innych chorób neurodegeneracyjnych oraz dysbiozy jelitowej.



Rycina 2. Wpływ poszczególnych bakterii na rozwój chorób neurodegeneracyjnych oraz dysbiozy [92]

FMT w badaniach opartych na modelach zwierząt

W ostatnich latach liczne publikacje ukazały zależność między chorobą Alzheimera a mikrobiotą jelitową [99]. Hipoteza związana z rolą mikrobioty jelitowej opiera się na bezpośrednim wpływie bakterii, pośrednim działaniu lub procesach związanych ze starzeniem.

Zwłaszcza u chorych na AD obserwowany był wzrost stężenia LPS oraz liczby bakterii i grzybów [100]. Zauważono również, że odchody pacjentów, którzy posiadali złogi β -amyloidu i wykazywali zaburzone funkcje poznawcze, zawierały

więcej prozapalnych bakterii oraz cytokin w porównaniu do grupy kontrolnej. Obecność bakteryjnego LPS lub endotoksyny pośredniczącej w zapaleniu wykazały związek z neurotoksycznością amyloidu.

Jedno z badań wykazało, że niektóre bakterie zdolne są do wytwarzania pozakomórkowych amyloidów bakteryjnych – tzw. „curl fibres”. [101] Mózg osoby z AD posiadał większą liczbę bakterii z rodzaju *Escherichia coli*, będących producentami „curl fibres” [102].

Po leczeniu antybiotykami obserwowano szczególne zmniejszenie akumulacji białka A β . Dodatkowo zaobserwowano aktywację mikrogleju.

Poza tym zauważono pozytywny wpływ probiotyków na funkcje poznawcze nie tylko u modeli zwierzęcych, ale także u pacjentów z chorobą Alzheimera. Podobny wpływ obserwowano u dorosłych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [103].

Powyższe wnioski tylko potwierdzają dotychczasową hipotezę, która zakłada że pacjenci z AD na skutek zmniejszonej różnorodności mikrobiologicznej posiadają zaburzoną odpowiedź na patogeny [104]. Poza tym obserwowany wraz z wiekiem spadek bakterii przeciwzapalnych oraz cytokin prozapalnych wykazuje wpływ na pogorszenie funkcji poznawczych [105].

PODSUMOWANIE

Liczne wyniki zaprezentowanych powyżej badań potwierdzają istotny udział mikrobioty jelitowej w patogenezie choroby Alzheimera. Zaburzenia mikroflory jelitowej w postaci dysbiozy mogą inicjować lub nasilać procesy neurozapalne między innymi poprzez zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej, a także poprzez produkcję cytokin prozapalnych oraz metabolitów neurotoksycznych. Poza tym udowodniono wpływ poszczególnych bakterii jelitowych na modulację ekspresji białek β -amyloidu, związanego z patogenezą AD.

Interwencje ukierunkowane na odbudowę zdrowej mikrobioty, takie jak zastosowanie probiotyków, prebiotyków, odpowiedniej diety czy przeszczepu mikrobioty kałowej, stanowią obiecującą perspektywę terapeutyczną w leczeniu oraz profilaktyce choroby Alzheimera. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu pełnego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw patogenyzy chorób neurodegeneracyjnych, które przyczynią się do poprawy skuteczności terapii nie tylko osób cierpiących na AD, ale również na inne choroby neurodegeneracyjne.

REFERENCJE

1. Jakub Gierczyński, Kułakowska A, Konrad Rejdak. Neurologia W Polsce. Stan Obecny I Perspektywy rozwoju. Raport 2024. Neurology in Poland. Current Status and Development prospects. Report 2024. researchgate.net. doi:<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.13182.80968>
2. Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
3. Guarente L, Sinclair DA, Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metabolism*. 2024;36(2):354-376. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.12.007>
4. Brayne C, Miller B. Dementia and aging populations—A global priority for contextualized research and health policy. *PLOS Medicine*. 2017;14(3):e1002275. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002275>
5. Scheltens P. Alzheimer's Disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
6. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017;9(7):a028035. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
7. Kuo YM, Kokjohn TA, Beach TG, et al. Comparative analysis of amyloid-beta chemical structure and amyloid plaque morphology of transgenic mouse and Alzheimer's disease brains. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(16):12991-12998. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M007859200>
8. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2015;41(1):3-23. doi:<https://doi.org/10.1111/nan.12208>
9. Mandelkow EM., Mandelkow E. Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(7):a006247-a006247. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006247>

10. Köpke E, Tung YC, Shaikh S, Alonso AC, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(32):24374-24384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8226987/>
11. van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):434-444. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30053-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30053-X)
12. Buckley RF, Mormino EC, Rabin JS, et al. Sex Differences in the Association of Global Amyloid and Regional Tau Deposition Measured by Positron Emission Tomography in Clinically Normal Older Adults. *JAMA Neurology*. 2019;76(5):542. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4693>
13. Patterson C. World Alzheimer Report 2018.; 2018. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
14. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
15. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):388-405. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
16. Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(4):932-939. doi:<https://doi.org/10.1189/jlb.0208108>
17. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2000;21(3):383-421. doi:[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00124-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00124-x)
18. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(6):358-372. doi:<https://doi.org/10.1038/nrn3880>

19. Sastre M, Klockgether T, Heneka MT. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2006;24(2-3):167-176. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.11.014>
20. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;8(1):57-69. doi:<https://doi.org/10.1038/nrn2038>
21. Gu Y, Vorburger R, Scarmeas N, et al. Circulating inflammatory biomarkers in relation to brain structural measurements in a non-demented elderly population. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017;65:150-160. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.022>
22. McCarrey A, Pacheco J, Carlson O, et al. Interleukin-6 is linked to longitudinal rates of cortical thinning in aging. *Translational Neuroscience*. 2014;5(1):1-7. doi:<https://doi.org/10.2478/s13380-014-0203-0>
23. Gu Y, Gutierrez J, Meier IB, et al. Circulating inflammatory biomarkers are related to cerebrovascular disease in older adults. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2019;6(1). doi:<https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000521>
24. Swardfager W, Yu D, Ramirez J, et al. Peripheral inflammatory markers indicate microstructural damage within periventricular white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: A preliminary report. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;7:56-60. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.011>
25. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Research Reviews*. 2017;40:95-119. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.001>
26. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease¹². *Advances in Nutrition*. 2016;7(5):905-916. doi:<https://doi.org/10.3945/an.116.012187>
27. Miquel S, Champ C, Day J, et al. Poor cognitive ageing: Vulnerabilities, mechanisms and the impact of nutritional interventions. *Ageing Research Reviews*. 2018;42:40-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.004>

28. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2017;9(7):670. doi:<https://doi.org/10.3390/nu9070670>
29. Milanski M, Degasperi G, Coope A, et al. Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(2):359-370. doi:<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2760-08.2009>
30. Minihihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(7):999-1012. doi:<https://doi.org/10.1017/s0007114515002093>
31. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacological Research*. 2018;131:32-43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>
32. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, et al. Long-Term Immunomodulatory Effects of a Mediterranean Diet in Adults at High Risk of Cardiovascular Disease in the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*. 2016;146(9):1684-1693. doi:<https://doi.org/10.3945/jn.115.229476>
33. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/srep41317>
34. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(4):479-489. doi:<https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>
35. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 2006;59(6):912-921. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.20854>

36. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. 2015;6(2):154-168. doi:<https://doi.org/10.3945/an.114.007617>
37. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-9153. doi:<https://doi.org/10.3390/nu7115459>
38. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*. 2011;14(12A):2274-2284. doi:<https://doi.org/10.1017/s1368980011002515>
39. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99(6):779-785. doi:<https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.779>
40. Katsiardanis K, Diamantaras AA, Dessypris N, et al. Cognitive Impairment and Dietary Habits Among Elders: The Velestino Study. *Journal of Medicinal Food*. 2013;16(4):343-350. doi:<https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0225>
41. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C, et al. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(2):369-376. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.047993>
42. Zbeida M, Goldsmith R, Shimony T, Vardi H, Naggan L, Shahar DR. Mediterranean diet and functional indicators among older adults in non-Mediterranean and Mediterranean countries. *The journal of nutrition, health & aging*. 2014;18(4):411-418. doi:<https://doi.org/10.1007/s12603-014-0003-9>
43. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(8):1857-1862. doi:<https://doi.org/10.1111/jgs.14922>

44. Samieri C, Okereke OI, E. Devore E, Grodstein F. Long-Term Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated with Overall Cognitive Status, but Not Cognitive Decline, in Women. *The Journal of Nutrition*. 2013;143(4):493-499. doi:<https://doi.org/10.3945/jn.112.169896>
45. Tsigoulis G, Judd S, Letter AJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology*. 2013;80(18):1684-1692. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182904f69>
46. Galbete C, Toledo E, Toledo JB, et al. Mediterranean diet and cognitive function: The sun project. *The journal of nutrition, health & aging*. 2015;19(3):305-312. doi:<https://doi.org/10.1007/s12603-015-0441-z>
47. Qin B, Adair LS, Plassman BL, et al. Dietary Patterns and Cognitive Decline Among Chinese Older Adults. *Epidemiology*. 2015;26(5):758-768. doi:<https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000338>
48. Anastasiou C, Yannakoulia M, Kontogianni M, et al. Mediterranean Lifestyle in Relation to Cognitive Health: Results from the HELIAD Study. *Nutrients*. 2018;10(10):1557. doi:<https://doi.org/10.3390/nu10101557>
49. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 2009;66(2). doi:<https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.536>
50. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Translational Psychiatry*. 2012;2(10):e164-e164. doi:<https://doi.org/10.1038/tp.2012.91>
51. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015;85(20):1744-1751. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000002121>
52. Pelletier A, Barul C, Féart C, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1023-1031. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1888>
53. Rainey-Smith SR, Gu Y, Gardener SL, et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: Data from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0293-5>

54. Knight A, Bryan J, Wilson C, Hodgson J, Davis C, Murphy K. The Mediterranean Diet and Cognitive Function among Healthy Older Adults in a 6-Month Randomised Controlled Trial: The MedLey Study. *Nutrients*. 2016;8(9):579. doi:<https://doi.org/10.3390/nu8090579>
55. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the Predimed-Navarra randomized, trial. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(6):544-552. doi:<https://doi.org/10.1007/s12603-013-0027-6>
56. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L, et al. Effect of the NU-AGE Diet on Cognitive Functioning in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Physiology*. 2018;9. doi:<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00349>
57. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(16):1117-1124. doi:<https://doi.org/10.1056/nejm199704173361601>
58. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension– and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(5):1263-1271. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.051276>
59. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease. *Current Nutrition Reports*. 2019;8(2):53-65. doi:<https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>
60. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments. *Neurology*. 2018;92(3):e212-e223. doi:<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000006784>
61. Lau FC, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Nutritional intervention in brain aging: reducing the effects of inflammation and oxidative stress. *Sub-Cellular Biochemistry*. 2007;42:299-318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612057/>

62. Spector R. Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress. *Journal of Neurochemistry*. 2009;111(2):315-320. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06326.x>
63. Mohammadzadeh Honarvar N, Saedisomeolia A, Abdolahi M, et al. Molecular Anti-inflammatory Mechanisms of Retinoids and Carotenoids in Alzheimer's Disease: a Review of Current Evidence. *Journal of molecular neuroscience: MN*. 2017;61(3):289-304. doi:<https://doi.org/10.1007/s12031-016-0857-x>
64. Flanagan E, Müller M, Hornberger M, Vauzour D. Impact of Flavonoids on Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Age-Related Cognitive Decline and Neurodegeneration. *Current Nutrition Reports*. 2018;7(2):49-57. doi:<https://doi.org/10.1007/s13668-018-0226-1>
65. Rendeiro C, Rhodes JS, Spencer JPE. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: Direct versus indirect effects. *Neurochemistry International*. 2015;89:126-139. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.002>
66. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014;15(12):771-785. doi:<https://doi.org/10.1038/nrn3820>
67. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study. *Archives of Neurology*. 2006;63(10):1402. doi:<https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1402>
68. Morris MC. A Potential Design Flaw of Randomized Trials of Vitamin Supplements. *JAMA*. 2011;305(13):1348. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2011.383>
69. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The Role of Peripheral Inflammatory Markers in Dementia and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012;68(4):433-440. doi:<https://doi.org/10.1093/gerona/gls187>
70. Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials.

- Clinical Nutrition. 2018;37(2):542-550. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.018>
71. Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, et al. Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:1-12. doi:<https://doi.org/10.1155/2017/3674390>
 72. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. *JAMA*. 2004;292(12):1440. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1440>
 73. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2014;14(4):245-254. doi:<https://doi.org/10.2174/1871530314666140922153350>
 74. Vauzour D, Martinsen A, Layé S. Neuroinflammatory processes in cognitive disorders: Is there a role for flavonoids and n-3 polyunsaturated fatty acids in counteracting their detrimental effects? *Neurochemistry International*. 2015;89:63-74. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.004>
 75. Kesse-Guyot E, Assmann KE, Andreeva VA, et al. Long-term association between the dietary inflammatory index and cognitive functioning: findings from the SU.VI.MAX study. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(4):1647-1655. doi:<https://doi.org/10.1007/s00394-016-1211-3>
 76. Frith E, Shivappa N, Mann JR, Hébert JR, Wirth MD, Loprinzi PD. Dietary inflammatory index and memory function: population-based national sample of elderly Americans. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(5):552-558. doi:<https://doi.org/10.1017/s0007114517003804>
 77. Shin D, Kwon SC, Kim MN, et al. Inflammatory potential of diet is associated with cognitive function in an older adult Korean population. 2018;55-56:56-62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.026>
 78. Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: The Whitehall II prospective cohort study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(2):506-512. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.013>

79. Gu Y, Manly JJ, Mayeux RP, Brickman AM. An Inflammation-related Nutrient Pattern is Associated with Both Brain and Cognitive Measures in a Multiethnic Elderly Population. *Current Alzheimer Research*. 2018;15(5):493-501. doi:<https://doi.org/10.2174/1567205015666180101145619>
80. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. Published online January 8, 2018;j5145. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.j5145>
81. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition*. 2013;111(3):387-402. doi:<https://doi.org/10.1017/s0007114513002560>
82. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Kim KJ, Kang JX. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:<https://doi.org/10.1038/srep11276>
83. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2019;25(1):48-60. doi:<https://doi.org/10.5056/jnm18087>
84. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Molecular Neurobiology*. 2018;56(3):1841-1851. doi:<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>
85. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(4):2343-2350. doi:<https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
86. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9(890). doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>
87. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S. Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study. *Food & Function*. 2016;7(5):2347-2356. doi:<https://doi.org/10.1039/c6fo00105j>

88. Ansari F, Pourjafar H, Tabrizi A, Homayouni A. The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2020;21(7):555-565. doi:<https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812>
89. Nishita M, Park SY, Nishio T, et al. Ror2 signaling regulates Golgi structure and transport through IFT20 for tumor invasiveness. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-016-0028-x>
90. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/srep41802>
91. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science advances*. 2019;5(1):eaau3333. doi:<https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
92. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>
93. Fatemeh Taghizadeh Ghassab, Fatemeh Shamlou Mahmoudi, Reyhaneh Taheri Tinjani, Armitasadat Emami Meibodi, Mohammad Reza Zali, Yadegar A. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis in neurodegeneration: Beneficial effects and mechanistic insights. *Life Sciences*. 2024;350:122748-122748. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122748>
94. Gibson. Scopus preview - Scopus - Welcome to Scopus. Scopus.com. Published 2025. Accessed March 2, 2025. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85027283029&origin=inward&txGid=074b543a5f0c99fbae924fcf7bb8b41>
95. Hitch TCA, Hall LJ, Walsh SK, et al. Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunology*. Published online September 30, 2022:1-19. doi:<https://doi.org/10.1038/s41385-022-00564-1>

96. Diana A. Evolving trends in next-generation probiotics: a 5W1H perspective. Scopus.com. Published July 16, 2020. Accessed March 2, 2025. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85076692391&origin=inward&txGid=4a830e96e5b1e4b070719164287b44d4>
97. Sandhya O. Probiotics for Neurodegenerative Diseases: A Systemic Review. Scopus.com. Published April 2023. Accessed March 2, 2025. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85156208166&origin=inward&txGid=0b9b0f647cece2d5d5d4631b5fd75fec>
98. Jach ME. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. Scopus.com. Published 2025. Accessed March 2, 2025. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85152314198&origin=inward&txGid=9afc141a217de75ee11971f9f98fe184>
99. Liu P. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2019;80:633-643. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>
100. Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7. doi:<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318>
101. Tursi SA, Tükel Ç. Curli-Containing Enteric Biofilms Inside and Out: Matrix Composition, Immune Recognition, and Disease Implications. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2018;82(4). doi:<https://doi.org/10.1128/mmbr.00028-18>
102. Ducarmon QR, Zwittink RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2019;83(3). doi:<https://doi.org/10.1128/mmbr.00007-19>
103. Willis WL, Reid L. Investigating the Effects of Dietary Probiotic Feeding Regimens on Broiler Chicken Production and *Campylobacter* Jejuni Presence. *Poultry Science*. 2008;87(4):606-611. doi:<https://doi.org/10.3382/ps.2006-00458>

104. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's Disease and Gut Microbiota. *Science China Life Sciences*. 2016;59(10):1006-1023. doi:<https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9>
105. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. Ahmed N, ed. *PLoS ONE*. 2010;5(5):e10667. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>

NOWOCZESNE IMMUNOTERAPIE W ONKOLOGII – KOMÓRKI CAR-T, SZCZEPIONKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Alicja Chmara, Anna Walenciak

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

Abstrakt: Celem niniejszego rozdziału jest omówienie nowoczesnych immunoterapii w onkologii – ich mechanizmów działania oraz skutków ubocznych. Praca koncentruje się głównie na szczepionkach przeciwnowotworowych i terapii komórkami CAR-T. Nowotwory są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie, dlatego coraz to większy nacisk jest położony na wynalezienie i implementację w praktyce klinicznej skutecznej terapii. W ostatnich latach doszło do prężnego rozwoju immunoterapii w onkologii. Komórki CAR-T zatwierdziła amerykańska instytucja FDA oraz kolejno zostały wykorzystane w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. W USA 3 szczepionki przeciwnowotworowe zostały wprowadzone do praktyki klinicznej. Obecnie są prowadzone badania nad skutecznymi szczepionkami przeciwnowotworowymi na bazie mRNA. Warto zwrócić uwagę, że wyżej wspomniane immunoterapie nie mogą zostać zastosowane do leczenia wszystkich rodzajów nowotworów, jak również mogą przyczynić się do wystąpienia ciężkich skutków ubocznych (szczególnie terapia CAR-T). Pomimo tego, szczepionki przeciwnowotworowe i komórki CAR-T są obiecującymi terapiami, które otwierają nowe perspektywy leczenia pacjentów onkologicznych. Przyszłe badania nad zminimalizowaniem ich skutków ubocznych jak i wykorzystaniem w różnych typach nowotworów powinny zwiększyć możliwości ich zastosowania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: nowotwory, immunoterapia, komórki CAR-T, szczepionki przeciwnowotworowe

Abstract: The aim of this chapter is to discuss state-of-the-art immunotherapies in oncology – their mechanisms of action and side effects. The work focuses mainly on cancer vaccines and CAR-T cell therapy. Cancer is one of the most common causes of death in Poland and worldwide, which is why there is an increasing emphasis put on the discovery and implementation of effective therapies in clinical practice. In recent years, there has been dynamic development in immunotherapy in oncology. CAR-T cells have been approved by the FDA and have been used to treat acute lymphoblastic leukemias. In the U.S., three cancer vaccines have been introduced into clinical practice. Currently, research is underway to develop effective cancer vaccines based on mRNA. The forementioned immunotherapies cannot be used to treat all types of cancer, and they may also lead to severe side effects (particularly CAR-T therapy). Despite this, cancer vaccines and CAR-T cells are promising therapies that open new perspectives for treating cancer patients. Future research aimed at minimizing their side effects and applying them to different types of cancer should enhance their use in clinical practice.

Keywords: cancer, immunotherapy, CAR-T cells, cancer vaccines

WPROWADZENIE

Choroby nowotworowe są jednym z największych problemów, z którymi zmagają się współczesna medycyna. Stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce i na świecie, zaraz po chorobach układu krążenia. Jak podaje Krajowy Rejestr Nowotworów aż 1,17 mln Polaków cierpi na chorobę nowotworową i ok. 100 tys. umiera z tego powodu [1]. Ponadto GLOBOCAN szacuje, że zachorowało na nowotwory na świecie w 2022 ok. 20 milionów ludzi, a umarło - 9,74 milionów ludzi. Na przestrzeni ostatnich lat zaobserwowano znaczny wzrost zachorowalności na choroby nowotworowe (Tabela 1). Bazując na trendach zmian liczby nowych przypadków i zgonów, Global Cancer Observatory sporządziło przewidywania dotyczące epidemiologii chorób nowotworowych. GLOBOCAN przewiduje, że w 2050 zachorowalność i umieralność mogą znacząco wzrosnąć (Tabela 2). [2]. Te zatrważające statystyki stwarzają konieczność wynalezienia i skutecznej implementacji w praktyce klinicznej terapii przeciwnowotworowej. W ostatnich latach doszło do poszerzania wiedzy z zakresu immunologicznych podstaw nowotworzenia, co umożliwiło wprowadzenie do onkologii nowoczesnej immunoterapii, czyli sposobu leczenia mającego na celu wytrenowanie limfocytów T pacjenta, aby były w stanie zabić komórki nowotworowe. Immunoterapia powstała już pod koniec XIX w., a za "ojca" tej dziedziny uznaje się Williama Coleya. Jego badania skupiały się na leczeniu nowotworów przy użyciu inaktywowanych toksyn bakteryjnych [3,4]. Od czasów Coleya immunoterapia znacząco się rozwinęła. Powstały: przeciwciała monoklonalne, inhibitory punktów kontrolnych, komórki CAR-T i szczepionki przeciwnowotworowe. W dalszej części tego rozdziału skupiono się właśnie na opisaniu komórek CAR-T i szczepionek przeciwnowotworowych - ich mechanizmu działania i skutków ubocznych.

Tabela 1. Szacowana liczba zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe na świecie w latach: 2008, 2012, 2018, 2020 i 2022 [2,5,6,7,8]

Rok	Szacowana liczba zachorowań	Szacowana liczba zgonów
2008	12,7 mln	7,6 mln
2012	14,1 mln	8,2 mln
2018	18,1 mln	9,6 mln
2020	19,3 mln	10,0 mln
2022	20 mln	9,74 mln

Tabela 2. Przewidywana liczba zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe na świecie w latach: 2025, 2030, 2040, 2050 [2]

Rok przewidywań	Przewidywana liczba zachorowań	Przewidywana liczba zgonów
2025	21,3 mln	10,4 mln
2030	24,1 mln	11,9 mln
2040	29,9 mln	15,25 mln
2050	35,3 mln	18,5 mln

KOMÓRKI CAR-T

Historia terapii komórkami CAR-T

Koncepcja chimerycznych receptorów limfocytów T została po raz pierwszy opisana w 1987 roku przez japońskiego immunologa dr Yoshikazu Kurosawę wraz z jego zespołem w Institute for Comprehensive Medical Science w Aichi w Japonii [9]. Ostatecznie w 1993 roku izraelski immunolog dr Zelig Eshhar z Instytutu Naukowego Weizmanna, zaprojektował pierwszą zmodyfikowaną komórkę T z chimerycznym receptorem [10]. Powyższe badania wykazały, że receptor ten może aktywować komórki T w odpowiedzi na antygeny. Pierwsza generacja komórek CAR-T charakteryzowała się aktywnością przeciwnowotworową na modelach mysich. Opierając się na tych wynikach rozpoczęto pierwsze próby zastosowania komórek CAR-T u ludzi: pacjentek z rakiem jajnika oraz pacjentek z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. U żadnej z pacjentek nie zaobserwowano remisji guza. Terapia komórkami CAR-T drugiej generacji wykazała skuteczność u jednego pacjenta z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym (FL) oraz u pacjentów z oporną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) i nawrotową komórek B [9]. Przełomowym momentem w zastosowaniu terapii komórkami CAR-T specyficznych dla CD19 było osiągnięcie całkowitej bądź częściowej remisji przez trzech dorosłych pacjentów: z FL, CLL i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) komórek B. Miało to miejsce w Narodowym Instytucie Onkologicznym w Rotterdamie [10]. Kolejnym przykładem udanej terapii komórkami CAR-T był przypadek Billa Ludwiga - cierpiącego na CLL. Otrzymałszy terapię w 2010 roku, jego choroba nowotworowa pozostawała w remisji aż do jego śmierci w 2021 roku, spowodowanej zapaleniem płuc [11]. Pierwszą pediatryczną pacjentką - poddaną w kwietniu 2012 roku terapii CAR-T - była cierpiąca na ALL siedmioletnia Emily Whitehead [11]. Wystąpiły u niej skutki

uboczne terapii (zespół uwalniania cytokin oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej), które zostały złagodzone poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko receptorowi IL-6. [9]. U Emili nie zaobserwowano nawrotu choroby jedenaście lat po wdrożeniu leczenia [11]. Pomimo tego, że dzieci i młodzi dorośli z ALL wykazali w dużym stopniu odpowiedź na terapię komórkami CAR-T w kierunku CD19, u sporej części pacjentów doszło do nawrotu choroby. U około 40% takich przypadków wprowadzono leczenie chemioterapią lub ponowne zastosowanie komórek CAR-T [9].

Zatwierdzone przez FDA terapie komórkami CAR-T

Pierwsza terapia komórkami CAR-T została zatwierdzona 30 sierpnia 2017 r. przez Food and Drug Administration (FDA), jako preparat tisagenlecleucel (Kymriah) [12]. Stanowiła ona tym samym przełom w leczeniu pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z ALL. Kolejno trzy następne terapie specyficzne dla CD19 zostały zatwierdzone przez FDA w celu leczenia różnych nowotworów złośliwych komórek B, a były to mianowicie: axicabtagene ciloleucel (Yescarta), brexukabtagene autoleucel (Tecartus) i lisokabtagene maraleucel (Breyanzi). W kolejnych latach zatwierdzono dwie nowe terapie, specyficzne dla BCMA, stosowane do leczenia szpiczaka mnogiego (MM). Wspomniane preparaty to odpowiednio: idekabtagene vicleucel (Abecma) zatwierdzony 26 marca 2021 roku oraz ciltakabtagene autoleucel (Carvykti) zatwierdzony 28 lutego 2022 roku [9,13]. Do kwietnia 2023 r. zatwierdzono w sumie sześć terapii komórkami CAR-T, wykazujących w szczególności skuteczność w walce z nowotworami złośliwymi komórek B i MM [14]. W Tabeli 3 zestawiono terapie zatwierdzone przez FDA.

Tabela 3. Zatwierdzone terapie przez FDA [9, 12, 13, 14].

Nazwa preparatu	Rok zatwierdzenia przez FDA	Wskazania do stosowania	Antygen docelowy
Tisagenlecleucel (Kymriah)	2017	ALL $\leq$ 25 r.ż., pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) $\geq$ 18 r.ż., FL $\geq$ 18 r.ż.	CD19
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	2017	DLBCL $\geq$ 18 r.ż., FL $\geq$ 18 r.ż.	CD19

Nazwa preparatu	Rok zatwierdzenia przez FDA	Wskazania do stosowania	Antygen docelowy
Brexukabtagene autoleucel (Tecartus)	2020	Pacjenci z chłoniakiem z komórek z płaszcza (MCL) ≥ 18 r.ż., ALL ≥ 18 r.ż.	CD19
Lisokabtagene maraleucel (Breyanzi)	2021	DLBCL ≥ 18 r.ż.	CD19
Idekabtagene vicleucel (Abecma)	2021	MM ≥ 18 r.ż.	BCMA
Ciltakabtagene autoleucel (Carvykti)	2022	MM ≥ 18 r.ż.	BCMA

Mechanizm działania komórek CAR-T

Terapia komórkami CAR-T opiera się przede wszystkim na wykorzystaniu limfocytów T, będącymi jednymi z najważniejszych komórek układu odpornościowego. Aby utworzyć ich zmodyfikowane formy, należy je pobrać oraz wyizolować z krwi obwodowej pacjenta onkologicznego. Następnie - najczęściej przy pomocy nieaktywnego wektora wirusowego - należy *in vitro* zmodyfikować genetycznie w celu ekspresji chimerycznego receptora antygenowego CAR [15]. Powstałe w ten sposób receptory, nadają limfocytom T możliwość rozpoznawania określonego antygenu, znajdującego się na docelowych komórkach nowotworowych pacjenta. Rozpoznanie to zachodzi niezależnie od prezentacji antygenów przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC) [16]. Pacjent w pierwszej kolejności jest poddawany chemioterapii, a dopiero kolejnym etapem jest podanie drogą infuzji dożylną komórki CAR-T [17]. Zmodyfikowane limfocyty T zostają aktywowane oraz ulegają proliferacji w organizmie pacjenta wywołując tym samym działanie przeciwnowotworowe *in vivo* [15].

Skutki uboczne stosowania terapii CAR-T

Pomimo rosnących możliwości związanych z ciągłym rozwojem medycyny, po zastosowaniu terapii CAR-T mogą się pojawić skutki uboczne. Ponadto istnieje pewna grupa pacjentów onkologicznych, u których doszło do nawrotu choroby, pomimo wcześniejszej pozytywnej odpowiedzi na zastosowaną terapię. Kolejną grupą są osoby chore, u których nie obserwuje się odpowiedzi na komórki CAR-T [16]. Najczęstszymi skutkami ubocznymi stosowania komórek CAR-T u pacjentów są: zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczność

związana z terapią CAR-T (ICANS). CRS to najczęstszy rodzaj powikłań występujący po terapii CAR-T. Rozwija się on od kilku dni, do kilku tygodni od momenty zastosowania terapii. Początek objawów występuje zazwyczaj w pierwszym tygodniu. Charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego wywołanego przez podwyższone stężenie cytokin w surowicy pacjenta, głównie prozapalnych: TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-8, IL-10 [18]. Objawy występujące przy CRS wahają się od łagodnych po ciężkie, a nawet zagrażające życiu. Obejmują one: gorączkę, zmęczenie, wysypkę, bóle głowy, mięśni, stawów, które mogą w późniejszym okresie prowadzić do: niewydolności oddechowej lub wielonarządowej [19]. ICANS występuje u 20-60% pacjentów i pojawia się najczęściej po około 5 dniach od podania komórek CAR-T. Objawia się najczęściej: afazją, ogólnym otępieniem, obrzękiem mózgu oraz drgawkami [20]. Występowaniu ciężkiego ICANS towarzyszą podwyższone poziomy białka C reaktywnego (CRP). Dodatkowo przykładem innych występujących powikłań po zastosowaniu terapii komórkami CAR-T są: cytopenie (z wyszczególnieniem neutropenii), zespół rozpadu guza (TLS), czy też ogólnie zakażenia i zwiększone ryzyko ich wystąpienia. Pomimo występowania powyższych skutków ubocznych, podejmowane są działania w celu ich zniwelowania bądź wyeliminowania. Jednym z najpopularniejszych sposobów radzenia sobie z CRS jest tocilizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-6R, zatwierdzone przez FDA, pierwotnie stosowany w leczeniu reumatoidalnego i młodzieńczego zapalenia stawów. Najnowsze badania wspominają również, że anakinra, antagonistą IL-1, który jednak nie jest zatwierdzony przez FDA do niwelowania skutków ubocznych związanych z CAR-T, może zmniejszyć zarówno CRS, jak i ICANS po terapii tymi komórkami [18]. Dodatkowo stale są prowadzone badania, będące w fazie rozwoju przedklinicznego, dotyczące zastosowania przeciwciała monoklonalnego o nazwie lenzilumab, mające na celu neutralizować GM-CSF, zmniejszając tym samym skutki CRS. [21]

Najnowsze badania nad komórkami CAR-T

Przez ostatnie lata terapia komórkami CAR-T znalazła przede wszystkim zastosowania w leczeniu nowotworów hematologicznych. Warto jednak wspomnieć o prowadzonych współcześnie badaniach, przeprowadzanych w kierunku zastosowania zmodyfikowanych limfocytów T w guzach litych. Głównym wyzwaniem, cały czas uniemożliwiającym zastosowanie tej terapii w przypadku litych nowotworów, jest brak docelowego specyficznego antygenu dla guza, zbyt mała proliferacja komórek T oraz wysoka toksyczność. [22] Dodatkowo guzy

lite wykazują wysoki stopień zagęszczenia komórek wraz z niskim stopniem zagęszczenia naczyń, co ogranicza rozprzestrzenianie się komórek CAR-T. W celu zmniejszenia tego efektu opracowano strategię zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, co miałyby zwiększyć skuteczność terapii. [23] Kolejną próbą zastosowania efektywniej i w szerszym zakresie komórek CAR-T jest wykorzystanie nowoczesnego, stale rozwijającego się narzędzia, jakim jest sztuczna inteligencja (AI). Rola algorytmów AI obejmowałaby próby przewidywania m.in: toksyczności terapii, odpowiedzi poszczególnych komponentów układu odpornościowego u danego pacjenta oraz ostatecznego wyniku zastosowania komórek CAR-T. [24]

SZCZEPIONKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Czym są szczepionki przeciwnowotworowe?

Wynalezienie szczepionek nie bez powodu jest powszechnie uznawane za jeden z największych sukcesów medycyny. Zauważono, że układ odpornościowy może „nauczyć się” poprzez szczepienia ochronne rozpoznawać potencjalnie groźne bakterie bądź wirusy. Dzięki temu komórki układu odpornościowego zyskują pamięć immunologiczną i podczas kolejnego spotkania z tym samym wirusem bądź bakterią dochodzi do szybszej odpowiedzi immunologicznej. Pierwszą skuteczną szczepionkę przeciwko ospie prawdziwej wprowadzono już w XVIII wieku, a pomysłodawcą jej był Edward Jenner. Od tamtych czasów doszło do prężnego rozwoju dziedziny immunologii, przyczyniając się do wynalezienia i udoskonalenia wielu innych szczepionek. W ubiegłym wieku zostały podjęte próby wykorzystania szczepień do „nauczenia” układu odpornościowego rozpoznawania komórek nowotworowych. Rozpoczęto prace nad pierwszymi szczepionkami przeciwnowotworowymi. Ich działanie opiera się głównie na tym, że zawarto w nich immunogenne antygeny komórek nowotworowych lub komórki nastawione przeciwko takowym antygenom. Mogą to być dwa rodzaje antygenów: antygeny związane z nowotworem (TAA) lub neoantygeny swoiste dla nowotworu (TSA) [25]. TAA mogą występować w niewielkich ilościach na komórkach prawidłowych i w znacznie większych ilościach w nieprawidłowych komórkach nowotworowych, natomiast TSA występują wyłącznie na komórkach nowotworowych [26]. Dzięki podaniu takowych antygenów układ odpornościowy może nauczyć się rozpoznawać i eliminować komórki nowotworowe pacjenta,

przyczyniając się do skutecznego wyleczenia choroby. Szczepionki przeciwnowotworowe są doskonalone aż do dziś.

Dostępne szczepionki przeciwnowotworowe

Szczepionki przeciwnowotworowe można podzielić na dwa rodzaje: prewencyjne i terapeutyczne [27]. W poniższych podpodrozdziałach opisano oba rodzaje szczepionek przeciwnowotworowych.

Prewencyjne szczepionki przeciwnowotworowe

Prewencyjne szczepionki przeciwnowotworowe (czyli takie, które zapobiegają pojawieniu się choroby nowotworowej u osoby zdrowej) są skierowane przeciwko wirusowym infekcjom, które mogą się przyczynić do wystąpienia choroby nowotworowej. Do prewencyjnych szczepionek przeciwnowotworowych zaliczamy szczepionki przeciwko WZW typu B i HPV. Zakażenie wymienionymi powyżej wirusami znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka odpowiednio wątroby i szyjki macicy [26, 27]. Zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień ogłoszonym przez Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce szczepionka na WZW typu B jest obowiązkowa i jej pierwsza dawka jest podawana w pierwszej dobie życia. Natomiast szczepionka na HPV jest zalecana, nieobowiązkowa i - od 2023 roku - bezpłatna dla dzieci do 18 roku życia [28].

Terapeutyczne szczepionki przeciwnowotworowe

Do leczenia osób chorych na choroby nowotworowe stosuje się terapeutyczne szczepionki przeciwnowotworowe. Zadaniem takiej szczepionki jest zniszczenie komórek nowotworowych wykorzystując dobrze znane mechanizmy układu immunologicznego. FDA zatwierdziło do użytku trzy takowe szczepionki: Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Sipuleucel T i talimogene laherparepvec [3, 27]. Szczepionka BCG – wykorzystywana również jako szczepionka przeciw gruźlicy - została wprowadzona już w 1976 roku do praktyki klinicznej w onkologii i jest nazywana „złotym standardem” w leczeniu raka pęcherza moczowego nie-naciekającego błonę mięśniową [3, 27, 29]. Jest ona podawana w formie wlewu do pęcherza moczowego. Pomimo obiecujących wyników tej terapii, wciąż wielu pacjentów nie reaguje na nią i w Stanach Zjednoczonych nastąpiły liczne problemy z dystrybucją szczepionki [3, 30]. W 2010 roku została zatwierdzona kolejna

szczepionka – Sipuleucel T, będąca preparatem stosowanym w leczeniu raka prostaty opornego na kastracyjny poziom testosteronu [3]. Jest to preparat wykorzystujący pobrane uprzednio z krwi komórki układu odpornościowego (w tym komórki dendrytyczne), które zostały stymulowane kwaśną fosfatazą gruczołu krokowego w obecności GM-CSF i ponownie wprowadzone do organizmu pacjenta [3, 31]. Dzięki takiemu zabiegowi układ immunologiczny pacjenta jest nastawiony na atakowanie nowotworowych komórek obecnych w gruczole krokowym. Talimogene laherparepvec to kolejna szczepionka przeciwnowotworowa, która została zatwierdzona w 2015 roku przez FDA do leczenia zaawansowanego czerniaka. Działanie tej szczepionki opiera się na wprowadzeniu podskórnym w pobliżu zmian skórnych atenuowanego wirusa Herpes Simplex typu I, stymulowanego uprzednio GM-SCF [3]. W organizmie pacjenta wirus się namnaża w komórkach nowotworowych (bo często takowe komórki inaktywują mechanizmy przeciwwirusowe) [31]. Namnożone wirusy przyczyniają się do lizy komórek nowotworowych, przez co komórki układu odpornościowego mają lepszy dostęp do neoantygenów nowotworowych [31, 32]. Dzięki temu układ odpornościowy przenika mikrośrodowisko nowotworu i skuteczniej może eliminować czerniaka. Warto zauważyć, że pomimo obiecujących rezultatów wciąż mogą wystąpić niepożądane skutki stosowania tej szczepionki [33]. W Polsce – jak do tej pory – dostępna jest jedynie szczepionka BCG, której stosowanie w leczeniu raka pęcherza moczowego nienaciekającego na błonę mięśniową znalazło się w wytycznych postępowania zalecanych przez ekspertów [34].

Szczepionki mRNA

Już w latach 90 teoretyzowano, że szczepionka mRNA może być potencjalnie skuteczną metodą leczenia pacjentów onkologicznych i od tamtej pory podejmowano liczne próby potwierdzenia tej teorii [35]. Jednakże dopiero ogromny sukces szczepionek Moderna mRNA-1273 and Pfizer-BioNTech BNT162B2 w czasie pandemii COVID-19 przyczynił się do rozwoju badań nad szczepionkami przeciwnowotworowymi na bazie mRNA [35, 36]. Przedtem główną wadą takich szczepionek były: ich podatność na degradację, ich umiarkowana immunogenność, przez co wykazywały niewielką skuteczność w badaniach *in vivo* [37]. Problem stabilności szczepionki mRNA został rozwiązany poprzez dodanie ogona poli(A) na końcu 3' oraz czapeczki ochronnej na końcu 5' łańcucha mRNA [38]. Natomiast dodanie do szczepionki nanocząsteczek lipidowych może znacząco zwiększyć ich immunogenność – i tym samym ich skuteczność *in vivo* [37].

Mechanizm działania tego rodzaju szczepionek przeciwnowotworowych opiera się na wprowadzeniu cząsteczki mRNA, kodującej neoantygen nowotworowy, która trafia do komórek prezentujących antygen (np. komórek dendrytycznych), gdzie mRNA ulega translacji i powstaje antygen swoisty dla komórki nowotworowej. Komórka dendrytyczna ulega pobudzeniu, wędruje do węzła limfatycznego i tam prezentuje antygen innym komórkom układu immunologicznego, przez co rozpoznają one antygeny nowotworowe jako szkodliwe i dochodzi do odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [37]. Istnieje również możliwość stworzenia spersonalizowanej szczepionki przeciwnowotworowej przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Aby utworzono tą szczepionkę dla pacjenta, trzeba pobrać krew obwodową i kawałek zmiany nowotworowej pacjenta. Następnie należy wyizolować DNA z komórek nowotworowych, jak i prawidłowych komórek pacjenta z krwi obwodowej. Za pomocą NGS można w późniejszym etapie porównać sekwencje DNA w obu typach komórek i na podstawie tego odkryć, jakie są neoantygeny w typie nowotworu pacjenta. Konkretnie neoantygeny stosuje się do utworzenia szczepionki przeciwnowotworowej na bazie mRNA [38]. Szczepionki mRNA jako terapia dla pacjentów onkologicznych ma szereg zalet. Produkcja takowych szczepionek jest tańsza (w porównaniu do konwencjonalnych szczepionek przeciwnowotworowych), można je bezpiecznie stosować, mogą być spersonalizowane i skierowane przeciwko licznym antygenom nowotworowym [37, 38].

Badania kliniczne nad szczepionkami przeciwnowotworowymi na bazie mRNA

Obecnie żadna szczepionka przeciwnowotworowa na bazie mRNA nie została zatwierdzona przez FDA. Warto jednak zaznaczyć, że szczepionki przeciwnowotworowe na bazie mRNA są dopiero w fazie badań przedklinicznych i klinicznych, a część z nich przynosi obiecujące rezultaty [38]. W ostatnich latach były (bądź są nadal) prowadzone badania kliniczne nad szczepionką m.in. raka płuc nie-drobnokomórkowego, raka prostaty [38] na raka trzustki [38, 39], raka jelita grubego [40]. Ze względu na dużą śmiertelność raka trzustki, Rojas i współ. poprowadzili badanie właśnie nad szczepionką, która pomogłaby pacjentom zmagającym się z tą ciężką chorobą [39]. To badanie kliniczne zostało przeprowadzone na kohorcie składającej się z 19 pacjentów z rakiem trzustki, z czego 16 z nich otrzymało autogene cevumeran (spersonalizowaną szczepionkę przeciwnowotworową) i atezonolizumab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko

PD-L1). U połowy pacjentów zaobserwowano znaczący wzrost limfocytów T skierowanych przeciwko neoantygenowi nowotworowemu, tym samym ta grupa pacjentów pozytywnie zareagowała na działanie cevumeranu. Wśród pacjentów, którzy nie zareagowali na autogene cevumeran doszło do szybszego nawrotu choroby w porównaniu z grupą pacjentów, która zareagowała na szczepionkę [39]. Ponadto w grupie badawczej wykryto w krwi obwodowej podczas kontroli (3,2 lata po podaniu szczepionki) liczne długożyjące limfocyty T CD8+, które wykazywały cytotoksyczność wobec komórek z neoantygenem nowotworowego, co może wskazywać, że powstała pamięć immunologiczna u tych pacjentów [41]. Przyszłe badania powinny się skupić na eksploracji potencjału klinicznego cevumeranu, gdyż może to być przełom w terapii pacjentów z nowotworami trzustki, które w 88% przypadków kończą się śmiercią. W przeszłości prowadzono liczne badania kliniczne nad szczepionkami przeciwnowotworowymi mRNA na raka jelita grubego, jednak z przyczyn losowych bądź wystąpienia skutków ubocznych prace nad częścią z nich zostały przerwane. Obecnie w fazie I są prowadzone pozostałe badania i na chwilę obecną nie są znane ich rezultaty [40]. Podobnie są obecnie prowadzone liczne badania nad szczepionką w oparciu o neoantygeny kodowane przez mRNA, która mogłaby leczyć pacjentów z rakiem wątroby w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych [42]. Rezultaty tych badań jeszcze się nie pojawiły. Niestety, nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy grupą badawczą a kontrolną w niektórych badaniach klinicznych nad szczepionkami mRNA na przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację [38].

Szczepionki mRNA-DC

W Antwerp przez Bennerman i współ. zostało przeprowadzone badanie nad wpływem szczepionki WT1-mRNA-DC na pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów litych. WT1-mRNA-DC to nietypowa szczepionka mRNA, gdyż zawiera ona komórki dendrytyczne pacjenta, które zostały poddane ekspozycji na działanie KLH i elektroporacji cząsteczkami mRNA kodującymi antygen guza Wilmsa. W pracy zasugerowano, że ten rodzaj szczepionki był wykonalny, bezpieczny dla pacjentów z grupy badawczej i potencjalnie jest w stanie wydłużyć ich życie [43]. Warto jednak zaznaczyć, że konieczne są dalsze badania, aby móc w pełni ocenić bezpieczeństwo szczepionki WT1-mRNA-DC.

Wady szczepionek przeciwnowotworowych

Terapeutyczne szczepionki przeciwnowotworowe to potencjalnie skuteczna metoda leczenia pacjentów onkologicznych. Nie sposób jednak nie wspomnieć, że szczepionki przeciwnowotworowe - jak każda terapia - ma szereg wad i jest związana z wystąpieniem skutków ubocznych. Warto przyjrzeć się kilku z nich. Wysoki koszt produkcji, który mógłby znacząco obciążyć system ochrony zdrowia, to jedna z przyczyn, dlaczego na świecie nie ma szerokiego dostępu do szczepionek przeciwnowotworowych [44]. Cena już dostępnych dla pacjentów szczepionek przeciwnowotworowych w Stanach Zjednoczonych również się przyczynia do niechętnego korzystania z tej opcji terapeutycznej. Ponadto przygotowanie szczepionek przeciwnowotworowych jest skomplikowane i wymaga, aby nad produkcją czuwał wykwalifikowany personel. Przyczynia się to do gorszej dostępności i jeszcze większych kosztów produkcji [44]. Szczególnie dużo środków jest potrzebnych na wyprodukowanie spersonalizowanej szczepionki - np. przy użyciu techniki NGS [38]. Warto zwrócić uwagę, że produkcja spersonalizowanej szczepionki przeciwnowotworowej na bazie mRNA w oparciu o technikę NGS jest ponadto czasochłonna i może nawet trwać 2-3 miesiące [38]. Skutki uboczne immunoterapii szczepionkami przeciwnowotworowymi najczęściej zostały opisane jako łagodne. Zazwyczaj były to skutki uboczne 1 lub 2 stopnia, a organizm pacjenta z reguły dobrze znosił tą immunoterapię [45]. Przykładowo u wszystkich pacjentów z rakiem trzustki, u których zastosowano opisaną wcześniej terapię cevumeranem wystąpiły skutki uboczne 1 bądź 2 stopnia. Najczęściej były to: gorączka, biegunka, zmęczenie [39].

PODSUMOWANIE

Immunoterapie przyszłością onkologii?

Wraz z ciągłym rozwojem medycyny, immunoterapie to metody leczenia, które wciąż są udoskonalane. Coraz częściej podejmowane są próby, mające na celu zwiększenie ich efektywności w praktyce klinicznej. Pomimo prężnego postępu w technologii oraz stałego poszerzania wiedzy na temat organizmu ludzkiego, jego funkcjonowania i wpływu czynników zewnętrznych, przedstawione powyżej metody zwalczania nowotworów wciąż nie są idealne oraz niosą za sobą poważne skutki uboczne. W przyszłych badaniach należałoby skupić się na m.in: zminimalizowaniu ich toksyczności, czy też obniżeniu kosztów produkcji, w celu

udoskonalenia wspomnianych metod i możliwości ich szerszego zastosowania u pacjentów.

REFERENCJE

1. Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska JA. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2023;73(3):129-145. DOI: <https://doi.org/10.5603/NJO.2023.0026>
2. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow. Globocan 2022 (version 1.1). Ostatnio aktualizowano 08.02.2024. Dostęp dnia 19.06.2025 ze strony: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
3. Hargrave A, Mustafa AS, Hanif A, Tunio JH, Hanif SNM. Recent Advances in Cancer Immunotherapy with a Focus on FDA-Approved Vaccines and Neoantigen-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 25;11(11):1633. doi: 10.3390/vaccines11111633
4. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019 Dec 17; 10:2965. doi: 10.3389/fimmu.2019.02965
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660

9. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 2023 May 15; 14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
10. Bourbon E, Ghesquières H, Bachy E. CAR-T cells, from principle to clinical applications. *Bull Cancer.* 2021 Oct;108(10S): S4-S17. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.02.017
11. Bouzianas D, Bouziana S. First pediatric B-acute lymphoblastic leukemia patient treated with anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy: Long-term remission or early cure? *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2321678. doi: 10.1080/21645515.2024.2321678
12. Braendstrup P, Levine BL, Ruella M. The long road to the first FDA-approved gene therapy: chimeric antigen receptor T cells targeting CD19. *Cytotherapy.* 2020 Feb;22(2):57-69. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.12.004
13. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel).* 2023 Jan 21;15(3):663. doi: 10.3390/cancers15030663
14. Thirumalaisamy R, Vasuki S, Sindhu SM, et al. FDA-Approved Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Different Cancers-A Recent Perspective. *Mol Biotechnol.* 2025 Feb;67(2):469-483. doi: 10.1007/s12033-024-01090-0
15. Shaikh S, Shaikh H. CART Cell Therapy Toxicity. 2023 Apr 19. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
16. Kierasinska A, Ciunowicz D, Węsierska M, Stoczyńska-Fidelus E, Rieske P. CAR-T therapy in oncology and other fields of medicine. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2021;8(2):77-91. doi:10.5114/pja.2021.106685
17. Karwicka K, Wawer J, Czabak O, Kocki J, Hus M. Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych - wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne. *Hematology in Clinical Practice [Internet].* 2020;11:166–182. Pobrano z: <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.a2020.0025>
18. Zahid A, Siegler EL, Kenderian SS. CART Cell Toxicities: New Insight into Mechanisms and Management. *Clin Hematol Int.* 2020 Dec;2(4):149-155. doi: 10.2991/chi.k.201108.001

19. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, Kochanek M, Böll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018 Jun 15;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
20. Rees JH. Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) 2022 Feb 7. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584157/> doi: 10.1007/978-3-030-94353-0_27
21. Chou CK, Turtle CJ. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Jun;20(6):653-664. doi: 10.1080/14712598.2020.1729735
22. Chen, T., Wang, M., Chen, Y. i in. Obecne wyzwania i postęp terapeutyczny terapii komórkami CAR-T w przypadku nowotworów litych. *Cancer Cell Int*. 2024; 24 (133). <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03315-3>
23. Luo J, Zhang X. Challenges and innovations in CAR-T cell therapy: a comprehensive analysis. *Front Oncol*. 2024 Jun 11; 14:1399544. doi: 10.3389/fonc.2024.1399544
24. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med*. 2023 Jul 7;21(1):449. doi: 10.1186/s12967-023-04292-3. Erratum in: *J Transl Med*. 2023 Aug 25;21(1):571. doi: 10.1186/s12967-023-04404-z
25. Liu J, Fu M, Wang M, Wan D, Wei Y, Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *J Hematol Oncol*. 2022 Mar 18;15(1):28. doi: 10.1186/s13045-022-01247-x
26. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T. *Immunologia*. 8 wydanie. Warszawa, PWN; 2023:481-498
27. Grimmett E, Al-Share B, Alkassab MB, et al., Cancer vaccines: past, present and future; a review article. *Discov Oncol*. 2022 May 16;13(1):31. doi: 10.1007/s12672-022-00491-4

28. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2024 w sprawie szczepień ochronnych na rok 2025. Dostępne na stronie: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2024/93/>
29. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)*. 2013 Mar;8(1):53-8
30. Jeong SH, Ku JH. Treatment strategies for the *Bacillus Calmette-Guérin*-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *Investig Clin Urol*. 2023 Mar;64(2):103-106. doi: 10.4111/icu.20230042
31. Conry RM, Westbrook B, McKee S, Norwood TG. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Apr 3;14(4):839-846. doi: 10.1080/21645515.2017.1412896
32. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 18;13(6):1383. doi: 10.3390/cancers13061383
33. Hong, Y., Cheng, K., Qu, H., et al. Safety of talimogene laherparepvec: a real-world retrospective pharmacovigilance study based on FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Pharm Health Care Sci* 10, 79 (2024). <https://doi.org/10.1186/s40780-024-00388-0>
34. Wysocki P, Chłosta P, Antosiewicz A, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*. 2022; 8(4): 229-291. Dostęp na stronie: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/87583
35. Fu Q, Zhao X, Hu J et al., mRNA vaccines in the context of cancer treatment: from concept to application. *J Transl Med*. 2025 Jan 6;23(1):12. doi: 10.1186/s12967-024-06033-6
36. Shariati, Alireza, Khani, et al. mRNA cancer vaccines from bench to bedside: a new era in cancer immunotherapy. *Biomarker Research*. 2024; 12 (157) DOI <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00692-9>
37. Ni L. Advances in mRNA-Based Cancer Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 16;11(10):1599. doi: 10.3390/vaccines11101599

38. Galant N., Krzyżanowska N., Krawczyk P. mRNA vaccines in the treatment of cancer. *Oncology in clinical practice*; 2024; 6:2450-6478. Dostęp na stronie: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/101582
39. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2023 Jun;618(7963):144-150. doi: 10.1038/s41586-023-06063-y
40. Jingjing Song, Yujun Zhang, Chulin Zhou, et al. The dawn of a new Era: mRNA vaccines in colorectal cancer immunotherapy, *International Immunopharmacology*, Volume 132, 2024, 112037, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112037>
41. Sethna Z, Guasp P, Reiche C, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8 T cells in pancreatic cancer. *Nature*. 2025:1-10. 10.1038/s41586-024-08508-4
42. Han R, Wang Y, Lu L. Sensitizing the Efficiency of ICIs by Neoantigen mRNA Vaccines for HCC Treatment. *Pharmaceutics*. 2023 Dec 29;16(1):59. doi: 10.3390/pharmaceutics16010059
43. Berneman ZN, De Laere M, Germonpré P, et al. WT1-mRNA dendritic cell vaccination of patients with glioblastoma multiforme, malignant pleural mesothelioma, metastatic breast cancer, and other solid tumors: type 1 T-lymphocyte responses are associated with clinical outcome. *J Hematol Oncol*. 2025 Jan 23;18(1):9. doi: 10.1186/s13045-025-01661-x. Erratum in: *J Hematol Oncol*. 2025 Mar 19;18(1):34. doi: 10.1186/s13045-025-01683-5
44. Kaczmarek M, Poznańska J, Fechner F, Michalska N, Paszkowska S, Napierała A, Mackiewicz A. Cancer Vaccine Therapeutics: Limitations and Effectiveness-A Literature Review. *Cells*. 2023 Aug 28;12(17):2159. doi: 10.3390/cells1217215
45. Schirmacher V. Cancer Vaccines and Oncolytic Viruses Exert Profoundly Lower Side Effects in Cancer Patients than Other Systemic Therapies: A Comparative Analysis. *Biomedicines*. 2020 Mar 16;8(3):61. doi: 10.3390/biomedicines8030061

GLIOBLASTOMA – AKTUALNE LECZENIE, ROKOWANIE I PERSPEKTYWY W LECZENIU GLEJAKA

Aleksandra Skowronek, Zofia Graca, Jakub Kołodziej

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

Abstrakt: Glejaki to grupa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, wywodzących się z komórek glejowych. Stanowi ona 80% wszystkich pierwotnych złośliwych nowotworów OUN. W dobie aktualnej wiedzy i możliwości terapeutycznych postawienie takiej diagnozy wiąże się z bardzo trudnym rokowaniem dla pacjenta, gdzie średni czas jego przeżycia skraca się do 15 miesięcy. Po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, w zależności od stopnia zróżnicowania glejaka wprowadza się leczenie operacyjne, radio- i chemioterapię w różnym połączeniu, co jednak dalej nie gwarantuje znacznego wydłużenia czasu przeżycia. Dlatego tak istotne dla pacjentów z glejakiem staje się szukanie innych rozwiązań dających nadzieję na poprawę rokowania. Niniejsza praca ma na celu przybliżyć dotychczasowy stan wiedzy i leczenia glejaków a także wyjaśnić jakie są najbliższe perspektywy i ograniczenia nowych terapii.

Słowa kluczowe: CAR T-EGFrvIII, glejak, leczenie glejaków, nowotwory OUN, szczepionki dendrytyczne

Abstract: Gliomas are a group of central nervous system (CNS) tumors that originate from glial cells. They account for 80% of all primary malignant CNS tumors. Given current knowledge and available therapeutic options, receiving such a diagnosis is associated with a very poor prognosis for the patient, with a median survival time reduced to 15 months. After completing full diagnostics, depending on the glioma's level of differentiation, treatment usually involves surgery, radiotherapy, and chemotherapy in various combinations, which still does not guarantee a significant extension of survival time. Therefore, it becomes crucial for these patients to explore alternative solutions that offer hope for improved prognosis. The aim of this work is to provide an overview of the current state of knowledge and treatment of gliomas, as well as to elucidate the near-term perspectives and limitations of emerging therapies.

Keywords: CAR T-EGFrvIII, glioblastoma, treatment of gliomas, CNS tumors, dendritic vaccines

WSTĘP

W Polsce grupa obejmująca pierwotne nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego stanowi niecałe 2% częstotliwości zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych. Pośród nowotworów złośliwych OUN nadal najliczniejsze pozostają glejaki (80%) [1]. Do klasyfikacji nowotworów OUN wykorzystujemy skalę opracowaną przez WHO (ang. *World Health Organization*), która stale jest aktualizowana. Pierwsza wersja, utworzona już w 1979 roku zaproponowała podział nowotworów na cztery grupy, ze względu na ich stopień złośliwości, gdzie I stopień stanowią nowotwory łagodne a IV - najbardziej złośliwe [Tab 1.]. Jest to nadal aktualne podejście, jednakże nieco udoskonalone. Obecnie w klasyfikowaniu nowotworów OUN wykorzystuje się nie tylko metody histologiczne ale - z powodu szybko rozwijającej się wiedzy w tym zakresie - również molekularne.

Tabela 1. Pierwszy podział nowotworów OUN przez WHO ze względu na stopień zróżnicowania (obecnie według klasyfikacji WHO z 2021 roku używa się cyfr arabskich).

Stopień	Stopień różnicowania
I	nowotwory o niskim potencjale proliferacyjnym, możliwe do leczenia chirurgicznego
II	zmiany wymagające dalszej obserwacji lub leczenia uzupełniającego
III	nowotwory złośliwe wymagające terapii skojarzonej
IV	nowotwory wysoce złośliwe, o bardzo złym rokowaniu

Ponadto w aktualnej edycji klasyfikacji WHO z 2021 roku wprowadzono wiele zmian dotyczących nazewnictwa czy podziału nowotworów złośliwych, m.in. nowy podział nowotworów glejowych na: glejowe, glejowo-neuronalne i neuronalne, które zostały sklasyfikowane razem w osobnej grupie i podzielone na sześć kategorii:

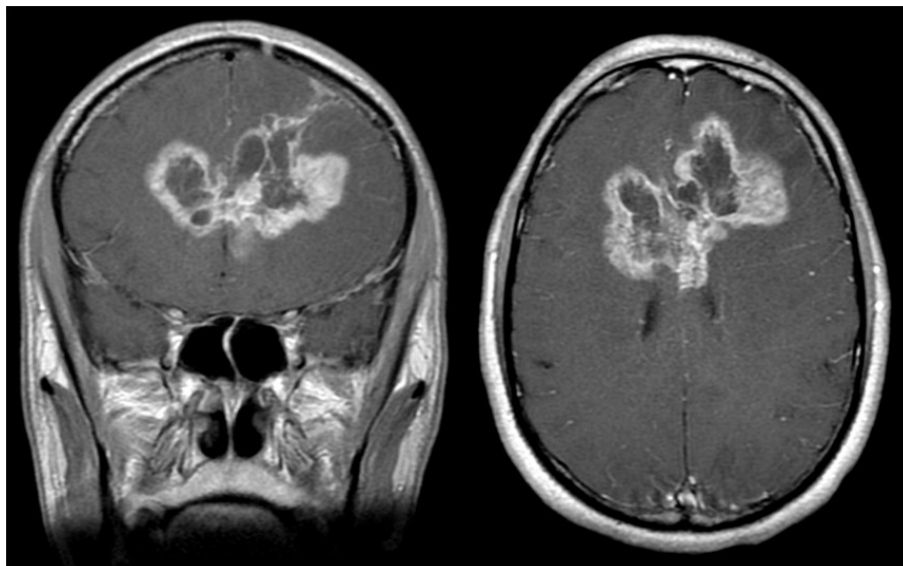
1. glejaki rozlane typu dorosłego,
2. glejaki rozlane typu pediatrycznego o niskim stopniu złośliwości,
3. glejaki rozlane typu pediatrycznego o wysokim stopniu złośliwości,
4. glejaki astrocytarne o ograniczonym wzroście,
5. guzy glejowo-neuronalne i neuronalne,
6. inne nowotwory glejowe. [2,3]

Najbardziej agresywnym, pierwotnym nowotworem OUN jest glijak (w starej nomenklaturze glijak wielopostaciowy), (ang. *Glioblastoma*, *GBM*),

charakteryzujący się bardzo szybkim rozrostem i naciekaniem. Tak jak pozostałe glejaki wywodzi się z komórek astrocytarnych. Etiologia nie jest do końca poznana, większość przypadków wykazuje losowość występowania, bez predyspozycji genetycznych. Do czynników sprzyjających zachorowaniu zaliczamy płeć męską, narażenie na promieniowanie jonizujące oraz wiek - częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Mediana przeżycia wynosi 15 miesięcy. Według najnowszej klasyfikacji WHO z 2021 roku glejak określany jest jako Glioblastoma, IDH-wildtype, stopień 4 [4, 5]. Czynnikiem predysponującym do postawienia zbyt późnej diagnozy jest brak lub skąpe objawy zgłaszane przez pacjentów. Można je podzielić na ogólne (związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego) oraz ogniskowe (spowodowane bezpośrednim uszkodzeniem tkanki przez masę guza). W związku z tym wśród objawów ogólnych wymienia się: bóle głowy, szczególnie rano, towarzyszące im nudności czy wymioty oraz zaburzenia widzenia, koncentracji czy pierwotnie uogólnione napady padaczkowe. Objawy ogniskowe z kolei będą obejmowały zaburzenia czucia, niedowłady, objawy mózdkowe a także te związane z uszkodzeniem nerwów czaszkowych. Wszystkie te elementy tworzą bardzo niecharakterystyczny obraz choroby prowadzący często do postawienia bardzo późnej już diagnozy [1].

DIAGNOSTYKA I AKTUALNE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE GLEJAKA

W przypadku podejrzenia pierwotnej zmiany zmiany rozrostowej wykonuje się neuroobrazowanie, które jest kluczowym elementem nie tylko do postawienia diagnozy, ale również w celu dobrania odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Złotym standardem jest rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), dzięki któremu możemy nie tylko uwidocznić zmianę, ale także ocenić jej rozległość i dokładną lokalizację, dzięki m.in. mapowaniu kory mózgowej oraz dróg istoty białej, co jest pomocne szczególnie przy planowaniu leczenia operacyjnego, biopsji czy dobraniu odpowiedniej radioterapii. Ponadto wykorzystywana jest również pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET), która jest użytecznym elementem pomocniczym w postawieniu rozpoznania - wykorzystuje 18-fluorodeoksyglukozę, która wykazuje dodatni sygnał w aktywnych metabolicznie komórkach nowotworu [1,6,7].



Rycina 1. Obrazowanie MRI - uwidoczniona duża, niejednorodna masa, która przekracza ciało modzelowate i zajmuje oba płaty czołowe.

[Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 2589]

W szczególnych przypadkach, w których występują przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego (MRI) lub w sytuacjach nagłych alternatywnie stosuje się także tomografię komputerową (ang. *Computed Tomography*, CT), jednakże nie jest ona wystarczająco czuła.

Obraz zmiany rozrostowej w MRI jest bardzo często typowy dla glejaka, jednak według aktualnych wytycznych WHO z 2021 roku postawienie rozpoznania powinno opierać się na badaniu histopatologicznym i genetycznym, gdzie uwidocznione powinny zostać takie cechy jak: proliferacja mikronaczyniowa, martwica, mutacja promotora genu TERT, amplifikacja genu EGFR, lub zmiany liczby kopii chromosomów $+7/-10$ [2]. W glejakach swoją nadmierną aktywność wykazuje TERT, czyli odwrotna transkryptaza telomerazy (ang. *telomerase reverse transcriptase*), odpowiedzialna za utrzymanie odpowiedniej aktywności i długości telomerów. Nawracające mutacje w obrębie promotora genu TERT (bardzo charakterystyczne dla glejaka) przyczyniają się do jej zwiększonej ekspresji co daje komórkom nowotworowym zdolność do nieograniczonego podziału - typowo dla komórek nowotworów złośliwych [6]. Jednocześnie amplifikacja genu EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*) jest również bardzo charakterystycznym procesem w glioblastomie. EGFR odgrywa

kluczową rolę w regulacji proliferacji komórek a zatem jego zwiększona ilość będzie prowadzić do nadmiernej aktywności szlaku sygnałowego, który stymuluje wzrost i przeżycie komórek [8,9].

Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne u pacjentów z rozpoznaniem bądź podejrzeniem glejaka obejmują biopsję, resekcję subtotalną lub makroskopową resekcję całkowitą [5]. U pacjentów, u których jest możliwe przeprowadzenie maksymalnie bezpiecznej resekcji zmiany nowotworowej taka operacja daje szansę na wydłużenie maksymalnego czasu przeżycia. Niestety żadna z alternatyw chirurgicznych nie gwarantuje całkowitej remisji [10]. Celem leczenia operacyjnego jest m.in. postawienie rozpoznania histopatologicznego dzięki materiałowi biopsyjnemu, zmniejszenie objawów wywołujących ucisk masą nowotworu przy pełnej minimalizacji pooperacyjnych deficytów neurologicznych oraz oczywiście resekcja jak największej części guza aby zwiększyć skuteczność terapii adiuwantowej [5,10]. W swoim rozwoju glejak ma tendencję do szerzenia się wzdłuż istoty białej, często zajmując obszary funkcjonalnie istotne co jest przeciwwskazaniem do całkowitej lub wskazaniem jedynie do częściowej resekcji guza. Przykładem jest widoczny w MRI glejak naciekający na ciało modelowate - tak zwany glejak motyli (ang. *butterfly glioblastoma*, *bGBM*). Taka sytuacja zawsze wiąże się z gorszym rokowaniem [11]. Leczenie glejaków nie klasyfikujących się do całkowitej resekcji obejmuje biopsję z leczeniem uzupełniającym lub biopsję z leczeniem paliatywnym.

Radioterapia

Radioterapia stanowi jeden z filarów obecnego leczenia glejaka od prawie 50 lat. Ma udowodnione działanie wydłużające czas przeżycia. Jej celem jest dokładniejsza kontrola miejscowa a także opóźnienie pogorszeń neurologicznych. Stosowana w ciągu 3–5 tygodni po zabiegu chirurgicznym, zazwyczaj podawana w dawce całkowitej 50–60 Gy. [12]. Może pełnić rolę leczenia podstawowego lub uzupełniającego z chemioterapią. Pierwszym etapem przy planowaniu terapii jest wykonanie specjalnych termoplastycznych masek, dopasowanych do kształtu głowy pacjenta, aby przy każdym naświetlaniu oznaczony obszar i ułożenie pacjenta pozostawały bez zmian (ryc 2.). U chorych poniżej 70. roku życia w stanie ogólnym dobrym, radioterapia trwa 6 tygodni z równoczesnym podaniem chemioterapii (temozolomid) po czym następuje 6 miesięcy kontynuacji tym samym

chemioterapeutykiem. U pacjentów wrażliwych na temozolomid (obecność metylacji promotora MGMT- o nim poniżej) takie połączenie wydłuża 2-letnie przeżycie dwukrotnie w porównaniu do stosowania samej radioterapii. U powyżej 70. roku życia lub w gorszym stanie ogólnym można rozważyć leczenie jedno- i dwuskładnikowe, które zazwyczaj jest lepiej tolerowane [13,14].

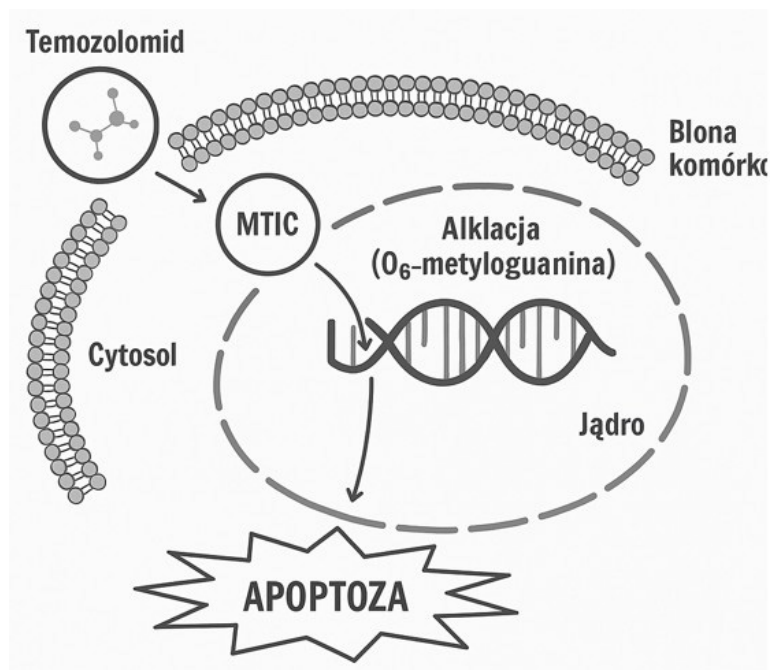


Rycina 2. Termoplastyczna maska do radioterapii [opracowanie własne].

Niestety radioterapia również wiąże się z efektami ubocznymi zarówno wczesnymi, jak i późnymi - chociaż ze względu na stosunkowo krótki czas przeżycia u pacjentów z glejakiem te drugie są rzadko obserwowane. Wśród tych dolegliwości można znaleźć wypadanie włosów, bóle i zawroty głowy czy nudności i wymioty. Jednak występowanie skutków ubocznych z reguły nie predysponuje do zaprzestania naświetlania.

Chemioterapia

W pierwszym rzucie leczenia wykorzystywany jest temozolomid, należący do grupy alkilujących środków przeciwnowotworowych, który w organizmie pacjenta ulega hydrolizie do swojego aktywnego metabolitu - MTIC (ang. *5-(3-methyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide*), odpowiedzialnego za metylację DNA. Kluczowym punktem metylacji jest pozycja O6-guaniny, ponieważ prowadzi do błędnego parowania zasad i aktywowania systemu MMR (ang. *Mismatch Repair*). Cały proces powoduje m.in. zatrzymanie cyklu komórkowego i aktywację szlaku apoptozy komórek nowotworowych (Ryc.3). U pacjentów, u których występuje aktywny enzym MGMT (ang. *methylated-DNA-protein-cysteine methyltransferase*) skuteczność temozolomidu nie jest potwierdzona. MGMT przenosi grupę metylową z O6 guaniny na własną cysteinę, zapobiegając tym samym aktywacji MMR. Zarówno u tych pacjentów, jak i tych, u których brak systemu MMR - leczenie temozolomidem nie jest skuteczne. Z kolei u osób z metylacją promotora genu MGMT jego obecność może stać się czynnikiem predykcyjnym do odniesienia korzyści z takiego leczenia [15]. Pierwszą linią leczenia jest tzw. Protokół Struppa, który opiera się na podawaniu temozolomidu w terapii skojarzonej z radioterapią a następnie kontynuowanie leczenia adiuwantowego samym temozolomidem [16]. W przypadku progresji po leczeniu I linii rozpoczyna się II linię, na którą składa się Bewacyzumab czy Lomustyna. Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF). Lomustyna jest lekiem należącym do grupy leków alkilujących i może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z Bewacyzumabem [18]. Potwierdzono skuteczność temozolomidem w protokole Struppa i wydłużenie średniego czasu przeżycia o 2,5 miesiąca [16]. Pomimo widocznej poprawy, efekt jest wciąż niewystarczający.



Rycina 3. Mechanizm działania temozolomidu [opracowanie własne]

PERSPEKTYWY

W zależności od przyjętej strategii mediana przeżycia- OS (*ang. Overall Survival*) u pacjentów z glejakiem się zmienia (tab.2).

Tabela 2. Porównanie mediany przeżycia (OS) w zależności od rodzaju leczenia GBM [18,19,20,21,22,23,24]

Rodzaj leczenia	Mediana przeżycia (OS)	Uwagi
Brak leczenia	3–4 miesiące	Szybka progresja choroby
Sama chirurgia (resekcja guza)	Około 5–6 miesięcy	Tymczasowe złagodzenie objawów
Chirurgia + radioterapia	Około 9–10 miesięcy	Zwiększenie przeżycia w porównaniu do samej chirurgii
Chirurgia + radioterapia + temozolomid (Stupp protocol)	14–16 miesięcy	Standard leczenia od 2005 roku

Pacjenci z metylacją promotora MGMT + Stupp protocol	Około 20–24 miesiące	Lepsza odpowiedź na temozolomid
Reoperacja lub radioterapia przy nawrocie	Dodatkowe 6–12 miesięcy	Uzależnione od kwalifikacji pacjenta
Terapie eksperymentalne (np. szczepionki, immunoterapia)	Potencjalnie >24 miesięcy	Dane w trakcie badań klinicznych

W rozpoznaniu glejaka wydłużenie OS i zmniejszenie skutków ubocznych samej choroby jest głównym celem nowych, obiecujących terapii.

Szczepionki dendrytyczne

Budowa i sposób podania

Komórki dendrytyczne (ang. *Dendritic Cells*, DC) są wyspecjalizowanymi komórkami prezentującymi antygen (ang. *Antigen Presenting Cells*, APCs) biorącymi bezpośredni udział w aktywowaniu odpowiedzi immunologicznej. Częściami pobudzającymi ich proliferację są GM-CSF (ang. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów), Flt3- ligand (ang. *Fms-related tyrosine kinase 3 ligand*), TNF- α (ang. *Tumor Necrosis Factor*, czynnik martwicy nowotworów) oraz SCF (ang. *Stem Cell Factor*) i IL-4. Do cząsteczek hamujących ich aktywność zaliczamy IL-10 [25]. Ze względu na morfologię komórek dendrytycznych można je podzielić na 3 ważne grupy:

1. Mieloidalne komórki dendrytyczne (MDC) z ekspresją antygenów: CD11c+, CD123^{dim}, CD1c+, CD141+, z silną ekspresją antygenów HLA-DR; znajdujące się w różnych tkankach organizmu
2. Plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (PDC), z ekspresją antygenów: CD11c-, CD123^{bright}, CD303+, CD304+; mogące aktywować odpowiedź antywirusową i antynowotworową
3. Grudkowe komórki dendrytyczne (FDC), znajdujące się w grudkach chłonnych węzłów limfatycznych i śledziony, pobudzające interakcjach między komórkami i ich proliferację [26].

Szczepionki dendrytyczne należą do ramienia czynnej immunoterapii, której celem jest aktywowanie odpowiedzi immunologicznej pacjenta przeciwko antygenom nowotworu [25].

Rodzaje komórek dendrytycznych pozyskiwanych od pacjenta to: monocyty lub hematopoetyczne komórki progenitorowe CD34+ pobrane drogą leukaferozy - in vitro różnicowane do komórek dendrytycznych przy pomocy GM-CSF i TNF- α , a także bezpośrednia izolacja komórek dendrytycznych z produktu leukaferozy poprzez wirowanie [27]. Pobrane komórki dojrzewają w sztucznej hodowli, gdzie po pewnym czasie podaje się do ich wnętrza odpowiedni antygen powodując tym samym ich immunizację. Drogi podania gotowej szczepionki to: śródskórną, podskórną, dożylną lub bezpośrednio do węzłów chłonnych pacjenta objętych nowotworem [28].

Aktualne wyniki i ograniczenia szczepionek

Najnowsze badania nad szczepionką DCVax-L, ICT-107 czy a-type-1 wykazały obiecujące wyniki, dając nadzieję pacjentom cierpiącym na glejaka. Wiele badań wskazuje na potencjalne wydłużenie OS czy przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-free survival*, PFS) jednakże pozostaje dalej wiele wyzwań, które mogą ograniczać skuteczność tej terapii. Analizowana przez Lidię Gatto i wsp. III faza badań klinicznych nad szczepionką DCVax-L opisuje wzrost OS do 23,1 miesiąca a u pacjentów z metylacją promotora MGMT aż do 34,7 miesiąca. Dodatkowo trzyletnie przeżycie osiągnęło 25,4% uczestników [29]. Szczepionka ICT-107 oparta na sześciu antygenach związanych z GBM (m.in. HER2, TRP-1, AIM-2) w II fazie badań wykazała wydłużenie PFS u pacjentów z metylacją MGMT do 17 miesięcy (grupa kontrolna 11 miesięcy) jednakże bez wydłużenia OS. Przy szczepionce a-type-1, która posiada wysokie powinowactwo do aktywacji limfocytów CD8+ skuteczność kliniczna okazała się ograniczona przez heterogenność nowotworu. Głównymi wyzwaniami terapii szczepionkami dendrytycznymi w GBM jest immunosupresyjne mikrośrodowisko samego glejaka, ekspresja punktów kontrolnych (ang. *checkpoint molecules*) i obecność bariery krew-mózg, która jest ograniczeniem w wielu terapii wszystkich nowotworów OUN [30,31].

Terapie kombinowane

(temozolomid+pembrolizumab+radioterapia-TTFields)

II faza badania 2-THE-TOP (NCT03405792) sugeruje, że takie połączenie- temozolomidu, pembrolizumabu (przeciwciało anty-PD-1) oraz terapii TTFields (opierającej się na zmiennych polach elektrycznych o małej i średniej

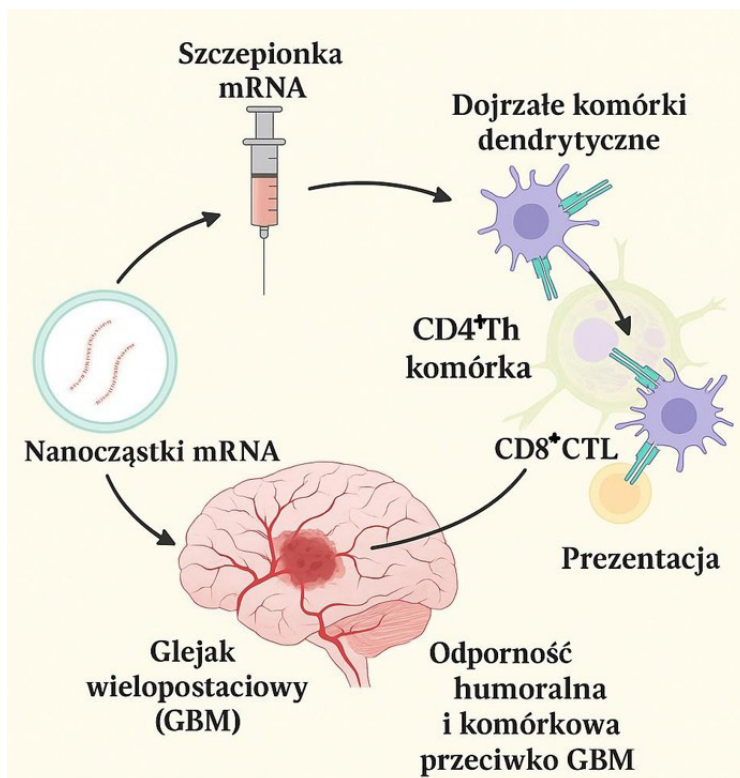
częstotliwości) sugeruje korzyści kliniczne u pacjentów z nowo rozpoznanym GBM. Mediana PFS u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną wynosiła 12 miesięcy (grupa kontrolna 5,8 miesiąca) a mediana OS 24,8 miesiąca (grupa kontrolna 14,6 miesiąca). Samo badanie zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie osobników co może wpływać na interpretację skuteczności terapii i tym samym wymaga ponownych, randomizowanych badań kontrolnych na większej liczbie pacjentów [32].

Szczepionki mRNA

Budowa i sposób podania oraz ich ograniczenia

Mechanizm działania szczepionki polega na wcześniejszym przygotowaniu cząsteczki mRNA, w której zakodowane zostały antygeny związane z nowotworem (ang. *Tumor-Associated Antigens*, TAA) lub neoantygeny. Gotowe cząsteczki wprowadza się do organizmu pacjenta, gdzie ulegają one translacji a następnie prezentacji na powierzchni komórek gospodarza, co aktywuje odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym. Najczęściej w tym procesie wykorzystywane są DC, które w odróżnieniu od szczepionek dendrytycznych ulegają immunizacji w organizmie pacjenta po podaniu cząsteczki mRNA. Antygeny są prezentowane w kontekście cząsteczek MHC klasy I i II, co prowadzi do aktywacji limfocytów T CD8+ i CD4+ (Ryc.4) [33, 34, 35].

Droga podania cząsteczek mRNA ma również ogromne znaczenie w skuteczności całej terapii. Jest wiele etapów, które mogłyby stanowić ograniczenie dla dotarcia samej cząsteczki do miejsca docelowego - tkankowe, zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe bariery a także unikanie nukleaz, które bezpośrednio mogłyby zniszczyć mRNA lub zmniejszyć potrzebne do wywołania efektu ich stężenie [32]. Zatem projektowanie cząsteczek ma bardzo kluczowe znaczenie - oprócz regionów kodujących antygen, zawiera ona także regiony nieulegające translacji i ogon poli(A), stanowiący ochronę przed degradacją. Aby mRNA mogło bezpiecznie dotrzeć do wnętrza komórki obecnie łączy się go z nanocząsteczką lipidową (ang. *Lipid Nanoparticles*, LNP), która bardzo ułatwia przedostanie się przez błonę komórkową. Kolejną przeszkodą, jaką może napotkać cząsteczka mRNA jest bariera krew-mózg (ang. *Blood-Brain Barrier*, BBB), która stanowi wyzwanie we wszystkich rodzajach terapii OUN. Na razie trwają dalsze badania dotyczące uzupełnienia budowy cząsteczki mRNA aby pokonać te niedogodności i zwiększyć skuteczność leczenia [36, 37].



Rycina 4. Mechanizm działania szczepionki mRNA [33].

Rezultaty i perspektywy

Badanie NCT00846456 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej na komórkach dendrytycznych (DC) skierowanej przeciwko komórkom macierzystym nowotworu (CSCs) w GBM. Zakończone badanie dowiodło, że terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów, a niektóre osoby wykazały odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom nowotworowym [38]. Jednakże, tak jak większość pozostałych badań klinicznych dotyczących szczepionek mRNA prowadzone są na ograniczonej liczbie osobników, często bez grup kontrolnych co utrudnia ocenę skuteczności leczenia. Dodatkowo tak jak w większości opcji leczenia glejaka przeszkodą jest heterogeniczność guza oraz immunosupresyjne środowisko. Mimo tego wielu autorów podkreśla, że znaczne postępy w rozumieniu mechanizmu działania samych szczepionek mamy nadzieję na opracowanie coraz to dokładniejszych i tym samym skuteczniejszych form tej terapii [33]. Potrzebne jest przeprowadzenie większej ilości badań aby zgłębić ten temat.

PODSUMOWANIE

W dalszym ciągu u osób z nowo rozpoznanym glejakiem mediana średniego czasu przeżycia waha się od około półtorej roku do dwóch lat co nie jest satysfakcjonującym rezultatem. Pacjenci muszą przejść przez cały proces diagnostyczny, leczenia operacyjnego (jeśli jest ono możliwe) oraz radio- i chemioterapię powiązanymi z ciężkimi skutkami ubocznymi. W ostatnich latach rozwinęło się wiele nowych możliwości, jednak dalej pozostają one na etapie badań eksperymentalnych. Zarówno szczepionki dendrytyczne, jak i szczepionki mRNA dają nadzieję na wydłużenie życia tych pacjentów. Niestety specyfika tego nowotworu wcale nie ułatwia uzyskiwaniu postępów, dlatego tak ważne jest przeprowadzenie dalszych badań nie tylko nad mechanizmem samych szczepionek, ale także nad bezpieczeństwem i skutecznością na większych grupach pacjentów.

REFERENCJE

1. Onkologia podręcznik dla studentów i lekarzy Radzisław Kordek, Jacek Jassem. 5; 2019.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
3. Sejda A, Grajkowska W, Trubicka J, et al. WHO CNS5 2021 classification of gliomas: a practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation. *Folia Neuropathol.* 2022;60(2):137-152. doi:10.5114/fn.2022.118183
4. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2412. Published 2022 May 13. doi:10.3390/cancers14102412
5. Cohen-Gadol AA, Spencer DD. Glioblastoma Multiforme. *Medscape.* Updated August 10, 2023. Accessed April 13, 2025. <https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>
6. Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. *Cancer Lett.* 2016;375(2):263-273. doi:10.1016/j.canlet.2016.01.024

7. Chung C, Metser U, Ménard C. Advances in magnetic resonance imaging and positron emission tomography imaging for grading and molecular characterization of glioma. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(3):164-171. doi:10.1016/j.semradonc.2015.02.002
8. Jiang T, Nam D-H, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. *Cancer Lett.* 2021;499:60-72. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.050
9. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805-810. doi:10.1007/s00401-018-1913-0
10. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [published correction appears in *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 May;19(5):357-358. doi: 10.1038/s41571-022-00623-3.]. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
11. Opoku-Darko M, Amuah JE, Kelly JJP. Surgical resection of anterior and posterior butterfly glioblastoma. *World Neurosurg.* 2018;110:e612-e620. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.059
12. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn J-C, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000520. doi:10.1136/esmoopen-2019-000520
13. Lerner A, Palmer K, Campion T, et al. Gliomas in adults: Guidance on investigations, diagnosis, treatment and surveillance. *Clin Med (Lond).* 2024;24(5):100240. doi:10.1016/j.clinme.2024.100240
14. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):1871-1874.
15. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331

16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
17. Dirven L, Machingura A, van den Bent MJ, et al. Health-related quality of life in patients with progressive glioblastoma treated with combined bevacizumab and lomustine versus lomustine only: Secondary outcome of the randomized phase III EORTC 26101 study. *Neuro-Oncol Pract.* 2025;12(2):209-218. doi:10.1093/nop/npae091.
18. Galuba A. Aspekty leczenia pacjentów w starszym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego. *Letters Oncol Sci.* 2018;15(3):88-94. doi:10.21641/los.15.3.76.
19. Galuba A. Aspekty leczenia pacjentów w starszym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego. *Letters Oncol Sci.* 2018;15(3):88-94. doi:10.21641/los.15.3.76.
20. Bigos E, Spych M, Masłowski M, Gottwald L, Fijuth J. Glioblastoma – the topical problem. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine.* 2014;6(1):7-13.
21. Klonowicz M, Spych M, Fijuth J. Pooperacyjna radiochemioterapia — nowy standard w leczeniu glejaka wielopostaciowego? *Onkol Prak Clin.* 2007;3(1)
22. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer.* 2003;88(7):1004-1011. doi:10.1038/sj.bjc.6600827
23. Nawrocki S, Cieślak E. Postępy w leczeniu nawrotów złośliwych glejaków mózgu. *Współcz Onkol.* 2006;10(7):334-339.
24. Xu LW, Chow KK, Lim M, Li G. Current vaccine trials in glioblastoma: a review. *J Immunol Res.* 2014;2014:796856. doi:10.1155/2014/796856
25. Podstawka U, Kopeć-Szłęczak J. Komórki dendrytyczne, ich właściwości i pozyskiwanie do zastosowania w immunoterapii nowotworów. *Post Nauk Med.* 2008;8:541-546.

26. Dakic A, Wu L. Hemopoietic precursors and development of dendritic cell populations. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(9):1469-1475. doi:10.3109/10428190309178766
27. O'Neill DW, Adams S, Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. *Blood*. 2004;104(8):2235-2246. doi:10.1182/blood-2003-12-4392
28. Kawakami Y, Fujita T, Kudo C, et al. Dendritic cell based personalized immunotherapy based on cancer antigen research. *Front Biosci*. 2008;13:1952-1958. Published 2008 Jan 1. doi:10.2741/2814
29. Gatto L, Di Nunno V, Tosoni A, Bartolini S, Ranieri L, Franceschi E. DCVax-L Vaccination in Patients with Glioblastoma: Real Promise or Negative Trial? The Debate Is Open. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3251. Published 2023 Jun 20. doi:10.3390/cancers15123251
30. Alkayyal AA, Mahmoud AB. A 5-Year Update on the Clinical Development of Cancer Cell-Based Vaccines for Glioblastoma Multiforme. *Pharmaceutics (Basel)*. 2025;18(3):376. Published 2025 Mar 6. doi:10.3390/ph18030376
31. Neth BJ, Webb MJ, Parney IF, Sener UT. The Current Status, Challenges, and Future Potential of Therapeutic Vaccination in Glioblastoma. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1134. Published 2023 Apr 3. doi:10.3390/pharmaceutics15041134
32. Pelosci A. Temozolomide/pembrolizumab plus TTFields leads to tumor control in newly diagnosed glioblastoma. *OncLive*. November 11, 2024. Accessed April 13, 2025. [https://www.onclive.com/view/temozolomide-pembrolizumab-plus-ttfields-leads-to-tumor-control-in-newly-diagnosed-glioblastoma​;contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](https://www.onclive.com/view/temozolomide-pembrolizumab-plus-ttfields-leads-to-tumor-control-in-newly-diagnosed-glioblastoma​;contentReference[oaicite:0]{index=0})
33. Karimi-Sani I, Molavi Z, Naderi S, et al. Personalized mRNA vaccines in glioblastoma therapy: from rational design to clinical trials. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):601. Published 2024 Oct 4. doi:10.1186/s12951-024-02882-x
34. Strika Z, Petković K, Likić R. Effectiveness and Safety of mRNA Vaccines in the Therapy of Glioblastoma. *J Pers Med*. 2024;14(9):993. Published 2024 Sep 19. doi:10.3390/jpm14090993

35. Andrew Awuah W, Shah MH, Tan JK, et al. Immunotherapeutic advances in glioma management: The rise of vaccine-based approaches. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(9):e70013. doi:10.1111/cns.70013
36. Fan CH, Liu HL, Ting CY, et al. Submicron-bubble-enhanced focused ultrasound for blood-brain barrier disruption and improved CNS drug delivery. *PLoS One.* 2014;9(5):e96327. Published 2014 May 2. doi:10.1371/journal.pone.0096327
37. Fan CH, Ting CY, Chang YC, Wei KC, Liu HL, Yeh CK. Drug-loaded bubbles with matched focused ultrasound excitation for concurrent blood-brain barrier opening and brain-tumor drug delivery. *Acta Biomater.* 2015;15:89-101. doi:10.1016/j.actbio.2014.12.026
38. ClinicalTrials.gov. Safe Study of Dendritic Cell (DC) Based Therapy Targeting Tumor Stem Cells in Glioblastoma. Accessed April 13, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00846456>

WYBRANE INNOWACJE W TERAPII GLEJAKÓW

Maciej Baron¹, Andrzej Skrzypiec²,
Bartosz Bula², Maciej Czwakiel², Marcin Fyrla²

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

Abstrakt: Glejaki to heterogenna grupa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, stanowiąca obecnie poważne wyzwanie kliniczne. Szacuje się, że zachorowalność na guzy mózgu w Polsce wynosi od 7 do 8 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Z uwagi na ich agresywny przebieg oraz ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, glejaki są przedmiotem intensywnych badań naukowych. Poszukuje się nowych biomarkerów, które mogłyby usprawnić diagnostykę, a także innowacyjnych strategii terapeutycznych, zdolnych zastąpić lub uzupełnić dotychczasowe, niewystarczające podejścia. Niniejszy przegląd ma na celu podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącej patogenezy, diagnostyki oraz leczenia glejaków.

Słowa kluczowe: Glejak mózgu, Glejak wielopostaciowy, Immunoterapia, onkologia

Abstract: Gliomas are a heterogeneous group of central nervous system tumors that currently represent a significant clinical challenge. It is estimated that the incidence of brain tumors in Poland ranges from 7 to 8 cases per 100,000 inhabitants per year. Due to their aggressive course and the limited effectiveness of available treatments, gliomas are the subject of intensive scientific research. Efforts are being made to identify new biomarkers that could improve the diagnostic process, as well as to develop innovative therapeutic strategies capable of replacing or complementing current, insufficient approaches. This review aims to summarize the current state of knowledge regarding the pathogenesis, diagnosis, and treatment of gliomas.

Key Words: Glioma, Glioblastoma, Immunotherapy, oncology

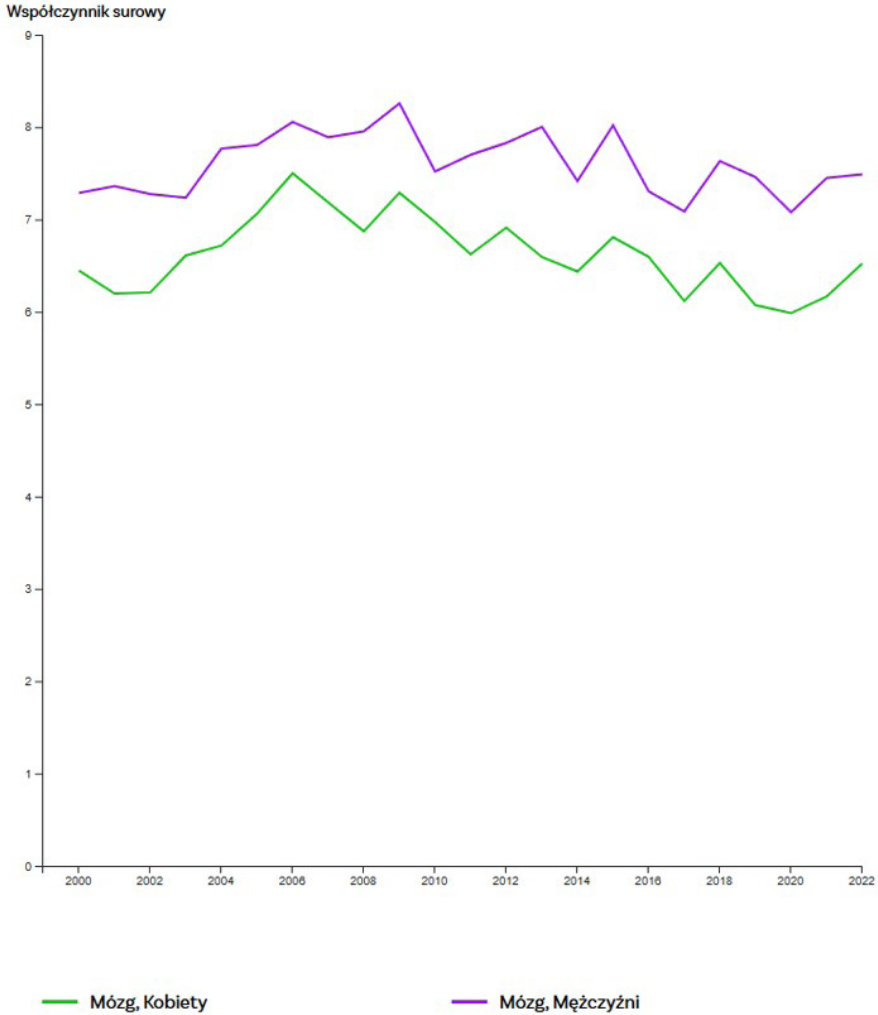
WSTĘP

Glejaki to heterogenna grupa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego o zróżnicowanych cechach klinicznych i biologicznych. Szacuje się, że nowotwory te stanowią 30-40% wszystkich pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych, przy czym około połowę z nich stanowi niezwykle agresywny glejak wielopostaciowy. Ponadto, według danych krajowego rejestru nowotworów średnia zachorowań na nowotwory mózgu w Polsce waha się pomiędzy 7 a 8 na 100 000 mieszkańców (wykres 1) [1].

Najnowsze wydanie klasyfikacji nowotworów OUN według WHO (ang. *World Health Organization*) z 2021 wyróżnia znaczną ilość typów nowotworów OUN. U dorosłych największe znaczenie kliniczne mają gwiaździaki rozlane [2]. Przytoczona wyżej klasyfikacja WHO dzieli gwiaździaki rozlane dorosłych na 3 zasadnicze grupy: gwiaździaki, skąpodrzewiaki i glejaki wielopostaciowe. Ponadto, WHO dzieli tę grupę nowotworów na 3 zasadnicze stopnie złośliwości (stopień II, III i IV). Histologicznie, guzy niższego stopnia (II i III stopień) cechują się anaplastą komórek oraz zwiększoną aktywnością mitotyczną. Dodatkowo, zmiany trzeciego stopnia odznaczają się również zwiększoną komórkowością oraz obecnością atypii jądrowej, ponadto zauważalne mogą być także nieprawidłowe komórki wielojądrowe. Z kolei guzy IV stopnia odznaczają się, poza zmianami morfologicznymi obecnymi także w guzach III stopnia, martwicą oraz proliferacją naczyń [3].

Warty odnotowania jest fakt, że powszechną mutacją w tej grupie nowotworów jest defekt w genie dehydrogenazy izocytrynianowej 1 i 2 (ang. *isocitrate dehydrogenase – IDH*). Enzym ten odpowiada za konwersję izocytrynianu do α -ketoglutaranu. Ponadto, defekt w genie IDH 1 i 2 może promować powstawanie D-2-hydroksyglutaranu, który może zaburzać mechanizmy epigenetyczne komórek, tym samym prowadząc do przemiany nowotworowej [4].

Etiologia Glejaków tylko w 1-5% ma podłoże rodzinne, większość tych guzów to zmiany sporadyczne [5]. Obecnie jako główne czynniki ryzyka tych nowotworów uznaje się, między innymi narażenie na promieniowanie jonizujące, czy infekcje mózgu (np. CMV) [6, 7]. Co ciekawe liczne badania kliniczne wykazały, że choroby alergiczne takie jak katar sienny, astma, alergie pokarmowe, mogą zauważalnie zredukować prawdopodobieństwo zachorowania na glejaka [8, 9].



Wykres 1. Współczynnik surowy zachorowalności na nowotwory mózgu wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 2000-2022. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów

ROLA KANAŁÓW TRPM W GLEJAKACH

Kanały jonowe TRPM to transbłonowe białka należące do większej rodziny kanałów TRP (ang. *transient receptor potential channels*). Białka te pośredniczą w różnorodnych procesach fizjologicznych jak przykładowo odczuwanie bodźców termicznych [10]. Ponadto, rozwój technik badawczych dowiódł także rolę kanałów TRPM w rozmaitych procesach patologicznych m.in. w patogenezie

glejaków [11, 12]. Przypuszcza się, że podtypy kanałów TRPM7 i TRPM8 mogą wykazywać działanie promujące transformację nowotworową prowadzącą do powstania glejaka. Z kolei kanałom TRPM2 i 3 przypisuje się obecnie działanie antynowotworowe [13].

Najnowsze dowody sugerują, że kanały TRPM2 mogą być aktywowane przez reaktywne formy tlenu, prowadząc do aktywacji szlaków autofagii i apoptozy. Ponadto, wykazano, że wprowadzenie TRPM2 do ludzkich komórek glejaka wielopostaciowego nasila apoptozę tych komórek wywołaną nadtlaniem wodoru. Co więcej, wykazano także, że omawiane kanały mogą nasilać również procesy autofagii w komórkach rakowych [14].

TRPM7 z kolei ulega powszechnej ekspresji w całym organizmie, co więcej, łączony jest także z wieloma zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym w tym z glejakiem [15]. Ponadto, wykazano, że TRPM7 bierze udział w transporcie kanałów chlorkowych CLIC1 (ang. *chloride intracellular channel 1*) do komórek śródbłonna naczyniowego w glejaku i tym samym promuje angiogenezę, ułatwiając rozwój nowotworu [16].

Z patologią TRPM8 wiąże się szeroka gamma chorób takich jak przewlekły kaszel, rak, migreny i zespół jelita drażliwego. Nie dziwi zatem fakt, że ekspresja białka TRPM8 ulega znacznemu wzrostowi w komórkach glejaka wielopostaciowego i jest ściśle związana z proliferacją, migracją i inwazją tego nowotworu [17]. Wykazano, że inhibicja ekspresji kanału TRPM8 spowalnia migrację, chemotaksję i przeżycie klonów komórkowych glejaka wielopostaciowego. Ponadto, zaobserwowano również, że omawiana inhibicja skutkuje także nasileniem procesu apoptozy komórek glejaka [18].

BIOMARKERY W GLEJAKU

TGIF (ang. *TGF- β -induced factor homeobox 2*) to cząsteczka będąca negatywnym regulatorem szlaków sygnałowych komórek, hamująca proces transkrypcji poprzez bezpośrednie wiązanie się z DNA lub poprzez oddziaływanie na szlak sygnałowy TGF- β [19, 20]. Ekspresja TGIF jest związana z rozwojem i progresją rozmaitych nowotworów takich jak rak szyjki macicy czy gruczolakorak płuc [21, 22]. Vincure i wsp. dowiedli, że TGIF promuje migrację i transycję nabłonkowo-mezenchymalną komórek glejaka wielopostaciowego [23]. Inne badanie przeprowadzone przez Zhanga i wsp. wykazało, że poziomy ekspresji TGIF w tkankach glejaków są znacząco podwyższone względem zdrowych tkanek. Ponadto, dowiedli, że ekspresja TGIF koreluje ze stopniem złośliwości

wg WHO i osiąga swój szczyt w glejaku w stopniu G4. Z tego względu TGIF może w przyszłości zostać użytecznym biomarkerem w diagnostyce i określaniu stopnia złośliwości glejaka [24].

Inne doniesienia wskazują, że krążące w płynach ustrojowych RNA (ang. *circulating RNA – circRNA*) mogą regulować szereg procesów biologicznych, takich jak proliferacja komórek, przerzuty i onkogeneza glejaka. Ponadto, niektóre circRNA zostały powiązane z rozmiarem i stopniem złośliwości guza według WHO. Liczne badania dowiodły, że circRNA mogą wykazywać nieprawidłową ekspresję w glejaku w porównaniu do prawidłowej tkanki nerwowej. Przykładem takich cząsteczek mogą być, chociażby circ-CPA4, circ-CDC45 i circ-POSTN, których ekspresja ulega znacznemu wzrostowi w tkankach nowotworowych. Z drugiej strony, inne circRNA takie jak FBXW7 i circ-AKT3 mogą z kolei ulegać zmniejszonej ekspresji w komórkach tego nowotworu. Co więcej Qu i wsp. na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazali, że circ_0079593 można uznać za niezależny czynnik prognostyczny u pacjentów z glejakiem. Stwierdzono, że circ_0079593 ułatwia rozwój glejaka poprzez hamowanie ekspresji antyonkogennych miR-433 i miR-182. Ponadto, dowiedli, że poziom circ_0079593 koreluje z wielkością i gradingiem guza. Jak wcześniej wspomniano, circRNA są silnie związane z kliniczno-patologicznymi cechami glejaka, co więcej, ich zamknięta pierścieniowa struktura chroni je przed działaniem endonukleaz, czyniąc je stabilniejszymi w płynach ustrojowych. Z tych względów, obecnie pokładane są nadzieje, że circRNA mogą w przyszłości stać się wiarygodnymi biomarkerami w diagnostyce glejaków. Ponadto, niektóre doniesienia sugerują również, że część circRNA może mieć nawet potencjał terapeutyczny. Badania przeprowadzone przez Hua i wsp. wykazały podwyższone poziomy circ-CEP128 w glejakach opornych na temozolomid. Co więcej, wyciszenie ekspresji circ-CEP128 skutkowało zahamowaniem proliferacji komórek i poprawiało cytotoksyczne działanie temozolomidu w komórkach omawianego nowotworu [25-27].

IMMUNOTERAPIA GLEJAKA

Zastosowanie immunoterapii w leczeniu nowotworów odnosi się do pobudzenia układu odpornościowego pacjenta w celu efektywniejszego rozpoznawania oraz eliminowania komórek nowotworowych. Istnieje kilka rodzajów immunoterapii stosowanych w leczeniu nowotworów, w tym immunologiczne blokady punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint blockades – ICBs*), adoptywne terapie komórkowe, szczepionki terapeutyczne, terapie OVś (ang. *Oncolytic*

Viruses) itp. [28, 29]. Różne typy immunoterapii są odpowiednie dla różnych nowotworów. Wyróżnia się cztery główne rodzaje immunoterapii w leczeniu glejaka: ICBs, komórkowe terapie CAR-T (ang. *Chimeric antigen receptor T*), szczepionki terapeutyczne oraz terapie OVś [30, 31].

IMMUNOLOGICZNE BLOKADY PUNKTÓW KONTROLNYCH

Immunologiczne punkty kontrolne to cząsteczki powierzchniowe znajdujące się na komórkach odpornościowych, które mogą regulować odporność gospodarza, poprzez wiązanie się z odpowiednimi ligandami lub receptorami na różnych komórkach w tym nowotworowych [32]. ICBs odnosi się przede wszystkim do blokowania immunosupresyjnych punktów kontrolnych układu immunologicznego, takich jak PD-1/PD-L1 i CTLA-4, hamując w ten sposób ich odpowiednie działanie immunosupresyjne i odgrywając działanie przeciwnowotworowe. Ta metoda okazała się skuteczna przy leczeniu wielu nowotworów, jednakże wciąż brak pomyslnych badań klinicznych III fazy oraz pozwolenia na zastosowania ICBs w leczeniu glejaka wielopostaciowego na całym świecie [33, 34]. Mimo to skojarzona terapia ICB z innymi metodami leczenia, takimi jak standardowa chemioradioterapia, terapie ukierunkowane lub inne rodzaje immunoterapii, może odnieść znaczące korzyści terapeutyczne [32].

SZCZEPIONKI TERAPEUTYCZNE

Szczepionki mają długą historię stosowania w leczeniu raka [35, 36]. Wyróżniamy kilka rodzajów szczepionek takich jak peptydowe czy DC (ang. *dendritic cell*), które w przyszłości mogą stać się głównymi strategiami leczenia glejaka [37 - 39]. Ponadto TAA (ang. *tumor-associated antigens*) i TSA (ang. *tumor-specific antigens*) mogą być stosowane jako cele immunologiczne szczepionek w celu stymulowania odporności adaptacyjnej [40].

Szczepionki peptydowe składają się z 8-25 aminokwasów i mają epitopy działające jako cele antygenowe [38]. Ponadto, są one zwykle sprzężone z białkiem nośnikowym w celu zwiększenia immunogenności. Te szczepionki o prostych strukturach są stosunkowo łatwe do wytworzenia i przechowywania oraz mają mniejszą zmienność w porównaniu z innymi szczepionkami [38, 41]. Często zmutowane lub silnie ulegające ekspresji białka lub antygeny w GBM (ang. *glioblastoma multiforme*) obejmują głównie EGFR, EGFRvIII, NF1, PTEN, RB1, IDH1, TP53, z których niektóre są uważane za idealne cele szczepionek

[38, 42]. EGFRvIII to mutacja delecyjna EGFR, którą można wykryć w około 20% GBM [43, 44]. Udowodniono, że EGFRvIII zwiększa wzrost guza i oporność na chemioterapię. Obecnie EGFRvIII jest jednym z najlepiej przebadanych TSA i ważnym celem szczepionek w leczeniu GBM [45]. Przeprowadzono ważne badanie kliniczne fazy III, w którym zastosowano szczepionkę peptydową - rindopepimut, jednak wyniki tego badania nie były satysfakcjonujące. Poza tym, wynik wskazywał również na konieczność stosowania wielopeptydowych szczepionek przeciwko kilku celom by przezwyciężyć heterogeniczność antygenową w GBM [38, 46].

Innym typem badanej szczepionki do stosowania w GBM jest szczepionka DC [47]. Główny mechanizm tych szczepionek opiera się na komórkach dendrytycznych, które pełnią funkcję komórek prezentujących antygen [48]. Gdy komórki odpornościowe, zwłaszcza limfocyty T ulegają aktywacji przez dendrocyty, mogą przekroczyć barierę krew-mózg i przedostać się w obszar guza wywołując działanie przeciwnowotworowe [48, 49]. Uważa się, że komórki dendrytyczne wywołują zarówno wrodzone, jak i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne, aby ułatwić transformację immunologicznie "zimnych" glejaków w immunologicznie "gorące" glejaki [39, 48, 50]. Obecnie około połowa badań II i III fazy z udziałem szczepionek to strategie oparte na komórkach, zwłaszcza szczepionki DC [51]. Wyniki badania III fazy przeprowadzone w 2023 roku z zastosowaniem szczepionek DC dały obiecujący rezultat [52, 53]. Jednak wciąż potrzeba bardziej wiarygodnych badań nad zastosowaniem szczepionek DC w leczeniu GBM

TERAPIA KOMÓRKAMI CAR-T

Terapia komórkami CAR-T jest typowym rodzajem terapii adoptywnej limfocytami T. Omawiane podejście terapeutyczne obejmuje pobieranie komórek T z krwi obwodowej pacjenta, a następnie ich modyfikację, amplifikację i aktywację w celu ekspresji cząsteczek CAR (ang. *chimeric antigen receptor*) na błonach komórkowych. Te genetycznie zmodyfikowane komórki T są następnie podawane pacjentowi w formie zastrzyku, co pozwala na ich ukierunkowanie przeciwko określonym antygenom nowotworowym [54]. Terapia komórkami CAR-T w leczeniu glejaka posiada potencjał, jednakże nie odniosła jeszcze dużego sukcesu. [55]. Zastosowanie terapii komórkami CAR-T w leczeniu GBM pozostaje ograniczone ze względu na barierę krew-mózg, utratę docelowego antygeny, heterogeniczność guza i TME (ang. *tumor microenvironment*) [56].

Chociaż przeprowadzone trzy badania kliniczne fazy I dały pewne nadzieje na leczenie GBM, potrzeba więcej badań klinicznych z udziałem większych grup pacjentów [57 – 59].

TERAPIE WIRUSAMI ONKOLITYCZNYMI

Wirusy OV to genetycznie zmodyfikowane, słabo patogenne wirusy, które wzmacniają działanie przeciwnowotworowe bez uszkodzania prawidłowych komórek [60]. Spośród wszystkich wirusów OV badania nad wirusem opryszczki onkolitycznej są najbardziej rozwinięte w praktyce klinicznej, w tym G47Δ, G207, HSV1716 i rQNestin-34.5 [61]. Istnieją trzy cele modyfikacji genetycznej wirusów OV: 1) usuwanie genów wirulencji w celu poprawy bezpieczeństwa wirusów OV, 2) wzmacnianie tropizmu komórek nowotworowych oraz 3) modyfikowanie wirusów OV różnymi genami terapeutycznymi w celu wzmocnienia działania przeciwnowotworowego [62]. Wirusy OV działają poprzez samoreplikację w komórkach nowotworowych gospodarza, co prowadzi do bezpośredniej lizy tych komórek [60]. Ponadto pomagają aktywować wrodzone i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne poprzez uwalnianie DAMPs (ang. *damage-related molecular patterns*), PAMPs (ang. *viral pathogen-associated molecular patterns*) i TAA w celu poprawy immunosupresyjnego TME [62-65]. Co ciekawe OV mogą selektywnie hamować komórki macierzyste glejaka, co może być istotnym czynnikiem w zwalczaniu oporności na leki, nowotworowej angiogenezy oraz immunosupresyjnych właściwości mikrośrodowiska glejaka [66-68]. W Japonii przeprowadzono badanie fazy II G47Δ dla pacjentów z resztkowym lub nawracającym GBM. Na podstawie ekscytujących wyników, G47Δ uzyskał warunkowe i ograniczone czasowo zatwierdzenie w Japonii dla pacjentów z glejakiem o wyższym stopniu złośliwości [69]. Pozytywne wyniki badania G47Δ w Japonii wskazują na ogromny potencjał terapii OV, jednakże, aby zweryfikować skuteczność tej metody potrzebne są dalsze badania.

PODSUMOWANIE

Glejaki, pomimo dynamicznego rozwoju nauki, wciąż stanowią istotny problem kliniczny. Obecnie standardowe leczenie opiera się na kombinacji technik chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii. Niestety, nawet skojarzenie tych metod często okazuje się niewystarczające, prowadząc jedynie do czasowego zahamowania progresji choroby. Szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy pacjentów

z glejakami o wysokim stopniu złośliwości, zwłaszcza glejakiem wielopostaciowym (GBM), gdzie mediana przeżycia wynosi około 15 miesięcy od postawienia diagnozy - nawet mimo zastosowania intensywnego leczenia. W związku z tym, intensywnie poszukuje się nowych koncepcji terapeutycznych. Choć wiele z nich nie przynosi oczekiwanych rezultatów, niektóre, jak terapia wirusami onkolitycznymi, wydają się obiecujące i mogą dawać nadzieję pacjentom, którzy dotychczas kwalifikowali się jedynie do leczenia paliatywnego.

BIBLIOGRAFIA

1. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R. Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(45):799-808. doi:10.3238/arztebl.2010.0799
2. Lee SC. Diffuse Gliomas for Nonneuropathologists: The New Integrated Molecular Diagnostics. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(7):804-814. doi:10.5858/arpa.2017-0449-RA
3. Sejda A, Grajkowska W, Trubicka J, et al. WHO CNS5 2021 classification of gliomas: a practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation. *Folia Neuropathol.* 2022;60(2):137-152. doi:10.5114/fn.2022.118183
4. Miller JJ. Targeting IDH-Mutant Glioma. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1724-1732. doi:10.1007/s13311-022-01238-3
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [published correction appears in *Acta Neuropathol.* 2007 Nov;114(5):547]. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
6. Barami K. Oncomodulatory mechanisms of human cytomegalovirus in gliomas. *J Clin Neurosci.* 2010;17(7):819-823. doi:10.1016/j.jocn.2009.10.040
7. Smoll NR, Brady Z, Scurrah K, Mathews JD. Exposure to ionizing radiation and brain cancer incidence: The Life Span Study cohort. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:60-65. doi:10.1016/j.canep.2016.03.006

8. Berg-Beckhoff G, Schüz J, Blettner M, et al. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (INTERPHONE study group, Germany). *Eur J Epidemiol.* 2009;24(8):433-440. doi:10.1007/s10654-009-9355-6
9. Wigertz A, Lönn S, Schwartzbaum J, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):941-950. doi:10.1093/aje/kwm203
10. Held K, Voets T, Vriens J. TRPM3 in temperature sensing and beyond. *Temperature (Austin).* 2015;2(2):201-213. Published 2015 Feb 25. doi:10.4161/23328940.2014.988524
11. Wong KK, Banham AH, Yaacob NS, Nur Husna SM. The oncogenic roles of TRPM ion channels in cancer. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14556-14573. doi:10.1002/jcp.28168
12. Santoni G, Maggi F, Morelli MB, Santoni M, Marinelli O. Transient Receptor Potential Cation Channels in Cancer Therapy. *Med Sci (Basel).* 2019;7(12):108. Published 2019 Nov 30. doi:10.3390/medsci7120108
13. Chinigò G, Castel H, Chever O, Gkika D. TRP Channels in Brain Tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:617801. Published 2021 Apr 13. doi:10.3389/fcell.2021.617801
14. Zhao Q, Li J, Ko WH, et al. TRPM2 promotes autophagic degradation in vascular smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):20719. Published 2020 Nov 26. doi:10.1038/s41598-020-77620-y
15. Chen WL, Turlova E, Sun CL, et al. Xylometolol B suppresses glioblastoma cell proliferation and migration in vitro through inhibiting TRPM7-regulated PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways. *Mar Drugs.* 2015;13(4):2505-2525. Published 2015 Apr 22. doi:10.3390/md13042505
16. Thuringer D, Chanteloup G, Winckler P, Garrido C. The vesicular transfer of CLIC1 from glioblastoma to microvascular endothelial cells requires TRPM7. *Oncotarget.* 2018;9(70):33302-33311. Published 2018 Sep 7. doi:10.18632/oncotarget.26048
17. Zalles M, Smith N, Saunders D, et al. A tale of two multi-focal therapies for glioblastoma: An antibody targeting ELTD1 and nitron-based OKN-007. *J Cell Mol Med.* 2022;26(2):570-582. doi:10.1111/jcmm.17133

18. Klumpp D, Frank SC, Klumpp L, et al. TRPM8 is required for survival and radioresistance of glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2017;8(56):95896-95913. Published 2017 Sep 30. doi:10.18632/oncotarget.21436
19. Melhuish TA, Gallo CM, Wotton D. TGIF2 interacts with histone deacetylase 1 and represses transcription. *J Biol Chem*. 2001;276(34):32109-32114. doi:10.1074/jbc.M103377200
20. Zhang W, Zhang L, Dong H, Peng H. TGIF2 is a potential biomarker for diagnosis and prognosis of glioma. *Front Immunol*. 2024;15:1356833. Published 2024 Feb 26. doi:10.3389/fimmu.2024.1356833
21. Jiang J, Wu RH, Zhou HL, et al. TGIF2 promotes cervical cancer metastasis by negatively regulating FCMR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(11):5953-5962. doi:10.26355/eurrev_202006_21488
22. Du R, Shen W, Liu Y, et al. TGIF2 promotes the progression of lung adenocarcinoma by bridging EGFR/RAS/ERK signaling to cancer cell stemness. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:60. Published 2019 Dec 13. doi:10.1038/s41392-019-0098-x
23. Vincure OS, Sharma V, Tabasum S, et al. Polycomb complex mediated epigenetic reprogramming alters TGF- β signaling via a novel EZH2/miR-490/TGIF2 axis thereby inducing migration and EMT potential in glioblastomas. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1254-1269. doi:10.1002/ijc.32360
24. Zhang W, Zhang L, Dong H, Peng H. TGIF2 is a potential biomarker for diagnosis and prognosis of glioma. *Front Immunol*. 2024;15:1356833. Published 2024 Feb 26. doi:10.3389/fimmu.2024.1356833
25. Qu Y, Zhu J, Liu J, Qi L. Circular RNA circ_0079593 indicates a poor prognosis and facilitates cell growth and invasion by sponging miR-182 and miR-433 in glioma. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):18005-18013. doi:10.1002/jcb.29103
26. Sun W, Zhou H, Han X, Hou L, Xue X. Circular RNA: A novel type of biomarker for glioma (Review). *Mol Med Rep*. 2021;24(2):602. doi:10.3892/mmr.2021.12240

27. Hua L, Huang L, Zhang X, Feng H, Shen B. Knockdown of circular RNA CEP128 suppresses proliferation and improves cytotoxic efficacy of temozolomide in glioma cells by regulating miR-145-5p. *Neuroreport*. 2019;30(18):1231-1238. doi:10.1097/WNR.0000000000001326
28. Dagher OK, Schwab RD, Brookens SK, Posey AD, Jr. Advances in cancer immunotherapies. *Cell* (2023) 186(8):1814–.e1. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.039
29. Shi T, Song X, Wang Y, Liu F, Wei J. Combining oncolytic viruses with cancer immunotherapy: establishing a new generation of cancer treatment. *Front Immunol* (2020) 11:683. doi: 10.3389/fimmu.2020.00683
30. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol* (2018) 15(7):422–42. doi: 10.1038/s41571-018-0003-5
31. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer* (2020) 20(1):12–25. doi: 10.1038/s41568-019-0224-7
32. Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, Darwish M, Alsayb M, Taher M, et al. Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. *Front Immunol* (2022) 13:944452. doi: 10.3389/fimmu.2022.944452
33. Korman AJ, Garrett-Thomson SC, Lonberg N. The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nat Rev Drug Discovery* (2022) 21(7):509–28. doi: 10.1038/s41573-021-00345-8
34. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* (2013) 19(19):5300–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143
35. Morton DL, Barth A. Vaccine therapy for Malignant melanoma. *CA Cancer J Clin* (1996) 46(4):225–44. doi: 10.3322/canjclin.46.4.225
36. Cunto-Amesty G, Monzavi-Karbassi B, Luo P, Jousheghany F, Kieber-Emmons T. Strategies in cancer vaccines development. *Int J Parasitol* (2003) 33(5-6):597–613. doi: 10.1016/S0020-7519(03)00054-7
37. Zhao B, Wu J, Li H, Wang Y, Wang Y, Xing H, et al. Recent advances and future challenges of tumor vaccination therapy for recurrent glioblastoma. *Cell Commun Signal* (2023) 21(1):74. doi: 10.1186/s12964-023-01098-0

38. Swartz AM, Batich KA, Fecci PE, Sampson JH. Peptide vaccines for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol* (2015) 123(3):433–40. doi: 10.1007/s11060-014-1676-y
39. Li L, Zhou J, Dong X, Liao Q, Zhou D, Zhou Y. Dendritic cell vaccines for glioblastoma fail to complete clinical translation: Bottlenecks and potential countermeasures. *Int Immunopharmacol* (2022) 109:108929. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108929
40. Sayegh ET, Oh T, Fakurnejad S, Bloch O, Parsa AT. Vaccine therapies for patients with glioblastoma. *J Neurooncol* (2014) 119(3):531–46. doi: 10.1007/s11060-014-1502-6
41. Purcell AW, McCluskey J, Rossjohn J. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design. *Nat Rev Drug Discovery* (2007) 6(5):404–14. doi: 10.1038/nrd2224
42. Sturm D, Bender S, Jones DT, Lichter P, Grill J, Becher O, et al. Paediatric and adult glioblastoma: multiform (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* (2014) 14(2):92–107. doi: 10.1038/nrc3655
43. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* (2013) 155(2):462–77. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034
44. Weller M, Kaulich K, Hentschel B, Felsberg J, Gramatzki D, Pietsch T, et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *Int J Cancer* (2014) 134(10):2437–47. doi: 10.1002/ijc.28576
45. Huang PH, Mukasa A, Bonavia R, Flynn RA, Brewer ZE, Cavenee WK, et al. Quantitative analysis of EGFRvIII cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2007) 104(31):12867–72. doi: 10.1073/pnas.0705158104
46. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2017) 18(10):1373–85. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X

47. Lee-Chang C, Lesniak MS. Next-generation antigen-presenting cell immune therapeutics for gliomas. *J Clin Invest* (2023) 133(3):e163449. doi: 10.1172/JCI163449
48. Bregy A, Wong TM, Shah AH, Goldberg JM, Komotar RJ. Active immunotherapy using dendritic cells in the treatment of glioblastoma multiforme. *Cancer Treat Rev* (2013) 39(8):891–907. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.007
49. Wylie B, Macri C, Mintern JD, Waithman J. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention. *Cancers (Basel)* (2019) 11(4):521. doi: 10.3390/cancers11040521
50. Frederico SC, Hancock JC, Brettschneider EES, Ratnam NM, Gilbert MR, Terabe M. Making a cold tumor hot: the role of vaccines in the treatment of glioblastoma. *Front Oncol* (2021) 11:672508. doi: 10.3389/fonc.2021.672508
51. Zhang M, Choi J, Lim M. Advances in immunotherapies for gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2022) 22(1):1–10. doi: 10.1007/s11910-022-01176-9
52. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol* (2023) 9(1):112–21. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5370
53. Liao LM, Ashkan K, Tran DD, Campian JL, Trusheim JE, Cobbs CS, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med* (2018) 16(1):142. doi: 10.1186/s12967-018-1507-6
54. Chen D, Yang J. Development of novel antigen receptors for CAR T-cell therapy directed toward solid Malignancies. *Transl Res* (2017) 187:11–21. doi: 10.1016/j.trsl.2017.05.006
55. Li L, Zhu X, Qian Y, Yuan X, Ding Y, Hu D, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in glioblastoma: current and future. *Front Immunol* (2020) 11:594271. doi: 10.3389/fimmu.2020.594271

56. 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):1429–38. doi: 10.1093/neuonc/noy032
57. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* (2017) 9(399):eaaa0984. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa0984
58. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* (2016) 375(26):2561–9. doi: 10.1056/NEJMoa1610497
59. Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: A phase 1 dose-escalation trial. *JAMA Oncol* (2017) 3(8):1094–101. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0184
60. Liu P, Wang Y, Wang Y, Kong Z, Chen W, Li J, et al. Effects of oncolytic viruses and viral vectors on immunity in glioblastoma. *Gene Ther* (2022) 29(3–4):115–26. doi: 10.1038/s41434-020-00207-9
61. Nguyen HM, Saha D. The current state of oncolytic herpes simplex virus for glioblastoma treatment. *Oncolytic Virother* (2021) 10:1–27. doi: 10.2147/OV.S268426
62. Qi Z, Long X, Liu J, Cheng P. Glioblastoma microenvironment and its reprogramming by oncolytic virotherapy. *Front Cell Neurosci* (2022) 16:819363. doi: 10.3389/fncel.2022.819363
63. Martikainen M, Essand M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma. *Cancers (Basel)* (2019) 11(2):186. doi: 10.3390/cancers11020186
64. Aurelian L. Oncolytic viruses as immunotherapy: progress and remaining challenges. *Onco Targets Ther* (2016) 9:2627–37. doi: 10.2147/OTT.S63049
65. Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg FH, Barker F, et al. A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent Malignant gliomas, in the adjuvant setting. *Mol Ther* (2004) 10(5):958–66. doi: 10.1016/j.ymthe.2004.07.021

66. Zhu Z, Gorman MJ, McKenzie LD, Chai JN, Hubert CG, Prager BC, et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *J Exp Med* (2017) 214(10):2843–57. doi: 10.1084/jem.20171093
67. Jiang H, Gomez-Manzano C, Aoki H, Alonso MM, Kondo S, McCormick F, et al. Examination of the therapeutic potential of Delta-24-RGD in brain tumor stem cells: role of autophagic cell death. *J Natl Cancer Inst* (2007) 99(18):1410–4. doi: 10.1093/jnci/djm102
68. Kanai R, Wakimoto H, Martuza RL, Rabkin SD. A novel oncolytic herpes simplex virus that synergizes with phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway inhibitors to target glioblastoma stem cells. *Clin Cancer Res* (2011) 17(11):3686–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3142
69. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med* (2022) 28(8):1630–9. doi: 10.1038/s41591-022-01897-x

ZESPÓŁ SJÖGRENA - ROZWÓJ METOD LECZENIA

Aleksandra Kiszka¹, Jakub Kancerek²,
Szymon Trybuś¹, Dominika Hamerla¹, Wiktor Jakiela¹

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: Zespół Sjögrena (ZS) to przewlekła choroba autoimmunologiczna, która w swojej pierwotnej postaci prowadzi do uszkodzenia gruczołów wydzielniczych, zwłaszcza ślinowych i łzowych, co skutkuje kserostomią i kseroftalmią. Tradycyjne metody leczenia, w tym leczenie objawowe oraz immunosupresyjne, nie zawsze wykazują oczekiwaną skuteczność kliniczną, co wskazuje na konieczność opracowania nowych, bardziej efektywnych strategii terapeutycznych. W ostatnich latach rozwijane są innowacyjne podejścia, takie jak terapie biologiczne, inhibitory kinaz Janusa, terapie genowe, terapie celowane, terapie komórkami macierzystymi oraz modulacja mikrobioty. Strategie te koncentrują się na hamowaniu procesów autoimmunizacyjnych, ochronie gruczołów wydzielniczych przed dalszym uszkodzeniem oraz modyfikacji środowiska immunologicznego, co potencjalnie może poprawić skuteczność terapii. Przegląd dostępnych badań wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo skuteczności innowacyjnych terapii, które mogą stać się kluczowymi elementami leczenia ZS. Niemniej jednak, pomimo obiecujących wyników, terapie te wymagają dalszych badań klinicznych w celu pełnej weryfikacji ich efektywności, bezpieczeństwa oraz długoterminowych korzyści. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przeglądu aktualnych oraz perspektywicznych metod leczenia ZS, uwzględniając najnowsze osiągnięcia naukowe w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, choroba autoimmunologiczna, terapia biologiczna, terapia genowa, terapia celowana

Abstract: Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease that in its primary form leads to damage of exocrine glands, particularly the salivary and lacrimal glands, resulting in xerostomia and xerophthalmia. Traditional treatment methods, including symptomatic and immunosuppressive therapies, do not always provide satisfactory results, highlighting the need for the development of new, more effective therapeutic strategies. In recent years, innovative approaches such as biologic

therapies, Janus kinase inhibitors, gene therapies, targeted therapies, stem cell therapies, and microbiota modulation have been emerging. These strategies focus on inhibiting autoimmune processes, protecting exocrine glands from further damage, and modifying the immunological environment, which may potentially improve therapeutic outcomes. A review of available studies indicates promising perspectives for innovative therapies that could become key components in the treatment of SS. However, despite encouraging results, these therapies require further clinical research to fully verify their efficacy, safety, and long-term benefits. The aim of this paper is to provide an overview of current and prospective treatment methods for SS, incorporating the latest scientific advancements in the field.

Keywords: Sjögren's syndrome, autoimmune disease, biologic therapy, gene therapy, targeted therapy

WSTĘP

Na początku XX wieku szwedzki lekarz Henrik Sjögren opisał grupę kobiet, u których przewlekłemu zapaleniu stawów towarzyszyły objawy zespołu suchego oka i suchość w ustach [1]. Choroba, określana obecnie jako Zespół Sjögrena (ZS), jest przewlekłym schorzeniem autoimmunologicznym, charakteryzującym się uszkodzeniem gruczołów wydzielania zewnętrznego, w tym ślinianek i gruczołów łzowych. Kluczowe objawy to suchość w ustach (kserostomia) oraz w oczach (kseroftalmia), które znacznie obniżają jakość życia pacjentów [2]. W piśmiennictwie stosowane jest także określenie sicca, które odnosi się do suchości, zwykle oczu i ust, z powodu stanu zapalnego i wynikającej z niego patologii gruczołów łzowych i ślinowych. ZS może obejmować również inne narządy, w tym stawy, płuca, nerki i wątrobę, prowadząc do szerokiego zakresu objawów ogólnoustrojowych. ZS jest często różnicowany na pierwotny i wtórny - pierwotny ZS to forma choroby, która występuje samodzielnie, bez współistnienia innych schorzeń autoimmunologicznych, a jego objawy obejmują głównie suchość oczu i jamy ustnej, zmęczenie oraz bóle stawów, zaś wtórny ZS występuje w połączeniu z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, czy twardzina układowa.

Patogeneza zespołu Sjögrena wynika ze złożonych procesów autoimmunologicznych, w których kluczową rolę odgrywają limfocyty B oraz szlaki sygnalizacyjne, IL(interleukina)-6 i interferon-gamma. Oprócz tworzenia ektopowej tkanki limfatycznej w gruczołach zewnątrzwydzielniczych i nadprodukcji autoprzeciwciał przez autoreaktywne limfocyty B, dokładne funkcje poszczególnych podzbiorów tych komórek pozostają częściowo niepoznane [3,4]. Przewlekły

stan zapalny prowadzi do stopniowego uszkodzenia gruczołów, utraty ich funkcji i degeneracji tkanek, stąd opracowanie nowych terapii, które skutecznie kontrolują zapalenie i hamują postęp choroby, jest niezwykle istotne.

Ze względu na różnorodność kliniczną i immunologiczną, ZS bywa bardzo trudny do zdiagnozowania, a jego leczenie wymaga złożonych strategii terapeutycznych. Tradycyjne terapie, w których podaje się metotreksat, hydroksychlorochinę i kortykosteroidy, oferują tylko ograniczoną skuteczność, zwłaszcza w przypadku zaawansowanego ZS. W ostatnich latach pojawiły się innowacyjne terapie, które wzbudzają oczekiwania na poprawę wyników leczenia pacjentów. Terapie biologiczne, leki inhibujące JAK (np. tofacitinib), leki biologiczne (np. belimumab, abatacept), a także terapie komórkami macierzystymi, są uznawane za obiecującą opcję terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów, u których tradycyjne leczenie zawiodło. Także inne nowoczesne podejścia, jak blokada IL-6 czy inhibicja interferonu-gamma, również dają zachęcające wyniki terapeutyczne.

Celem tej pracy jest przedstawienie osiągnięć w leczeniu ZS, zaprezentowanie wyników badań klinicznych, a także mechanizmów działania terapii, które mogą w przyszłości zmienić standardy leczenia tej choroby.

PATOGENEZA ZS

Patogeneza chorób autoimmunologicznych to wypadkowa nakładających się na siebie elementów, z których część jest dobrze udokumentowana, a część pozostaje jedynie hipotezą opartą na obserwowanych zależnościach epidemiologicznych i przebiegu klinicznym [5]. W ZS rozwija się stan zapalny gruczołów wydzielania zewnętrznego, takich jak ślinianki i gruczoły łzowe, czego następstwem jest dysfunkcja i uszkodzenie tych gruczołów. Poza ogniskowym zapaleniem gruczołów ślinowych, obserwuje się zanik zraziny, poszerzenie przewodów i zwłóknienie. Biopsja wargowych gruczołów ślinowych jest obecnie powszechnie akceptowana, jako najlepsza metoda diagnozowania ZS, z uwagi na wysoką specyficzność choroby i ograniczoną inwazyjność [6].

Mechanizmy patogenetyczne ZS są złożone i obejmują interakcje między komórkami immunologicznymi, w tym B-komórkami, T-komórkami i komórkami dendrytycznymi. Ważną rolę w patogenezie ZS odgrywają B-komórki, które są odpowiedzialne za produkcję autoprzeciwciał, w tym przeciwciał przeciwko antygenom jądrowym, jak np. Ro/SS-A i La/SS-B. Te autoprzeciwciała są zdolne do atakowania tkanek gruczołów wydzielniczych, co prowadzi do przewlekłego zapalenia i uszkodzenia tych gruczołów.

Dochodzi do syntezy cytokin prozapalnych i naciekania limfocytów - IFN i IL-17/IL-23 uczestniczą w tworzeniu zmian zapalnych, a limfocyty B odgrywają główną rolę w uszkodzeniu naciekowym. Limfocyty Th17, B i komórki dendrytyczne mają ważne znaczenie w nieprawidłowej regulacji układu odpornościowego. IL-6 jest cytokiną, która stymuluje odpowiedź zapalną i wspomaga przetrwanie komórek zapalnych, w tym B-komórek, co prowadzi do nasilenia procesu autoimmunologicznego [7]. Dodatkowo, interferon-gamma, będący głównym mediatorem odpowiedzi zapalnej w ZS, indukuje produkcję chemokin, które przyciągają komórki immunologiczne do miejsca zapalenia. Zmiany te prowadzą do uszkodzenia funkcji ślinianek oraz innych gruczołów, a także nasilają proces zapalny w obrębie narządów wewnętrznych.

Od dawna jest udokumentowane, że szlak sygnalizacyjny kinaz Janusa (JAK-STAT) odgrywa ważną rolę w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów i toczenia rumieniowatego układowego. Coraz liczniejsze badania wskazują na istotne znaczenie tego szlaku także w patogenezie ZS poprzez bezpośrednią lub pośrednią aktywację komórek B. Przekaznik sygnału i aktywator transkrypcji 1 (STAT1), STAT3 i STAT5, aktywowane przez różne cytokiny i kwas rybonukleinowy, odgrywają istotną rolę w rozwoju zwłaszcza pierwotnego ZS [8].

W badaniach patogenetycznych ZS, wykorzystujących modele zwierzęce, wykazano, że zaburzenia w regulacji odpowiedzi immunologicznej, szczególnie w obrębie układu T-komórkowego i B-komórkowego, są kluczowe dla rozwoju choroby. Komórki Th17, które produkują IL-17, są zaangażowane w uszkodzenie tkanek gruczołowych i wspierają rozwój procesu zapalnego. Ponadto, zmiany w mikrokrażeniu, w tym upośledzenie przepływu krwi w gruczołach wydzielniczych, prowadzą do dalszej progresji uszkodzeń tkankowych.

Zmiany strukturalne w obrębie gruczołów, zwłaszcza w śliniankach i oczach posiadają istotne znaczenie w opracowywaniu nowych strategii terapeutycznych. Proces zapalny prowadzi do zniszczenia komórek gruczołowych oraz spadku ich funkcji wydzielniczej, co jest istotne dla strategii terapeutycznych, których celem jest nie tylko zmniejszenie stanu zapalnego, ale także odbudowa i regeneracja uszkodzonych tkanek.

ANATOMIA I STRUKTURY NISZCZONE W ZS

ZS jest związany ze strukturą anatomiczną i funkcjonalną gruczołów wydzielniczych, zwłaszcza ślinianek i gruczołów łzowych, które ulegają największym zmianom patologicznym w przebiegu choroby. Patologiczne zmiany w tych

narządach skutkują kserostomią i kseroftalmią, co znacząco obniża jakość życia pacjentów.

Ślinianki

Ślinianki to gruczoły wydzielnicze, które pełnią kluczową rolę w produkcji śliny, odpowiedzialnej za nawilżenie jamy ustnej, trawienie oraz ochronę. Wyodróżniamy trzy pary głównych ślinianek: przyuszne, podżuchwowe i podjęzykowe. Ślinianki przyuszne, będące największymi gruczołami ślinowymi, zlokalizowane w rejonie kąta żuchwy, przed małżowiną uszną, są gruczołami surowiczymi, wydzielającymi surowiczą, wodnistą ślinę bogatą w enzymy, takie jak amylaza. Ich przewód wyprowadzający (przewód Stensona), uchodzi do jamy ustnej w okolicy drugiego górnego zęba trzonowego. Ślinianki podżuchwowe leżą w przestrzeni podjęzykowej, pod żuchwą, i są gruczołami mieszanymi, produkującymi zarówno ślinę surowiczą, jak i śluzową. Ich przewód Whartona prowadzi do jamy ustnej, uchodząc na wysokości wędzidełka wargi dolnej. Ślinianki podjęzykowe, najmniejsze spośród gruczołów ślinowych, zlokalizowane są na dnie jamy ustnej, pomiędzy mięśniami podjęzykowymi a dolną częścią języka, również produkują ślinę mieszaną typów, ale głównie śluzową. Każdy z tych gruczołów jest otoczony torebką łącznotkankową, dzielącą go na zraziki, które są odpowiedzialne za produkcję wydzieliny [9].

W ZS występuje proces zapalny i stopniowa destrukcja ślinianek, co utrudnia mowę, połykanie oraz negatywnie wpływa na jakość życia, przede wszystkim uszkodzeniu ulegają ślinianki przyuszne i podżuchwowe. W wyniku rozwoju stanu zapalnego dochodzi do tworzenia nacieków limfocytarnych, które są charakterystyczne dla tej choroby. W obrębie gruczołów ślinowych limfocyty T, w tym komórki Th17, przyczyniają się do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-17, TNF-alfa, IL-6, które nasilają stan zapalny i wspomagają niszczenie gruczołów. Należy zauważyć, że ZS daje różne obrazy zmian w mięszu gruczołów ślinowych na poszczególnych etapach choroby [10]. Najnowsze badania potwierdzają, że kluczowym kryterium diagnostycznym w zespole Sjögrena jest niejednorodność mięszu gruczołowego [11].

Histologiczne zmiany w obrębie ślinianek obejmują infiltrację limfocytarną, uszkodzenie komórek śluzotwórczych i utratę zdolności wydzielania śliny - w konsekwencji obserwuje się stopniowy spadek objętości wydzielanej śliny, co prowadzi do kserostomii, dysfagii oraz zaburzeń mowy, a także zwiększonego ryzyka infekcji jamy ustnej. Gruczoły ślinowe mogą również wykazywać sklerozę,

co jest wynikiem przewlekłego zapalenia i degeneracji tkanek. Uszkodzenia komórek mioepitelialnych i zmniejszenie ich liczby potęgują deficyt funkcji wydzielniczej tych gruczołów.

Zmniejszona produkcja śliny prowadzi do trudności w utrzymaniu higieny jamy ustnej oraz do rozwoju próchnicy i zapalenia dziąseł. Dodatkowo, w ZS, zmniejsza się wydzielanie innych substancji, takich jak immunoglobuliny, które chronią jamę ustną przed infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi, co zwiększa podatność na zakażenia.

Gruzoły łzowe

Gruzoł łzowy to gruczoł pęcherzykowo-cewkowy zlokalizowany w górno-bocznej części oczodołu, w dole gruczołu łzowego. Składa się z części górnej (oczodołowej) i dolnej (powiekowej), oddzielonych ścięgnem dźwigacza powieki górnej. Przewody wyprowadzające uchodzą do górnego sklepienia spojówki, skąd łzy rozprowadzane są po powierzchni oka. Podstawową funkcją gruczołu łzowego jest produkcja filmu łzowego zawierającego wodę, elektrolity, białka (m.in. lizozym) oraz lipidy, który chroni, nawilża rogówkę oraz zapewnia działanie antibakteryjne. Film łzowy zbudowany jest z trzech warstw: lipidowej (zmniejszającej parowanie), wodnej (nawilżającej) i mucynowej (zwiększającej przyczepność łez do oka).

Układ łzowy obejmuje także woreczek łzowy, przewód nosowo-łzowy, kanałiki łzowe i jeziorko łzowe. Woreczek łzowy, położony w dole woreczka łzowego pomiędzy kością łzową a wyrostkiem czołowym szczęki, zbiera łzy z kanałików łzowych. Jeziorko łzowe stanowi niewielkie zagłębienie spojówki w przyśrodkowym kącie oka, w którym zbierają się łzy przed odpływem do woreczka łzowego. Stamtąd łzy odpływają przewodem nosowo-łzowym do jamy nosowej [12].

W przebiegu ZS obserwuje się uszkodzenie gruczołów łzowych, co prowadzi do zespołu suchego oka. Zmiany zapalne w obrębie gruczołów łzowych przypominają procesy obserwowane w śliniankach, z obecnością nacieków limfocytarnych i destrukcją komórek odpowiedzialnych za produkcję łez. W wyniku tego procesu dochodzi do zmniejszenia produkcji łez, co powoduje subiektywne odczucie suchości, podrażnienia, a także zmiany w obrębie spojówek i rogówki. Niedobór łez prowadzi do uszkodzeń rogówki, dolegliwości bólowych oraz podwyższonego ryzyka infekcji.

W badaniach histopatologicznych w obrębie gruczołów łzowych pacjentów z ZS stwierdzono również zmiany w mikrokrażeniu, a także obecność

apoptotycznych komórek w obrębie tych gruczołów, co wskazuje na postępujące uszkodzenie tkanek. Uszkodzenie gruczołów łzowych w ZS nie tylko prowadzi do obniżenia jakości życia, ale także może przyczynić się do rozwoju zespołu suchego oka, który wymaga stosowania nawilżających preparatów i innych terapii wspomagających.

W jednym z przeprowadzonych badań sprawdzano związek między ciężką lub bardzo ciężką suchością oczu a innymi objawami pozagałkowymi u pacjentów z pierwotnym ZS – badaniem objęto 437 pacjentów, z których 94% skarżyło się na suchość oczu, a 16% miało owrzodzenie rogówki. Test Schirmera był patologiczny u 92% pacjentów, a 378 osób miało ciężką lub bardzo ciężką suchość oczu. U pacjentów z ciężką suchością oczu znacznie częściej występowało zapalne zajęcie stawów, a w analizie wielowymiarowej wykazano, że zapalenie stawów było związane z ciężką suchością oczu. Wyniki wskazują, że uwzględnienie chorób współistniejących, takich jak zapalenie stawów czy suchość jamy ustnej, może być pomocne w podejrzewaniu pierwotnego ZS u pacjentów z suchością oczu [13].

Oczy

Oko składa się z gałki ocznej, narządów ochronnych i aparatu łzowego. Gałka oczna zbudowana jest z trzech warstw: zewnętrznej (rogówka i twardówka), środkowej (naczyniówka, ciało rzęskowe i tęczówka) oraz wewnętrznej (siatkówka). Gruczoły Meiboma odpowiadają za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego, a ich dysfunkcja nasila objawy suchego oka. Istotną rolę pełnią także komórki kubkowe wytwarzające mucynową warstwę filmu łzowego [14].

W pierwotnym ZS najczęstszym objawem jest suchość oczu. Wciąż istnieją wątpliwości, czy zmiany na powierzchni oka wynikają głównie z uszkodzenia gruczołów łzowych lub meibomianowych, czy też z autoimmunologicznego procesu skierowanego przeciwko autoantygenom rogówki i spojówki. Niemniej jednak, ZS jest najczęstszą przyczyną suchego oka z niedoborem łez, a liczne badania *in vivo* i *in vitro* potwierdzają główną rolę procesu zapalnego, który obejmuje gruczoł łzowy i powierzchnię oka, wskazując na kluczowe cele terapeutyczne w leczeniu tego schorzenia [15].

ZS może prowadzić do przewlekłego zapalenia spojówek oraz uszkodzenia rogówki, co zwiększa ryzyko rozwoju infekcji, owrzodzeń rogówki oraz pogorszenia ostrości wzroku. W zaawansowanych przypadkach dochodzi do trwałych uszkodzeń rogówki, co może prowadzić do jej perforacji. W zespole suchego oka

w ZS dochodzi do zaburzenia pracy filmu łzowego odpowiedzialnego za nawilżanie powierzchni gałki ocznej.

Inne narządy - płuca, nerki, stawy

Chociaż głównym celem ZS są gruczoły wydzielnicze, zmiany patologiczne mogą obejmować także inne narządy, z których szczególnie istotne klinicznie są płuca, nerki oraz stawy. W płucach dochodzi do zwłóknienia, co może objawiać się dusznością i przewlekłym kaszlem. W nerkach mogą pojawić się zmiany w funkcji filtracyjnej, a także wzrost poziomu kreatyniny we krwi. ZS może prowadzić do bólu stawów i ich zapalenia oraz sztywności, które są częstym objawem u pacjentów z tą chorobą. Zmiany w obrębie tych struktur są wynikiem przewlekłego procesu zapalnego, który może prowadzić do stopniowej utraty funkcji narządów, dlatego celem leczenia jest nie tylko kontrolowanie zapalenia w obrębie gruczołów, ale także zapobieganie uszkodzeniom tych narządów, istotnych dla prawidłowego funkcjonowania człowieka.

W badaniach, w których za zaangażowanie płuc uznaje się obecność objawów oddechowych oraz nieprawidłowości w wynikach radiografii lub testów czynnościowych płuc, szacuje się, że częstość występowania ZS wynosi od 9% do 22% (najczęściej stwierdza się ZS wraz z chorobami dróg oddechowych oraz śródmiąższową chorobą płuc). Brakuje jednak wytycznych opartych na dowodach, które mogłyby stanowić podstawę do zaleceń terapeutycznych w przypadku zaangażowania płuc [16]. Zajęcie płuc zwykle nie jest dominującym objawem ZS, ale w niektórych przypadkach może być poważne [17].

TRADYCYJNE METODY LECZENIA ZS

Leczenie ZS stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne, ponieważ brak jest skutecznej terapii przyczynowej umożliwiającej całkowite wyleczenie choroby. Wymaga ono terapii objawowej ukierunkowanej na poprawę jakości życia poprzez kontrolę objawów klinicznych takich jak suchość w jamie ustnej i oczach, a także kontrolowanie stanu zapalnego i autoimmunologicznych mechanizmów choroby. Obecnie leczenie opiera się głównie na tradycyjnych metodach farmakologicznych oraz podejściu mającym na celu kontrolowanie objawów.

Wskazuje się, że pacjenci z ZS powinni być leczeni w ośrodkach specjalistycznych lub w ścisłej współpracy z nimi, zgodnie z podejściem wielodyscyplinarnym. Leczenie pierwszego rzutu suchości powinno obejmować terapię miejscową.

Leczenie chorób ogólnoustrojowych powinno być dostosowane do ciężkości specyficznej dla danego narządu z wykorzystaniem wskaźników aktywności choroby ZS. Zasadniczo podejście terapeutyczne specyficzne dla całego narządu powinno obejmować sekwencyjne lub skojarzone stosowanie glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych oraz biologicznych [18].

Metotreksat

Metotreksat jest jednym z najczęściej stosowanych leków w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jest antagonistą kwasu foliowego wykazującego działanie hamujące proliferację komórek układu odpornościowego, w tym limfocytów T i B. Metotreksat, działający immunosupresyjnie, może przyczyniać się do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego u pacjentów z ZS, może też zmniejszać produkcję cytokin prozapalnych, takich jak TNF-alfa, IL-1 oraz IL-6, co prowadzi do ograniczenia odpowiedzi zapalnej w organizmie.

Pomimo dostępności licznych leków biologicznych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i innych postaci zapalnych zapaleń stawów, terapia metotreksatem w niskich dawkach nadal uznawana jest za standard terapii pierwszego rzutu [19]. Stosowanie metotreksatu może być skuteczne w kontrolowaniu objawów zapalnych, takich jak obrzęk i bolesność stawów, ale jego skuteczność w leczeniu suchości oczu i jamy ustnej jest ograniczona. Ponadto, długotrwałe stosowanie metotreksatu wiąże się z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunki, lek może także powodować zapalenie i uszkodzenie wątroby oraz fibrozy, a w skrajnych przypadkach marskość.

Hydroksychlorochina

Hydroksychlorochina jest lekiem stosowanym w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy oraz ZS, która działa poprzez hamowanie aktywności komórek układu odpornościowego, w tym komórek dendrytycznych i limfocytów T, co zmniejsza stan zapalny i chroni tkanki przed uszkodzeniem. Lek wpływa również na zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych oraz aktywację szlaków sygnalizacyjnych, które są związane z procesami zapalnymi i autoimmunologicznymi.

Hydroksychlorochina może przynieść ulgę w zakresie objawów ogólnych, przez zmniejszenie stanu zapalnego stawów, jej skuteczność w leczeniu suchości

oczu i jamy ustnej jest jednak ograniczona, a stosowanie leku wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, w tym uszkodzenia siatkówki, co wymaga regularnej kontroli okulistycznej. Badania wykazały brak istotnej różnicy między hydroksychlorochiną a placebo w leczeniu suchości jamy ustnej i suchości oczu w ZS [20,21]. Leczenie tym lekiem wykazało umiarkowaną poprawę objawów jamy ustnej, niestymulowanego przepływu śliny, poziomu białka C-reaktywnego, szybkości opadania erytrocytów oraz poziomu IgM i IgA [22].

Kortykosteroidy

Stosowanie glikokortykosteroidów jest tradycyjną strategią terapeutyczną w wielu chorobach autoimmunologicznych jako leków modyfikujących przebieg choroby. W ZS często stosowany jest prednizolon w leczeniu stanów zapalnych. Kortykosteroidy działają poprzez zmniejszenie aktywności układu immunologicznego, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych, takich jak TNF-alfa i IL-6, oraz hamując reakcję zapalną u pacjentów.

Stosowanie kortykosteroidów może przynieść szybkie rezultaty w złagodzeniu objawów zapalenia stawów czy mięśni, jednak długotrwałe leczenie wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, takimi jak osteoporoza, wzrost ciśnienia śródgałkowego, a także wzrost ryzyka cukrzycy. Ponadto, kortykosteroidy nie eliminują głównych objawów ZS, takich jak suchość oczu i jamy ustnej.

Oczne i doustne preparaty nawilżające

W celu złagodzenia objawów suchego oka pacjenci często stosują preparaty nawilżające, np. sztuczne łzy, żele i maści do oczu, które mają na celu nawilżenie powierzchni oka i zmniejszenie podrażnienia. Następnie można zastosować miejscowe krople immunosupresyjne oraz krople do oczu z surowicy w przypadku odpornej na leczenie lub ciężkiej suchości oka.

W przypadku suchości jamy ustnej stosowane są preparaty nawilżające w postaci płynów, żeli lub pastylek, które pomagają w poprawie komfortu życia pacjenta. Nieleczona kserostomia zwiększa ryzyko próchnicy, nadwrażliwości zębów i infekcji grzybiczych [23].

Ograniczenia tradycyjnych metod

Tradycyjne metody leczenia ZS, choć stosowane od wielu lat, mają swoje liczne ograniczenia. Wiele tradycyjnych terapii nie jest skutecznych w leczeniu suchości oczu i jamy ustnej, co stanowi kluczowy objaw tej choroby. Dodatkowo, leczenie farmakologiczne wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, co wymaga ostrożności w stosowaniu i ciągłego monitorowania pacjentów. Leczenie często koncentruje się na kontrolowaniu objawów, co nie zawsze jest wystarczające do poprawy jakości życia pacjentów.

NOWE METODY LECZNICZE

Nowe leki stosowane w ZS stanowią obiecujący kierunek terapii tej choroby. Leczenie ZS, mimo stosowania tradycyjnych metod leczniczych, takich jak leki immunosupresyjne, wciąż nie daje pełnej kontroli nad chorobą, a także wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi. W związku z tym, nowe terapie, zwłaszcza inhibitory JAK oraz leki biologiczne, stanowią obiecującą alternatywę, umożliwiając bardziej precyzyjne i ukierunkowane leczenie, które może znacząco poprawić jakość życia pacjentów.

Inhibitory kinaz Janus

Inhibitory kinaz Janus (JAK) to klasa leków, która wykazuje działanie w chorobach autoimmunologicznych, w tym w ZS. Jednym z najczęściej badanych inhibitorów JAK jest tofacitinib. Mechanizm działania polega na blokowaniu aktywności kinaz JAK, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów z cytokin, takich jak interferony, IL-6 i IL-2, zaangażowanych w procesy zapalne. JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2 to kinazy, których aktywność jest hamowana przez tofacitinib, co prowadzi do zmniejszenia aktywności zapalnej i autoimmunologicznej.

Niektóre badania kliniczne nad tofacitinibem wykazały obiecujące wyniki, szczególnie w kontekście poprawy objawów suchego oka i jamy ustnej, a także zmniejszenia zapalenia gruczołów ślinowych. W badaniach przeprowadzonych na pacjentach z ZS, tofacitinib wykazał zdolność do poprawy funkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych, co pozwoliło na złagodzenie objawów suchości w jamie ustnej [24,25].

Ponadto zmniejszenie poziomu cytokin prozapalnych w badaniach serologicznych sugeruje, że inhibitor JAK może skutecznie modulować nadmierną odpowiedź immunologiczną. Mimo obiecujących badań nadal istnieje potrzeba dalszych analiz dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania inhibitorów JAK, w tym ich wpływu na ryzyko infekcji oraz występowania działań niepożądanych.

Leki biologiczne

Leki biologiczne stanowią kolejną nowoczesną opcję w leczeniu ZS, skierowaną na konkretne mechanizmy autoimmunologiczne, dlatego mogą precyzyjnie modulować odpowiedź immunologiczną, zmniejszając stan zapalny i regenerując uszkodzone tkanki. Wśród leków biologicznych stosowanych w ZS na uwagę zasługują belimumab, abatacept i rituksymab, które wykazują odmienne mechanizmy działania i różne potencjalne efekty terapeutyczne.

Belimumab

Belimumab to lek biologiczny, który działa poprzez blokowanie białka BAFF (B-cell activating factor), które jest kluczowe w aktywacji limfocytów B odgrywających centralną rolę w patogenezie ZS, produkując autoprzeciwciała, które atakują gruczoły wydzielnicze. Zwiększona ekspresja czynnika aktywującego limfocyty B (BAFF lub stymulator limfocytów B) może wyjaśniać aktywację limfocytów B charakterystyczną zwłaszcza dla pierwotnego zespołu ZS. Blokowanie BAFF przez belimumab zmniejsza liczbę aktywnych limfocytów B, co prowadzi do zmniejszenia produkcji autoprzeciwciał i zmniejszenia stanu zapalnego.

Badania kliniczne nad belimumabem w ZS wykazały pozytywne efekty, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia objawów suchości w jamie ustnej i oczach. W jednym z badań, pacjenci otrzymujący belimumab wykazali istotną poprawę w zakresie wydzielania śliny i nawilżenia oczu - średni wskaźnik aktywności choroby ZS według Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR) zmniejszył się z 8,8 do 6,3, zaś średnie wartości suchości, zmęczenia i bólu według skali VAS zmieniły się odpowiednio z 7,8 do 6,2 [26]. W badaniach nie wszyscy pacjenci odpowiadali na leczenie, a efektywność terapii była zróżnicowana w zależności od typu ZS oraz innych czynników klinicznych. Belimumab jest rozważany jako obiecująca opcja szczególnie dla pacjentów z aktywną postacią ZS, u których tradycyjne leczenie jest niewystarczające, choć potrzebne są dalsze badania

potwierdzające jego skuteczność m.in. w redukcji powiększenia ślinianek przyusznych, limfadenopatii czy objawów stawowych [27].

Abatacept

Abatacept to lek biologiczny, który działa na limfocyty T, hamując ich aktywację poprzez blokowanie interakcji między CD28 na limfocytach T a CD80/CD86 na komórkach prezentujących antygen, co zapobiega aktywacji limfocytów T, które odgrywają ważną rolę w patogenezie ZS. Abatacept może również przyczyniać się do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego w gruczołach ślinowych i innych tkankach objętych procesem chorobowym.

Badania kliniczne nad abataceptem w ZS są dość obiecujące - w jednym z badań, pacjenci otrzymujący abatacept wykazali poprawę w zakresie objawów kserostomii, ale efekty te były mniej trwałe niż w przypadku innych leków biologicznych. Nadal konieczne są dalsze badania, aby lepiej określić, w jakich przypadkach abatacept może przynieść istotne korzyści kliniczne. Dodatkowo zaobserwowany brak wyraźnego efektu klinicznego leczenia abataceptem u pacjentów z pierwotnym ZS w obliczu widocznego biologicznego efektu był niezrozumiały [28].

Rituksymab

Rituksymab to lek biologiczny, który działa poprzez niszczenie limfocytów B, co prowadzi do zmniejszenia produkcji autoprzeciwciał i redukcji stanu zapalnego. Lek jest szczególnie obiecujący w leczeniu ZS, ponieważ usuwanie nadmiaru limfocytów B może modulować odpowiedź immunologiczną i zmniejszyć uszkodzenia gruczołów ślinowych.

Badania kliniczne nad rituksymabem wykazały znaczną poprawę u pacjentów z ZS, zwłaszcza w kontekście poprawy funkcji gruczołów ślinowych oraz zmniejszenia objawów suchości w jamie ustnej i oczach. Pacjenci, którzy otrzymali rituksymab, wykazywali istotną poprawę w zakresie wydzielania śliny, co wskazuje na jego skuteczność w regeneracji gruczołów ślinowych. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych terapii, odpowiedź na leczenie była zróżnicowana, a skutki uboczne, takie jak ryzyko reakcji alergicznych, stanowią wyzwanie w leczeniu pacjentów. Stosowane łącznie belimumab i rituksymab indukowały zwiększoną deplecję komórek B w gruczołach ślinowych w porównaniu do monoterapii, co potencjalnie prowadziło do poprawy wyników klinicznych [29].

Ponadto, wykazano statystycznie istotną poprawę całkowitego wyniku ultrasonograficznego po zastosowaniu rytuksymabu w porównaniu z placebo, co stanowi podstawę do dalszych badań nad terapiami deplecji komórek B w ZS [30].

NOWE METODY TERAPEUTYCZNE

W tej części pracy przedstawione zostaną wybrane najnowsze metody terapeutyczne, takie jak terapie celowane, edycja genów oraz terapie komórkami macierzystymi. Podejścia te stanowią obiecującą alternatywę wobec tradycyjnych metod leczenia i mogą przyczynić się do poprawy skuteczności terapii u pacjentów z ZS.

Terapie celowane

Terapie celowane to metody leczenia, które koncentrują się na specyficznych cząsteczkach zaangażowanych w patofizjologię chorób autoimmunologicznych. W odróżnieniu od ogólnych terapii immunosupresyjnych, które tłumią całą odpowiedź immunologiczną, terapie celowane oddziałują na wybrane elementy, takie jak konkretne cytokiny, receptory czy szlaki sygnalizacyjne, co umożliwia precyzyjne i mniej obciążające organizm leczenie.

Przykładem terapii celowanej w leczeniu ZS jest blokada interleukiny-6 (IL-6), cytokiny, która odgrywa kluczową rolę w procesach zapalnych. W przebiegu tej choroby, nadmierna aktywność IL-6 przyczynia się do rozwoju zapalenia ślinianek, oczu oraz innych gruczołów wydzielniczych. Inhibitory IL-6, takie jak tocilizumab, blokują działanie tej cytokiny, co może skutkować zmniejszeniem stanu zapalnego i poprawy funkcji gruczołów. W badaniach klinicznych, tocilizumab wykazał obiecujące wyniki w łagodzeniu objawów zapalenia stawów, suchości oczu oraz suchości jamy ustnej u pacjentów z ZS, choć można też przytoczyć wyniki badań, w których nie zaobserwowano istotnej efektów klinicznych z jego stosowania [31]. W badaniach dotyczących tofacitinibu zaobserwowano poprawę wydzielania śliny oraz zmniejszenie objawów suchości w oczach i w funkcjonowaniu gruczołów ślinowych. Tofacitinib obniżył poziom IL-6 oraz interferonu-gamma, co wskazuje na zahamowanie procesów zapalnych.

Kolejnym celem jest blokada interferonu-gamma, który pełni kluczową funkcję w aktywacji makrofagów i limfocytów T podczas odpowiedzi zapalnej. Liczne dowody wskazują, że interferony są kluczowymi cytokinami w patogenezie różnych układowych chorób autoimmunologicznych, w tym ZS. W związku

z rolą nadekspresji interferonu w rozwoju i progresji zespołu Sjögrena, jego inhibicja lub modulacja sygnalizacji jest uznawana za obiecujący cel terapeutyczny [32,33].

Terapie genowe

Edycja genów to obiecująca technologia, która pozwala na precyzyjne modyfikowanie genów w celu leczenia chorób genetycznych lub autoimmunologicznych. W przypadku ZS, edycja genów mogłaby umożliwić modulację ekspresji genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, takich jak te odpowiedzialne za produkcję cytokin prozapalnych. Jednym z potencjalnych podejść jest zastosowanie technologii CRISPR-Cas9, umożliwiającej precyzyjne cięcie i wstawianie fragmentów DNA w komórkach [34]. Technologia ta może być stosowana do edycji genów odpowiedzialnych za nadmierną produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy TNF-alfa, odgrywających kluczową rolę w patogenezie ZS.

Obecnie większość badań nad CRISPR-Cas9 koncentruje się na powszechnych chorobach genetycznych oraz nowotworach. Choć metoda ta pozostaje na etapie badań eksperymentalnych, jej potencjał w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym ZS, jest bardzo obiecujący. Jednakże jej zastosowanie kliniczne wymaga rozwiązania problemów związanych z bezpieczeństwem oraz precyzją techniki. Konieczne są dalsze badania, aby określić, w jaki sposób edycja genów może wpłynąć na odpowiedź immunologiczną i skuteczność leczenia ZS.

Inne prace ujawniły, że ekspresja akwaporyny 5, kanału wodnego kluczowego dla wydzielania płynu gruczołów ślinowych, jest regulowana przez białko morfogenetyczne kości, a jej nadmierna ekspresja wiąże się z utratą funkcji gruczołów ślinowych. Opracowywane są terapie polegające na zwiększeniu przepuszczalności wody przez gruczoły w celu przywrócenia przepływu śliny. Badania wykazały również poprawę funkcji wydzielniczej w gruczole łzowym, co ma istotne znaczenie w przebiegu zespołu Sjögrena [35]

Rozważana jest także terapia genowa skierowana na gruczoły ślinowe, gdyż badania na modelach zwierzęcych wykazały, że leczenie z użyciem cząsteczek immunomodulujących, takich jak interleukina 10 (IL-10) lub peptyd jelitowy o działaniu naczyniorozszerzającym (VIP), może pozytywnie wpływać na funkcję ślinianek, zmieniając lokalne środowisko zapalne. Cytokina IL-10 wykazuje wysoką ekspresję u pacjentów z ZS i mimo że nie kontroluje skutecznie stanu zapalnego, może przyczyniać się do aktywacji komórek B oraz produkcji autoprzeciwciał [36].

Terapie komórkami macierzystymi

Terapie komórkami macierzystymi (MSC) są jednym z najbardziej obiecujących podejść w leczeniu ZS. Komórki te wykazują zdolność do regeneracji uszkodzonych tkanek, modulacji odpowiedzi immunologicznej oraz zmniejszania stanu zapalnego, co czyni je idealnymi kandydatami do leczenia tej choroby, szczególnie w kontekście uszkodzenia gruczołów wydzielniczych, takich jak gruczoły ślinowe i łzowe [37].

MSC pozyskiwane są głównie z szpiku kostnego, tkanki tłuszczowej, a także z innych źródeł, takich jak krew pępowinowa, ścięgna czy też maź stawowa. Te komórki mają unikalną zdolność do różnicowania się w różne typy komórek, w tym komórki chrzęstne, kostne i tłuszczowe, co pozwala na zastosowanie ich w regeneracji zniszczonych tkanek. Co więcej, MSC mają właściwości immunomodulacyjne, pomagające w regulowaniu nadmiernej aktywności układu odpornościowego, typowej dla ZS, w którym dochodzi do ataku układu immunologicznego na własne gruczoły wydzielnicze.

W przypadku ZS, MSC mogą działać na kilku poziomach. Po pierwsze, ich wprowadzenie do organizmu ma na celu regenerację uszkodzonych gruczołów ślinowych, co pozwala na poprawę funkcji wydzielniczej i zmniejszenie objawów suchości w jamie ustnej. Po drugie, MSC mogą mieć działanie przeciwzapalne, zmniejszając stan zapalny w oczu, co może pomóc w leczeniu suchości oczu, kolejnego z głównych objawów choroby. Badania kliniczne wykazują, że MSC mogą zmniejszać produkcję cytokin prozapalnych, co prowadzi do zmniejszenia aktywności autoimmunologicznej i poprawy stanu zapalnego u pacjentów z ZS.

Wyniki uzyskane w wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazały, że MSC powinny być traktowane jako potencjalnie nowe środki terapeutyczne w leczeniu pacjentów z ZS z uwagi na ich właściwości immunosupresyjne i regeneracyjne [38]. MSC hamowały wytwarzanie zapalnych limfocytów Th1 i Th17, promowały właściwości immunosupresyjne limfocytów Treg, czy upośledzały oddziaływanie między autoreaktywnymi limfocytami T i B, oraz zapobiegały apoptozie uszkodzonych komórek w gruczołach łzowych i ślinowych, usprawniając ich naprawę i regenerację. Dodatkowo, pacjenci leczeni MSC, zgłaszali również poprawę jakości życia, szczególnie w zakresie zmniejszenia uczucia suchości w jamie ustnej i oczach, co miało duże znaczenie w kontekście codziennego funkcjonowania. Badanie to potwierdziło, że MSC mogą mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji gruczołów wydzielniczych.

Mimo tych obiecujących wyników, należy podkreślić, że badania nad terapią MSC w leczeniu ZS są wciąż na etapie eksperymentalnym, a dalsze badania są niezbędne w celu potwierdzenia długoterminowych efektów tej terapii, a także oceny bezpieczeństwa jej stosowania [39].

Oprócz terapii komórkami macierzystymi, pojawiają się badania nad terapią immunokomórkową obejmującą limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T) i adoptywną terapię komórkową. Dane przedkliniczne wykazują bezpieczeństwo terapii komórkami CAR-T, niemniej będzie trzeba rozwiązać kilka istotnych kwestii dotyczących pozyskiwania komórek, wprowadzania genów, amplifikacji, masowej produkcji, metod konserwacji i oceny jakości [40].

Mikrobiom i terapia probiotyczna

Badania nad mikrobiomem jelitowym w kontekście chorób autoimmunologicznych, w tym ZS, stają się coraz bardziej obiecujące. Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej mogą wpływać na rozwój autoimmunizacji, co z kolei może prowadzić do nasilenia objawów ZS. Dysbioza, czyli zaburzenie równowagi mikroorganizmów - zwłaszcza w mikrobiomie jamy ustnej (znaczna ilość *Veillonella* i *Prevotella* obecnych na powierzchni oczu, jak i dróg rozrodczych) jest charakterystyczna dla początku i postępu ZS [41,42]. W takich sytuacjach dochodzi do redukcji korzystnych bakterii i jednoczesnego wzrostu liczby bakterii patogennych [43]. Przeprowadzone badania wskazują na obecność wielu gatunków bakterii jelitowych, które mogłyby zmniejszyć częstość występowania ZS, co czyni je obiecującymi kandydatami do zastosowania w profilaktyce i terapii tej choroby [44].

W terapii probiotycznej uwzględnia się mikroorganizmy, które mają na celu poprawę składu mikrobiomu, wspierając odpowiedź immunologiczną w sposób mogący ograniczyć autoimmunizację. Badania wskazują, że terapia probiotyczna może modulować odpowiedź immunologiczną, zwiększając aktywność regulatorową komórek T i zmniejszając aktywność komórek Th17, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie ZS. Z kolei prebiotyki, stanowiące pożywkę dla korzystnych mikroorganizmów, mogą wspierać równowagę mikrobiomu, a tym samym zmniejszać stan zapalny. Badanie kliniczne wykazało, że połączenie probiotyków, w tym *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* i *Streptococcus thermophilus*, znacznie obniżyło obciążenie kandydologiczne od wartości wyjściowej do końca leczenia u pacjentów z ZS z kandydozą jamy ustnej [45].

Analizowane jest również przeszczepienie mikrobioty kałowej, które może przywrócić zdrową florę jelitową i poprawić funkcję immunologiczną. Choć ta metoda jest obecnie w fazie badań klinicznych, wykazuje potencjał terapeutyczny w leczeniu ZS.

Wykorzystanie doświadczeń z leczenia innych chorób

Biorąc pod uwagę stosunkowo niską częstość występowania ZS oraz jego różnorodne objawy narządowe, niezbędne są międzynarodowe wysiłki, aby uzyskać przekonujące dane co do nowych leków. Aktualnie prowadzone są badania z wykorzystaniem leków stosowanych w innych chorobach, takich jak stwardnienie rozsiane lub cukrzyca dotyczące: fingolimodu, który wpływa na szlaki sfingozynowe i jego pochodnych (ozanimod), gdyż receptor S1P jest obecny w gruczołach ślinowych i łzowych; agonistów lub inhibitorów sirtuin, które odgrywają rolę w cukrzycowej dysfunkcji neurologicznej, w tym w ich objawach suchości; leniolisibu (inhibitora PI3Kdelta); anifrolumabu (przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi typu I IFN); modafinilu, który okazał się skuteczny w poprawie zmęczenia w stwardnieniu rozsianym [46].

PODSUMOWANIE

Zespół Sjögrena, będący przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. W kontekście leczenia tej choroby rozwijane są różnorodne strategie, które koncentrują się nie tylko na łagodzeniu objawów, ale także na regeneracji uszkodzonych gruczołów ślinowych i łzowych. Terapie biologiczne, inhibitory JAK, terapie komórkami macierzystymi oraz badania nad mikrobiotą jelitową stanowią kluczowe obszary aktualnych prac badawczo-rozwojowych.

Leki biologiczne, takie jak belimumab, abatacept czy rituksymab, wykazały obiecujące efekty w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, przyczyniając się do poprawy funkcjonowania gruczołów ślinowych i łzowych. Inhibitory JAK, w tym tofacitinib, oferują nowe opcje terapeutyczne w leczeniu stanów zapalnych, a ich potencjał w leczeniu uszkodzeń tkanek i poprawie jakości życia pacjentów stanowi istotny postęp w metodach leczniczych. Terapie komórkami macierzystymi oraz edycja genów z wykorzystaniem technologii CRISPR/Cas9 wprowadzają innowacyjne metody, które mogą przyczynić się do regeneracji uszkodzonych tkanek, stanowiąc obiecujące rozwiązanie terapeutyczne.

Równocześnie, rola mikrobioty jelitowej w patogenezie zespołu Sjögrena nabiera coraz większego znaczenia, co może umożliwić opracowanie nowych, bardziej precyzyjnych metod terapeutycznych, które uwzględniają interakcje mikroorganizmów z układem immunologicznym pacjenta. Pomimo obiecujących postępów, niezbędne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć mechanizmy choroby oraz skuteczność nowych terapii w dłuższej perspektywie czasowej w celu pełnego zrozumienia mechanizmów choroby.

Przyszłość leczenia ZS będzie zależała od rozwoju medycyny spersonalizowanej, która pozwoli na dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów. Dogłębne poznanie złożonej etiologii choroby oraz zastosowanie nowoczesnych metod terapeutycznych bez wątpienia przyczyni się do poprawy jakości życia osób cierpiących na to schorzenie.

REFERENCJE

1. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. PubMed. Published 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613703/>
2. Vogelsang P, Jonsson MV, Dalvin ST, Appel S. Role of Dendritic Cells in Sjogren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2006;64(3):219-226. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2006.01811.x>
3. Du W, Han M, Zhu X, et al. The Multiple Roles of B Cells in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684999>
4. Youinou P, Pers JO. Disturbance of cytokine networks in Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(4):227. doi:<https://doi.org/10.1186/ar3348>
5. Bień S. Zespół Sjögrena – aktualne poglądy dotyczące etiologii, patogenezy obrazu klinicznego i leczenia. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny*. 2013;1(3):200-209. doi:[https://doi.org/10.1016/S2084-5308\(12\)70002-3](https://doi.org/10.1016/S2084-5308(12)70002-3)
6. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127417>

7. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):544-556. doi:<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.110>
8. Li M, Li M, Qiao L, et al. Role of JAK-STAT signaling pathway in pathogenesis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(19):2297-2306. doi:<https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002539>
9. Bochenek A., Reicher M., "Anatomia człowieka", Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
10. Zajkowski P, Ochal-Choińska A. Standardy badania ślinianek – aktualizacja. *Journal of Ultrasonography*. 2016;16(65):175-190. doi:<https://doi.org/10.15557/jou.2016.0019>
11. Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, et al. The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome. *Journal of Ultrasonography*. 2013;13(53):202-211. doi:<https://doi.org/10.15557/jou.2013.0020>
12. Sokołowska-Pituchowa J., "Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny", Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wydanie 8.
13. Fernández-Castro M, Sánchez-Piedra C, Andreu JL, Martínez Taboada V, Olivé A, Rosas J. Factors associated with severe dry eye in primary Sjögren's syndrome diagnosed patients. *Rheumatology International*. 2018;38(6):1075-1082. doi:<https://doi.org/10.1007/s00296-018-4013-5>
14. Moryś J., Narkiewicz O., "Anatomia człowieka.", Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wydanie 1.
15. Roszkowska AM, Oliverio GW, Aragona E, et al. Ophthalmologic Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Genes*. 2021;12(3):365. doi:<https://doi.org/10.3390/genes12030365>
16. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. 2019;40(3):531-544. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.002>

17. Chung A, Wilgus ML, Fishbein G, Lynch JP. Pulmonary and Bronchiolar Involvement in Sjogren's Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(02):235-254. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0039-1688448>
18. NewConsensusRecommendationsGuideSjögren'sSyndromeManagement - The Rheumatologist. *The Rheumatologist*. Published September 28, 2023. Accessed April 6, 2025. <https://www.the-rheumatologist.org/article/new-consensus-recommendations-guide-sjogrens-syndrome-management/>
19. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and Its Mechanisms of Action in Inflammatory Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):145-154. doi:<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0373-9>
20. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12891-017-1543-z>
21. Gottenberg JE, Philippe Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. *JAMA*. 2014;312(3):249-249. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2014.7682>
22. Wang X, Zhang T, Guo Z, et al. The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693796>
23. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *The Journal of the American Dental Association*. 2014;145(8):867-873. doi:<https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
24. Gao R, Pu J, Wang Y, et al. Tofacitinib in the treatment of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: study protocol for a prospective, randomized, controlled and open-label trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023;23(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12890-023-02774-0>

25. Liu Q, Xing X, He J. Tofacitinib alleviated salivary gland inflammation and reduced the percentages of effector T cells in murine Sjögren's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2024;42(12):2437-2443. doi:<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/b91fx8>
26. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;74(3):526-531. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203991>
27. Álvarez-Rivas N, Sang-Park H, Díaz Del Campo P, et al. Efficacy of belimumab in Primary Sjögren's syndrome: A systematic review. *Reumatologia clinica*. 2021;17(3):170-174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.003>
28. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;80(3):339-348. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218599>
29. Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI insight*. 2022;7(23):e163030. doi:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.163030>
30. Fisher BA, Everett CC, Rout J, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;77(3):412-416. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212268>
31. Felten R, Valérie Devauchelle-Pensec, Raphaële Seror, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;80(3):329-338. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218467>
32. Nicoletta Del Papa, Minniti A, M. Lorini, et al. The Role of Interferons in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Future Therapeutic Perspectives. *Biomolecules*. 2021;11(2):251-251. doi:<https://doi.org/10.3390/biom11020251>

33. Vakaloglou KM, Mavragani CP. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):459-464. doi:<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349fd30>
34. Wilson R. CRISPR Technology. Innovative Genomics Institute (IGI). Published 2022. <https://innovativegenomics.org/crisprpedia/crispr-technology/>
35. Lai Z, Yin H, Cabrera-Pérez J, et al. Aquaporin gene therapy corrects Sjögren's syndrome phenotype in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(20):5694-5699. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1601992113>
36. Roescher N, Tak P, Illei G. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Diseases*. 2009;15(8):519-526. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01582.x>
37. Wexler M. Mesenchymal Stem Cells Hold Promise for Treating Sjogren's: Review. *Sjogren's Syndrome News*. Published November 30, 2021. Accessed April 6, 2025. <https://sjogrenssyndromenews.com/news/mesenchymal-stem-cells-hold-promise-treatment-study-review/>
38. Harrell CR, Volarevic A, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Targeted Therapy for Severe Sjogren's Syndrome: A Focus on Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(24):13712. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms252413712>
39. Chihaby N, Orliaguet M, Le Pottier L, Pers JO, Boisramé S. Treatment of Sjögren's Syndrome with Mesenchymal Stem Cells: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10474. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms221910474>
40. Ma D, Lu Y, Shi R, et al. Expert Reviews in Molecular Medicine Cell therapy in Sjögren's syndrome: opportunities and challenges. doi:<https://doi.org/10.1017/erm.2024.21>
41. Nagi R, Kumar SS, Sheth M, Deshpande A, Khan J. Association between oral microbiome dysbiosis and Sjogren Syndrome. A systematic review of clinical studies. *Archives of Oral Biology*. Published online December 2024:106167. doi:<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.106167>

42. Yuan X, Wang J, Wang W, Song Y, Wu J, Du R. Microbiome alterations in primary Sjögren's syndrome: Regional dysbiosis and microbiome-targeted therapeutic strategies. *Clinical Immunology*. Published online February 1, 2025;110444-110444. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clim.2025.110444>
43. Shen Y, Yu X, Wang Q, et al. Association between primary Sjögren's syndrome and gut microbiota disruption: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2023;43(2):603-619. doi:<https://doi.org/10.1007/s10067-023-06754-x>
44. Cao Y, Lu H, Xu W, Zhong M. Gut microbiota and Sjögren's syndrome: a two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1187906. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1187906>
45. Wang X, Liu M, Xia W. Causal Relationship Between Sjögren's Syndrome and Gut Microbiota: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Biomedicines*. 2024;12(10):2378-2378. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines12102378>
46. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology*. 2019;60(5). doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez142>

ERADYKACJA *HELICOBACTER PYLORI* – SKUTECZNOŚĆ, OPORNOŚĆ I PRZYSZŁOŚĆ TERAPII

Natalia Kryus, Aleksandra Kryczka, Magdalena Kowal

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

Abstrakt: Zakażenie *Helicobacter pylori* jest najczęstszą przewlekłą infekcją na świecie oraz jednym z najistotniejszych czynników ryzyka gruczolakoraka żołądka i chłoniaka MALT żołądka. Z tego powodu liczba wykonywanych badań przesiewowych ciągle wzrasta, natomiast rosnąca oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, w tym antybiotyki, uniemożliwia optymalną terapię, a rosnąca antybiotykooporność jest zagrożeniem dla ludzkiego zdrowia. Te czynniki nakazują wdrożenie nowych wytycznych leczenia. Celem pracy jest przedstawienie globalnej skali tego wyzwania, różnorodnych powikłań związanych z zakażeniem *H. pylori*, takimi jak choroba wrzodowa, rak żołądka czy chłoniak MALT, ale przede wszystkim problematycznych aspektów obecnych strategii leczenia oraz przedstawienie najnowszych schematów eradykacji *H. pylori*.

Słowa kluczowe: helicobacter pylori, choroba wrzodowa, rak żołądka, antybiotykooporność

Abstract: *Helicobacter pylori* infection is the most common chronic infection worldwide and one of the most significant risk factors for gastric adenocarcinoma and gastric MALT lymphoma. For this reason, the number of screening tests continues to increase. However, the growing resistance to antimicrobial agents, including antibiotics, hinders optimal therapy, and the rise in antibiotic resistance poses a serious threat to human health. These factors necessitate the implementation of new treatment guidelines. The aim of this paper is to present the global scale of this challenge, the various complications associated with *H. pylori* infection—such as peptic ulcer disease, gastric cancer, or MALT lymphoma—but above all, the problematic aspects of current treatment strategies and to present the latest eradication regimens for *H. pylori*.

Keywords: helicobacter pylori, peptic ulcer disease, gastric cancer, antibiotic resistance

WSTĘP

H. pylori jest gram-ujemną bakterią, jej jedynym istotnym, naturalnym środowiskiem stanowi ludzki żołądek [1]. Bakteria ta wymaga kwaśnego środowiska o pH 1,4, co sprzyja rozwojowi w żołądku i umożliwia wytworzenie odpowiedniej ilości ureazy. Enzym ten rozkłada mocznik do dwutlenku węgla i amoniaku, tym samym neutralizując kwas solny, co umożliwia *H. pylori* przeżycie [2]. Infekcja *H. pylori* występuje u 4,4 miliarda osób, czyniąc ją jedną z najczęstszych na świecie [3]. Według WHO zakażenie tą bakterią dotyczy nawet 2/3 całej populacji i jest ona uznawana od 1994 r. za karcynogen pierwszego rzędu. U około 80% osób zakażonych nie występują objawy, natomiast u wszystkich rozwija się zapalenie błony śluzowej żołądka [4], co może wiązać się z poważnymi powikłaniami. Są to przede wszystkim choroba wrzodowa oraz rak żołądka [5]. Wdrożenie szybkiej i odpowiedniej diagnostyki wraz z leczeniem stanowi ważny aspekt eradykacji *H. pylori*, co powinno stanowić priorytet obecnej medycyny, przede wszystkim gastroenterologii oraz onkologii.

ADAPTACJA *H. PYLORI* DO ŚRODOWISKA GOSPODARZA

Jak zostało wyżej wspomniane, *H. pylori* wydziela ureazę, która rozkładając mocznik do dwutlenku węgla i amoniaku, neutralizuje kwas solny i tym samym zwiększa pH. Istotnym aspektem jest dostosowanie się kształtu bakterii, jej spiralny (helikalny) kształt umożliwia szybkie przedostanie się do gęstej i lepkiej warstwy śluzu, poruszanie się w niej i jej kolonizację. Taka adaptacja pozwala również na uniknięcie długotrwałej ekspozycji na niskie pH żołądka. W warunkach trudnych do przetrwania *H. pylori* może zmienić swoją formę morfologiczną na kokoidalną, która jest formą przetrwalnikową. W takiej formie może przetrwać ekstremalne temperatury i pH, brak składników odżywczych oraz ekspozycję na antybiotyki. *H. pylori* posiada zazwyczaj od dwóch do sześciu wici o długości 3 μm . Ekspozycja wici na kwaśne środowisko zwiększa jej ruchliwość, poprzez aktywację flageliny, białka bakteryjnej wici. Wykazano, że w porównaniu do wici nienarażonych na działanie kwasu, osiągały one znacznie wyższe prędkości [6,7].

DIAGNOSTYKA

Obecnie istnieje kilka metod diagnostycznych pozwalających na wykrycie zakażenia *H. pylori*. Można je podzielić na metody inwazyjne, które wymagają

endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz nieinwazyjne. Wybór metody zależy od indywidualnej historii pacjenta i dostępności, natomiast na ogół metody nieinwazyjne są preferowane, ze względu na większe bezpieczeństwo [8,9].

Metody nieinwazyjne

Do metod nieinwazyjnych należą m.in. mocznikowy test oddechowy (ang. *Urea Breath Test*, UBT), badanie antygenu w kale (ang. *Stool Antigen Test*, SAT) czy badania serologiczne. Niepodważalną zaletą tych badań jest ich większe bezpieczeństwo w porównaniu do badań inwazyjnych, jednakże ich czułość może być niższa. Duży wpływ ma wiek pacjenta, u osób powyżej 65 roku życia zaburzać wyniki mogą różne schorzenia, szczególnie takie jak zanik błony śluzowej żołądka czy metaplasja jelitowa. Są one czynnikami ryzyka fałszywie dodatniego wyniku badania i z tego względu wartość graniczna powinna być dostosowana do wieku pacjenta [10]. Podobnie, wszelkie zmiany w odpowiedzi immunologicznej u tych pacjentów mogą podważać wiarygodność badań serologicznych [11]. Takie badanie wykrywa obecność przeciwciał przeciwko *H. pylori*, natomiast nie jest w stanie odróżnić obecnej infekcji od przebytej [12]. Stosowanie leków takich jak inhibitory pompy protonowej (IPP) czy antybiotyków również może wpływać negatywnie na wiarygodność SAT, dając wyniki fałszywie ujemne [11].

UBT polega na podaniu pacjentom mocznika znakowanego izotopem ^{13}C lub ^{14}C . Badanie to wykorzystuje fakt, iż *H. pylori* wytwarza ureazę, enzym rozkładający mocznik, co prowadzi do wytworzenia amoniaku i dwutlenku węgla. Dwutlenek węgla zawierający izotop jest wchłaniany do krwiobiegu, a następnie wydalany przez płuca wraz z wydychanym powietrzem. Pobrane próbki poddaje się analizie i określa się stosunek izotopów ^{13}C do ^{12}C [13]. Czułość UBT wynosi 96%, a swoistość 93% [14].

SAT wykrywa bezpośrednio obecność antygenu *H. Pylori* w kale. Jest to badanie wykonywane w celu diagnozy zakażenia, ale i również w celu kontrolowania efektów leczenia [13]. Test polega na pobraniu próbki kału i analizie np. metodą immunochromatografii. Ma on charakter jakościowy, wykrywano są kompleksy przeciwciało-antygen, co objawia się wytworzeniem kolorowego paska testowego i wskazuje na wynik dodatni [15]. Jego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 95,5% oraz 97,6% [16].

Badanie serologiczne wykrywa wytworzone przeciwciała przeciwko *H. pylori* metodami ELISA, EIA lub immunoblot. W celu wykrycia stosuje się surowicę,

ślinę lub moczu, co sprawia, że badanie to jest powszechnie dostępne oraz stanowi najtańszą metodę. W dodatku, w porównaniu do SAT stosowanie IPP czy antybiotyków nie wpływa na wyniki badania [12]. Przeciwciała pojawiają się jednak dopiero po 3-4 tygodniach od zakażenia, a znacząca redukcja ich miana jest zauważalna po roku od leczenia, co sprawia, że dodatni wynik może świadczyć nie tylko o obecnej infekcji, ale i przebytej oraz wyleczonej [8,17]. Czulość i swoistość badania wynoszą odpowiednio 76–84% oraz 79–90% [12].

Metody inwazyjne

Metody inwazyjne polegają na przeprowadzeniu gastrokopii i wykonaniu testu ureazowego (ang. *Rapid Urease Test*, RUT), badania histologicznego lub hodowli bakteryjnej. W przypadku wszystkich trzech metod należy na 14 dni przed badaniem wstrzymać leczenie IPP [18].

RUT polega na wykryciu mocznika wytwarzanego przez *H. pylori*. Jest prostym, szybkim i tanim testem, którego wykonanie nie wymaga udziału lekarza patologa, wykorzystywany jest zwłaszcza w warunkach o ograniczonych zasobach [19]. Wadą tego badania jest obniżona czulość w przypadku obecności mniejszej ilości niż 10^4 komórek bakterii, co zwiększa liczbę wyników fałszywie ujemnych. Natomiast do wyników fałszywie dodatnich może dochodzić w obecności innych bakterii wytwarzających ureazę, takich jak *Staphylococcus capitis urealiticum* [20]. RUT wykrywa tylko obecną infekcję, z tego względu jest lepszy od badania serologicznego [19]. Jednakże badanie to ma niską czulość i swoistość (odpowiednio 41,12% oraz 88,3%), ujemny wynik nie wyklucza całkowicie aktywnej infekcji i wymagane często są dodatkowe badania, np. histologiczne w celu potwierdzenia wyniku. Czulość RUT wyraźnie spada, nawet do 30,49% gdy pacjent bierze IPP, dlatego zaleca się odstawienie tych leków przed gastrokopią [21].

Badanie histologiczne uznane jest za „złoty standard”, jego czulość może osiągnąć nawet 100%, a swoistość 91-93% [22]. Pozwala nie tylko na bezpośrednie zidentyfikowanie *H. pylori*, ale także umożliwia ocenę zaawansowania zapalenia i wykrycie obecności wszelkich patologii, takich jak metaplasja jelita związana z zapaleniem żołądka, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka czy nowotwory [23]. Ma jednak swoje ograniczenia, różne problemy techniczne mogą skutkować nieprawidłową diagnozą, np. nieprawidłowe barwienie, mikroskopy niskiej jakości czy błąd lekarza patologa mogą prowadzić do fałszywie ujemnych wyników. Występuje również ryzyko wyników fałszywie dodatnich, które wynikają z błędnej interpretacji w przypadku obecności innych bakterii niż

H. pylori wytwarzających ureazę [24]. Ryzyko to występuje szczególnie w przypadku barwienia hematoksyliną i eozyną (H&E) ze względu na niższą czułość i swoistość (odpowiednio 66% oraz 88%), barwienie to jednak stosowane jest najczęściej. Innymi metodami są barwienie Genta, barwienie Giemsy oraz barwienie immunohistochemiczne [8, 25]. Najdokładniejszy wynik otrzymuje się stosując immunohistochemię jako dodatek do barwienia metodą Giemsy, ponieważ takie barwienie specyficznymi przeciwciałami *H. pylori* wykazuje najwyższą swoistość [24].

Hodowla bakteryjna jest badaniem wykorzystywanym w celu oceny lekooporności, szczególnie w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii. Wskazaniem do jej przeprowadzenia jest przynajmniej dwukrotne niepowodzenie leczenia oraz uczulenie na antybiotyk rekomendowany w schemacie eradykacyjnym. Procedura ta wymaga specjalistycznych warunków laboratoryjnych, a jej czułość wynosi 50%, co oznacza, że w połowie przypadków nie udaje się uzyskać wzrostu bakterii mimo ich obecności. Z kolei swoistość hodowli wynosi 100% [18]. Ta metoda badań umożliwia określenie antybiotykooporności na danym terenie i monitorowanie jej, jest więc bardzo ważna w celu eradykacji *H. pylori* [13].

CHOROBY ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM *HELICOBACTER PYLORI*

H. pylori jest przyczyną wielu chorób, przede wszystkim układu pokarmowego. Należą do nich m.in. zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, gruczolakorak żołądka, chłoniak MALT (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*), niedokrwistość z niedoboru żelaza (przez jego zmniejszone wchłanianie). Jednakże *H. pylori* wpływa nie tylko na układ pokarmowy, skutki związane z tym zakażeniem mogą obejmować praktycznie cały organizm człowieka. *H. pylori* może być powodem idiopatycznej plamicy małopłytkowej, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń metabolicznych, cukrzycy, chorób dróg żółciowych i wątroby. Co ciekawe, niektóre badania podają, że *H. pylori* może pełnić funkcję protekcyjną wobec niektórych chorób, takich jak choroba refluksowa przełyku lub występowanie niektórych chorób może zmniejszać infekcje *H. pylori*, np. celiakia. Jest to jednak powód wielu kontrowersji w środowisku medycznym i wciąż występują sprzeczne doniesienia na ten temat [26-28]. W tym podrozdziale skoncentrujemy się na niektórych z wymienionych chorób.

Choroba wrzodowa

Choroba wrzodowa objawia się cyklicznym występowaniem wrzodów trawiennych. Wrzód trawienny można określić jako obecność głębokiego zniszczenia błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy sięgającego w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej [29]. Ponad 90% wrzodów dwunastnicy i ponad 70% wrzodów żołądka wynikają z obecności *H. pylori*, a u 10-20% zakażonych rozwinię się choroba wrzodowa [26, 30]. Patomechanizm choroby wrzodowej nie jest w pełni poznany, natomiast przyjmuje się, że ten mechanizm jest odmienny w przypadku wrzodów żołądka a dwunastnicy. *H. pylori* kolonizuje błonę śluzową żołądka od odźwiernika do wpustu, u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy występuje często zapalenie odźwiernika, które prowadząc do zwiększonej produkcji gastryny, wpływa na nadmierną syntezę kwasu żołądkowego i prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej. U pacjentów ze wrzodem żołądka zapalenie znacząco wpływa na błonę śluzową trzonu żołądka, uszkadzając gruczoły i zmniejszając wydzielanie kwasu. Do uszkodzenia błony śluzowej w tym przypadku dochodzi poprzez zmniejszenie czynników ochronnych [30]. Leczenie choroby wrzodowej o takiej etiologii jest ciężkie, przede wszystkim ze względu na słabą biodostępność leku w wewnętrznych warstwach błony śluzowej, gdzie *H. pylori* występuje. Przewlekła, nieleczona choroba wrzodowa może prowadzić do raka żołądka [31].

Rak żołądka

Rozwój raka żołądka przebiega etapowo, rozpoczynając od niezaniekowanego zapalenia błony śluzowej żołądka, które wywoływane jest głównie przez zakażenie *H. pylori*. Zapalenie to przechodzi w zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, metaplastię jelitową, a następnie w dysplazję, co prowadzi do raka żołądka. Jest to powszechnie akceptowany model progresji raka, według schematu Corre'a [32]. Gruczolakorak żołądka stanowi 95% przypadków raka żołądka [33]. Klinicznie możemy sklasyfikować rak żołądka na wczesny i zaawansowany. Wczesny rak żołądka definiuje się jako inwazyjny rak błony śluzowej lub podśluzowej, zmiany są na ogół małe, wynoszą 2-5 cm, mogą być ciężkie do zauważenia, lokalizują się na powierzchniach o małej krzywiznie, np. w okolicach wcięcia kąтового żołądka. Rak zaawansowany nacieka, występuje w postaci rozległych owrzodzeń lub egzofitycznych guzów [33, 34]. *H. pylori* prawdopodobnie przeszedł adaptację w celu zminimalizowania stymulacji układu odpornościowego gospodarza, mimo to po kolonizacji następuje trwała odpowiedź immunologiczna z produkcją przeciwciał

i odpowiedzią komórkową. Ta reakcja nie prowadzi do wyleczenia, a układ odpornościowy ulega osłabieniu, co umożliwia *H. pylori* przetrwanie [34]. Zakażenie *H. pylori* wywołuje stres oksydacyjny, który ma kluczowe znaczenie w procesie karcynogenezy żołądka. Reaktywne formy tlenu wywołują zmiany w ekspresji lipidów i białek. Zdolność antyoksydacyjna organizmu spada z powodu niższego poziomu cząsteczek, takich jak glutation w błonie śluzowej żołądka pacjentów zakażonych *H. pylori*. W zakażonej błonie śluzowej dochodzi również do wytwarzania tlenu azotu przez indukowalną syntetazę tlenu azotu (ang. *inducible Nitric Oxide Synthase*, iNOS), co prowadzi do syntezy wysoce toksycznego nad-tlenoazotynu i w konsekwencji do uszkodzenia białek i DNA [35].

Chłoniak MALT

Chłoniaki to choroby nowotworowe wywodzące się z układu limfatycznego, dotykające najczęściej węzły chłonne. Podzielone są na dwie podgrupy; chłoniaki Hodgkina (dawniej ziarnica złośliwa) i chłoniaki nie-Hodgkina (nieziarnicze). 1-4% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego to chłoniaki, co sprawia, że przewód pokarmowy jest najczęstszą pozawęzłową lokalizacją chłoniaków nieziarniczych [36]. Chłoniaki MALT są grupą pozawęzłowych chłoniaków B-komórkowych wywodzących się ze struktur przypominających kępki Peyera, pojawiają się m.in. w żołądku, śliniankach, płucach, tarczycy. Choć notuje się wzrost częstości występowania chłoniaków MALT, są one rzadkim nowotworem, z częstością występowania w Europie 0,3-0,8 przypadków na 100 000 mieszkańców [37]. Rozwój chłoniaka MALT o etiologii *H. pylori* jest wieloetapowy, podobnie jak w przypadku raka żołądka, zaczyna się od przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka w wyniku infekcji. Dochodzi do agregacji limfocytów CD4+ i limfocytów B w blaszce właściwej żołądka, proliferacji oraz sporadycznych transformacji nowotworowych, prawdopodobnie spowodowanych obecnością wolnych rodników, co zostało opisane powyżej. Transformacja w złośliwy nowotwór występuje tylko u niewielkiej liczby pacjentów z chłoniakiem MALT [37, 38].

PROBLEMATYCZNE LECZENIE INFEKCJI *H. PYLORI*

Eradykacja *H. pylori* stanowi ważny cel obecnej medycyny, a rosnąca antybiotykooporność *H. pylori* jest poważnym zagrożeniem dla ludzkiego życia. W latach 90. XX wieku wskaźnik eradykacji przekraczał 80%, obecnie w niektórych

państwach spadł aż do 60%, przede wszystkim w wyniku rosnącej antybiotykooporności. Jest to bardzo niepokojący fakt, ze względu na to, że leczenie antybiotykami stanowi główny sposób leczenia nie tylko *H. pylori*, ale większości infekcji bakteryjnych, a antybiotyki są często przepisywane przez lekarzy [39]. Główną przyczyną antybiotykooporności jest niewłaściwe stosowanie antybiotyków. W okresie 2000-2010 światowe stosowanie antybiotyków wzrosło o 35% [40]. Najwyższy wskaźnik oporności posiada metronidazol i wiąże się to z masowym stosowaniem tego antybiotyku w leczeniu infekcji pasożytniczych, infekcji dróg moczowych lub przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie beztlenowe. Co ważne, eradykacji zakażenia *H. pylori* nie można osiągnąć poprzez stosowanie pojedynczych antybiotyków przyjmowanych w celu leczenia innych infekcji, co dodatkowo prowadzi do rozwoju oporności [41].

H. pylori wykazuje trzy różne profile oporności na antybiotyki: oporność na pojedynczy lek, wielolekooporność oraz heterogenną oporność. Ostatni termin oznacza współistnienie zarówno opornych, jak i wrażliwych bakterii u tego samego pacjenta [42]. Oporność wynika głównie ze zmian strukturalnych w sekwencjach genetycznych, które zakłócają aktywność komórkową antybiotyku poprzez zmianę miejsca docelowego leku lub poprzez hamowanie aktywacji leku w komórkach. Większość zmian genetycznych kodujących oporność na antybiotyki to mutacje zmiany sensu, nonsensowne, przesunięcie ramki odczytu, insercje lub delecje. Większość tych mutacji jest kodowanych chromosomalnie, a nie pozachromosomalnie, np. w plazmidach. Występują one losowo w jednym genomie bakteryjnym, a następnie po stopniowej ewolucji zwiększa się ilość opornych bakterii [43].

OBECNE LECZENIE

Istnieją obecnie różne schematy leczenia przeciwbakteryjnego *H. pylori*. Wymienia się terapię podwójną, potrójną i poczwórną. Polegają one na wyborze kilku odpowiednich antybiotyków wraz z PPI. Preferowane antybiotyki to klarytromycyna (CLA), amoksycylina (AMX), metronidazol (MNZ) i lewofloksacyna (LVFX). Leczenie jest ciężkie, *H. pylori* jest już oporne na większość środków bakteriobójczych, w tym MNZ, LVFX i CLA. Oporność na te antybiotyki wynosiła w latach 2016-2020 odpowiednio 78%, 35% i 34%. Jest to bardzo duża różnica w porównaniu do AMX, na którą oporność wynosiła 3% [44]. W związku z tym możliwości leczenia eradykacyjnego są bardzo ograniczone. Na obszarach o dużej oporności na CLA >15% (w tym w Polsce) najczęściej stosuje się

terapię poczwórną, sekwencyjną, skojarzoną lub hybrydową [45, 46]. Wskaźnik eradykacji może zostać obliczony na dwa sposoby: intention-to-treat (ITT) lub per protocol (PP). W ITT analiza obejmuje wszystkich pacjentów, niezależnie od tego czy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem. Odzwierciedla to rzeczywisty efekt terapii, ale z tego względu wynik może być zaniżony. PP polega na analizie tylko tych pacjentów, którzy ściśle przestrzegali protokołu leczenia. Z tego względu, wynik jest zawyżony, ponieważ nie są brani pod uwagę pacjenci, którzy albo zakończyli leczenie przedwcześnie, albo nie stosowali się do zaleceń.

Terapia podwójna

W terapii podwójnej stosuje się wysokie dawki AMX (łącznie 3000 mg, najczęściej 4×750 mg) z IPP. Celem stosowania IPP jest stałe zwiększanie pH żołądka do 6-8. *H. pylori*, jak inne bakterie, jest w stanie zmieniać swoje formy morfologiczne. Jak zostało to opisane wcześniej, forma spiralna jest formą wegetatywną, która umożliwia rozmnażanie. W trudnych warunkach *H. pylori* może przechodzić w formę kokoidalną, czyli przetrwalnikową. Silna supresja kwasu żołądkowego może powodować przejście z formy kokoidalnej w formę spiralną. Tak podwyższone pH sprawia, że gdy *H. pylori* wchodzi w fazę rozrodczą, jest bardziej podatny na eradykację [7, 47, 48]. IPP z AMX wykazują efekt synergistyczny, ponieważ AMX działa na bakterie podczas ich replikacji [48].

Terapia podwójna trwa zazwyczaj 14 dni, jej skuteczność jest jednakże kontrowersyjna. W jednym z badań przeprowadzonych na terenie Chin wykazano, że jest ona skuteczna i bezpieczna jako leczenie pierwszego rzutu. W leczeniu wykorzystano AMX 3×1 g oraz ezomeprazol 2×40 mg. Wskaźnik eradykacji ITT wynosił 92,5%, a odsetek działań niepożądanych był względnie niski, na poziomie 7,5% [49]. W innym badaniu, w którym zastosowano AMX w dawce 4×500 mg z rabeprazolem 4×10 mg wskaźnik eradykacji ITT wynosił 90,9%. Przy zastosowaniu AMX w dawce 3×750 mg z omeprazolem wskaźnik ten wynosił 91%. Przy zastosowaniu dużo niższych dawek AMX (2×1 g) z lanzoprazolem 2×60 mg wskaźnik wynosił jedyne 23%. Oczwistym staje się więc, że całkowita dawka AMX oraz odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami są kluczowe w celu osiągnięcia możliwie najwyższego wskaźnika eradykacji. Ważne jest, aby utrzymać stężenie AMX wyższe od minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) przez długi okres czasu, a przynajmniej w okresie, w którym pH żołądka wynosi 6 lub więcej [50].

Terapia potrójna

Terapia potrójna jest standardem leczenia na obszarach o niskiej oporności na CLA. Polega ona najczęściej na zastosowaniu IPP oraz 2 z 3 wymienionych antybiotyków: AMX, CLA i pochodnej 5-nitroimidazolu MNZ lub tynidazolu (TDZ) [51]. W Polsce rekomendowanym schematem jest terapia potrójna bez CLA trwająca 10 dni, stosuje się IPP o dawce standardowej $2 \times$ dziennie, AMX 2×1 g i MNZ $2 \times 0,5$ g. Wynika to z większej dostępności i mniejszych kosztów leków. Metaanaliza 21 badań wykazała, że leczenie 10-dniowe zwiększyło wskaźnik eradykacji o 4%, a 14-dniowe o 5% w porównaniu z leczeniem 7-dniowym. Z tego względu zaleca się wydłużenie terapii aż do 14 dni. Wykazano również, że zastosowanie podwójnej dawki IPP podnosi skuteczność potrójnej terapii [18].

W jednym z badań porównujących terapię potrójną opartą na CLA z terapią opartą na LVFX wykazano, że wskaźnik eradykacji był znacząco wyższy u pacjentów leczonych CLA. Wynosiły one odpowiednio 78,3% vs 49,2% (ITT). Grupa otrzymująca CLA przyjmowała IPP, CLA 2×500 mg oraz AMX 2×1 g przez 14 dni. Grupa druga otrzymywała IPP, LVFX 1×500 mg + AMX 2×1 g przez 14 dni [52]. Podczas metaanalizy porównującej terapię potrójną z CLA a MNZ stwierdzono, iż skuteczność obu była podobna. Wskaźnik eradykacji ITT dla CLA wyniósł 71%, a dla MNZ 75,2%. W ostatnich latach obserwuje się jednak tendencję na korzyść MNZ, ze względu na wzrost oporności na CLA. Zastosowanie MNZ jest wysoce skuteczne w przypadkach opornych na CLA (70,4% w porównaniu z 48,2%), a CLA wykazała znaczną skuteczność w przypadkach opornych na MNZ (87,3% w porównaniu z 58,6%) [53].

Terapia poczwórna

Terapię poczwórną można zastosować z lub bez bizmutu. Klasyczna terapia poczwórna z bizmutem opiera się na zastosowaniu IPP, bizmutu, MNZ oraz tetracykliny (TC). W randomizowanych badaniach kontrolnych okazała się skuteczniejsza od terapii potrójnej. Na obszarach o wysokiej oporności na CLA jest ona szczególnie zalecana, jednakże jej powszechne zastosowanie może być ograniczone przez niską dostępność [54]. Użycie bizmutu przeciwdziała oporności *H. pylori* i zwiększa skuteczność eradykacji. Zastosowanie go może zatem zwiększyć odsetek wyleczeń, pomimo wysokiej oporności na danym obszarze [55]. Długość terapii powinna wynosić od 10 do 14 dni, 14-dniowa terapia wykazała bardzo wysoką skuteczność, jednakże wiąże się to z długim okresem

stosowania różnorodnych leków w postaci wielu tabletek dziennie, wysokimi kosztami i działaniami niepożądanymi. W praktyce klinicznej oznacza to zmniejszone przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, co może ograniczać skuteczność tej terapii [56]. Analiza pięciu badań wykazała, że wskaźnik eradykacji ITT tej terapii wynosił 87,5%. Inna analiza czterech badań otrzymała podobny wynik 88,2% [57]. W badaniu porównującym terapię potrójną, skojarzoną i poczwórną, terapia poczwórna osiągnęła najwyższy wskaźnik eradykacji wynoszący 91,3%, co wskazuje na jej wyższą skuteczność w porównaniu do dwóch pozostałych terapii (odpowiednio 75,2% oraz 88,7%) [58].

Terapia sekwencyjna, skojarzona oraz hybrydowa

Ogólnoświatowe starania doprowadziły do powstania nowych, innowacyjnych metod eradykacji *H. pylori*, które zakładają połączenie wielu antybiotyków na podstawie wcześniejszych schematów leczenia w celu osiągnięcia najwyższej możliwej eradykacji. Najprościej mówiąc, terapia sekwencyjna polega na stopniowym dodawaniu antybiotyków, terapia skojarzona wykorzystuje wszystkie leki równocześnie, a terapia hybrydowa łączy cechy obu strategii, stosując AMX przez cały czas leczenia i dodając pozostałe antybiotyki w drugiej fazie.

Terapia sekwencyjna polega na zastosowaniu IPP przez cały okres leczenia, pierwsze 5-7 dni stosuje się AMX, a kolejne 5-7 dni stosuje się CLA wraz z MNZ albo AMX. Łączna długość terapii wynosi więc 10-14 dni. Powód jej skuteczności jest jednakże nie do końca poznany, niektórzy argumentują, że korzyści wynikają jedynie z zastosowania dodatkowych antybiotyków. Z tego względu, stosuje się również terapię skojarzoną, w której stosuje się wszystkie te antybiotyki jednocześnie, a więc IPP + AMX, + CLA + MNZ najczęściej również przez 10-14 dni. Terapia hybrydowa łączy oba te schematy. Przez pierwsze 5-7 dni stosuje się IPP wraz z AMX (a więc schemat terapii sekwencyjnej), a kolejne 5-7 dni IPP oraz wszystkie z wymienionych antybiotyków AMX, MNZ, CLA (a więc schemat terapii skojarzonej) [59].

W randomizowanym badaniu klinicznym porównano terapię skojarzoną z hybrydową na obszarach, gdzie oporność na CLA przekracza 20%. Łącznie 140 pacjentów przydzielono losowo do leczenia skojarzonego (esomeprazol 40 mg, AMX 1 g, MNZ 500 mg, CLA 2 × 500 mg przez 14 dni) lub do leczenia hybrydowego (esomeprazol 40 mg, AMX 2 × 1 g przez 14 dni oraz MNZ 500 mg i CLA 2 × 500 mg w ciągu ostatnich 7 dni). Wskaźniki eradykacji ITT wynosiły odpowiednio 84,1% oraz 73,1%. Działania niepożądane występowały częściej

w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (33,3% w porównaniu do 18,3% w grupie leczonej schematem hybrydowym) [60]. W przeprowadzonej metaanalizie porównano terapię sekwencyjną ze skojarzoną. Wykazano, że 10-dniowa terapia skojarzona była skuteczniejsza od 10-dniowej terapii sekwencyjnej. Terapia skojarzona była lepsza w przypadku bakterii wykazujących oporność na MNZ oraz CLA i MNZ. Jednakże przy zastosowaniu tej terapii biegunka była częstszym działaniem niepożądanym [61]. Badanie przeprowadzone w Egipcie porównało 14-dniową terapię potrójną z 10-dniową oraz 14-dniową terapią sekwencyjną. Leczenie sekwencyjne obejmowało lanzoprazol 2×30 mg, AMX 2×1000 mg przez połowę trwania leczenia oraz lanzoprazol 2×30 mg, CLA 2×500 mg, TDZ 2×500 mg przez drugą połowę leczenia. Terapia potrójna natomiast składała się z lanzoprazolu 2×30 mg, CLA 2×500 mg, AMX 2×1000 mg. Wskaźniki eradykacji wyniosły 90% i 96,7% dla 10-dniowej i 14-dniowej terapii sekwencyjnej oraz 63,3% w przypadku terapii potrójnej [62].

Terapia personalizowana

W ostatnich latach zaproponowano leczenie na podstawie oceny wrażliwości na dany antybiotyk. W rutynowej praktyce klinicznej wykrywanie oporności na dany antybiotyk wykonuje się za pomocą hodowli bakteryjnej. Obecnie stosuje się to badanie dopiero po dwóch nieskutecznych terapiach. Ponieważ oporność na antybiotyki jest procesem ewoluującym, obowiązkowe wydaje się regularne przeprowadzanie badań dotyczących jej występowania. Jednakże obecnie nie ma zgody co do rzeczywistej użyteczności hodowli bakteryjnej oraz momentu, w którym należy ją przeprowadzić w kontekście terapii spersonalizowanej.

Metaanaliza na 14600 pacjentach porównująca leczenie empiryczne opisane wyżej oraz leczenie spersonalizowane wykazała, że leczenie spersonalizowane ma wyższy wskaźnik eradykacji wynoszący 86% w porównaniu do 76% terapii empirycznej [63]. Inna metaanaliza obejmowała 16 badań, w których udział wzięło łącznie 4825 pacjentów. U pacjentów wcześniej niepoddanych leczeniu terapia spersonalizowana miała nieznacznie wyższą skuteczność. Przewagę nad terapią potrójną wykazywała wyłącznie w przypadku, gdy oporność na CLA przekraczała 20%, natomiast była mniej skuteczna od terapii poczwórnej [64].

Wybór odpowiedniego inhibitora pompy protonowej

W celu optymalizacji antybiotykoterapii kluczowe jest zastosowanie właściwego IPP, które zapewni odpowiednie pH żołądka. Aktualne wytyczne z Maastricht V zalecają wysoką dawkę IPP odpowiadającą 20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu oraz 20 mg rabeprazolu dwa razy na dobę [65]. Jednakże nie wszystkie IPP wykazują tę samą skuteczność w eradykacji *H. pylori*. Metaanaliza porównała IPP pierwszej generacji (omeprazol, lanoprazol, pantoprazol) z IPP drugiej generacji (rabeprazol i ezomeprazol). Jej głównym wnioskiem była przewaga IPP drugiej generacji w eradykacji *H. pylori*. Wskaźnik eradykacji przy użyciu ezomeprazolu był wyższy niż w przypadku zastosowania IPP pierwszej generacji: 82,3% w porównaniu z 77,6%. Tak samo użycie rabeprazolu miało lepszą skuteczność: 80,5% w porównaniu do 76,2%. Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy zastosowaniem obu IPP drugiej generacji, ezomeprazol i rabeprazol osiągnęły współczynniki wynoszące odpowiednio 78,7% oraz 76,7% [66]. Na rynku pojawiły się nowe IPP, takie jak ilaprazol (dostępny jedynie w Chinach i Korei Południowej) oraz dekslanzoprazol. Mają one dłuższy okres półtrwania oraz są silniejszymi inhibitorami. Niestety, badań na ich temat w kierunku eradykacji *H. pylori* jest mało, a te istniejące nie dowiodły, iż miałyby one lepszą skuteczność [67].

Vonoprazan

Vonoprazan (VPZ) to nowy lek, który jest kompetytywnym inhibitorem H^+/K^+ -ATPazy obecnej na błonie komórek okładzinowych żołądka. Po raz pierwszy został dopuszczony do użytku w Japonii w 2015 r. [68]. Został zaakceptowany również przez Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) w roku 2023. Jego aktywność biologiczna jest 300 razy większa niż lanzoprazolu. Dodatkowo nie wymaga on aktywacji farmakologicznej przez kwas żołądkowy oraz ma dłuższy okres półtrwania. Jego początek działania jest szybki, podczas gdy konwencjonalne IPP zwykle wymagają 75-100 godzin, aby osiągnąć maksymalne działanie hamujące. VPZ indukuje więc silne, szybkie i długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego [67].

Opublikowana w 2017 r. metaanaliza na podstawie japońskiej populacji potwierdziła, iż zastosowanie VPZ w leczeniu pierwszego rzutu skutkuje znacznie wyższym wskaźnikiem eradykacji ITT (85% w porównaniu do IPP, gdzie ten wskaźnik osiągnął wartość 68%). Jednakże, w przypadku terapii drugiego

rzutu, wskaźniki te wynosiły odpowiednio 83,4% oraz 82%, co nie wskazuje na znaczną przewagę VPZ nad IPP [69]. W przypadku terapii drugiego rzutu odmienny wynik otrzymano z metaanalizy z 2021 r. Obejmowała ona 16 badań z łącznie 6664 pacjentami i wykazała wyższą skuteczność w zastosowaniu VPZ w porównaniu do konwencjonalnych IPP w leczeniu drugiego rzutu. Podczas leczenia zastosowano terapię potrójną, pacjentom podawano AMX 750 mg, MNZ 250 mg oraz jeden z inhibitorów kwasu żołądkowego (VPZ 20 mg, ezomeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg lub rabeprazol 10 mg) dwa razy dziennie przez 7 dni. Wskaźnik eradykacji wyniósł 91% w przypadku zastosowania VPZ oraz 88% w przypadku zastosowania IPP [70]. Inna metaanaliza z 2022 r. obejmująca siedem badań na łącznie 1168 pacjentach również wykazała jego wyższą skuteczność w eradykacji *H. pylori* w porównaniu do IPP. Ich zastosowanie w potrójnej terapii osiągnęło wskaźnik eradykacji ITT 90,2% w porównaniu do 75,5% na korzyść VPZ [71]. Wnioskiem jest, iż zastosowanie VPZ przynosi znacznie większe korzyści w leczeniu pierwszego rzutu, niż drugiego w porównaniu do IPP.

Skuteczność preparatów złożonych

Powszechnie dostępny preparat Pylera zawiera w jednej kapsułce 140 mg bizmutu potasu cytrynianu zasadowego, 125 mg MNZ oraz 125 mg TC. W trakcie 10-dniowego leczenia stosuje się 3 kapsułki, 4 razy dziennie po posiłkach wraz z IPP dwa razy dziennie, po śniadaniu oraz kolacji. W badaniach ta metoda leczenia wykazywała wysoką skuteczność. Metaanaliza na podstawie 30 badań stwierdziła, iż 10-dniowe leczenie w praktyce klinicznej osiąga wskaźnik eradykacji wynoszący powyżej 90%, zarówno u pacjentów poddanych terapii pierwszego, jak i drugiego rzutu, a także u pacjentów ze szczepami opornymi na CLA lub MNZ. Jest to niezależne od rodzaju oraz dawki stosowanego IPP (omeprazol lub ezomeprazol) [54, 72].

Pylera zawiera dawkę TC, która może być suboptymalna (375 mg $\times$ 4, zamiast zalecanych 500 mg $\times$ 4). Jest również dostępna w opakowaniu umożliwiającym 10-dniową terapię, co utrudnia przyjmowanie go przez 14 dni, co mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia [73]. Ważnym aspektem natomiast jest wygoda takiego zażywania leków, co może znacznie poprawić stosowanie się do zaleceń lekarza i zwiększyć wskaźnik eradykacji u pacjentów, u których poprzednie metody leczenia nie dały pożądanego rezultatu [74].

CZY MOŻLIWE JEST NIEANTYBIOTYKOWE LECZENIE?

DMADDM (ang. *dimethylaminododecyl methacrylate*) jest silnym środkiem przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym. Stosowany w stomatologii, reguluje skład biofilmu płytki nazębnej i utrzymuje równowagę mikroflory jamy ustnej. Jedną z możliwości jest stosowanie DMADDM jako pierwszą linię obrony przed infekcją *H. pylori* w jamie ustnej poprzez wprowadzenie tej substancji do gromerów (jest to grupa materiałów hybrydowych stosowanych w stomatologii). Udowodniono, iż DMADDM znacząco hamuje wzrost i proliferację *H. pylori*, a materiały dentystyczne modyfikowane DMADDM zmniejszają kolonizację bakterii w żołądku, tłumią ogólnoustrojowe oraz lokalne zapalenie żołądka, co może stanowić pierwszą linię obrony przed zakażeniem [75].

Różnorodne naturalne substancje również są brane pod uwagę jako potencjalne środki do zwalczania *H. pylori*. Jeszcze przed odkryciem *H. pylori* stosowano szeroką gamę roślin i substancji w celu łagodzenia objawów żołądkowych, które obecnie są uznawane za związane z zakażeniem tym patogenem [76, 77]. Naturalne produkty zawierające terpenoidy, polifenole, alkaloidy mogą znaleźć w przyszłości zastosowanie kliniczne w terapii. Terpenoidy zakłócają błony bakteryjne i zmniejszają syntezę ATP, co prowadzi do śmierci bakterii. Polifenole hamują specyficzne enzymy, destabilizują błonę cytoplazmatyczną i regulują szlaki MAPK i NF- κ B, łagodząc zapalenia. Alkaloidy hamują aktywność ureazy i zakłócają błony komórkowe [78].

Niektóre produkty spożywcze wykazują właściwości antybakteryjne. Do najbardziej znanych produktów należą mleko krowie (laktoferyna), kiełki brokułów (sulforafan), zielona herbata (związki katechinowe), czosnek (allicyna). Laktoferyna bydlęca ma silne działanie przeciwbakteryjne na oporne szczepy *H. pylori* oraz synergistyczne działanie przeciwbakteryjne w połączeniu z CLA. Badania udowodniły, że regularne spożywanie kiełków brokułów ma działanie przeciwbakteryjne, a u osób spożywających je widoczne było znaczne zmniejszenie liczby bakterii. Związki katecholowe występujące w zielonej herbacie zwiększają działanie przeciwbakteryjne antybiotyków. Odkryto również, że ekstrakty czosnku zawierające etanol i aceton hamują rozwój *H. pylori* in vitro w symulowanych warunkach pH żołądka i temperatury ciała człowieka. Wyniki te sugerują potencjalne zastosowania lecznicze tych substancji podczas leczenia zakażeń *H. pylori* u ludzi [79].

Wiele nanocząsteczek (ang. *nanoparticles*, NP) posiada właściwości antybakteryjne. Mogą one służyć jako nośniki leków, maksymalizując lokalne stężenie

leku, ograniczyć działania niepożądane i zmniejszyć oporność bakterii. Wśród stosowanych NP wyróżnia się NP-metaliczne, NP-niemetaliczne czy nanoenzymy. Umożliwiają one precyzyjne oddziaływanie na *H. pylori* bezpośrednio, np. poprzez antygeny na jej powierzchni lub pośrednio, poprzez środowisko, w którym występuje [80].

Kwas dokozaheksaenowy (DHA) ma właściwości hamujące wzrost *H. pylori*, z tego względu jest obiecujący w leczeniu. Wykazano, że in vivo DHA zapobiegał kolonizacji żołądka u 50% myszy oraz całkowicie hamował nawroty infekcji przy zastosowaniu terapii antybiotykowej [81]. DHA jednakże może utracić swoją bioaktywność w warunkach żołądka człowieka. Potencjalnym zastosowaniem tego kwasu może być podanie go w nanokapsułkach w postaci nanostrukturalnych nośników lipidowych (ang. *nanostructured lipid carriers*, NLC). Wykazano, iż DHA-NLC zwiększa działanie bakteriobójcze in vitro, nawet wobec *H. pylori*. Co więcej, puste NLC, bez żadnej substancji również miały działanie bakteriobójcze, jednakże wymagało to więcej czasu do osiągnięcia tego samego efektu co przy podaniu DHA-NLC. Istotne jest, że żadna z NLC w stężeniach bakteriobójczych nie wykazywała cytotoksyczności wobec ludzkich komórek gruczolakoraka żołądka, który jest częstym powikłaniem zakażenia *H. pylori* [82].

WNIOSKI

Leczenie infekcji *H. pylori* jest ciężkie i długotrwałe. Na przestrzeni ostatnich lat odnotowano istotny progres w ilości badań na temat bakterii, efektywności leków oraz dostępnych schematach leczenia. *H. pylori* ewoluowało w sposób, który umożliwia przetrwanie w ciężkich warunkach, jest odporna na skrajne temperatury, pH oraz brak składników odżywczych. Rośnie również jej oporność na wiele z antybiotyków, które są stosowane. Zjawisko antybiotykooporności jest związane z powszechnym stosowaniem antybiotyków, leki te są często stosowane nieprawidłowo, niezgodnie z zaleceniami. Stanowi to zagrożenie dla ludzkiego życia, a ponieważ problem ten rośnie, w przyszłości istnieje ryzyko, iż większość antybiotyków nie będzie skuteczna, nie tylko w eradykacji *H. pylori*, ale również w leczeniu innych infekcji.

Istnieje wiele schematów stosowanych podczas eradykacji *H. pylori*. Są to terapia podwójna, potrójna, poczwórna oraz nowsze metody, takie jak terapia sekwencyjna, hybrydowa czy skojarzona. Niestety, niemożliwe jest wskazanie jednego uniwersalnego schematu leczenia. Wśród setek przeprowadzonych badań odsetek pacjentów, którym udało się osiągnąć eradykację, zależy od częstości

występowania oporności na dane antybiotyki w tej populacji. Dlatego też, jeżeli nie jest znany odsetek opornych, wyników uzyskanych w dowolnej populacji nie można uogólniać na inną populację o innym odsetku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Niemniej, opisane terapie wykazują często wysoką skuteczność, osiągają wskaźniki eradykacji nawet powyżej 90%. Problemem często występującym jest niezastosowanie się pacjentów do zaleceń. Powoduje to znaczne obniżenie skuteczności, co jest zauważalne po porównaniu wskaźników eradykacji obliczonych metodą intention-to-treat oraz per-protocol. Nawet najbardziej efektywny schemat, który umożliwi w danej populacji eradykację na wysokim poziomie, nie da najlepszych możliwych efektów, jeżeli pacjent się do niego nie zastosuje.

Obecnie pracuje się również nad metodami wspomagania leczenia innymi substancjami niż antybiotyki. Obiecujące są nanocząsteczki, które mogą zwiększyć biodostępność leku oraz wpływać bezpośrednio i pośrednio na bakterię *H. pylori*. Bada się również możliwość wykorzystania różnych substancji naturalnie występujących w przyrodzie. Istotną częścią badań, jest wzmocnienie pierwszej linii obrony przed drobnoustrojami, zanim dojdzie do zakażenia, np. poprzez wykorzystanie materiałów stosowanych w stomatologii.

Eradykacja *H. pylori* powinna stanowić jeden z priorytetów obecnej medycyny, jest to problem ogólnoswiatowy, który dotyka nawet 2/3 populacji. Jednakże, w tym celu potrzebne jest jeszcze wiele badań. Ważna jest edukacja pacjentów na temat objawów występujących przy zakażeniu, ryzyku, które ono niesie oraz poprawnym stosowaniu antybiotyków, nie tylko w eradykacji *H. pylori*, ale i innych infekcjach.

REFERENCJE

1. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2020;52(1).
2. Alkhaldi NK, Alghamdi WK, Alharbi MH, Almutairi AS, Alghamdi FT. The Association Between Oral *Helicobacter pylori* and Gastric Complications: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24703.
3. Clarke E. *Helicobacter pylori*: Kompleksowy przegląd patogenazy, epidemiologii, diagnostyki i strategii terapeutycznych. *Insight into Epidemiology* (Ed polska). 2024;1(1).
4. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):1-24.

5. Lee YC, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Annual Review of Medicine*. 2022;73(1):183-195.
6. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*. 2019; 11(11):677.
7. Gonciarz M, Pruszkowski J, Krzyżowska K. Zasady diagnostyki i leczenia zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*. *Lekarz POZ*. 2017;3(3):161-168.
8. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics*. 2021; 11(8):1458.
9. Omar M, Razi Abu-Salah, Reem Agbareia, et al. A comparative systematic review and meta-analysis on the diagnostic accuracy of non-invasive tests for *Helicobacter pylori* detection in elderly patients. *Frontiers in Medicine*. 2023;10.
10. Huang Q, Jia X, Chu Y, Zhang X, Ye H. *Helicobacter pylori* Infection in Geriatric Patients: Current Situation and Treatment Regimens. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:713908.
11. Liao EC, Yu CH, Lai JH, et al. A pilot study of non-invasive diagnostic tools to detect *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease. *Scientific Reports*. 2023;13(1):22800.
12. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018;38(1):55-66.
13. Pichon M, Pichard B, Barrioz T, et al. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of *Helicobacter pylori* and Resistance to Clarithromycin in Stool by the Amplidiag H. *pylori*+ClariR Real-Time PCR Assay. Onderdonk AB, ed. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(4).
14. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305-1314.
15. Kouitcheu Mabeku LB, Bello Epesse M, Fotsing S, Kamgang R, Tchidjo M. Stool Antigen Testing, a Reliable Noninvasive Method of Assessment of *Helicobacter pylori* Infection Among Patients with Gastro-duodenal Disorders in Cameroon. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;66(2):511-520.
16. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2020;25:e12735.

17. Tanaka S, Goto A, Yamagishi K, et al. Long-term Response of *Helicobacter pylori* Antibody Titer After Eradication Treatment in Middle-aged Japanese: JPHC-NEXT Study. *J Epidemiol.* 2023;33(1):1-7.
18. Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J, Łaszewicz W, Mach T, Przytułski K, Skrzydło-Radomańska B. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Klin Postępy Stand.* 2014;6(2):41-49.
19. Urgessa NA, Geethakumari P, Kampa P, et al. A Comparison Between Histology and Rapid Urease Test in the Diagnosis of *Helicobacter Pylori* in Gastric Biopsies: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(5):e39360.
20. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4629-4660.
21. Thasneem H, Sidhic K. Rapid urease test in the diagnosis of *pylori* infection. *Kerala Surgical Journal.* 2021;27(2):153.
22. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection-recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9299.
23. Lee HS. Histopathologic Diagnosis of *H. pylori* Infection and Associated Gastric Diseases. *Helicobacter pylori.* Published online 2016:119-127..
24. Skrebinska S, Megraud F, Daugule I, Santare D, Isajevs S, Liepniece-Karele I, Bogdanova I, Rudzite D, Vangravs R, Kikuste I, et al. Who Could Be Blamed in the Case of Discrepant Histology and Serology Results for *Helicobacter pylori* Detection? *Diagnostics.* 2022; 12(1):133.
25. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):10.
26. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2021;16(1):123-144.
27. Zamani M, Shaghayegh Alizadeh-Tabari, Amir Hossein Hasanpour, Eusebi LH, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2021;54(8):988-998.
28. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2020;25(S1).

29. Bereda G. Definition, Causes, Pathophysiology, and Management of Hypothyroidism. *Mathews Journal of Pharmaceutical Science*. 2023;7(1):1-5.
30. Laucirica I, Garcia Iglesias P, Calvet X. Peptic ulcer. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2023;161(6):260-266.
31. Gupta A, Shetty S, Srinivas Mutalik, et al. Treatment of H. pylori infection and gastric ulcer: Need for novel Pharmaceutical formulation. *Heliyon*. 2023;9(10).
32. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-1575.
33. Szczeklik A, eds. *Interna Szczeklika. Mały podręcznik. Medycyna Praktyczna*; 2023:644-645.
34. Piscione M, Mazzone M, Di Marcantonio MC, Muraro R, Mincione G. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Controversial Relationship. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12.
35. Valenzuela MA, Canales J, Corvalan AH, Quest AF. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12742-12756.
36. Vlăduț C, Ciocîrlan M, Costache R, et al. Is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma an infectious disease? Role of *Helicobacter pylori* and eradication antibiotic therapy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(4).
37. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019;152(2):65-71.
38. Feldman M, Lawrence JB. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:473-477.
39. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;43(4):514-533.
40. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742-750.

41. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, et al. Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013–2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics*. 2021;10(9):1058.
42. Kallirroi Kotilea, Iliadis E, Nguyen J, et al. Antibiotic resistance, heteroresistance, and eradication success of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2023;28(5).
43. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(9):613-629.
44. Hu Y, Zhang M, Lu B, Dai J. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem. *Helicobacter*. 2016;21(5):349-363
45. Chen JN, Li P, Huang Y, Guo Y, Ding Z, Lu H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022;11(7):786-786.
46. Szczeklik A, eds. Interna Szczeklika. Mały podręcznik. *Medycyna Praktyczna*; 2023:639-641
47. Ierardi E, Losurdo G, Mileti A, et al. The Puzzle of Coccoid Forms of *Helicobacter pylori*: Beyond Basic Science. *Antibiotics*. 2020;9(6):293.
48. Duan M, Liu J, Zuo X. Dual therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(1):13-23.
49. Yu L, Luo L, Long X, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized trial. *Helicobacter*. 2019; 24(4):e12596.
50. Gao C, Zhang D, Zhang T, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4).
51. Fedorowicz SA, Nowak P, Kowalski M, et al. *Helicobacter pylori*–dotychczasowa terapia i leczenie współczesne. *Pielęgniarstwo*. 2020;49
52. Tariq H, Patel H, Kamal MU, et al. Reevaluation of the efficacy of first-line regimen for *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:25-33.
53. Li B, Lan X, Wang L, et al. Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;142:104075.

54. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12570.
55. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-878.
56. Duan M, Kong Q, Wang H, Li Y. Optimal Duration of Bismuth-Containing Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*. 2024;29(5).
57. Rocco Maurizio Zagari, Dajti E, Cominardi A, et al. Standard Bismuth Quadruple Therapy versus Concomitant Therapy for the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3258-3258.
58. Patricio Medel-Jara, Diego Reyes Placencia, Fuentes-López E, et al. Quadruple therapies show a higher eradication rate compared to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection within the LEGACy consortium. A multicenter observational study in European and Latin American countries. *United European Gastroenterology Journal*. 2024;12(9).
59. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(19):4766.
60. Mestrovic A, Perkovic N, Bozic J, et al. Randomised clinical trial comparing concomitant and hybrid therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gluud LL, ed. PLOS ONE*.
61. Wang Y, Zhao R, Wang B, et al. Sequential versus concomitant therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1-13.
62. Farhoud NS, Ibrahim OM, Ezzat SE. Efficacy and Cost-effectiveness Comparison of 10-Day, 14-Day Sequential Versus 14-Day Triple Therapies for Treating *Helicobacter pylori* Infection in Egyptian Patients. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(9):806-812.
63. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13.

64. Gingold-Belfer R, Niv Y, Hemda Schmilovitz-Weiss, Levi Z, Boltin D. Susceptibility-guided versus empirical treatment for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(10):2649-2658.
65. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
66. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(5):414-425.
67. György Miklós Buzás, Péter Birinyi. Newer, Older, and Alternative Agents for the Eradication of *Helicobacter pylori* Infection: A Narrative Review. *Antibiotics*. 2023;12(6):946-946.
68. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, et al. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319-325.
69. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Is superiority an illusion? *Helicobacter*. 2017;22(6):e12438.
70. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, et al. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319-325.
71. Zhang M, Pang M, Zhang M. Efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors as *Helicobacter pylori* eradication therapy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinics*. 2022;77:100058.
72. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, et al. Effectiveness and Safety of Pylera® in Patients Infected by *Helicobacter Pylori*: A Multicenter, Retrospective, Real Life Study. *Digestive Diseases*.
73. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-1153.

74. Agudo-Fernández S, Ana González Blanco. Retrospective analysis of the use of quadruple therapy with bismuth (Pylera®) in real-life clinical practice in Spain. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2018;41(8):483-489.
75. Chen X, Shan T, Ren B, et al. Dimethylaminododecyl Methacrylate-Incorporated Dental Materials Could Be the First Line of Defense against *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13644.
76. Escobedo-Hinojosa WI, Del Carpio JD, Palacios-Espinosa JF, Romero I. Contribution to the ethnopharmacological and anti-*Helicobacter pylori* knowledge of *Cyrtocarpa procera* Kunth (Anacardiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2012;143(1):363-371.
77. TAKAGI K, HARADA M. Pharmacological Studies on Herb Paeony Root. II. : Anti-inflammatory Effect, Inhibitory Effect on Gastric Juice Secretion, Preventive Effect on Stress Ulcer, Antidiuretic Effect of Paeoniflorin and Combined Effects with Licorice Component FM 100. *YAKUGAKU ZASSHI*. 1969;89(7):887-892.
78. Huang TT, Cao YX, Cao L. Novel therapeutic regimens against *Helicobacter pylori*: an updated systematic review. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15.
79. Shadvar N, Sousan Akrami, Seyyed-Mohammad-Amin Mousavi Sagharchi, et al. A review for non-antibiotic treatment of *Helicobacter pylori*: new insight. *Frontiers in microbiology*. 2024;15.
80. Wang X, Chan XF, Go Y, Wang Y, Li T, Wang G. Combatting *Helicobacter pylori*: A Focus on Nanomaterials. *Helicobacter*. 2024;29(6).
81. Correia M, Michel V, Matos AA, et al. Docosahexaenoic Acid Inhibits *Helicobacter pylori* Growth In Vitro and Mice Gastric Mucosa Colonization. Adler B, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35072.
82. Catarina Leal Seabra, A. Sofia Pinho, Nunes C, et al. Paving the way for a non-antibiotic and microbiota friendly therapy for *Helicobacter pylori*: In vitro and in vivo performance of lipid nanoparticles. *Helicobacter*. 2024;29(1).

WYKORZYSTANIE PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH W TERAPII UZALEŻNIEŃ OD OPIOIDÓW

Aleksandra Zdunek, Grzegorz Zawisza, 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: Syntetyczne opioidy to głównie leki przeciwbólowe, jednak używane bez wskazań lekarskich mogą prowadzić do uzależnienia. Opioidy wykazują zdolność do rozwoju tolerancji, czyli konieczności przyjmowania coraz większych dawek, które mogą wielokrotnie przekraczać dawki śmiertelne dla osoby nieuzależnionej. Poważny problem stanowi zatrucie (przedawkowanie), podczas którego może dojść do depresji układu oddechowego, depresji ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeń oddychania, repolaryzacji mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Leczenie uzależnień od opioidów oraz skutków ich przedawkowania jest trudnym zadaniem medycznym. Obecnie stosuje się różne podejścia: farmakoterapię, psychoterapię oraz oddziaływania środowiskowe. W przypadku zatrucia stosuje się nalokson. Leczeniem uzależnienia z wyboru jest leczenie substytucyjne, do którego w Polsce można zaliczyć metadon i buprenorfinę. Inną formą terapii jest leczenie naltreksonem, czyli antagonistą receptorów opioidowych. Jednakże nie są to metody wystarczające i ciągle poszukiwane są nowe rozwiązania. W niniejszej pracy przedstawimy i porównamy wyniki badań nad przeciwciałami monoklonalnymi analizowanymi pod kątem leczenia uzależnień m.in. od oksykodonu, heroiny, fentanylu oraz morfiny. Przeciwciała monoklonalne mogą zapewnić ochronę przed przedawkowaniem poprzez wiązanie się z krążącymi opioidami w surowicy. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych profilaktycznie lub po narażeniu w połączeniu z naloksonem może zmniejszyć liczbę hospitalizacji i zwiększyć przeżywalność.

Słowa kluczowe: przeciwciała monoklonalne, opioidy, uzależnienie, innowacje

Abstract: Synthetic opioids are primarily used as pain medications, however when used without medical indication they can lead to addiction. Opioids demonstrate the ability to develop tolerance, meaning the necessity to take increasingly larger doses, which can be many times higher than lethal doses for a non-addicted person. A serious problem is poisoning (overdose), during which respiratory depression, central nervous system depression, breathing disorders, cardiac muscle repolarization, and heart rhythm disturbances may occur. Treatment of opioid addiction and its overdose effects is a difficult medical challenge. Currently, various approaches are used: pharmacotherapy, psychotherapy, and environmental interventions. In case of overdose, naloxone is used. The treatment of choice for addiction is substitution therapy, which in Poland includes

methadone and buprenorphine. Another form of therapy is treatment with naltrexone, an opioid receptor antagonist. However, these methods are not sufficient, and new solutions are continuously being explored. In this paper, we will present and compare research results on monoclonal antibodies analyzed for treating addictions to oxycodone, heroin, fentanyl, and morphine, among others. Monoclonal antibodies can provide protection against overdose by binding to circulating opioids in the serum. Using monoclonal antibodies prophylactically or after exposure in combination with naloxone can reduce hospitalizations and increase survival rates.

Keywords: monoclonal antibodies, opioids, addiction, innovations

WSTĘP

Uzależnienie od opioidów jest przewlekłą chorobą psychiczną, która powoduje, że osoby uzależnione doświadczają wielu nawrotów i remisji w ciągu życia oraz cierpią z powodu objawów odstawienia oraz rozwoju tolerancji. W ciągu ostatnich lat można zaobserwować znaczny wzrost osób nadużywających opioidy. Chociaż dostępne są skuteczne leki na uzależnienie od opioidów, nawroty i remisje są nadal powszechne wśród osób uzależnionych, co stwarza potrzebę rozwoju jeszcze skuteczniejszych metod leczenia [1].

Opioidy - definicja, receptory i zastosowanie

Opioidy to silne i szeroko stosowane leki przeciwbólowe. Właściwości farmakologiczne opioidów wynikają głównie z agonizmu lub antagonizmu receptorów opioidowych [2]. Oddziałują przez receptory obecne w ośrodkowym układzie nerwowym oraz tkankach obwodowych. Fizjologicznie receptory te są stymulowane przez endogenne peptydy (endorfiny, enkefaliny i dynorfiny) wytwarzane w odpowiedzi na bodźce bólowe. Można wyróżnić receptor μ , κ , δ oraz σ , który nie jest uważany za receptor opioidowy, a raczej za miejsca docelowe dla fencyklidyny. Receptory μ występują głównie w pniu mózgu i przyśrodkowej części wzgórza. Są odpowiedzialne za analgezję nadrdzeniową, depresję oddechową, euforię, sedację, zmniejszoną perystaltykę przewodu pokarmowego i uzależnienie fizyczne. Receptory κ znajdują się w obszarach limbicznych i innych obszarach międzymózgowia, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Odpowiadają za analgezję rdzeniową, sedację, duszność, uzależnienie, dysfориę i depresję oddechową. Receptory δ znajdują się głównie w mózgu, a ich działanie nie jest dobrze poznane. Mogą być odpowiedzialne za efekty psychomimetyczne i dysforyczne. Receptory

σ są odpowiedzialne za efekty psychomimetyczne, dysfориę i depresję wywołaną stresem [3].

Opioidy są najskuteczniejszymi środkami przeciwbólowymi i są stosowane zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym. Leczenie opioidami w przypadku bólu ostrego to m.in. ból śródoperacyjny, pooperacyjny i pourazowy. Stosowanie opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym (np. ból neuropatyczny, ból mięśniowo-szkieletowy) jest kontrowersyjne [4]. Powszechne kliniczne stosowanie opioidów na receptę w leczeniu bólu, od umiarkowanego do silnego, przyczyniło się do trwającej epidemii opioidowej. Silniejsze analogi fentanylu i strukturalnie zróżnicowani agoniści receptorów opioidowych napędzają coraz bardziej zróżnicowaną podaż nielegalnych opioidów [5]. Chociaż nadmierne przepisywanie leków opioidowych wywołało kryzys opioidowy, poprawa praktyk przepisywania opioidów w leczeniu bólu, choć ważna dla rozwiązania kryzysu opioidowego, nie jest już wystarczająca [6].

Uzależnienie od opioidów

Uzależnienie od opioidów charakteryzuje się szeregiem powiązanych ze sobą objawów, które głęboko wpływają na życie osoby dotkniętej tym zaburzeniem. Osoby uzależnione doświadczają intensywnego "głodu" opioidów, połączonego z silnym subiektywnym poczuciem przymusu ich zażywania, co prowadzi do trudności lub wręcz niemożności kontrolowania ich używania.

Charakterystycznym elementem uzależnienia jest zespół odstawienny, który pojawia się przy próbie odstawienia narkotyku, zmniejszenia dawki, a czasem nawet przy utrzymywaniu tej samej dawki. Objawy abstynencyjne często stanowią przeciwieństwo efektów wywoływanych przez opioidy i obejmują: intensywny głód substancji, gęsią skórę, łzawienie, wysięk z nosa, częste ziewanie i kichanie, rozszerzenie źrenic, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunkę), bóle mięśniowo-stawowe, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia snu (głównie bezsenność) oraz zmiany nastroju z przeważającą drażliwością i wybuchami złości, czasem przeplatane apatią. Wiele osób uzależnionych używa opioidów lub innych substancji właśnie po to, by zapobiec tym nieprzyjemnym objawom.

Z czasem rozwija się zjawisko tolerancji, które wymusza przyjmowanie coraz większych dawek opioidów dla osiągnięcia pożądanego efektu, a próby ustabilizowania dawki prowadzą do pojawienia się objawów abstynencyjnych. Życie osoby uzależnionej stopniowo koncentruje się wokół narkotyku - zaniedbywane

są obowiązki i dotychczasowe przyjemności, a coraz więcej czasu poświęcane jest na zdobywanie substancji [7].

Zatrucie opioidami

Zatrucie opioidami, czyli tzw. przedawkowanie, stanowi poważny problem kliniczny. W przypadku podaży zbyt dużej ilości opioidów może dojść do zahamowania funkcji ośrodkowego układu oddechowego, repolaryzacji mięśnia sercowego oraz ciężkich zaburzeń rytmu serca [7].

OBECNIE UŻYWANE METODY W LECZENIU UZALEŻNIENIA ORAZ ZATRUCIA OPIOIDAMI

Obecnie istnieją trzy grupy leków stosowanych w uzależnieniu od opioidów, w tym pełni agoniści receptorów opioidowych, częściowi agoniści i antagoniści [1]. Większość najpopularniejszych opioidów to agoniści, którzy wywołują swoje działanie poprzez stymulację receptorów opioidowych. Różnice w aktywności i skuteczności wydają się być związane ze względną stymulacją różnych receptorów opioidowych [3].

Leki używane w leczeniu osób uzależnionych od opioidów w Polsce to metadon, buprenorfina oraz naltrekson. W przypadku zatrucia stosowany jest nalokson [7,8].

Metadon jest pełnym agonistą receptorów opioidowych. Wiąże się i aktywuje receptory μ -opiodowe, na które oddziałuje również heroina, fentanyl i inne leki opiodowe. Jednak metadon aktywuje te receptory wolniej niż te narkotyki i pozostaje również dłużej w organizmie. W efekcie metadon wywołuje mniej intensywne uczucie przyjemności u osób z zaburzeniem używania opiodów, jednocześnie zmniejszając objawy odstawienia i głód narkotykowy. Pacjenci, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące metadonem, wykazują mniejszą intensywność objawów odstawienia, takich jak bóle mięśni i kości, dzięki czemu rzadziej sięgają ponownie po opiody, aby zapobiec temu uczuciu [1,9].

Buprenorfina to częściowy agonista receptorów opioidowych, który został opracowany jako alternatywa dla metadonu. Buprenorfina wiąże się i aktywuje receptory μ -opiodowe w mózgu, ale w mniejszym stopniu niż metadon; może również blokować przyłączanie się innych leków opiodowych do tych receptorów. Podobnie jak metadon, buprenorfina może zmniejszać głód i objawy

odstawienia bez wywoływania intensywnych uczuć przyjemności i odurzenia u osób z zaburzeniem używania opioidów [1,9].

Naltrekson działa poprzez selektywne blokowanie receptorów opioidowych, uniemożliwiając w ten sposób lekom opioidowym wywoływanie uczucia przyjemności. Jako antagonist receptorów opioidowych, naltrekson nie wywołuje takich efektów, jak depresja oddechowa czy euforia, które są charakterystyczne dla agonistów. Istnieją również przesłanki sugerujące, że naltrekson może zmniejszać odczuwany głód opioidowy [1,9].

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych, który odwraca działanie opioidów, znosząc reakcje wywołane ich obecnością. Do efektów redukowanych przez nalokson należą: depresja oddechowa, zwężenie źrenic, niedociśnienie oraz sedacja [10].

Aby zapewnić najlepszą skuteczność leczenia, osoby uzależnionej od opioidów powinno się stosować podejście obejmujące farmakoterapię, psychoterapię (rehabilitacja/readaptacja) oraz oddziaływania środowiskowe [7,11]. Jednak wskaźniki skuteczności obecnych metod leczenia uzależnień od narkotyków są dalekie od idealnych. Szacuje się, że tylko 8 procent osób leczonych z powodu zaburzenia związanego z używaniem narkotyków jest uznawanych za wyleczone [11]. Jak można zaobserwować istnieje zapotrzebowanie na alternatywne lub uzupełniające środki do istniejących terapii. Przeciwciała monoklonalne mogą stać się innowacyjną metodą terapeutyczną w leczeniu osób uzależnionych od opioidów.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W LECZENIU UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW

Przeciwciała to glikoproteiny, należące do nadrodziny immunoglobulin. Są wydzielane przez limfocyty B, a ich zadaniem jest identyfikacja i neutralizacja obcych organizmów lub antygenów w organizmie. Przeciwciała zbudowane są z dwóch łańcuchów ciężkich i dwóch lekkich, które połączone są mostkami disiarczkowymi. W zależności od typu łańcucha ciężkiego są grupowane w różne izotypy (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), o różnej funkcji. PM należą zazwyczaj do klasy IgG. W zależności od liczby mostków disiarczkowych, izotyp IgG można podzielić na podtypy. W produkcji leków najczęściej stosowany jest podtyp IgG1 [12,13]. Produkcja PM odbywa się na drodze fuzji komórek szpiczaka z komórkami B wytwarzającymi przeciwciała, pochodzącymi z pojedynczego klonu [14]. Można wyróżnić cztery typy PM: mysie, chimeryczne,

humanizowane i całkowicie ludzkie (rycina 1.). Obecnie nie wykorzystuje się już mysich PM z powodu indukcji silnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko obcogatunkowej mysiej immunoglobulinie (tzw. reakcja HAMA - *human anti-mouse antibody response*) [15,16]. PM można podawać dożylnie, podskórnie lub domięśniowo [16].

Pierwsze PM zostało zatwierdzone do użytku już w 1986 roku. Od tego czasu terapeutyczne PM oraz związki pokrewne stały się dominującą klasą produktów na rynku biofarmaceutycznym. W 2013 roku globalny przychód ze sprzedaży PM sięgał prawie 75 miliardów dolarów, co stanowiło połowę przychodów z całkowitej sprzedaży produktów biofarmaceutycznych [17]. Zastosowanie PM jest szerokie, obejmuje m.in. terapię przeciwnowotworową, leczenie astmy, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, chorób zakaźnych, a także chorób sercowo-naczyniowych [13]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem PM w leczeniu uzależnień od opioidów.

PM mogą mieć trzy potencjalne kliniczne zastosowania w epidemii uzależnienia od opioidów: leczenie ostrego/przewlekłego zatrucia opioidami, zmniejszenie ryzyka nawrotów uzależnienia od opioidów oraz ochrona niektórych grup ryzyka, które jeszcze nie stały się uzależnione od opioidów [11,16,]. Mechanizm działania terapii PM polega na związaniu się przeciwciała z narkotykiem i sekwestracji toksyny. Zapobiega to przedostaniu się opioidu do ośrodkowego układu nerwowego. Jest to cecha szczególnie przydatna w przypadku leczenia przedawkowania opioidami. PM wykazują zdolność do wiązania opioidu już po jednej dawce. Należy też zaznaczyć, że PM nie powinny przekraczać bariery krew-mózg, aby nie oddziaływać z jakimikolwiek receptorem w mózgu. PM przez wiązanie z lekami opioidowymi w osoczu, może zmniejszyć stężenia wolno dostępnych opioidów i w ten sposób łagodzić toksyczność i efekty leków opioidowych [18]. Zazwyczaj wiążą się szybko z narkotykiem, wywołując efekt natychmiastowy, jednakże mogą wykazywać różny okres półtrwania [11,19]. PM charakteryzujące się długim okresem półtrwania mogą być wykorzystywane profilaktycznie w celu zapobiegania przedawkowaniu opioidów. Przedkliniczne badania przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały skuteczność PM w odwracaniu efektów działania fentanylu oraz jego pochodnej, karfentanylu. Zaobserwowano m.in. redukcję depresji układu oddechowego oraz bradykardii, co potwierdza potencjał terapeutyczny tych przeciwciał w leczeniu zatrucia opioidami. Jednakże potrzebne są dalsze badania przedkliniczne i kliniczne, aby lepiej zrozumieć skuteczność oraz zastosowanie terapeutyczne PM [20]. Przypuszcza się, że PM może zostać wykorzystane jako leczenie dodatkowe lub jako monoterapia. Wykorzystanie PM

w leczeniu samodzielnym jest szczególnie korzystne u pacjentów, u których dotychczasowa farmakoterapia nie była idealna lub w przypadku długoterminowej stabilizacji po zakończeniu tradycyjnej farmakoterapii [19].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono typy PM [15]

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu uzależnienia od heroiny oraz jej metabolitów

Heroina jest prolekiem, który szybko ulega hydrolizie w obwodowych częściach organizmu, zanim dotrze do mózgu. W wyniku tej hydrolizy powstają toksyczne metabolity. Jednym z nich jest 6-monoacetylmorfina (6-MAM), czyli najbardziej aktywny metabolit heroiny, który odpowiada głównie za ostrą toksyczność heroiny. Działa przez indukcję odpowiedzi natychmiastowej na heroinę. Przypuszcza się, że 6-MAM jest odpowiedzialna za natychmiastowe nagradzające działanie heroiny. Drugim metabolitem jest morfina, czyli relatywnie mniej aktywna substancja, odpowiedzialna za przewlekłą toksyczność narkotyku. Związanie tych substancji toksycznych już w krwiobiegu przez PM, zanim przekroczą barierę krew-mózg, mogłoby przynieść efekt terapeutyczny. Należy podkreślić, że największą korzyść mogą przynieść PM ukierunkowane na wszystkie metabolity heroiny, szczególnie skierowane na 6-MAM, a nie tylko na heroinę [18, 21-22].

Eksperymenty in vitro z 2013 roku w ludzkiej i szczurzej krwi wykazały, że sama sekwestracja 6-MAM osłabia działanie heroiny. Co więcej, kolejne badania wykazały, że PM specyficzne dla 6-MAM, o niewielkiej reaktywności krzyżowej z heroiną i bez reaktywności krzyżowej z morfiną i jej późniejszymi

metabolitami, zmniejszyły natychmiastowe psychomotoryczne efekty stymulujące heroiny u myszy. Korelowało to ściśle ze zmniejszonym stężeniem 6-MAM w mózgu. Zaobserwowano również obniżony poziom morfiny w mózgu, co może wynikać ze zmniejszonego wnikania prekursora morfiny (6-MAM) do mózgu i zmniejszenia stężenia 6-MAM w tym narządzie. Należy zauważyć, że pomimo całkowitej blokady metabolizmu 6-MAM do morfiny, konwersja heroiny do 6-MAM pozostała niezmienną. Były to PM podane dożylnie oraz dootrzewnowo, o 8-9 dniowym okresie półtrwania. Jest to czas półtrwania charakterystyczny dla gryzoni (5-12 dni). U ludzi okres półtrwania IgG wynosi 3-4 tygodnie, można więc przypuszczać, że takie PM ma duży potencjał w profilaktyce osób uzależnionych. Co więcej eksperymenty *in vitro* i *in vivo* wskazują, że sekwestracja 6-MAM mogłaby być zwiększona przez zastosowanie wyższych dawek PM przeciwko 6-MAM. Dane te sugerują, że 6-MAM jest kluczowym elementem w metabolizmie heroiny i skuteczna immunizacja musi być zdolna do sekwestracji tej toksyny [22]. Stwierdzenie to wspiera badanie z 2011, w którym analizowano przeciwciało o wysokim powinowactwie do heroiny i morfiny, ale bez powinowactwa do 6-MAM. Wykazano, że takie przeciwciało jest nieskuteczne [22,23].

Dopiero w 2021 roku opublikowano wyniki badań na temat stworzenia PM, skierowanego przeciwko morfinie. Stworzenie PM przeciwko morfinie może zahamować rozwój przewlekłej toksyczności spowodowanej przez ten narkotyk. Stworzenie PM ukierunkowanego na parę ligandów stanowi spore wyzwanie. Jednakże pierwsze próby stworzenia PM o powinowactwie do wszystkich metabolitów heroiny, zostały już podjęte. Dzięki wirtualnemu screeningowi dostępnych już PM oraz projektowaniu obliczeniowemu, wykorzystanego w humanizacji przeciwciał, zidentyfikowano dwa obiecujące przeciwciała: 9B1 (PM skierowane przeciwko morfinie) oraz h9B1 (skierowane przeciwko 6-MAM, morfinie, heroinie oraz hydroksykodonowi). Przeciwciała te nie wiążą się z dostępnymi środkami do leczenia przedawkowania oraz uzależnienia od opioidów: naloksonem, naltreksonem i buprenorfiną, co umożliwiłoby połączenie tych różnych podejść terapeutycznych. Humanizowane przeciwciało h9B1 może służyć jako obiecujący kandydat do leczenia zaburzeń związanych z używaniem opioidów [18].

HY4-1F9 jest nowym PM celującym w heroinę, 6-MAM i morfinę. Zostało wyizolowane z myszy immunizowanych szczepionką koniugatową składającą się z haptenu morfiny przyłączonego do alkoholu C-6, zastępując grupę hydroksylową eterem ketoksymowym ze specjalnym łącznikiem. HY4-1F9 wykazuje potencjał do krzyżowej neutralizacji zarówno oksykodonu, jak i morfiny [24].

Specjalną grupą, na którą należy zwrócić uwagę, są kobiety w ciąży uzależnione od heroiny. Coraz więcej kobiet w wieku rozrodczym sięga po opioidy, co skutkuje zwiększeniem liczby dzieci narażonych na działanie opioidów w okresie płodowym. Można znaleźć wiele doniesień na temat negatywnego wpływu prenatalnej ekspozycji na opioidy, w tym na leki wykorzystywane w terapii podtrzymującej, na funkcje poznawcze oraz zachowanie. Wskazuje to na rosnącą potrzebę leczenia kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów. Badania przeprowadzone na myszach analizowały PM skierowane na 6-MAM pod względem ochrony płodu przed skutkami prenatalnej ekspozycji na opioidy. Wyniki były następujące:

- Wstępne podanie PM zmniejszyło aktywność lokomotoryczną wywołaną heroiną u ciężarnych myszy.
- Matczyne wstępne podanie PM zmniejszyło transfer aktywnych metabolitów heroiny do krwi i mózgu płodu.
- Poziomy PM we krwi płodu stanowiły jedną czwartą poziomów we krwi matczynej.
- Przyrost masy ciała matki, masa noworodków i wielkość miotu nie były dotknięte przez heroinę ani wstępne podanie PM podczas ciąży.
- Noworodki prenatalnie narażone na heroinę nie wykazywały znaczących objawów odstawienia.
- Matczyne wstępne podanie PM chroni przed sensytyzacją lokomotoryczną wywołaną heroiną u młodocianych samic prenatalnie narażonych na heroinę.
- Matczyne wstępne podanie PM chroni przed nadaktywnością u młodocianych samic prenatalnie narażonych na heroinę.

Można więc ogólnie stwierdzić, że PM podawane ciężarnym myszom chronią potomstwo przed szkodliwymi skutkami wewnątrzmacicznej ekspozycji na heroinę. Bierna immunizacja podczas ciąży może być użytecznym podejściem ochrony płodu przed toksycznymi skutkami heroiny [25].

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu uzależnienia od oksykodonu

HY2-A12 jest pierwszym PM wiążącym oksykodon. Zostało wyizolowane z myszy immunizowanych szczepionką koniugatową, składającą się z haptenu na bazie oksykodonu przyłączonego do alkoholu C-6, zastępując grupę ketonową ketoksymem ze specjalnym łącznikiem. Należy zaznaczyć, że oksykodon

różni się od morfiny tylko grupą hydroksylową C-14 i grupą metoksyłową C-9. W związku z tym zwrócono uwagę na fakt, że HY4-1F9 i HY2-A12 mają wspólny mysi gen linii zarodkowej LC, IGLV101. Jest on również wspólny z 9B1. HY2-A12 wykazuje potencjał do krzyżowej neutralizacji zarówno oksykodonu, jak i morfiny [24]. Przeciwciała przeciwko oksykodonowi są skuteczniejsze niż te przeciwko morfinie, a skuteczność leczenia zależy od drogi podania heroiny lub oksykodonu [26].

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu uzależnienia od fentanylu i jego pochodnych

Nadużywanie heroiny stanowi problem od wielu dekad, jednak w ostatnim czasie zaobserwowano zwiększone zainteresowanie fentanylem oraz jego pochodnymi. Fentanyl stanowi jeszcze większe zagrożenie dla zdrowia ze względu na jego zwiększoną siłę działania. Jest on około 100-krotnie większy niż w przypadku morfiny, a karfentanyl wykazuje 100-krotnie większą siłę niż sam fentanyl. Co więcej, coraz częściej zdarzają się praktyki zanieczyszczania heroiny lub innych narkotyków fentanylem lub karfentanylem w wyniku czego powstają silne koktajle narkotykowe o wysokim potencjale do powodowania zgonów w wyniku przedawkowania [27]. Leki z grupy fentanylu są silnymi agonistami receptora μ -opiodowego, co odpowiada za ich działanie przeciwbólowe, uzależniające i potencjalnie niebezpieczne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy [27, 28].

6A4 to PM przeciwko fentanylowi, wykazujące reaktywność krzyżową z pokrewnymi analogami fentanylu. 6A4 zostało wytworzone w hybrydomach pochodzących od myszy zaszczipionych szczepionką skoniugowaną z fentanylem. W badaniach na mysich modelach wykazano, że 6A4 mogło osłabiać działanie zarówno fentanylu, jak i karfentanylu zależnie od dawki. Dodatkowo myszy, którym podano 6A4, wykazywały zwiększoną przeżywalność, gdy poddawano je działaniu fentanylu w dawkach przekraczających LD50. Wykazano również, że 6A4 zatrzymuje duże ilości tych leków we krwi, co zmniejsza biodystrybucję leku do mózgu i innych tkanek. Najważniejsze jest jednak, że 6A4 jest w stanie przywrócić nocycepcję, utraconą w wyniku działania leku w sposób porównywalny do naloksonu. Okres półtrwania naloksonu jest jednak krótki, więc nie jest w stanie chronić przed renarkotyzacją, czyli intoksykacją opioidami długo po pozornym wyzdrowieniu. Jest to zjawisko zaobserwowane u zwierząt po podaniu karfentanylu, jednak nie zostało jeszcze zbadane u ludzi. 6A4 wykazuje dłuższy

okres półtrwania, dzięki czemu teoretycznie może zostać wykorzystane w profilaktyce przed renarkotyzacją [27]. Wstępne leczenie 6A4 zmniejsza wywołaną przez fentanyl depresję oddechową i bradykardię u myszy i szczurów [29]. Przypuszcza się, że 6A4 mogłoby być przydatne nie tylko do odwracania przedawkowania, ale także do leczenia zaburzeń związanych z używaniem substancji [27].

P1C3H9 i P1B6H7 to chimeryczne PM przeciwko fentanylowi i jego analogom. Wykazano, że oba PM wiązały fentanyl i analogi fentanylu (fentanyl cyklopropylowy, fentanyl akrylowy i fentanyl furanylowy), ale nie leki stosowane w terapii uzależnienia od opioidów (nalokson, naltrekson, metadon lub buprenorfina). Analogi te mają podobną lub co najmniej trzykrotnie większą siłę działania niż fentanyl i zostały znalezione w próbkach pośmiertnych od ofiar przedawkowania opioidów. P1C3H9 i P1B6H7 chroniły myszy przed przeciwbólowym działaniem fentanylu i skutecznie sekwestrowały fentanyl we krwi, co zapobiegało jego przedostaniu się do mózgu. Przypuszcza się, że powinowactwo P1C3H9 i P1B6H7 do fentanylu jest podobne jak powinowactwo 6A4. Jednakże nie można tego bezpośrednio porównywać, ponieważ do pomiaru wartości powinowactwa zastosowano różne metody. P1C3H9 i P1B6H7 były badane głównie pod kątem profilaktyki, a nie antytoksyny [30].

HY6-F9, to chimeryczne PM przeciwko fentanylowi. HY6-F9 został wyizolowany dzięki myszom immunizowanym szczepionką koniugatową składającą się z haptenu opartego na fentanylu, przyłączonego do terminalnego węgla dwuwęglowego łańcucha i zastępującego pierścień aromatyczny amidem glutarowym. Co ciekawe, jedna sekwencja, P1C3H9, miała 81% podobieństwa w łańcuchu ciężkim i 95% w łańcuchu lekkim do HY6-F9 [24]. Przeprowadzono badania na szczurach sprawdzające skuteczność HY6-F9 w porównaniu z naltreksonem w odwracaniu i zapobieganiu toksyczności wywołanej fentanylem. Najpierw szczurom został podany fentanyl, a następnie HY6-F9, naltrekson lub oba. HY6-F9 był w stanie odwrócić wywoływaną przez fentanyl antynocycepcję, depresję oddechową i bradykardię, a szczury wykazywały ochronę przed dodatkowymi dawkami przez co najmniej tydzień. Jednakże naltrekson podany dożylnie szybciej odwracał depresję oddechową niż HY6-F9. Jednoczesne podawanie HY6-F9 i naltreksonu zapewniało większą ochronę niż monoterapie przeciwko wysokim dawkom fentanylu. Wynika z tego, że HY6-F9 zwiększa skuteczność naltreksonu przeciwko stosunkowo wysokim dawkom fentanylu. Wskazuje to na możliwość połączenia różnych podejść terapeutycznych w leczeniu przedawkowania fentanylu [26].

Jak widać mysie i chimeryczne PM specyficzne dla fentanylu i jego analogów wykazały przedkliniczną skuteczność w zapobieganiu i odwracaniu toksyczności wywołanej lekiem w modelach gryzoni. Jednakże chimeryczne PM nie są idealne do stosowania u ludzi *in vivo* ze względu na potencjalną immunogenność. Dlatego trwają badania nad humanizowanymi PM przeciwko fentanylowi oraz jego analogom [31, 32]. Humanizowane PM, takie jak HY6-F9_Hu i HY11-7E1_Hu, zapobiegają dystrybucji fentanylu do mózgu szczurów, chroniąc w ten sposób przed antynocycpcją, depresją oddechową oraz bradykardią. Należy zaznaczyć, że HY6-F9_Hu wykazało znacznie większą skuteczność w sekwestrowaniu fentanylu w surowicy w porównaniu z HY11-7E1_Hu. Co więcej, HY6-F9_Hu zapobiegało objawom ze strony układu oddechowego przy wyższych dawkach fentanylu niż HY11-7E1_Hu. Oba PM wykazują powinowactwo do acetylfentanylu, a HY11-7E1 wykazało powinowactwo do karfentanylu. HY6-F9_Hu i HY11-7E1_Hu zapewniają alternatywę dla leczenia naloksonem lub możliwość terapii skojarzonej z naloksonem. HY6-F9_Hu i HY11-7E1_Hu wykazują więc obiecującą skuteczność *in vivo* i demonstrowują potencjał do dalszego rozwoju klinicznego w leczeniu toksyczności fentanylu [32].

Na chwilę obecną nie badano, czy PM przeciwko fentanylowi wywoływałyby objawy odstawienia u osób uzależnionych od opioidów, jednak wcześniejsze prace z PM przeciwko nikotynie nie wykazały efektów odstawienia wywołanych przez PM [26].

C10-S66K, to PM przeciwko karfentanylowi. Wykazuje wysokie powinowactwo do karfentanylu, fentanylu z reaktywnością krzyżową wobec pokrewnych syntetycznych opioidów. C10-S66K wykazuje niewielkie powinowactwo do klinicznie zatwierdzonych opioidowych leków przeciwbólowych alfentanylu i remifentanylu, co sugeruje, że te dwa leki mogłyby być stosowane jednocześnie. C10-S66K nie wykazuje powinowactwa do naloksonu. C10-S66K było w stanie odwrócić depresję oddechową wywołaną karfentanylem u szczurów [33].

FenAb024 to najnowsze PM chroniące przed toksycznością fentanylu oraz karfentanylu, które wykazało się skutecznością w badaniach przedklinicznych, przeprowadzonych na myszach. FenAb024 posiada myśią część zmienną i ludzki fragment Fc IgG. Przewidywana skuteczność FenAb024 jest bardzo wysoka, jednakże ustalenie minimalnej dawki ochronnej dla człowieka dalej pozostaje problematyczne. Aby dalej rozwijać FenAb024 dla potencjalnych zastosowań klinicznych, PM musi zostać w pełni humanizowane i zoptymalizowane pod kątem stabilności *in vivo*. Jednakże, uważa się, że chimeryczny FenAb024 ma już potencjał do zastosowania u ludzi [34].

DYSKUSJA

Wykorzystanie PM w leczeniu osób uzależnionych od opioidów wydaje się być obiecującą metodą. Podkreślenia wymaga fakt, że dotychczasowe dane pochodzą wyłącznie z badań na modelach zwierzęcych, a jedynym zgłoszonym projektem w ramach procedury IND, który potencjalnie umożliwia rozpoczęcie badań klinicznych fazy I u ludzi, jest X-MAB-FEN [35].

Dzięki PM można zapewnić bardziej przewidywalny czas działania, włączając w to moment rozpoczęcia, zakończenia oraz sam czas trwania leczenia. Jeśli efekt kliniczny będzie natychmiastowy, silny oraz o znanym czasie działania, zapewni to lepszą skuteczność leczenia. Znajomość czasu trwania PM umożliwia również stosowanie opioidów w wyjątkowych sytuacjach np. podczas operacji. Przypuszcza się, że PM będą miały niską reaktywność krzyżową z innymi opioidami, nie stanowiącymi cel leczenia. Wysoka specyficzność przeciwciał gwarantuje brak ingerencji w endogenne opioidy, klasyczne leki przeciwbólowe lub konwencjonalne leczenie uzależnień. Stwarza to możliwość łączenia PM z obecną terapią substytucyjną, wykorzystywaną do leczenia uzależnień od opioidów [20, 22]. Co więcej, PM stanowią niezwykle obiecującą terapię dla osób, które mają trudności z przestrzeganiem zaleceń lekarskich. Jest to problem, który dotyka dużego procents osób podejmujących się obecnie stosowanych terapii uzależnień. PM, użyte profilaktycznie, stanowi ochronę przed przedawkowaniem podczas epizodu nawrotu, przerwy w leczeniu lub zarzucenia tradycyjnej farmakoterapii [19].

Co więcej, immunizacja bierna nie jest zależna od indywidualnych różnic w odpowiedzi immunologicznej [22]. Jednakże PM swoiste dla opioidów powinny zostać zbadane u pacjentów z immunosupresją pod kątem działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym [36].

Największym ograniczeniem terapii PM jest wysoka cena [20]. Innym problemem jest ryzyko prób obejścia efektu terapeutycznego przez zażywanie znaczniej większej dawki opioidu, co stwarza ryzyko przedawkowania. Jednakże jest to problem bardziej teoretyczny niż rzeczywisty - uprzednie badania nad naltreksonem, antagonistą opioidowym, wykazały że próby obejścia zdarzały się rzadko. Może to wynikać z wysokich kosztów większych dawek opioidów. Stosowanie PM stwarza też ryzyko "zmiany opioidu", czyli tzw. *drug switching*, przez osoby używające opioidów w sposób nielegalny. Przykładowa zmiana może polegać na przejściu z oksykodonu do heroiny lub fentanylu, w sytuacji w której efekty farmakologiczne oksykodonu są zablokowane. Rozwiązaniem tego problemu

mogłoby być stosowanie różnych PM, które celują w odmienne opioidy. Należy również rozważyć w jaki sposób PM mogą wpłynąć na inne praktyki medyczne np. leczenie bólu. W takiej sytuacji lekarze powinni zostać poinformowani o immunizacji pacjenta i powinni dostosować odpowiednie leczenie. Jednakże stwarza to problem w sytuacji, gdy alternatywy dla wybranego leku nie są dostępne [19].

REFERENCJE

1. Wang SC, Chen YC, Lee CH, Cheng CM. Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *IJMS*. 2019;20(17):4294. doi:10.3390/ijms20174294
2. Leon Duque MA, Vallavoju N, Woo CM. Chemical tools for the opioids. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2023;125:103845. doi:10.1016/j.mcn.2023.103845
3. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53. PMID: 18443637.
4. Zöllner C, Stein C. Opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*::31-63. doi:10.1007/978-3-540-33823-9_2
5. Vearrier D, Grundmann O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *The Journal of Clinical Pharma*. 2021;61(S2). doi:10.1002/jcph.1923
6. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(2):208. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126
7. <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/uzaleznienia/91662,uzaleznienie-opioidowe>
8. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4903>
9. NIDA. Medications for Opioid Use Disorder. National Institute on Drug Abuse website. <https://nida.nih.gov/research-topics/medications-opioid-use-disorder>. March 20, 2025 Accessed April 11, 2025.
10. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4903>
11. Montoya I. Inmunoterapias para las adicciones a las drogas [Immunotherapies for drug addictions]. *Adicciones*. 2008;20(2):111-5. PMID: 18551223; PMCID: PMC2633931.

12. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12(5):615-622. doi:10.1016/j.coph.2012.08.001
13. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(1):169-190. doi:10.1016/j.xphs.2019.08.009
14. Kaur H. Stability testing in monoclonal antibodies. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2021;41(5):692-714. doi:10.1080/07388551.2021.1874281
15. Kosten T, Owens SM. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005;108(1):76-85. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.06.009
16. <https://ruj.uj.edu.pl/server/api/core/bitstreams/5957d4b5-5d0a-4cc9-b16d-7e9bbbfc89e4/content>
17. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *mAbs*. 2015;7(1):9-14. doi:10.4161/19420862.2015.989042
18. Zhang CH, Kim K, Jin Z, Zheng F, Zhan CG. Systematic Structure-Based Virtual Screening Approach to Antibody Selection and Design of a Humanized Antibody against Multiple Addictive Opioids without Affecting Treatment Agents Naloxone and Naltrexone. *ACS Chem Neurosci*. 2020;12(1):184-194. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00670
19. Martinez S, Harris H, Chao T, et al. The potential role of opioid vaccines and monoclonal antibodies in the opioid overdose crisis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2023;32(3):181-185. doi:10.1080/13543784.2023.2187286
20. Luba R, Martinez S, Jones J, Pravetoni M, Comer SD. Immunotherapeutic strategies for treating opioid use disorder and overdose. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2023;32(1):77-87. doi:10.1080/13543784.2023.2173062
21. Xiaoshan T, Junjie Y, Wenqing W, et al. Immunotherapy for treating methamphetamine, heroin and cocaine use disorders. *Drug Discovery Today*. 2020;25(3):610-619. doi:10.1016/j.drudis.2019.07.009

22. Bogen IL, Boix F, Nerem E, Mørland J, Andersen JM. A Monoclonal Antibody Specific for 6-Monoacetylmorphine Reduces Acute Heroin Effects in Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;349(3):568-576. doi:10.1124/jpet.113.212035
23. Stowe GN, Vendruscolo LF, Edwards S, et al. A Vaccine Strategy that Induces Protective Immunity against Heroin. *J Med Chem*. 2011;54(14):5195-5204. doi:10.1021/jm200461m
24. Rodarte JV, Baehr C, Hicks D, et al. Structures of drug-specific monoclonal antibodies bound to opioids and nicotine reveal a common mode of binding. *Structure*. 2023;31(1):20-32.e5. doi:10.1016/j.str.2022.11.008
25. Kvello AMS, Andersen JM, Øiestad EL, et al. A Monoclonal Antibody against 6-Acetylmorphine Protects Female Mice Offspring from Adverse Behavioral Effects Induced by Prenatal Heroin Exposure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;368(1):106-115. doi:10.1124/jpet.118.251504
26. Baehr CA, Wu MM, Pandit SG, Arias-Umana J, AuCoin D, Pravetoni M. Pharmacological Profiling of Antifentanyl Monoclonal Antibodies in Combination with Naloxone in Pre- and Postexposure Models of Fentanyl Toxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2022;381(2):129-136. doi:10.1124/jpet.121.001048
27. Smith LC, Bremer PT, Hwang CS, et al. Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication. *J Am Chem Soc*. 2019;141(26):10489-10503. doi:10.1021/jacs.9b04872
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551554/>
29. Han Y, Cao L, Yuan K, Shi J, Yan W, Lu L. Unique Pharmacology, Brain Dysfunction, and Therapeutic Advancements for Fentanyl Misuse and Abuse. *Neurosci Bull*. 2022;38(11):1365-1382. doi:10.1007/s12264-022-00872-3
30. Ban B, Barrientos RC, Oertel T, et al. Novel chimeric monoclonal antibodies that block fentanyl effects and alter fentanyl biodistribution in mice. *mAbs*. 2021;13(1). doi:10.1080/19420862.2021.1991552

31. Khaimraj A, Baehr CA, Hicks D, Raleigh MD, Pravetoni M. Monoclonal Antibodies Engineered with Fc Region Mutations to Extend Protection against Fentanyl Toxicity. *The Journal of Immunology*. 2024;213(5):663-668. doi:10.4049/jimmunol.2400170
32. Hicks D, Baehr C, Silva-Ortiz P, et al. Advancing humanized monoclonal antibody for counteracting fentanyl toxicity towards clinical development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(6). doi:10.1080/21645515.2022.2122507
33. Eubanks LM, Pholcharee T, Oyen D, et al. An Engineered Human-Antibody Fragment with Fentanyl Pan-Specificity That Reverses Carfentanil-Induced Respiratory Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2023;14(16):2849-2856. doi:10.1021/acscchemneuro.3c00455
34. Urban K, Gkeka A, Chandra M, et al. The fentanyl-specific antibody FenAb024 can shield against carfentanil effects. *Toxicology Letters*. 2024;396:1-10. doi:10.1016/j.toxlet.2024.03.008
35. ClinicalTrials.gov NCT05767511
36. Kiluk BD, Kleykamp BA, Comer SD, et al. Clinical Trial Design Challenges and Opportunities for Emerging Treatments for Opioid Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(1):84. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.4020

INNOWACYJNE METODY ZASTOSOWANIA PROPOLISU W MEDYCYNIE

Szymon Trybuś¹, Dominika Hamerla¹,
Wiktor Jakiela¹, Aleksandra Kiszka¹, Jakub Kancerek²

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: Propolis, znany również jako kit pszczeli, jest naturalną substancją o szerokim spektrum działania biologicznego, wykorzystywaną przez pszczoły do ochrony i uszczelniania ula. Bogaty w związki aktywne, takie jak flawonoidy i kwasy fenolowe, wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwalergiczne, przeciwbakteryjne oraz wspierające prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Celem niniejszej pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat właściwości propolisu i jego potencjalnego zastosowania w medycynie. Omówiono mechanizmy jego działania przeciwzapalnego poprzez wpływ na szlaki sygnałowe układu odpornościowego, jak również jego rolę w łagodzeniu objawów chorób alergicznych i wsparciu terapii nowotworowej. Szczególną uwagę poświęcono także wpływowi propolisu na mikroflorę jelitową oraz jego zastosowaniu w leczeniu otyłości sarkopenicznej. W pracy poruszono również temat możliwości wykorzystania propolisu jako środka antyseptycznego w leczeniu ran. Dostępne dane wskazują, że propolis może stanowić cenne uzupełnienie współczesnych terapii, jednak ze względu na zmienność jego składu konieczne są dalsze badania nad standaryzacją oraz identyfikacją aktywnych składników odpowiedzialnych za poszczególne efekty terapeutyczne.

Słowa kluczowe: medycyna naturalna ,najnowsze doniesienia ,propolis

Abstract: Propolis, also known as bee glue, is a natural substance with a wide range of biological activities, used by bees to protect and seal their hives. Rich in active compounds such as flavonoids and phenolic acids, it exhibits anti-inflammatory, antitumor, antiallergic, antibacterial properties, as well as supports proper functioning of the body. The aim of this study was to present the current state of knowledge regarding the properties of propolis and its potential applications in medicine. The mechanisms of its anti-inflammatory action through modulation of immune system signaling pathways were discussed, as well as its role in alleviating symptoms of allergic diseases and supporting cancer therapy. Particular attention was paid to the effect of propolis on gut microbiota and its use in the treatment of sarcopenic obesity. The study also addressed the potential of propolis

as an antiseptic agent in wound healing. Available data suggest that propolis may serve as a valuable complement to modern therapies; however, due to its variable chemical composition, further research is needed to standardize preparations and identify the active compounds responsible for specific therapeutic effects.

Keywords: natural medicine, propolis, recent discoveries

WSTĘP

Propolis jako wyrób pszczeli, żywicowata substancja o zapachu cytrusowy, jego smak określany jest jako żywiczno-korzenny. Propolis, zwany również kitem pszczelim, to substancja wytwarzana przez pszczoły oraz osy, która jest mieszką wydzielin tych owadów oraz żywic roślinnych pozyskiwanych z pąków i młodych pędów drzew takich jak topola, brzoza, świerk czy kasztanowiec, a także z roślin zielonych.

Pszczoły używają propolisu głównie do uszczelniania ula i zabezpieczania go przed chłodem w zimie, wypełniając szczeliny, które nie przekraczają 6 mm. Większe luki zwykle wypełniają woskiem pszczelim. Kolor propolisu zależy od rodzaju roślin, z których został pozyskany, i może przybierać różne odcienie – od ciemnobrązowego, przez pomarańczowy, żółty, aż po rzadziej spotykany kolor czarny. W temperaturze powyżej 20°C propolis staje się lepki i płynny, podczas gdy w chłodniejszych warunkach twardnieje i staje się kruchy.

Dodatkowo, propolis pełni funkcję ochrony przed niechcianymi intruzami, takimi jak gryzonie czy inne szkodniki, które mogą dostać się do ula. Pszczoły nie usuwają martwych intruzów, które są zbyt duże, ale otaczają je propolisem, aby je zakonserwować i zapobiec rozprzestrzenianiu się niepożądanych mikroorganizmów [1-4].

ZAPALENIE

Zapalenie to uporządkowany proces, który rozwija się w tkankach unaczynionych w odpowiedzi na czynnik uszkodzający. Może być wywołane przez różnorodne czynniki, takie jak chemiczne, fizyczne, biologiczne (np. infekcje drobnoustrojami patogennymi), które można ogólnie podzielić na czynniki egzogenne (zewnętrzne) i endogenne (wewnętrzne). Głównym celem zapalenia jest obrona organizmu przed szkodliwymi bodźcami. Proces zapalny powinien prowadzić do eliminacji czynnika wywołującego stan zapalny oraz umożliwić powrót uszkodzonej tkanki do normalnego, fizjologicznego stanu [5-6].

Reakcja zapalna rozpoczyna się od zmian w naczyniach krwionośnych, które prowadzą do ich rozszerzenia, co z kolei zwiększa ukrwienie tkanki oraz jej przepuszczalność. W wyniku tego do miejsca zapalenia mogą docierać białka osocza, takie jak przeciwciała czy dopełniacz, pełniące funkcje obronne. Obraz zapalenia obejmuje także charakterystyczne objawy, takie jak zaczerwienienie, ból, gorączka, obrzęk oraz zaburzenia funkcji tkanki, które są wynikiem wspomnianych procesów [7].

Działanie przeciwzapalne

W pracy Zuhlendri i inni na podstawie najnowszych badań eksperymentalnych dowiedziono, że propolis wykazuje różne mechanizmy, dzięki którym reguluje procesy zapalne i sprzyja utrzymaniu równowagi immunologicznej oraz środowiska przeciwzapalnego. Propolis działa jako substancja przeciwzapalna, hamując aktywność kluczowych szlaków sygnałowych, takich jak TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF, inflammasomy NLRP oraz NF- κ B. Dodatkowo, propolis zmniejsza poziom prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 β , IL-6, IFN- γ i TNF- α . Ponadto, propolis redukuje migrację komórek odpornościowych, w tym makrofagów i neutrofilów, najprawdopodobniej przez obniżenie poziomu chemokin CXCL9 i CXCL10, które są odpowiedzialne za ich przyciąganie do miejsc zapalenia [8].

ALERGIA

Alergia (często nazywana również uczuleniem lub nadwrażliwością) to nieprawidłowa, nadmierna reakcja organizmu na kontakt z obcą substancją, zwaną alergenem. Chociaż alergen sam w sobie nie jest groźny dla zdrowia, organizm osoby uczulonej reaguje na niego w sposób patologiczny, angażując układ odpornościowy. W wyniku tej reakcji powstają specyficzne przeciwciała, które po połączeniu z antygenem (czyli alergenem) prowadzą do uwolnienia substancji odpowiedzialnych za stan zapalny.

W alergii biorą udział różne komórki układu immunologicznego, takie jak limfocyty (szczególnie z grupy Th2), eozynofile (czyli granulocyty kwasochłonne) oraz komórki tuczne (mastocyty). Kluczową rolę odgrywają tu przeciwciała klasy IgE (immunoglobuliny E). Objawy alergii mogą mieć różne nasilenie – od łagodnych dolegliwości, jak kichanie czy łzawienie oczu, aż po groźne stany zagrażające życiu, takie jak wstrząs anafilaktyczny.

Pojęcie "alergia" zostało po raz pierwszy użyte w 1906 roku przez wiedeńskiego pediatrę Clemensa Petera von Pirqueta. Termin ten pochodzi z języka greckiego i oznacza „odmienną reakcję” (greckie „*allos*” – inny, „*ergos*” – działanie). Von Pirquet używał tego określenia zarówno w kontekście odporności, jak i nadwrażliwości. Obecnie alergią rozumiana jest jako nieprawidłowa reakcja odpornościowa, prowadząca do uszkodzenia własnych tkanek przez organizm.

Na początku sądzono, że wszystkie reakcje nadwrażliwości są związane wyłącznie z przeciwciałami IgE. Jednak badania Robina Coombsa i Philipa Gella z lat 60. XX wieku wykazały istnienie czterech (a dziś już pięciu) różnych typów reakcji nadwrażliwości. Dlatego termin "nadwrażliwość" jest szerszy i nie oznacza dokładnie tego samego, co alergię w ścisłym znaczeniu [9-12].

Propolis, a alergię

Kong Yen Liew i inni w 2022 roku dokonali analizy działania antyalergicznego propolisu, dochodząc do następujących wniosków: badania przedkliniczne wykazały, że ekstrakty z propolisu mogą mieć korzystne działanie w leczeniu różnych schorzeń o podłożu alergicznym, takich jak stany zapalne, astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry czy alergię pokarmową. Efekty te mogą wynikać między innymi z hamowania aktywności komórek odpowiedzialnych za reakcje alergiczne – mastocytów i bazofili [13].

Z kolei w badaniach klinicznych potwierdzono, że przyjmowanie propolisu jako suplementu diety lub środka wspomagającego leczenie jest bezpieczne i może łagodzić objawy związane z astmą. Takie zastosowanie propolisu może być także pomocne w terapii atopowego zapalenia skóry i kataru siennego.

Za właściwości przeciwalergiczne propolisu mogą odpowiadać konkretne związki chemiczne, takie jak flawonoidy (np. chryzyna, kempferol, galangina, pinocembryna) oraz pochodne kwasu cynamonowego (np. artepilina C, ester fenyloetylowy kwasu kawowego). Skład propolisu może się jednak różnić w zależności od pochodzenia, dlatego nie wszystkie próbki zawierają te substancje. W przyszłych badaniach warto więc skupić się na tym, które konkretne składniki odpowiadają za jego działanie przeciwalergiczne.

NOWOTWORY

Nowotwór to patologiczna tkanka, która rozwija się z jednej zmienionej komórki organizmu. Komórka ta zaczyna dzielić się w sposób niekontrolowany,

a jednocześnie proces dojrzewania nowych komórek zostaje zaburzony. Cały ten proces tworzenia się nowotworu nazywany jest karcynogenezą.

Do rozwoju choroby dochodzi, gdy organizm traci kontrolę nad podziałami komórkowymi. Jest to wynikiem mutacji w genach odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego – genach znanych jako protoonkogeny i geny supresorowe nowotworów (antyonkogeny). Mutacje te mogą prowadzić do nadmiernego wzrostu i podziałów komórek.

Około 5–10% nowotworów u ludzi ma podłoże dziedziczne. Nowotwory mogą rozwinąć się wyłącznie w tych tkankach, których komórki są zdolne do podziałów. Dlatego nie obserwuje się ich powstawania w komórkach nerwowych (neuronach) czy komórkach mięśnia sercowego (kardiomiocytach), ponieważ te komórki nie mają już zdolności do namnażania się [14].

Nadzieja w kicie pszczelim?

Jak podaje praca Patela i inni, propolis wykazał skuteczność w zwalczaniu nowotworów mózgu, głowy i szyi, skóry, piersi, wątroby, trzustki, nerek, pęcherza, prostaty, jelita grubego oraz krwi. Do głównych mechanizmów działania przeciwnowotworowego zalicza się: hamowanie metaloproteinaz macierzy, działanie przeciwingiogenne, zapobieganie przerzutom, zatrzymanie cyklu komórkowego, indukcję apoptozy oraz łagodzenie szkodliwych skutków ubocznych chemioterapii [15].

Za przeciwnowotworowe właściwości propolisu odpowiadają m.in. takie składniki jak: ester fenyloetylowy kwasu kawowego (CAPE), chryzyna, artepilina C, nemoroson, galangina czy kardanol. Związki te oddziałują na różne szlaki genetyczne i biochemiczne związane z rozwojem nowotworu. W zależności od botanicznego źródła propolisu oraz jego pochodzenia geograficznego, jego aktywność biologiczna może się różnić.

Pomimo znacznego postępu w badaniach nad rakiem, tradycyjne terapie nie zapewniają pełnej skuteczności w leczeniu nowotworów. Dotychczasowe wyniki badań dają nadzieję, że propolis jako lek uzupełniający może pomóc w wypełnieniu istniejących luk terapeutycznych.

Niezwykła odmiana propolisu, a rak żołądka

Xia-Sen i inni w opublikowanej pracy doszli do wniosków że, w badany w tym eksperymencie chiński propolis, pozyskiwany z gór Changbai

w północno-wschodnich Chinach, zawiera unikalne związki – przede wszystkim flawonoidy i kwasy fenolowe – których właściwości biologiczne nie były wcześniej dokładnie opisane. Celem pracy było sprawdzenie, czy ekstrakt z tego propolisu wpływa na rozwój komórek nowotworowych, a jeśli tak – jakie mechanizmy za tym stoją [16].

W ramach badania zastosowano ekstrakt etanolowy CBMP wobec różnych ludzkich linii komórkowych nowotworów, poddając je działaniu przez 24 godziny. Okazało się, że choć propolis wykazywał niewielkie działanie przeciwnowotworowe w przypadku komórek raka trzustki, płuc, jelita grubego, wątroby, pęcherza i piersi, to jednak znacząco ograniczał namnażanie się komórek raka żołądka (linia SGC-7901).

Obserwowano również aktywację procesu apoptozy (programowanej śmierci komórki) oraz zatrzymanie cyklu komórkowego na etapie fazy S. Towarzyszyło temu zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) oraz spadek potencjału błony mitochondrialnej, co świadczy o uszkodzeniach w funkcjonowaniu mitochondriów.

OTYŁOŚĆ

Otyłość to przewlekła choroba o wieloczynnikowym podłożu, charakteryzująca się nadmiernym lub nieprawidłowym gromadzeniem tkanki tłuszczowej, które może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych. Według Światowej Organizacji Zdrowia, jednym z kryteriów rozpoznania otyłości jest wartość wskaźnika BMI przekraczająca 30, choć należy pamiętać, że nie zawsze jest to miarodajne – szczególnie w przypadku osób aktywnych fizycznie, jak sportowcy.

Za otyłość przyjmuje się także sytuację, gdy zawartość tłuszczu w organizmie przekracza 25% masy ciała u mężczyzn oraz 30% u kobiet.

Coraz większe zaniepokojenie budzi fakt, że otyłość zaczyna występować już u dzieci. Wczesne wystąpienie tego problemu znacząco zwiększa ryzyko utrzymania się otyłości w dorosłości oraz rozwoju chorób z nią związanych. Na przykład, dziecko z otyłością w wieku 6 lat ma 25% szans na bycie otyłym w dorosłym życiu, natomiast w wieku 12 lat ryzyko to rośnie aż do 75% [17-19].

Brazylijski zielony propolis poprawia dysbiozę mikroflory jelitowej i chroni przed otyłością sarkopeniczną

Brazylijski zielony propolis, znany ze swoich prozdrowotnych właściwości, został przebadany pod kątem jego wpływu na otyłość sarkopeniczną przy zastosowaniu myszy typu Db/Db, które są modelem tej choroby. W badaniu analizowano wpływ różnych dawek propolisu dodanego do standardowej diety na stan zdrowia myszy [20].

Wyniki wykazały, że propolis istotnie poprawiał metabolizm glukozy, wzmacniał mięśnie (zarówno pod względem siły, jak i masy mięśniowej), a także korzystnie wpływał na funkcje wątroby, zmniejszając stan zapalny, odkładanie się tłuszczu i ekspresję szkodliwych genów. Zmniejszał też stężenie nasyconych kwasów tłuszczowych w wątrobie oraz wspomagał ich usuwanie z organizmu.

Na poziomie układu odpornościowego propolis hamował aktywność komórek zapalnych i promował działanie komórek przeciwzapalnych. W mięśniach obserwowano obniżenie markerów związanych z zanikiem mięśni i stanem zapalnym.

Dodatkowo, analiza mikroflory jelitowej wykazała, że suplementacja propolisem korzystnie modyfikowała skład bakterii jelitowych – zwiększając proporcję korzystnych szczepów i aktywując szlaki metaboliczne powiązane z lepszym funkcjonowaniem organizmu. Propolis może być skutecznym środkiem wspierającym leczenie otyłości sarkopenicznej, przede wszystkim poprzez korzystny wpływ na mikroflorę jelitową i szereg funkcji metabolicznych. To badanie otwiera nowe możliwości w kontekście interwencji dietetycznych w walce z tą formą otyłości.

ANTYSEPTYKA

Antyseptyka (z greckiego *anti* – przeciw oraz *sepsis* – gnicie) to metoda odkażania, której celem jest eliminacja drobnoustrojów znajdujących się na skórze, błonach śluzowych lub w zainfekowanych ranach.

W odróżnieniu od dezynfekcji, antyseptyka dotyczy tylko powierzchni biologicznych, a nie przedmiotów czy narzędzi. W celu zwalczania drobnoustrojów wykorzystywane są substancje zawierające m.in.: dichlorofenol, heksachlorofenol, heksylorezorcynol, chloraminy, jodofory, związki srebra (np. azotan srebra) oraz różne barwniki, takie jak barwniki trifenyłometanowe z dodatkiem żelatyny lub albuminy, gencjana czy barwniki akrydynowe (np. mleczan etakrydyny). Używa się także nadmanganianu potasu.

W Polsce antyseptyki definiowane są jako preparaty stosowane miejscowo na skórę lub błony śluzowe, które mają za zadanie niszczyć drobnoustroje. Taka definicja została przyjęta przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Obecnie antyseptyki mogą zawierać alkohole (np. etanol, propanol, izopropanol) lub fenole (jak bifenyol czy fenylofenol). Często wzbogacone są o dodatkowe składniki aktywne, takie jak diglukonian chlorohexydyny, nadtlenuk wodoru, jod (np. w postaci jodyny lub jodopowidonu) albo octenidyna.

Środki antyseptyczne przeznaczone do stosowania na uszkodzoną skórę powinny być wodne, bez koloru, nie powodować bólu, a także być bezpieczne dla tkanek otaczających ranę i samego pacjenta [21-23].

Kit pszczeli a leczenie ran

W swojej pracy El-Sakhawy i inni zauważyli, że dzięki swoim właściwościom antyseptycznym i przeciwdrobnoustrojowym od wieków wykorzystywany jest w medycynie tradycyjnej, a dziś zyskuje coraz większe znaczenie we współczesnej terapii ran. Propolis zawiera m.in. flawonoidy i kwasy fenolowe, które działają przeciwzapalnie, przeciwtleniająco, antybakteryjnie oraz wspierają regenerację tkanek [24].

Proces gojenia ran przebiega w czterech etapach: hemostazy (zatrzymanie krwawienia), stanu zapalnego, proliferacji (tworzenia nowych naczyń i tkanek) oraz remodelingu (przebudowy tkanki i bliznowacenia). Propolis wspiera wszystkie te etapy – wspomaga tworzenie skrzepu, ogranicza nadmiar wolnych rodników, pobudza produkcję kolagenu i przyspiesza regenerację komórek skóry. Działa także przeciwbakteryjnie poprzez hamowanie syntezy białek i zaburzenie błony komórkowej drobnoustrojów.

Badania wykazały, że propolis skutecznie przyspiesza gojenie ran, również u pacjentów z obniżoną odpornością, diabetyków i osób starszych. Jest dobrze tolerowany, bezpieczny, rzadko wywołuje reakcje alergiczne, a dodatkowo ogranicza powstawanie blizn. W porównaniu z tradycyjnymi preparatami, np. zawierającymi srebro, może być równie skuteczny lub nawet skuteczniejszy.

W nowoczesnych opatrunkach propolis wykorzystywany jest w różnych formach – jako ekstrakt wodny, etanolowy lub w postaci proszku. Takie opatrunki są biodegradowalne, elastyczne, dobrze przylegają do rany, utrzymują odpowiednią wilgotność i chronią przed infekcjami. Dzięki naturalnemu

pochodzeniu i biogodności stanowią obiecującą alternatywę dla syntetycznych środków stosowanych w leczeniu ran i oparzeń.

GRZYBICE

Grzybice to zróżnicowana grupa chorób zakaźnych, które dotyczą ludzi i zwierząt, a ich przyczyną są mikroskopijne grzyby. Spośród około 250 tysięcy opisanych gatunków grzybów, jedynie około 200 posiada zdolność wywoływania zakażeń u człowieka. Choroby te są wysoce zaraźliwe i mogą mieć różny przebieg – od powierzchownych zmian skórnych po ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe.

Najczęstszymi patogenami są dermatofity, czyli grzyby niedoskonałe (łac. *Fungi imperfecti*), oraz grzyby drożdżopodobne, w tym szczególnie *Candida Albicans*. Zdecydowanie rzadziej zakażenia wywołują grzyby pleśniowe. Dermatofity są odpowiedzialne za grzybice skóry, włosów i paznokci. Można je podzielić na gatunki antropofilne (przystosowane do bytowania na ludzkiej skórze), zoofilne (pochodzące od zwierząt) oraz geofilne (związane z glebą). W Europie Środkowej obserwuje się wzrost zakażeń powodowanych przez dermatofity antropofilne, co może wynikać ze zmian stylu życia i większej ekspozycji na środowiska sprzyjające zakażeniom, jak np. obiekty sportowe.

W odróżnieniu od dermatofitów, *Candida Albicans* należy do drożdżopodobnych grzybów, które naturalnie występują w organizmie człowieka – głównie w przewodzie pokarmowym, jamie ustnej i na błonach śluzowych. U zdrowych osób *Candida* bywa składnikiem naturalnej mikroflory, jednak w sytuacjach osłabienia odporności, zaburzenia równowagi mikrobiologicznej (np. po antybiotykoterapii), cukrzycy czy przewlekłych chorobach, może dojść do jej nadmiernego rozrostu i rozwoju kandydozy. *Candida Albicans* jest najczęstszą przyczyną grzybic błon śluzowych (np. jamy ustnej i narządów płciowych), skóry oraz paznokci, ale może również wywoływać poważne infekcje ogólnoustrojowe (kandydozy inwazyjne) – szczególnie u pacjentów hospitalizowanych i immunosupresyjnych [25-27].

Przeciwgrzybicze właściwości propolisu

Propolis, zawiera liczne związki o działaniu przeciwgrzybiczym, z których wiele wciąż nie zostało w pełni zbadanych. Umiejętność rozróżnienia próbek o silnym działaniu od tych mniej skutecznych może znacząco usprawnić leczenie

infekcji grzybiczych. W badaniu przeanalizowano próbki propolisu z czterech różnych regionów Węgier, przygotowując z nich ekstrakty etanolowe.

Najpierw w pracy Papp Z. i inni sprawdzono ich skuteczność przeciwko drożdżakom *Candida Albicans* [28]. Następnie przeprowadzono analizę chemiczną przy użyciu chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią mas (GC-MS) oraz zastosowano optoelektroniczny „nos” do klasyfikacji próbek. W trzech z nich udało się określić skuteczność przeciwdrobnoustrojową (IC₅₀) w zakresie 72–134 µg/mL, natomiast jedna próbka wykazała zbyt niską aktywność, by obliczyć ten parametr.

W propolisie o wyraźnym działaniu przeciugrzybiczym wykryto wyższe stężenia kwasu 11,14-eikozadienowego. Co więcej, optoelektroniczny „nos” był w stanie z bardzo dużą skutecznością (98,4%) rozróżnić aktywne i nieaktywne próbki. Po raz pierwszy potwierdzono, że to narzędzie może służyć do szybkiego i skutecznego wykrywania propolisu o silnych właściwościach przeciugrzybiczych.

Ostatecznie, wyniki badania wskazują na ogromny potencjał propolisu jako naturalnego źródła nowych substancji grzybobójczych oraz jako składnika preparatów leczniczych i kosmetycznych wspomagających walkę z infekcjami skórnymi.

SARS-COV-2

Związki pochodzące z naturalnych źródeł cieszą się dużym zainteresowaniem jako potencjalne leki w leczeniu różnych chorób, w tym COVID-19. Wiele badań skupiało się na ocenie skuteczności takich substancji, a szczególne nadzieje pokładane są w związkach zawartych w propolisie, które wykazują działanie przeciwwirusowe wobec SARS-CoV-2. Ponieważ testowanie każdej substancji zawartej w propolisie metodami laboratoryjnymi jest kosztowne i czasochłonne, wykorzystano techniki komputerowe, głównie dokowanie molekularne, aby szybciej ocenić ich potencjał terapeutyczny.

Wśród badanych substancji wyróżnił się kwas elagowy, który tworzył silne wiązania z kluczowymi aminokwasami w enzymie wirusa odpowiedzialnym za replikację RNA (RdRp). Wraz z nim wysoką aktywność wykazały również inne związki naturalne, takie jak kwercetyna, kemferol i kwas p-kumarowy. Szczególnie kwas elagowy osiągnął najwyższe powinowactwo do RdRp, natomiast kemferol najlepiej wiązał się z główną proteazą wirusa.

Kolejne badania, przeprowadzone na propolisie z indonezyjskiej wyspy Sulawesi, wykazały, że związki takie jak gljasperyne A i brousoflawonol F mogą skutecznie blokować główną proteazę SARS-CoV-2. Co więcej, inne składniki

tego propolisu, w tym sulabiroida A oraz izoramnetyna, wykazały zdolność hamowania zarówno wirusa, jak i enzymu ACE2 – białka, które wirus wykorzystuje do wnikania do komórek ludzkich.

Badania nad innymi związkami, takimi jak aferyna A i anonina, sugerują, że mogą one blokować enzym TMPRSS2, który również odgrywa ważną rolę w infekcji wirusowej. Z kolei chryzyna, obecna w propolisie, wykazała potencjał do wiązania się zarówno z białkiem kolca wirusa, jak i z ACE2.

Podsumowując, wiele związków zawartych w propolisie wykazuje zdolność do blokowania kluczowych elementów wirusa SARS-CoV-2, co czyni propolis obiecującym źródłem naturalnych substancji przeciwwirusowych [29].

ALZHEIMER I INNE CHOROBY OTEPIENNE

Zielony propolis brazylijski został zbadany pod kątem wpływu na zaburzenia poznawcze w modelu choroby Alzheimera u myszy, wywołanym śródkomorowym podaniem peptydu amyloidu beta (Aβ)_{25–35}. Myszy otrzymywały dostunnie różne dawki propolisu przez osiem dni, a następnie podano im Aβ_{25–35}, co spowodowało upośledzenie pamięci i uczenia się. Podawanie propolisu zapobiegało tym zaburzeniom, co potwierdziły testy behawioralne. Analizy molekularne wykazały, że propolis hamował reakcje zapalne oraz nadmierną aktywację mikrogleju i astrocytów w hipokampie i korze przedczołowej mózgu, m.in. poprzez regulację ekspresji genów takich jak Trem2 i Lcn2. Dodatkowo obserwowano obniżenie poziomu prozapalnej interleukiny 6 (IL-6) w osoczu, wywołanej przez peptyd amyloidu. Wyniki sugerują, że zielony propolis brazylijski może działać ochronnie przeciwko neurozapalnym procesom związanym z chorobą Alzheimera i mieć potencjał w profilaktyce otępienia [30].

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy literatury można stwierdzić, że propolis stanowi jeden z najbardziej obiecujących produktów pochodzenia naturalnego o szerokim zastosowaniu terapeutycznym. Jego działanie obejmuje przede wszystkim właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe, przeciwzapalne oraz immunomodulujące, co zostało potwierdzone zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* [2,4,8,13,27]. Dzięki zawartości licznych związków aktywnych, takich jak flawonoidy, kwasy fenolowe czy terpenoidy, propolis wykazuje zdolność do hamowania wzrostu drobnoustrojów, w tym

szczepów opornych na standardowe leczenie farmakologiczne, np. *Candida Albicans* [25,26,28].

W literaturze podkreśla się również immunotropowe właściwości propolisu, związane z jego zdolnością do modulowania odpowiedzi odpornościowej – zarówno humoralnej, jak i komórkowej [8,9,11]. Z tego względu może on znaleźć zastosowanie jako wsparcie w leczeniu chorób alergicznych i autoimmunologicznych, a także w profilaktyce sezonowych infekcji [10,13]. Równocześnie propolis cechuje się silnym działaniem antyoksydacyjnym, dzięki czemu może chronić organizm przed stresem oksydacyjnym i jego konsekwencjami, m.in. w zakresie starzenia się komórek oraz rozwoju chorób przewlekłych [4,8,13].

Jednym z najbardziej interesujących kierunków badań nad propolisem są jego potencjalne właściwości przeciwnowotworowe. Liczne doniesienia wskazują, że propolis oraz jego składniki mogą hamować proliferację komórek nowotworowych, indukować apoptozę, a także wpływać na cykl komórkowy, co czyni go interesującym kandydatem do wspomagania terapii onkologicznych [15] [16]. Co więcej, związki te mogą również zwiększać skuteczność konwencjonalnych leków przeciwnowotworowych oraz ograniczać ich toksyczność [15,29].

Równie istotne są badania nad wpływem propolisu na metabolizm i skład mikroflory jelitowej, zwłaszcza w kontekście rosnącego problemu otyłości i chorób metabolicznych. Udowodniono, że brazylijski propolis zielony może korzystnie modulować skład mikrobioty jelitowej, zmniejszać stan zapalny oraz zapobiegać rozwojowi otyłości sarkopenicznej, co otwiera nowe perspektywy w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego [17,20].

Zastosowanie propolisu w dermatologii i leczeniu ran również znajduje solidne podstawy naukowe. Preparaty propolisowe wykazują działanie przyspieszające gojenie ran, zmniejszające ryzyko infekcji i wspomagające regenerację tkanek [22,24]. Jego właściwości antyseptyczne i ochronne sprawiają, że znajduje on szerokie zastosowanie również w preparatach kosmetycznych i farmaceutycznych [22,23].

Nie można jednak pomijać ryzyka reakcji alergicznych, jakie może wywołać propolis, szczególnie u osób uczulonych na produkty pszczele [3,10,11]. W związku z tym jego stosowanie powinno być prowadzone z należytą ostrożnością, zwłaszcza w przypadku dzieci, kobiet w ciąży oraz osób z chorobami przewlekłymi.

Podsumowując, propolis jest produktem o ogromnym potencjale terapeutycznym, który może stanowić wartościowe uzupełnienie terapii wielu schorzeń. Konieczne są jednak dalsze, szeroko zakrojone badania kliniczne, mające

na celu standaryzację preparatów propolisowych, określenie optymalnych dawek oraz ocenę ich bezpieczeństwa i skuteczności w długoterminowym stosowaniu [2,13,15].

REFERENCJE

1. Franciszek Świderski: Towaroznawstwo żywności przetworzonej z elementami technologii. Warszawa: Wydawnictwo SGGW, 2010, s. 493.
2. Michael Simone-Finstrom, Marla Spivak, Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees, „*Apidologie*”, 41 (3), 2010, s. 295–311
3. Thilo Gambichler, Stefanie Boms, Marcus Freitag, Contact dermatitis and other skin conditions in instrumental musicians, „*BMC dermatology*”, 4, 2004, s. 3
4. Joselena M. Ferreira i inni, New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin, „*Journal of the Science of Food and Agriculture*”, 97 (11), 2017, s. 3552–3558
5. Marzena Popielarska-Konieczna: Słownik szkolny: biologia. Kraków: Wydawnictwo Zielona Sowa, 2003, s. 569. ISBN 83-7389-096-3
6. Encyklopedia PWN [online], Wydawnictwo Naukowe PWN
7. Tadeusz Krzymowski, Jadwiga Przała: Fizjologia zwierząt: podręcznik dla studentów wydziałów medycyny weterynaryjnej, wydziałów biologii i hodowli zwierząt akademii rolniczych i uniwersytetów : praca zbiorowa. Warszawa: Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, 2005, s. 307.
8. Zullhendri, F., Lesmana, R., Tandean, S., Christoper, A., Chandrasekaran, K., Ilham Irsyam, Suwantika, A.A., Abdulah, R. and Nasrul Wathoni (2022b). Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. 27(23), pp.8473–8473. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27238473>.
9. Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. (2005). Cellular and molecular immunology. 9th ed. Philadelphia, Penns.: Saunders.
10. Rupawankar, Holgate, S.T., Rosenwasser, L.J. and Springerlink (Online Service (2009). Allergy Frontiers:Clinical Manifestations. Tokyo: Springer Japan.

11. Burks, A.W., Holgate, S.T., O'Hehir, R.E., Broide, D.H., Bacharier, L.B., Hershey, G.K.K., Peebles, R.S. and Middleton, E. (2020). *Middleton's allergy : principles and practice*. Amsterdam: Elsevier.
12. N Franklin Adkinson and Middleton, E. (2009). *Middleton's allergy*. Philadelphia: Mosby/Elsevier.
13. Liew, K.Y., Kamise, N.I., Ong, H.M., Aw Yong, P.Y., Islam, F., Tan, J.W. and Tham, C.L. (2021). Anti-Allergic Properties of Propolis: Evidence From Preclinical and Clinical Studies. *Frontiers in Pharmacology*, [online] 12, p.785371. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785371>.
14. Wwww.mp.pl. (2025). Nowotwór - co to, rozwój, podział. [online] Available at: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/informacje/61208> [Accessed 10 Apr. 2025].
15. Patel, S. (2015). Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. *Journal of Dietary Supplements*, 13(3), pp.245–268. doi:<https://doi.org/10.3109/19390211.2015.1008614>.
16. Jiang, X.-S., Xie, H.-Q., Li, C.-G., You, M.-M., Zheng, Y.-F., Li, G.Q., Chen, X., Zhang, C.-P. and Hu, F.-L. (2020). Chinese Propolis Inhibits the Proliferation of Human Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, [online] 2020, p.2743058. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/2743058>.
17. World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, No. 894.
18. Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Obesity. *The Lancet*, 366(9492), 1197–1209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
19. Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*, 320(7244), 1240.
20. Okamura, T., Hamaguchi, M., Bamba, R., Nakajima, H., Yoshimura, Y., Kimura, T., Hashimoto, Y., Susumu Majima, Takafumi Senmaru, Emi Ushigome, Nakanishi, N., Asano, M., Yamazaki, M., Nishimoto, Y., Yamada, T., Chizuru Fujikura, Takashi Asama, Okumura, N., Hiroshi Takakuwa and Sasano, R. (2022). Brazilian green propolis improves gut

- microbiota dysbiosis and protects against sarcopenic obesity. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(6), pp.3028–3047. doi:<https://doi.org/10.1002/jcsm.13076>.
21. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat Prezesa z dnia 4 grudnia 2007 r. w sprawie klasyfikacji produktów w pogranicza. [Online] Dostępny na: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Komunikat%20z%20dnia%204.12.2007r.%20w%20sprawie%20produkt%C3%B3w%20z%20pogranicza.pdf> [Dostęp: 22.08.2021]. Index Copernicus Journals+1 Wikipedia, wolna encyklopedia+1
 22. Antyseptyki – rodzaje, zastosowanie, środki ostrożności.” Medonet. [Online] Dostępny na: <https://www.medonet.pl/leki-od-a-do-z/preparaty-antyseptyczne%2Cantyseptyki---rodzaje--zastosowanie--srodki-ostroznosci%2Cartykul%2C70010118.html> [Dostęp: 12.04.2025]. Medonet
 23. Antyseptyka oraz dezynfekcja. Apteka LEGE ARTIS. [Online] Dostępny na: <https://aptekalegeartis.pl/aktualnosc/antyseptyka-oraz-dezynfekcja>
 24. El-Sakhawy, M., Salama, A. and Tohamy, H.-A.S. (2023). Applications of propolis-based materials in wound healing. *Archives of Dermatological Research*, 316(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s00403-023-02789-x>.
 25. Calderone, R. A., & Clancy, C. J. (Eds.). (2011). *Candida and Candidiasis* (2nd ed.). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555816858>
 26. Arendrup, M. C., & Patterson, T. F. (2017). Multidrug-resistant *Candida*: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(Suppl_3), S445–S451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>
 27. Vasconcelos, N. G., Croda, J., & Simionatto, S. (2020). Antibacterial mechanisms of propolis and its constituents: A review. *Frontiers in Microbiology*, 11, 614805. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.614805>
 28. Papp, Z., Bouchelaghem, S., Szekeres, A., Meszéna, R., Gyöngyi, Z. and Papp, G. (2021). The Scent of Antifungal Propolis. *Sensors*, 21(7), p.2334. doi:<https://doi.org/10.3390/s21072334>.
 29. Ghosh, S., Al-Sharify, Z. T., Maleka, M. F., Onyeaka, H., Maleke, M., Maolloum, A., Godoy, L., Meskini, M., Rami, M. R., Ahmadi, S., Al-Najjar, S. Z., Al-Sharify, N. T., Ahmed, S. M., & Dehghani, M. H.

- (2022). Propolis efficacy on SARS-COV viruses: a review on antimicrobial activities and molecular simulations. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(39), 58628–58647. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21652-6>
30. Ito, Takashi, et al. “Brazilian Green Propolis Prevent Alzheimer’s Disease-like Cognitive Impairment Induced by Amyloid Beta in Mice.” *BMC Complementary Medicine and Therapies*, vol. 23, no. 1, 17 Nov. 2023, p. 416, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37978479/, <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04247-7>.



Oddajemy w Państwa ręce dwudziesty trzeci tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.” Każde kolejne wydanie tej serii stanowi kronikę dynamicznego rozwoju medycyny, a zarazem dowód, że interdyscyplinarna współpraca naukowców, klinicystów i inżynierów potrafi w krótkim czasie zmienić teoretyczną koncepcję w realne narzędzie poprawiające jakość życia pacjentów. Tegoroczny tom ukazuje się w epoce, w której cyfryzacja, biotechnologia i zaawansowana farmakologia splatają się bardziej niż kiedykolwiek wcześniej, torując drogę medycynie w pełni spersonalizowanej i wysoce skutecznej.

Tom 23 kierujemy do szerokiego grona odbiorców: badaczy, lekarzy praktyków, inżynierów biomedycznych i wszystkich entuzjastów innowacji w ochronie zdrowia. Mamy nadzieję, że klarowny układ rozdziałów ułatwi poruszanie się po różnorodnych tematach, a wspólne motywy – personalizacja terapii, integracja danych biologicznych z algorytmami AI oraz dążenie do mniej inwazyjnych, a bardziej skutecznych metod leczenia – staną się inspiracją do dalszych badań i wdrożeń klinicznych.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-32-7