INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku

Tom 33

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXIII

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. Dent. mgr Kamila Kuśpiel
Lek. Marcin Rojek
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Błażej Skotnicki
Lek. Iga Paszkiewicz
Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-69024-07-3

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, WRZESIEŃ 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa 9

Najnowsze terapie z wykorzystaniem mRNA i RNA w medycynie klinicznej – aktualne możliwości terapeutyczne i perspektywy wdrożeń 11
Maria Starosta, Amelia Stręk, Dorota Porzucek, Bartosz Stypkowski

Druk 3D – personalizacja dawki i kształtu tabletki dla pacjenta 34
Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta

MikroRNA: biologia oraz potencjał kliniczny w onkologii 47
Małgorzata Wachowicz, Bartosz Bula, Marcin Fyrla, Andrzej Skrzypiec, Maciej Baron

Analiza preparatów pełnoszkiełkowych chorób prionowych z wykorzystaniem algorytmów sztucznej inteligencji 58
Anna Łajczak, Przemysław Nowakowski, Maja Dreger, Krzysztof Żerdziński, Daria Gliwa

Zastosowanie sztucznej inteligencji w predykcji trudnej intubacji 67
Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowowiejska, Zofia Pankowska, Adam Mitręga

Zespół Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi (ADHD): rola sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego w diagnostyce 90
Barbara Grzybkowska, Otylia Juszczyk, Patryk Jojczyk

Wpływ ekspozycji na światło niebieskie na jakość snu u dorosłych – przegląd literatury 101
Kamila Siemek, Martyna Sitek, Natalia Skuza

Markery biologiczne w zespole stresu pourazowego – perspektywy diagnostyczne i terapeutyczne **119**
Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka

Rola akupunktury w leczeniu depresji **133**
Konrad Pohl, Olga Bondaruk, Maciej Treter, Mateusz Szczyrk

Dieta ketogeniczna w kontekście psychiatrii **157**
Amelia Piwowarska, Tymoteusz Borowski, Maria Zimoń, Joanna Bogacz

Terapie ukierunkowane na CGRP jako przełom w leczeniu migreny **168**
Natalia Ostrowska, Paulina Piech, Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel

Potencjał terapeutyczny metaloproteinazy MT5-MMP w leczeniu przyczynowym choroby Alzheimera **181**
Julia Stypuła

Od leczenia objawowego do terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera- aktualny stan i perspektywy na przyszłość. Część I: strategie terapeutyczne ukierunkowane na β- amyloid **191**
Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko, Daria Kłaczka- Sobków, Piotr Sobków

Od leczenia objawowego do terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera- aktualny stan i perspektywy na przyszłość. Część II: strategie terapeutyczne ukierunkowane na białko tau i inne mechanizmy patogenetyczne **247**
Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko

Fotobiomodulacja przezczaszkowa (tPBM) jako obiecująca metoda neurostymulacji – mechanizmy działania i wybrane pespektywy terapeutyczne **290**
Otylia Juszczyk, Barbara Grzybkowska, Patryk Jojczyk

Nieinwazyjne techniki neuromodulacji – przyszłość leczenia bólu i zaburzeń neurologicznych **307**
Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk,
Aleksandra Borkowska, Natalia Bogacz, Kinga Półgrabia

Zastosowanie wirtualnej rzeczywistości w rehabilitacji zaburzeń chodu u pacjentów z chorobą Parkinsona **317**
Katarzyna Gałka, Kornelia Gawarecka, Natalia Kryus

Leczenie glejaka – zestawienie najnowszych i aktualnych strategii **328**
Wojciech Lichoń, Natalia Kryus

Aktywna immunoterapia w zaburzeniach związanych z używaniem opioidów: Postępy przedkliniczne w zakresie monowalentnych i biwalentnych strategii szczepionkowych skierowanych przeciwko fentanylowi i heroinie **342**
Paweł Hercog, Adam Jaroszuk, Wiktoria Walotek,
Maja Iwańczyk, Małgorzata Grzyb, Nikodem Gębka

Czy tirzepatyd to przyszłość farmakoterapii chorób metabolicznych? **360**
Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski, Maja Pawłowska

Zastosowanie adrenomeduliny (ADM) i przeciwciała antyadrenomeduliny (adrecizumab) w diagnostyce i leczeniu sepsy oraz wstrząsu septycznego **372**
Patryk Jojczyk, Otylia Juszczyk, Barbara Grzybkowska

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) – aktualny stan wiedzy i nowoczesne strategie terapeutyczne **403**
Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka,
Piotr Sobków, Daria Kłaczka - Sobków

Miejsce belimumabu w nowoczesnym algorytmie leczenia tocznia rumieniowatego układowego (SLE) – przegląd aktualnych wytycznych i wyników badań klinicznych **437**
Aleksandra Achtelik, Łukasz Jaworecki,
Amelia Stręk, Maria Starosta

Zoliflodacyna – nowa doustna terapia rzeżączki w erze oporności gonokoków **450**
Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota

Terapia fotodynamiczna (PDT) jako nadzieja na eradykację wirusa brodawczaka ludzkeigo (HPV) **464**
Julia Motyka

Pegzilarginaza – innowacyjna metoda terapii niedoboru arginazy typu 1 **481**
Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak

Innowacyjne podejście do regeneracji rozstępów z wykorzystaniem biodermogenezy – analiza mechanizmów komórkowych i efektywności klinicznej **496**
Michalina Wołkowska, Aleksandra Borowska, Michał Bartnik, Jan Bąkowski

Selektywna destrukcja gruczołów potowych jako innowacyjny kierunek leczenia nadpotliwości: termoliza mikrofalowa i radiofrekwencja mikroigłowa **507**
Michał Bartnik, Michalina Wołkowska, Aleksandra Borowska, Julia Amelia Strzelczyk

Druk 3D w zastosowaniach medycznych – przegląd zastosowań w ortopedii, torakochirurgii i kardiochirurgii z elementami badań na zwierzętach **524**
Przemysław Nowakowski, Maja Dreger, Krzysztof Żerdziński, Daria Gliwa, Anna Łajczak

Robotyzacja Zabiegów Stawu Kolanowego **541**
Patryk Ostrowski, Adam Muszalski, Kamila Kotarska, Martyna Dyla

Innowacje w profilaktyce i leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego **559**
Adam Muszalski, Patryk Ostrowski, Martyna Dyla, Kamila Kotarska

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty trzeci tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Niniejsze wydanie prezentuje najnowsze osiągnięcia współczesnej medycyny, obejmujące rozwój terapii opartych na RNA, sztucznej inteligencji, medycyny personalizowanej, nowoczesnych metod neurostymulacji oraz innowacyjnych technologii wspierających diagnostykę i leczenie.

Tom otwierają rozdziały poświęcone nowoczesnym technologiom biomedycznym. Autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat terapii wykorzystujących mRNA i RNA, możliwości druku 3D w personalizacji leków oraz potencjał mikroRNA jako biomarkerów i celów terapeutycznych w onkologii. Ważne miejsce zajmują również opracowania dotyczące zastosowania sztucznej inteligencji w patomorfologii, anestezjologii oraz diagnostyce ADHD, ukazujące rosnącą rolę algorytmów uczenia maszynowego we współczesnej medycynie.

Kolejna część publikacji koncentruje się na neurologii i psychiatrii. Omówiono wpływ światła niebieskiego na jakość snu, znaczenie biomarkerów w zespole stresu pourazowego, rolę akupunktury i diety ketogenicznej w leczeniu zaburzeń psychicznych oraz przełomowe terapie migreny i choroby Alzheimera, obejmujące zarówno leczenie ukierunkowane na β-amyloid, jak i białko tau. Przedstawiono również nowoczesne metody neurostymulacji, w tym fotobiomodulację przezczaszkową oraz nieinwazyjne techniki neuromodulacji, a także wykorzystanie wirtualnej rzeczywistości w rehabilitacji pacjentów z chorobą Parkinsona.

Znaczną część tomu poświęcono onkologii, immunoterapii oraz nowoczesnym terapiom chorób przewlekłych. Czytelnik znajdzie przegląd aktualnych strategii leczenia glejaka, aktywnej immunoterapii uzależnień opioidowych, zastosowania tirzepatydu w chorobach metabolicznych, a także innowacyjnych metod leczenia sepsy, tocznia rumieniowatego układowego oraz rzadkich chorób

metabolicznych. Omówiono również nowe możliwości terapii zakażeń bakteryjnych oraz wykorzystania terapii fotodynamicznej w zakażeniach wirusem HPV.

Tom zamykają rozdziały dotyczące medycyny zabiegowej i regeneracyjnej. Autorzy przedstawiają zastosowanie biodermogenezy w leczeniu rozstępów, nowoczesne metody leczenia nadpotliwości, wykorzystanie druku 3D w ortopedii, torakochirurgii i kardiochirurgii oraz rozwój robotyzacji zabiegów stawu kolanowego i innowacyjnych metod terapii choroby zwyrodnieniowej stawów.

Trzydziesty trzeci tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych rozwojem nowoczesnych technologii medycznych. Mamy nadzieję, że przedstawione opracowania będą cennym źródłem wiedzy oraz inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Serdecznie dziękujemy Autorom za ich wkład w powstanie niniejszej publikacji oraz zaangażowanie w rozwój nauk medycznych. Czytelnikom życzymy inspirującej lektury i odkrywania kolejnych możliwości, jakie niesie ze sobą medycyna XXI wieku.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski
Redaktorzy naukowi

NAJNOWSZE TERAPIE Z WYKORZYSTANIEM MRNA I RNA W MEDYCYNIE KLINICZNEJ – AKTUALNE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE I PERSPEKTYWY WDROŻEŃ

Maria Starosta, Amelia Stręk, Dorota Porzucek, Bartosz Stypkowski

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

Abstrakt: Dynamiczny rozwój terapii opartych na kwasach rybonukleinowych, w szczególności informacyjnym RNA (mRNA), stanowi istotny przełom w medycynie molekularnej i translacyjnej. Celem niniejszej pracy jest kompleksowa analiza aktualnych zastosowań klinicznych terapii RNA, ze szczególnym uwzględnieniem mRNA, siRNA oraz oligonukleotydów antysensownych, a także ocena ich skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjału wdrożeniowego w Polsce i Europie. Praca ma charakter przeglądu systematycznego aktualnej literatury. Omówiono mechanizmy działania terapii RNA na poziomie molekularnym, w tym modulację ekspresji genów oraz indukcję syntezy białek terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem roli systemów dostarczania, takich jak lipidowe nanocząsteczki (LNP). Przeanalizowano również aspekty farmakokinetyczne, immunologiczne oraz profil bezpieczeństwa omawianych terapii. Szczególną uwagę poświęcono zastosowaniom klinicznym, obejmującym profilaktykę chorób zakaźnych, immunoterapię nowotworów oraz leczenie chorób genetycznych. Przedstawiono aktualny stan badań klinicznych, wskazując na rosnącą liczbę terapii w fazach wczesnych oraz ograniczenia wynikające z braku długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Wyniki analizy wskazują, że terapie RNA stanowią jedną z najbardziej obiecujących klas nowoczesnych leków biologicznych, umożliwiając rozwój medycyny precyzyjnej. Pomimo istotnych wyzwań, ich potencjał translacyjny oraz dynamiczny rozwój technologiczny wskazują na możliwość szerokiego zastosowania klinicznego w najbliższych latach.

Słowa kluczowe: mRNA, terapie genowe, nanocząsteczki lipidowe, immunoterapia nowotworów

Abstract: The rapid development of ribonucleic acid (RNA)-based therapies, particularly messenger RNA (mRNA), represents a significant breakthrough in molecular and translational medicine. The aim of this study is to provide a comprehensive analysis of current clinical applications of RNA-based therapeutics, with particular emphasis on mRNA, small interfering RNA (siRNA), and antisense oligonucleotides, as well as to evaluate their efficacy, safety, and implementation potential in Poland and Europe. This work is designed as a systematic review of the current literature. The molecular mechanisms of action of RNA-based therapies are discussed, including modulation of gene expression and induction of therapeutic protein synthesis, with particular emphasis on delivery systems such as lipid nanoparticles (LNPs). Pharmacokinetic, immunological, and safety profiles of these therapies are also analyzed. Special attention is given to clinical applications, including the prevention of infectious diseases, cancer immunotherapy, and the treatment of genetic disorders. The current landscape of clinical trials is presented, highlighting the increasing number of therapies in early-phase development, as well as limitations resulting from the lack of long-term safety and efficacy data. The findings indicate that RNA-based therapies constitute one of the most promising classes of modern biological therapeutics, enabling the advancement of precision medicine. Despite significant challenges, their translational potential and rapid technological progress suggest the possibility of widespread clinical application in the coming years.

Keywords: mRNA, gene therapies, lipid nanoparticles, cancer immunotherapy

1. Wstęp

Dynamiczny rozwój terapii opartych na kwasach rybonukleinowych (RNA), a w szczególności informacyjnym RNA (mRNA), stanowi jeden z najbardziej przełomowych kierunków współczesnej medycyny molekularnej. W ostatnich latach nastąpiło wyraźne przesunięcie paradygmatu terapeutycznego – od klasycznych leków małocząsteczkowych i białkowych w stronę strategii ukierunkowanych na modulację ekspresji genów oraz bezpośrednie dostarczanie informacji genetycznej do komórek pacjenta. Terapie RNA oferują unikalną możliwość ingerencji w procesy biologiczne na poziomie transkrypcyjnym i translacyjnym, co pozwala zarówno na wyciszanie patologicznej ekspresji genów, jak i na indukcję syntezy terapeutycznych białek in vivo [1].

Szczególne znaczenie w tej grupie technologii przypisuje się mRNA, które pełni rolę tymczasowego nośnika informacji genetycznej, umożliwiającego komórkom syntezę określonych białek bez konieczności ingerencji w genom gospodarza. W przeciwieństwie do terapii DNA, mRNA nie ulega integracji z materiałem genetycznym komórki, co znacząco ogranicza ryzyko mutagenezy insercyjnej i zwiększa profil bezpieczeństwa tej strategii terapeutycznej. Postęp w technologiach syntezy in vitro, modyfikacjach nukleozydów oraz rozwoju systemów dostarczania, takich jak

nanocząstki lipidowe, umożliwił przezwyciężenie wcześniejszych ograniczeń związanych z niestabilnością i immunogennością cząsteczek mRNA [2].

Przełomowym momentem dla rozwoju terapii mRNA była pandemia COVID-19, która dostarczyła globalnego dowodu skuteczności tej platformy terapeutycznej. Opracowanie i wdrożenie szczepionek mRNA w rekordowo krótkim czasie potwierdziło ich wysoką efektywność, immunogenność oraz możliwość szybkiej adaptacji do zmieniających się patogenów. Sukces ten przyczynił się do intensyfikacji badań nad zastosowaniami mRNA wykraczającymi poza choroby zakaźne, w tym w onkologii, chorobach rzadkich oraz terapiach regeneracyjnych [3].

Mechanizm działania terapii mRNA opiera się na dostarczeniu do komórek syntetycznego transkryptu zawierającego sekwencję kodującą określone białko terapeutyczne. Po wniknięciu do cytoplazmy mRNA ulega translacji przez aparat rybosomalny, prowadząc do produkcji białka, które może pełnić funkcję antygenu, enzymu lub czynnika regulatorowego. W kontekście immunoterapii, szczególnie w szczepionkach przeciwnowotworowych, proces ten skutkuje aktywacją zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej poprzez prezentację antygenów w kontekście cząsteczek MHC oraz stymulację limfocytów T [4].

Współczesne terapie RNA obejmują szerokie spektrum podejść, takich jak siRNA, miRNA, antysensowne oligonukleotydy oraz mRNA, które różnią się mechanizmem działania, ale łączy je zdolność precyzyjnej regulacji ekspresji genów. Dzięki temu możliwe jest leczenie chorób o podłożu genetycznym, nowotworów oraz schorzeń metabolicznych poprzez celowane oddziaływanie na konkretne szlaki molekularne. Jednocześnie rozwój terapii opartych na RNA wpisuje się w koncepcję medycyny precyzyjnej, umożliwiając projektowanie terapii dostosowanych do indywidualnego profilu molekularnego pacjenta [2].

Pomimo znaczących postępów, implementacja kliniczna terapii mRNA nadal wiąże się z istotnymi wyzwaniami. Kluczowe problemy obejmują efektywne i swoiste dostarczanie cząsteczek do docelowych tkanek, kontrolę czasu ekspresji białka, a także minimalizację niepożądanych reakcji immunologicznych. Dodatkowo, w kontekście terapii przeciwnowotworowych, istotnym ograniczeniem pozostaje immunosupresyjne środowisko guza oraz heterogenność antygenowa komórek nowotworowych [4].

Obecny krajobraz badań klinicznych wskazuje na dynamiczny wzrost liczby projektów wykorzystujących technologie mRNA, szczególnie we wczesnych fazach badań, co świadczy o intensywnym rozwoju tej dziedziny i jej potencjale translacyjnym [5]. Równocześnie prowadzone są prace nad nową generacją konstrukcji mRNA, obejmujących m.in. samoreplikujące się RNA czy zaawansowane elementy

regulacyjne, które pozwalają na bardziej precyzyjną kontrolę ekspresji terapeutycznej.

Podsumowując, terapie RNA i mRNA stanowią fundament nowej ery farmakoterapii, w której leczenie chorób opiera się na modulacji informacji genetycznej, a nie wyłącznie na oddziaływaniu na białka docelowe. Ich wszechstronność, skalowalność oraz potencjał personalizacji sprawiają, że technologie te mają szansę zrewolucjonizować podejście do leczenia wielu chorób, wyznaczając kierunek dalszego rozwoju medycyny translacyjnej.

2. Architektura nowoczesnych produktów mRNA

Technologia informacyjnego RNA (ang. messenger RNA - mRNA) stanowi jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się platform terapeutycznych współczesnej medycyny. Jej zastosowanie obejmuje zarówno profilaktykę chorób zakaźnych, jak i leczenie nowotworów oraz chorób genetycznych. Kluczowym elementem determinującym skuteczność produktów mRNA jest ich architektura molekularna, która została zoptymalizowana w celu zwiększenia stabilności cząsteczki, wydajności translacji oraz kontroli odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Syntetyczne mRNA naśladuje strukturę endogennego mRNA eukariotycznego, jednak zawiera liczne modyfikacje poprawiające jego właściwości biologiczne [6].

2.1. Budowa cząsteczki mRNA

Cząsteczka terapeutycznego mRNA składa się z czterech podstawowych elementów strukturalnych: czapeczki 5′, regionów nieulegających translacji (UTR), otwartej ramki odczytu (ORF) oraz ogona poliadenylowego. Każdy z tych komponentów pełni odrębną funkcję biologiczną i podlega optymalizacji na etapie projektowania [7].

Czapeczka 5′ (5′ cap) stanowi zmodyfikowaną strukturę nukleotydową, w której 7-metyloguanozyna połączona jest z pierwszym nukleotydem mRNA poprzez mostek trifosforanowy. Struktura ta pełni kluczową rolę w ochronie cząsteczki przed degradacją przez egzonukleazy oraz w inicjacji translacji poprzez wiązanie z kompleksem eIF4F. Ponadto czapeczka umożliwia rozpoznanie mRNA jako „własnego" przez komórkę, co ogranicza aktywację receptorów wrodzonej odporności, takich jak RIG-I [6]. W nowoczesnych konstrukcjach stosuje się struktury Cap 1 lub Cap 2, zawierające dodatkowe metylacje, co zwiększa stabilność oraz efektywność translacji [7].

Regiony UTR (untranslated regions) znajdują się na obu końcach cząsteczki i pełnią funkcje regulacyjne. 5′ UTR uczestniczy w kontroli inicjacji translacji, natomiast 3′ UTR wpływa na stabilność mRNA i jego degradację. Sekwencje tych regionów są starannie dobierane w celu zwiększenia wydajności translacji poprzez ograniczenie tworzenia struktur drugorzędowych oraz interakcji z białkami wiążącymi RNA W praktyce wykorzystuje się UTR pochodzące z naturalnie wysoko eksprymowanych genów, takich jak alfa-globina, co pozwala zwiększyć poziom produkcji białka [7].

Otwarta ramka odczytu (ORF) stanowi część kodującą białko terapeutyczne lub antygen. Projektowanie ORF obejmuje optymalizację kodonów, polegającą na zastąpieniu rzadkich kodonów ich częściej używanymi odpowiednikami, co zwiększa efektywność translacji. Jednocześnie konieczne jest zachowanie równowagi pomiędzy zawartością GC a strukturą wtórną RNA, ponieważ nadmierna stabilność może utrudniać dostęp rybosomów [7]. W przypadku konstrukcji samoreplikujących ORF zawiera dodatkowo sekwencje kodujące replikazę, co umożliwia amplifikację mRNA w komórce [6].

Ogon poli(A) na końcu 3′ cząsteczki mRNA odgrywa istotną rolę w stabilizacji cząsteczki oraz regulacji translacji. Wiąże on białka PABP (poly(A)-binding proteins), które współdziałają z kompleksem inicjacyjnym, zwiększając efektywność translacji. Długość ogona poli(A) w syntetycznych konstrukcjach jest optymalizowana i zwykle wynosi od 100 do 250 nukleotydów [6].

2.2. Modyfikacje nukleozydów

Wprowadzenie modyfikacji nukleozydów stanowi przełomowy element rozwoju technologii mRNA. Naturalne RNA jest rozpoznawane przez receptory wrodzonej odporności, co prowadzi do aktywacji odpowiedzi zapalnej i ograniczenia translacji. Zastosowanie zmodyfikowanych nukleozydów, takich jak pseudourydyna czy N1-metylopseudourydyna, pozwala na znaczące zmniejszenie immunogenności cząsteczki [6].

Mechanizm działania tych modyfikacji polega na zmniejszeniu aktywacji receptorów takich jak TLR3, TLR7 i TLR8 oraz RIG-I, co ogranicza produkcję interferonów typu I. W efekcie dochodzi do zwiększenia stabilności mRNA oraz wydajności translacji [8].

Dodatkowo modyfikacje nukleozydów wpływają na strukturę drugorzędową RNA, zmniejszając jego zdolność do tworzenia stabilnych struktur, które mogłyby hamować translację. W badaniach wykazano, że zastosowanie pseudourydyny może

zwiększyć produkcję białka nawet kilkukrotnie w porównaniu do niemodyfikowanego RNA [6].

Istotnym aspektem jest także możliwość kombinacji różnych modyfikacji w obrębie jednej cząsteczki, co pozwala na precyzyjne dostosowanie właściwości mRNA do konkretnego zastosowania terapeutycznego. Strategia ta znajduje zastosowanie zarówno w szczepionkach, jak i w terapii chorób genetycznych [8].

2.3. Dobór antygenu/ białka terapeutycznego

Dobór odpowiedniego białka kodowanego przez mRNA stanowi kluczowy etap projektowania produktu terapeutycznego. W przypadku szczepionek mRNA wybierane są antygeny zdolne do indukcji silnej i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Najczęściej są to białka powierzchniowe patogenów, które odgrywają istotną rolę w procesie infekcji [9].

Antygen powinien charakteryzować się wysoką immunogennością oraz zdolnością do prezentacji przez cząsteczki MHC klasy I i II. W przypadku nowotworów stosuje się zarówno antygeny specyficzne dla nowotworu (neoantygeny), jak i antygeny związane z nowotworem, co pozwala na aktywację limfocytów T cytotoksycznych [10].

W terapii substytucyjnej mRNA wykorzystywane jest do kodowania białek, których brak lub dysfunkcja prowadzi do rozwoju choroby. Przykłady obejmują enzymy metaboliczne lub białka strukturalne. Podejście to umożliwia czasowe przywrócenie funkcji białka bez konieczności ingerencji w genom komórki [11].

Istotnym elementem jest również modyfikacja samego antygenu, np. poprzez stabilizację jego struktury konformacyjnej lub usunięcie sekwencji niepożądanych immunologicznie. Takie działania zwiększają skuteczność terapeutyczną oraz bezpieczeństwo stosowania [9].

2.4. Platformowość technologii mRNA

Jedną z najważniejszych cech technologii mRNA jest jej platformowy charakter, który umożliwia szybkie projektowanie i produkcję nowych produktów terapeutycznych. W odróżnieniu od tradycyjnych metod, zmiana produktu polega głównie na modyfikacji sekwencji kodującej, przy zachowaniu tej samej struktury cząsteczki oraz procesu produkcyjnego [7]. Platformowość ta została szczególnie dobrze zilustrowana podczas pandemii COVID-19, kiedy to w krótkim czasie opracowano skuteczne szczepionki mRNA. Możliwość szybkiego sekwencjonowania patogenu oraz

syntezy odpowiedniego mRNA stanowi istotną przewagę nad tradycyjnymi metodami produkcji szczepionek. Dodatkową zaletą technologii mRNA jest brak integracji z genomem gospodarza, co zmniejsza ryzyko mutagenezy insercyjnej. Ekspresja białka zachodzi w cytoplazmie i ma charakter przejściowy, co zwiększa bezpieczeństwo stosowania [11]. Platforma mRNA umożliwia również zastosowanie w wielu różnych wskazaniach terapeutycznych, w tym w immunoterapii nowotworów, leczeniu chorób zakaźnych oraz terapii chorób rzadkich. Dzięki temu stanowi uniwersalne narzędzie w nowoczesnej medycynie [7].

3. Klasy terapii RNA

3.1. mRNA

Terapie oparte na informacyjnym RNA (mRNA) stanowią istotną klasę nowoczesnych strategii terapeutycznych, umożliwiających bezpośrednią syntezę białek terapeutycznych w komórkach docelowych. Mechanizm ten wpisuje się w szerszy paradygmat medycyny opartej na RNA, która odchodzi od klasycznego modelu „protein-centric" na rzecz regulacji ekspresji genów na poziomie transkryptu [12]. Mechanizm działania terapii mRNA polega na dostarczeniu syntetycznego mRNA do komórki, gdzie ulega ono translacji w aparacie rybosomalnym gospodarza. Wprowadzone mRNA zachowuje strukturę analogiczną do endogennego transkryptu, zawierając region kodujący (ORF), regiony nieulegające translacji (UTR) oraz ogon poli(A), co umożliwia jego efektywną translację [13]. Po wniknięciu do cytoplazmy cząsteczka mRNA jest rozpoznawana przez rybosomy, co prowadzi do syntezy białka terapeutycznego bez potrzeby ingerencji w genom komórki. Istotną cechą tej strategii jest brak integracji z DNA gospodarza, co znacząco ogranicza ryzyko mutagenezy insercyjnej oraz zapewnia przejściowy charakter ekspresji [14]. mRNA umożliwia kontrolowaną ekspresję białek terapeutycznych poprzez bezpośrednie wykorzystanie mechanizmów translacyjnych komórki. W zależności od zastosowania klinicznego, kodowane białka mogą pełnić funkcje enzymatyczne, strukturalne lub immunomodulujące, co znajduje zastosowanie m.in. w terapii substytucyjnej oraz immunoterapii [12]. Dodatkowo, możliwość modyfikacji strukturalnej mRNA (np. czapeczki 5′, UTR, nukleozydów) pozwala na zwiększenie stabilności cząsteczki oraz wydajności translacji, co stanowi kluczowy element optymalizacji terapeutycznej [13].

3.2. siRNA

Małe interferujące RNA (siRNA) są krótkimi, dwuniciowymi cząsteczkami RNA, które indukują specyficzne wyciszanie genów poprzez mechanizm interferencji RNA (RNAi), będący naturalnym procesem regulacji ekspresji genów [14]. Interferencja RNA jest to proces RNAi inicjowany jest przez dwuniciowe RNA, które ulega przetworzeniu przez enzym Dicer do krótkich fragmentów siRNA o długości około 21–23 nukleotydów. Następnie siRNA zostaje włączone do kompleksu RISC, gdzie dochodzi do usunięcia nici pasażerskiej i pozostawienia nici przewodniej [15]. Kompleks RISC wykorzystuje nić przewodnią do rozpoznania komplementarnego mRNA. W przypadku wysokiej komplementarności dochodzi do endonukleolitycznego cięcia mRNA przez białko Argonaute-2, co prowadzi do jego degradacji i zahamowania translacji [14]. Efektem działania siRNA jest wysoce specyficzne wyciszenie ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. Mechanizm ten umożliwia zahamowanie syntezy białek związanych z patogenezą wielu chorób, w tym nowotworów, chorób metabolicznych i rzadkich chorób genetycznych. Terapie siRNA umożliwiają ingerencję na wczesnym etapie ekspresji genów, co pozwala na modulację białek uznawanych wcześniej za „niedostępne" dla klasycznej farmakoterapii. Jednocześnie wyzwaniem pozostaje optymalizacja dostarczania oraz minimalizacja efektów off-target [16].

3.3. Oligonukleotydy antysensowne

Oligonukleotydy antysensowne (ang. antisense oligonucleotides, ASO) stanowią krótkie, jednoniciowe sekwencje nukleotydowe zdolne do specyficznego wiązania się z docelowym RNA poprzez komplementarność zasad, co umożliwia regulację ekspresji genów na różnych poziomach [12]. Wykazują zdolność modulacji ekspresji genów poprzez kilka mechanizmów. Jednym z nich jest aktywacja RNazy H1, prowadząca do degradacji docelowego mRNA. Alternatywnie, ASO mogą działać poprzez mechanizm blokady sterycznej, hamując translację lub oddziaływania z białkami regulatorowymi. Istotnym ich zastosowaniem jest modulacja splicingu pre-mRNA poprzez maskowanie sekwencji regulatorowych, co umożliwia zmianę wzorca składania transkryptu i produkcję funkcjonalnego białka. Mechanizm ten ma szczególne znaczenie w leczeniu chorób genetycznych związanych z zaburzeniami splicingu [17]. Zdolność ASO do działania zarówno w jądrze komórkowym, jak i w cytoplazmie odróżnia je od siRNA i rozszerza ich potencjał terapeutyczny [12].

3.4. Edycja RNA i CRISPR-Cas13

Technologie edycji RNA stanowią nową generację terapii molekularnych, umożliwiających bezpośrednią modyfikację sekwencji RNA bez trwałej ingerencji w genom. Edycja RNA wykazuje ogromną precyzję, obejmuje enzymatyczne modyfikacje nukleotydów, takie jak deaminacja adenozyny do inozyny, co może prowadzić do funkcjonalnych zmian w kodowanym białku. Mechanizmy te mogą być realizowane zarówno przez enzymy endogenne, jak i narzędzia inżynierii molekularnej [12]. System CRISPR-Cas13 jest przykładem narzędzia ukierunkowanego na RNA, w którym nukleaza Cas13, prowadzona przez RNA przewodnie, wiąże się z docelowym transkryptem i umożliwia jego degradację lub modyfikację [17]. W przeciwieństwie do systemów edycji DNA, takich jak CRISPR-Cas9, edycja RNA ma charakter odwracalny i nie prowadzi do trwałych zmian genomowych, co zmniejsza ryzyko długoterminowych efektów ubocznych [14]. Jednocześnie rozwój tych technologii wymaga dalszej optymalizacji pod względem specyficzności oraz efektywnego dostarczania do komórek docelowych [12].

4. Systemy dostarczania RNA

4.1. Lipidowe nanocząsteczki

Lipidowe nanocząsteczki (ang. lipid nanoparticles- LNP) stanowią obecnie najważniejszą i najlepiej scharakteryzowaną platformę dostarczania RNA w zastosowaniach klinicznych. Ich rozwój umożliwił skuteczne wdrożenie terapii mRNA oraz siRNA, w tym szczepionek mRNA i leków zatwierdzonych do stosowania klinicznego [18, 19]. Mechanizm działania LNP opiera się na enkapsulacji cząsteczek RNA w strukturze lipidowej, która chroni materiał genetyczny przed degradacją enzymatyczną oraz umożliwia jego transport przez błony biologiczne. LNP składają się zazwyczaj z lipidów jonizowalnych, cholesterolu, fosfolipidów oraz lipidów PEGylowanych, które stabilizują strukturę nanocząstki i regulują jej właściwości farmakokinetyczne [20, 21]. Po podaniu do organizmu LNP ulegają internalizacji do komórek głównie poprzez endocytozę. W środowisku endosomalnym dochodzi do protonacji lipidów jonizowalnych, co prowadzi do destabilizacji błony endosomalnej i umożliwia uwolnienie RNA do cytoplazmy. Mechanizm ten, określany jako „endosomal escape", stanowi kluczowy etap skutecznego dostarczania RNA [22]. Istotną cechą LNP jest ich zdolność do zwiększania efektywności translacji RNA poprzez ochronę przed degradacją oraz poprawę internalizacji komórkowej. Jednocześnie właściwości

fizykochemiczne nanocząstek, takie jak rozmiar, ładunek powierzchniowy i skład lipidowy, determinują ich biodystrybucję i skuteczność terapeutyczną [18]. Jednym z głównych wyzwań związanych z LNP jest ich naturalna tendencja do akumulacji w wątrobie, wynikająca z interakcji z apolipoproteiną E oraz wychwytu przez hepatocyty i komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego [23]. W odpowiedzi na to ograniczenie opracowano strategie umożliwiające ukierunkowane dostarczanie RNA do określonych narządów. Obejmują one modyfikacje składu lipidowego, zastosowanie ligandów rozpoznających specyficzne receptory komórkowe oraz optymalizację właściwości fizykochemicznych nanocząstek [18, 23]. Zmiany w strukturze lipidów jonizowalnych oraz wprowadzenie dodatkowych komponentów umożliwiają modyfikację tropizmu tkankowego, co pozwala na kierowanie LNP do takich struktur jak śledziona, płuca czy komórki układu immunologicznego. Pomimo postępów, osiągnięcie wysokiej specyficzności narządowej poza wątrobą pozostaje istotnym wyzwaniem badawczym [23].

4.2. Nowe systemy dostarczania RNA

Rozwój nowych systemów dostarczania RNA koncentruje się na zwiększeniu specyficzności komórkowej, poprawie bezpieczeństwa oraz minimalizacji efektów ubocznych. Wśród nich szczególne znaczenie mają strategie ligandowe oraz zaawansowane systemy nanotechnologiczne [24]. Strategie ligandowego ukierunkowania polegają na funkcjonalizacji powierzchni nośników RNA ligandami zdolnymi do wiązania się z receptorami specyficznymi dla określonych typów komórek. Takie podejście umożliwia selektywne dostarczanie RNA do komórek docelowych, ograniczając jednocześnie ekspozycję tkanek zdrowych. Przykładem są koniugaty GalNAc stosowane w terapii siRNA, które umożliwiają selektywne wychwytywanie przez hepatocyty poprzez receptor asialoglikoproteinowy. Podobne strategie obejmują wykorzystanie przeciwciał, peptydów oraz innych ligandów rozpoznających specyficzne struktury powierzchniowe komórek. Ligand-targeting zwiększa efektywność terapeutyczną poprzez poprawę internalizacji komórkowej i zmniejszenie efektów off-target, jednak jego skuteczność zależy od gęstości receptorów oraz właściwości mikrośrodowiska tkankowego [21]. Nanotechnologia odgrywa fundamentalną rolę w rozwoju systemów dostarczania RNA, umożliwiając projektowanie nośników o precyzyjnie kontrolowanych właściwościach fizykochemicznych. Wykorzystywane są różnorodne nanomateriały, w tym lipidy, polimery, peptydy oraz nanocząstki nieorganiczne [24]. Nanocząstki polimerowe pozwalają na modulację ładunku, hydrofilowości oraz biodegradowalności, co wpływa na stabilność RNA oraz jego

uwalnianie w komórkach docelowych. Z kolei systemy hybrydowe, łączące cechy liposomów i nanocząstek polimerowych, umożliwiają uzyskanie optymalnego profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego [21]. Zaawansowane strategie obejmują również wykorzystanie egzosomów oraz nanonośników inspirowanych strukturami biologicznymi, które charakteryzują się wysoką biokompatybilnością i niską immunogennością [25].

4.3. Bariery transportu

Pomimo dynamicznego rozwoju technologii delivery, skuteczne dostarczenie RNA do komórek docelowych pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny molekularnej. Bariery te obejmują zarówno czynniki fizykochemiczne, jak i biologiczne [26]. RNA jest cząsteczką wysoce podatną na degradację enzymatyczną przez nukleazy obecne w płynach ustrojowych oraz w przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Jego jednoniciowa struktura oraz obecność grupy 2'-hydroksylowej sprzyjają hydrolizie i skracają czas półtrwania w środowisku biologicznym [27]. Dodatkowo, degradacja może zachodzić również na poziomie systemów dostarczania – uszkodzenie struktury nanocząstek prowadzi do uwolnienia RNA i jego szybkiej degradacji. Czynniki takie jak temperatura, stres mechaniczny czy zmiany pH mogą destabilizować nośniki i obniżać skuteczność terapii [28]. Zastosowanie systemów takich jak LNP czy nanocząstki polimerowe pozwala na ochronę RNA przed degradacją oraz wydłużenie jego czasu półtrwania, co jest kluczowe dla uzyskania efektu terapeutycznego [24]. Jednym z istotnych ograniczeń terapii RNA jest ich potencjalna immunogenność, wynikająca z aktywacji wrodzonego układu odpornościowego. Egzogenne RNA może być rozpoznawane przez receptory takie jak TLR3, TLR7 czy RIG-I, co prowadzi do indukcji odpowiedzi zapalnej [25]. Również same systemy dostarczania, w tym LNP, mogą wykazywać właściwości immunostymulujące, co może prowadzić do działań niepożądanych oraz ograniczać możliwość wielokrotnego podawania terapii [21]. W celu ograniczenia immunogenności stosuje się modyfikacje chemiczne RNA (np. modyfikacje nukleozydów) oraz optymalizację składu nośników, co pozwala na zmniejszenie aktywacji układu odpornościowego przy zachowaniu skuteczności terapeutycznej [27].

5. Zastosowanie kliniczne terapii RNA

Terapie oparte na RNA stanowią obecnie jeden z fundamentów rozwoju medycyny precyzyjnej, umożliwiając zarówno modulację ekspresji genów, jak

i bezpośrednią syntezę białek terapeutycznych w komórkach docelowych. Ich zastosowanie kliniczne obejmuje szerokie spektrum wskazań – od profilaktyki chorób zakaźnych, poprzez leczenie nowotworów, aż po choroby genetyczne i metaboliczne. Kluczową cechą tych terapii jest możliwość projektowania cząsteczek RNA w sposób ukierunkowany na konkretny cel molekularny, co pozwala na osiągnięcie wysokiej specyficzności działania terapeutycznego przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych [13].

5.1. Szczepionki mRNA w chorobach zakaźnych

Szczepionki mRNA stanowią przełomową technologię w profilaktyce chorób zakaźnych, opartą na dostarczeniu do komórek gospodarza cząsteczki mRNA kodującej antygen patogenu. Po internalizacji mRNA ulega translacji w cytoplazmie komórek, prowadząc do syntezy białka antygenowego, które następnie jest prezentowane przez cząsteczki MHC klasy I i II, aktywując zarówno odpowiedź immunologiczną komórkową, jak i humoralną. Istotnym elementem skuteczności szczepionek mRNA jest ich zdolność do indukcji silnej odpowiedzi limfocytów T CD8+ oraz produkcji przeciwciał neutralizujących przez limfocyty B. Mechanizm ten zapewnia zarówno eliminację zakażonych komórek, jak i neutralizację cząstek wirusowych, co przekłada się na wysoką skuteczność kliniczną. Zastosowanie tej technologii w czasie pandemii COVID-19 wykazało jej przewagę nad tradycyjnymi platformami szczepionkowymi, szczególnie w zakresie szybkości opracowania oraz możliwości modyfikacji sekwencji antygenowej w odpowiedzi na pojawiające się warianty wirusa. Wykorzystanie syntetycznego mRNA pozwala na eliminację konieczności hodowli patogenów, co znacząco skraca czas produkcji szczepionki [4]. Dodatkowo, zastosowanie modyfikacji nukleozydowych oraz optymalizacja regionów UTR umożliwiają zwiększenie stabilności mRNA oraz ograniczenie jego immunogenności nieswoistej, co przekłada się na lepszy profil bezpieczeństwa preparatów [13]. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad wykorzystaniem szczepionek mRNA w profilaktyce innych chorób zakaźnych, w tym zakażeń wirusowych (np. grypy, HIV) oraz bakteryjnych, co wskazuje na uniwersalność tej platformy technologicznej [4].

5.2. Onkologia

Zastosowanie terapii RNA w onkologii obejmuje rozwój szczepionek personalizowanych, które wykorzystują indywidualny profil mutacyjny nowotworu do projektowania specyficznych antygenów nowotworowych, tzw. neoantygenów.

Neoantygeny powstają w wyniku mutacji somatycznych i są unikalne dla komórek nowotworowych, co czyni je idealnym celem dla terapii immunologicznych. mRNA kodujące neoantygeny umożliwia prezentację tych struktur przez komórki prezentujące antygen, co prowadzi do aktywacji swoistej odpowiedzi limfocytów T skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym. W odróżnieniu od klasycznych szczepionek przeciwnowotworowych, podejście to pozwala na pełną personalizację terapii, dostosowaną do indywidualnego genomu guza pacjenta [29]. Zastosowanie technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS) umożliwia identyfikację mutacji somatycznych i projektowanie szczepionek w krótkim czasie, co ma kluczowe znaczenie w leczeniu nowotworów o wysokiej dynamice progresji. Ponadto szczepionki personalizowane mogą być stosowane w terapii skojarzonej z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, co pozwala na zwiększenie skuteczności odpowiedzi immunologicznej oraz przełamanie mechanizmów immunosupresji w mikrośrodowisku guza [30]. RNA znajduje szerokie zastosowanie w immunoterapii nowotworów, obejmując zarówno strategie aktywacji układu odpornościowego, jak i modulacji mikrośrodowiska guza. mRNA może kodować różnorodne czynniki immunomodulujące, w tym cytokiny, chemokiny, receptory kostymulujące oraz przeciwciała terapeutyczne. Dostarczanie mRNA kodującego cytokiny, takie jak interleukiny czy interferony, umożliwia lokalną modulację odpowiedzi immunologicznej, co pozwala na zwiększenie aktywności komórek efektorowych w obrębie guza przy jednoczesnym ograniczeniu działań ogólnoustrojowych. Kolejnym podejściem jest wykorzystanie mRNA do modyfikacji komórek układu odpornościowego ex vivo, np. limfocytów T, które następnie są podawane pacjentowi jako terapia komórkowa. Strategia ta pozwala na uzyskanie wysoce specyficznych komórek efektorowych zdolnych do eliminacji komórek nowotworowych [31]. siRNA może być natomiast stosowane do wyciszania genów odpowiedzialnych za mechanizmy oporności nowotworów, takich jak geny związane z angiogenezą, proliferacją czy unikanie odpowiedzi immunologicznej. Pomimo dużego potencjału terapeutycznego, zastosowanie RNA w onkologii wymaga dalszych badań nad optymalizacją dostarczania oraz minimalizacją efektów ubocznych związanych z aktywacją układu odpornościowego [30].

5.3. Choroby genetyczne

Terapie oparte na siRNA oraz oligonukleotydach antysensownych stanowią skuteczne narzędzie leczenia chorób genetycznych poprzez selektywne wyciszanie ekspresji patologicznych genów. Mechanizm działania polega na degradacji

docelowego mRNA lub blokowaniu jego translacji, co prowadzi do zmniejszenia poziomu toksycznych białek [13]. Podejście to jest szczególnie przydatne w chorobach dominujących, w których obecność zmutowanego białka prowadzi do efektu toksycznego. Wyciszanie ekspresji genu umożliwia zahamowanie produkcji patologicznego białka bez konieczności ingerencji w genom [30]. Dodatkowo, ASO mogą być wykorzystywane do modulacji splicingu, co pozwala na przywrócenie prawidłowej struktury transkryptu i produkcję funkcjonalnego białka. Mechanizm ten znajduje zastosowanie w chorobach wynikających z mutacji wpływających na proces dojrzewania mRNA [17]. Rozwój terapii RNA w chorobach genetycznych umożliwił wprowadzenie nowych metod leczenia dla schorzeń wcześniej uznawanych za nieuleczalne, jednak ich skuteczność zależy od efektywnego dostarczania cząsteczek do odpowiednich tkanek [13].

5.4. Choroby metaboliczne i rzadkie

Terapie RNA znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu chorób metabolicznych oraz rzadkich, szczególnie tych o podłożu genetycznym. Mechanizmy terapeutyczne obejmują zarówno wyciszanie genów, jak i dostarczanie mRNA kodującego funkcjonalne białka [13]. W chorobach metabolicznych terapia RNA umożliwia regulację ekspresji enzymów kluczowych dla szlaków metabolicznych, co pozwala na przywrócenie homeostazy biochemicznej. Przykładowo, wyciszanie genów odpowiedzialnych za syntezę określonych metabolitów może prowadzić do zmniejszenia ich patologicznego nagromadzenia [30]. W chorobach rzadkich zastosowanie mRNA pozwala na dostarczenie prawidłowej kopii informacji genetycznej, co umożliwia syntezę funkcjonalnego białka i kompensację defektu genetycznego. Alternatywnie, ASO mogą być wykorzystywane do eliminacji nieprawidłowych transkryptów lub korekcji splicingu. Zaletą terapii RNA w tej grupie chorób jest możliwość szybkiego projektowania terapii dostosowanych do indywidualnych mutacji, co stanowi podstawę rozwoju medycyny personalizowanej [13].

6. Wyzwania terapii RNA

Jednym z kluczowych ograniczeń rozwoju terapii opartych na RNA i mRNA pozostają wyzwania translacyjne, które determinują ich skuteczność kliniczną oraz możliwość szerokiego zastosowania terapeutycznego. Pomimo istotnych postępów technologicznych, wdrożenie tych strategii do rutynowej praktyki

medycznej wymaga przezwyciężenia szeregu barier związanych zarówno z właściwościami fizykochemicznymi cząsteczek RNA, jak i ich interakcją z układami biologicznymi.

Istotnym problemem jest ograniczona stabilność RNA w warunkach fizjologicznych. Cząsteczki RNA są wysoce podatne na degradację enzymatyczną przez wszechobecne rybonukleazy, co znacząco skraca ich okres półtrwania i ogranicza efektywność translacji białka terapeutycznego. W odpowiedzi na te ograniczenia opracowano szereg modyfikacji chemicznych, obejmujących m.in. substytucję nukleozydów, optymalizację struktury czapeczki 5' oraz regionów nieulegających translacji (UTR), co prowadzi do zwiększenia stabilności oraz wydajności translacyjnej. Dodatkowo zastosowanie odpowiednich systemów dostarczania, takich jak nanocząstki lipidowe, umożliwia częściową ochronę RNA przed degradacją oraz poprawia jego biodostępność w komórkach docelowych [2].

Kolejnym istotnym problemem są reakcje immunologiczne indukowane przez egzogenne cząsteczki RNA. Naturalne mechanizmy odporności wrodzonej rozpoznają RNA jako potencjalny sygnał infekcji wirusowej, co prowadzi do aktywacji receptorów rozpoznających wzorce molekularne, takich jak TLR3, TLR7 czy RIG-I. Skutkiem tego jest produkcja cytokin prozapalnych oraz interferonów typu I, które mogą ograniczać translację mRNA i prowadzić do działań niepożądanych. W celu minimalizacji immunogenności stosuje się zmodyfikowane nukleozydy oraz oczyszczanie preparatów z zanieczyszczeń, takich jak dwuniciowe RNA, które są silnymi induktorami odpowiedzi immunologicznej. Optymalizacja tych parametrów pozwala na zachowanie równowagi pomiędzy efektywnością translacji a bezpieczeństwem terapii [4].

Jednym z najważniejszych wyzwań pozostaje również skuteczne dostarczanie cząsteczek RNA do tkanek innych niż wątroba. Obecnie większość dostępnych systemów nośnikowych wykazuje naturalną tendencję do akumulacji w hepatocytach, co wynika z właściwości farmakokinetycznych nanocząstek lipidowych oraz specyfiki krążenia wątrobowego. Ogranicza to możliwość zastosowania terapii RNA w chorobach dotyczących innych narządów, takich jak mięśnie, płuca czy układ nerwowy. Intensywnie rozwijane są nowe strategie ukierunkowanego dostarczania, obejmujące modyfikację powierzchni nośników, wykorzystanie ligandów specyficznych dla receptorów komórkowych oraz opracowanie alternatywnych platform transportowych. Celem tych działań jest zwiększenie swoistości tkankowej oraz efektywności penetracji biologicznych barier [5].

Nie mniej istotnym aspektem pozostają wyzwania związane z produkcją i skalowaniem terapii RNA. Procesy syntezy in vitro wymagają wysokiej precyzji oraz

kontroli jakości na każdym etapie, aby zapewnić jednorodność produktu, odpowiednią strukturę cząsteczki oraz brak zanieczyszczeń. Wraz ze wzrostem zapotrzebowania klinicznego pojawia się konieczność opracowania wydajnych, skalowalnych i powtarzalnych metod produkcji, które spełniają rygorystyczne standardy regulacyjne. Dodatkowo istotne znaczenie ma stabilność produktu końcowego w trakcie przechowywania i transportu, co stanowi szczególne wyzwanie ze względu na wrażliwość RNA na czynniki środowiskowe. Rozwój technologii formulacji oraz usprawnienie procesów produkcyjnych stanowią kluczowe elementy umożliwiające szeroką implementację tych terapii w praktyce klinicznej [3].

Pomimo znaczącego potencjału terapeutycznego, rozwój terapii RNA i mRNA wymaga dalszej optymalizacji w zakresie stabilności cząsteczek, kontroli odpowiedzi immunologicznej, efektywnego i swoistego dostarczania do tkanek docelowych oraz skalowalnej produkcji. Rozwiązanie tych problemów stanowi warunek konieczny dla pełnego wykorzystania możliwości, jakie oferują te nowoczesne strategie terapeutyczne.

6.1. Ograniczenia kliniczne terapii RNA

Pomimo znacznego potencjału terapeutycznego, wdrożenie terapii RNA do rutynowej praktyki klinicznej wiąże się z licznymi ograniczeniami. Istotnym wyzwaniem pozostaje ograniczona trwałość efektu terapeutycznego, wynikająca z przejściowej ekspresji mRNA, co w wielu przypadkach wymaga wielokrotnego podawania preparatu. Dodatkowo stosowane systemy dostarczania, w szczególności lipidowe nanocząsteczki (LNP), mogą wywoływać reakcje immunologiczne, procesy zapalne oraz działania niepożądane związane z nieselektywną dystrybucją do tkanek [32].

Znaczącą barierę stanowią również wysokie koszty produkcji wynikające z konieczności stosowania zaawansowanych technologii wytwarzania i rygorystycznych standardów jakości. Ograniczeniem pozostają także trudności związane z projektowaniem i prowadzeniem badań klinicznych, obejmujące rekrutację odpowiednich grup pacjentów, niewielką liczebność badanych populacji oraz niedostateczną liczbę danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności terapii. Czynniki te wpływają na tempo implementacji terapii RNA do codziennej praktyki klinicznej [32].

7. Produkcja terapeutyków RNA

Produkcja terapii opartych na RNA i mRNA stanowi złożony, wieloetapowy proces technologiczny, w którym kluczowe znaczenie ma zapewnienie wysokiej jakości, powtarzalności oraz zgodności z rygorystycznymi wymaganiami regulacyjnymi. Centralnym elementem tego procesu jest synteza mRNA metodą in vitro, która umożliwia otrzymanie funkcjonalnych cząsteczek RNA na podstawie matrycy DNA przy udziale polimeraz RNA. Proces ten obejmuje projektowanie sekwencji kodującej, optymalizację regionów nieulegających translacji (UTR), dobór odpowiednich nukleozydów oraz wprowadzenie struktury czapeczki 5' i ogona poli(A), które są niezbędne dla stabilności i wydajnej translacji mRNA w komórkach docelowych. Współczesne podejścia wykorzystują również zmodyfikowane nukleozydy, co pozwala na ograniczenie immunogenności oraz zwiększenie efektywności ekspresji białka terapeutycznego [2].

Kluczowym aspektem produkcji jest kontrola jakości, obejmująca zarówno charakterystykę fizykochemiczną cząsteczek mRNA, jak i ocenę ich aktywności biologicznej. Szczególną uwagę zwraca się na obecność zanieczyszczeń, takich jak dwuniciowe RNA - dsRNA, które mogą silnie aktywować odpowiedź immunologiczną i wpływać negatywnie na bezpieczeństwo terapii. Procesy oczyszczania, w tym chromatografia wysokosprawna, są stosowane w celu eliminacji niepożądanych produktów ubocznych syntezy. Dodatkowo analizie podlega integralność cząsteczki, długość ogona poli(A), efektywność kapowania oraz zdolność do translacji w warunkach in vitro i in vivo. Kompleksowa kontrola jakości jest niezbędna do zapewnienia spójności między partiami produkcyjnymi oraz przewidywalności efektu terapeutycznego [4].

Istotnym wyzwaniem pozostaje standaryzacja procesów produkcyjnych, która ma kluczowe znaczenie dla skalowania technologii oraz jej implementacji klinicznej. Wymaga ona opracowania ujednoliconych protokołów obejmujących wszystkie etapy – od projektowania sekwencji, przez syntezę i oczyszczanie, aż po formulację i przechowywanie produktu końcowego. Standaryzacja umożliwia nie tylko zwiększenie wydajności produkcji, ale także spełnienie wymogów dobrej praktyki wytwarzania (ang. Good Manufacturing Practice, GMP), co jest warunkiem dopuszczenia terapii do obrotu. W kontekście rosnącego znaczenia terapii RNA, rozwój zautomatyzowanych i skalowalnych platform produkcyjnych stanowi jeden z kluczowych kierunków badań, pozwalając na skrócenie czasu wytwarzania oraz zwiększenie dostępności tych innowacyjnych terapii [3].

8. Aktualny stan terapii RNA

Dynamiczny rozwój terapii RNA znajduje odzwierciedlenie w rosnącej liczbie produktów dopuszczonych do stosowania klinicznego oraz terapii będących na różnych etapach badań. Najwyższy stopień dojrzałości osiągnęły szczepionki mRNA przeciwko SARS-CoV-2 (pierwsze preparaty tej klasy szeroko wdrożone do praktyki klinicznej). W grupie terapii siRNA zarejestrowane preparaty stosowane są w leczeniu m.in. dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej, ostrej porfirii wątrobowej oraz pierwotnej hiperoksalurii typu 1., z kolei w grupie oligonukleotydów antysensownych (ASO) - w leczeniu m.in. rdzeniowego zaniku mięśni oraz dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Obecnie najbardziej intensywnie rozwijanym obszarem pozostają terapeutyczne preparaty mRNA w onkologii oraz stosowane w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, neurologicznych i autoimmunologicznych.

9. Rozwój i perspektywy terapii RNA

Rozwój terapii opartych na RNA i mRNA stanowi jeden z najbardziej dynamicznych i obiecujących kierunków współczesnej medycyny, wyznaczając nowe standardy w projektowaniu i wdrażaniu strategii terapeutycznych. W kontekście przyszłości tych technologii szczególne znaczenie przypisuje się ich roli w medycynie spersonalizowanej, która zakłada dostosowanie terapii do indywidualnych cech molekularnych pacjenta. Dzięki możliwości precyzyjnego projektowania sekwencji mRNA, uwzględniającego specyficzne mutacje genetyczne, profile ekspresji genów czy charakterystykę antygenową nowotworów, możliwe staje się opracowywanie terapii o wysokiej swoistości i skuteczności. Takie podejście pozwala na znaczące ograniczenie działań niepożądanych oraz zwiększenie efektywności leczenia, szczególnie w chorobach nowotworowych i rzadkich schorzeniach genetycznych [4].

Jednym z najbardziej przełomowych aspektów terapii RNA jest ich charakter jako „platformy programowalnej". W odróżnieniu od klasycznych leków, których rozwój wymaga długotrwałego procesu optymalizacji struktury chemicznej i właściwości farmakokinetycznych, technologie RNA umożliwiają stosunkowo szybkie projektowanie nowych konstrukcji poprzez zmianę sekwencji nukleotydowej. Oznacza to, że ta sama infrastruktura produkcyjna może być wykorzystywana do generowania różnych terapii, co znacząco zwiększa elastyczność i skalowalność tego podejścia. Programowalność RNA umożliwia również szybkie reagowanie na nowe wyzwania zdrowotne, takie jak pojawiające się patogeny czy zmiany w charakterystyce chorób

nowotworowych, co zostało szczególnie uwidocznione w kontekście globalnych kryzysów zdrowotnych [2].

Integracja terapii RNA z zaawansowanymi narzędziami bioinformatycznymi oraz sztuczną inteligencją stanowi kolejny kluczowy element ich przyszłego rozwoju. Współczesne algorytmy umożliwiają analizę dużych zbiorów danych biologicznych, co pozwala na identyfikację nowych celów terapeutycznych oraz optymalizację sekwencji mRNA pod kątem stabilności, wydajności translacji i minimalizacji immunogenności. Modele oparte na sztucznej inteligencji mogą również wspierać przewidywanie struktury drugorzędowej RNA oraz jego interakcji z elementami komórkowymi, co ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii. Zastosowanie tych technologii przyczynia się do skrócenia czasu opracowywania nowych leków oraz zwiększenia precyzji projektowania molekularnego [5].

Wpływ terapii RNA na współczesną farmakologię jest coraz bardziej widoczny i prowadzi do istotnej zmiany paradygmatu leczenia. Tradycyjne podejście terapeutyczne koncentruje się na modulacji aktywności białek docelowych za pomocą leków małocząsteczkowych lub przeciwciał. W przypadku terapii RNA punkt uchwytu zostaje przesunięty na poziom informacji genetycznej, co umożliwia kontrolę syntezy białek bezpośrednio w komórkach pacjenta. Takie podejście znacząco poszerza zakres możliwych interwencji terapeutycznych, umożliwiając oddziaływanie na cele wcześniej uznawane za „niedostępne farmakologicznie". W konsekwencji terapie RNA mogą stanowić alternatywę dla klasycznych metod leczenia, szczególnie w przypadku chorób o złożonym podłożu molekularnym [3].

Potencjał zastąpienia tradycyjnych leków przez terapie RNA wynika również z ich zdolności do indukowania produkcji białek terapeutycznych bezpośrednio w organizmie pacjenta. W odróżnieniu od terapii białkowych, które wymagają zewnętrznego podania gotowych cząsteczek, mRNA umożliwia ich syntezę in vivo, co może prowadzić do bardziej fizjologicznego profilu działania oraz lepszej kontroli ekspresji. Dodatkowo możliwość modulacji ekspresji genów poprzez siRNA, miRNA czy antysensowne oligonukleotydy rozszerza zakres zastosowań tych technologii, obejmując zarówno wyciszanie patologicznych genów, jak i stymulację produkcji pożądanych białek [4].

Jednocześnie rozwój terapii RNA wpisuje się w szerszy kontekst transformacji systemów opieki zdrowotnej w kierunku bardziej zindywidualizowanych i adaptacyjnych modeli leczenia. Być może w przyszłości możliwe będzie tworzenie terapii „na żądanie", dostosowanych do aktualnego stanu choroby pacjenta, co może mieć szczególne znaczenie w leczeniu nowotworów o wysokiej heterogenności czy chorób zakaźnych o zmiennym charakterze. Wprowadzenie takich rozwiązań wymaga

jednak dalszego rozwoju technologii produkcyjnych oraz systemów regulacyjnych, które umożliwią bezpieczne i efektywne wdrażanie spersonalizowanych terapii na szeroką skalę [2].

Przyszłe kierunki badań nad terapiami RNA koncentrują się na kilku kluczowych obszarach. Jednym z nich jest rozwój nowych generacji cząsteczek RNA, takich jak samoreplikujące się RNA, które pozwalają na uzyskanie dłuższego i bardziej efektywnego efektu terapeutycznego przy niższych dawkach. Równocześnie prowadzone są badania nad zaawansowanymi elementami regulacyjnymi, umożliwiającymi precyzyjną kontrolę czasu i poziomu ekspresji białka terapeutycznego. Takie rozwiązania mogą znacząco zwiększyć bezpieczeństwo i skuteczność terapii [5].

Kolejnym istotnym kierunkiem jest doskonalenie systemów dostarczania RNA, które umożliwią bardziej efektywne i swoiste kierowanie terapii do określonych tkanek i komórek. Obejmuje to zarówno modyfikację istniejących nanonośników, jak i opracowanie nowych platform transportowych, zdolnych do pokonywania barier biologicznych oraz minimalizacji efektów ubocznych. Postęp w tym obszarze będzie kluczowy dla rozszerzenia zastosowań terapii RNA na choroby dotyczące różnych narządów [5].

Nie bez znaczenia pozostaje również rozwój strategii łączących terapie RNA z innymi metodami leczenia, takimi jak immunoterapia czy terapia genowa. Integracja różnych podejść terapeutycznych może prowadzić do efektów synergistycznych, zwiększając skuteczność leczenia oraz umożliwiając pokonywanie mechanizmów oporności. W szczególności połączenie terapii mRNA z immunoterapią nowotworową stanowi obiecujący kierunek badań, który może przyczynić się do poprawy wyników leczenia w onkologii [4].

Przyszłość terapii RNA i mRNA wiąże się z dalszym rozwojem ich potencjału jako elastycznej, platformy terapeutycznej, zdolnej do integracji z nowoczesnymi technologiami analitycznymi i informatycznymi. Ich rola w medycynie spersonalizowanej, wpływ na redefinicję farmakologii oraz możliwość zastąpienia części klasycznych leków wskazują, że technologie te mogą odegrać kluczową rolę w kształtowaniu przyszłości medycyny. Jednocześnie pełne wykorzystanie ich możliwości będzie wymagało dalszych badań nad optymalizacją ich właściwości biologicznych, systemów dostarczania oraz procesów produkcyjnych, co stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej nauki biomedycznej.

Referencje:

[1] Saju AF, Mukundan A, Divyashree Ms, Chandrashekhar R, Mahadev Rao A. RNA diagnostics and therapeutics: a comprehensive review. RNA Biol. 2025;22(1):1-11. doi:10.1080/15476286.2024.2449277

[2] Makkar SK. Advances in RNA-based therapeutics: current breakthroughs, clinical translation, and future perspectives. Front Genet. 2025;16:1675209. Published 2025 Oct 24. doi:10.3389/fgene.2025.1675209

[3] Moschioni M, Siraji RA, Dissard R, et al. mRNA vaccines and therapeutics beyond COVID-19: A review of the global clinical development landscape, low- and middle-income countries involvement and relevance to their contexts. Hum Vaccin Immunother. 2026;22(1):2628424. doi:10.1080/21645515.2026.2628424

[4] Li J, Liu Y, Dai J, et al. mRNA Vaccines: Current Applications and Future Directions. MedComm (2020). 2025;6(11):e70434. Published 2025 Oct 30. doi:10.1002/mco2.70434

[5] Li Q, Zeng M, Lv W, Ye J, Wu S. Current landscape of clinical trials for mRNA-based therapeutics. Hum Vaccin Immunother. 2026;22(1):2635868. doi:10.1080/21645515.2026.2635868

[6] Gote V, Bolla PK, Kommineni N, et al. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2700. Published 2023 Jan 31. doi:10.3390/ijms24032700

[7] Kim SC, Sekhon SS, Shin WR, et al. Modifications of mRNA vaccine structural elements for improving mRNA stability and translation efficiency. Mol Cell Toxicol. 2022;18(1):1-8. doi:10.1007/s13273-021-00171-4

[8] Iwai H, Kimura Y, Honma M, et al. Position-specific ORF nucleoside-ribose modifications enabled by complete chemical synthesis enhance mRNA stability and translation. Nat Commun. 2025;16(1):9995. Published 2025 Nov 19. doi:10.1038/s41467-025-65788-8

[9] Leong KY, Tham SK, Poh CL. Revolutionizing immunization: a comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications. Virol J. 2025;22(1):71. Published 2025 Mar 12. doi:10.1186/s12985-025-02645-6

[10] Li M, Wang Z, Xie C, Xia X. Advances in mRNA vaccines. Int Rev Cell Mol Biol. 2022;372:295-316. doi:10.1016/bs.ircmb.2022.04.011

[11] Litvinova VR, Rudometov AP, Karpenko LI, Ilyichev AA. mRNA Vaccine Platform: mRNA Production and Delivery. Russ J Bioorg Chem. 2023;49(2):220-235. doi:10.1134/S1068162023020152

[12] Zhang W, Jiang A, Jia BK, et al. Progress in RNA-Targeted Therapeutics for Human Diseases. MedComm (2020). 2026;7(2):e70607. Published 2026 Feb 5. doi:10.1002/mco2.70607

[13] Taibi T, Cheon S, Perna F, Vu LP. mRNA-based therapeutic strategies for cancer treatment. Mol Ther. 2024;32(9):2819-2834. doi:10.1016/j.ymthe.2024.04.035

[14] Sparmann A, Vogel J. RNA-based medicine: from molecular mechanisms to therapy. EMBO J. 2023;42(21):e114760. doi:10.15252/embj.2023114760

[15] Zhang J, Chen B, Gan C, Sun H, Zhang J, Feng L. A Comprehensive Review of Small Interfering RNAs (siRNAs): Mechanism, Therapeutic Targets, and Delivery Strategies for Cancer Therapy. Int J Nanomedicine. 2023;18:7605-7635. Published 2023 Dec 13. doi:10.2147/IJN.S436038

[16] Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. BioDrugs. 2022;36(5):549-571. doi:10.1007/s40259-022-00549-3

[17] Boti MA, Diamantopoulos MA, Scorilas A. RNA-Targeting Techniques: A Comparative Analysis of Modern Approaches for RNA Manipulation in Cancer Research and Therapeutics. Genes (Basel). 2025;16(10):1168. Published 2025 Oct 2. doi:10.3390/genes16101168

[18] Liu Y, Huang Y, He G, Guo C, Dong J, Wu L. Development of mRNA Lipid Nanoparticles: Targeting and Therapeutic Aspects. Int J Mol Sci. 2024;25(18):10166. Published 2024 Sep 22. doi:10.3390/ijms251810166

[19] Ma Y, Li S, Lin X, Chen Y. A perspective of lipid nanoparticles for RNA delivery. Exploration (Beijing). 2024;4(6):20230147. Published 2024 Apr 15. doi:10.1002/EXP.20230147

[20] Calderón-Colón X, Egan R. Lipid-Based Nanoparticles for RNA Delivery. Methods Mol Biol. 2024;2822:411-416. doi:10.1007/978-1-0716-3918-4_25

[21] Pozdniakova N, Generalov E, Shevelev A, Tarasova O. RNA Therapeutics: Delivery Problems and Solutions-A Review. Pharmaceutics. 2025;17(10):1305. Published 2025 Oct 7. doi:10.3390/pharmaceutics17101305

[22] Zhao Y, Wang ZM, Song D, Chen M, Xu Q. Rational design of lipid nanoparticles: overcoming physiological barriers for selective intracellular mRNA delivery. Curr Opin Chem Biol. 2024;81:102499. doi:10.1016/j.cbpa.2024.102499

[23] Liao H, Liao J, Zeng L, Cao X, Fan H, Chen J. Strategies for Organ-Targeted mRNA Delivery by Lipid Nanoparticles. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2024;16(5):e2004. doi:10.1002/wnan.2004

[24] Byun J, Wu Y, Park J, et al. RNA Nanomedicine: Delivery Strategies and Applications. AAPS J. 2023;25(6):95. Published 2023 Oct 2. doi:10.1208/s12248-023-00860-z

[25] Liu Y, Ou Y, Hou L. Advances in RNA-Based Therapeutics: Challenges and Innovations in RNA Delivery Systems. Curr Issues Mol Biol. 2024;47(1):22. Published 2024 Dec 31. doi:10.3390/cimb47010022

[26] He X, Li G, Huang L, et al. Nonviral targeted mRNA delivery: principles, progresses, and challenges. MedComm (2020). 2025;6(1):e70035. Published 2025 Jan 2. doi:10.1002/mco2.70035

[27] Eftekhari Z, Zohrabi H, Oghalaie A, et al. Advancements and challenges in mRNA and ribonucleoprotein-based therapies: From delivery systems to clinical applications. Mol Ther Nucleic Acids. 2024;35(3):102313. Published 2024 Aug 19. doi:10.1016/j.omtn.2024.102313

[28] Zhai J, Cote T, Chen Y. Challenges and advances of the stability of mRNA delivery therapeutics. Nucl Acid Insights. 2024;1(2):101-113. doi:10.18609/nai.2024.015

[29] Beck JD, Reidenbach D, Salomon N, et al. mRNA therapeutics in cancer immunotherapy. Mol Cancer. 2021;20(1):69. Published 2021 Apr 15. doi:10.1186/s12943-021-01348-0

[30] Lv Z, Dai Y. mRNA vaccines and SiRNAs targeting cancer immunotherapy: challenges and opportunities. Discov Oncol. 2025;16(1):1265. Published 2025 Jul 5. doi:10.1007/s12672-025-03070-5

[31] Sun H, Zhang Y, Wang G, Yang W, Xu Y. mRNA-Based Therapeutics in Cancer Treatment. Pharmaceutics. 2023;15(2):622. Published 2023 Feb 13. doi:10.3390/pharmaceutics15020622

[32] Hou, X., Zaks, T., Langer, R. et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. Nat Rev Mater 6, 1078–1094 (2021). https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0

DRUK 3D – PERSONALIZACJA DAWKI I KSZTAŁTU TABLETKI DLA PACJENTA

Wiktoria Skwierczyńska[1], Kacper Artykiewicz[1], Alicja Pluta[1, 2], Aleksandra Skóra[1], Nikola Szyller[1], Maja Pluta[1]

1 IMPAKT – Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie

2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Tradycyjne procesy masowej produkcji leków coraz częściej ustępują miejsca paradygmatowi medycyny personalizowanej. Druk trójwymiarowy (3D), czyli wytwarzanie przyrostowe (additive manufacturing), stanowi przełomową technologię umożliwiającą precyzyjne dostosowanie dawki substancji czynnej (API) oraz kinetyki jej uwalniania do indywidualnych potrzeb pacjenta. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania technik modelowania osadzania topionego (FDM), stereolitografii (SLA) oraz druku proszkowego w recepturze aptecznej i przemysłowej. Szczególną uwagę poświęcono wpływowi geometrii tabletki (wskaźnik SA/V) na profil farmakokinetyczny oraz potencjałowi druku 3D w pediatrii i geriatrii, gdzie personalizacja smaku, kształtu i dawki jest kluczowa dla adherencji terapeutycznej. Analiza literatury wskazuje, że druk 3D pozwala na precyzyjną kontrolę uwalniania poprzez regulację gęstości wypełnienia (infill density) oraz kinetyki uwalniania (dzięki modyfikacji SA/V i tworzeniu wielowarstwowych lub wielokomorowych struktur). Technologia ta umożliwia wytwarzanie wielolekowych tabletek (ang. polypills) oraz „inteligentnych" systemów dostarczania leków o złożonych profilach uwalniania – niedostępnych metodami klasycznymi – przy jednoczesnym spełnianiu rygorystycznych wymagań bioekwiwalencji. Mimo ograniczeń technologicznych (stabilność termiczna API) i regulacyjnych (standardy GMP), wdrożenie druku 3D w punktach opieki (point-of-care) staje się realną perspektywą i może zrewolucjonizować praktykę kliniczną oraz szpitalną. Dalsze kierunki rozwoju obejmują opracowanie termostabilnych

polimerów GRAS, integrację z biosensorami i sztuczną inteligencją oraz ujednolicenie ram regulacyjnych (FDA/EMA), co pozwoli na pełne przejście od standaryzowanych produktów do terapii skrojonych na miarę.

Słowa kluczowe: druk 3D, medycyna personalizowana, personalizacja dawki, wielolekowe tabletki

Abstract: Traditional drug manufacturing processes based on mass production are increasingly giving way to the personalized medicine paradigm. Three-dimensional (3D) printing, or additive manufacturing, represents a breakthrough technology enabling the precise adjustment of the active pharmaceutical ingredient (API) dose and release kinetics to individual patient needs. This paper provides a review of the current state of knowledge regarding the application of technologies such as Fused Deposition Modeling (FDM), Stereolithography (SLA), and powder-based printing in both pharmacy compounding and industrial settings. Particular attention is paid to the influence of tablet geometry (SA/V ratio) on the pharmacokinetic profile and the potential of 3D printing in pediatrics and geriatrics, where the personalization of flavor, shape, and dosage is crucial for therapeutic adherence. The analysis of literature and discussion of findings demonstrate that 3D printing allows for precise control over the dose (via infill density regulation) and release kinetics (through SA/V modification and multilayer or multicompartment structures), significantly improving safety and compliance, particularly in pediatrics, geriatrics, and psychiatry. The primary conclusion is that this technology enables the creation of „polypills" and „smart" drug delivery systems with complex release profiles unattainable by conventional methods, while meeting rigorous bioequivalence standards. Despite existing limitations, such as API thermal stability, low production throughput, and gaps in GMP regulations, the prospects for point-of-care implementation are realistic and could revolutionize clinical and hospital pharmacy practice. Future research directions include the development of novel thermostable GRAS polymers, the integration of 3D printing with biosensors and artificial intelligence, and the harmonization of regulatory frameworks (FDA/EMA), facilitating a full transition from standardized medicinal products to personalized therapies tailored to the specific needs of the patient.

Keywords: 3D printing, dose personalization, personalized medicine, polypills

1. Wstęp

Współczesna farmakoterapia dąży do odejścia od modelu „jeden lek dla wszystkich" na rzecz terapii celowanej, uwzględniającej profil genetyczny, masę ciała oraz wiek pacjenta [1, 2]. Tradycyjne metody wytwarzania tabletek, takie jak bezpośrednie tabletkowanie, są zoptymalizowane pod kątem produkcji wielkoseryjnej, co utrudnia elastyczne modyfikowanie dawki bez konieczności dzielenia tabletek, co często prowadzi do błędów dawkowania [3, 4].

Technologia druku 3D pozwala na cyfrowe projektowanie i wytwarzanie stałych postaci leku o złożonej strukturze wewnętrznej, co było dotychczas nieosiągalne

klasycznymi metodami [5, 6]. Od momentu zatwierdzenia przez FDA pierwszego leku drukowanego w 3D (Spritam®) w 2015 roku, nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania tą technologią w kontekście systemów dostarczania leków (DDS) [7, 8]. Druk 3D umożliwia nie tylko personalizację dawki, ale także tworzenie tzw. polipigułek (ang. polypills), łączących kilka substancji czynnych w jednej jednostce dawkowania, co znacząco poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [9, 10].

2. Technologie wytwarzania przyrostowego w farmacji

Wybór odpowiedniej techniki druku 3D jest determinowany przez właściwości fizykochemiczne substancji czynnej (API) oraz pożądany profil uwalniania.[11,12]

2.1. Metody oparte na ekstruzji (FDM i HME)

Modelowanie osadzania topionego (FDM) jest obecnie najszerzej badaną techniką ze względu na relatywnie niskie koszty urządzeń i możliwość integracji z wytłaczaniem na gorąco (HME) [11, 12]. W procesie tym API jest mieszane z polimerem termoplastycznym, tworząc filament, który następnie jest topiony i warstwa po warstwie nanoszony przez dyszę drukarki [12, 13]. HME umożliwia uzyskanie jednorodnej mieszaniny oraz formowanie filamentu o odpowiednich właściwościach mechanicznych (elastyczność, brak kruchości), co jest kluczowe dla stabilności procesu drukowania [6, 14].

Dzięki regulacji parametrów druku, takich jak gęstość wypełnienia (infill density), grubość warstwy oraz geometria wewnętrzna, FDM pozwala na precyzyjną kontrolę dawki i kinetyki uwalniania bez zmiany zewnętrznych wymiarów tabletki [3]. Technologia umożliwia tworzenie złożonych struktur (np. wielowarstwowych polipigułek lub kapsułek pływających) oraz form o kontrolowanym uwalnianiu (natychmiastowym, przedłużonym lub pulsacyjnym) [2, 10]. Alternatywą minimalizującą ryzyko degradacji termicznej jest pasywne obciążanie filamentów komercyjnych poprzez dyfuzję leku z roztworu, co pozwala na uzyskanie ładunku rzędu 2–3% (m/m) bez konieczności stosowania wysokotemperaturowego HME [14].

Głównym wyzwaniem pozostaje stabilność termiczna API – procesy HME i FDM wymagają temperatur często przekraczających 150°C [4, 8, 15]. Wymaga to precyzyjnego doboru polimerów GRAS (ang. Generally Recognized as Safe) o niskiej temperaturze topnienia oraz dodatków obniżających lepkość (np. talk lub plastyfikatory) [5, 6, 12]. Inne ograniczenia to kruchość filamentów, chropowatość

powierzchni wydruków oraz konieczność dwuetapowego przetwarzania (HME + FDM), co wydłuża proces i zwiększa ryzyko degradacji [11, 12]. Mimo tych wyzwań FDM pozostaje preferowaną metodą do wytwarzania wielolekowych tabletek i form o złożonej geometrii, niedostępnych klasycznymi technikami tabletkowania [8, 16].

2.2. Technologie proszkowe i fotopolimeryzacja

Druk proszkowy (powder-based 3D printing) umożliwia tworzenie tabletek o wysokiej porowatości poprzez selektywne wiązanie proszku warstwa po warstwie (binder jetting lub SLS). Proces nie wymaga uprzedniego formowania filamentu – proszek API i polimeru jest rozprowadzany, a następnie wiązany cieczą lub spiekany laserem [9, 10, 17]. Dzięki temu uzyskuje się struktury o bardzo wysokiej powierzchni właściwej, co jest szczególnie przydatne do produkcji leków szybko rozpadających się w jamie ustnej (ODT) bez konieczności stosowania substancji rozsadzających. Metoda pozwala na wysoki ładunek leku (nawet do 90%) oraz bezpośrednią personalizację dawki poprzez zmianę objętości proszku [9, 16, 17].

Z kolei stereolitografia (SLA) oraz inne metody fotopolimeryzacji wykorzystują światło UV do utwardzania płynnych żywic fotopolimerowych (np. na bazie PEGDA) zawierających API [11]. Proces prowadzi do sieciowania matrycy polimerowej, zapewniając najwyższą rozdzielczość druku (nawet poniżej 1 mm) i precyzyjne kontrolowanie kinetyki uwalniania poprzez regulację gęstości usieciowania oraz tworzenie wielowarstwowych struktur (np. wieloskładnikowych tabletek z kilkoma API) [18, 19]. Brak wysokich temperatur czyni tę technikę idealną dla leków termolabilnych [20].

Ograniczenia technologii proszkowych to konieczność optymalizacji przepływu proszku i interakcji spoiwo–proszek, natomiast w SLA – ograniczona dostępność biokompatybilnych żywic GRAS oraz konieczność usuwania nieutwardzonego materiału (post-processing) [11, 14].

3. Personalizacja dawki w grupach szczególnych

Personalizacja dawki jest szczególnie istotna w populacjach, gdzie margines terapeutyczny jest wąski lub zapotrzebowanie na lek zmienia się dynamicznie.

3.1. Pediatria i geriatria

Dzieci wymagają dawkowania przeliczonego na masę ciała (mg/kg), co w przypadku leków gotowych często wymusza sporządzanie proszków dzielonych w aptekach. Druk 3D pozwala na wytworzenie tabletek o dowolnej, precyzyjnej masie [2, 21]. Badania wykazują, że dzieci preferują leki o atrakcyjnych kształtach i kolorach, co zwiększa akceptowalność terapii [22]. Przykładem innowacji jest opracowanie drukowanych tabletek do żucia z deksametazonem, które minimalizują nudności i wymioty wywołane chemioterapią u dzieci [23].

U pacjentów geriatrycznych największe wyzwania stanowią polipragmazja, trudności z połykaniem (dysfagia) oraz obniżona adherencja terapeutyczna. Druk 3D umożliwia tworzenie polipigułek łączących kilka substancji czynnych w jednej tabletce, co wyraźnie zmniejsza liczbę przyjmowanych leków dziennie i poprawia adherencję u osób starszych z wielochorobowością [9, 24, 25]. Ponadto dzięki technologii druku proszkowego lub regulacji porowatości można wytwarzać tabletki szybko rozpadające się (ODT) oraz filmy doustne o precyzyjnie dobranej dawce – rozwiązanie szczególnie cenne dla seniorów z problemami połykania [16, 24].

3.2. Psychiatria i leki o wąskim indeksie terapeutycznym

W psychiatrii personalizacja dawki pozwala na szybsze osiągnięcie stężenia terapeutycznego przy minimalizacji działań niepożądanych [26]. Wiele leków psychotropowych (takich jak lit, klozapina czy niektóre leki przeciwdepresyjne) charakteryzuje się wąskim indeksem terapeutycznym, dlatego nawet niewielkie odchylenia w dawkowaniu mogą prowadzić do toksyczności lub braku skuteczności terapii. Druk 3D pozwala nie tylko precyzyjne dostosować dawki, ale także skutecznie zamaskować gorzki smak leku poprzez drukowanie polimerowej otoczki bezpośrednio wokół rdzenia z substancją czynną lub zastosowanie specjalnych substancji smakowo-maskujących [26, 27]. To szczególnie ważne, ponieważ nieprzyjemny smak jest jedną z głównych przyczyn rezygnacji pacjentów z terapii psychiatrycznej. Ponadto technologia umożliwia tworzenie polipigułek łączących kilka substancji czynnych w jednej tabletce, co ułatwia leczenie zaburzeń wieloobjawowych i dodatkowo poprawia adherencję [26].

Badania podkreślają, że połączenie druku 3D z biosensorami i elementami sztucznej inteligencji otwiera drogę do jeszcze bardziej „inteligentnych" form leku, które mogą reagować na aktualne potrzeby pacjenta [26].

4. Rola geometrii tabletki w modyfikacji kinetyki uwalniania

Tradycyjna farmacja opiera się na modyfikacji składu chemicznego matrycy w celu zmiany profilu uwalniania. Druk 3D wprowadza nowy parametr: kontrolę geometrii [28, 29]. Prędkość uwalniania substancji czynnej z matryc erozyjnych i dyfuzyjnych jest bezpośrednio skorelowana ze stosunkiem powierzchni do objętości (wskaźnik SA/V). Tabletki o bardziej złożonych kształtach, takie jak torusy, uwalniają lek szybciej niż standardowe cylindry ze względu na większą powierzchnię kontaktu z medium trawiącym [30, 31]. Zaawansowane algorytmy matematyczne i modelowanie CAD pozwalają obecnie na projektowanie tabletek o stałej powierzchni uwalniania w czasie, nawet przy postępującej erozji matrycy. Dzięki precyzyjnej optymalizacji geometrii możliwe jest uzyskanie pożądanej kinetyki rzędu zerowego (zero-order release), która zapewnia stałe uwalnianie substancji czynnej i stabilne stężenie terapeutyczne [31, 32].

5. Polipigułki i złożone systemy dostarczania leków

Wielochorobowość, zwłaszcza u pacjentów starszych, wiąże się z koniecznością przyjmowania wielu leków (polipragmazja). Druk 3D z wykorzystaniem wielu dysz (ang. multi-nozzle printing) pozwala na stworzenie jednej tabletki zawierającej kilka oddzielnych komór dla różnych API [9, 15]. W ten sposób można łączyć leki o całkowicie różnych profilach uwalniania – na przykład natychmiastowe uwalnianie leku hipotensyjnego z przedłużonym uwalnianiem statyny, połączenie antykoagulantu z lekiem przeciwcukrzycowym, a nawet uzyskanie jednoczesnego, opóźnionego lub pulsacyjnego uwalniania w obrębie jednej formy [10, 25]. Dzięki precyzyjnej kontroli geometrii i doboru polimerów (nawet tych trudniejszych w obróbce) możliwe jest uzyskanie bardzo złożonych schematów uwalniania, które wcześniej były praktycznie nieosiągalne [10, 15].

Badania pokazują, że takie wielolekowe tabletki znacząco poprawiają adherencję terapeutyczną u pacjentów z chorobami przewlekłymi (np. nadciśnieniem, cukrzycą czy chorobami sercowo-naczyniowymi), jednocześnie zmniejszając ryzyko interakcji między lekami poprzez ich fizyczne oddzielenie w różnych komorach lub warstwach [9, 24, 25]. Technologia ta otwiera też drogę do jeszcze bardziej zaawansowanych systemów – z gradientem uwalniania, wielowarstwowymi strukturami czy nawet elementami reagującymi na warunki w przewodzie pokarmowym.

6. Analiza porównawcza i aspekty techniczne

Skuteczność personalizacji dawki zależy od precyzji urządzenia oraz właściwości materiałów wyjściowych [33]. Poniższa tabela przedstawia porównanie wpływu wybranych kształtów na proces uwalniania.

W badaniach nad personalizacją wykazano, że zmiana wypełnienia wewnętrznego (ang. infill density) pozwala na liniową regulację dawki bez zmiany zewnętrznych wymiarów tabletki, co ma kluczowe znaczenie dla psychologicznego komfortu pacjenta [3, 29].

Tabela 1. Wpływ geometrii wydruku 3D na profil uwalniania substancji czynnej [opracowanie własne], na podstawie [29, 30, 31]

Geometria tabletki	Stosunek SA/V	Kinetyka uwalniania	Zastosowanie kliniczne
Cylinder (klasyczny)	Niski	Pierwszego rzędu	Standardowe leki uwalniane w czasie
Torus (pierścień)	Wysoki	Przyspieszona	Szybkie zniesienie objawów bólowych
Sześcian	Średni	Zbliżona do cylindra	Łatwość pakowania i transportu
Struktura porowata	Bardzo wysoki	Natychmiastowa (ODT)	Pacjenci z dysfagią, pediatria
Matryca wielowarstwowa	Zmienny	Złożona/Pulsacyjna	Terapia chorób przewlekłych (np. nadciśnienie)

7. Wyzwania techniczne, regulacyjne i bariery wdrożeniowe

Mimo ogromnego potencjału medycyny personalizowanej, szerokie wdrożenie druku 3D do codziennej praktyki klinicznej i aptecznej napotyka na szereg barier o charakterze technologicznym, prawnym i społecznym [19, 34].

7.1. Ograniczenia techniczne i materiałowe

Jednym z głównych wyzwań w najpopularniejszej technologii FDM jest stabilność termiczna substancji czynnych. Wiele leków ulega degradacji w temperaturach wymaganych do topnienia polimerów (często powyżej 150°C), co ogranicza listę API możliwych do zastosowania w tej technice [11, 12]. Ponadto, proces wytwarzania filamentów metodą wytłaczania na gorąco (HME) wymaga precyzyjnego doboru

polimerów o statusie GRAS (ang. Generally Recognized as Safe), które jednocześnie wykazują odpowiednie właściwości mechaniczne i termoplastyczne [13, 33]. Problemem pozostaje również chropowatość powierzchni oraz precyzja wymiarowa małych jednostek dawkowania, co może wpływać na powtarzalność kinetyki uwalniania [11, 27].

7.2. Wydajność produkcji a czas oczekiwania

W przeciwieństwie do tradycyjnego tabletkowania, które pozwala na produkcję setek tysięcy tabletek na godzinę, druk 3D jest procesem stosunkowo powolnym [34]. Wydrukowanie jednej personalizowanej dawki lub małej partii leku dla konkretnego pacjenta może zajmować od kilkunastu do kilkudziesięciu minut, co stanowi istotną barierę w aptekach o dużym natężeniu ruchu oraz w szpitalach [11, 24]. Konieczne jest opracowanie szybszych technologii, takich jak druk proszkowy lub optymalizacja algorytmów ścieżki druku, aby skrócić czas oczekiwania pacjenta na lek [16, 17].

7.3. Luki regulacyjne i standardy jakości

Obecne ramy prawne dotyczące dobrej praktyki wytwarzania (GMP) są skonstruowane pod kątem scentralizowanej produkcji masowej [35]. Rozproszenie produkcji i przeniesienie jej do punktów opieki (POC), takich jak apteki szpitalne, rodzi pytania o odpowiedzialność za jakość końcowego produktu [33]. Brakuje ujednoliconych wytycznych ze strony agencji regulacyjnych (takich jak EMA czy FDA) dotyczących walidacji drukarek 3D jako urządzeń medycznych oraz metod kontroli jakości „na miejscu" bez niszczenia przygotowanej dawki [17, 35].

7.4. Akceptacja społeczna i edukacja personelu

Badania nad postrzeganiem leków drukowanych w 3D wskazują na pewien stopień sceptycyzmu wśród pacjentów, którzy mogą obawiać się o bezpieczeństwo i czystość produktów wytwarzanych w sposób nietradycyjny [36]. Ponadto, wdrożenie technologii wymaga specjalistycznego przeszkolenia farmaceutów i techników farmaceutycznych w zakresie obsługi oprogramowania CAD oraz konserwacji sprzętu drukującego, co wiąże się z dodatkowymi kosztami dla systemów ochrony zdrowia [24, 37].

8. Perspektywy

Wizja „apteki przyszłości" zakłada pełne przejście od scentralizowanej produkcji masowej do wytwarzania leków bezpośrednio w punkcie opieki (point-of-care). W tym modelu lekarz wystawia e-receptę zawierającą indywidualnie dobraną dawkę, kształt oraz pożądany profil uwalniania, a farmaceuta drukuje spersonalizowaną postać leku na miejscu przy użyciu certyfikowanej drukarki 3D w warunkach apteki szpitalnej lub ogólnodostępnej. Taka decentralizacja produkcji umożliwia natychmiastowe dostosowanie terapii, eliminuje opóźnienia logistyczne i znacząco ogranicza marnowanie leków o nietypowych dawkach [17, 34, 35].

Badania nad biorównoważnością leków wytwarzanych metodą druku 3D względem preparatów referencyjnych potwierdzają, że technologia ta jest w stanie sprostać rygorystycznym normom farmakopealnym oraz wymaganiom bioekwiwalencji [32, 33]. Wyniki tych prac stanowią solidną podstawę do szerszego wdrożenia klinicznego i szpitalnego bez kompromisów w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności terapii [38, 39].

Kluczowe kierunki dalszego rozwoju obejmują opracowanie nowych termostabilnych polimerów o statusie GRAS, które poszerzą zakres stosowalnych API, oraz integrację druku 3D z narzędziami sztucznej inteligencji i biosensorami. Algorytmy AI będą mogły automatycznie optymalizować geometrię tabletki i profil uwalniania na podstawie danych pacjenta (genotyp, masa ciała, współchorobowość), umożliwiając tworzenie prawdziwie „inteligentnych" systemów dostarczania leków [6, 39, 40]. Jednocześnie niezbędne jest ujednolicenie ram regulacyjnych (FDA/EMA) oraz opracowanie dedykowanych wytycznych GMP dla rozproszonej produkcji w punktach opieki [33, 35].

Dzięki tym postępom druk 3D ma realną szansę stać się standardowym narzędziem medycyny precyzyjnej – szczególnie w pediatrii, geriatrii, psychiatrii oraz leczeniu chorób rzadkich i wielochorobowości – umożliwiając pełne przejście od ujednoliconych produktów leczniczych do terapii skrojonych na miarę potrzeb konkretnego pacjenta [39, 40].

9. Podsumowanie

Druk 3D stanowi prawdziwy przełom w farmacji, umożliwiając przejście od masowej produkcji leków do indywidualnej terapii skrojonej dokładnie na potrzeby pacjenta. Dzięki precyzyjnej kontroli dawki, kształtu oraz kinetyki uwalniania

substancji czynnej technologia ta pozwala tworzyć formy leków niemożliwe do uzyskania klasycznymi metodami.

Największe korzyści przynosi w grupach szczególnie wrażliwych – pediatrii, geriatrii i psychiatrii – gdzie personalizacja dawki, smaku i wyglądu znacząco poprawia adherencję terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania. Polipigułki wielowarstwowe i wielokomorowe rozwiązują problem polipragmazji, oferując złożone profile uwalniania w jednej tabletce.

Mimo istniejących wyzwań technicznych i regulacyjnych, szybki rozwój polimerów GRAS oraz integracja z sztuczną inteligencją sprawiają, że druk 3D stanie się realnym narzędziem aptek szpitalnych i punktowej opieki.

Referencje:

[1] Wang S, Chen X, Han X, et al. A review of 3D printing technology in pharmaceutics: Technology and applications, Now and future. Pharmaceutics. 2023;15(2):416. doi:10.3390/pharmaceutics15020416

[2] Bg PK, Mehrotra S, Marques SM, Kumar L, Verma R. 3D printing in personalized medicines: A focus on applications of the technology. Materials Today Communications. 2023;35:105875. doi:10.1016/j.mtcomm.2023.105875

[3] Windolf H, Chamberlain R, Quodbach J. Dose-independent drug release from 3D printed oral medicines for patient-specific dosing to improve therapy safety. International Journal of Pharmaceutics. 2022;616:121555. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121555

[4] Beg S, Almalki WH, Malik A, et al. 3D printing for drug delivery and biomedical applications. Drug Discovery Today. 2020;25(9):1668-1681. doi:10.1016/j.drudis.2020.07.007

[5] Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A review. Pharmaceutics. 2022;14(7):1312. doi:10.3390/pharmaceutics14071312

[6] Serrano DR, Kara A, Yuste I, et al. 3D printing technologies in personalized medicine, nanomedicines, and biopharmaceuticals. Pharmaceutics. 2023;15(2):313. doi:10.3390/pharmaceutics15020313

[7] Michael B, Jayaprakash N, Munivel N, Jaisankar D. 3D printing in drug delivery: emerging technologies, clinical translation, and the future of personalized medicine. Medicine in Drug Discovery. 2025;29:100242. doi:10.1016/j.medidd.2025.100242

[8] Muhindo D, Elkanayati R, Srinivasan P, Repka MA, Ashour EA. Recent Advances in the Applications of Additive manufacturing (3D printing) in Drug Delivery: A Comprehensive review. AAPS PharmSciTech. 2023;24(2):57. doi:10.1208/s12249-023-02524-9

[9] Kapoor DU, Pareek A, Uniyal P, Prajapati BG, Thanawuth K, Sriamornsak P. Innovative applications of 3D printing in personalized medicine and complex drug delivery systems. iScience. 2025;28(10):113505. doi:10.1016/j.isci.2025.113505

[10] McDonagh T, Belton P, Qi S. Manipulating drug release from 3D printed dual-drug loaded polypills using challenging polymer compositions. International Journal of Pharmaceutics. 2023;637:122895. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122895

[11] Parulski C, Jennotte O, Lechanteur A, Evrard B. Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? Advanced Drug Delivery Reviews. 2021;175:113810. doi:10.1016/j.addr.2021.05.020

[12] Dumpa N, Butreddy A, Wang H, Komanduri N, Bandari S, Repka MA. 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. International Journal of Pharmaceutics. 2021;600:120501. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120501

[13] Patil R, Bule P, Chella N. Exploration of conventional and FDM-Mediated 3D printed tablets fabricated using HME-Based filaments for pH-Dependent drug delivery. AAPS PharmSciTech. 2025;26(4):96. doi:10.1208/s12249-025-03088-6

[14] Cerda JR, Arifi T, Ayyoubi S, et al. Personalised 3D printed medicines: Optimising material properties for successful passive diffusion loading of filaments for fused deposition modelling of solid dosage forms. Pharmaceutics. 2020;12(4):345. doi:10.3390/pharmaceutics12040345

[15] Zhang P, Li J, Ashour EA, et al. Development of multiple structured extended release tablets via hot melt extrusion and dual-nozzle fused deposition modeling 3D printing. International Journal of Pharmaceutics. 2024;653:123905. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.123905

[16] Sierra-Vega NO, Ashraf M, O'Connor T, et al. Emerging 3D printing technologies for solid oral dosage forms: Processes, materials and analytical tools for real-time assessment. International Journal of Pharmaceutics. 2025;673:125415. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.125415

[17] Wang J, Liu S, Lin M, et al. Fabricating oral disintegrating tablets without disintegrant using Powder-Based 3D printing. Pharmaceutics. 2025;17(4):435. doi:10.3390/pharmaceutics17040435

[18] Peng H, Han B, Tong T, et al. 3D printing processes in precise drug delivery for personalized medicine. Biofabrication. 2024;16(3):032001. doi:10.1088/1758-5090/ad3a14

[19] Simon MC, Laios K, Nikolakakis I, Papaioannou TG. Three-Dimensional printing technology in drug design and Development: feasibility, challenges, and potential applications. Journal of Personalized Medicine. 2024;14(11):1080. doi:10.3390/jpm14111080

[20] Auel T, Mentrup AFC, Oldfield LR, Seidlitz A. 3D printing of pharmaceutical dosage forms: Recent advances and applications. Advanced Drug Delivery Reviews. 2024;217:115504. doi:10.1016/j.addr.2024.115504

[21] Kozakiewicz M, Junak A, Gołkowska A, Dyba A, Nartowski K. Application of FDM 3D printing technology in the formulation of pediatric drugs. Farmacja Polska. 2021;77(4):251-261. doi:10.32383/farmpol/136332

[22] Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, et al. I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets. Pharmaceutics. 2020;12(11):1100. doi:10.3390/pharmaceutics12111100

[23] Dadkhah A, Gutowski T, Wansing EM, et al. Development of 3D printed dexamethasone chewable tablets for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. International Journal of Pharmaceutics X. 2025;10:100380. doi:10.1016/j.ijpx.2025.100380

[24] Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical application of 3D printing for pharmaceuticals in hospitals and pharmacies. Pharmaceutics. 2023;15(7):1877. doi:10.3390/pharmaceutics15071877

[25] Patel G. Personalized pharmaceuticals through 3D printing: Innovations in drug delivery and dosage forms. GSC Advanced Research and Reviews. 2026;26(3):062-076. doi:10.30574/gscarr.2026.26.3.0055

[26] S PH, B KKG, Naik P, Goudanavar P. Pharmaceutical 3D printing for psychiatric medications: advanced innovations in taste masking and personalized oral drug delivery. Pharmaceutical Research. 2025;42(11):1953-1979. doi:10.1007/s11095-025-03972-7

[27] Pitzanti G, Mathew E, Andrews GP, Jones DS, Lamprou DA. 3D Printing: an appealing technology for the manufacturing of solid oral dosage forms. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2021;74(10):1427-1449. doi:10.1093/jpp/rgab136

[28] Kulkarni VR. Next generation 3d printing platform for the fabrication of personalized pills [Doctoral dissertation]. University of Texas at Austin; 2023. Accessed March 9, 2026. Repositories.lib.utexas.edu

[29] Kim YJ, Choi YR, Kang JH, Park YS, Kim DW, Park CW. Geometry-Driven Fabrication of Mini-Tablets via 3D Printing: Correlating Release Kinetics with Polyhedral Shapes. Pharmaceutics. 2024;16(6):783. doi:10.3390/pharmaceutics16060783

[30] Windolf H, Chamberlain R, Quodbach J. Predicting Drug Release from 3D Printed Oral Medicines Based on the Surface Area to Volume Ratio of Tablet Geometry. Pharmaceutics. 2021;13(9):1453. doi:10.3390/pharmaceutics13091453

[31] Thanawuth K, Limmatvapirat S, Rojviriya C, Sriamornsak P. Controlled Release of Felodipine from 3D-Printed Tablets with Constant Surface Area: Influence of Surface Geometry. Pharmaceutics. 2023;15(2):467. doi:10.3390/pharmaceutics15020467

[32] Wang H, Karnik I, Uttreja P, Zhang P, Vemula SK, Repka MA. Development of mathematical function Control-Based 3D printed tablets and effect on drug release. Pharmaceutical Research. 2024;41(11):2235-2246. doi:10.1007/s11095-024-03780-5

[33] Alzhrani RF, Fitaihi RA, Majrashi MA, Zhang Y, Maniruzzaman M. Toward a harmonized regulatory framework for 3D-printed pharmaceutical products: the role of critical feedstock materials and process parameters. Drug Delivery and Translational Research. 2025;15(12):4501-4518. doi:10.1007/s13346-025-01966-x

[34] Amekyeh H, Tarlochan F, Billa N. Practicality of 3D printed personalized medicines in therapeutics. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:646836. doi:10.3389/fphar.2021.646836

[35] Seoane-Viaño I, Trenfield SJ, Basit AW, Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. Advanced Drug Delivery Reviews. 2021;174:553-575. doi:10.1016/j.addr.2021.05.003

[36] Algahtani MS. Public perspectives on 3D printed medications: Insight for formulation design and regulatory development. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2025;212:107181. doi:10.1016/j.ejps.2025.107181

[37] Chakka LRJ, Chede S. 3D printing of pharmaceuticals for disease treatment. Frontiers in Medical Technology. 2023;4:1040052. doi:10.3389/fmedt.2022.1040052

[38] Lyousoufi M, Lafeber I, Kweekel D, et al. Development and bioequivalence of 3D-Printed Medication at the Point-of-Care: Bridging the gap toward Personalized Medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2023;113(5):1125-1131. doi:10.1002/cpt.2870

[39] Saleh-Bey-Kinj Z, Heller Y, Socratous G, Christodoulou P. 3D printing in oral Drug delivery: Technologies, clinical applications and future perspectives in precision medicine. Pharmaceuticals. 2025;18(7):973. doi:10.3390/ph18070973

[40] Bernatoniene J, Stabrauskiene J, Kazlauskaite JA, Bernatonyte U, Kopustinskiene DM. The Future of Medicine: How 3D printing is transforming pharmaceuticals. Pharmaceutics. 2025;17(3):390. doi:10.3390/pharmaceutics17030390

MIKRORNA: BIOLOGIA ORAZ POTENCJAŁ KLINICZNY W ONKOLOGII

Małgorzata Wachowicz[1], Bartosz Bula[1], Marcin Fyrla[1], Andrzej Skrzypiec[1], Maciej Baron[2]

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

Abstrakt: MikroRNA (miRNA) stanowią jedną z najważniejszych grup regulatorowych w biologii molekularnej, a ich znaczenie w onkologii w ostatnich latach znacząco wzrosło. Są to krótkie, niekodujące cząsteczki RNA, które kontrolują ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym poprzez degradację mRNA lub hamowanie jego translacji. Dzięki zdolności do regulowania wielu genów jednocześnie, miRNA odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy komórkowej oraz w przebiegu procesów takich jak proliferacja, różnicowanie, apoptoza i angiogeneza. Zaburzenia ekspresji miRNA są ściśle związane z rozwojem i progresją nowotworów. W zależności od pełnionej funkcji mogą one działać jako onkogeny (oncomiRs) lub czynniki supresorowe. Ich dysregulacja prowadzi do zaburzeń równowagi pomiędzy proliferacją a śmiercią komórki, sprzyja angiogenezie oraz zwiększa zdolność komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów. W konsekwencji miRNA stanowią istotny element molekularnych mechanizmów nowotworzenia. Istotnym aspektem badań nad miRNA jest ich potencjał kliniczny. Ze względu na wysoką stabilność w płynach ustrojowych oraz charakterystyczne profile ekspresji, mogą być wykorzystywane jako nieinwazyjne biomarkery w diagnostyce, prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia nowotworów. Szczególne znaczenie ma ich zastosowanie w biopsji płynnej, umożliwiającej wczesne wykrywanie choroby i ocenę skuteczności terapii. Ponadto miRNA stanowią obiecujący cel terapeutyczny. Strategie terapeutyczne obejmują wykorzystanie mimików miRNA w celu przywrócenia funkcji supresorowych oraz inhibitorów (antagomirów) blokujących działanie onkogennych miRNA. Mimo obiecujących wyników badań, ich zastosowanie kliniczne napotyka na liczne wyzwania, w tym trudności w dostarczaniu cząsteczek do komórek docelowych oraz ryzyko działań niepożądanych.

Słowa klucze: miRNA, onkologia, biologia molekularna

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) constitute one of the most important groups of regulatory molecules in molecular biology, and their significance in oncology has increased markedly in recent years. They are short, non-coding RNA molecules that control gene expression at the post-transcriptional level by promoting mRNA degradation or inhibiting its translation. Due to their ability to regulate multiple genes simultaneously, miRNAs play a key role in maintaining cellular homeostasis and in processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, and angiogenesis. Dysregulation of miRNA expression is closely associated with cancer development and progression. Depending on their function, they may act as oncogenes (oncomiRs) or tumor suppressors. Their imbalance leads to disruption of the equilibrium between cell proliferation and cell death, promotes angiogenesis, and increases the metastatic potential of cancer cells. Consequently, miRNAs represent an important component of the molecular mechanisms underlying carcinogenesis. An important aspect of miRNA research is their clinical potential. Due to their high stability in body fluids and characteristic expression profiles, they can be used as non-invasive biomarkers in cancer diagnosis, prognosis, and treatment monitoring. Of particular importance is their application in liquid biopsy, which enables early disease detection and evaluation of therapeutic effectiveness. Moreover, miRNAs constitute a promising therapeutic target. Therapeutic strategies include the use of miRNA mimics to restore tumor suppressor functions and inhibitors (antagomirs) to block oncogenic miRNAs. Despite promising research outcomes, their clinical application faces several challenges, including difficulties in targeted delivery and the risk of adverse effects.

Key words: miRNA, oncology, molecular biology

1. Wstęp

Choroby nowotworowe są jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Jest to spowodowane zarówno ich częstym występowaniem, jak i śmiertelnością, dlatego też mają istotny wpływ na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia. W związku z tym onkologia pozostaje kluczowym obszarem badań naukowych, obejmującym nie tylko leczenie, ale również profilaktykę, wczesną diagnostykę oraz poprawę jakości życia pacjentów. Rola nowotworów we współczesnej medycynie wynika również z ich wieloczynnikowej etiologii oraz konieczności stosowania kompleksowego, wielokierunkowego podejścia w procesie diagnostyki i leczenia [1-3].

Znaczący wpływ na rozwój chorób nowotworowych mają czynniki środowiskowe oraz styl życia, w tym również dieta [2, 3]. Mogą one wpływać zarówno na ryzyko zachorowania, jak i przebieg choroby. W związku z tym profilaktyka, która jest oparta na ograniczaniu narażenia na czynniki ryzyka oraz promowanie zdrowych nawyków, stanowi jeden z priorytetów współczesnej onkologii. Wczesne wykrywanie nowotworów jest kluczowe, ponieważ zwiększa szanse przeżycia, umożliwia stosowanie mniej agresywnych metod leczenia oraz poprawia jakość życia pacjentów, jednocześnie zmniejszając koszty systemowe opieki zdrowotnej [3].

Jednocześnie obserwuje się dynamiczny rozwój metod leczenia. Tradycyjne metody leczenia, takie jak chemioterapia, radioterapia oraz chirurgia, nadal stanowią podstawę terapii onkologicznej, jednak coraz częściej są uzupełniane leczeniem celowanym. Dzięki temu możliwe jest bardziej indywidualne dopasowanie terapii do pacjenta i rodzaju nowotworu. Zwiększa to skuteczność leczenia i ogranicza działania niepożądane, w rezultacie wiele nowotworów coraz częściej jest postrzeganych jako choroby przewlekłe, które wymagają długotrwałej terapii oraz monitorowania [2].

W związku z powyższym szczególnej uwagi nabierają badania nad miRNA, które pełnią rolę kluczowych regulatorów ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. miRNA odpowiadają za kontrolę procesów takich jak proliferacja, różnicowanie oraz apoptoza, a ich dysregulacja pozostaje ściśle związana z rozwojem i progresją nowotworów. Dynamiczny rozwój badań nad miRNA przyczynił się do identyfikacji tych cząsteczek jako potencjalnych biomarkerów [1, 2].

2. Charakterystyka miRNA: biogeneza, mechanizm działania oraz regulacja ekspresji genów

MiRNA to krótkie, jednoniciowe cząsteczki niekodującego RNA o długości około 19-25 nukleotydów, które odgrywają kluczową rolę w regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. Od momentu ich odkrycia stały się jednym z najintensywniej badanych elementów regulacyjnych w biologii molekularnej, ze względu na ich udział w licznych procesach fizjologicznych oraz patologicznych, w tym rozwoju chorób nowotworowych [4, 5].

2.1. Biogeneza miRNA

Proces powstawania miRNA jest wieloetapowy i ściśle kontrolowany. Rozpoczyna się w jądrze komórkowym od transkrypcji genów miRNA przez polimerazę RNA II, co prowadzi do powstania pierwotnego transkryptu (pri-miRNA), który zawiera charakterystyczne struktury spinki do włosów [5, 6]. Następnie pri-miRNA ulega obróbce przez kompleks mikroprocesora, w skład którego wchodzi enzym Drosha oraz białko DGCR8, co prowadzi do powstania pre-miRNA [6, 7].

Pre-miRNA jest transportowany do cytoplazmy za pośrednictwem eksportyny-5, gdzie podlega dalszemu przetwarzaniu przez enzym Dicer. Na tym etapie dochodzi do powstania dwuniciowego dupleksu miRNA, z którego jedna nić (tzw. nić przewodnia) zostaje włączona do kompleksu RISC (RNA-induced silencing complex), natomiast druga ulega degradacji [4, 5]. Warto podkreślić, że poza klasyczną

ścieżką biogenezy istnieją również alternatywne mechanizmy powstawania miRNA, które dodatkowo zwiększają złożoność regulacji tego procesu [5].

2.2. Mechanizm działania miRNA

Dojrzałe miRNA, będące częścią kompleksu RISC, pełnią funkcję regulatora ekspresji genów poprzez wiązanie się z docelowymi cząsteczkami mRNA. Mechanizm ich działania zależy przede wszystkim od stopnia komplementarności pomiędzy sekwencją miRNA a mRNA. W przypadku wysokiej zgodności sekwencji dochodzi do degradacji mRNA, natomiast przy częściowej komplementarności obserwuje się zahamowanie translacji [4, 5].

Najczęściej miRNA wiążą się z regionem 3'UTR mRNA, co skutkuje zmniejszeniem syntezy białka lub destabilizacją transkryptu. Warto zaznaczyć, że jedna cząsteczka miRNA może regulować ekspresję wielu genów, a z kolei jeden gen może być kontrolowany przez różne miRNA, co tworzy rozbudowaną sieć regulacyjną [4].

Mechanizmy te odgrywają istotną rolę w regulacji procesów takich jak proliferacja komórek, różnicowanie, apoptoza oraz odpowiedź immunologiczna [7].

2.3. Regulacja ekspresji miRNA

Jak już wcześniej wspomniano miRNA stanowią ważny element regulacji ekspresji genów, działając jako precyzyjne modulatory poziomu białek w komórce. Ich aktywność jest regulowana na wielu poziomach, począwszy od transkrypcji genów miRNA, poprzez kontrolę ich dojrzewania, aż po stabilność i aktywność dojrzałych cząsteczek [6, 8]. Regulacja biogenezy miRNA obejmuje wpływ czynników transkrypcyjnych, modyfikacje epigenetyczne oraz oddziaływania z białkami regulatorowymi, które mogą wpływać na aktywność enzymów Drosha i Dicer [8].

Zaburzenia tych mechanizmów mogą prowadzić do nieprawidłowej ekspresji miRNA, co w konsekwencji powoduje zaburzenie regulacji ekspresji genów i może przyczyniać się do rozwoju chorób, w tym nowotworów [7].

Ponadto, znaczenie miRNA jako regulatorów ekspresji genów wynika również z ich zdolności do jednoczesnego kontrolowania wielu szlaków sygnałowych, dzięki temu umożliwiają precyzyjne dostosowanie odpowiedzi komórkowej do zmieniających się warunków środowiskowych. Tym samym defekt ekspresji jednego miRNA może mieć znamienne skutki w wielu komórkowych szlakach sygnałowych [4, 5].

3. Rola miRNA w procesach nowotworzenia

MiRNA odgrywają istotną rolę w regulacji procesów nowotworzenia poprzez wpływ na ekspresję genów zaangażowanych w kluczowe szlaki komórkowe. W zależności od funkcji mogą działać jako onkogeny (oncomiRs) lub jako czynniki supresorowe, a zaburzenia ich ekspresji prowadzą do zaburzeń w regulacji procesów takich jak proliferacja, apoptoza, angiogeneza i przerzutowanie, które są kluczowe w patobiologii nowotworów [9, 10].

MiRNA wpływają na proliferację komórek nowotworowych poprzez regulację cyklu komórkowego. OncomiRs sprzyjają proliferacji komórek, natomiast miRNA o charakterze supresorowym hamują ten proces. Podobnie jest w przypadku apoptozy, miRNA mogą zarówno indukować, jak i hamować programowaną śmierć komórki, co ma istotne znaczenie dla przeżycia komórek nowotworowych. Tym samym defekty ekspresji miRNA mogą promować przeżywalność transformowanych komórek, przyczyniając się do indukcji procesu nowotworzenia [10, 11].

Istotną rolą miRNA jest również regulacja angiogenezy. MiRNA kontrolują tworzenie naczyń krwionośnych, które są niezbędne do wzrostu guza, poprzez wpływ na proliferację i migrację komórek śródbłonka oraz ekspresję czynników angiogennych takich jak: VEGF czy HIF-1. OncomiRs zazwyczaj odpowiadają za stymulację angiogenezy, a miRNA supresorowe za jej zahamowanie [9, 11].

MiRNA uczestniczą również w procesie tworzenia się przerzutów nowotworowych, regulując migrację, inwazję oraz przejście epitelialno-mezenchymalne komórek nowotworowych. Analogicznie jak w przypadku proliferacji oraz angiogenezy oncomiRs zwiększają zdolność komórek do rozprzestrzeniania się, podczas gdy supresorowe miRNA ograniczają potencjał metastatyczny [9, 10].

4. MiRNA jako biomarkery w onkologii

MiRNA uznawane są w onkologii za obiecujące biomarkery ze względu na ich stabilność w płynach ustrojowych oraz zdolność odzwierciedlania zmian zachodzących w komórkach nowotworowych. Dzięki tym właściwościom, możliwe jest wykrywanie ich we krwi czy moczu co stwarza możliwość wykorzystania ich w nieinwazyjnej metodzie diagnostycznej jaką jest biopsja płynna (liquid biopsy) [12].

Poprzez zastosowanie miRNA w diagnostyce umożliwiają wcześniejsze wykrywanie nowotworów, dzięki charakterystycznym profilom ekspresji o wysokiej czułości i swoistości [12, 13]. Dodatkowo można je wykorzystać jako wskaźniki rokownicze, ze względu na korelację ich poziomu z agresywnością guza i przebiegiem choroby [14].

Dzięki miRNA możliwe jest również monitorowanie postępów terapii. Zmiany ich ekspresji pozwalają na ocenę skuteczności leczenia oraz wykrycie ewentualnego rozwinięcia odporności na terapię [12, 14].

Mimo obiecujących wyników dotychczasowych badań, wykorzystanie miRNA jako biomarkerów w codziennej praktyce klinicznej jest nadal ograniczone. Wynika to przede wszystkim z faktu, że znaczna część dostępnych danych pochodzi z badań obejmujących stosunkowo niewielkie grupy pacjentów oraz zróżnicowane populacje pod względem typu nowotworu, stopnia jego zaawansowania czy zastosowanych metod analitycznych. Taka niejednorodność utrudnia porównywanie wyników oraz ich bezpośrednie wdrożenie do praktyki klinicznej. Dlatego niezbędne są dalsze wieloośrodkowe badania walidacyjne prowadzone na dużych grupach pacjentów, a także opracowanie ujednoliconych standardów dotyczących oznaczania i interpretacji ekspresji miRNA.

Istotnym wyzwaniem pozostaje również standaryzacja procedur laboratoryjnych stosowanych w analizie miRNA. Na uzyskiwane wyniki wpływa wiele czynników, takich jak sposób pobierania i przechowywania materiału biologicznego, zastosowana metoda izolacji RNA, technika oznaczania ekspresji miRNA oraz sposób normalizacji wyników. Brak jednolitych procedur może prowadzić do rozbieżności pomiędzy wynikami uzyskiwanymi w różnych ośrodkach badawczych, co utrudnia ich porównywanie oraz ogranicza możliwość szerszego wykorzystania miRNA w praktyce klinicznej.

5. Zastosowanie miRNA w terapii nowotworów

MiRNA są uznawane za niezwykle obiecujące narzędzie terapeutyczne w onkologii dzięki swojej zdolności regulacji ekspresji genów związanych z procesami nowotworzenia. Stąd obecnie prowadzone są intensywne badania nad wykorzystaniem miRNA w terapii onkologicznej.

Jedną z aktualnie badanych potencjalnych terapii jest zastosowanie syntetycznych dwuniciowych substytutów naturalnych miRNA, tak zwanych mimików miRNA, których celem jest przywrócenie funkcji fizjologicznych supresorowych miRNA, co tym samym ma doprowadzić do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. Z kolei inne badania skupiają się na inhibitorach miRNA (antagomirach), które są odpowiedzialne za blokowanie działania onkogennych miRNA [15].

Należy jednak podkreślić, że większość strategii terapeutycznych wykorzystujących miRNA znajduje się obecnie na etapie badań przedklinicznych. Dotychczas jedynie niewielka liczba kandydatów została oceniona w badaniach

klinicznych, a uzyskane wyniki nie pozwalają jeszcze na rutynowe zastosowanie tych terapii w praktyce klinicznej.

Choć niektóre terapie wykorzystujące miRNA zostały już wprowadzone do badań klinicznych, większość z nich nadal znajduje się na etapie badań przedklinicznych. Dotychczasowe badania kliniczne skupiają się głównie na ocenie bezpieczeństwa i tolerancji nowych metod terapeutycznych, natomiast ich skuteczność w leczeniu nowotworów wymaga dalszej weryfikacji w badaniach obejmujących większe grupy pacjentów [15].

Bardzo istotną rolą miRNA jest również udział w mechanizmach oporności na leczenie. Poprzez regulację kluczowych szlaków komórkowych, mogą modulować wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapię, radioterapię oraz immunoterapię. Ich modulacja zaś może zwiększać skuteczność leczenia [16].

6. Rola miRNA w wybranych nowotworach

6.1. Rak piersi

MiRNA w raku piersi pełnią bardzo istotną rolę zarówno w jego diagnostyce, jak i w ocenie rozwoju i dynamiki postępowania choroby. Badania wykazały, że zmieniona ekspresja miR-21, miR-155 oraz miR-365 może zostać wykorzystana jako użyteczny panel diagnostyczny, który pozwoli na odróżnienie pacjentki onkologicznej od osoby zdrowej [17]. Szczególnie podwyższoną ekspresją charakteryzują się miR-21 i miR-155, wiąże się to z aktywacją procesów proliferacyjnych oraz progresją choroby nowotworowej. Natomiast zmniejszenie poziomu niektórych miRNA, takich jak miR-365 czy let-7a, może wskazywać na utratę mechanizmów supresyjnych [17, 18].

Ponadto zaobserwowano, że profile miRNA mogą ulegać zmianie w odpowiedzi na leczenie, co dodatkowo podkreśla ich potencjalne znaczenie w monitorowaniu przebiegu terapii [18].

6.2. Rak płuca

W raku płuca jednym z najlepiej poznanych oncomiR jest miR-21, którego nadekspresja jest związana z nasileniem procesu proliferacji, angiogenezy oraz zdolności do tworzenia przerzutów nowotworowych [19]. Podwyższony poziom miR-21 jest skorelowany również z gorszym rokowaniem oraz ze zwiększoną agresywnością nowotworu [20]. Badania wykazały, że możliwe jest wykorzystanie miR-21 zarówno

jako biomarkera diagnostycznego, jak i prognostycznego, jego ekspresja zaś odzwierciedla stopień zaawansowania choroby nowotworowej oraz odpowiedź na zastosowaną terapię [19, 20].

6.3. Rak jelita grubego

W raku jelita grubego miRNA wykazują istotną heterogenność ekspresji w zależności od lokalizacji guza. W badaniach zostały wykazane różnice w poziomach miR-21, miR-221, miR-155 oraz miR-34a pomiędzy rakiem okrężnicy a rakiem odbytnicy, co wskazuje na biologiczną odmienność tych podtypów nowotworu [21]. Dodatkowo miR-21, miR-17 oraz miR-155 pełnią kluczową rolę w regulacji procesu wzrostowego guza, a ich hamowanie może doprowadzić do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych, co zostało potwierdzone w modelach eksperymentalnych [22]. Otrzymane wyniki podkreślają znaczenie miRNA zarówno w patogenezie raka jelita grubego, jak i możliwych strategiach terapeutycznych [21, 22].

6.4. Nowotwory hematologiczne

W przypadku nowotworów hematologicznych, takich jak białaczki miRNA odgrywają kluczową rolę w procesie regulacji różnicowania komórek krwiotwórczych oraz kontroli apoptozy. Szczególnie istotne są miR-155, miR-125b, miR-181a, które odpowiadają za regulację ekspresji genów związanych z przeżyciem komórek oraz kontrolę cyklu komórkowego. Do genów tych należą między innymi BCL2 oraz TP53, regulujące szlaki apoptotyczne [23]. Zaburzenia ekspresji tych genów mogą przyczyniać się do niekontrolowanej proliferacji komórek nowotworowych oraz zaburzeń różnicowania, co stanowi istotny mechanizm patogenezy białaczek [23]. Dodatkowo, fakt, że miR-155 wpływa na procesy apoptozy i proliferacji w ostrych białaczkach szpikowych, sprawia, że obecnie jest uznawany za obiecujący cel terapeutyczny.

Przedstawione przykłady potwierdzają istotną rolę miRNA w patogenezie wielu typów nowotworów oraz wskazują na ich potencjał diagnostyczny i prognostyczny. Należy jednak podkreślić, że profile ekspresji miRNA mogą różnić się nie tylko pomiędzy poszczególnymi typami nowotworów, ale również między pacjentami z tym samym rozpoznaniem. Heterogenność biologiczna nowotworów stanowi zatem jedno z głównych ograniczeń w opracowaniu uniwersalnych paneli biomarkerów opartych na miRNA. Mimo że niektóre cząsteczki, takie jak miR-21 czy miR-155, wykazują powtarzalne zmiany ekspresji w różnych nowotworach, ich zastosowanie w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań walidacyjnych.

7. Podsumowanie

MiRNA stanowią istotny element regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym i odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy komórkowej. Ich biogeneza jest ściśle kontrolowanym, wieloetapowym procesem, a mechanizm działania opiera się głównie na oddziaływaniu z cząsteczkami mRNA, co prowadzi do zahamowania translacji lub degradacji transkryptu. Dzięki swojej zdolności do regulowania wielu genów jednocześnie miRNA tworzą złożone sieci regulacyjne, które kontrolują podstawowe procesy biologiczne, takie jak proliferacja, różnicowanie, apoptoza czy odpowiedź immunologiczna.

Szczególnie istotny jest potencjał kliniczny miRNA. Ich wysoka stabilność w płynach ustrojowych oraz charakterystyczne profile ekspresji sprawiają, że mogą być wykorzystywane jako nieinwazyjne biomarkery w diagnostyce, prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia nowotworów. Ponadto miRNA stanowią obiecujący cel terapeutyczny, zarówno poprzez zastosowanie mimików, jak i inhibitorów. Ich wykorzystanie w praktyce klinicznej wiąże się jednak z pewnymi ograniczeniami.

Przegląd wybranych nowotworów, takich jak rak piersi, płuca, jelita grubego oraz nowotworów hematologicznych, potwierdza znaczącą rolę miRNA w ich patogenezie oraz wskazuje na możliwość ich wykorzystania w przyszłych strategiach diagnostycznych i terapeutycznych.

Pomimo intensywnego rozwoju badań nad miRNA, ich szerokie wykorzystanie w praktyce klinicznej nadal wiąże się z wieloma wyzwaniami. Do najważniejszych z nich należą brak standaryzacji metod oznaczania ekspresji miRNA, ograniczona powtarzalność wyników uzyskiwanych w różnych laboratoriach, heterogenność biologiczna nowotworów oraz trudności związane z efektywnym i bezpiecznym dostarczaniem cząsteczek terapeutycznych do komórek docelowych. Pokonanie tych ograniczeń wymaga dalszych badań prowadzonych na dużych grupach pacjentów oraz opracowania ujednoliconych procedur diagnostycznych i terapeutycznych.

Podsumowując, miRNA stanowią jeden z najbardziej perspektywicznych kierunków rozwoju współczesnej onkologii, łącząc osiągnięcia biologii molekularnej z medycyną translacyjną. Chociaż ich potencjał diagnostyczny i terapeutyczny został potwierdzony w licznych badaniach eksperymentalnych, pełne wdrożenie do praktyki klinicznej wymaga dalszych badań walidacyjnych oraz rozwiązania problemów metodologicznych i technologicznych. Postęp w tych obszarach może w przyszłości umożliwić rozwój bardziej precyzyjnych metod diagnostyki oraz terapii personalizowanej nowotworów.

Referencje

[1] Smolarz B, Durczyński A, Romanowicz H, Szyłło K, Hogendorf P. miRNAs in Cancer (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5):2805. Published 2022 Mar 3. doi:10. 3390/ijms23052805

[2] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep*. 2023; 50(11):9663-9676. doi:10. 1007/s11033-023-08809-3

[3] Aguiar-Ibáñez R, Mbous YPV, Sharma S, Chawla E. Assessing the clinical, humanistic, and economic impact of early cancer diagnosis: a systematic literature review. *Front Oncol*. 2025; 15:1546447. Published 2025 Mar 19. doi:10. 3389/fonc. 2025. 1546447

[4] Rani V, Sengar RS. Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Biotechnol Bioeng*. 2022; 119(3):685-692. doi:10. 1002/bit. 28029

[5] O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:402. Published 2018 Aug 3. doi:10. 3389/fendo. 2018. 00402

[6] Finnegan EF, Pasquinelli AE. MicroRNA biogenesis: regulating the regulators. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013; 48(1):51-68. doi:10. 3109/10409238. 2012. 738643

[7] Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rodriguez-Dorantes M, Hidalgo-Miranda A. miRNA biogenesis: biological impact in the development of cancer. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15(11):1444-1455. doi:10. 4161/15384047. 2014. 955442

[8] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(8):509-524. doi:10. 1038/nrm3838

[9] Zheng Q, Hou W. Regulation of angiogenesis by microRNAs in cancer. *Mol Med Rep*. 2021; 24(2):583. doi:10. 3892/mmr. 2021. 12222

[10] Lou W, Liu J, Gao Y, et al. MicroRNAs in cancer metastasis and angiogenesis. *Oncotarget*. 2017; 8(70):115787-115802. Published 2017 Dec 11. doi:10. 18632/oncotarget. 23115

[11] Pekarek L, Torres-Carranza D, Fraile-Martinez O, et al. An Overview of the Role of MicroRNAs on Carcinogenesis: A Focus on Cell Cycle, Angiogenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(8):7268. Published 2023 Apr 14. doi:10. 3390/ijms24087268

[12] Quirico L, Orso F. The power of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in liquid biopsies. *Cancer Drug Resist*. 2020; 3(2):117-139. Published 2020 Feb 21. doi:10. 20517/cdr. 2019. 103

[13] Schwab S, Nonaka T. Circulating miRNAs as liquid biopsy biomarkers for diagnosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet*. 2025; 16:1574586. Published 2025 Jul 28. doi:10. 3389/fgene. 2025. 1574586

[14] Yaghoubi SM, Zare E, Jafari Dargahlou S, et al. MicroRNAs in Prostate Cancer Liquid Biopsies: Early Detection, Prognosis, and Treatment Monitoring. *Cells*. 2026; 15(1):83. Published 2026 Jan 4. doi:10. 3390/cells15010083

[15] Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3):1469. Published 2024 Jan 25. doi:10. 3390/ijms25031469

[16] Chen B, Dragomir MP, Yang C, Li Q, Horst D, Calin GA. Targeting non-coding RNAs to overcome cancer therapy resistance. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7(1):121. Published 2022 Apr 13. doi:10. 1038/s41392-022-00975-3

[17] Han JG, Jiang YD, Zhang CH, et al. A novel panel of serum miR-21/miR-155/miR-365 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2017; 92(2):55-66. doi:10. 4174/astr. 2017. 92. 2. 55

[18] Khalighfard S, Alizadeh AM, Irani S, Omranipour R. Plasma miR-21, miR-155, miR-10b, and Let-7a as the potential biomarkers for the monitoring of breast cancer patients. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17981. Published 2018 Dec 19. doi:10. 1038/s41598-018-36321-3

[19] Li Z, Zhang H, Chen Z, Wu G, Guo W, Li Y. MicroRNA21: A potential therapeutic target in lung cancer (Review). *Int J Oncol*. 2025; 67(2):67. doi:10. 3892/ijo. 2025. 5773

[20] Wang W, Li X, Liu C, et al. MicroRNA-21 as a diagnostic and prognostic biomarker of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2022; 42(5): BSR20211653. doi:10. 1042/BSR20211653

[21] Orosz E, Kiss I, Gyöngyi Z, Varjas T. Expression of Circulating *miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a* and *miR-29a*: Comparison of Colonic and Rectal Cancer. *In Vivo*. 2018; 32(6):1333-1337. doi:10. 21873/invivo. 11383

[22] Patutina O, Sen'kova A, Miroshnichenko S, et al. Targeted Inhibition of Oncogenic microRNAs miR-21, miR-17, and miR-155 Suppresses Tumor Growth and Modulates Immune Response in Colorectal Cancer. *Pharmaceutics*. 2026; 18(1):122. Published 2026 Jan 18. doi:10. 3390/pharmaceutics18010122

[23] Turk A, Calin GA, Kunej T. MicroRNAs in Leukemias: A Clinically Annotated Compendium. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7):3469. Published 2022 Mar 23. doi:10. 3390/ijms23073469

ANALIZA PREPARATÓW PEŁNOSZKIEŁKOWYCH CHORÓB PRIONOWYCH Z WYKORZYSTANIEM ALGORYTMÓW SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

Anna Łajczak[1], Przemysław Nowakowski[1], Maja Dreger[1,2], Krzysztof Żerdziński[1], Daria Gliwa[1]

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

2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Histopatologiczne rozpoznanie chorób prionowych, w tym choroby Creutzfeldta-Jakoba, opiera się na mikroskopowej detekcji wakuolizacji gąbczastej oraz patologicznych złogów białka PrPSc. Tradycyjna ocena wizualna jest jednak procesem czasochłonnym i podatnym na błąd subiektywny. Niniejsza monografia weryfikuje perspektywy zautomatyzowania tej procedury na cyfrowych preparatach pełnoszkiełkowych. Celem tej pracy jest porównanie wczesnych algorytmów klasycznego uczenia maszynowego z najnowszymi technologiami uczenia głębokiego. Najpoważniejszym ograniczeniem dla diagnostyki tak rzadkich schorzeń pozostaje krytyczny niedobór zwalidowanych, treningowych baz danych. Rozwiązaniem o dużym potencjale jest adaptacja medycznych modeli fundacyjnych, jednakże obecne założenia opierają się w dużej mierze na ekstrapolacji wyników z obszaru innych chorób neurodegeneracyjnych i nowotworów. Wykorzystanie mechanizmu uczenia transferowego stwarza obiecujące perspektywy, ale skuteczność tych modeli w neuropatologii prionowej wymaga dalszej, rygorystycznej walidacji zewnętrznej. Implementacja metod wizualizacji umożliwia transparentne wskazywanie obszarów patologicznych na cyfrowych skanach tkanek. Integracja tych rozwiązań pozwala na przekształcenie modeli głębokiego uczenia w prototypowe systemy wspomagania decyzji klinicznych, choć ich rutynowe wdrożenie napotyka na realne przeszkody implementacyjne.

Słowa kluczowe: głębokie uczenie, patologia cyfrowa, choroba Creutzfeldta-Jakoba, uczenie transferowe, wytłumaczalna sztuczna inteligencja

Abstract: The histopathological diagnosis of prion diseases, including Creutzfeldt-Jakob disease, relies on the microscopic detection of spongiform vacuolation and pathological deposits of the PrPSc protein. However, traditional visual assessment is a time-consuming process prone to subjective error. This monograph evaluates the prospects of automating this procedure on digital whole-slide images. The aim of this work is to compare early classical machine learning algorithms with the latest deep learning technologies. The most severe limitation in diagnosing such rare disorders remains the critical shortage of validated training databases. A potentially valuable solution is the adaptation of medical foundation models, though current assumptions rely heavily on extrapolating results from other neurodegenerative diseases and oncology. Utilizing transfer learning creates promising prospects, yet the efficacy of these models in prion neuropathology requires extensive external validation. The implementation of visualization methods allows for the transparent highlighting of pathological areas on digital tissue scans. The integration of these solutions transforms deep learning models into clinical decision support systems, although their routine implementation faces real-world practical obstacles.

Keywords: deep learning, digital pathology, Creutzfeldt-Jakob disease, transfer learning, explainable artificial intelligence

1. Wprowadzenie

Wśród schorzeń układu nerwowego choroby prionowe stanowią wyzwanie szczególne. Z klinicznego punktu widzenia są to jednostki postępujące i ostatecznie nieuleczalne. Najbardziej znanym przykładem pozostaje choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) [1, 2]. Mechanizm uszkodzenia tkanki opiera się tu na akumulacji patologicznej izoformy białka PrPSc, co prowadzi do powstania charakterystycznego obrazu mikroskopowego [3]. Można w nim zauważyć triadę zmian: wakuolizację gąbczastą, zanik neuronów oraz rozrost reaktywny komórek glejowych. Obecna medycyna molekularna dysponuje zaawansowanymi narzędziami analitycznymi, natomiast ostateczne potwierdzenie diagnozy nadal wymaga klasycznej oceny histopatologicznej obszaru objętego chorobą [2, 4].

Sama procedura wizualnej analizy wycinków napotyka jednak poważne bariery metodologiczne. Odszukanie subtelnych złogów amyloidowych czy mikroskopijnych wakuol na wielkiej powierzchni szkiełka jest procesem czasochłonnym. Ocena diagnostyczna wymaga również specyficznego doświadczenia, którego wielu diagnostom może brakować [5]. Choroby prionowe występują w populacji na tyle rzadko, że lekarze niemal nie doświadczają ich w codziennej rutynie szpitalnej, co prowadzi do braku pełnej powtarzalności diagnoz. Subiektywizm oceny staje się w tym obszarze problemem o znaczeniu systemowym [4, 6].

Odpowiedzią na wyżej wymienione wyzwania diagnostyczne jest implementacja nowoczesnych metod cyfryzacji medycyny, a w szczególności standaryzacja preparatów pełnoszkiełkowych (ang. WSI) [7, 8]. Cyfrowy obraz tkanki pozwala na wdrożenia zaawansowanych metod obliczeniowych. Początkowo naukowcy korzystali z algorytmów opierających się na klasycznym uczeniu maszynowym [9, 10]. Rozwiązania te miały jednak swoje istotne ograniczenia. Ich skuteczność zależała w głównej mierze od ręcznej ekstrakcji cech, a w zderzeniu ze złożonością cyfrowych skanów histopatologicznych metoda ta okazała się niewystarczająco skalowalna [10, 11].

Konsekwencją tego procesu była stopniowa reorientacja technologiczna, polegająca na wdrożeniu metod uczenia głębokiego. Programy oparte na wielowarstwowych sieciach neuronowych potrafią samodzielnie identyfikować ukryte wzorce tkankowe [12, 13]. Głównym celem niniejszej monografii jest krytyczne usystematyzowanie wiedzy na temat rozwoju i możliwości wykorzystania sztucznej inteligencji w diagnostyce pasażowalnych encefalopatii gąbczastych [14]. Ze względu na drastyczny niedobór zwalidowanych cyfrowych danych treningowych, w pracy szczególny nacisk położono na innowacyjne metody adaptacyjne, takie jak uczenie transferowe oraz medyczne modele fundacyjne [15, 16]. Należy jednak wyraźnie podkreślić, że liczba bezpośrednich badań weryfikujących skuteczność tych rozwiązań w diagnostyce chorób prionowych pozostaje bardzo ograniczona.

Wiele aktualnych koncepcji opiera się na ekstrapolacji doświadczeń i wyników uzyskanych w innych obszarach patologii cyfrowej, zwłaszcza w diagnostyce choroby Alzheimera oraz w onkologii. Choć teoretyczny potencjał transferu wiedzy z modeli fundacyjnych wydaje się znaczny, jakość dostępnych dowodów naukowych wciąż wymaga ostrożności w formułowaniu kategorycznych wniosków. Z tego względu w pracy omówiono również kluczowe ograniczenia wdrożeniowe, w tym dotkliwy brak zewnętrznej walidacji algorytmów oraz praktyczne problemy z ich implementacją. Opracowanie podsumowuje analiza systemów wytłumaczalnej sztucznej inteligencji (ang. XAI), które warunkują akceptację kliniczną tych narzędzi w rutynowej diagnostyce [17, 18].

2. Klasyczne metody diagnostyki chorób prionowych

Choroby prionowe, określane w literaturze jako pasażowalne encefalopatie gąbczaste (ang. TSE), stanowią unikalną i niezwykle wymagającą diagnostycznie grupę schorzeń neurodegeneracyjnych. U podstaw ich rozwoju leży zmiana konformacji przestrzennej prawidłowego białka komórkowego do jego patologicznej, opornej na

proteazy izoformy PrPSc [1, 5]. Złotym standardem oraz jedyną metodą pozwalającą na ostateczne potwierdzenie rozpoznania pozostaje wciąż klasyczna ocena neuropatologiczna tkanki mózgowej [2, 4].

W rutynowym badaniu makroskopowym mózgowia zmiany bywają subtelne, co sprawia, że ich detekcja metodą tradycyjnej oceny wizualnej jest wysoce utrudniona. W zaawansowanych stadiach CJD obserwuje się uogólniony zanik kory mózgu i móżdżku, poszerzenie układu komorowego oraz zmniejszenie grubości kory [2, 3]. Opisane zmiany cechują się brakiem wysokiej swoistości. Mogą przypominać inne otępienne zespoły neurodegeneracyjne, na czele z chorobą Alzheimera, co czyni analizę mikroskopową fundamentalnym narzędziem diagnostycznym [3, 5].

Tradycyjna ocena histopatologiczna, wykorzystująca standardowe barwienie hematoksyliną i eozyną, pozwala na identyfikację klasycznej triady zmian morfologicznych [2]. Dominującym elementem obrazu jest wakuolizacja gąbczasta neuropilu. Zmianom tym towarzyszy postępujący zanik neuronów, przebiegający bez wyraźnej odpowiedzi zapalnej ze strony organizmu [4]. Występuje również nasilona astroglioza, stanowiąca reakcję tkanki glejowej na postępujące uszkodzenie komórek nerwowych [5]. Ostateczne potwierdzenie diagnozy wymaga zastosowania technik immunohistochemicznych ukierunkowanych na detekcję złogów zmutowanego białka PrPSc [3]. Agresywna obróbka preparatów ukazuje depozyty przyjmujące różne wzorce przestrzenne, w tym bardzo charakterystyczne dla wariantu CJD blaszki kuru [2, 5].

Klasyczne metody histopatologiczne napotykają poważne ograniczenia. Przygotowanie preparatów, zachowanie ścisłych procedur dekontaminacji oraz manualna analiza są procesami niezwykle czasochłonnymi [6, 7]. Ocena stopnia wakuolizacji oraz identyfikacja złogów na rozległych skanach wymaga wysoce specjalistycznej wiedzy. Subiektywność takiej oceny stwarza realne ryzyko braku optymalnej powtarzalności wyników [8, 9]. Bariery metodologiczne determinują poszukiwania rozwiązań opartych na automatyzacji [10, 11].

3. Tradycyjne uczenie maszynowe (ML) w patologii cyfrowej

Fundamentalnym krokiem na drodze do obiektywizacji oceny stało się wdrożenie technologii preparatów pełnoszkiełkowych [6]. Transformacja fizycznych wycinków do postaci skanów cyfrowych zainicjowała rozwój patomorfologii obliczeniowej [7, 8]. W początkowych fazach komputeryzacji badacze opierali się niemal wyłącznie na tradycyjnych metodach uczenia maszynowego. Do najczęściej adaptowanych modeli należały maszyny wektorów nośnych, algorytmy k-najbliższych sąsiadów oraz

lasy losowe [9, 10]. Architektura ta wymuszała jednak podejście w pełni zależne od ręcznej ekstrakcji parametrów, tak zwanej inżynierii cech [10, 11].

Algorytm ML nie był w stanie samodzielnie dokonać całościowej interpretacji strukturalnej surowej macierzy pikseli. Konieczne stawało się matematyczne zdefiniowanie zmiennych decyzyjnych, przykładowo określenie minimalnego pola powierzchni i okrągłości dla wakuol gąbczastych [9]. Modele takie sprawdzały się wyłącznie w ściśle kontrolowanych warunkach eksperymentalnych [10]. Aplikacja uczenia maszynowego w rzeczywistej diagnostyce napotkała barierę skalowalności. Klasyfikatory wykazywały wysoką podatność na błędy wywoływane przez artefakty laboratoryjne [7, 8]. Zbyt rygorystyczne sparametryzowanie cech prowadziło do przeuczenia modelu, co ostatecznie dyskwalifikowało tę metodę z szerszego wdrożenia w badaniach nad rzadkimi chorobami [11].

4. Głębokie uczenie (DL) i modele fundacyjne w patologii zmian prionowych

Odpowiedzią na niedoskonałości klasycznych klasyfikatorów stało się wdrożenie architektur opartych na wielowarstwowych sieciach neuronowych [12, 13]. Techniki uczenia głębokiego pozwalają na całkowitą eliminację czasochłonnej ręcznej ekstrakcji cech morfologicznych. Po wprowadzeniu do systemu surowych danych obrazowych ze skanów tkanki, sieć potrafi uczyć się odkrywania hierarchicznych wzorców [19]. Początkowo rozpoznaje proste krawędzie, by w głębszych warstwach identyfikować wysoce złożone struktury, takie jak wieloogniskowa wakuolizacja czy mikroskopijne zbitki amyloidowe [14, 20].

W cyfrowej patomorfologii powszechnie badano konwolucyjne sieci neuronowe [21, 20], jednak uwaga przesuwa się w stronę modeli opartych na architekturze transformatorów (ang. ViT) [22]. Zastosowanie mechanizmu uwagi pozwala systemowi korelować odległe fragmenty tkanki, co ułatwia analizę przestrzennych konstelacji ognisk gąbczenia [23]. Skuteczne trenowanie tak zaawansowanych struktur wymaga jednak dostępu do wielkoskalowych baz danych [19]. W przypadku chorób prionowych dysponuje się zazwyczaj zaledwie niewielkimi, lokalnymi zbiorami skanów zmarłych pacjentów.

Rozwiązaniem mającym zniwelować ten problem jest wykorzystanie medycznych modeli fundacyjnych oraz zjawiska uczenia transferowego [15, 24, 25]. Modele fundacyjne są pierwotnie trenowane na milionach wycinków z powszechniejszych chorób neurodegeneracyjnych i schorzeń onkologicznych. Koncepcja zakłada, że sieć neuronowa nabywa w ten sposób uniwersalną wiedzę o typowych procesach degradacji tkanki. Po przeprowadzeniu dalszego dostrajania model może potencjalnie

zaadaptować tę wiedzę do diagnozowania zmian prionowych na mniejszej próbie [14, 26, 27]. Trzeba tu jednak podkreślić istotne braki w literaturze – dowody naukowe potwierdzające skuteczność i celowość takiego transferu specjalnie pod kątem pasażowalnych encefalopatii gąbczastych są wysoce szczątkowe.

Zaawansowane modele głębokiego uczenia wykazują potencjał analityczny, ale są ograniczone z powodu problemów wdrożeniowych. Wyniki uzyskiwane w in vitro rzadko są poddawane zewnętrznej walidacji klinicznej. Jakość zbiorów danych używanych w pracach badawczych nierzadko nie odpowiada realiom zróżnicowanych wycinków z rutynowych laboratoriów. Dodatkowo modele te cechują się niską interpretowalnością, co stoi w sprzeczności z rygorami medycyny opartej na dowodach [17].

5. Wytłumaczalna sztuczna inteligencja (XAI) w praktyce klinicznej

Akceptacja nowej technologii w środowisku medycznym zależy bezpośrednio od jej transparentności [28]. Ze względu na pełną odpowiedzialność prawną diagnosty, modele operujące na nieinterpretowalnych parametrach decyzyjnych napotykają opór wdrożeniowy. Rozwiązaniem tego problemu jest integracja z narzędziami wytłumaczalnej sztucznej inteligencji (XAI) [17, 29]. W obszarze neuropatologii techniki przestrzennego mapowania atencji, takie jak gradientowe mapy aktywacji klas (Grad-CAM), stanowią kluczowy interfejs translacyjny między złożoną architekturą modelu a analizą wizualną [30].

Narzędzia te matematycznie kwantyfikują wpływ fragmentów skanu, identyfikując topografię struktur krytycznych dla wygenerowania predykcji [22, 30]. Zgromadzone dane analityczne zostają nałożone na preparat w formie intuicyjnej mapy cieplnej [29, 30]. W przypadku choroby Creutzfeldta-Jakoba taka wizualizacja ma docelowo wskazywać lekarzowi podejrzane klastry wakuol i depozytów PrPSc [14, 30]. Użycie tych narzędzi powinno w teorii zoptymalizować czas pracy diagnosty, nawigując go do interesujących regionów tkanki [28].

Pomimo znacznych zalet koncepcyjnych, wdrożenie tych rozwiązań w codziennej rutynie szpitalnej napotyka na bariery techniczne, do których należą braki infrastrukturalne w pracowniach patomorfologicznych oraz trudności w poprawnej integracji systemów. Narzędzia te redefiniują jednak rolę sztucznej inteligencji – algorytmy nie dążą do marginalizacji specjalistów, lecz przy użyciu XAI stają się wysoce wyspecjalizowanymi systemami wspomagania decyzji klinicznych (CDSS) [17, 18].

6. Podsumowanie i wnioski

Rozwój technologiczny i cyfryzacja patomorfologii stworzyły zupełnie nowe perspektywy analityczne, pozwalając na odejście od wyłącznie subiektywnej oceny wizualnej schorzeń układu nerwowego [6, 7]. Wdrożenie architektur głębokiego uczenia i modeli fundacyjnych miało pomóc w ominięciu niewystarczającej skuteczności klasycznej inżynierii cech [13, 19]. Adaptacja modeli trenowanych w innych gałęziach medycyny niesie potencjał skutecznego ułatwienia analizy rozległych skanów, minimalizując barierę, jaką jest mała próba badawcza chorób rzadkich [15, 24].

Warto jednak ze stanowczością zaznaczyć, że proponowane w dziedzinie neuropatologii cyfrowej koncepcje dla schorzeń prionowych opierają się w głównej mierze na obiecujących wynikach wyekstrapolowanych z analizy nowotworów i demencji, nie zaś na obszernej i pewnej literaturze przedmiotowej. Głównym problemem stojącym przed inżynierami i badaczami pozostaje pilna konieczność przeprowadzenia zewnętrznej walidacji dotychczasowych modeli na dużych i wieloośrodkowych danych. Skuteczna implementacja napotyka ponadto wiele problemów w samej infrastrukturze szpitalnej, co spowalnia rutynowe korzystanie z cyfrowych narzędzi oceny tkanki. Warunkiem koniecznym postępu pozostaje zagwarantowanie przez twórców transparentności decyzyjnej za pomocą integracji z protokołami XAI, co w przyszłości może uczynić z algorytmów zaufane, obiektywne wsparcie dla diagnostów [17, 30].

Referencje

[1] Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci US A. 1998;95(23):13363-13383.

[2] Sikorska B, Knight R, Ironside JW, Liberski PP. Creutzfeldt-Jakob disease. Adv Exp Med Biol. 2012;724:76-90.

[3] Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Phenotypic variability in human prion diseases. Neuropathol Appl Neurobiol. 2005;31(6):565-579.

[4] Budka H. Neuropathology of prion diseases. Br Med Bull. 2003;66(1):121-130.

[5] Brandner S, Jaunmuktane Z. Prion disease: experimental models and reality. Acta Neuropathol. 2017;133(2):197-222.

[6] Pantanowitz L, Valenstein PN, Evans AJ, et al. Review of the current state of whole slide imaging in pathology. J Pathol Inform. 2011;2:36.

[7] Higgins C. Applications and challenges of digital pathology and whole slide imaging. Adv Anat Pathol. 2015;22(5):312-319.

[8] Niazi MK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. Lancet Oncol. 2019;20(5):e253-e261.

[9] Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. Med Image Anal. 2016;33:170-175.

[10] Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. Comput Struct Biotechnol J. 2018;16:34-42.

[11] Tizhoosh HR, Pantanowitz L. Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. J Pathol Inform. 2018;9:38.

[12] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. Med Image Anal. 2017;42:60-88.

[13] Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med. 2019;25(8):1301-1309.

[14] Salvi M, Molinari F, Ciccarelli M, Testi R, Taraglio S, Imperiale D. Quantitative analysis of prion disease using an AI-powered digital pathology framework. Sci Rep. 2023;13(1):17951.

[15] Chen RJ, Ding T, Lu MY, et al. Towards a general-purpose foundation model for computational pathology. Nat Med. 2024;30(3):850-862.

[16] Kang M, Song H, Park S, et al. Transfer learning for medical image classification: a literature review. BMC Med Imaging. 2022;22(1):69.

[17] Holzinger A, Langs G, Denk H, Zatloukal K, Müller H. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov. 2019;9(4):e1312.

[18] Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. BMC Med. 2019;17(1):195.

[19] Srinidhi TP, Ciga O, Martel AL. Deep neural network models for computational pathology: A survey. Med Image Anal. 2021;67:101813.

[20] Wang S, Yang DM, Rong R, Zhan X, Xiao G. Pathology image analysis using segmentation deep learning algorithms. Am J Pathol. 2019;189(9):1686-1698.

[21] Tang Z, Chuang KV, DeCarli C, et al. Interpretable classification of Alzheimer's disease pathologies with a convolutional neural network pipeline. Nat Commun. 2019;10(1):2173.

[22] Dosovitskiy A, Beyer L, Kolesnikov A, et al. An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. ICLR. 2021.

[23] Lu MY, Williamson DFK, Chen TY, et al. Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images. Nat Biomed Eng. 2021;5(6):555-570.

[24] Zheng Y, Lin F, Wang X, et al. A pathology foundation model for cancer diagnosis and prognosis prediction. Nature. 2024;634(8035):970-978.

[25] Xu H, et al. A whole-slide foundation model for digital pathology from real-world data. Nature. 2024;629(8013):918-925.

[26] Weiss K, Khoshgoftaar TM, Wang Y. A survey of transfer learning. J Big Data. 2016;3(1):9.

[27] Zhuang F, Qi Z, Duan K, et al. A comprehensive survey on transfer learning. Proc IEEE. 2020;109(1):43-76.

[28] Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):703-715.

[29] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. Adv Neural Inf Process Syst. 2017;30.

[30] Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-based Localization. Int J Comput Vis. 2020;128(2):336-359.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PREDYKCJI TRUDNEJ INTUBACJI

Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowowiejska, Zofia Pankowska, Adam Mitręga

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

Abstrakt: Zabezpieczenie drożności dróg oddechowych stanowi jeden z fundamentalnych elementów postępowania w anestezjologii, intensywnej terapii oraz medycynie ratunkowej, a trudna intubacja pozostaje istotnym czynnikiem ryzyka powikłań okołooperacyjnych. Pomimo szerokiego zastosowania klasycznych metod oceny, takich jak skale kliniczne i testy anatomiczne, ich skuteczność predykcyjna jest ograniczona i często zależna od doświadczenia operatora. W ostatnich latach dynamiczny rozwój sztucznej inteligencji (AI) oraz metod uczenia maszynowego otworzył nowe możliwości w zakresie bardziej precyzyjnej i zautomatyzowanej oceny ryzyka trudnej intubacji. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania metod AI w predykcji trudnych dróg oddechowych, ze szczególnym uwzględnieniem analizy danych klinicznych, obrazowych oraz technik głębokiego uczenia. W pracy omówiono modele wykorzystujące elektroniczną dokumentację medyczną, analizę obrazów twarzy, ultrasonografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz obrazowanie rentgenowskie. Szczególną uwagę poświęcono roli splotowych sieci neuronowych (CNN) w automatycznej ekstrakcji cech oraz klasyfikacji ryzyka trudnej intubacji. Dostępne wyniki badań wskazują, że modele oparte na AI osiągają wysoką skuteczność predykcyjną, często przewyższając tradycyjne metody oceny, zwłaszcza w podejściach wielomodalnych integrujących różne źródła danych. Jednocześnie podkreślono potencjał zastosowania AI nie tylko w predykcji, ale również w czasie rzeczywistym podczas procedury intubacji oraz w procesie szkolenia personelu medycznego. Pomimo obiecujących wyników, wdrożenie systemów AI wiąże się z istotnymi wyzwaniami, w tym ograniczoną dostępnością wysokiej jakości danych, koniecznością ich standaryzacji, problemami interpretowalności modeli oraz wymaganiami regulacyjnymi i etycznymi.

Słowa kluczowe: trudna intubacja; trudne drogi oddechowe; sztuczna inteligencja; uczenie maszynowe; deep learning;

Abstract: Airway management is a fundamental component of practice in anesthesiology, intensive care, and emergency medicine, with difficult intubation representing a significant risk factor for perioperative complications. Despite the widespread use of conventional assessment methods, including clinical scales and anatomical tests, their predictive performance remains limited and is often highly dependent on operator experience. In recent years, the rapid development of artificial intelligence (AI) and machine learning techniques has created new opportunities for more accurate and automated prediction of difficult airway management. The aim of this study is to present the current state of knowledge regarding the application of AI methods in the prediction of difficult intubation, with particular emphasis on the analysis of clinical and imaging data, as well as deep learning techniques. The paper reviews models utilizing electronic health records, facial image analysis, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and radiographic imaging. Special attention is given to the role of convolutional neural networks (CNNs) in automated feature extraction and risk classification. Available evidence suggests that AI-based models achieve high predictive performance, frequently outperforming traditional assessment tools, particularly in multimodal approaches that integrate diverse data sources. Furthermore, AI demonstrates potential not only in pre-procedural risk prediction but also in real-time procedural support and in the training and assessment of medical personnel. Despite these promising results, the implementation of AI systems is associated with significant challenges, including limited availability of high-quality data, the need for standardization, issues related to model interpretability, and regulatory and ethical considerations.

Keywords: difficult intubation; difficult airway; artificial intelligence; machine learning; deep learning;

1. Wprowadzenie

Zabezpieczenie drożności dróg oddechowych należy do jednej z fundamentalnych procedur w dziedzinach takich jak anestezjologia, intensywna terapia oraz medycyna ratunkowa. Intubacja dotchawicza pozostaje złotym standardem w zapewnieniu skutecznej wentylacji pacjenta, a jej skuteczność zależy od powiązanej sieci czynników, takich jak między innymi: przygotowanie przed intubacją, doświadczenie operatora, korekcja zaburzeń fizjologicznych oraz dostępność urządzeń i personelu zapasowego. Jej przeprowadzenie może być utrudnione w określonych sytuacjach klinicznych [1] oraz w sytuacjach nagłych, gdy nie ma możliwości wcześniejszego zbadania chorego i oceny ryzyka trudnych dróg oddechowych. Do trudnych dróg oddechowych (ang. difficult airway DA) zaliczamy sytuację napotkania trudności przez wyszkolonego lekarza w wentylacji chorego przez maskę twarzową, w intubacji lub zarówno w wentylacji, jak i w intubacji [2].

Trudną intubację (ang. difficult intubation DI) definiujemy jako sytuację, w której nieudane są co najmniej trzy próby zaintubowania tchawicy za pomocą konwencjonalnego laryngoskopu lub intubacja trwa ponad 10 minut przy założeniu,

że wykonuje ją doświadczona osoba. Wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem poważnych powikłań, takich jak niedotlenienie, urazy dróg oddechowych, a nawet zatrzymanie krążenia [2,3]. Szacuje się, że trudności w intubacji występują u kilku do kilkunastu procent pacjentów poddawanych procedurom wymagającym zabezpieczenia dróg oddechowych, przy czym odsetek ten znacząco wzrasta w populacjach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci otyli, z deformacjami anatomicznymi czy ograniczoną ruchomością odcinka szyjnego kręgosłupa [4,5,6,7]. Pomimo opracowania licznych narzędzi klinicznych służących do oceny ryzyka trudnej intubacji, ich skuteczność pozostaje ograniczona [8].

W ostatnich latach dynamiczny rozwój technologii cyfrowych otworzył nowe możliwości w zakresie wspomagania decyzji klinicznych. Zastosowanie sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence AI) w predykcji trudnej intubacji stanowi obiecujący kierunek badań, pozwalający na integrację różnorodnych źródeł danych. Modele oparte na AI wykazują potencjał w zwiększaniu dokładności prognozowania oraz redukcji ryzyka błędów diagnostycznych, oraz opracowywaniu spersonalizowanego postępowania, w którym decyzje terapeutyczne są dostosowywane do indywidualnych cech pacjenta [9].

Głównym założeniem tego rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania metod AI w predykcji trudnej intubacji, ze szczególnym uwzględnieniem ich skuteczności, ograniczeń oraz potencjalnych kierunków rozwoju.

2. Podstawy teoretyczne

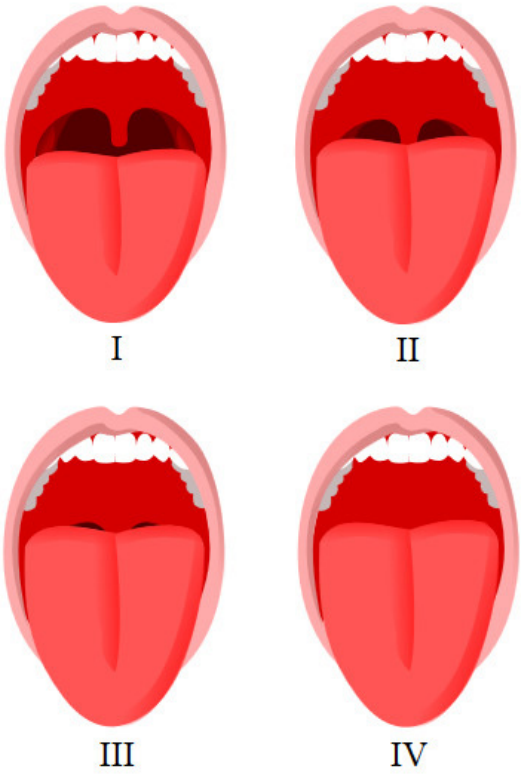
Ocena ryzyka trudnej intubacji stanowi kluczowy element postępowania anestezjologicznego, umożliwiający odpowiednie przygotowanie zespołu oraz dobór właściwej strategii zabezpieczenia dróg oddechowych.

2.1. Ocena kliniczna pacjenta (skala Mallampatiego, odległość tarczowo-bródkowa, Upper Lip Bite Test, odległość między siekaczami, ruchomość odcinka szyjnego kręgosłupa)

Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi jest klasyfikacja Mallampatiego, wprowadzona przez Seshagiri Rao Mallampati w 1985 roku. Skala ocenia względny rozmiar nasady języka w stosunku do otworu ustno-gardłowego, aby przewidzieć potencjalne trudności w drożności dróg oddechowych. Obecnie składa się z następujących stopni:

- Klasa I: Pełny widok podniebienia miękkiego, języczka i filarów migdałkowych
- Klasa II: widoczne podniebienie miękkie i języczek, filary zasłonięte
- Klasa III: widoczne podniebienie miękkie i podstawa języczka
- Klasa IV: Wizualizacja ograniczona do podniebienia twardego

Z czasem została dodana klasa 0, która opisuje widoczność nagłośni. Podczas oceny pacjent powinien siedzieć prosto, mieć szeroko otwarte usta i maksymalnie wysunięty język. Tradycyjnie badanie to wykonuje się bez fonacji. Badania wykazały, że zmodyfikowana skala Mallampatiego jest dobrym predyktorem trudnej laryngoskopii bezpośredniej i intubacji, ale słabym w przewidywaniu trudnej wentylacji maskowej. Wynika z tego, iż w połączeniu z innymi testami jest przydatna, ale sama w sobie nie jest wystarczająco dokładna. [8,10,11,12]



Rycina 1. Klasyfikacja Mallampati [10]

Pomiar odległości tarczowo-bródkowej mierzy się od wcięcia tarczowego do czubka żuchwy przy maksymalnym wyproście szyi. Jeżeli odległość ta jest mniejsza niż 7,0 cm i występują twarde tkanki bliznowate , wskazuje to na możliwość trudności w intubacji. Jedną z wad tego rozwiązania jest to, że może być ono zależne od wielkości pacjenta i różnic rasowych. Głównymi źródłami błędów pomiaru są: nadmierna tkanka tłuszczowa na bródce, pogrubiona żuchwa, nieprawidłowe użycie chrząstki pierścieniowatej zamiast chrząstki tarczowatej jako punktu orientacyjnego pomiaru, pomiar przy otwartych ustach pacjenta lub niepełnym wyciągnięciu szyi [11,13,14,15].

Istotnym elementem przedoperacyjnej oceny dróg oddechowych jest również test wysunięcia żuchwy (Upper Lip Bite Test, ULBT). Badanie polega na ocenie zdolności pacjenta do wysunięcia dolnych siekaczy ponad górną wargę. Wyróżnia się trzy klasy:

- klasa I – dolne siekacze mogą całkowicie przykryć górną wargę;
- klasa II – możliwe jest częściowe przykrycie górnej wargi;
- klasa III – pacjent nie jest w stanie dosięgnąć górnej wargi dolnymi siekaczami.

Klasa III wiąże się ze zwiększonym ryzykiem trudnej laryngoskopii i intubacji. ULBT jest testem prostym, szybkim i cechuje się stosunkowo dobrą powtarzalnością między obserwatorami. W wielu badaniach wykazywał porównywalną lub wyższą wartość predykcyjną niż klasyfikacja Mallampatiego, jednak podobnie jak inne pojedyncze testy kliniczne nie powinien być stosowany jako samodzielne narzędzie oceny ryzyka trudnej intubacji, lecz jako element wieloczynnikowej oceny dróg oddechowch [11,15,16].

Przy ocenie odległości między siekaczami dokonuje się oceny odległości pomiędzy siekaczami żuchwy i szczęki przy maksymalnym otwarciu ust. Odległość 3 palców między górnymi a dolnymi zębami w otwartych ustach pacjenta wskazuje na łatwość dostępu do dróg oddechowych przez otwór w jamie ustnej. Ułatwia to wprowadzenie laryngoskopu i pozwala na bezpośrednią obserwację głośni. Oznaką prognozującą pojawienie się niespodziewanych trudności pojawienie się niespodziewanych trudności podczas intubacji tchawicy jest odległość mniejsza niż 3 palce (czyli poniżej około 3,5 cm). Jednak ten test charakteryzuje niewielka wiarygodność diagnostyczna, co poważnie ogranicza jego przydatność kliniczną [17,18,19].

Ocenę ruchomości kręgosłupa szyjnego jest wykonywana w pozycji siedzącej. Pacjent dokonuje maksymalnego odgięcia głowy i jego ruchomość zostaje sklasyfikowana. O ograniczeniu ruchomości szyi świadczy ruch w zakresie od mniej niż

80 stopni do mniej niż 90 stopni. Poza oceną ruchomości możemy też dokonać pomiaru obwodu szyi i następnie uzyskany wynik przyporządkować do jednej z trzech kategorii

- <25 cm
- 25 - 30 cm
- >30 cm

Rozmiar szyi (obwód i długość) jest jednym z najważniejszych niezależnych predyktorów DI w operacjach tarczycy. Co dodatkowo istotne, w badaniu pacjentów których chorobą współistniejącą była otyłość, stwierdzono, że stosunek obwodu szyi do odległości tarczowo-bródkowej jest lepszą metodą przewidywania DI niż inne uznane wskaźniki [18,20,21,22].

2.2. Skale wieloparametrowe

W celu zwiększenia skuteczności oceny trudnych dróg oddechowych opracowano wieloparametrowe narzędzia predykcyjne, takie jak skala LEMON, skala Wilsona oraz wskaźnik ryzyka El-Ganzouri (EGRI).

Łączą one informacje dotyczące budowy anatomicznej pacjenta, ruchomości szyi, parametrów jamy ustnej oraz wywiadu klinicznego. W porównaniu z pojedynczymi testami wykazują wyższą wartość predykcyjną, jednak ich skuteczność pozostaje ograniczona i zależy od doświadczenia osoby oceniającej. Ponadto uwzględniają jedynie wybrane cechy pacjenta, co nie pozwala na pełne odzwierciedlenie złożoności anatomicznej i klinicznej związanej z trudną intubacją. Ograniczenia te stanowią jedną z przesłanek do rozwoju metod opartych na sztucznej inteligencji, umożliwiających analizę większej liczby zmiennych oraz identyfikację bardziej złożonych zależności [23–32].

2.3. Wprowadzenie do sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego

Pojęcie AI odnosi się do obszaru nauki i technologii zajmującego się tworzeniem systemów informatycznych zdolnych do realizacji zadań wymagających zaawansowanych procesów poznawczych, takich jak wnioskowanie, identyfikacja wzorców, uczenie się na podstawie danych oraz podejmowanie decyzji w oparciu o uprzednio zgromadzone doświadczenie. W tym ujęciu stanowi istotną różnicę w porównaniu z klasycznymi systemami eksperckimi i narzędziami opartymi na sztywnych regułach decyzyjnych, które bazują na wcześniej zdefiniowanej wiedzy i logice opracowanej przez człowieka, nie posiadając zdolności do adaptacyjnego uczenia się.[33].

Jednym z kluczowych filarów AI jest uczenie maszynowe (ang. machine learning ML), które obejmuje zestaw metod umożliwiających identyfikację zależności w danych oraz budowę modeli predykcyjnych. W jego ramach wyróżnia się trzy podstawowe podejścia: uczenie nadzorowane, nienadzorowane oraz uczenie ze wzmocnieniem.

Uczenie nadzorowane polega na trenowaniu modeli na oznakowanych zbiorach danych, w których poszczególnym obserwacjom przypisane są określone etykiety. W kontekście predykcji trudnej intubacji podejście to znajduje zastosowanie w analizie danych klinicznych oraz obrazowych, gdzie modele uczone są na podstawie wcześniej sklasyfikowanych przypadków jako „intubacja łatwa" lub „trudna". Umożliwia to prognozowanie ryzyka wystąpienia trudności w zabezpieczeniu dróg oddechowych na podstawie parametrów takich jak cechy anatomiczne, wyniki badań obrazowych czy dane pacjenta [34].

Uczenie nienadzorowane opiera się na analizie danych nieposiadających uprzednio przypisanych etykiet, co umożliwia identyfikację ukrytych struktur i wzorców. W obszarze oceny dróg oddechowych metody te mogą być wykorzystywane do grupowania pacjentów o podobnych cechach anatomicznych i klinicznych, co pozwala na identyfikację fenotypów zwiększonego ryzyka trudnej intubacji. Dodatkowo mogą wspierać wykrywanie subtelnych nieprawidłowości w badaniach obrazowych, takich jak ultrasonografia dróg oddechowych czy analizie cech twarzy [35].

Uczenie ze wzmocnieniem bazuje na mechanizmie interakcji modelu ze środowiskiem, w którym podejmowane decyzje są oceniane za pomocą systemu nagród i kar, co umożliwia optymalizację strategii działania w czasie. Podejście to może znaleźć zastosowanie w systemach wspomagania decyzji klinicznych, które sugerują optymalną strategię postępowania w zależności od indywidualnych cech pacjenta oraz zmieniającej się sytuacji klinicznej, np. wybór techniki intubacji lub sprzętu w czasie rzeczywistym [36].

Zastosowanie metod AI może w istotny sposób wspierać analizę danych obrazowych wykorzystywanych w ocenie dróg oddechowych, przyczyniając się do bardziej precyzyjnej identyfikacji czynników ryzyka trudnej intubacji. Algorytmy znajdują zastosowanie m.in. w analizie obrazów ultrasonograficznych, tomografii komputerowej czy fotografii twarzy pacjenta, umożliwiając wykrywanie subtelnych nieprawidłowości anatomicznych, ocenę struktur istotnych dla laryngoskopii oraz pomiar parametrów mogących wpływać na trudność procedury.

Istotnym elementem współczesnych rozwiązań opartych na AIjest głębokie uczenie, które zrewolucjonizowało analizę obrazów medycznych. Szczególną rolę odgrywają tutaj splotowe sieci neuronowe (ang. Convolutional Neural Networks

CNN), zaprojektowane w sposób inspirowany mechanizmami przetwarzania bodźców wzrokowych przez ludzki mózg. Struktura tych modeli opiera się na wykonywaniu złożonych operacji przekształcania danych wejściowych, umożliwiając automatyczne wydobywanie istotnych cech z obrazów. Modele te osiągają wysoką skuteczność predykcyjną oraz pozwalają na ciągłe doskonalenie dokładności prognoz wraz ze wzrostem dostępnych danych [37].

3. Zastosowanie AI w predykcji trudnej intubacji

Dynamiczny rozwój metod AI w ostatnich latach istotnie poszerzył możliwości predykcji trudnej intubacji. W przeciwieństwie do klasycznych skal klinicznych, opartych na ograniczonej liczbie parametrów i zwykle cechujących się umiarkowaną skutecznością, modele AI umożliwiają integrację różnorodnych danych oraz identyfikację bardziej złożonych zależności.

3.1. Zastosowanie AI w identyfikacji trudnych dróg oddechowych za pomocą tomografii komputerowej

Tomografia komputerowa (ang. computed tomography CT) dostarcza wysokorozdzielczych, trójwymiarowych danych obrazowych, które umożliwiają szczegółową ocenę struktur anatomicznych istotnych z punktu widzenia intubacji, takich jak język, podniebienie miękkie, nagłośnia, krtań oraz przestrzenie okołogłośniowe. Objętość dróg oddechowych odzwierciedla obszar uzyskany w przekroju poprzecznym od podniebienia twardego do kości gnykowej. Z kolei długość dróg oddechowych możemy określić poprzez dokonanie pomiaru odległości w pionie między podniebieniem twardym, a kością gnykową w płaszczyźnie strzałkowej pośrodkowej [38]. W badaniu Han i wsp. został opracowany trójwymiarowy model rekonstrukcji trudnych dróg oddechowych [39]. Celem tego szybkiego prototypowania jest wytworzenie modelu 3D w oparciu o dane lub obrazy projektowania wspomaganego komputerowo (ang. computer aided design CAD), które precyzyjnie przedstawiają szczegóły anatomiczne [40]. Zastosowanie tego rozwiązania do oceny dróg oddechowych ma następujące korzyści: lepsze ukazanie struktur anatomicznych oraz ich relacji z otaczającymi tkankami, poprawę w zrozumieniu morfologii, poprawę oceny czynników ryzyka, lepsze dostosowanie planu i większe możliwości w uzyskaniu dokładności manualnej. Wszystkie te aspekty przekładają się na skrócenie czasu intubacji i zmniejszenie liczby możliwych urazów podczas tego procesu u pacjentów [39].

CT umożliwia także identyfikację nieprawidłowości strukturalnych dróg oddechowych, takich jak rozstrzenie oskrzeli (poszerzenie dróg oddechowych) oraz grubości ścian dróg oddechowych, które mogą wpływać na drożność i podatność dróg oddechowych na zapadanie się podczas manipulacji intubacyjnych. Średnica dróg oddechowych, grubość ścian i zwężenie to parametry pomocne w ilościowej ocenie dróg oddechowych w tomografii komputerowej [38]. Szczególnie końcowo-wdechowa tomografia komputerowa osiąga najwyższą czułość w wykrywaniu strukturalnej choroby dróg oddechowych, co potwierdza badanie Kuo i wsp. [41] Może to mieć bezpośrednie przełożenie na planowanie postępowania anestezjologicznego i przygotowanie do potencjalnie trudnej intubacji. W artykule Garcia-Uceda i wsp. przedstawiono w pełni automatyczną i zoptymalizowaną od początku do końca metodę segmentacji dróg oddechowych z użyciem tomografii komputerowej klatki piersiowej, opartą na architekturze U-Net. [42].

Wyniki wybranych badań sugerują, że modele wykorzystujące dane z tomografii komputerowej mogą osiągać wysoką skuteczność predykcyjną i w niektórych analizach uzyskiwać lepsze wyniki niż tradycyjne metody oceny dróg oddechowych. Należy jednak podkreślić, że większość dostępnych badań przeprowadzono na stosunkowo ograniczonych populacjach, a modele wymagają dalszej walidacji zewnętrznej oraz oceny w badaniach prospektywnych przed ich rutynowym wdrożeniem do praktyki klinicznej [38,41,42,43].

3.2. Zastosowanie AI w identyfikacji trudnych dróg oddechowych przy użyciu obrazowania rentgenowskiego

Obrazowanie rentgenowskie, mimo niższej rozdzielczości w porównaniu z tomografią komputerową, pozostaje szeroko dostępne, szybkie i relatywnie tanie, co czyni je atrakcyjnym narzędziem w codziennej praktyce klinicznej. Integracja danych radiologicznych z algorytmami sztucznej inteligencji umożliwia wydobycie dodatkowych informacji diagnostycznych, które mogą nie być oczywiste w standardowej ocenie wizualnej. W oparciu o to badanie opracowano kilka modeli uczenia maszynowego i DL, które zostały zweryfikowane pod kątem przewidywania trudnych dróg oddechowych [38,44].

Zdjęcia rentgenowskie wspomagają cenę dróg oddechowych w kontekście predykcji trudnej intubacji, umożliwiając analizę zarówno struktur kostnych, jak i – w pewnym zakresie – tkanek miękkich. Dzięki temu możliwa jest identyfikacja patologii mogących wpływać na drożność dróg oddechowych, takich jak zmiany rozrostowe, ropnie, urazy, zapalenie nagłośni, zwężenia czy ucisk tchawicy, a także

zmiany zwyrodnieniowe w obrębie odcinka szyjnego kręgosłupa. Informacje te mają istotne znaczenie w planowaniu postępowania anestezjologicznego i ocenie potencjalnych trudności podczas intubacji. Współczesne modele sztucznej inteligencji wykorzystujące dane z obrazów rentgenowskich uwzględniają szereg ilościowych parametrów anatomicznych, które mogą być automatycznie wyznaczane na podstawie analizy obrazu. Do najczęściej analizowanych należą m.in. odległości pomiędzy wybranymi punktami anatomicznymi oraz zakres wyprostu odcinka szyjnego kręgosłupa. Przykładowo, istotnym wskaźnikiem może być odległość pomiędzy strukturami żuchwy a kręgosłupem szyjnym, a także kąt wyprostu szyi, których wartości graniczne mogą korelować ze zwiększonym ryzykiem trudnej intubacji. Pomiary te są wykonywane na podstawie precyzyjnie zdefiniowanych punktów referencyjnych, takich jak przednio-dolna krawędź górnego siekacza czy przednie powierzchnie trzonów kręgów szyjnych, co umożliwia ich standaryzację i wykorzystanie w modelach predykcyjnych [38,45]

Obrazowanie rentgenowskie pozostaje również standardowym narzędziem wykorzystywanym do oceny prawidłowego położenia rurki intubacyjnej po jej wprowadzeniu. Szacuje się, że nieprawidłowa lokalizacja rurki występuje u około 3–14% pacjentów, co podkreśla znaczenie dokładnej weryfikacji jej położenia. W praktyce klinicznej najczęściej wykonuje się zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej, jednak metoda ta może być obarczona ograniczeniami wynikającymi z dwuwymiarowego odwzorowania struktur oraz nakładania się elementów anatomicznych, co utrudnia jednoznaczną ocenę położenia końcówki rurki względem punktów referencyjnych. W odpowiedzi na te ograniczenia w ostatnich latach rozwinięto metody komputerowego wspomagania diagnostyki (CAD) oraz algorytmy głębokiego uczenia, w szczególności splotowe sieci neuronowe, które umożliwiają automatyczną analizę obrazów radiologicznych. W badaniach wykazano, że modele oparte na architekturze CNN są w stanie z wysoką dokładnością identyfikować położenie rurki intubacyjnej, osiągając bardzo wysokie wartości pola pod krzywą ROC (AUC), sięgające nawet 0,99 w optymalnych warunkach, choć skuteczność ta może ulegać obniżeniu w bardziej wymagających zbiorach danych. W niektórych podejściach klasyfikowano obrazy radiologiczne w zależności od odległości końcówki rurki od struktur krtaniowych, co pozwalało na bardziej szczegółową ocenę jej lokalizacji [38,46,47,48]. Alternatywne strategie obejmują zastosowanie modeli uczenia maszynowego umożliwiających jednoczesną lokalizację rurki intubacyjnej oraz struktur anatomicznych, takich jak krtań, a następnie ilościowy pomiar odległości pomiędzy nimi. Podejście to ma istotne znaczenie praktyczne, gdyż pozwala nie tylko na identyfikację nieprawidłowego położenia, ale również na określenie kierunku

i zakresu korekty, wyrażonego w centymetrach. Rozwijane są także modele oparte na zaawansowanych technikach detekcji obiektów, takich jak Mask R-CNN, które umożliwiają automatyczne wykrywanie zarówno rurki intubacyjnej, jak i punktów referencyjnych na obrazach uzyskiwanych nawet przy użyciu przenośnych aparatów rentgenowskich [38,48,49,50]

3.3. Zastosowanie AI do identyfikacji trudnych dróg oddechowych przy użyciu MRI

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, magnetic resonance imaging) jest nieinwazyjną metodą służącą do uzyskania obrazów wnętrza obiektów, co umożliwia uzyskanie wielopłaszczyznowych danych pozwalających na precyzyjne odwzorowanie anatomii poszczególnych struktur. Należy jednak podkreślić, że MRI wiąże się z pewnymi ograniczeniami technicznymi, takimi jak stosunkowo niski stosunek sygnału do szumu, co może wydłużać czas akwizycji danych, a także wysokie koszty oraz ograniczona dostępność w warunkach klinicznych. Mimo to metoda ta pozostaje szczególnie przydatna w ocenie wpływu struktur tkanek miękkich na potencjalne trudności w intubacji. Wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji, zwłaszcza w zakresie rozpoznawania obrazów, umożliwia zaawansowaną analizę danych uzyskanych z badań MRI szyi i górnych dróg oddechowych. Modele te mogą być trenowane w celu identyfikacji cech anatomicznych sprzyjających trudnej intubacji, takich jak nieprawidłowa budowa podniebienia, zwężenie części ustno-gardłowej czy skrócenie odcinka szyjnego. Wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji, zwłaszcza w zakresie rozpoznawania obrazów, umożliwia zaawansowaną analizę danych uzyskanych z badań MRI szyi i górnych dróg oddechowych. Modele te mogą być trenowane w celu identyfikacji cech anatomicznych sprzyjających trudnej intubacji, takich jak nieprawidłowa budowa podniebienia, zwężenie części ustno-gardłowej czy skrócenie odcinka szyjnego [9,38,51]. Dzięki zdolności do przetwarzania dużych zbiorów danych i wykrywania subtelnych zależności przestrzennych, systemy AI pozwalają na bardziej obiektywną i szczegółową ocenę niż tradycyjne metody oparte na wizualnej interpretacji obrazów, o czym stwierdza między innymi badanie Münster i wsp. w odniesieniu do korelacji między trudną laryngoskopią, a anatomicznym położeniem strun głosowych [52,53].

4. AI w analizie obrazów twarzy trudnych dróg oddechowych

W ostatnich latach dynamicznie rozwijają się modele predykcyjne oparte na analizie cech morfologicznych twarzy, wykorzystujące algorytmy sztucznej inteligencji do oceny ryzyka trudnej intubacji. W jednym z badań opracowano w pełni zautomatyzowany system analizy obrazów twarzy, oparty na danych pochodzących od kilkuset pacjentów rejestrowanych w różnych pozycjach, takich jak maksymalne otwarcie ust, wysunięcie języka, uniesienie wzroku czy rotacja głowy. Podejście to umożliwiło identyfikację charakterystycznych cech anatomicznych związanych z trudnymi drogami oddechowymi, osiągając umiarkowaną skuteczność predykcyjną wyrażoną wartością AUC na poziomie około 0,81 [38,54].

Kolejne badania koncentrowały się na zastosowaniu metod głębokiego uczenia do analizy obrazów twarzy w projekcji czołowej. W jednym z takich podejść wykorzystano rozbudowaną bazę zdjęć do wytrenowania wielu wyspecjalizowanych splotowych sieci neuronowych, analizujących odrębne regiony twarzy. Uzyskany model predykcyjny charakteryzował się AUC na poziomie około 0,71, przy stosunkowo wysokiej czułości, lecz ograniczonej swoistości. Choć wyniki te wskazują na wczesny etap rozwoju tej technologii, podkreślają jednocześnie potencjał wykorzystania dużych zbiorów danych obrazowych w doskonaleniu modeli predykcyjnych [38,55].

Bardziej złożone podejście do predykcji trudnej intubacji przedstawiono w badaniach łączących analizę danych obrazowych z szerokim zakresem informacji klinicznych pacjentów. W jednym z takich badań przeprowadzono analizę obejmującą ponad 200 osób, u których wykonano standaryzowane fotografie twarzy w licznych projekcjach, odzwierciedlających różne ustawienia głowy i żuchwy. Zgromadzony materiał obrazowy został zestawiony z danymi klinicznymi, obejmującymi m.in. wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, choroby współistniejące oraz klasyczne parametry oceny dróg oddechowych, takie jak wynik w skali Mallampatiego, test wysunięcia żuchwy (upper lip bite test), zakres ruchomości odcinka szyjnego czy odległość tarczowo-bródkowa. Na tej podstawie opracowano modele głębokiego uczenia, wykorzystujące architektury splotowych sieci neuronowych do klasyfikacji pacjentów pod kątem ryzyka trudnej intubacji, definiowanej m.in. w oparciu o stopień wizualizacji struktur krtani według skali Cormacka-Lehane'a. Istotnym elementem tego podejścia było połączenie cech wyekstrahowanych z obrazów twarzy z danymi klinicznymi, co umożliwiło stworzenie modelu o charakterze wielowymiarowym. Uzyskane wyniki wskazały na wysoką skuteczność predykcyjną, z wartościami AUC przekraczającymi 0,86, przy jednoczesnym zachowaniu zrównoważonej czułości i swoistości oraz dokładności przekraczającej 80%. Warto podkreślić, że szczególnie użyteczne

okazały się obrazy wykonywane w pozycji leżącej, przy neutralnym ustawieniu głowy i zamkniętych ustach, które umożliwiały dokładniejszą ocenę konturów szyi oraz relacji anatomicznych w obrębie dolnej części twarzy i szyi. Autorzy badania zwrócili uwagę, że analiza tych struktur może odzwierciedlać rzeczywiste warunki panujące podczas intubacji, co zwiększa praktyczną wartość modelu. Jednocześnie podkreślono, że integracja danych obrazowych i klinicznych znacząco poprawia zdolność modeli do identyfikacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, w porównaniu z podejściami opartymi wyłącznie na pojedynczych parametrach. Wyniki te wskazują, że wielomodalne modele oparte na sztucznej inteligencji mogą stanowić istotne narzędzie wspierające ocenę dróg oddechowych, szczególnie w kontekście dążenia do bardziej spersonalizowanej i precyzyjnej medycyny okołooperacyjnej [9,38].

Modele oparte na analizie obrazów twarzy mają istotny potencjał praktyczny, szczególnie w kontekście przedoperacyjnej oceny pacjenta, gdzie mogą stanowić szybkie i nieinwazyjne narzędzie wspomagające decyzje kliniczne. Ich ograniczeniem pozostaje jednak konieczność pozyskiwania wielu zdjęć w różnych projekcjach, co może utrudniać ich rutynowe zastosowanie. W odpowiedzi na te wyzwania podejmowane są próby integracji algorytmów sztucznej inteligencji z technologiami mobilnymi [38,56].

5. Zastosowanie AI w procesie intubacji trudnych dróg oddechowych

Zastosowanie AI w intubacji trudnych dróg oddechowych stanowi istotny krok w kierunku transformacji klasycznych technik anestezjologicznych w kierunku systemów wspomaganych cyfrowo i półautonomicznych. Współczesne rozwiązania AI nie ograniczają się już wyłącznie do etapu predykcji trudnej intubacji, lecz coraz częściej obejmują również wsparcie decyzji klinicznych w czasie rzeczywistym, optymalizację wyboru techniki oraz analizę przebiegu samej procedury. Modele oparte na uczeniu maszynowym i głębokim uczeniu, integrujące dane obrazowe, parametry fizjologiczne oraz informacje kliniczne, umożliwiają tworzenie systemów wspomagania decyzji, które mogą sugerować najbardziej odpowiednią strategię postępowania w zależności od indywidualnych cech pacjenta oraz dynamicznie zmieniającej się sytuacji klinicznej [38,57].

Szczególne znaczenie zyskują systemy wykorzystujące analizę obrazu w czasie rzeczywistym, zintegrowane z wideolaryngoskopami lub innymi urządzeniami do wizualizacji dróg oddechowych. Algorytmy deep learning są zdolne do automatycznej identyfikacji struktur anatomicznych, takich jak nagłośnia czy wejście do krtani, oraz do oceny jakości wizualizacji pola operacyjnego. Pozwala to nie tylko na

wspomaganie operatora podczas intubacji, ale również na ograniczenie liczby nieudanych prób oraz skrócenie czasu procedury, co ma kluczowe znaczenie w sytuacjach nagłych. W badaniach wykazano, że zastosowanie AI w analizie obrazu może poprawiać skuteczność intubacji oraz zmniejszać ryzyko powikłań wynikających z wielokrotnych prób [57].

Kolejnym istotnym kierunkiem rozwoju jest wykorzystanie sztucznej inteligencji w ocenie jakości i przebiegu procedury intubacji. Modele analizujące nagrania wideo z zabiegów pozwalają na obiektywną ocenę umiejętności operatora, identyfikację błędów technicznych oraz standaryzację procesu szkolenia. Takie podejście eliminuje subiektywność tradycyjnej oceny eksperckiej i umożliwia tworzenie systemów treningowych opartych na danych, które mogą znacząco poprawić jakość kształcenia w anestezjologii i medycynie ratunkowej. Wykorzystanie AI w tym obszarze ma szczególne znaczenie w kontekście symulacji medycznych oraz szkolenia młodych lekarzy, gdzie możliwe jest dostarczanie natychmiastowej informacji zwrotnej [38].

Pomimo wysokiej skuteczności wielu modeli opartych na głębokim uczeniu, ich zastosowanie w praktyce klinicznej napotyka istotne ograniczenia związane z interpretowalnością podejmowanych decyzji. W szczególności złożone architektury sieci neuronowych często funkcjonują jako tzw. „czarne skrzynki" (black box), w których trudno jednoznacznie określić, które cechy obrazu lub parametry kliniczne miały decydujący wpływ na końcową klasyfikację ryzyka. Problem ten ma szczególne znaczenie w medycynie, gdzie decyzje diagnostyczne i terapeutyczne wiążą się z odpowiedzialnością kliniczną oraz wymogami regulacyjnymi i prawnymi. Z tego względu coraz większą uwagę poświęca się rozwojowi metod wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (Explainable AI, XAI), które mają umożliwić lepsze zrozumienie działania modeli oraz zwiększyć zaufanie użytkowników do generowanych rekomendacji [58,59].

W literaturze podkreśla się również potencjał integracji sztucznej inteligencji z nowoczesnymi urządzeniami medycznymi, co może prowadzić do powstania tzw. „inteligentnych systemów intubacyjnych". Systemy te mogą łączyć dane z różnych źródeł – w tym obrazowanie, parametry życiowe oraz historię medyczną pacjenta – w celu wspomagania decyzji w czasie rzeczywistym, a w przyszłości nawet częściowej automatyzacji procedury. Pomimo obiecujących wyników, wdrożenie tych technologii wiąże się z istotnymi wyzwaniami, takimi jak konieczność zapewnienia wysokiej jakości danych, walidacji klinicznej, interoperacyjności systemów oraz rozwiązania problemów związanych z odpowiedzialnością i interpretowalnością modeli [57,60].

6. Wyzwania, ograniczenia i przyszłość AI w predykcji trudnej intubacji

6.1. Ograniczenia danych i ich jakości

Jednym z kluczowych wyzwań w rozwoju systemów sztucznej inteligencji przeznaczonych do predykcji trudnej intubacji jest dostęp do wysokiej jakości, reprezentatywnych oraz odpowiednio opisanych zbiorów danych klinicznych i obrazowych. Trudna intubacja stanowi zjawisko heterogenne, obejmujące pacjentów o różnorodnej anatomii dróg oddechowych, chorobach współistniejących oraz odmiennych cechach demograficznych. Część przypadków występuje stosunkowo często i jest dobrze reprezentowana w dostępnych bazach danych, jednak wiele scenariuszy klinicznych ma charakter rzadki i wiąże się z nietypowymi wariantami anatomicznymi, co ogranicza możliwość ich ujęcia w procesie uczenia modeli.

W praktyce dane dotyczące oceny dróg oddechowych są często rozproszone pomiędzy różnymi ośrodkami medycznymi, oddziałami anestezjologii oraz systemami informatycznymi szpitali. Brak centralizacji oraz jednolitych standardów dokumentacji prowadzi do fragmentaryczności informacji, co utrudnia tworzenie spójnych i dużych zbiorów treningowych. Dodatkowym problemem jest stosowanie różnych protokołów oceny klinicznej trudnych dróg oddechowych, odmiennych formatów zapisu danych, a także różnic w interpretacji tych samych parametrów klinicznych przez personel medyczny. Szczególne znaczenie mają dane obrazowe, takie jak zdjęcia twarzy, ultrasonografia czy tomografia komputerowa, które wymagają standaryzacji zarówno pod względem akwizycji, jak i opisu cech anatomicznych. [34,61,62,63,64].

6.2. Aspekty etyczne i prawne

W kontekście regulacyjnym systemy sztucznej inteligencji wykorzystywane w medycynie, w tym w ocenie i predykcji trudnych dróg oddechowych, są klasyfikowane jako rozwiązania wysokiego ryzyka zgodnie z przepisami Unii Europejskiej dotyczącymi AI. Oznacza to konieczność spełnienia rygorystycznych wymagań w zakresie bezpieczeństwa, niezawodności oraz nadzoru nad ich działaniem. W praktyce systemy te muszą być zgodne nie tylko z regulacjami dotyczącymi sztucznej inteligencji, ale również z przepisami dotyczącymi wyrobów medycznych, które obejmują wymagania związane z walidacją kliniczną, oceną ryzyka, kontrolą jakości oraz monitorowaniem działania systemów po ich wdrożeniu.

Dodatkowym wyzwaniem jest konieczność oceny potencjalnych błędów systematycznych oraz uprzedzeń (bias), które mogą wynikać z niepełnej reprezentacji

populacji w danych treningowych. W przypadku predykcji trudnej intubacji może to prowadzić do obniżenia skuteczności modeli w określonych grupach pacjentów, na przykład w zależności od wieku, płci, masy ciała czy cech anatomicznych związanych z pochodzeniem populacyjnym. Z tego względu istotne jest prowadzenie systematycznych analiz fairness oraz zapewnienie równoważnej skuteczności modeli w różnych grupach klinicznych [65,66,67,68,69].

6.3. Integracja z procesem klinicznym i akceptacja użytkowników

Warunkiem skutecznego wdrożenia systemów sztucznej inteligencji w predykcji trudnej intubacji jest ich pełna integracja z istniejącą infrastrukturą szpitalną oraz procesami klinicznymi. W praktyce oznacza to konieczność kompatybilności z systemami elektronicznej dokumentacji medycznej, urządzeniami diagnostycznymi oraz standardami postępowania anestezjologicznego. Systemy te powinny wspierać lekarzy w podejmowaniu decyzji, a nie zastępować ich kompetencji klinicznych, szczególnie w sytuacjach wymagających wieloczynnikowej oceny pacjenta.

Istotnym czynnikiem warunkującym skuteczność wdrożenia jest również poziom akceptacji technologii przez personel medyczny. Badania wskazują, że lekarze wykazują większą gotowość do korzystania z systemów AI, które oferują możliwość weryfikacji wyników, przejrzystość działania oraz integrację z dotychczasowymi narzędziami pracy. W przypadku predykcji trudnej intubacji sztuczna inteligencja powinna być zatem traktowana jako narzędzie wspomagające proces decyzyjny, zwiększające bezpieczeństwo pacjenta, jednak nie zastępujące doświadczenia i oceny klinicznej anestezjologa [66,70,71,72]

7. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, predykcja trudnej intubacji pozostaje jednym z kluczowych wyzwań współczesnej anestezjologii ze względu na jej bezpośredni wpływ na bezpieczeństwo pacjenta oraz ryzyko wystąpienia poważnych powikłań okołooperacyjnych. Pomimo szerokiego zastosowania klasycznych metod oceny dróg oddechowych, takich jak klasyfikacja Mallampatiego, test wysunięcia żuchwy (ULBT) czy wieloparametrowe skale ryzyka, ich wartość predykcyjna pozostaje ograniczona, a uzyskiwane wyniki są często zależne od doświadczenia osoby przeprowadzającej badanie [38,53].

Dynamiczny rozwój metod sztucznej inteligencji, w szczególności uczenia maszynowego i głębokiego uczenia, stworzył nowe możliwości w zakresie oceny ryzyka trudnej intubacji. Algorytmy AI umożliwiają integrację różnorodnych źródeł danych,

obejmujących informacje kliniczne, dane demograficzne, wyniki badań obrazowych oraz analizę cech morfologicznych twarzy. Dostępne badania wskazują, że modele te mogą osiągać wysoką skuteczność predykcyjną, zwłaszcza w podejściach wielomodalnych, jednak uzyskiwane wyniki pozostają zróżnicowane i wymagają dalszego potwierdzenia w niezależnych populacjach pacjentów. Szczególnie obiecujące wydają się rozwiązania wykorzystujące zaawansowaną analizę obrazów medycznych oraz techniki deep learning, które pozwalają na automatyczną ekstrakcję cech trudnych do uchwycenia podczas standardowej oceny klinicznej. Potencjalne zastosowania AI obejmują nie tylko identyfikację pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem trudnej intubacji, lecz również wspomaganie decyzji klinicznych w czasie rzeczywistym, ocenę jakości wykonywanych procedur oraz wsparcie procesu szkolenia personelu medycznego [33,35].

Jednocześnie należy podkreślić, że sztuczna inteligencja nie jest obecnie standardem postępowania klinicznego w ocenie trudnych dróg oddechowych. Istotnymi ograniczeniami pozostają między innymi niewielkie liczebności wielu badanych kohort, brak standaryzacji danych, ograniczona liczba badań prospektywnych, niedostateczna walidacja zewnętrzna modeli oraz problemy związane z interpretowalnością algorytmów głębokiego uczenia. Dodatkowo wdrożenie tych technologii wymaga uwzględnienia aspektów etycznych, prawnych i organizacyjnych oraz zapewnienia ich integracji z obowiązującymi standardami praktyki anestezjologicznej [62,72].

Nowe technologie stanowią perspektywiczne narzędzie wspomagające predykcję trudnej intubacji i mogą w przyszłości przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa pacjentów oraz zwiększenia skuteczności planowania postępowania w zakresie zabezpieczania dróg oddechowych. Jednak przed ich rutynowym wdrożeniem do praktyki klinicznej konieczne jest jednak przeprowadzenie wieloośrodkowych badań prospektywnych, niezależnej walidacji opracowanych modeli oraz opracowanie przejrzystych zasad ich wykorzystania w codziennej pracy anestezjologów.

Referencje

[1] Driver BE, Mosier JM, Brown CA 3rd. The Importance of the Intubation Process for the Safety of Emergency Airway Management. Acad Emerg Med. 2020;27(12):1362-1365. doi:10.1111/acem.14041

[2] Rachubińska, Kamila & Sowińska, Kamila & Mędrzycka-Dąbrowska, Wioletta Anna. (2024). Zalecenia w sprawie organizacji i standaryzacji wózka do trudnych dróg oddechowych. Pielęgniarstwo w Anestezjologii i Intensywnej Opiece. 10. 79-88. 10.15374/PwAiIO2024015.

[3] Walas W, Aleksandrowicz D, Borszewska-Kornacka M, et al. Unanticipated difficult airway management in children — the consensus statement of the Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care Section and the Airway Management Section of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and the Polish Society of Neonatology. Anestezjologia Intensywna Terapia. 2017:346-360.

[4] Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, et al. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. Anaesthesia. 2015;70(11):1286-1306. doi:10.1111/anae.13260

[5] McKechnie A, Iliff HA, Black R, et al. Airway management in patients living with obesity: best practice recommendations from the Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia: Endorsed by the All Wales Airway Group, Scottish Airway Group and Difficult Airway Society. Anaesthesia. 2025;80(9):1103-1114. doi:10.1111/anae.16647

[6] Saracoglu A, Vegesna ARR, Abdallah BM, et al. Risk Factors of Difficult Intubation in Patients with Severe Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Retrospective Cohort Study. Obes Surg. 2025;35(3):799-807. doi:10.1007/s11695-025-07763-2

[7] Li K, Han X, Chen X, Li Z. Analysis of Risk Factors of Potentially Difficult Endotracheal Intubation: A Retrospective Observational Study of 154 Patients with Scoliosis at a Single Center in China. Med Sci Monit. 2022;28:e937965. Published 2022 Dec 30. doi:10.12659/MSM.937965

[8] Lee A, Fan LT, Gin T, Karmakar MK, Ngan Kee WD. A systematic review (meta-analysis) of the accuracy of the Mallampati tests to predict the difficult airway. Anesth Analg. 2006;102(6):1867-1878. doi:10.1213/01.ane.0000217211.12232.55

[9] Hayasaka T, Kawano K, Kurihara K, Suzuki H, Nakane M, Kawamae K. Creation of an artificial intelligence model for intubation difficulty classification by deep learning (convolutional neural network) using face images: an observational study. J Intensive Care. 2021;9(1):38. Published 2021 May 6. doi:10.1186/s40560-021-00551-x

[10] Jackson JS, Rondeau B. Mallampati Score. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 7, 2025.

[11] Roth D, Pace NL, Lee A, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD008874. Published 2018 May 15. doi:10.1002/14651858.CD008874.pub2

[12] Lundstrøm LH, Vester-Andersen M, Møller AM, et al. Poor prognostic value of the modified Mallampati score: a meta-analysis involving 177 088 patients. Br J Anaesth. 2011;107(5):659-667. doi:10.1093/bja/aer292

[13] Baker PA, Depuydt A, Thompson JM. Thyromental distance measurement--fingers don'trule.Anaesthesia.2009;64(8):878-882.doi:10.1111/j.1365-2044.2009.05985.x

[14] Pradeep S, Bhar Kundu S, Nivetha C. Evaluation of neck-circumference- thyromental-distance ratio as a predictor of difficult intubation: A prospective, observational study. Indian J Anaesth. 2023;67(5):445-451. doi:10.4103/ija.ija_631_22

[15] Sitot M, Amare W, Aregawi A. Predictive values of the modified Mallampati test, upper lip bite test, thyromental distance and ratio of height to thyromental distance to predict difficult laryngoscopy in pediatric elective surgical patients 5-12 years old at selected Addis Ababa governmental hospitals, Ethiopia: a multicenter cross-sectional study. BMC Anesthesiol. 2022;22(1):364. Published 2022 Nov 28. doi:10.1186/s12871-022-01901-4

[16] Khan ZH, Kashfi A, Ebrahimkhani E. A comparison of the upper lip bite test (a simple new technique) with modified Mallampati classification in predicting difficulty in endotracheal intubation: a prospective blinded study. Anesth Analg. 2003;96(2):. doi:10.1097/00000539-200302000-00053

[17] Hendrix JM, Patel R, Friede R. 3-3-2 Rule. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 17, 2023.

[18] Andruszkiewicz P, Zawadka M, Serwin A, Powęska P, Kowalik I. Ocena wiarygodności testów identyfikujących trudności podczas intubowania tchawicy. Anestezjologia i Ratownictwo. 2017;11:264-272.

[19] Rao KVN, Dhatchinamoorthi D, Nandhakumar A, Selvarajan N, Akula HR, Thiruvenkatarajan V. Validity of thyromental height test as a predictor of difficult laryngoscopy: A prospective evaluation comparing modified Mallampati score, interincisor gap, thyromental distance, neck circumference, and neck extension. Indian J Anaesth. 2018;62(8):603-608. doi:10.4103/ija.IJA_162_18

[20] De Cassai A, Papaccio F, Betteto G, Schiavolin C, Iacobone M, Carron M. Prediction of difficult tracheal intubations in thyroid surgery. Predictive value of neck circumference to thyromental distance ratio. PLoS One. 2019;14(2):e0212976. Published 2019 Feb 27. doi:10.1371/journal.pone.0212976

[21] Kim WH, Ahn HJ, Lee CJ, et al. Neck circumference to thyromental distance ratio: a new predictor of difficult intubation in obese patients. Br J Anaesth. 2011;106(5):743-748. doi:10.1093/bja/aer024

[22] De Cassai A, Boscolo A, Rose K, Carron M, Navalesi P. Predictive parameters of difficult intubation in thyroid surgery: a meta-analysis. Minerva Anestesiol. 2020;86(3):317-326. doi:10.23736/S0375-9393.19.14127-2

[23] Ji SM, Moon EJ, Kim TJ, Yi JW, Seo H, Lee BJ. Correlation between modified LEMON score and intubation difficulty in adult trauma patients undergoing emergency surgery. World J Emerg Surg. 2018;13:33. Published 2018 Jul 24. doi:10.1186/s13017-018-0195-0

[24] Derakhshan P, Nikoubakht N, Alimian M, Mohammadi S. Relationship Between Airway Examination with LEMON Criteria and Difficulty of Tracheal Intubation with IDS Criteria. Anesth Pain Med. 2024;13(6):e142921. Published 2024 Jan 16. doi:10.5812/aapm-142921

[25] Sotoodehnia M, Abbasi N, Bahri RA, Abdollahi A, Baratloo A. Accuracy of airway ultrasound parameters to predict difficult airway using the LEMON criteria as a reference: A cross-sectional diagnostic accuracy study. Turk J Emerg Med. 2023;23(1):38-43. Published 2023 Jan 2. doi:10.4103/2452-2473.366484

[26] Reed MJ, Dunn MJ, McKeown DW. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department?. Emerg Med J. 2005;22(2):99-102. doi:10.1136/emj.2003.008771

[27] Siddiqui KM, Hameed F, Ali MA. Diagnostic Accuracy of Combined Mallampati and Wilson Score to Predict Difficult Intubation in Obese Patients: A Descriptive Cross-sectional Study. Anesth Pain Med. 2022;11(6):e118626. Published 2022 Jan 31. doi:10.5812/aapm.118626

[28] Vidhya S, Sharma B, Swain BP, Singh UK. Comparison of sensitivity, specificity, and accuracy of Wilson's score and intubation prediction score for prediction of difficult airway in an eastern Indian population-A prospective single-blind study. J Family Med Prim Care. 2020;9(3):1436-1441. Published 2020 Mar 26. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1068_19

[29] Gupta R, Gupta N, Kumar V, et al. El-Ganzouri multivariate risk index based airway management in head and neck cancer patients: A retrospective analysis of 1000 patients in a tertiary care center. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2022;38(1):97-103. doi:10.4103/joacp.JOACP_176_20

[30] Baby AE, D'souza MC, Krishnakumar M, Kavalakkatt DD. Evaluating the predictive efficacy of the El-Ganzouri risk index for difficult laryngoscopy and intubation with King Vision™ video laryngoscope: A prospective cohort study. Indian J Anaesth. 2024;68(11):1003-1009. doi:10.4103/ija.ija_474_24

[31] Karimbanakkal F, Rajesh MC, Bau SH. Comparison between El-Ganzouri risk index and sonologically measured skin-to-epiglottis distance for predicting difficult laryngoscopy: A prospective observational study. Indian J Anaesth. 2025;69(4):380-385. doi:10.4103/ija.ija_896_24

[32] Cortellazzi P, Minati L, Falcone C, Lamperti M, Caldiroli D. Predictive value of the El-Ganzouri multivariate risk index for difficult tracheal intubation: a comparison of Glidescope videolaryngoscopy and conventional Macintosh laryngoscopy. Br J Anaesth. 2007;99(6):906-911. doi:10.1093/bja/aem297

[33] Koski E, Murphy J. AI in Healthcare. Stud Health Technol Inform. 2021;284:295-299. doi:10.3233/SHTI210726

[34] 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. doi:10.1093/bib/bbx044

[35] Chan HP, Samala RK, Hadjiiski LM, Zhou C. Deep Learning in Medical Image Analysis. Adv Exp Med Biol. 2020;1213:3-21. doi:10.1007/978-3-030-33128-3_1

[36] Coronato A, Naeem M, De Pietro G, Paragliola G. Reinforcement learning for intelligent healthcare applications: A survey. Artif Intell Med. 2020;109:101964. doi:10.1016/j.artmed.2020.101964

[37] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539

[38] De Rosa S, Bignami E, Bellini V, Battaglini D. The Future of Artificial Intelligence Using Images and Clinical Assessment for Difficult Airway Management. Anesth Analg. 2025;140(2):317-325. doi:10.1213/ANE.0000000000006969

[39] Han B, Liu Y, Zhang X, Wang J. Three-dimensional printing as an aid to airway evaluation after tracheotomy in a patient with laryngeal carcinoma. BMC Anesthesiol. 2016;16:6. Published 2016 Jan 19. doi:10.1186/s12871-015-0170-1

[40] Chae MP, Lin F, Spychal RT, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. 3D-printed haptic „reverse" models for preoperative planning in soft tissue reconstruction: a case report. Microsurgery. 2015;35(2):148-153. doi:10.1002/micr.22293

[41] Garcia-Uceda A, Selvan R, Saghir Z, Tiddens HAWM, de Bruijne M. Automatic airway segmentation from computed tomography using robust and efficient 3-D convolutional neural networks. Sci Rep. 2021;11(1):16001. Published 2021 Aug 6. doi:10.1038/s41598-021-95364-1

[42] Grimes D, MacLeod I, Taylor T, O'Connor M, Sidebottom A. Computed tomography as an aid to planning intubation in the difficult airway. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016;54(1):80-82. doi:10.1016/j.bjoms.2015.09.034

[43] Yamanaka S, Goto T, Morikawa K, et al. Machine Learning Approaches for Predicting Difficult Airway and First-Pass Success in the Emergency Department: Multicenter Prospective Observational Study. Interact J Med Res. 2022;11(1):e28366. Published 2022 Jan 25. doi:10.2196/28366

[44] Han YZ, Tian Y, Zhang H, Zhao YQ, Xu M, Guo XY. Radiologic indicators for prediction of difficult laryngoscopy in patients with cervical spondylosis. Acta Anaesthesiol Scand. 2018;62(4):474-482. doi:10.1111/aas.13078

[45] Gupta PK, Gupta K, Jain M, Garg T. Postprocedural chest radiograph: Impact on the management in critical care unit. Anesth Essays Res. 2014;8(2):139-144. doi:10.4103/0259-1162.134481

[46] Lakhani P. Deep Convolutional Neural Networks for Endotracheal Tube Position and X-ray Image Classification: Challenges and Opportunities. J Digit Imaging. 2017;30(4):460-468. doi:10.1007/s10278-017-9980-7

[47] Harris RJ, Baginski SG, Bronstein Y, et al. Measurement of Endotracheal Tube Positioning on Chest X-Ray Using Object Detection. J Digit Imaging. 2021;34(4):846-852. doi:10.1007/s10278-021-00495-6

[48] Chen, Chi-Yeh & Huang, Min-Hsin & Sun, Yung-Nien & Lai, Chao-Han. (2022). Development of Automatic Endotracheal Tube and Carina Detection on Portable Supine Chest Radiographs using Artificial Intelligence. 10.48550/arXiv.2206.03017.

[49] Lakhani P, Flanders A, Gorniak R. Endotracheal Tube Position Assessment on Chest Radiographs Using Deep Learning. Radiol Artif Intell. 2020;3(1):e200026. Published 2020 Nov 18. doi:10.1148/ryai.2020200026

[50] Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. Int Rev Neurobiol. 2018;141:31-76. doi:10.1016/bs.irn.2018.08.008

[51] Münster T, Hoffmann M, Schlaffer S, Ihmsen H, Schmitt H, Tzabazis A. Anatomical location of the vocal cords in relation to cervical vertebrae: A new predictor of difficult laryngoscopy?. Eur J Anaesthesiol. 2016;33(4):257-262. doi:10.1097/EJA.0000000000000430

[52] Zang Q, Cui H, Guo X, Lu Y, Zou Z, Liu H. Clinical value of video-assisted single-lumen endotracheal intubation and application of artificial intelligence in it. Am J Transl Res. 2022;14(11):7643-7652. Published 2022 Nov 15.

[53] Cuendet GL, Schoettker P, Yüce A, et al. Facial Image Analysis for Fully Automatic Prediction of Difficult Endotracheal Intubation. IEEE Trans Biomed Eng. 2016;63(2):328-339. doi:10.1109/TBME.2015.2457032

[54] Tavolara TE, Gurcan MN, Segal S, Niazi MKK. Identification of difficult to intubate patients from frontal face images using an ensemble of deep learning models. Comput Biol Med. 2021;136:104737. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104737

[55] Mendoza-Garcés, Francisco & García-García, Fernando & García-Gutiérrez, Susana & García, B & Vargas, Jonathan & Lee, Dae-Jin. (2022). Development of machine learning system for airway prediction from facial image with mobile device.

[56] Alatau M, Bauer J, Sazonov V. Artificial Intelligence for Predicting Difficult Airways: A Review. J Clin Med. 2025;14(23):8600. Published 2025 Dec 4. doi:10.3390/jcm14238600

[57] Wilk M, Pikiewicz W, Florczak K, Jakóbczak D. Use of Artificial Intelligence in Difficult Airway Assessment: The Current State of Knowledge. J Clin Med. 2025;14(5):1602. Published 2025 Feb 27. doi:10.3390/jcm14051602

[58] Tjoa E, Guan C. A Survey on Explainable Artificial Intelligence (XAI): Toward Medical XAI. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst. 2021;32(11):4793-4813. doi:10.1109/TNNLS.2020.3027314

[59] Markus AF, Kors JA, Rijnbeek PR. The role of explainability in creating trustworthy artificial intelligence for health care: A comprehensive survey of the terminology, design choices, and evaluation strategies. J Biomed Inform. 2021;113:103655. doi:10.1016/j.jbi.2020.103655

[60] Swaminathan, Sathyanarayanan & Chitnis, Sanjay. (2022). A Survey of Machine Learning in Healthcare. 10.1201/9781003241409-1.

[61] Liu X, Faes L, Kale AU, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. Lancet Digit Health. 2019;1(6):e271-e297. doi:10.1016/S2589-7500(19)30123-2

[62] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7

[63] Apfelbaum JL, Hagberg CA, Connis RT, et al. 2022 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. Anesthesiology. 2022;136(1):31-81. doi:10.1097/ALN.0000000000004002

[64] Morley J, Machado CCV, Burr C, et al. The ethics of AI in health care: A mapping review. Soc Sci Med. 2020;260:113172.

[65] 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. Published 2020 Nov 30. doi:10.1186/s12911-020-01332-6

[66] 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.

[67] European Union. EUR-Lex - 32017R0745 - EN - EUR-Lex. eur-lex.europa.eu. Published April 5, 2017.

[68] Regulation - 2017/746 - EN - Medical Device Regulation - EUR-Lex. eur-lex.europa.eu.

[69] Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. NPJ Digit Med. 2020;3:17. Published 2020 Feb 6. doi:10.1038/s41746-020-0221-y

[70] Ghassemi M, Oakden-Rayner L, Beam AL. The false hope of current approaches to explainable artificial intelligence in health care. Lancet Digit Health. 2021;3(11):e745-e750. doi:10.1016/S2589-7500(21)00208-9

[71] Holzinger A, Langs G, Denk H, Zatloukal K, Müller H. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov. 2019;9(4):e1312. doi:10.1002/widm.1312

[72] Kelly, C.J., Karthikesalingam, A., Suleyman, M. et al. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. BMC Med 17, 195 (2019). https://doi.org/10.1186/s12916-019-1426-2

ZESPÓŁ NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD): ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I UCZENIA MASZYNOWEGO W DIAGNOSTYCE

Barbara Grzybkowska, Otylia Juszczyk, Patryk Jojczyk

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

Abstrakt: W ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost częstości diagnozowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder,* ADHD), co nasuwa pytania o potencjalną nadrozpoznawalność, która może wynikać z ewolucji kryteriów diagnostycznych (m.in. DSM-5) oraz ograniczeń w zakresie obiektywnych narzędzi w ocenie klinicznej. Tradycyjna diagnoza, oparta głównie na subiektywnych relacjach i skalach behawioralnych, wiąże się z dużym obciążeniem systemu opieki, prowadząc do wydłużenia list oczekujących, a w konsekwencji – do nieleczonych przypadków, generujących problemy w innych obszarach zdrowia publicznego (np. zwiększone ryzyko wypadków czy trudności w nawiązywaniu i podtrzymywaniu relacji interpersonalnych). Celem niniejszego artykułu jest analiza mechanizmów prowadzących do wzrostu liczby rozpoznań oraz przedstawienie perspektyw wykorzystania sztucznej inteligencji (AI) w zwiększeniu precyzji diagnostyki ADHD. Praca opisuje hybrydowe podejście do wsparcia decyzji klinicznej, łączące model uczenia maszynowego trenowany na historycznych danych pacjentów (wykrywanie wzorców) z modelem wiedzy opartym na ekspertyzie medycznej. Algorytmy te, wykazujące wysoką dokładność w wybranych próbach pilotażowych, mają potencjał wsparcia w poszukiwaniu obiektywnych, mierzalnych markerów w diagnostyce ADHD. Wdrożenie algorytmów wykorzystujących AI może przyczynić się do redukcji błędów diagnostycznych, skrócenia czasu oczekiwania na ocenę oraz optymalizacji spersonalizowanego leczenia, stanowiąc cenne uzupełnienie tradycyjnych metod diagnostyki. W artykule zasygnalizowano kluczowe ograniczenia wybranych modeli, takie jak heterogeniczność danych, ryzyko przetrenowania algorytmu (overfitting) oraz trudności w generalizacji wyników na zróżnicowane populacje pacjentów. Algorytmy oparte na sztucznej inteligencji stanowią cenne narzędzie wspomagające, które nie zastąpi kompleksowej oceny klinicznej prowadzonej przez doświadczonych specjalistów.

Słowa kluczowe: ADHD, nadpobudliwość, sztuczna inteligencja

Abstract: In recent years, a significant increase in the frequency of diagnosing Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) has been observed, raising questions about potential overdiagnosis resulting from evolving diagnostic criteria (including the DSM-5) and limitations in objective clinical assessment tools. Traditional diagnosis, based primarily on subjective reports and behavioral scales, places a substantial burden on the healthcare system, leading to extended waiting lists and, consequently, leaving many patients without adequate treatment, which generates problems in other areas of public health (e.g., increased risk of accidents or difficulties in establishing and maintaining interpersonal relationships). The purpose of this article is to analyze the mechanisms leading to the increasing number of diagnoses and to present perspectives on utilizing artificial intelligence (AI) to enhance the precision of ADHD diagnostics. The paper describes a hybrid approach to clinical decision support that combines a machine learning model trained on historical patient data (pattern detection) with a knowledge model based on medical expertise. These algorithms, demonstrating high accuracy in selected pilot trials, hold the potential to support the search for objective, measurable markers in ADHD diagnosis. Implementing AI-based solutions could contribute to reducing diagnostic errors, shortening assessment turnaround times, and optimizing personalized treatment, thereby serving as a valuable complement to traditional diagnostic methods. This article highlights key methodological limitations of the selected models, such as data heterogeneity, the risk of algorithm overfitting, and difficulties in generalizing results across diverse patient populations. Consequently, AI-based algorithms currently represent a valuable auxiliary tool that cannot, however, replace a comprehensive clinical evaluation conducted by experienced specialists.

Keywords: ADHD, hyperactivity, artificial intelligence

1. Wstęp

Wykazano, że Zespół Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi jest spowodowany kombinacją czynników genetycznych, neurobiologicznych i środowiskowych. Jest to neurorozwojowe zaburzenie psychiczne, które objawia się nieuwagą, nadpobudliwością ruchową i impulsywnością występującymi w więcej niż jednym środowisku funkcjonowania pacjenta. Uważa się, że u podstaw tego zaburzenia leżą różnice w neurobiologicznym funkcjonowaniu mózgu [1]. Pierwsze objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie (zazwyczaj przed 7. rokiem życia) i często utrzymują się przez całe życie, wpływając na codzienne funkcjonowanie jednostki, w tym na koncentrację, regulację emocji oraz zdolności organizacyjne [2]. Łagodniejsze przypadki nie wymagają intensywnego leczenia, natomiast w cięższych stosuje się terapię poznawczo-behawioralną, psychoedukację, trening behawioralny oraz farmakoterapię. Wykorzystywane leki można podzielić na stymulujące (takie jak metylofenidat czy lisdeksamfetamina) oraz niepsychostymulujące (m. in. atomoksetyna), które są alternatywnym wyborem farmakoterapii szczególnie dla pacjentów dorosłych,

u których występują przeciwwskazania do stosowania psychostymulantów, przykładowo z powodu nadużywania substancji psychoaktywnych [2, 3].

Etiologia ADHD ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i uwarunkowania środowiskowe. Mechanizm oddziaływania środowiska na rozwój tego zaburzenia nie jest znany, jednak zgodnie z najnowszymi badaniami, jego podłoże jest poligenowe [4]. Liczne badania, przeprowadzane głównie w populacji pediatrycznej, dowodzą, że osoby, u których zdiagnozowano ADHD osiągają gorsze wyniki w zadaniach, które wymagają od nich umiejętności organizacji, planowania czy percepcji. Zaobserwowano u nich zmniejszoną aktywność dopaminergiczną w korze mózgu, która może powodować deficyty poznawcze oraz zaburzenia funkcji wykonawczych; z kolei nadmierna aktywność w jądrze prążkowanym może prowadzić do nadpobudliwości i impulsywności [5]. Cechy te prowadzą do upośledzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole i/lub w pracy, a także utrudniają nawiązywanie i utrzymywanie relacji interpersonalnych. Obraz kliniczny oraz dobór leczenia zależą od etapu rozwoju pacjenta. Proces diagnostyczny ADHD, omówiony w dalszej części pracy, w dużej mierze opiera się na ocenie subiektywnej, przy użyciu ogólnodostępnych kryteriów klinicznych.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie czynników ryzyka i opis tradycyjnych metod diagnostyki ADHD, ale także analizę przyczyn obserwowanego wzrostu liczby diagnoz. Ponadto omówiono potencjalne zastosowanie sztucznej inteligencji w procesie diagnostycznym, analizując zalety i wady modeli hybrydowych badania zespołu nadpobudliwości.

2. Etiologia ADHD

Wiele czynników wpływa na rozwój zespołu nadpobudliwości, jednym z nich jest ekspozycja dzieci na niekorzystne doświadczenia w dzieciństwie. Środowisko emocjonalne dziecka oraz jego poczucie bezpieczeństwa odgrywają kluczową rolę w patogenezie zaburzeń psychicznych i neurorozwojowych. Zgodnie z metaanalizą z 2022 roku, z diagnozą ADHD u dzieci najsilniej powiązane było maltretowanie. Przemoc fizyczna stosowana przez członków rodziny lub osoby postronne znacząco wpływała na nasilenie objawów. Z kolei dzieci, których rodzice rozwiedli się lub rozstali, miały trzykrotnie większe prawdopodobieństwo zarówno wystąpienia objawów jak i otrzymania diagnozy zespołu nadpobudliwości [6, 7].

Relacja rodzic–dziecko stanowi istotny czynnik w kształtowaniu funkcjonowania młodego człowieka. Interakcje w systemie rodzinnym mogą wpływać nie tylko na zachowanie dziecka, ale także na jego rozwój emocjonalny i podstawowe procesy

poznawcze, w tym te powiązane z ADHD. Wcześniej wspomniane maltretowanie, brak wrażliwości czy nieodpowiednia opieka mogą negatywnie rzutować na rozwój mózgu, szczególnie we wczesnym okresie dojrzewania. Natomiast wrażliwe i wspierające rodzicielstwo, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, wiąże się z bardziej optymalnym rozwojem struktur mózgowych. Niektóre metaanalizy wskazują, że wczesne interwencje terapeutyczne, mające na celu niwelowanie skutków narażenia na przemoc u nastolatków z ADHD, mogą skutecznie zapobiegać rozwojowi depresji w tej grupie [8, 9].

Autorzy badań kohortowych stwierdzili o 21% wyższe ryzyko rozwoju objawów klinicznych lub subklinicznych ADHD wśród dzieci, które w okresie prenatalnym były narażone na działanie paracetamolu. W tym badaniu wzięło udział 73 881 par matka-dziecko [10]. Inne badania wskazują jednak, że stosowanie paracetamolu w trakcie ciąży nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów ADHD, a wcześniejsze doniesienia sugerujące taką korelację mogły wynikać z błędów metodologicznych [11]. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, czy przyjmowanie paracetamolu podczas ciąży wpływa na rozwój tego zaburzenia.

Dziedziczność ADHD została potwierdzona w licznych badaniach naukowych w ostatnich latach. Zarówno rodzice, jak i dzieci mogą wykazywać genetyczną podatność na rozwój tego zaburzenia, a także współdzielić pewne wzorce fenotypowe, takie jak nieuwaga czy impulsywność. Trudne doświadczenia z dzieciństwa mogą sprawiać, że rodzice nie dysponują odpowiednimi wzorcami wychowawczymi, a ich własne traumy odzwierciedlają się w sposobie wychowania potomstwa, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych w kolejnych pokoleniach [12, 13].

Niekorzystne doświadczenia z dzieciństwa mają tendencję do kumulowania się. Wykazano, że trudności ekonomiczne (często idące w parze z problemami w relacjach i mniejszą zdolnością radzenia sobie z przeciwnościami), większe ryzyko narażenia dziecka na przemoc, problemy wychowawcze oraz pogorszone zdrowie psychiczne rodziców tworzą sieć powiązanych ze sobą czynników środowiskowych. Zwiększają one ryzyko rozwoju zaburzeń współistniejących, takich jak depresja, która może nasilać, lub wręcz przeciwnie, maskować objawy ADHD [14]. Związek pomiędzy współwystępowaniem ADHD, otyłości i depresji nie został jeszcze w pełni zbadany, jednak diagnoza jednego z tych zaburzeń znacznie zwiększa ryzyko rozwoju pozostałych. Podatność na wystąpienie ADHD jest również potęgowana przez nadmierną ekspozycję na media – badania wskazują na wyraźny wzrost nasilenia objawów u dzieci w nadmiarze korzystających z przestrzeni wirtualnej [15].

3. Tradycyjna diagnostyka ADHD

Pierwsze wzmianki o zespole nadpobudliwości w Klasyfikacji Zaburzeń Psychicznych (DSM, ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) pojawiły się w 1968 roku pod nazwą "hiperkinetyczna reakcja dzieciństwa". W ciągu ostatnich kilkunastu lat można zauważyć tendencję wzrostową w zakresie liczby diagnoz ADHD. Przykładem może być wzrost częstości rozpoznawania tego zaburzenia z 6,1% do 10,2% w ciągu 20 lat od 1997 roku do 2016 roku w Stanach Zjednoczonych, co wykazano w krajowych badaniach populacyjnych [16]. W literaturze zwraca się również uwagę na trudności diagnostyczne, które nasilają się wraz z wiekiem pacjentów [17, 18].

Kryteria diagnostyczne są okresowo uaktualniane. Wraz z wydaniem piątej edycji klasyfikacji DSM w 2013 roku, definicja oraz kryteria ADHD uległy znacznej aktualizacji. Obecnie, aby możliwe było postawienie diagnozy, należy spełnić szereg kryteriów, a część objawów musi być obecnych przed dwunastym rokiem życia oraz występować w więcej niż jednym środowisku funkcjonalnym, na przykład w szkole lub pracy, w domu. Wymóg ten ma na celu wykluczenie sytuacji, w których objawy są wyłącznie reakcją na specyficzne, stresujące czynniki w jednym, konkretnym otoczeniu. Ponadto objawy muszą wyraźnie zakłócać lub obniżać jakość funkcjonowania społecznego, akademickiego lub zawodowego. Zgodnie z zasadą diagnozy różnicowej symptomy nie mogą być lepiej wyjaśnione obecnością innego zaburzenia psychicznego. Oznacza to, że jeśli u pacjenta zdiagnozowano na przykład zaburzenia lękowe, to objawów bezpośrednio z nich wynikających nie należy interpretować jako kryteriów ADHD [16, 19]. Należy również zwrócić uwagę na podobieństwo wybranych objawów ADHD i zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD). Badania podkreślają odrębność kliniczną tych jednostek, przy jednoczesnym uwzględnieniu ich częstego współwystępowania [20, 21].

Zgodnie z kryteriami DSM-5, u pacjenta musi wystąpić co najmniej sześć objawów z grupy nieuwagi i/lub nadpobudliwości psychoruchowej z impulsywnością (w przypadku osób dorosłych próg ten jest niższy). Objawy te muszą utrzymywać się przez minimum sześć miesięcy i bezpośrednio rzutować na funkcjonowanie w szkole, pracy czy innym środowisku. Objawy z grupy nieuwagi obejmują między innymi: przeoczanie szczegółów, popełnianie błędów z niedbałości oraz trudności w utrzymaniu koncentracji podczas wykonywania zadań, uczestniczenia w grach, wykładach czy długich rozmowach. Często wydaje się, że pacjent nie słucha tego, co się do niego mówi, nawet przy braku wyraźnych bodźców rozpraszających. Ponadto ma trudności z postępowaniem zgodnie z instrukcjami, kończeniem rozpoczętych czynności

oraz organizacją własnego czasu i przestrzeni. Wykazuje również niechęć do angażowania się w zadania wymagające dłuższego wysiłku umysłowego, często ich unika, a także regularnie gubi przedmioty codziennego użytku (np. klucze). Typowe jest zapominanie o codziennych obowiązkach, opłacaniu rachunków czy dotrzymywaniu terminów spotkań. Z kolei objawy nadpobudliwości psychoruchowej manifestują się m.in. poprzez nerwowe ruchy rąk lub stóp. Do symptomów impulsywności zalicza się odpowiadanie na pytania przed ich wysłuchaniem do końca (np. dokańczanie zdań za innych) oraz trudności z oczekiwaniem na swoją kolej. U osób z diagnozą ADHD obserwuje się także tendencję do przerywania i wtrącania się w rozmowy lub aktywności innych, na przykład poprzez zabieranie używanych przez kogoś przedmiotów czy narzucanie się w trakcie cudzej pracy [16, 22].

4. Diagnostyka ADHD z użyciem sztucznej inteligencji

4.1. Analiza obrazowania mózgu

Techniki oparte na algorytmach głębokiego uczenia (ang. *deep learning*), wykorzystywane w diagnostyce ADHD na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *Magnetic Resonance Imaging*), charakteryzują się wysoką złożonością obliczeniową. Wymagają one do trenowania obszernych zbiorów danych, których dostępność w literaturze naukowej jest obecnie ograniczona. Jednym z obiecujących, nieinwazyjnych biomarkerów ADHD jest stężenie żelaza w strukturach mózgowia, w szczególności we wzgórzu i jądrze ogoniastym. Parametr ten można oszacować na podstawie analizy czasów relaksacji oraz korelacji pola magnetycznego w badaniu MRI. Dotychczas jednak tak wysoce specyficzne biomarkery neurochemiczne nie zostały na szeroką skalę zintegrowane ze zautomatyzowanymi systemami komputerowego wspomagania diagnozy (CAD) ADHD [23].

Najnowsze metaanalizy wskazują na systematycznie rosnącą skuteczność modeli uczenia maszynowego w różnicowaniu pacjentów z ADHD od osób neurotypowych (grupy kontrolnej). Zgodnie z metaanalizą z 2021 roku najwyższą dokładność klasyfikacji – osiągającą poziom 92,85% – wykazuje algorytm maszyny ekstremalnego uczenia (ELM, ang. Extreme Learning Machine) [23, 24]. ELM opiera się na architekturze jednokierunkowych sieci neuronowych (ang. *feedforward neural networks*) z jedną warstwą ukrytą i służy do skutecznej identyfikacji neuroobrazowych wzorców patognomonicznych dla ADHD. W przeciwieństwie do tradycyjnych sieci neuronowych trenowanych metodą wstecznej propagacji błędu, algorytm ELM nie wymaga iteracyjnego strojenia parametrów. Losowo inicjalizuje on wagi warstwy

ukrytej, a wagi wyjściowe wyznacza analitycznie (z wykorzystaniem uogólnionej odwrotności macierzy), co eliminuje problem utknięcia w minimach lokalnych i czyni go niezwykle szybkim oraz wydajnym klasyfikatorem [24]. Autorzy metaanaliz podkreślają jednak, że stworzenie w pełni klinicznie użytecznych narzędzi diagnostycznych będzie wymagało integracji wielomodalnych zbiorów danych – łączących parametry neuroobrazowe z wynikami testów neuropsychologicznych oraz danymi genetycznymi [24–26]

Jednym z najczęściej stosowanych algorytmów uczenia nadzorowanego w diagnostyce ADHD jest maszyna wektorów nośnych (SVM, ang. *Support Vector Machine*). Istota jego działania polega na nieliniowym mapowaniu danych wejściowych do wielowymiarowej przestrzeni cech, a następnie wyznaczeniu optymalnej hiperpłaszczyzny rozdzielającej (separatora) pomiędzy analizowanymi klasami – w tym przypadku pacjentami z ADHD a grupą kontrolną – na podstawie cech neuroanatomii widocznych w MRI [26, 27]. Pozwala to na skuteczną klasyfikację nowych, nieznanych dotąd przypadków do odpowiedniej grupy klinicznej. W przeciwieństwie do algorytmu ELM, klasyfikator SVM charakteryzuje się wyższą złożonością obliczeniową, co wiąże się ze znacznie dłuższym czasem trenowania na dużych zbiorach danych [26, 27]. Algorytm SVM znalazł również zastosowanie w badaniach nad wczesną identyfikacją predyspozycji do ADHD z wykorzystaniem środowisk rzeczywistości wirtualnej (VR) oraz interfejsów wizualno-haptycznych. Zdaniem autorów tego eksperymentu, aby systemy te mogły znaleźć praktyczne zastosowanie w wiarygodnej ocenie klinicznej, konieczna jest ich integracja z dodatkowymi parametrami neurobehawioralnymi i neurofizjologicznymi, takimi jak okulografia (śledzenie ruchów gałek ocznych, ang. *eye-tracking*) czy elektroencefalografia (EEG) [28].

4.2. Analiza sygnałów EEG

W 2024 roku opublikowano wyniki badań nad zastosowaniem zaawansowanych metod uczenia maszynowego (ang. *Machine Learning*, ML) w zautomatyzowanej diagnostyce ADHD z wykorzystaniem elektroencefalografii. Przedmiotem analizy był autorski system komputerowego wspomagania diagnozy o nazwie ADHD-AID, w ramach którego przeprowadzono ekstrakcję trzydziestu cech w domenie czasu, częstotliwości oraz czasowo-częstotliwościowej. Uwzględniono między innymi parametry nieliniowe, rozkład mocy w pasmach widmowych (cechy spektralne), statystyki wyższych rzędów oraz miary oparte na entropii. Do przetwarzania sygnału i analizy wielorozdzielczej wykorzystano nowoczesne techniki dekompozycji, w tym wariacyjną dekompozycję modalną (ang. *Variational Mode Decomposition,* VMD),

dyskretną transformację falkową (ang. *Discrete Wavelet Transform*, DWT) oraz empiryczną transformację falkową (ang. *Empirical Wavelet Transform,* EWT).

W procesie metodologicznym przeanalizowano zróżnicowane konfiguracje przestrzenne elektrod EEG oraz przetestowano zaawansowane algorytmy selekcji cech w celu wyłonienia najbardziej informatywnych biomarkerów neurofizjologicznych. Weryfikacja modelu z zastosowaniem 10-krotnej walidacji krzyżowej (ang. *10-fold cross-validation*) wykazała, że system ADHD-AID osiągnął niezwykle wysokie parametry klasyfikacyjne: dokładność, czułość, swoistość, miarę F1 oraz współczynnik korelacji Matthewsa (ang. *Matthews Correlation Coefficient,* MCC) na poziomie odpowiednio: 0,991; 0,989; 0,992; 0,989 oraz 0,982. Ponadto pole pod krzywą ROC (ang. *Area Under the Curve,* AUC) wyniosło 0,9958.

Mimo tak obiecujących rezultatów autorzy badania podkreślają, że wdrożenie tego typu rozwiązań do praktyki klinicznej wymaga stworzenia wystandaryzowanych, wielomodalnych baz danych oraz opracowania modeli o wysokiej odporności na szumy (artefakty biologiczne i techniczne). Niezbędna jest również rygorystyczna walidacja kliniczna na niezależnych kohortach pacjentów, co pozwoli na stworzenie odpowiedzialnych, precyzyjnych i obiektywnych narzędzi wspierających diagnostykę oraz wczesną ocenę predyspozycji do wystąpienia ADHD [29–31].

5. Podsumowanie

Czynnikami ryzyka wystąpienia zespołu nadpobudliwości są między innymi uwarunkowania genetyczne oraz niekorzystne czynniki środowiskowe występujące przede wszystkim w dzieciństwie. Tradycyjna diagnostyka ADHD opiera się głównie na ocenie klinicznej zgodnej z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi (DSM-5) oraz na szczegółowym wywiadzie z pacjentem i jego opiekunami. Uzupełnieniem są wystandaryzowane kwestionariusze i skale oceny objawów, a także obserwacja zachowania w różnych środowiskach (np. w domu i w szkole). Proces diagnostyczny jest jednak w znacznym stopniu subiektywny i zależy od doświadczenia specjalisty oraz jakości uzyskanych informacji. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje duża heterogenność obrazu klinicznego ADHD oraz częste współwystępowanie innych zaburzeń neurorozwojowych i psychicznych.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie zyskuje wykorzystanie metod sztucznej inteligencji (AI) i uczenia maszynowego w diagnostyce ADHD, szczególnie w analizie badań obrazowych mózgu. Techniki takie jak rezonans magnetyczny czy elektroencefalografia dostarczają dużych ilości danych, których analiza przekracza możliwości klasycznych metod statystycznych. Algorytmy uczenia maszynowego

potrafią identyfikować złożone wzorce zmian w strukturze i funkcjonowaniu mózgu, umożliwiając odróżnienie osób z ADHD od osób bez tego zaburzenia, a także wspierając identyfikację podtypów ADHD.

Mimo obiecujących rezultatów, wykorzystanie AI w diagnostyce zespołu nadpobudliwości psychoruchowej nadal pozostaje głównie na etapie badań naukowych. Ograniczeniami są niewielkie i niejednorodne zbiory danych, różnice w protokołach obrazowania oraz ograniczona możliwość uogólnienia modeli na różne populacje pacjentów. Należy też podkreślić, że wysoka skuteczność klasyfikacji w warunkach laboratoryjnych wiąże się z ryzykiem przetrenowania modelu (ang. *overfitting*), przez co algorytmy tracą zdolność do generalizacji na nowych, niezależnych zbiorach danych. Obecnie sztuczna inteligencja jest postrzegana jako narzędzie wspomagające proces diagnostyczny, które może zwiększyć jego obiektywność i dokładność, jednak nie jest w stanie zastąpić kompleksowej oceny klinicznej prowadzonej przez doświadczonych specjalistów.

Referencje

[1] Rajaprakash M, Leppert ML. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics in Review. 2022;43(3):135-147. doi:10.1542/pir.2020-000612

[2] Kiryluk B, Waś A, Otapowicz D, Sendrowski K. Czy możemy pomóc dziecku nadpobudliwemu? Sposoby leczenia ADHD.

[3] Gondek TM. Zastosowanie atomoksetyny jako preferowanego leku u dorosłych z ADHD w praktyce klinicznej. Medycyna Faktów. 2025;18(1[66]):134-139.

[4] Kästner B. Etiologia i konsekwencje zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. 2024. Accessed July 20, 2026. https://ruj.uj.edu.pl/handle/item/447283

[5] Claussen AH, Holbrook JR, Hutchins HJ, et al. All in the Family? A Systematic Review and Meta-analysis of Parenting and Family Environment as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children. Prevention Science. 2024;25(Suppl 2):249-271. doi:10.1007/s11121-022-01358-4

[6] Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry. 2019 Apr;24(4):562-575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889

[7] Brown NM, Brown SN, Briggs RD, Germán M, Belamarich PF, Oyeku SO. Associations between adverse childhood experiences and ADHD diagnosis and severity. Academic Pediatrics. 2017;17(4):349-355. doi:10.1016/j.acap.2016.08.013

[8] Stickley A, Koposov R, Koyanagi A, Inoue Y, Ruchkin V. ADHD and depressive symptoms in adolescents: The role of community violence exposure. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2019;54(6):683-691. doi:10.1007/s00127-019-01662-5

[9] Buitelaar NJL, Posthumus JA, Bijlenga D, Buitelaar JK. The impact of ADHD treatment on intimate partner violence in a forensic psychiatry setting. Journal of Attention Disorders. 2021;25(7):1021-1031. doi:10.1177/1087054719879502

[10] Alemany S, Avella-García C, Liew Z, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. European Journal of Epidemiology. 2021;36(10):993-1004. doi:10.1007/s10654-021-00754-4

[11] Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, et al. Acetaminophen use during pregnancy and children's risk of autism, ADHD, and intellectual disability. JAMA. 2024;331(14):1205-1214. doi:10.1001/jama.2024.3172

[12] Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatric Clinics of North America. 2010;33(1):159-180. doi:10.1016/j.psc.2009.12.004

[13] Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. JAMA Network Open. 2018;1(4). doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1471

[14] Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD diagnostic trends: Increased recognition or overdiagnosis? Missouri Medicine. 2022;119(5):467-473.

[15] Porfirio MC, Campanile R, Masi G, et al. Exploring the link between ADHD and obesity: A focus on temperament. Brain Sciences. 2022;12(12):1631. doi:10.3390/brainsci12121631

[16] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.

[17] Dobrosavljevic M, Larsson H, Cortese S. The diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults. Expert Review of Neurotherapeutics. 2023;23(10):883-893. doi:10.1080/14737175.2023.2250913

[18] Koyuncu A, Ayan T, Ince Guliyev E, Erbilgin S, Deveci E. ADHD and anxiety disorder comorbidity in children and adults: Diagnostic and therapeutic challenges. Current Psychiatry Reports. 2022;24(2):129-140. doi:10.1007/s11920-022-01324-5

[19] Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2015;82(11 Suppl 1). doi:10.3949/ccjm.82.s1.01

[20] Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. CNS Spectrums. 2016;21(4):295-299. doi:10.1017/S1092852916000262

[21] Antshel KM, Russo N. Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. Current Psychiatry Reports. 2019;21(5):34. doi:10.1007/s11920-019-1020-5

[22] Coxe S, Sibley MH. Harmonizing DSM-IV and DSM-5 versions of ADHD "A criteria": An item response theory analysis. Assessment. 2023;30(3):606-617. doi:10.1177/10731911211061299

[23] Periyasamy R, Vibashan VS, Varghese GT, Aleem MA. Machine Learning Techniques for the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder from Magnetic Resonance Imaging: A Concise Review. Neurol India. 2021 Nov-Dec;69(6):1518-1523. doi: 10.4103/0028-3886.333520. PMID: 34979636

[24] Zhang-James Y, Razavi AS, Hoogman M, Franke B, Faraone SV. Machine Learning and MRI-based Diagnostic Models for ADHD: Are We There Yet? J Atten Disord. 2023 Feb;27(4):335-353. doi: 10.1177/10870547221146256. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36651494

[25] Peng X, Lin P, Zhang T, Wang J. Extreme learning machine-based classification of ADHD using brain structural MRI data. PLoS One. 2013;8(11):e79476. Published 2013 Nov 19. doi:10.1371/journal.pone.0079476

[26] Attallah, Omneya. 2024. „ADHD-AID: Aiding Tool for Detecting Children's Attention Deficit Hyperactivity Disorder via EEG-Based Multi-Resolution Analysis and Feature Selection" Biomimetics 9, no. 3: 188.

[27] Meng X, Chen Y, Gao Y, Geng D, Tang Y. ADHD classification with cross-dataset feature selection for biomarker consistency detection. J Neural Eng. 2024;21(3):10.1088/1741-2552/ad48bd. Published 2024 May 16. doi:10.1088/1741-2552/ad48bd

[28] Zhang Z, Kang S, Yu J, et al. Quantitative Identification of ADHD Tendency in Children With Immersive Fingertip Force Control Tasks. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2023;31:4561-4569. doi:10.1109/TNSRE.2023.3332467

[29] Loh HW, Ooi CP, Barua PD, Palmer EE, Molinari F, Acharya UR. Automated detection of ADHD: Current trends and future perspective. Comput Biol Med. 2022 Jul;146:105525. doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105525. Epub 2022 Apr 16. PMID: 35468405.

[30] Zhao C, Xu Y, Li R, Li H, Zhang M. Artificial intelligence in ADHD assessment: a comprehensive review of research progress from early screening to precise differential diagnosis. Front Artif Intell. 2025 Sep 2;8:1624485. doi: 10.3389/frai.2025.1624485. PMID: 40964142; PMCID: PMC12436382.

[31] Liu B, Liu X, Wei J, Sun S, Chen W, Deng Y. Global research progress of electroencephalography applications in attention deficit hyperactivity disorder: Bibliometrics and visualized analysis. Medicine (Baltimore). 2024;103(38):e39668. doi:10.1097/MD.0000000000039668

WPŁYW EKSPOZYCJI NA ŚWIATŁO NIEBIESKIE NA JAKOŚĆ SNU U DOROSŁYCH - PRZEGLĄD LITERATURY

Kamila Siemek, Martyna Sitek, Natalia Skuza

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

Abstrakt: Ekspozycja na światło niebieskie emitowane przez urządzenia elektroniczne stanowi istotny czynnik środowiskowy wpływający na regulację rytmu okołodobowego oraz architekturę snu u dorosłych. Analiza aktualnych danych wskazuje, że kluczowym mechanizmem oddziaływania jest szlak ipRGC-SCN-melatonina (ang. intrinsically photosensitive retinal ganglion - cells-suprachiasmatic nucleus - melatonin pathway), odpowiedzialny za transdukcję bodźców świetlnych i kontrolę wydzielania melatoniny Ekspozycja wieczorna na światło o krótkiej długości fali prowadzi do supresji melatoniny, opóźnienia momentu wystąpienia DLMO (ang. dim light melatonin onset) oraz przesunięcia fazy okołodobowej, co klinicznie wiąże się z wydłużeniem latencji snu i pogorszeniem jego jakości. Wpływ na całkowity czas snu pozostaje niespójny, natomiast bardziej jednolite wyniki dotyczą zaburzeń struktury snu, w szczególności zmniejszenia stabilności snu REM oraz zwiększonej fragmentacji snu. Efekt biologiczny zależy od czasu, intensywności oraz spektrum ekspozycji świetlnej. Interwencje polegające na ograniczeniu udziału światła niebieskiego poprzez filtry lub okulary wykazują umiarkowaną skuteczność, podczas gdy największe znaczenie kliniczne mają modyfikacja nawyków oraz przestrzeganie zasad higieny snu. Wnioski wskazują, że światło niebieskie jest istotnym modulatorem procesów okołodobowych i parametrów snu, a jego wpływ zależy od warunków ekspozycji oraz indywidualnej wrażliwości biologicznej. Ograniczeniem dostępnych danych jest ich heterogeniczność oraz brak wystarczającej liczby badań długoterminowych. Podkreśla to potrzebę dalszych badań nad klinicznymi konsekwencjami przewlekłej ekspozycji na sztuczne światło w populacji dorosłych.

Słowa kluczowe: światło niebieskie, melatonina, rytm okołodobowy, sen, ipRGC

Abstract: Exposure to blue light emitted by electronic devices is a significant environmental factor influencing circadian rhythm regulation and sleep architecture in adults. Available evidence indicates that the primary mechanism of action involves the ipRGC-SCN-melatonin pathway (intrinsically photosensitive retinal ganglion - cells-suprachiasmatic nucleus - melatonin pathway), which mediates photic signal transduction and regulates melatonin secretion. Evening exposure to short-wavelength light suppresses melatonin secretion, delays dim light melatonin onset (DLMO), and induces circadian phase delay, which is clinically associated with prolonged sleep onset latency and impaired sleep quality. Effects on total sleep time remain inconsistent, whereas more consistent findings relate to alterations in sleep architecture, particularly reduced REM sleep stability and increased sleep fragmentation. The magnitude of these effects depends on timing, intensity, and spectral composition of light exposure. Interventions such as blue-light filtering or blocking eyewear demonstrate moderate efficacy, while behavioral modification and sleep hygiene remain the most clinically relevant strategies. In conclusion, blue light represents an important modulator of circadian physiology and sleep parameters, with effects dependent on exposure conditions and individual biological susceptibility. Current evidence is limited by methodological heterogeneity and a lack of long-term data. These findings underscore the need for further research on the clinical consequences of chronic artificial light exposure in adult populations.

Keywords: blue light, melatonin, circadian rhythm, sleep, ipRGC

1. Wstęp

Współczesne społeczeństwo w coraz większym stopniu korzysta z urządzeń elektronicznych, takich jak smartfony, tablety i komputery, które stały się integralną częścią codziennego życia. Jednocześnie rosnąca ekspozycja na ekrany, szczególnie w godzinach wieczornych, wiąże się z istotnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym zaburzeniami snu [1].

Jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za ten związek jest światło niebieskie emitowane przez ekrany cyfrowe. Badania wskazują, że może ono wpływać na wydzielanie melatoniny, hormonu regulującego rytm okołodobowy, co może prowadzić do zaburzenia cyklu snu i czuwania oraz pogorszenia jakości snu. Mechanizm ten polega głównie na hamowaniu produkcji melatoniny w wyniku ekspozycji na światło o krótkiej długości fali [2].

W literaturze podkreśla się również, że wieczorne korzystanie z urządzeń elektronicznych może prowadzić do opóźnienia zasypiania, skrócenia czasu snu oraz jego fragmentacji. Zmiany te dotyczą nie tylko długości snu, ale także jego struktury, w tym zmniejszenia udziału snu głębokiego oraz zaburzeń fazy REM [3].

Dodatkowo światło niebieskie może modyfikować funkcjonowanie w ciągu dnia, zwiększając czujność i aktywność poznawczą, jednak kosztem

pogorszenia parametrów snu w nocy. W efekcie dochodzi do rozregulowania rytmu biologicznego, co może wiązać się z konsekwencjami dla zdrowia fizycznego i psychicznego [1, 2].

Z tego względu wpływ ekspozycji na światło niebieskie na jakość snu u dorosłych stanowi istotny problem badawczy, wymagający dalszej analizy zarówno w kontekście mechanizmów biologicznych, jak i skutków klinicznych.

2. Podstawy teoretyczne i mechanizmy biologiczne

2.1. Charakterystyka światła niebieskiego (zakres długości fali, źródła)

Światło niebieskie stanowi część widma światła widzialnego o wysokiej aktywności biologicznej, szczególnie istotnej dla regulacji procesów fizjologicznych człowieka. Największe znaczenie przypisuje się zakresowi długości fal około 400-500 nm, w którym promieniowanie wykazuje istotny wpływ na układ nerwowy i rytmy biologiczne. W obrębie tego zakresu ważną rolę odgrywają długości fal w okolicach 460 nm, które wykazują szczególnie wysoką skuteczność w oddziaływaniu na układ oko-mózg [1, 4].

Światło niebieskie charakteryzuje się wysoką energią fotonów, co przekłada się na jego zdolność do oddziaływania na struktury biologiczne, w tym siatkówkę oka. W porównaniu z dłuższymi falami światła widzialnego, krótkie fale niebieskie wykazują większy wpływ na procesy neurofizjologiczne, w tym regulację czuwania, uwagi oraz rytmu snu i czuwania [4, 5].

Naturalnym źródłem światła niebieskiego jest promieniowanie słoneczne, które stanowi podstawowy synchronizator rytmu dobowego organizmu człowieka. W warunkach współczesnych istotnym dodatkowym źródłem światła niebieskiego stały się urządzenia elektroniczne, takie jak smartfony, laptopy, tablety oraz ekrany komputerowe. Wzrost czasu spędzanego przed ekranami sprawia, że ekspozycja na sztuczne źródła światła niebieskiego stała się zjawiskiem powszechnym, szczególnie w godzinach wieczornych [1].

Światło niebieskie odgrywa istotną rolę w synchronizacji zegara biologicznego, który zlokalizowany jest w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza. Informacja świetlna dociera do mózgu za pośrednictwem wyspecjalizowanych komórek siatkówki, zawierających melanopsynę, które są szczególnie wrażliwe na krótkie fale światła. Komórki te przekazują sygnał do struktur odpowiedzialnych za regulację rytmu dobowego, co prowadzi do modulacji aktywności hormonalnej organizmu [1, 4, 5].

Jednym z ważniejszych efektów działania światła niebieskiego jest wpływ na wydzielanie melatoniny, hormonu regulującego rytmu snu i czuwania. Ekspozycja na światło w ciągu dnia może hamować wydzielanie melatoniny i wspierać stan czuwania, natomiast narażenie w godzinach wieczornych może prowadzić do jej supresji i zaburzenia naturalnego rytmu dobowego. Przewlekłe oddziaływanie światła niebieskiego w godzinach nocnych może wiązać się z zaburzeniami snu oraz nieprawidłową synchronizacją procesów biologicznych [4, 5].

Światło niebieskie wpływa również na funkcje poznawcze, w tym uwagę, pamięć oraz szybkość reakcji. Może ono czasowo zwiększać efektywność funkcji poznawczych, jednak jego przewlekła ekspozycja w nieodpowiednich porach doby może prowadzić do pogorszenia jakości snu oraz zaburzeń funkcjonowania psychofizycznego [5].

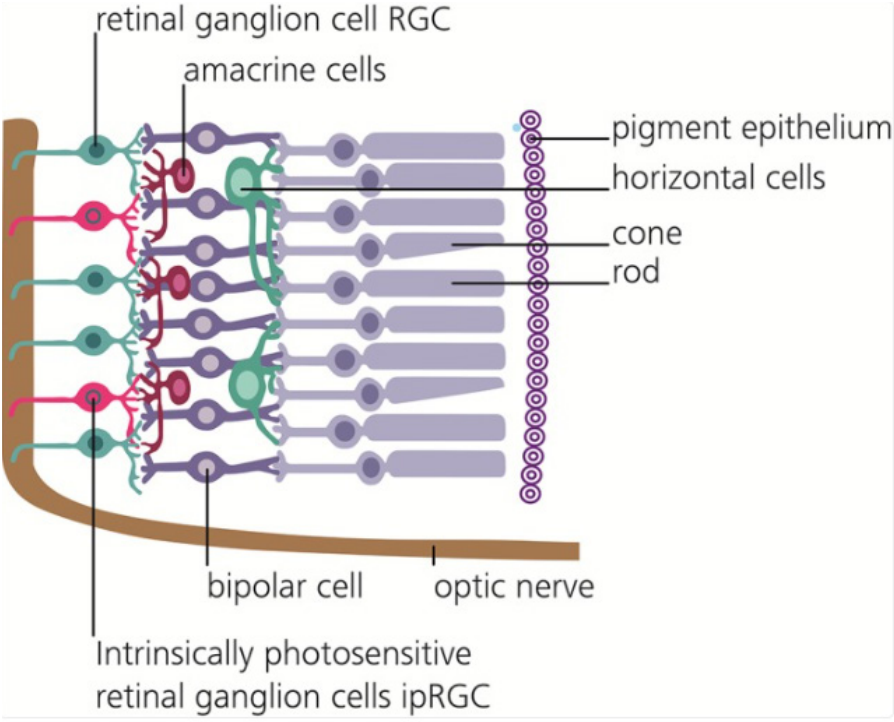
2.2. Mechanizm wpływu na rytm okołodobowy (ipRGC, melatonina)

Rytm okołodobowy człowieka jest endogennym, samoistnie generowanym cyklem biologicznym o okresie około 24 godzin, który reguluje szerokie spektrum procesów fizjologicznych, w tym sen i czuwanie, temperaturę ciała, metabolizm, wydzielanie hormonów oraz funkcje poznawcze. Głównym ośrodkiem koordynującym te procesy jest jądro nadskrzyżowaniowe (ang. suprachiasmatic nucleus SCN) zlokalizowane w podwzgórzu, które pełni funkcję nadrzędnego zegara biologicznego organizmu [6].

SCN generuje rytmiczność dzięki wewnętrznym pętlom sprzężeń zwrotnych opartym na ekspresji genów zegara biologicznego, takich jak CLOCK (ang. Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), BMAL1 (ang. Brain and Muscle ARNT-Like 1), PER (ang. Period) oraz CRY (ang. Cryptochrome). Oscylacje te wymagają jednak synchronizacji środowiskowej, ponieważ w warunkach braku bodźców zewnętrznych rytm endogenny człowieka ulega stopniowemu dryfowi i wynosi średnio około 24,2 godziny [6, 7].

Najsilniejszym bodźcem synchronizującym (zeitgeberem) dla SCN jest światło. Informacja świetlna nie jest jednak przekazywana przez klasyczny układ wzrokowy odpowiedzialny za widzenie, lecz przez wyspecjalizowany szlak niewzrokowy, którego kluczowym elementem są wewnętrzne światłoczułe komórki zwojowe siatkówki (ang. intrinsically photosensitive retinal ganglion cells ipRGC). Komórki te stanowią niewielką populację komórek zwojowych siatkówki (~1%) i zawierają fotopigment melanopsynę (ang. Opsin 4 OPN4), który wykazuje największą wrażliwość na światło niebieskie o długości fali około 460-480 nm [6, 7, 8].

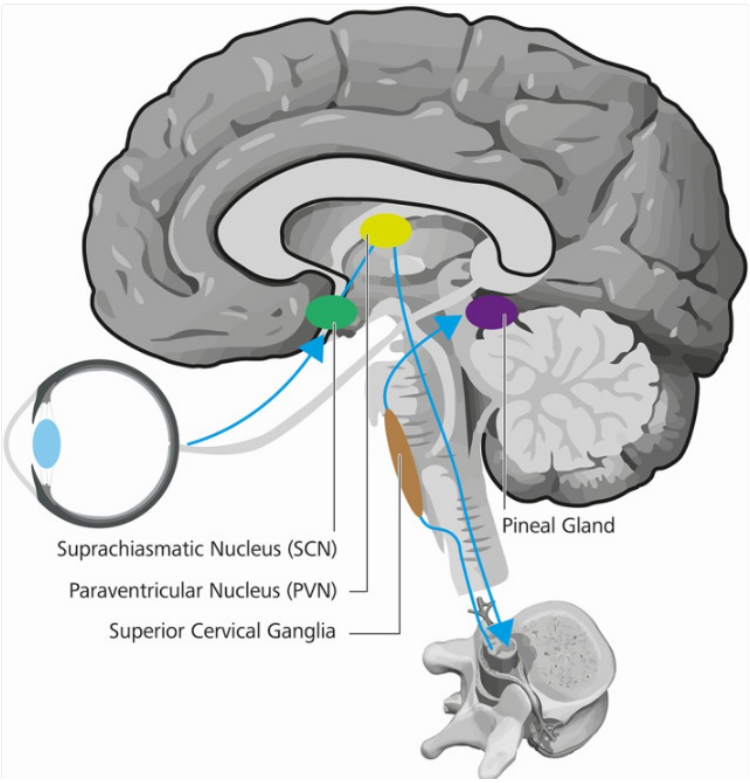
ipRGC różnią się istotnie od klasycznych fotoreceptorów (pręcików i czopków) (rycina 1.). Przede wszystkim nie służą do tworzenia obrazu wzrokowego, lecz do detekcji globalnego natężenia światła środowiskowego. Aktywacja ipRGC prowadzi do przekazania sygnału do SCN za pośrednictwem drogi siatkówkowo-podwzgórzowej, co inicjuje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe regulujące ekspresję genów zegara biologicznego [4,8,9].



Rycina 1. Przekrój poprzeczny układu siatkówki [4]

W efekcie dochodzi do regulacji ekspresji genów zegara molekularnego w SCN. Geny PER i CRY tworzą pętlę hamującą aktywność kompleksu CLOCK-BMAL1, co generuje rytmiczną ekspresję genów w cyklu dobowym. SCN działa jako nadrzędny oscylator, który synchronizuje również zegary obwodowe w innych tkankach organizmu [4] (rycina 2.).

SCN przekazuje sygnał czasowy do struktur autonomicznego układu nerwowego, obejmujących jądro przykomorowe (ang. paraventricular nucleus PVN), rdzeń kręgowy oraz zwój szyjny górny, skąd sygnał dociera do szyszynki. To właśnie szyszynka jest głównym miejscem syntezy melatoniny, hormonu pełniącego funkcję sygnału ciemności [7, 10].



Rycina 2. Transdukcja sygnału informacji okołodobowej [4]

W warunkach ciemności aktywność enzymu AANAT (ang. arylalkylamine N-acetyltransferase), odgrywającego istotną rolę w syntezie melatoniny, wzrasta, co prowadzi do jej wysokiego wydzielania nocnego. Natomiast ekspozycja na światło, zwłaszcza o krótkiej długości fali (światło niebieskie), hamuje aktywność tego enzymu poprzez sygnał z SCN, co prowadzi do obniżenia stężenia melatoniny [6, 10].

Wpływ światła na rytm dobowy zależy od momentu ekspozycji. Zgodnie z krzywą odpowiedzi fazowej (ang. phase response curve PRC), światło poranne powoduje przyspieszenie fazy rytmu (ang. phase advance), natomiast światło wieczorne i nocne prowadzi do jej opóźnienia (ang. phase delay). Oznacza to, że ten sam bodziec świetlny może mieć przeciwne skutki biologiczne w zależności od czasu jego działania [6, 7].

Szczególnie istotne znaczenie ma światło niebieskie, które szczególnie silnie aktywuje melanopsynę i tym samym może wywierać istotny wpływ na aktywność SCN oraz supresję melatoniny. Współczesne źródła światła sztucznego, w tym ekrany LED (ang. light-emitting diode), emitują znaczną ilość światła w tym zakresie,

co może prowadzić do wydłużonej ekspozycji wieczornej i zaburzeń synchronizacji rytmu dobowego [4, 6, 7].

Przewlekła ekspozycja na światło w godzinach wieczornych może powodować zaburzenie synchronizacji SCN z cyklem środowiskowym, co może prowadzić do zjawiska określanego jako circadian misalignment. Stan ten jest wiązany w badaniach z pogorszeniem jakości snu, zaburzeniami metabolicznymi, zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń psychicznych oraz chorób neurodegeneracyjnych [7].

W konsekwencji mechanizm ipRGC-SCN-melatonina stanowi jeden z głównych mechanizmów biologiczny odpowiedzialnych za adaptację organizmu do cyklu światło-ciemność, a jego prawidłowe funkcjonowanie zależy od właściwej ekspozycji świetlnej w ciągu doby [8].

2.3. Regulacja snu i znaczenie melatoniny

Melatonina jest jednym z ważniejszych hormonów regulujących rytm dobowy oraz cykl snu i czuwania. Odgrywa istotną rolę w synchronizacji procesów fizjologicznych z cyklem światło-ciemność, stanowiąc zarówno sygnał czasu biologicznego, jak i element wykonawczy tego systemu [10, 11]. Początek jej wydzielania w warunkach niskiego natężenia oświetlenia określany jest jako DLMO (ang. dim light melatonin onset). Rytm wydzielania melatoniny ma charakter 24-godzinny, z wysokim poziomem w nocy i niskim w dzień [6, 7].

Wydzielanie melatoniny wykazuje wyraźny rytm dobowy. Jej stężenie wzrasta w warunkach ciemności, natomiast obniża się w obecności światła. W warunkach fizjologicznych najwyższe poziomy obserwuje się w nocy, co sprzyja inicjacji i utrzymaniu snu, natomiast w ciągu dnia jej stężenie pozostaje niskie, co wspiera stan czuwania i czujności. W ten sposób melatonina stanowi jeden z regulatorów przejścia pomiędzy snem a aktywnością.

Ekspozycja na światło niebieskie w godzinach wieczornych może prowadzić do zahamowania syntezy melatoniny oraz opóźnienia jej naturalnego wzrostu przed snem. W konsekwencji może to powodować trudności z zasypianiem, przesunięcie fazy snu oraz pogorszenie jego jakości. Zjawisko to jest szczególnie istotne we współczesnym środowisku, w którym powszechne jest korzystanie z urządzeń elektronicznych emitujących światło o wysokiej zawartości składowej niebieskiej [10].

Melatonina nie tylko odzwierciedla rytm dobowy, ale również uczestniczy w jego regulacji, wpływając na organizację snu oraz procesy regeneracyjne. W ten

sposób pełni ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury snu i stabilności rytmu biologicznego [10, 11].

Podsumowując, melatonina jest istotnym elementem układu regulacji snu i rytmu dobowego, a jej wydzielanie pozostaje silnie zależne od ekspozycji na światło, zwłaszcza na światło niebieskie. Zaburzenia tego mechanizmu, wynikające z nadmiernej ekspozycji na światło wieczorne, mogą prowadzić do dysregulacji snu i pogorszenia jego jakości.

3. Analiza badań dotyczących wpływu światła niebieskiego na jakość snu

3.1. Wpływ na latencję snu

Latencja snu (ang. sleep onset latency SOL) stanowi istotny parametr jakości snu, definiowany jako czas od położenia się do łóżka do momentu zaśnięcia, a jej wydłużenie jest jednym z częstych objawów zaburzeń snu, w tym bezsenności.

Dostępne dane wskazują, że ekspozycja na światło niebieskie w godzinach wieczornych może wpływać na wydłużenie latencji snu, choć wyniki badań nie są jednoznaczne. W jednym z badań wykazano krótszą latencję snu w warunkach braku ekspozycji na światło niebieskie w porównaniu z warunkami ekspozycji, natomiast inne prace wskazują na jej istotne wydłużenie pod wpływem światła emitowanego przez urządzenia elektroniczne. Jednocześnie część badań nie wykazała istotnych różnic w zakresie tego parametru, co sugeruje zróżnicowaną odpowiedź organizmu na ekspozycję świetlną, oraz wskazuje, że obserwowane efekty mogą zależeć od zastosowanej metodologii, czasu ekspozycji i charakterystyki badanej populacji. W badaniu Chang i in. (2015) wykazano, że czterogodzinna ekspozycja na światło emitowane przez tablet (452 nm) przed snem istotnie wydłużała latencję snu, co towarzyszyło obniżeniu senności wieczornej i opóźnieniu porannej czujności [12].

Mechanizm leżący u podłoża tych zmian wiąże się przede wszystkim z wpływem światła niebieskiego na wydzielanie melatoniny oraz poziom pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że ekspozycja na światło emitowane przez urządzenia elektroniczne oraz oświetlenie środowiskowe w godzinach poprzedzających sen może prowadzić do hamowania i opóźnienia wydzielania melatoniny, co może skutkować wydłużeniem SOL oraz obniżeniem subiektywnej senności [13, 14]. Dodatkowo ekspozycja na światło krótkofalowe może wywoływać efekty pobudzające, które mogą zakłócać inicjację i utrudniać przejście w stan snu [14]. Podkreśla się również, że opóźnienie początku wydzielania melatoniny może wtórnie opóźniać mechanizmy inicjacji snu, co w dłuższej perspektywie może sprzyjać rozwojowi zaburzeń snu [13].

Istotnym elementem analiz jest także wpływ ograniczenia ekspozycji na światło niebieskie. W badaniach interwencyjnych wykazano, że redukcja ekspozycji na światło krótkofalowe w godzinach wieczornych może prowadzić do skrócenia SOL oraz poprawy subiektywnej jakości snu. Przykładowo, zastosowanie filtrów światła niebieskiego skutkowało skróceniem latencji snu o około 7 minut oraz poprawą parametrów subiektywnych snu [15]. Podobne efekty obserwowano przy stosowaniu okularów blokujących światło niebieskie, choć nie wszystkie badania potwierdzają ich istotny wpływ na latencję snu [14, 16]. Wskazuje się również, że zastosowanie światła o ciepłej barwie i niskim natężeniu przed snem może sprzyjać wydzielaniu melatoniny oraz ułatwiać inicjację snu, co podkreśla znaczenie zarówno spektrum, jak i intensywności ekspozycji świetlnej w regulacji latencji snu [17].

3.2. Wpływ na całkowity czas snu i fragmentację

Całkowity czas snu (ang. total sleep time TST) oraz fragmentacja snu stanowią istotne wskaźniki jakości snu, odzwierciedlające zarówno jego długość, jak i ciągłość, a ich zaburzenia mogą prowadzić do pogorszenia funkcjonowania poznawczego i somatycznego. Analiza dostępnych badań wskazuje na niejednoznaczny wpływ ekspozycji na światło niebieskie na całkowity czas snu. W części badań odnotowano jego skrócenie, co obserwowano m.in. w trzech z dziewięciu analizowanych prac, podczas gdy w jednym badaniu wykazano wydłużenie czasu snu w warunkach ekspozycji na światło niebieskie. Jednocześnie w licznych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w zakresie tego parametru, co wskazuje na dużą zmienność wyników. W badaniu Münch i wsp. wykazano istotne skrócenie całkowitego czasu snu w warunkach ekspozycji na światło niebieskie, któremu towarzyszyło obniżenie subiektywnej senności, co może sugerować związek pomiędzy ekspozycją na światło a poziomem pobudzenia oraz skróceniem czasu snu [12]. Również inne dane wskazują, że wieczorna ekspozycja na światło emitowane przez urządzenia elektroniczne może wiązać się ze skróceniem czasu snu poprzez hamowanie wydzielania melatoniny i opóźnienie jej początku [18].

W odniesieniu do fragmentacji snu wyniki badań wskazują na istotną rolę zarówno czasu, jak i pory ekspozycji na światło. Wykazano, że dłuższa poranna ekspozycja na światło wzbogacone o składową niebieską może zmniejszać fragmentację snu oraz poprawiać stabilność rytmu aktywności i spoczynku, jednak efekt ten ulega odwróceniu w przypadku ekspozycji wieczornej. Co więcej, jednoczesna ekspozycja w godzinach porannych i wieczornych wiązała się ze zwiększoną fragmentacją snu oraz pogorszeniem parametrów rytmu okołodobowego. Należy jednak podkreślić, że

w analizowanym badaniu czas trwania snu nie był zależny od warunków oświetleniowych ani natężenia światła, co wskazuje, że wpływ światła na parametry snu może różnić się w zależności od analizowanego wskaźnika [19].

W badaniach interwencyjnych oraz metaanalizach dotyczących ograniczania ekspozycji na światło niebieskie, np. poprzez stosowanie okularów blokujących światło niebieskie, nie wykazano jednoznacznych, istotnych statystycznie zmian w zakresie całkowitego czasu snu ani fragmentacji snu [14, 18]. Mimo obserwowanych tendencji do korzystnych zmian, takich jak niewielkie wydłużenie czasu snu czy redukcja czasu czuwania po zaśnięciu, efekty te najczęściej nie osiągały istotności statystycznej [18]. Metaanalizy wskazują co prawda na niewielki lub umiarkowany efekt w zakresie wydłużenia całkowitego czasu snu, jednak wyniki te pozostają niespójne, co podkreśla heterogeniczność dostępnych badań i może wynikać z różnic w metodologii badań, charakterystyce badanych populacji oraz zastosowanych interwencjach. W wielu badaniach nie obserwowano różnic w liczbie wybudzeń ani wskaźnikach fragmentacji snu [14].

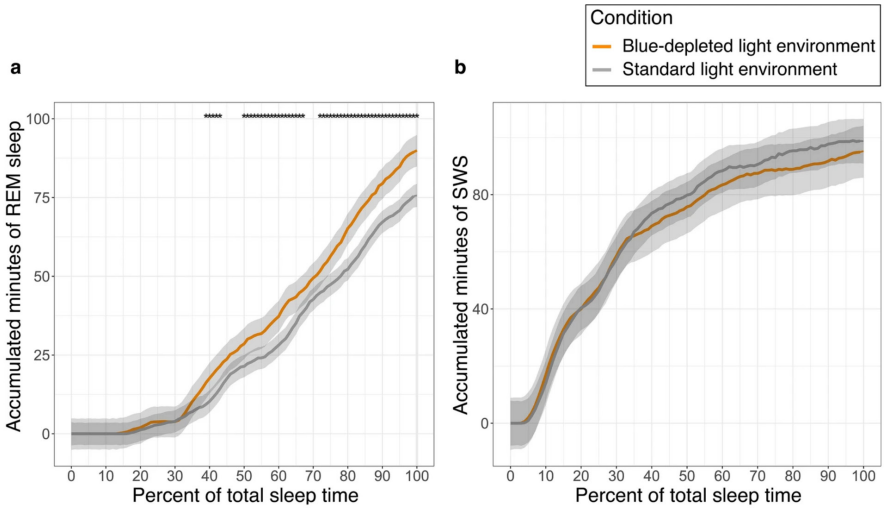
3.3. Wpływ na strukturę snu (REM/NREM)

Struktura snu obejmuje cykliczne występowanie faz NREM (w tym snu wolnofalowego, N3) oraz REM, które pełnią odmienne, lecz komplementarne funkcje fizjologiczne i poznawcze, a ich zaburzenia mogą istotnie wpływać na jakość snu. W badaniach nad wpływem światła niebieskiego na architekturę snu najczęściej wykorzystywano metody obiektywne, takie jak polisomnografia (PSG) z elektroencefalografią (EEG). Uzupełniane były o aktygrafię oraz narzędzia subiektywne, w tym skale senności i kwestionariusze jakości snu, co umożliwiało kompleksową ocenę zarówno makro-, jak i mikrostruktury snu [12].

Dostępne dane wskazują, że modyfikacja ekspozycji na światło niebieskie w godzinach wieczornych może istotnie wpływać na strukturę snu, szczególnie w zakresie fazy REM (rycina 3.). Wykazano, że przebywanie w środowisku o zredukowanej składowej światła niebieskiego (ang. Blue-Depleted Light Environment BDLE) prowadzi do zmniejszenia fragmentacji snu REM oraz liczby mikrowybudzeń, przy jednoczesnym braku zmian w gęstości REM i latencji do pierwszego epizodu tej fazy. Ponadto obserwowano szybszą kumulację snu REM oraz jego większą konsolidację, co nie odbywało się kosztem snu NREM w stadium N3. Wyniki te sugerują, że ograniczenie ekspozycji na światło krótkofalowe może sprzyjać stabilizacji snu REM bez negatywnego wpływu na głębokie fazy snu. Jednocześnie podkreśla się, że sen REM stanowi około 20-25% całkowitego czasu snu i odgrywa istotną rolę w procesach

takich jak plastyczność synaptyczna czy konsolidacja pamięci, co dodatkowo wskazuje na znaczenie jego prawidłowej organizacji [20, 21].

Z drugiej strony, ekspozycja na światło krótkofalowe w godzinach wieczornych może prowadzić do niekorzystnych zmian w architekturze snu. Wykazano, że może ona powodować opóźnienie fazy rytmów okołodobowych oraz skrócenie czasu trwania snu REM, szczególnie w początkowych cyklach snu [20]. Dodatkowo zwiększone pobudzenie wywołane światłem może utrzymywać się w okresie snu, wpływając na jego mikrostrukturę oraz fragmentację, w tym również na fazy NREM [20, 21]. W niektórych analizach obserwowano także tendencję do zmniejszenia aktywności fal wolnych w pierwszym cyklu snu oraz większej liczby mikroprzebudzeń, co może wskazywać na zakłócenie procesów regeneracyjnych związanych ze snem głębokim [21]. Należy jednak podkreślić, że wyniki dotyczące wpływu światła niebieskiego na architekturę snu pozostają częściowo niespójne, co może wynikać z różnic w metodologii badań, czasie i natężeniu ekspozycji oraz charakterystyce badanych populacji. Łącznie wyniki te sugerują, że zarówno jakość, jak i stabilność poszczególnych faz snu są wrażliwe na czas i charakter ekspozycji na światło, przy czym ograniczenie światła niebieskiego w godzinach wieczornych może przynosić korzystne efekty w zakresie struktury snu [20, 21].



Rycina 3. Średnia skumulowana liczba minut snu REM (a) oraz snu wolnofalowego (ang. slow-wave sleep SWS) (b) w zależności od procentowego udziału całkowitego czasu snu. Przedstawiono 95% przedziały ufności; wartości p skorygowano metodą Bonferroniego [20]

3.4. Znaczenie czasu i intensywności ekspozycji

Znaczenie czasu i intensywności ekspozycji na światło niebieskie stanowi istotny czynnik modulujący jego wpływ na sen, ponieważ efekty biologiczne zależą nie tylko od obecności bodźca świetlnego, lecz także od jego parametrów, takich jak pora dnia, czas trwania oraz natężenie. Analiza badań wskazuje, że typowy czas ekspozycji na światło niebieskie w warunkach eksperymentalnych wynosi od około 1,7 do 2,2 godziny, natomiast w badaniach długoterminowych może sięgać kilku tygodni. Wykazano również, że wydłużona ekspozycja, szczególnie w godzinach wieczornych, może wiązać się z pogorszeniem jakości snu, co uzasadnia zalecenia ograniczania korzystania z urządzeń emitujących światło niebieskie na kilka godzin przed snem. Jednocześnie krótsze ekspozycje, trwające około 2 godzin, mogą w określonych warunkach wpływać na zmniejszenie zmęczenia, co wskazuje na złożony charakter działania światła, zależny od kontekstu ekspozycji [12].

Istotne znaczenie ma również pora ekspozycji w odniesieniu do rytmu okołodobowego. Wykazano, że ekspozycja na światło w godzinach wieczornych i nocnych może prowadzić do hamowania i opóźnienia wydzielania melatoniny, natomiast ekspozycja w godzinach porannych może sprzyjać przyspieszeniu fazy rytmu okołodobowego [7, 19, 22]. Mechanizm ten znajduje odzwierciedlenie w krzywych odpowiedzi fazowej, które wskazują na odmienne skutki ekspozycji w zależności od momentu biologicznej nocy [7]. Podkreśla się również, że nie tylko ilość światła, ale również jego rozkład w ciągu doby odgrywa kluczową rolę w regulacji snu i rytmów hormonalnych, a nieregularne wzorce ekspozycji mogą prowadzić do ich desynchronizacji [8]. Dodatkowo wykazano, że nawet niskie natężenia światła w nocy mogą wpływać na rytm okołodobowy, co wskazuje na wysoką wrażliwość układu biologicznego na bodźce świetlne [7].

Znaczenie intensywności i czasu trwania ekspozycji zostało potwierdzone w badaniach eksperymentalnych, które wykazały zależność supresji melatoniny od natężenia światła oraz szybkie występowanie efektów biologicznych, nawet w ciągu 30-45 minut od rozpoczęcia ekspozycji [7]. Jednocześnie dłuższa ekspozycja na światło w godzinach wieczornych wiązała się z wydłużeniem latencji snu i obniżeniem jego efektywności, podczas gdy wyższa ekspozycja w ciągu dnia (np. powyżej 2500 lx) sprzyjała poprawie rytmu aktywności i spoczynku oraz wcześniejszemu zasypianiu [19]. Wyniki te wskazują, że zarówno dawka światła, jak i jej rozkład czasowy determinują efekt biologiczny, co znajduje potwierdzenie w obserwacjach sugerujących, że po przekroczeniu określonego poziomu ekspozycji układ neuroendokrynny może wykazywać mniejszą wrażliwość na dalsze bodźce świetlne [23].

Łącznie dane te podkreślają konieczność precyzyjnego dostosowania czasu i intensywności ekspozycji na światło w celu wspierania jakości snu i funkcjonowania rytmu okołodobowego [7, 8, 19, 23].

4. Dyskusja i implikacje praktyczne

4.1. Synteza najważniejszych wyników

Analiza dostępnej literatury wskazuje, że ekspozycja na światło niebieskie stanowi istotny czynnik modulujący jakość snu u dorosłych, jednak jej wpływ jest złożony i zależy od wielu zmiennych, takich jak czas ekspozycji, jej intensywność oraz indywidualna wrażliwość organizmu [7, 12]. Najbardziej spójne dowody dotyczą wpływu światła niebieskiego na rytm okołodobowy oraz wydzielanie melatoniny. Wyniki licznych badań wskazują, że ekspozycja na światło o krótkiej długości fali w godzinach wieczornych może prowadzić do supresji melatoniny oraz opóźnienia jej wydzielania (DLMO), co może skutkować przesunięciem fazy snu i trudnościami z jego inicjacją [6, 10]. Mechanizm ten związany jest z aktywacją komórek ipRGC oraz przekazywaniem sygnału do SCN [6, 8]. W odniesieniu do parametrów snu, takich jak latencja snu, całkowity czas snu oraz jego struktura, wyniki badań pozostają mniej jednoznaczne. Część autorów opisuje wydłużenie latencji snu pod wpływem wieczornej ekspozycji na światło niebieskie, co tłumaczone jest zarówno hamowaniem wydzielania melatoniny, jak i bezpośrednim działaniem pobudzającym na ośrodkowy układ nerwowy [12, 13]. Jednocześnie inne badania nie wykazały istotnych zmian w tym zakresie, co może wynikać z różnic metodologicznych oraz indywidualnych cech badanych populacji [14].

Podobne rozbieżności obserwuje się w odniesieniu do całkowitego czasu snu. W części badań odnotowano jego skrócenie, szczególnie po wieczornej ekspozycji na światło emitowane przez urządzenia elektroniczne, natomiast inne analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic [18]. Wyniki te sugerują, że światło niebieskie może silniej oddziaływać na moment zasypiania i subiektywną jakość snu niż na jego całkowitą długość. Stosunkowo bardziej spójne wyniki dotyczą struktury snu. Ograniczenie ekspozycji na światło niebieskie w godzinach wieczornych wiązało się z lepszą organizacją snu REM, mniejszą fragmentacją oraz korzystniejszą konsolidacją tej fazy [20, 21]. Z kolei wieczorna ekspozycja na światło niebieskie może prowadzić do skrócenia fazy REM oraz zwiększenia liczby mikrowybudzeń, co może wpływać na procesy poznawcze i regeneracyjne [20]. Istotnym wnioskiem jest również znaczenie czasu ekspozycji. Światło niebieskie działa odmiennie w zależności od pory dnia.

Wyniki badań wskazują, że ekspozycja na światło niebieskie w godzinach porannych może przyspieszać fazę rytmu okołodobowego, natomiast ekspozycja wieczorna może prowadzić do jej opóźnienia i pogorszenia jakości snu [7, 19]. Sugeruje to, że znaczenie ma nie tylko obecność światła niebieskiego, lecz także jego dystrybucja w czasie.

Należy jednak podkreślić, że interpretacja dostępnych wyników wymaga ostrożności. Poszczególne badania różnią się pod względem czasu trwania ekspozycji, natężenia światła, długości fali, rodzaju stosowanego źródła światła, charakterystyki badanych grup oraz metod oceny snu. Heterogeniczność ta utrudnia bezpośrednie porównywanie wyników oraz ogranicza możliwość formułowania jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu światła niebieskiego na poszczególne parametry snu. Podsumowując, dostępne dane wskazują, że światło niebieskie oddziałuje przede wszystkim na mechanizmy regulujące rytm okołodobowy oraz wydzielanie melatoniny, natomiast jego wpływ na pozostałe parametry snu wydaje się zależeć od wielu współistniejących czynników, w tym czasu i intensywności ekspozycji oraz indywidualnej podatności organizmu [7, 23].

4.2. Ograniczenia dostępnych badań

Pomimo rosnącej liczby badań dotyczących wpływu światła niebieskiego na sen dostępna literatura posiada liczne ograniczenia, które utrudniają interpretację wyników oraz ich uogólnienie na populację ogólną. Jednym z głównych problemów pozostaje znaczna heterogeniczność metodologiczna badań. Poszczególne prace różnią się pod względem czasu trwania ekspozycji, natężenia światła, długości fali oraz rodzaju źródła światła (np. tablety, smartfony, oświetlenie laboratoryjne), co utrudnia porównywanie uzyskanych wyników [12]. Ponadto wiele badań przeprowadzono w warunkach, które nie zawsze odzwierciedlają rzeczywiste warunki codziennego funkcjonowania.

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest niewielka liczebność prób badawczych. W wielu badaniach uczestniczyło jedynie kilkanaście lub kilkadziesiąt osób, co zmniejsza moc statystyczną analiz i zwiększa ryzyko uzyskania wyników przypadkowych [20]. Małe próby utrudniają także analizę wpływu czynników indywidualnych, takich jak chronotyp, wiek czy wrażliwość na światło. Istotnym problemem jest również zróżnicowanie metod oceny snu. W części badań wykorzystywano obiektywne metody, takie jak polisomnografia czy aktygrafia, natomiast w innych opierano się na subiektywnych kwestionariuszach. Różnice te mogą prowadzić do rozbieżności wyników, ponieważ subiektywna ocena snu nie zawsze koreluje z jego obiektywnymi

parametrami [12]. Dodatkowo wiele badań ma charakter krótkoterminowy i ocenia jedynie bezpośrednie efekty ekspozycji na światło niebieskie. Brakuje natomiast badań długoterminowych, które pozwoliłyby ocenić konsekwencje przewlekłej ekspozycji, w tym jej wpływ na zdrowie metaboliczne, psychiczne czy układ sercowo-naczyniowy [7].

Nie bez znaczenia są także czynniki zakłócające, takie jak styl życia, poziom aktywności fizycznej, dieta, stres czy wcześniejsze nawyki związane ze snem, które nie zawsze są kontrolowane w badaniach, a mogą istotnie wpływać na uzyskiwane wyniki [8]. Ponadto część badań nie uwzględnia indywidualnej wrażliwości na światło, która może różnić się między osobami w zależności od wieku, chronotypu czy uwarunkowań genetycznych, co dodatkowo utrudnia interpretację wyników [7].

4.3. Strategie ograniczania ekspozycji (filtry, okulary, higiena snu)

W świetle dostępnych danych coraz większą uwagę poświęca się praktycznym metodom ograniczania wieczornej ekspozycji na światło niebieskie w celu poprawy jakości snu. Jedną z najczęściej badanych metod jest stosowanie filtrów światła niebieskiego w urządzeniach elektronicznych. Wyniki badań sugerują, że ich zastosowanie może prowadzić do skrócenia latencji snu oraz poprawy subiektywnej jakości snu, jednak obserwowane efekty są zazwyczaj umiarkowane i nie we wszystkich badaniach osiągają istotność statystyczną [15, 18]. Filtry ograniczają udział fal krótkich w emitowanym świetle, zmniejszając tym samym jego wpływ na wydzielanie melatoniny. Podobnym rozwiązaniem są okulary blokujące światło niebieskie, które ograniczają ilość promieniowania docierającego do siatkówki. Część badań wskazuje na ich korzystny wpływ na jakość snu i rytm okołodobowy, jednak wyniki pozostają niejednoznaczne, szczególnie w odniesieniu do obiektywnych parametrów snu [14, 16]. Niemniej jednak mogą one stanowić użyteczne narzędzie w sytuacjach, gdy ograniczenie korzystania z urządzeń elektronicznych nie jest możliwe.

Jedną z podstawowych i szeroko rekomendowanych strategii pozostaje modyfikacja zachowań obejmująca przestrzeganie zasad higieny snu. Zaleca się ograniczenie ekspozycji na ekrany na 1-3 godziny przed snem, stosowanie oświetlenia o ciepłej barwie i niskim natężeniu oraz utrzymywanie regularnych godzin snu i czuwania [17]. Istotne jest również zwiększenie ekspozycji na światło dzienne w godzinach porannych, co sprzyja synchronizacji rytmu okołodobowego [19]. Należy jednak podkreślić, że skuteczność poszczególnych strategii może różnić się między osobami i zależy od systematycznego ich stosowania. Najbardziej korzystne efekty może przynosić kompleksowe podejście obejmujące zarówno ograniczenie czasu spędzanego

przed ekranami, jak i stosowanie zasad higieny snu oraz odpowiednie zarządzanie ekspozycją na światło [7, 17].

4.4. Wnioski końcowe

Analiza dostępnej literatury sugeruje, że światło niebieskie wpływa na funkcjonowanie rytmu okołodobowego oraz może oddziaływać na jakość snu u osób dorosłych. Najbardziej spójne dowody dotyczą jego oddziaływania na układ ipRGC-SCN-melatonina, które wiążą się z supresją wydzielania melatoniny oraz przesunięciem fazy rytmu snu w przypadku ekspozycji w godzinach wieczornych. Natomiast wpływ światła niebieskiego na poszczególne parametry snu, takie jak latencja snu, całkowity czas snu czy jego struktura, pozostaje niejednoznaczny. Dostępne badania wskazują, że choć często obserwuje się wydłużenie czasu zasypiania i pogorszenie jakości snu, efekty te są zmienne i zależne od wielu czynników, w tym czasu ekspozycji, jej intensywności oraz indywidualnej wrażliwości organizmu. Choć filtry światła niebieskiego i okulary blokujące krótkie fale mogą przynosić pewne korzyści, ich skuteczność pozostaje niejednoznaczna i wymaga dalszej oceny. Za jedną z podstawowych strategii wspierających prawidłową jakość snu uznaje się przestrzeganie zasad higieny snu, w szczególności ograniczenie ekspozycji na światło emitowane przez urządzenia elektroniczne przed snem. Jednocześnie należy podkreślić, że aktualny stan wiedzy jest ograniczony przez heterogenność metodologiczną badań, niewielkie liczebności prób oraz niedostatek badań długoterminowych. W przyszłości potrzebne są dobrze zaprojektowane badania z większymi grupami uczestników i ujednoliconą metodologią, które pozwolą dokładniej określić wpływ przewlekłej ekspozycji na światło niebieskie oraz skuteczność poszczególnych interwencji.

Podsumowując, światło niebieskie stanowi istotny czynnik modulujący funkcjonowanie układu okołodobowego, a jego znaczenie w kontekście zdrowia publicznego będzie wzrastać wraz z postępującą cyfryzacją stylu życia. Właściwe zarządzanie ekspozycją na światło może stanowić ważny element profilaktyki zaburzeń snu, jednak skuteczność poszczególnych działań zależy od wielu czynników indywidualnych i wymaga dalszych badań.

Referencje

[1] Haghani M, Abbasi S, Abdoli L, et al. Blue Light and Digital Screens Revisited: A New Look at Blue Light from the Vision Quality, Circadian Rhythm and Cognitive Functions Perspective. *J Biomed Phys Eng*. 2024;14(3):213-228. Published 2024 Jun 1. doi:10.31661/jbpe.v0i0.2106-1355

[2] Czylok MA, Prokopiuk M, Meller K, et al. Screen exposure and circadian disruption in paediatric epilepsy: risks and technology-based approaches - a literature review. *Postep Psychiatr Neurol*. 2026;35(1):65-78. doi:10.5114/ppn.2026.159804

[3] Dresp-Langley B, Hutt A. Digital Addiction and Sleep. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6910. Published 2022 Jun 5. doi:10.3390/ijerph19116910

[4] Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics*. 2019;12(12):e201900102. doi:10.1002/jbio.201900102

[5] Zhao ZC, Zhou Y, Tan G, Li J. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(12):1999-2003. Published 2018 Dec 18. doi:10.18240/ijo.2018.12.20

[6] Gentry NW, Ashbrook LH, Fu YH, Ptáček LJ. Human circadian variations. *J Clin Invest*. 2021;131(16):e148282. doi:10.1172/JCI148282

[7] Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151-170. doi:10.1080/07420528.2018.1527773

[8] Gubin D, Stefani O, Cornelissen G. Light Hygiene for Circadian Health: A Molecular Perspective. Front Biosci (Landmark Ed). 2025;30(7):39097. doi:10.31083/FBL39097

[9] Tabuchi M, Coates KE, Bautista OB, Zukowski LH. Light/Clock Influences Membrane Potential Dynamics to Regulate Sleep States. *Front Neurol*. 2021;12:625369. Published 2021 Mar 29. doi:10.3389/fneur.2021.625369

[10] Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin Exp Optom*. 2019;102(2):99-108. doi:10.1111/cxo.12824

[11] Maeda-Nishino NJ, Yoshimoto R, Ono T, Chiba S, Nishino S. Partial blue light blocking glasses at night advanced sleep phase and reduced daytime irritability, disruptive behavior and improved morning mood, but did not alter salivary melatonin secretion in Japanese male schoolchildren. *PLoS One*. 2025;20(10):e0332877. Published 2025 Oct 30. doi:10.1371/journal.pone.0332877

[12] Silvani MI, Werder R, Perret C. The influence of blue light on sleep, performance and wellbeing in young adults: A systematic review. Front Physiol. 2022;13:943108. Published 2022 Aug 16. doi:10.3389/fphys.2022.943108

[13] Shechter A, Kim EW, St-Onge MP, Westwood AJ. Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. J Psychiatr Res. 2018;96:196-202. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.10.015

[14] Shechter A, Quispe KA, Mizhquiri Barbecho JS, Slater C, Falzon L. Interventions to reduce short-wavelength („blue") light exposure at night and their effects on sleep: A systematic review and meta-analysis. Sleep Adv. 2020;1(1):zpaa002. Published 2020 Jun 4. doi:10.1093/sleepadvances/zpaa002

[15] Knufinke M, Fittkau-Koch L, Møst EIS, Kompier MAJ, Nieuwenhuys A. Restricting short-wavelength light in the evening to improve sleep in recreational athletes - A pilot study. Eur J Sport Sci. 2019;19(6):728-735. doi:10.1080/17461391.2018.1544278

[16] Zimmerman ME, Kim MB, Hale C, Westwood AJ, Brickman AM, Shechter A. Neuropsychological Function Response to Nocturnal Blue Light Blockage in Individuals With Symptoms of Insomnia: A Pilot Randomized Controlled Study. J Int Neuropsychol Soc. 2019;25(7):668-677. doi:10.1017/S1355617719000055

[17] Yoon J, Heo SJ, Lee H, Sul EG, Han T, Kwon YJ. Assessing the Feasibility and Efficacy of Pre-Sleep Dim Light Therapy for Adults with Insomnia: A Pilot Study. Medicina (Kaunas). 2024;60(4):632. Published 2024 Apr 14. doi:10.3390/medicina60040632

[18] Luna-Rangel FA, Gonzalez-Bedolla B, Salazar-Ortega MJ, Torres-Mancilla XM, Martinez-Cadena S. Efficacy of blue-light blocking glasses on actigraphic sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled crossover trials. Front Neurol. 2025;16:1699303. Published 2025 Nov 18. doi:10.3389/fneur.2025.1699303

[19] Barroggi Constantino D, Lederle KA, Middleton B, et al. The bright and dark side of blue-enriched light on sleep and activity in older adults. Geroscience. 2025;47(3):3927-3939. doi:10.1007/s11357-025-01506-y

[20] Vethe D, Drews HJ, Scott J, et al. Evening light environments can be designed to consolidate and increase the duration of REM-sleep. Sci Rep. 2022;12(1):8719. Published 2022 May 24. doi:10.1038/s41598-022-12408-w

[21] Vethe D, Scott J, Engstrøm M, et al. The evening light environment in hospitals can be designed to produce less disruptive effects on the circadian system and improve sleep. Sleep. 2021;44(3):zsaa194. doi:10.1093/sleep/zsaa194

[22] Chow CM, Ekanayake K, Hackett D. Efficacy of Morning Shorter Wavelength Lighting in the Visible (Blue) Range and Broad-Spectrum or Blue-Enriched Bright White Light in Regulating Sleep, Mood, and Fatigue in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. Clocks Sleep. 2024;6(2):255-266. Published 2024 May 28. doi:10.3390/clockssleep6020018

[23] Petrowski K, Bührer S, Albus C, Schmalbach B. Increase in cortisol concentration due to standardized bright and blue light exposure on saliva cortisol in the morning following sleep laboratory. Stress. 2021;24(3):331-337. doi:10.1080/10253890.2020.1803265

MARKERY BIOLOGICZNE W ZESPOLE STRESU POURAZOWEGO - PERSPEKTYWY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka

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

Abstrakt: Zespół stresu pourazowego (PTSD) należy do najpoważniejszych następstw ekspozycji na traumatyczne wydarzenia życiowe, a jego rozpoznanie opierało się dotychczas wyłącznie na kryteriach klinicznych oraz nie obejmowało żadnego potwierdzonego markera biologicznego. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat biomarkerów badanych w PTSD, a także ocenę ich potencjału diagnostycznego i prognostycznego. Analizie poddano pięć grup wskaźników: kortyzol i oś HPA, czynnik neurotroficzny BDNF, wybrane markery stanu zapalnego, neuroprzekaźniki układu GABA-ergicznego oraz zmienność rytmu serca. Charakterystyczny dla PTSD hipokortyzolizm stanowi biologiczne kryterium różnicowania z depresją, w której obserwuje się odwrotne zjawisko. Podwyższone markery zapalne są z kolei związane z nasileniem objawów klinicznych i otwierają perspektywy immunologicznych strategii terapeutycznych. Najbardziej spójnym biomarkerem zaburzenia przydatnym zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu leczenia pozostaje zmienność rytmu serca. Całość zebranych danych prowadzi do wniosku, iż żaden z omówionych markerów biologicznych nie osiągnął dotychczas progu klinicznej użyteczności jako samodzielne narzędzie diagnostyczne, co sugeruje, że dalszy postęp w tej dziedzinie będzie skupiał uwagę na strategiach wielomarkerowych, które utworzą jeden spójny profil diagnostyczny.

Słowa kluczowe: PTSD, biomarkery, oś HPA, diagnostyka psychiatryczna

Abstract: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the most serious consequences of exposure to traumatic life events; until now, its diagnosis has been based solely on clinical criteria and has not included any validated biological marker. This article provides an overview of the current state of knowledge regarding biomarkers studied in PTSD, as well as an assessment of their diagnostic and prognostic potential. Five groups of indicators were analyzed: cortisol and the HPA axis, the neurotrophic factor BDNF, selected markers of inflammation, neurotransmitters of the GABAergic system, and heart rate variability. Hypocortisolism, characteristic of PTSD, serves as a biological criterion for distinguishing it from depression, in which the opposite phenomenon is observed. Elevated inflammatory markers, in turn, are associated with the severity of clinical symptoms and open up prospects for immunological therapeutic strategies. Heart rate variability remains the most consistent biomarker of the disorder, useful for both diagnosis and treatment monitoring. The body of collected data leads to the conclusion that none of the discussed biological markers has yet reached the threshold of clinical utility as a standalone diagnostic tool, suggesting that further progress in this field will focus on multi-marker strategies that will form a single coherent diagnostic profile.

Keywords: PTSD, biomarkers, HPA axis, psychiatric diagnosis

1. Wprowadzenie

Psychiatria pozostaje jedną z nielicznych specjalizacji medycznych, w których diagnoza w dużej mierze opiera się na subiektywnej ocenie objawów zgłaszanych przez pacjenta oraz obserwacji klinicznej prowadzonej przez lekarza. W przeciwieństwie do innych dziedzin medycyny nadal nie dysponuje ona szeroko stosowanymi testami biologicznymi o potwierdzonej użyteczności diagnostycznej. Ograniczenie to może zwiększać ryzyko błędów diagnostycznych oraz opóźniać wdrożenie właściwego leczenia [1,2,3].

Problem ten jest szczególnie widoczny w przypadku zespołu stresu pourazowego, czyli PTSD (ang. post-traumatic stress disorder). Zaburzenie to rozwija się po ekspozycji na zdarzenie traumatyczne, takie jak poważny wypadek, doświadczenie przemocy czy udział w działaniach wojennych. Obraz kliniczny PTSD jest niejednorodny i obejmuje zarówno nawracające wspomnienia oraz koszmary senne, jak i zaburzenia koncentracji, nadmierną czujność oraz odrętwienie emocjonalne. Z tego względu PTSD bywa w wielu przypadkach trudne do odróżnienia od depresji, zaburzeń lękowych, a także niektórych następstw urazowych uszkodzeń mózgu [2,3,4,5]. W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się biomarkerom PTSD, rozumianym jako mierzalne wskaźniki procesów patofizjologicznych związanych z rozwojem i przebiegiem zaburzenia. Badania wskazują, że u części pacjentów można zaobserwować zmiany w poziomie hormonów, aktywności układu immunologicznego,

stężeniu czynników neurotroficznych oraz regulacji autonomicznej. Biomarkery te mogą w przyszłości wspierać proces diagnostyczny oraz ocenę skuteczności leczenia, choć ich zastosowanie kliniczne nadal pozostaje ograniczone [6,7,8,9].

2. PTSD - CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

2.1. Definicja i kryteria diagnostyczne

Zespół stresu pourazowego, określany mianem PTSD, jest zaburzeniem psychicznym, które najczęściej rozwija się po ekspozycji na zdarzenie traumatyczne zagrażające życiu, zdrowiu lub poczuciu bezpieczeństwa człowieka. Do takich sytuacji należą między innymi różne formy przemocy, poważne wypadki komunikacyjne, działania wojenne oraz inne zdarzenia o wyjątkowo silnym działaniu stresogennym. Zgodnie z klasyfikacją DSM-5 zaburzenie to rozpoznaje się na podstawie obecności określonych grup objawów utrzymujących się przez co najmniej miesiąc i powodujących istotne pogorszenie codziennego funkcjonowania [4,10,2].

W DSM-5 objawy PTSD podzielono na cztery główne grupy. Pierwszą z nich są intruzje, czyli nawracające i natrętne wspomnienia związane z traumą. Mogą im towarzyszyć koszmary senne oraz flashbacki, czyli poczucie ponownego przeżywania zdarzenia, co w niektórych przypadkach prowadzi do utraty kontaktu z rzeczywistością. Drugą grupę stanowi unikanie, obejmujące omijanie miejsc, osób, rozmów, a nawet myśli przypominających o traumie. Trzecia grupa to negatywne zmiany w nastroju i sposobie myślenia, które mogą przejawiać się nadmiernym poczuciem winy, obojętnością oraz zniekształconym obrazem siebie i otoczenia. Ostatnią grupę stanowią objawy nadpobudliwości, takie jak stałe napięcie, wybuchy gniewu oraz wzmożona czujność, prowadząca do utrzymującego się przygotowania organizmu do reakcji obronnej [5,4].

ICD-11 z 2022 roku przedstawia węższą charakterystykę rozpoznania PTSD. Zaburzenie zostało opisane przede wszystkim jako ponowne przeżywanie traumy w postaci koszmarów i wspomnień, a także unikanie bodźców z nią związanych. W przypadku długotrwałej traumy klasyfikacja wyróżniła CPTSD, czyli złożone PTSD [11].

2.2. Epidemiologia

Częstość występowania zespołu stresu pourazowego wykazuje zmienność w zależności od charakterystyki populacji, wahając się w zakresie 2–8% w populacjach

ogólnych. W grupach wysokiego ryzyka, takich jak osoby związane ze służbą zdrowia, weterani działań wojennych czy funkcjonariusze służb mundurowych, rozpowszechnienie może sięgnąć 20–30%, co wskazuje na znaczenie powtarzalnej ekspozycji na traumę oraz zawodowego charakteru narażenia [10,12,13].

Najsilniejszym predyktorem PTSD pozostaje rodzaj i nasilenie zdarzenia traumatycznego, przy czym największe ryzyko wiąże się z przemocą interpersonalną w porównaniu z traumami przypadkowymi. Do grup zwiększonego ryzyka należą również osoby z wcześniejszymi zaburzeniami psychicznymi, osłabionym systemem wsparcia społecznego oraz obciążeniem genetycznym predysponującym do zaburzeń afektywnych. PTSD występuje około dwukrotnie częściej u kobiet, natomiast u mężczyzn częściej obserwuje się zewnętrznie ukierunkowane reakcje, w tym zachowania agresywne [14,15].

2.3. Trudności diagnostyczne

Rozpoznanie PTSD stanowi istotne wyzwanie wynikające z szerokiego spektrum objawów pokrywających się z innymi zaburzeniami psychicznymi. Problemy takie jak zaburzenia snu, obniżony nastrój czy trudności z koncentracją występują zarówno w PTSD, jak i w depresji oraz zaburzeniach lękowych. Ta zbieżność kliniczna często prowadzi do błędnego rozpoznania lub nieprawidłowej klasyfikacji objawów, a w konsekwencji do podejmowania kolejnych prób leczenia przed postawieniem właściwej diagnozy [3,5].

Charakterystyczne dla PTSD jest również znaczne opóźnienie w postawieniu ostatecznego rozpoznania. Od pojawienia się pierwszych dolegliwości do ostatecznego potwierdzenia zaburzenia u pacjenta mija średnio od 2 do 5 lat. W początkowym okresie pacjenci najczęściej zgłaszają się z niespecyficznymi, zwykle somatycznymi objawami, takimi jak częste bóle głowy czy dolegliwości żołądkowe albo są kierowani do specjalistów z podejrzeniem nerwicy lub depresji. Związek objawów z przebytą traumą pozostaje często niezauważony zarówno przez samego pacjenta, jak i przez osoby z jego otoczenia [2,3,5,14].

Najistotniejszym ograniczeniem w diagnostyce zespołu stresu pourazowego pozostaje brak obiektywnych metod weryfikacji. W odróżnieniu od innych dziedzin medycyny psychiatria nie dysponuje testami laboratoryjnymi, badaniami neuroobrazowymi ani innymi parametrami biologicznymi, które pozwalałyby jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie. Proces diagnostyczny opiera się przede wszystkim na analizie wywiadu i obserwacji klinicznej, co pozostaje zależne od oceny specjalisty [1,6].

Wspomniane trudności podkreślają potrzebę opracowania odpowiednich biomarkerów PTSD, które umożliwiłyby obiektywizację procesu diagnostycznego. Markery neuroendokrynologiczne, immunologiczne czy fizjologiczne pomogłyby nie tylko przyspieszyć rozpoznanie, ale także wspierać monitorowanie przebiegu leczenia [6,7,8].

3. MARKERY BIOLOGICZNE W PTSD

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych biomarkerów badanych w PTSD oraz ich potencjalne znaczenie kliniczne, [opracowanie własne]

Marker	**Związek z PTSD**
Interleukina-1β (IL-1β)	Podwyższona u części pacjentów z PTSD
Interleukina-6 (IL-6)	Podwyższona w PTSD
Interleukina-2 (IL-2)	Opisywana jako podwyższona w części badań
CRP	Podwyższone w PTSD; w części badań wiązane także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PTSD
NF-kB	Zwiększona aktywność w PTSD
TNF-α	Podwyższony w PTSD
Wrażliwość komórek odpornościowych na glikokortykoidy	Obniżona lub zaburzona

3.1. Kortyzol i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, powszechnie określana skrótem HPA (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis), stanowi jeden z najważniejszych układów neuroendokrynnych uczestniczących w regulacji odpowiedzi organizmu na stres. Cały proces aktywacji opiera się na kaskadzie zdarzeń: odpowiedni bodziec stresowy stymuluje podwzgórze do wydzielania kortykoliberyny, która pobudza przysadkę do uwalniania kortykotropiny, a ta z kolei nadnercza do syntezy oraz sekrecji kortyzolu, który zamyka pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamując dalszą aktywację osi [6,7,9].

W PTSD wzorzec aktywności osi HPA może odbiegać od normy obserwowanej u osób bez obciążenia traumą. U części pacjentów stwierdza się przewlekle obniżone stężenie kortyzolu, określane mianem hipokortyzolizmu, choć obraz ten nie jest całkowicie jednorodny i zależy od wielu czynników klinicznych. Zjawisko to bywa opisywane jako jedna z cech neuroendokrynnych częściej obserwowanych w PTSD. Mechanizm leżący u jego podłoża wiąże się najprawdopodobniej ze zwiększoną nadwrażliwością i liczbą receptorów glukokortykoidowych w podwzgórzu i przysadce,

co sprzyja silniejszej odpowiedzi hamującej nawet przy niskich stężeniach kortyzolu i w konsekwencji utrzymywaniu się jego obniżonego poziomu we krwi [8,16].

Zjawisko to może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ obniżone stężenie kortyzolu w części badań wspierało ocenę kliniczną PTSD, jednak nie powinno być traktowane jako samodzielny wskaźnik diagnostyczny. Pewne znaczenie prognostyczne może mieć też mierzenie stężenia kortyzolu bezpośrednio po ekspozycji na uraz – badania wskazują, że jego niski poziom może być sygnałem ostrzegawczym i zwiększać ryzyko utrwalenia się zaburzenia. Należy jednak zaznaczyć, że obraz nie jest jednoznaczny, ponieważ na stężenie kortyzolu wpływa wiele czynników jednocześnie, takich jak rytm dobowy, dieta oraz stosowane leki [17-19].

3.2. BDNF i neuroplastyczność

Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) jest białkiem należącym do rodziny neurotrofin. Odgrywa ważną rolę w utrzymaniu sprawności układu nerwowego, ponieważ odpowiada między innymi za przeżywalność neuronów, warunkuje tworzenie i stabilizację połączeń synaptycznych, a także jest kluczowym mediatorem wzmożonej i długotrwale utrzymującej się reaktywności synaps, stanowiącej podstawę procesów uczenia się i pamięci. Strukturą szczególnie zasobną w receptory TrkB dla BDNF pozostaje hipokamp, który jest wyjątkowo wrażliwy na zmiany dostępności tego czynnika, a jego obniżona ekspresja prowadzi do zahamowania neuroplastyczności.

Interpretacja działania BDNF w PTSD okazuje się niejednoznaczna i złożona. Część badań wskazuje na podwyższone stężenie BDNF, inne na jego obniżenie lub brak istotnych różnic, co sugeruje dużą heterogeniczność wyników, potwierdzoną również w nowszej metaanalizie sieciowej obejmującej PTSD i inne zaburzenia psychiatryczne [20]. Taki obraz może odzwierciedlać kompensacyjną odpowiedź biologiczną, jednak jego rzeczywiste znaczenie dla neuroplastyczności wymaga dalszych badań. Istotnym uzupełnieniem są dane epigenetyczne, które rzucają nieco inne światło na omawiane rozbieżności – u pacjentów z PTSD dodatkowo stwierdzono nasiloną metylację w obrębie promotora genu BDNF. Zjawisko to zauważono u osób, które zostały narażone na uraz, jednak pozostały wolne od rozwinięcia się u nich zaburzenia. Metylacja promotora wycisza ekspresję genu, co skutkuje zmniejszoną dostępnością białka w tkance mózgowej. Deficyt rozgrywający się na poziomie tkankowym, niewidoczny w rutynowych pomiarach surowiczych, może mieć istotne znaczenie dla neuroplastyczności, choć jego znaczenie kliniczne nie jest jeszcze w pełni ustalone [21,22].

Badania neuroobrazowe potwierdzają, że PTSD wiąże się ze zmniejszoną objętością hipokampa, co w części badań odpowiada nawet około 12% ubytku jego pierwotnej objętości i jest związane z nasileniem deficytów pamięci. Zanik ten można interpretować jako następstwo przewlekle upośledzonej neuroplastyczności zależnej od BDNF, nasilanej przez chronicznie podwyższony zanik komórek hipokampa. Badania na modelach zwierzęcych wskazują przy tym, że chroniczny stres obniża ekspresję BDNF w hipokampie poprzez zmiany metylacyjne w obrębie jego genu [23,24]. U pacjentów skutecznie leczonych farmakologicznie wykazano wzrost ekspresji mRNA dla BDNF oraz niższy poziom represji metylacji histonowej H3K-27me3 w jego promotorze. Efektu tego nie zaobserwowano u pacjentów niereagujących na terapię [21].

3.3. Markery zapalne - CRP, IL-6, TNF-α

Przez długi czas PTSD było rozpatrywane niemal wyłącznie przez pryzmat zaburzeń neuroendokrynnych i psychologicznych. Dopiero w ostatnich dwóch dekadach zaczęły narastać dowody na to, że przewlekły stres pourazowy wiąże się również z aktywacją układu immunologicznego. Neuroinflammacja, rozumiana jako aktywacja mikrogleju i astrocytów z towarzyszącym uwalnianiem cytokin prozapalnych, zaburza funkcjonowanie osi HPA, upośledza neuroplastyczność i sprzyja chronifikacji objawów. Spośród badanych markerów zapalnych najszerzej dokumentowana jest rola interleukiny-6 (IL-6), białka C-reaktywnego oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Wyniki wielu badań wskazują, że stężenia tych parametrów mogą być wyższe u pacjentów z PTSD niż u osób zdrowych, choć nie wszystkie doniesienia są zgodne. Co istotne, nasilenie reakcji zapalnej nie jest niezależne od obrazu klinicznego, gdyż wyższe stężenia IL-6 i CRP korelują z częstym występowaniem u chorych myśli intruzyjnych i nadmiernego pobudzenia. Sugeruje to, że parametry zapalne mogą mieć wartość jako wskaźniki wspierające ocenę nasilenia objawów, choć ich swoistość pozostaje ograniczona.

Część danych prospektywnych wskazuje, że wczesna aktywacja cytokin prozapalnych może początkowo pełnić rolę adaptacyjną, a dopiero utrzymywanie się tej odpowiedzi sprzyja przewlekłości zmian. Jest to istotna obserwacja z perspektywy terapeutycznej, która otwiera nowe możliwości – leki biologiczne blokujące receptor dla IL-6, stosowane dotychczas w RZS i wieloogniskowej chorobie Castlemana, są badane w kontekście zaburzeń psychiatrycznych z udokumentowaną aktywacją immunologiczną [25-28].

3.4. GABA i neuroprzekaźniki

Kwas γ-aminomasłowy (GABA) pełni w ośrodkowym układzie nerwowym rolę głównego neuroprzekaźnika hamującego. Odpowiada głównie za regulację emocji, odpowiedź stresową oraz przetwarzanie pamięci strachu, a aktywność neuronów GABAergicznych w ciałach migdałowatych warunkuje zdolność mózgu do precyzyjnego modulowania ekspresji i wygaszania skojarzeń lękowych [29]. Wyniki badań PET przeprowadzonych na weteranach wojennych z PTSD wykazały wyraźnie zmniejszoną gęstość wiązania receptorów benzodiazepinowo-GABA-ergicznych w korze przedczołowej, hipokampie i wzgórzu pacjentów, a obniżony poziom GABA w płatach skroniowych i ciemieniowych współgrał z nasilonymi zaburzeniami snu [30,31].

Dane ze spektroskopii rezonansu magnetycznego (H-MRS) ujawniają złożony i niejednorodny obraz zmian GABAergicznych w poszczególnych obszarach mózgu pacjentów z PTSD, co potwierdza również nowszy przegląd systemu GABAergicznego w PTSD łączący dane przedkliniczne, neuroobrazowe i farmakologiczne [32]. Obniżone stężenia tego neuroprzekaźnika zarejestrowano w wyspie mózgu, korze ciemieniowo-potylicznej i przyśrodkowym płacie skroniowym, natomiast w korze przedczołowej część badań ukazuje odwrotną zależność – paradoksalnie podwyższony poziom GABA. Nowsze badania z użyciem H-MRS wykazały, że podwyższony poziom neuroprzekaźnika w korze przedczołowej u pacjentów z przetrwałym PTSD, w porównaniu z osobami, u których zaburzenie ustąpiło, był istotnie powiązany z obniżonym przepływem mózgowym w tym obszarze oraz z ciężkością objawów klinicznych. Obserwacja ta może wskazywać, że nieprawidłowa aktywność układu GABAergicznego w korze przedczołowej wiąże się z zaburzeniem regulacji odpowiedzi na stres, choć kierunek tych zmian nie jest jednolity w poszczególnych badaniach [33,34].

3.5. Zmienność rytmu serca (HRV)

Spośród wszystkich parametrów biologicznych badanych w PTSD HRV należy do najlepiej przebadanych i najbardziej obiecujących wskaźników, ponieważ jest łatwa do zmierzenia, nie wymaga metod inwazyjnych i daje wyniki możliwe do wielokrotnego odtworzenia. Wskaźnik ten informuje, w jaki sposób autonomiczny układ nerwowy reguluje pracę serca – gdy dominuje aktywność przywspółczulna, odstępy pomiędzy uderzeniami serca są zmienne i elastyczne. W przypadku przewagi układu sympatycznego rytm staje się sztywny i monotonny, co skutkuje mniejszą zdolnością organizmu do adaptacji. U osób z PTSD obniżona HRV jest jednym

z częściej opisywanych wyników, choć wielkość i kierunek efektu mogą różnić się między badaniami.

Kluczowych dowodów na biologiczne znaczenie zmienności rytmu serca w PTSD dostarczają niezależne metaanalizy, których wyniki są do siebie zbliżone. Obniżone wartości HF-HRV i RMSSD pojawiają się zarówno w spoczynku, jak i podczas ekspozycji na stres, co wskazuje na trwałe, a nie sytuacyjne zaburzenie regulacji autonomicznej. Dla tętna spoczynkowego Hedges' g wynosi 0,78 (95% CI: 0,46–1,11; $p < 0,001$), a dla RMSSD nawet g = -1,96 (95% CI: -2,76 do -1,16). Dopełnieniem obrazu jest podwyższony stosunek LF/HF, co może wskazywać na wyraźne przesunięcie równowagi autonomicznej w stronę układu sympatycznego. Część badań sugeruje, że nieprawidłowości w HRV mogą poprzedzać pojawienie się pełnoobjawowego PTSD, co otwiera możliwość zastosowania tego wskaźnika jako narzędzia wczesnej identyfikacji osób narażonych, nie tylko jako markera istniejącego już zaburzenia [35-37].

Modyfikacje w zmienności rytmu serca mogą być użyteczne jako wskaźnik pomocniczy w ocenie terapii, jednak ich wartość diagnostyczna wymaga dalszej walidacji. Obserwacje z sesji EMDR wykazały, że tętno stopniowo zwalnia, a HRV rośnie w miarę przetwarzania przez pacjenta traumatycznych wspomnień, natomiast bardziej wymowne pozostają wyniki dotyczące biofeedbacku HRV, przedstawionego jako oddzielna interwencja. Sześć tygodni wystarczyło, aby u pacjentów ze współistniejącym PTSD oraz przewlekłym bólem uzyskać 24-procentową poprawę w obu obszarach jednocześnie. Interesujący wydaje się również fakt, że wyjściowa wartość zmienności rytmu serca może wskazywać, który rodzaj terapii będzie dla danego pacjenta najbardziej efektywny – dane wskazują, że osoby z niską HRV lepiej reagują na jogę, natomiast chorzy z wyższym wskaźnikiem zmienności na terapię skoncentrowaną na traumie [38,39].

4. ZASTOSOWANIE KLINICZNE I PERSPEKTYWY

4.1. Biomarkery jako predyktory skuteczności leczenia

Pytanie o to, czy pacjent odpowie na daną terapię, jest jednym z najtrudniejszych wyzwań w psychiatrii klinicznej. W tradycyjnym podejściu odpowiedź uzyskiwano najczęściej metodą prób i błędów, analizując przebieg choroby po kilku tygodniach systematycznego leczenia, kiedy powinny być widoczne pierwsze pozytywne zmiany. Coraz więcej danych sugeruje jednak, że pewne wskaźniki biologiczne mierzone przed rozpoczęciem terapii mogą z umiarkowaną trafnością przewidywać jej

wynik, co nadaje biomarkerom nowe znaczenie kliniczne, wykraczające poza dotychczas stosowaną diagnostykę. Najszerzej przebadanym predyktorem w kontekście terapii opartych na traumie jest reaktywność osi HPA, odzwierciedlona w profilach kortyzolowych. U pacjentów, u których hormon ten reaguje na stres w sposób umiarkowany, zauważalny jest wyraźny postęp i korzyść z terapii, z kolei zarówno zbyt przygaszona, jak i nadmierna aktywność kortyzolowa bywa predyktorem gorszego efektu leczniczego. Istotnym wątkiem związanym z biomarkerami jest wzrost poziomu BDNF w trakcie trwania terapii, który najczęściej koreluje ze spadkiem objawów i jest traktowany jako molekularny ślad odbudowującej się neuroplastyczności [21,40].

4.2. Sztuczna inteligencja i psychiatria precyzyjna

Tradycyjne podejście do leczenia PTSD opierało się dotychczas na schematach wypracowanych dla przeciętnego pacjenta, co oznaczało, że wielu chorych otrzymywało terapię niedopasowaną do indywidualnych potrzeb biologicznych. Z tego powodu poszukiwanie narzędzi zdolnych do indywidualizacji leczenia stało się jednym z ważniejszych kierunków współczesnej psychiatrii. Sztuczna inteligencja jest narzędziem, które potrafi analizować dane z wielu różnych źródeł jednocześnie i na tej podstawie generować predykcje odpowiedzi na leczenie, dostosowane do profilu pacjenta. Jej przewaga nad tradycyjną analizą statystyczną polega na tym, że może wychwytywać nieoczywiste zależności między zmiennymi, niewidoczne dla konwencjonalnych metod. Badania sugerują, że algorytmy oparte na danych przedterapeutycznych mogą wspierać przewidywanie odpowiedzi na leczenie, choć ich zastosowanie kliniczne wymaga dalszej walidacji. Psychiatria precyzyjna, łącząca biomarkery z narzędziami AI, jest dziś jednym z dynamicznie rozwijających się obszarów medycyny. Jej celem nie jest zastąpienie specjalisty algorytmem, lecz dostarczenie lekarzowi narzędzi, które pozwolą podejmować trafniejsze decyzje terapeutyczne [40,41].

4.3. Ograniczenia i kierunki dalszych badań

Pomimo rosnącej liczby badań nad biomarkerami w PTSD ich praktyczne zastosowanie w warunkach klinicznych pozostaje mocno ograniczone. Poszczególne ośrodki badawcze stosują odmienne metody pomiaru tych samych wskaźników, co sprawia, że wyniki badań są trudno porównywalne, a ich przekładanie na szersze populacje staje się problematyczne. Dochodzi do tego kwestia swoistości samych wskaźników – zmiany takie jak podwyższone stężenie cytokin prozapalnych czy

obniżony poziom BDNF obserwuje się nie tylko w PTSD, ale też w depresji czy zaburzeniach lękowych. Kolejnym wyzwaniem jest złożoność zespołu stresu pourazowego, będącego zaburzeniem niejednorodnym biologicznie, przez co dwóch pacjentów z identycznym obrazem objawów może posiadać zupełnie różne profile neuroendokrynne, immunologiczne czy genetyczne. Sprawia to, że poszukiwanie jednego, uniwersalnego markera staje się nieefektywne. Naukowcy coraz częściej proponują podejście wielomodalne, łączące jednocześnie dane z kilku poziomów biologicznych. Znacząco podnosi to jednak koszt i złożoność badań, co w realiach rutynowej opieki zdrowotnej staje się istotną barierą [41,42].

5. Wnioski

PTSD wiąże się z mierzalnymi zmianami biologicznymi, które mogą wspierać ocenę patofizjologii zaburzenia. Markery biologiczne omówione w niniejszej pracy sugerują, że PTSD ma dostrzegalny wymiar biologiczny, obejmujący oś HPA, odpowiedź zapalną, neuroplastyczność oraz regulację autonomiczną. Spośród nich zmienność rytmu serca należy do najlepiej przebadanych wskaźników, jednak również nie może być traktowana jako samodzielny marker diagnostyczny. Żaden z omówionych biomarkerów nie osiągnął dotychczas poziomu klinicznej użyteczności pozwalającego na rutynowe zastosowanie diagnostyczne. Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z braku standaryzacji metod pomiaru, niespecyficzności wielu wskaźników oraz heterogeniczności pacjentów dotkniętych PTSD. Z tego względu diagnostyka laboratoryjna w psychiatrii pozostaje obecnie przede wszystkim kierunkiem dalszego rozwoju. Największe szanse na postęp wiążą się ze strategiami wielomarkerowymi, które – zamiast poszukiwać jednego uniwersalnego wskaźnika – zakładają tworzenie bardziej złożonego profilu biologicznego pacjenta. Dalszy rozwój badań nad markerami biologicznymi PTSD, wspierany przez narzędzia sztucznej inteligencji oraz rosnące możliwości analizy danych biologicznych, może w przyszłości uczynić diagnostykę psychiatryczną bardziej obiektywną, precyzyjną i skuteczną.

Referencje

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

[2] World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO; 2022.

[3] Pai A, Suris AM, North CS. Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. Behav Sci (Basel). 2017;7(1):7. doi:10.3390/bs7010007

[4] Andreasen NC. Posttraumatic stress disorder: a history and a critique. Ann N Y Acad Sci. 2010;1208:67-71. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05699.x

[5] Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, Roberts NP. Post-traumatic stress disorder. BMJ. 2015;351:h6161. doi:10.1136/bmj.h6161

[6] Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. Eur J Psychotraumatol. 2017;8(sup5):1353383. doi: 10.1080/20008198.2017.1353383

[7] Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017;47(13):2260-2274. doi:10.1017/S0033291717000708

[8] Hoge CW, Riviere LA, Wilk JE, Herrell RK, Weiss JW. The prevalence of post-traumatic stress disorder in US combat soldiers: a head-to-head comparison of DSM-5 versus DSM-IV-TR symptom criteria with the PTSD checklist. Lancet Psychiatry. 2014;1(4):269-277. doi:10.1016/S2215-0366(14)70235-4

[9] Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. J Consult Clin Psychol. 2000;68(5):748-766. doi:10.1037/0022-006X.68.5.748

[10] Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. Psychol Bull. 2006;132(6):959-992. doi:10.1037/0033-2909.132.6.959

[11] Rytwinski NK, Scur MD, Feeny NC, Youngstrom EA. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. J Trauma Stress. 2013;26(3):299-309. doi:10.1002/jts.21814

[12] Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med. 2002;346(2):108-114. doi:10.1056/NEJMra012941

[13] Pan X, Wang Z, Wu X, Wen SW, Liu A. Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2018;18:324. doi:10.1186/s12888-018-1910-9

[14] Lawrence AJ, Scofield DE. Cortisol dysregulation in post-traumatic stress disorder: mechanisms and clinical implications. Front Psychiatry. 2024;15:1401111. doi:10.3389/fpsyt.2024.1401111

[15] Jayan M, Marshall RD, Neria Y, et al. A cluster analytic approach to examining the role of cortisol in the development of PTSD and depression following trauma. Psychoneuroendocrinology. 2021;133:105381. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105381

[16] Handley TE, Attia J, Bhatt M, et al. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2019;106:48-55. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.03.030

[17] Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. Nat Neurosci. 2013;16(1):33-41. doi:10.1038/nn.3275

[18] Cao-Lei L, de Rooij SR, King S, et al. Prenatal stress and epigenetics. Neurosci Biobehav Rev. 2022;117:198-210. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.05.016

[19] Delahanty DL, Nugent NR, Christopher NC, Walsh M. Initial urinary epinephrine and cortisol levels predict acute PTSD symptoms in child trauma victims. Psychoneuroendocrinology. 2005;30(2):121-128. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.06.004

[20] Bogudzińska MG, Bogusławska-Janik D. BDNF jako biomarker w przebiegu i leczeniu schizofrenii. Psychiatr Pol. 2015;49(6):1167–1180.

[21] Paczkowska A, et al. Biological implications of BDNF gene promoter methylation changes in relation to stressful life events and development of posttraumatic stress disorder in women reporting history of childhood maltreatment. Psychoneuroendocrinology. 2019;107:110–118.

[22] Hinojosa CA, George GC, Ben-Zion Z. Neuroimaging of posttraumatic stress disorder in adults and youth: progress over the last decade on three leading questions of the field. Mol Psychiatry. 2024;29(10):3223-3244. doi:10.1038/s41380-024-02558-w

[23] McEwen BS, Morrison JH. Neurocognitive effects of stress: a metaparadigm perspective. Mol Psychiatry. 2023;28(2):507-523. doi:10.1038/s41380-022-01891-2

[24] Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. J Psychiatr Res. 2011;45(7):919-926. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.01.013

[25] Passos IC, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2015;76(1):e101-e110.

[26] Peruzzolo TL, Pinto JV, Roza TH, Shintani AO, Anzolin AP, Gnielka V, et al. Inflammatory and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2022;27(8):3150-3163. doi:10.1038/s41380-022-01564-0

[27] Krystal JH, et al. Inflammation and post-traumatic stress disorder: epidemiology, pathophysiology, and translational implications. J Clin Psychiatry. 2017;78(10):e1297–e1307.

[28] Kiecolt-Glaser JK, et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(15):9090–9095.

[29] Duriez T, et al. GABA signaling in PTSD: emerging role of GABAergic markers in the development of resilience and vulnerability. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5678.

[30] Pineles SL, et al. ^{1}H-magnetic resonance spectroscopy measures of GABA and glutamate in PTSD. Depress Anxiety. 2011;28(11):1030–1037.

[31] Bremner JD, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of GABA and reduced GABA-A receptor binding in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2000;47(9):753–759.

[32] Duriez T, et al. GABA signaling in PTSD: emerging role of GABAergic markers in the development of resilience and vulnerability. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5678.

[33] Pankey BS, Riedel MC, Cowan I, et al. Extended functional connectivity of convergent structural alterations among individuals with PTSD: a neuroimaging meta-analysis. Behav Brain Funct. 2022;18:9. doi:10.1186/s12993-022-00196-2

[34] Kraus C, et al. Reduced GABA-ergic markers in the prefrontal cortex in PTSD: a neuroimaging study. J Psychiatry Neurosci. 2013;38(5):316–323.

[35] Fonkoue IT, et al. Posttraumatic stress disorder, heart rate variability, and the mediating role of anger: a meta-analysis. J Psychiatr Res. 2018;103:117–124.

[36] Shah AJ, et al. Heart rate and heart rate variability in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. J Psychosom Res. 2014;77(1):10–16.

[37] Kemp AH, et al. Resilience to childhood adversity is associated with smaller reductions in high-frequency heart rate variability during stress in adults. Psychophysiology. 2014;51(1):82–95.

[38] Hopper JW, et al. Heart rate variability feedback training for PTSD: a pilot randomized controlled trial. J Affect Disord. 2018;240:119–125.

[39] Thayer JF, et al. Heart rate variability and behavioral inhibition system in stress-related disorders: an overview. Int J Psychophysiol. 2012;83(2):141–147.

[40] Cloitre M, et al. Psychological treatments for PTSD: a National Center for PTSD Clinical Practice Guideline update. J Clin Psychol. 2019;75(1):1–21.

[41] Niculescu AB, et al. Evidence-based, personalizable, and scalable molecular psychiatry. Mol Psychiatry. 2018;23(1):11–19.

[42] Kramer TL, et al. Future of psychiatry: biopsychosocial model versus biobehavioral model. Focus (Am Psychiatr Publ). 2019;17(1):10–17.

ROLA AKUPUNKTURY W LECZENIU DEPRESJI

Konrad Pohl[1], Olga Bondaruk[1], Maciej Treter[1], Mateusz Szczyrk[2]

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

2. Koło Naukowe Wydziału Psychologii Akademii Humanitas w Sosnowcu

Abstrakt: Depresja jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych na świecie, stanowiącym istotne obciążenie dla zdrowia publicznego. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie niekonwencjonalnymi metodami leczenia, takimi jak akupunktura, które mogą stanowić uzupełnienie tradycyjnych terapii. Niniejsza praca przeglądowa analizuje aktualne dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa akupunktury w leczeniu różnych postaci depresji. Mechanizmy działania obejmują modulację poziomu neuroprzekaźników (serotoniny, noradrenaliny, dopaminy), regulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz redukcję stresu oksydacyjnego. Badania wykazują, że zabiegi te mogą skutecznie redukować objawy depresyjne, szczególnie w połączeniu z farmakoterapią, co w perspektywie skutkuje długoterminowymi korzyściami dla zdrowia. Skutki uboczne interwencji igłowej są zazwyczaj łagodne i ograniczają się do miejscowego bólu, niewielkiego krwawienia lub siniaków w miejscu wkłucia. Pomimo obiecujących wyników, istnieje potrzeba prowadzenia dalszych rygorystycznych badań, aby potwierdzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tej metody. Zadaniem niniejszego rozdziału jest szczegółowe omówienie aspektów klinicznych związanych z wykorzystaniem akupunktury w leczeniu depresji na podstawie literatury dostępnej w medycznych bazach danych: PubMed, Google Scholar oraz Scopus.

Słowa kluczowe: akupunktura, depresja, depresja endogenna, depresja poporodowa, depresja poudarowa, depresja wtórna.

Abstract: Depression is one of the most common mental disorders in the world, posing a significant burden on public health. In recent years, there has been an increase in interest in unconventional treatment methods, such as acupuncture, which may complement traditional therapies. This review paper analyzes current scientific evidence regarding the efficacy and safety of acupuncture in the treatment of various forms of depression. The mechanisms of acupuncture's action include the modulation of neurotransmitter levels (serotonin, norepinephrine, dopamine), regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the reduction of oxidative stress. Studies show that acupuncture can effectively reduce depressive symptoms, especially when combined with pharmacotherapy, and may result in long-term health benefits. Side effects of acupuncture are usually mild and include pain, minor bleeding, or bruising at the site of needle insertion. Despite promising results, there is a need for further research to confirm the long-term efficacy and safety of acupuncture in the treatment of depression. The task of this chapter is to discuss aspects related to the use of acupuncture in the treatment of depression. To this end, literature related to the subject available in medical databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus was analyzed.

Keywords: acupuncture, depression, endogenous depression, postpartum depression, post-stroke depression, secondary depression.

1. Wstęp

Depresja stanowi poważne zaburzenie psychiczne, które charakteryzuje się uporczywym obniżeniem nastroju, utratą zainteresowań lub odczuwania przyjemności oraz szeregiem zróżnicowanych objawów somatycznych i poznawczych, w tym przewlekłym zmęczeniem, zaburzeniami snu, trudnościami w koncentracji czy nieadekwatnym poczuciem winy [1]. Jednostka ta pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn narastającej niepełnosprawności funkcjonalnej na świecie, dotykając w ujęciu globalnym ponad 280 milionów ludzi, przy czym wyraźnie większą częstość jej występowania obserwuje się u kobiet niż u mężczyzn [1]. Dynamika wzrostu zapadalności w ostatnich latach jest silnie powiązana z czynnikami społecznymi, ekonomicznymi oraz środowiskowymi, w szczególności z globalnym kryzysem wywołanym pandemią COVID-19, która drastycznie pogorszyła wskaźniki zdrowia psychicznego populacji [2].

Patofizjologia depresji pozostaje zagadnieniem wysoce złożonym i nadal nie w pełni wyjaśnionym, jednak rzetelne dowody naukowe wskazują na istnienie wieloczynnikowych kaskad leżących u podstaw tego zjawiska. Kluczową rolę przypisuje się zaburzeniom w funkcjonowaniu układów neuroprzekaźnikowych, zwłaszcza serotoninergicznego, noradrenergicznego oraz dopaminergicznego, które bezpośrednio modulują ludzki nastrój, procesy motywacyjne oraz reakcje emocjonalne [3, 4].

Obok zjawisk biochemicznych istotne znaczenie ma również dysregulacja układu glutaminianergicznego oraz spadek ekspresji mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF, ang. Brain-Derived Neurotrophic Factor), prowadzące do wtórnych zaburzeń neuroplastyczności i powolnej degeneracji neuronalnej [3]. Dowody płynące z nowoczesnych technik neuroobrazowych dowodzą także, że zmiany naczyniowe oraz uszkodzenia w obrębie wyspecjalizowanych struktur regulujących emocje silnie predysponują do manifestacji objawów depresyjnych poprzez głębokie zaburzenie integracji funkcjonalnej układów limbicznych i korowych [3, 4].

Według kryteriów diagnostycznych klasyfikacji DSM-5 do obiektywnego rozpoznania depresji niezbędne jest występowanie co najmniej pięciu z dziewięciu głównych objawów nieprzerwanie przez okres dwóch tygodni, z bezwzględnym warunkiem obecności obniżonego nastroju lub anhedonii [5]. Analogiczne standardy opisuje międzynarodowa klasyfikacja ICD-11, definiując ten stan jako zaburzenie prowadzące do krytycznego obniżenia napędu, utraty witalności i ogólnego sparaliżowania prawidłowego funkcjonowania w życiu codziennym [6]. W praktyce klinicznej wyróżnia się różne podtypy omawianego zespołu, wśród których dominują: depresja endogenna, wynikająca wprost z uwarunkowanych biologicznie deficytów neuroprzekaźników, oraz depresja wtórna, inicjowana przez silnie stresujące wydarzenia życiowe bądź przewlekłe choroby somatyczne [7]. Różnice patofizjologiczne między poszczególnymi podtypami znajdują odzwierciedlenie w etiologii oraz reaktywności na celowane leczenie, gdzie odmiany wtórne z reguły determinują konieczność priorytetowego leczenia choroby podstawowej [8].

Fundamentem leczenia depresji ukierunkowanym na osiągnięcie remisji jest konsekwentnie prowadzona farmakoterapia, której trzon stanowią selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), najczęściej uzupełniana zindywidualizowaną psychoterapią poznawczo-behawioralną. W przypadkach wyjątkowo ciężkich i stwierdzonej lekooporności wdrażana jest terapia elektrowstrząsowa, uznawana za najbardziej efektywną ze znanych metod somatycznych. Niemniej najwyższy odsetek wyników terapeutycznych osiągany jest na drodze politerapii, łączącej wsparcie farmakologiczne, psychologiczne oraz techniki biologiczne [9]. Rosnąca popularność medycyny komplementarnej sprawia, że akupunktura coraz częściej pełni funkcję cenionego uzupełnienia zachodnich standardów [10]. Dotychczasowe analizy kliniczne wyraźnie podkreślają, że pacjenci włączają rozwiązania alternatywne ze względu na ich zdecydowanie mniejszą inwazyjność i zredukowane ryzyko wystąpienia uciążliwych skutków ubocznych [11]. Odpowiednio prowadzona terapia z użyciem igieł jest użyteczna zarówno w przebiegu depresji pierwotnej, jak i w incydentach wtórnych, skutecznie

obniżając nasilenie objawów na drodze wielopoziomowej stymulacji układu nerwowego [12, 13]. Nadrzędnym celem niniejszego przeglądu jest zobrazowanie perspektyw wykorzystania tej metody w kompleksowym zarządzaniu zespołem depresyjnym ze szczególnym naciskiem na mechanizmy biologiczne i wykazaną skuteczność relatywną w odniesieniu do metod konwencjonalnych.

2. Mechanizmy działania akupunktury w leczeniu depresji

Akupunktura wykazuje mierzalny i istotny wpływ na kaskady neurobiologiczne związane z rozwojem objawów psychopatologicznych, oddziałując bezpośrednio na modulację fizjologicznych stężeń neuroprzekaźników w mózgowiu [14]. Fizjologiczne podstawy tego zjawiska obejmują miejscowe wyzwalanie substancji biologicznie czynnych, które po wniknięciu w obieg systemowy indukują szereg zmian komórkowych tonizujących funkcje narządowe i optymalizujących ogólną homeostazę organizmu [15]. Obserwowany postęp terapeutyczny osiągany jest na drodze mechanicznego drażnienia wyselekcjonowanych i ściśle zdefiniowanych anatomicznie rejonów skóry oraz tkanki podskórnej, klasyfikowanych w nomenklaturze specjalistycznej jako punkty akupunkturowe. We współczesnym ujęciu neurofizjologicznym są to strefy charakteryzujące się gęstym nagromadzeniem wolnych zakończeń nerwowych, mechanoreceptorów oraz komórek układu immunologicznego, w których fizyczny bodziec ulega transdukcji na impuls elektryczny przewodzony bezpośrednio do ośrodkowego układu nerwowego. Do kluczowych przykładów należą punkty GV20 (Baihui, zlokalizowany na szczycie czaszki) i GV29 (Yintang, umiejscowiony w strefie unerwienia nerwu trójdzielnego w okolicy gładzizny czołowej), powszechnie wykorzystywane w terapiach depresji endogennej, a także punkt PC6 (Neiguan, leżący na dłoniowej stronie przedramienia w obszarze przebiegu nerwu pośrodkowego), stosowany powszechnie w powikłaniach psychokardiologicznych [16]. Aktualne doniesienia naukowe wskazują, że kontrolowana stymulacja tych stref generuje szybką poprawę nastroju i stopniową regresję nasilenia anhedonii [13].

Zabieg akupunktury modyfikuje ponadto aktywność metaboliczną całego układu limbicznego, ze szczególnym naciskiem na neurobiologiczną czynność ciała migdałowatego i hipokampa, będących strukturami kluczowymi dla ewaluacji oraz ekspresji ludzkich emocji [17]. W odniesieniu do funkcjonowania wegetatywnego, technika ta prezentuje właściwości silnie neuromodulacyjne, skutecznie łagodząc dysproporcje pomiędzy pobudzeniem układu współczulnego a wyciszającą aktywnością pnia przywspółczulnego [18]. Skutkiem przywrócenia tej równowagi jest zauważalna dla pacjentów redukcja napięcia lękowego i stresu wazo-wegetatywnego [18].

Niezwykle istotnym elementem opisywanej kaskady działania pozostaje również zauważalna inhibicja sekrecji kortyzolu połączona z tłumieniem patologicznego nasilenia stresu oksydacyjnego, który bywa istotnym wyzwalaczem przewlekłych form depresji [19]. Wieloośrodkowe pomiary biochemiczne jednoznacznie dowodzą, że wdrożone leczenie z powodzeniem tonizuje reaktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), hamując nadmiarową pulę krążących hormonów steroidowych i stabilizując odpowiedź neuroendokrynną ustroju na wyzwalacze środowiskowe [17, 20].

3. Leczenie depresji endogennej

Skuteczność metod fizykalnych, takich jak akupunktura, w obszarze leczenia endogennych zaburzeń nastroju jest warunkowana przez precyzyjny dobór obszarów anatomicznych poddawanych stymulacji oraz właściwą częstotliwość i objętość sesji terapeutycznych. Zależności te udowodniono w badaniu metodologicznym przeprowadzonym przez Tu i wsp., które oparto na technikach eksploracji wielkich zbiorów danych pochodzących z literatury medycznej dotyczącej zaburzeń depresyjnych. Analizując randomizowane i kontrolowane badania kliniczne na populacjach powyżej 10 pacjentów z użyciem algorytmów reguł asocjacyjnych i analizy klastrów, potwierdzono wiodącą rolę stymulacji specyficznych punktów akupunkturowych, takich jak GV20, GV29, LR3, PC6 i SP6. Analiza klastrów wskazała, że najwyższą skuteczność osiąga się w przypadku kombinacji punktów GV20 i GV29 (zlokalizowanych w obszarze głowy i szyi), aplikowanej w formie codziennych sesji przez rekomendowany okres około sześciu tygodni [21].

Powyższe obserwacje znajdują poparcie w analizach porównawczych skuteczności interwencji fizykalnych z klasyczną farmakoterapią medycyny zachodniej. W badaniu Yi Liu i wsp. ewaluowano efektywność kliniczną u 90 pacjentów znajdujących się w ostrej fazie zaburzeń depresyjnych. Uczestników przydzielono do dwóch równolicznych grup (po 45 osób): korzystającej z monoterapii lekami z grupy SSRI oraz poddanej terapii skojarzonej, gdzie farmakoterapię uzupełniono o stymulację m.in. punktów GV20 oraz GV29 (znanych w nomenklaturze tradycyjnej jako Baihui i Yintang). Na podstawie Skali Depresji Hamiltona (HDRS, ang. Hamilton Depression Rating Scale) odnotowano statystycznie istotną redukcję nasilenia objawów w obydwu grupach, jednak dynamika poprawy klinicznej była wyraźniejsza i pełniejsza u chorych objętych leczeniem skojarzonym, co korespondowało także z normalizacją markerów neuroimmunologicznych [22]. Podobne wnioski sformułowali Li i wsp. po przebadaniu elektroakupunktury jako terapii wspomagającej u 60

pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Pomiary za pomocą skali HDRS, realizowane na przestrzeni 12 tygodni (8 tygodni interwencji i 4 tygodnie obserwacji), uwidoczniły istotnie większą redukcję punktacji w grupie z dodatkową interwencją fizykalną ($p < 0{,}050$) w zestawieniu z samą farmakoterapią, co potwierdza mechanizm korzystnej modulacji szlaków metabolicznych i neurotransmisji u opisywanej grupy pacjentów [20].

Jeszcze szerszy obraz kliniczny dostarcza badanie zrealizowane pod kierownictwem Hugh MacPhersona i wsp., które objęło 755 pacjentów. Uczestników przydzielono z wykorzystaniem współczynnika alokacji 2:2:1 do grup korzystających z akupunktury obok opieki rutynowej (średnio 10 sesji), poradnictwa psychologicznego obok opieki rutynowej (średnio 9 sesji) lub wyłącznie ze standardowego wsparcia placówek podstawowej opieki zdrowotnej. Po trzymiesięcznej obserwacji wykazano istotne statystycznie obniżenie średnich wyników w standaryzowanym Kwestionariuszu Zdrowia Pacjenta (ang. Patient Health Questionnaire-9) ($p < 0{,}050$) w grupie interwencji fizykalnej na tle grupy kontrolnej, przy czym efektywność akupunktury pod względem redukcji nasilenia objawów nie różniła się statystycznie od zorganizowanego poradnictwa psychologicznego [23]. Należy przy tym zaznaczyć, że nie wszystkie interwencje tego typu wykazują bezwzględną przewagę statystyczną. W badaniu przeprowadzonym przez Carmen Andreescu i wsp. na 53 dorosłych pacjentach, poddanych dwunastu 30-minutowym sesjom akupunktury (trwającym łącznie od 6 do 8 tygodni), nastąpiła widoczna poprawa kliniczna u pacjentów, jednak różnice terapeutyczne pomiędzy grupą badaną a referencyjną nie przekroczyły granicy istotności statystycznej [24].

4. Leczenie depresji wtórnej

4.1. Rola akupunktury w leczeniu depresji związanej z cukrzycą

Rozległe analizy epidemiologiczne potwierdzają, że zespoły depresyjne manifestują się u diabetyków od dwóch do nawet trzech razy częściej w porównaniu ze zdrową częścią populacji [21]. Współwystępowanie zaburzeń metabolicznych oraz afektywnych może być determinowane obniżeniem ekspresji BDNF, jako że dekompensacja glikemii nierozerwalnie wiąże się ze zmniejszeniem stężenia tego kluczowego białka wspierającego przeżycie neuronów [25]. Zgodnie z zasadami tradycyjnej medycyny chińskiej, stymulacja punktów akupunkturowych może wpływać na zwiększenie poziomu BDNF, co w konsekwencji przyczynia się do łagodzenia objawów zarówno cukrzycy, jak i depresji [26]. Ponadto zaobserwowano, że akupunktura

stosowana jako uzupełnienie konwencjonalnej farmakoterapii daje istotnie lepsze rezultaty metaboliczne, w tym stymulację wrażliwości komórek na insulinę, wygaszenie kaskad zapalnych, redukcję masy ciała i optymalizację gospodarki adipokinami (np. leptyny i adiponektyny), niż leczenie klasyczne [27].

Kliniczne odzwierciedlenie tych zależności zaprezentowano w opisie przypadku 58-letniego pacjenta obciążonego miastenią oraz współistniejącą cukrzycą typu 2. Chory został poddany trwającemu sześć miesięcy cyklowi stymulacji igłowej, obejmującemu 105 sesji realizowanych z częstotliwością trzech zabiegów w tygodniu. Przed wdrożeniem procedury oraz po jej zakończeniu monitorowano parametry laboratoryjne, w tym glukozę na czczo i hemoglobinę glikowaną, a także stopień nasilenia zaburzeń afektywnych. Przełożyło się to na spektakularny sukces kliniczny: wynik w skali HDRS wykazujący punktację wyjściową 18,45 spadł po kilku miesiącach do 8,87, stanowiąc redukcję ciężkości epizodu o niemal 52%. Najwyższą dynamikę regresji objawów nastroju odnotowano w pierwszych czterech miesiącach interwencji, po których różnice względem stanu początkowego osiągnęły pełną istotność statystyczną ($p < 0{,}050$). Równolegle zaobserwowano spadek stężenia glukozy na czczo oraz odsetka hemoglobiny glikowanej, co jednoznacznie wskazuje na wielokierunkowy, pozytywny wpływ wdrożonej terapii zarówno na sferę afektywną, jak i na profil metaboliczny pacjenta [28].

W badaniu przeprowadzonym przez Xia i wsp. w grupie 60 pacjentów wykazano, że wdrożenie elektroakupunktury jako komponentu terapii skojarzonej skutkuje znamiennie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem farmakologicznym. Protokół ten pozwolił na uzyskanie statystycznie istotnej poprawy wyrażonej zarówno mierzalną redukcją nasilenia objawów w skali HDRS, jak i optymalizacją parametrów profilu glikemicznego ($p < 0{,}050$) [29]. Analogiczne wyniki uzyskali Peng-Fei Shen i wsp. w badaniu mającym na celu określenie wpływu stymulacji igłowej na stan psychiczny oraz parametry metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. W tym celu 100-osobową kohortę chorych przydzielono losowo do dwóch równolicznych ramion: grupy kontrolnej (n = 50), leczonej doustną metforminą w monoterapii, oraz grupy obserwacyjnej (n = 50), w której standardową farmakoterapię uzupełniono zabiegami w punktach GV20 (*Baihui*) oraz GV16 (*Fengfu*). Przed rozpoczęciem interwencji oraz po jej zakończeniu ewaluacji poddano stopień nasilenia afektu depresyjnego przy użyciu skali HDRS, a także kluczowe wskaźniki metaboliczne, do których zaliczono stężenie glukozy na czczo, glikemię dwie godziny po posiłku oraz odsetek hemoglobiny glikowanej. Choć w obu analizowanych kohortach odnotowano poprawę stanu emocjonalnego i obniżenie parametrów glikemicznych, w grupie poddanej procedurze łączonej zarejestrowano

statystycznie znamiennie wyższe wartości redukcji objawów depresyjnych oraz wyraźniejszą optymalizację gospodarki węglowodanowej ($p < 0{,}050$). Uzyskane wyniki ilościowe jednoznacznie wskazują, że stymulacja punktów akupunkturowych stosowana jako uzupełnienie standardowego leczenia farmakologicznego wywiera synergistyczny efekt terapeutyczny, znacząco poprawiając zarówno status psychiczny, jak i kontrolę metaboliczną u pacjentów dotkniętych tą współchorobowością [30].

Ważne uzupełnienie stanowi 8-tygodniowe badanie kliniczne przeprowadzone przez Pardis Irandoost i wsp. w kohorcie 90 pacjentów (w wieku 20–75 lat) dotkniętych cukrzycą typu 2 oraz współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi. Wdrożenie protokołu zintegrowanego, łączącego dietę przeciwzapalną ze stymulacją igłową aplikowaną dwa razy w tygodniu, doprowadziło do blisko 20-procentowej redukcji nasilenia objawów afektywnych w Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (ang. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale). Tej poprawie statusu psychicznego towarzyszyła istotna optymalizacja parametrów metabolicznych względem grup kontrolnych, przejawiająca się mierzalnym zmniejszeniem obwodu talii ($p = 0{,}040$), obniżeniem poziomu hemoglobiny glikowanej ($p = 0{,}008$) oraz wzrostem stężenia frakcji cholesterolu HDL ($p = 0{,}020$). Dane te jednoznacznie dowodzą wyższej efektywności klinicznej strategii skojarzonych w jednoczesnej stabilizacji nastroju i kontroli glikemii w tej grupie pacjentów [31].

4.2. Rola akupunktury w leczeniu depresji związanej z chorobami serca

Częstość występowania zaburzeń depresyjnych u pacjentów obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego oscyluje w granicach od 10% do 40%, przy czym ryzyko rozwoju objawów psychopatologicznych wykazuje dodatnią korelację ze stopniem zaawansowania choroby kardiologicznej [32]. Patomechanizmy warunkujące współwystępowanie obydwu schorzeń nie zostały jeszcze całkowicie udokumentowane, jednak dotychczasowe dowody wskazują na wieloczynnikową etiologię, obejmującą dysregulację osi HPA [33], obniżoną zmienność rytmu serca [34], zaburzenia funkcji płytek krwi [35] oraz ogólnoustrojowe nasilenie procesów zapalnych [36]. Na tym patofizjologicznym tle badania kliniczne sugerują, że stymulacja akupunkturowa może stanowić skuteczną i bezpieczną interwencję uzupełniającą terapie kardiologiczne [37, 38]. Prawidłowo prowadzony zabieg optymalizuje funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego, sprzyja podwyższeniu zmienności rytmu serca [39], a także bierze bezpośredni udział w neuromodulacji odpowiedzi immunologicznej ograniczającej rozwój stanu zapalnego [40]. Przedstawione szlaki

biologiczne dostarczają racjonalnego uzasadnienia dla włączenia metod fizykalnych do protokołów leczenia chorób psychokardiologicznych.

W protokołach terapeutycznych najczęściej wykorzystuje się stymulację ściśle określonych obszarów anatomicznych o specyficznym unerwieniu, do których należą – określone w tradycyjnym mianownictwie alfanumerycznym – punkty Neiguan (PC6), Baihui (DU20), Yintang (DU29), Tongli (HT5) oraz Danzhong (RN17). Choć w koncepcjach tradycyjnej medycyny chińskiej struktury te opisuje się metaforycznie poprzez przepływ energii szlakami meridianów (DU, HT, PC), a sercu przypisuje się nadrzędną rolę nad „krwią" i ośrodkowym układem nerwowym (określanym nienaukowo jako „dom ducha"), współczesna biomedycyna jednoznacznie redefiniuje te pojęcia. Zakłada się, że skuteczność nakłuwania tych precyzyjnych stref wynika ze stymulacji włókien somatycznych i autonomicznych na przebiegu dermatomów, co indukuje odpowiedź w strukturach korowych i układzie limbicznym odpowiedzialnych za emocje. W tym ujęciu stymulacja punktu Neiguan (PC6), zlokalizowanego w sąsiedztwie nerwu pośrodkowego, odgrywa kluczową rolę polimodalną. Współczesne dowody wskazują, że jego celowana stymulacja moduluje aktywność układu wegetatywnego, obniża stężenie markerów zapalnych, stabilizuje blaszki miażdżycowe i w konsekwencji łagodzi objawy depresyjne poprzez regulację neurohormonalną oraz zmniejszenie obciążenia psychofizjologicznego organizmu [39].

Przewagę kliniczną powyższego podejścia potwierdza metaanaliza zrealizowana na łącznej próbie 893 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, w której oceniono parametry lęku i depresji u pacjentów stosujących akupunkturę jako leczenie dodane. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów psychopatologicznych w porównaniu z grupą kontrolną poddaną wyłącznie rutynowej farmakoterapii lub interwencji pozorowanej ($p < 0{,}001$), przy jednoczesnej wysokiej homogeniczności rezultatów ewaluowanych w Skali Samooceny Depresji (SDS, ang. Self-Rating Depression Scale). Skuteczność interwencji fizykalnej cechowała się również trwałością; w okresach obserwacyjnych, prowadzonych od 13 do 16 tygodni po zakończeniu leczenia, pożądany efekt kliniczny utrzymał wyraźną istotność statystyczną ($p < 0{,}001$). Zauważono również, że kompleksowa terapia skojarzona zapewniała skuteczniejszą redukcję wskaźników nasilenia lęku, ograniczała częstość występowania napadów dławicowych oraz obniżała progi bólowe [38].

Analogiczny zakres ewaluacji przyjęto w badaniu kontrolnym Mamo Wanga i wsp., którzy przeanalizowali skuteczność stymulacji punktu PC6 na wybrane parametry hematologiczne i psychiatryczne pacjentów kardiologicznych. Do badania zakwalifikowano 30 chorych ze stabilną dławicą piersiową i udokumentowaną

depresją, alokując ich do dwóch 15-osobowych grup: poddanej akupunkturze skojarzonej z lekami standardowymi (azotany, β-blokery, leki przeciwpłytkowe) oraz grupy otrzymującej wyłącznie farmakoterapię. Referencję stanowiło dodatkowych 15 zdrowych ochotników. Pomiary po 30 dniach interwencji (obejmującej obustronne nakłucia trzy razy w tygodniu) wykazały u poddanych zabiegom istotny spadek częstotliwości incydentów dławicowych ($p < 0{,}010$), redukcję doraźnych dawek nitrogliceryny ($p < 0{,}010$) oraz obniżenie wyników w wizualnej skali analogowej bólu ($p < 0{,}010$). Parametry te korespondowały z polepszeniem globalnej jakości życia ($p < 0{,}050$) oraz wymiernym obniżeniem wskaźnika stosunku neutrofili do limfocytów, co świadczy o wygaszeniu patologicznej reakcji zapalnej ($p < 0{,}050$). Choć ostateczne wyniki z pomiarów w SDS nie przekroczyły rygorystycznego progu istotności statystycznej, analitycy zanotowali wyraźny trend redukujący objawy psychopatologiczne. Wskazuje to, że obiektywna stabilizacja parametrów hemodynamicznych i zapalnych może wykazywać pośredni, korzystny wpływ na modulację emocjonalną pacjentów [41].

4.3. Rola akupunktury w leczeniu depresji związanej z nowotworami

Depresja związana z chorobą nowotworową stanowi złożony stan patologiczny o wieloczynnikowej etiologii, wykazujący dwukierunkową korelację ze schorzeniem podstawowym. Obie jednostki chorobowe wzajemnie nasilają swój przebieg [42]. Postępująca choroba nowotworowa istotnie zwiększa podatność pacjentów na rozwój zaburzeń psychicznych, a czynniki takie jak pogarszający się stan somatyczny, toksyczność chemioterapii czy rozległe interwencje chirurgiczne mogą potęgować objawy depresyjne i przyspieszać progresję choroby [43]. Epidemiologia tego zjawiska wykazuje dużą zmienność – częstość występowania depresji u pacjentów onkologicznych szacowana jest na 17,5% do 95,3% w populacji chińskiej oraz od 12,5% do 33,4% w pozostałych regionach [44]. Patomechanizmy leżące u podstaw tego powikłania nie zostały dotąd w pełni wyjaśnione, jednak dominujące modele biologiczne wskazują na istotną rolę zaburzeń metabolizmu neuroprzekaźników, przewlekłego stanu zapalnego indukowanego chorobą oraz głęboką dysfunkcję osi HPA [45, 46]. Wdrożenie odpowiedniego leczenia jest kluczowe, przy czym konwencjonalna farmakoterapia często wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, które nakładają się na trudności terapii onkologicznej [47]. Z tego względu rośnie zainteresowanie metodami niefarmakologicznymi, w tym stymulacją akupunkturową, która wyróżnia się korzystnym profilem bezpieczeństwa, rzadkimi i łagodnymi skutkami ubocznymi oraz wysoką akceptacją wśród pacjentów [48].

Weryfikacji efektywności terapii skojarzonej w leczeniu zespołu depresyjnego podjęli się Deng i wsp., przeprowadzając badanie kliniczne na próbie 60 pacjentów onkologicznych. Uczestników przydzielono do grupy kontrolnej, poddawanej rutynowemu leczeniu przeciwnowotworowemu wraz z chlorowodorkiem sertraliny (podaż w dawce 25 mg/dobę przez pierwsze 5 dni, a następnie 50 mg/dobę), oraz do grupy obserwacyjnej, w której zaimplementowano ten sam protokół poszerzony o interwencję akupunkturową. Po czterotygodniowym okresie leczenia wyniki wskazały, że zastosowanie opieki skojarzonej w ramieniu eksperymentalnym doprowadziło do klinicznie znaczącej redukcji współwystępujących objawów somatycznych (w tym uporczywego zmęczenia, bólu i nudności) przy jednoczesnej istotnej poprawie wskaźników funkcjonowania fizycznego, poznawczego i emocjonalnego [49]. Analogiczne wnioski płyną z próby przeprowadzonej przez Liana i wsp., którzy poddali ewaluacji 120 zdiagnozowanych onkologicznie pacjentów z wtórnymi zaburzeniami depresyjnymi. Kohortę podzielono losowo na grupę kontrolną, otrzymującą leczenie podstawowe z sertraliną (50 mg/dobę), oraz grupę badawczą stosującą dodatkowo stymulację włókien somatycznych. Wykorzystano do tego obszary anatomiczne odpowiadające tradycyjnym punktom CV12, GV20 i GV24 (zlokalizowane w linii pośrodkowej tułowia oraz głowy, wykazujące silny udział w pobudzaniu ośrodków kontroli wegetatywnej układu nerwowego). Wyniki 6-tygodniowej interwencji udowodniły, że pacjenci z grupy poddanej terapii skojarzonej osiągnęli statystycznie istotnie wyższą redukcję nasilenia obniżonego nastroju w skalach HDRS oraz SDS, przewyższając rezultaty grupy ograniczającej się wyłącznie do farmakoterapii ($p < 0{,}050$) [50].

Potencjał akupunktury jako metody wspierającej oceniali również Feng i wsp., przeprowadzając badanie z udziałem 80 pacjentów onkologicznych cierpiących na uogólnione zaburzenia depresyjne. Grupę rozdzielono na dwie równoliczne podgrupy (n=40): eksperymentalną, w której realizowano zabiegi akupunktury, oraz referencyjną, opartą na monoterapii lekowej z użyciem fluoksetyny. Zmianę natężenia symptomów oceniano komparatywnie przed i po 30-dniowym cyklu terapeutycznym za pomocą standaryzowanych testów skali HDRS i SDS. Choć u uczestników obu ramion zauważono pozytywną odpowiedź organizmu, włączenie interwencji fizykalnej wygenerowało statystycznie istotnie głębszą redukcję wskaźników depresyjnych ($p < 0{,}050$) oraz wymiernie korzystniej wpłynęło na poprawę jakości snu w porównaniu ze stosowaniem fluoksetyny [51]. Powyższe rezultaty potwierdzają wysoką skuteczność akupunktury jako bezpiecznego narzędzia wspomagającego leczenie psychiatryczne w zaawansowanej opiece onkologicznej.

5. Leczenie depresji poporodowej

Depresja poporodowa (PPD, ang. *Postpartum Depression*) stanowi ciężki epizod zaburzeń nastroju, rejestrowany najczęściej w oknie czasowym pomiędzy pierwszym a czwartym miesiącem od rozwiązania [52]. Choć szacunki epidemiologiczne wskazują na występowanie tego schorzenia u średnio 10% do 20% kobiet, badacze podkreślają wyraźne niedoszacowanie tego zjawiska [53]. Wynika to w dużej mierze z faktu, że pacjentki często ukrywają towarzyszące im symptomy z obawy przed odrzuceniem społecznym, przez co nawet 50% do 85% przypadków PPD pozostaje niezdiagnozowanych i w efekcie nieleczonych [54].

Najpoważniejszym wyzwaniem terapeutycznym w leczeniu objawowym matek karmiących są obawy dotyczące przenikania klasycznych leków przeciwdepresyjnych, takich jak SSRI oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, do mleka kobiecego, co potencjalnie może mieć wpływ na zdrowie noworodka [55]. W związku z tym coraz większą popularnością cieszą się metody medycyny komplementarnej i alternatywnej, w tym akupunktura [56].

W piśmiennictwie naukowym wskazuje się na potencjał kliniczny omawianej metody stymulacji jako bezpiecznej i efektywnej strategii redukcji zaburzeń afektywnych u pacjentek w okresie poporodowym, co zostało udokumentowane w wieloośrodkowych przeglądach [56, 57, 58]. W pracach zbiorowych opublikowanych przez zespoły badawcze, którymi kierowali S. Li oraz W. Li, poddano szczegółowej syntezie ilościowej wyniki dotychczasowych doniesień klinicznych, wykazując znamienny statystycznie wpływ procedur igłowych na regresję objawów psychopatologicznych u kobiet po rozwiązaniu. Ponadto autorzy ci dowodzą, że rzeczona interwencja charakteryzuje się optymalnym profilem tolerancji i może wykazywać mierzalne działanie przeciwdepresyjne również w populacji kobiet w ciąży [57, 58]. Kontekst ten znajduje odzwierciedlenie w opracowanej przez S. M. Ormsby i wsp. publikacji ukierunkowanej na krytyczną ewaluację stymulacji igłowej jako terapii adiuwantowej w depresji przedporodowej [59].

Jakkolwiek wdrożenie procedur niefarmakologicznych spotyka się z szeroką akceptacją, ostateczna ocena ich bezwzględnej skuteczności klinicznej w terapii PPD rodzi istotne kontrowersje metodologiczne, na co wskazują wyniki najnowszych opracowań statystycznych [60, 61]. W zaawansowanym przeglądzie systematycznym, opublikowanym przez F. Y. Zhao i wsp., poddano weryfikacji pozycję omawianej metody jako samodzielnej alternatywy bądź leczenia skojarzonego względem klasycznych schematów psychoterapeutycznych oraz farmakoterapii, konkludując o niewystarczającej sile dowodów naukowych na poparcie tej tezy [56]. Podobne

stanowisko pod kątem braku optymalnej homogeniczności raportowanych rezultatów prezentują P. Tong i wsp. w swoim przeglądzie systematycznym, akcentując obecność istotnych obciążeń metodologicznych w dostępnych próbach klinicznych [60]. Z kolei w analizie porównawczej przeprowadzonej przez A. Komori i wsp., w której bezpośrednio zestawiono efektywność stymulacji igłowej z inhibitorami wychwytu zwrotnego monoamin, wykazano brak jednoznacznych kryteriów pozwalających na bezwzględne uznanie tej formy terapii za metodę o udowodnionej przewadze klinicznej, co determinuje konieczność prowadzenia dalszych analiz [61].

Niezbędne dowody na strukturalną przebudowę oraz procesy neuroplastyczne w obrębie sieci powiązań limbicznych, zainicjowane stymulacją zewnętrzną, udokumentowało badanie Xingxian Huang i współpracowników, w którym ocenie poddano grupę 76 kobiet po porodzie. Próbę badawczą stanowiły 52 pacjentki z rozpoznaną PPD, natomiast grupę kontrolną 24 zdrowe kobiety w analogicznym okresie po rozwiązaniu, dopasowane pod względem wieku. Ośmiotygodniowy cykl zabiegów wpłynął na statystycznie potwierdzoną minimalizację zgłaszanych symptomów mierzoną skalą HDRS, w której odnotowano istotne obniżenie wyników końcowych ($p < 0{,}050$). Obiektywnym dowodem potwierdzającym efektywność kliniczną stał się zwizualizowany w badaniu funkcjonalnym rezonansem magnetycznym w stanie spoczynku (rs-fMRI, ang. resting-state functional Magnetic Resonance Imaging) przyrost uprzednio zmniejszonej chorobowo objętości istoty szarej w bocznych podregionach ciała migdałowatego oraz znaczne wzmocnienie połączeń między przyśrodkowymi częściami ciała migdałowatego a strukturami móżdżku i mostu, co sugeruje poprawę w zakresie integracji emocjonalno-motorycznej chorych [62].

W procesie terapeutycznym kluczowe znaczenie ma zachowanie odpowiedniego schematu dawkowania, co potwierdza badanie autorstwa Bing Yan i wsp., którym objęto 116 pacjentek z łagodną i umiarkowaną postacią PPD. Ewaluacji poddano efektywność kliniczną interwencji akupunkturowej w odniesieniu do 13-osobowej grupy kontrolnej objętej schematem bezakupunkturowym. Pacjentki z grupy badawczej (liczącej 103 osoby) przydzielono do osobnych podgrup w zależności od intensywności leczenia: podgrupy A (przyjmującej ≥ 6 zabiegów) oraz podgrupy B (< 6 zabiegów). Skrupulatna ocena monitorowana przy użyciu skali HDRS przed terapią, w 1., 2., 4. i 8. tygodniu oraz w fazie 3-miesięcznej obserwacji potwierdziła w pełni odpowiedź zależną od dawki. Podgrupę A cechował 100% ogólny wskaźnik efektywności klinicznej, który przewyższał statystycznie zarówno ramię bezakupunkturowe (76,9%), jak i próbę o niższej częstotliwości zabiegów (58,1%; $p < 0{,}050$). We wszystkich punktach pomiarowych redukcja objawów była znamiennie wyższa od wartości wyjściowych ($p < 0{,}050$), co potwierdza, że sukces terapeutyczny jest

ściśle determinowany przez odpowiednią intensyfikację stymulacji oraz precyzyjnie zachowane interwały między sesjami [63].

6. Leczenie depresji poudarowej

Udar mózgu stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów oraz niepełnosprawności na świecie, zgodnie z danymi z badania Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, co wskazuje na jego istotny udział w globalnym obciążeniu chorobami [64]. Depresja poudarowa (PSD, ang. Post-Stroke Depression) jest jednym z najczęstszych powikłań psychiatrycznych występujących u pacjentów po udarze [65]. Szacuje się, że dotyka ona około 31,1% osób, które przeżyły udar [66]. W leczeniu klinicznym PSD główną rolę odgrywają leki przeciwdepresyjne, w tym inhibitory monoaminooksydazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz SSRI [67, 68]. Mimo ich powszechnego stosowania, międzynarodowe wytyczne nie rekomendują farmakoterapii jako leczenia pierwszego rzutu w PSD [69]. Ponadto, długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, interakcjami lekowymi oraz ryzykiem oporności na leczenie [70]. W tym kontekście akupunktura jako terapia wywodząca się z medycyny tradycyjnej Chin, zyskuje coraz większe uznanie ze względu na jej skuteczność w łagodzeniu objawów PSD przy jednoczesnym minimalnym ryzyku działań niepożądanych [71].

Metaanalizy przeprowadzone w ostatnich latach potwierdzają, że akupunktura cechuje się wyższą skutecznością terapeutyczną oraz lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z konwencjonalną farmakoterapią przeciwdepresyjną [65, 66, 72]. Co więcej, połączenie akupunktury z leczeniem farmakologicznym przynosiło istotnie lepsze efekty niż stosowanie samych leków przeciwdepresyjnych. Przykładowo, w publikacji K. Zhanga i wsp. obejmującej 13 randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem 904 pacjentów z rozpoznaną PSD, wykazano, że terapia skojarzona (akupunktura i antydepresanty) w porównaniu do monoterapii lekowej prowadzi do istotnie większego spadku punktacji w skali HDRS (MD = -3,60; 95% CI: -4,25 do -2,95; $p < 0,001$). Ponadto pacjenci z grupy leczenia skojarzonego osiągnęli znacznie wyższy ogólny wskaźnik skuteczności (RR = 1,33; 95% CI: 1,19 do 1,49; $p < 0,001$), a także odnotowali niższe wyniki w skali deficytów neurologicznych (ang. National Institutes of Health Stroke Scale) (MD = -2,39; 95% CI: -3,37 do -1,41; $p < 0,001$) oraz obiektywną poprawę w indeksie Barthela, który mierzy aktywność dnia codziennego (MD = 8,10; 95% CI: 5,25 do 10,94; $p < 0,001$). Wyniki te sugerują, że akupunktura może stanowić wartościowe uzupełnienie standardowych metod leczenia PSD [73].

Pod względem klinicznym, akupunktura wykazuje pozytywny wpływ na redukcję negatywnych emocji poprzez poprawę komunikacji funkcjonalnej i funkcji językowych [28], a także poprzez korzystny wpływ na funkcje poznawcze [74] oraz przywracanie sprawności ruchowej kończyn u pacjentów po udarze [75]. Wpływ ten na łagodne zaburzenia poznawcze po zawale mózgu potwierdziło badanie z randomizacją przeprowadzone przez S. Wanga i wsp. z udziałem 126 pacjentów. Po trzech miesiącach interwencji stwierdzono, że zastosowanie leczenia zintegrowanego (akupunktura i nimodypina) przyniosło znacznie większą poprawę w Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych niż monoterapia lekowa, a odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie odpowiedź był drastycznie wyższy w grupie interwencyjnej (90%) w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie nimodypinę (56,4%; $p < 0{,}050$) [74]. U pacjentów po udarze dochodzi również do dysregulacji układu glutaminianergicznego, przejawiającej się zwiększonym tempem uwalniania glutaminianu oraz podwyższoną ekspresją jego receptorów i transporterów w ośrodkowym układzie nerwowym [76]. Badania C.H. Tu i wsp. wskazują, że stymulacja fizykalna wykazuje zdolność do obniżania nadmiernej ekspresji receptorów NMDA oraz AMPA, ograniczając tym samym zjawisko postsynaptycznej toksyczności. Zdolność akupunktury do modulowania ekspresji receptorów glutaminianu sugeruje, że jej efekty terapeutyczne mogą wynikać z interwencji w zaburzenia funkcjonowania układu glutaminianu [76]. Dodatkowo, terapia ta może obniżać stężenia kluczowych mediatorów stanu zapalnego, takich jak czynnik jądrowy kappa B, indukowana syntaza tlenku azotu oraz tlenek azotu [77]. Te mechanizmy mogą tłumaczyć, dlaczego akupunktura skutecznie łagodzi objawy PSD, co potwierdza jej potencjał terapeutyczny w tej grupie pacjentów.

7. Skutki uboczne akupunktury

Akupunktura jest powszechnie uznawana za bezpieczną metodę terapeutyczną, choć jej wdrożenie może wiązać się z wystąpieniem określonych działań niepożądanych, cechujących się zazwyczaj łagodnym i przemijającym charakterem [78]. Do najczęściej rejestrowanych należą dolegliwości o charakterze miejscowym, takie jak ból, incydenty niewielkiego krwawienia bądź podbiegnięcia krwawe w obszarze wkłucia, których częstość występowania szacuje się na około 6–10% [78]. W rzadkich sytuacjach klinicznych opisywano powikłania o większym nasileniu, włączając w to infekcje bakteryjne czy uszkodzenia głębiej położonych struktur tkankowych, przy czym zdarzenia te pozostają ściśle skorelowane z przeprowadzaniem zabiegów przez osoby nieposiadające odpowiednich kwalifikacji medycznych [79]. Wieloośrodkowe

analizy potwierdzają, że ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń toksycznych jest marginalne i wynosi od 0,04% do 0,08% wszystkich wykonanych procedur, co pozwala na sformułowanie obiektywnego wniosku o wysoce korzystnym profilu bezpieczeństwa tej metody, determinowanym wdrożeniem odpowiednich strategii zapobiegania ryzyku [80].

8. Podsumowanie

W niniejszej pracy akupunkturę potraktowano nie jako alternatywną ciekawostkę terapeutyczną, lecz jako użyteczną interwencję neurobiologiczną, która pozwala spiąć w jedną narrację: modulację układów neuroprzekaźnikowych, regulację osi HPA oraz stymulację procesów neuroplastycznych. Aktualne przeglądy podkreślają, że odpowiedź fizjologiczna na stymulację igłową jest wielokierunkowa i obejmuje zarówno komponenty afektywne (np. bezpośredni wpływ na układ limbiczny), jak i somatyczne (np. wygaszanie stresu oksydacyjnego i procesów zapalnych), co uzasadnia włączanie perspektywy neuromodulacyjnej do interpretacji heterogenności klinicznej depresji bez redukcji leczenia wyłącznie do metod zachodnich [14, 17, 19].

Zebrane dane wskazują, że u pacjentów poddawanych akupunkturze obserwuje się mierzalną redukcję objawów w stosunku do grup kontrolnych, jednak literatura nie wspiera tezy o jednym, uniwersalnym protokole. Badania raportują odmienne kierunki zmian w zależności od specyfiki stymulowanych punktów (np. GV20, GV29, PC6) oraz etiologii schorzenia, a rozbieżności są wzmacniane przez czynniki kontekstowe (częstotliwość sesji, choroby współistniejące) oraz różnice w homogeniczności prób [21, 60, 61]. W konsekwencji najbardziej wiarygodnym wnioskiem jest obecnie to, że akupunktura powinna być rozpatrywana indywidualnie (w powiązaniu z parametrami metabolicznymi, kardiologicznymi czy onkologicznymi pacjenta), a nie jako bezwarunkowy substytut leczenia podstawowego.

W części dotyczącej interwencji wykazano, że terapia skojarzona pozostaje obszarem o najwyższej skuteczności, popartym silnymi danymi ilościowymi. Badania oceniające akupunkturę jako leczenie dodane wskazują na powtarzalne efekty w redukcji objawów, co potwierdza m.in. metaanaliza 13 badań z udziałem 904 pacjentów z PSD. Wdrożenie interwencji igłowej skutkowało w niej istotnie większym spadkiem punktacji w skali HDRS oraz wyższym ogólnym wskaźnikiem skuteczności w porównaniu do monoterapii lekowej [73]. Wyniki badań interwencyjnych u pacjentów kardiologicznych oraz diabetologicznych sugerują z kolei, że politerapia indukuje wyraźną poprawę nie tylko nastroju, ale i obiektywnych parametrów fizjologicznych, takich jak odsetek hemoglobiny glikowanej. Wynik ten redefiniuje

cele terapeutyczne, stawiając całościową korzyść pacjenta i łagodzenie somatycznych powikłań nad wyłączną koncentracją na szlakach serotoninowych [31, 38].

Najbardziej realistyczna przyszłość diagnostyki i leczenia zespołów depresyjnych rysuje się jako model wielomodalny. Standard farmakologiczny i psychoterapeutyczny pozostaje fundamentem, natomiast personalizacja ma polegać na bardziej precyzyjnym rozstrzyganiu dominującego problemu u konkretnego pacjenta (np. ograniczenie toksyczności w onkologii, unikanie leków w okresie laktacji czy lekooporność) [47, 55]. Dodatkowo, systematyczne analizy pokazują ograniczenia części prób klinicznych (np. w PPD), co wzmacnia potrzebę ostrożnej interpretacji skuteczności przy suboptymalnej dawce zabiegowej – udowodniono bowiem, że pełny sukces terapeutyczny wymaga określonej intensywności [63]. W kontekście stymulacji igłowej szczególnie perspektywiczne wydają się strategie integrujące twarde dane z neuroobrazowania (np. przyrost istoty szarej widoczny w rs-fMRI), jednak ich implikacje kliniczne będą zależeć od rygorystycznej standaryzacji metod i replikacji wieloośrodkowej [62].

Ostatecznie, akupunktura nie stanowi dziś gotowego, samodzielnego algorytmu terapeutycznego w ciężkiej depresji, ale dostarcza spójnych ram do wspierania neurobiologicznych mechanizmów powrotu do zdrowia i projektowania interwencji, które są mierzalne oraz wysoce bezpieczne. Najważniejszą implikacją dla praktyki klinicznej pozostaje oparcie się na bezwzględnych danych o profilu tolerancji – łagodne skutki uboczne rzędu 6–10% i marginalne ryzyko ciężkich powikłań (0,04%–0,08%) czynią tę metodę wyjątkowo atrakcyjną [78, 80]. Ograniczenia metodologiczne badań obserwacyjnych i zmienność efektów wymagają jednak, by rekomendacje dotyczące akupunktury były formułowane z naciskiem na synergię z leczeniem standardowym oraz skoncentrowane na pacjencie cele, a nie na obietnicę szybkiej remisji w oderwaniu od zachodniej medycyny opartej na dowodach.

Biorąc pod uwagę zaprezentowane dane, kluczowym wnioskiem płynącym z niniejszego przeglądu jest potrzeba ewolucji w postrzeganiu akupunktury, z metody stanowiącej jedynie medycynę alternatywną w kierunku pełnoprawnej terapii adiuwantowej, docelowo uwzględnianej w oficjalnych algorytmach i wytycznych klinicznych. W obliczu narastającego, globalnego obciążenia zdrowia publicznego zaburzeniami afektywnymi oraz ograniczeń wynikających z przewlekłej farmakoterapii, włączenie wysoce bezpiecznych interwencji fizykalnych stwarza wymierną szansę na optymalizację opieki nad pacjentem. Dalsze wysiłki badawcze i systemowe powinny zatem wykraczać poza samo potwierdzanie skuteczności zabiegów, koncentrując się na translacji uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej poprzez tworzenie wystandaryzowanych schematów postępowania dla wielodyscyplinarnych

zespołów terapeutycznych. Takie zintegrowane podejście pozwoli na pełne i racjonalne wykorzystanie potencjału synergii obu systemów medycznych, dając nadzieję na skuteczniejszą poprawę jakości życia chorych, ze szczególnym uwzględnieniem obciążających przypadków chorób współistniejących.

Referencje

[1] World Health Organization. Depression. World Health Organization. Published 2021. Accessed October 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

[2] Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020;277:55-64. doi:10.1016/j.jad.2020.08.001

[3] Chand SP, Arif H. Depression. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023

[4] Chan YY, Lo WY, Yang SN, Chen YH, Lin JG. The benefit of combined acupuncture and antidepressant medication for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;176:106-117. doi:10.1016/j.jad.2015.01.048

[5] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. American Psychiatric Association; 2017.

[6] World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD-11). 11th ed. World Health Organization; 2019.

[7] Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2

[8] Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065. Published 2016 Sep 15. doi:10.1038/nrdp.2016.65

[9] Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. World J Clin Cases. 2021;9(31):9350-9367. doi:10.12998/wjcc.v9.i31.9350

[10] Wen J, Chen X, Yang Y, et al. Acupuncture Medical Therapy and its Underlying Mechanisms: A Systematic Review. *Am J Chin Med*. 2021;49(1):1-23. doi:10.1142/S0192415X21500014

[11] Solomon D, Adams J. The use of complementary and alternative medicine in adults with depressive disorders. A critical integrative review. *J Affect Disord*. 2015;179:101-113. doi:10.1016/j.jad.2015.03.031

[12] Li YW, Li W, Wang ST, et al. The autonomic nervous system: A potential link to the efficacy of acupuncture. *Front Neurosci*. 2022;16:1038945. Published 2022 Dec 8. doi:10.3389/fnins.2022.1038945

[13] Liu X, Clark J, Siskind D, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of Qigong and Tai Chi for depressive symptoms. *Complement Ther Med*. 2015;23(4):516-534. doi:10.1016/j.ctim.2015.05.001

[14] Bai L, Zhang D, Cui TT, et al. Mechanisms Underlying the Antidepressant Effect of Acupuncture *via* the CaMK Signaling Pathway. *Front Behav Neurosci*. 2020;14:563698. Published 2020 Dec 4. doi:10.3389/fnbeh.2020.563698

[15] Wang X, Wang J, Han R, Yu C, Shen F. Neural circuit mechanisms of acupuncture effect: where are we now?. *Front Neurol*. 2024;15:1399925. Published 2024 Jun 13. doi:10.3389/fneur.2024.1399925

[16] Wang M, Liu W, Ge J, Liu S. The immunomodulatory mechanisms for acupuncture practice. *Front Immunol*. 2023;14:1147718. Published 2023 Apr 6. doi:10.3389/fimmu.2023.1147718

[17] Assouline A, Mendelsohn A, Reshef A. Memory-directed acupuncture as a neuromodulatory treatment for PTSD: Theory, clinical model and case studies. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):110. Published 2022 Mar 17. doi:10.1038/s41398-022-01876-3

[18] Amorim D, Brito I, Caseiro A, et al. Electroacupuncture and acupuncture in the treatment of anxiety - A double blinded randomized parallel clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022;46:101541. doi:10.1016/j.ctcp.2022.101541

[19] Bae R, Kim HK, Lu B, Ma J, Xing J, Kim HY. Role of Hypothalamus in Acupuncture's Effects. *Brain Sci*. 2025;15(1):72. Published 2025 Jan 15. doi:10.3390/brainsci15010072

[20] Li W, Sun M, Yin X, Lao L, Kuang Z, Xu S. The effect of acupuncture on depression and its correlation with metabolic alterations: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22752. doi:10.1097/MD.0000000000022752

[21] Tu M, Xiong S, Lv S, et al. Acupuncture for Major Depressive Disorder: A Data Mining-Based Literature Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:1069-1084. Published 2023 May 2. doi:10.2147/NDT.S405728

[22] Liu Y, Feng H, Mao H, et al. Zhongguo Zhen Jiu. 2015;35(6):539-543.

[23] MacPherson H, Richmond S, Bland M, et al. Acupuncture and counselling for depression in primary care: a randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001518. doi:10.1371/journal.pmed.1001518

[24] Andreescu C, Glick RM, Emeremni CA, Houck PR, Mulsant BH. Acupuncture for the treatment of major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):1129-1135. doi:10.4088/JCP.10m06105

[25] Podyma B, Parekh K, Güler AD, Deppmann CD. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):488-499. doi:10.1016/j.tem.2021.04.005

[26] Zhang K, Zhai W, Ge X, Zhang X, Tian W, Zhai X. Targeting BDNF with acupuncture: A novel integrated strategy for diabetes and depression comorbidity. *Heliyon*. 2023;9(12):e22798. Published 2023 Nov 28. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22798

[27] Firouzjaei A, Li GC, Wang N, Liu WX, Zhu BM. Comparative evaluation of the therapeutic effect of metformin monotherapy with metformin and acupuncture combined therapy on weight loss and insulin sensitivity in diabetic patients. *Nutr Diabetes*. 2016;6(5):e209. Published 2016 May 2. doi:10.1038/nutd.2016.16

[28] Kim YJ. Acupuncture for Management of Type 2 Diabetes Mellitus in a Patient with Myasthenia Gravis: A Case Report. *J Acupunct Meridian Stud*. 2017;10(4):290-293. doi:10.1016/j.jams.2017.05.003

[29] Xia Z, Zhu C. Clinical observation on treatment of type 2 diabetes with depression by "regulating ren meridian and dredging du meridian acupuncture" combined with electroacupuncture. *Liaoning J Tradit Chin Med*. 2021;48:151-154. doi:10.13192/j.issn.1000-1719.2021.04.042.

[30] Shen PF, Kong L. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2007;27(10):741-743.

[31] Irandoost P, Firouzjaei A, Heshmati J, Sadeghi E, Ayati MH, Namazi N. The effects of an anti-inflammatory diet alone or in combination with acupuncture on mental health, anthropometric indices, and metabolic status in diabetic patients with depression: a randomized, controlled clinical trial. *Nutr Diabetes*. 2025;15(1):18. Published 2025 May 2. doi:10.1038/s41387-025-00373-y

[32] Shao M, Lin X, Jiang D, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res*. Published online January 21, 2020. doi:10.1016/j.psychres.2020.112802

[33] Lu L, He W, Guan D, et al. Acupuncture in treating cardiovascular disease complicated with depression: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:1051324. Published 2022 Dec 1. doi:10.3389/fpsyt.2022.1051324

[34] Kemp AH, Brunoni AR, Santos IS, et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(12):1328-1334. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13121605

[35] Matsuhisa F, Kitamura N, Satoh E. Effects of acute and chronic psychological stress on platelet aggregation in mice. *Stress*. 2014;17(2):186-192. doi:10.3109/10253890.2014.888548

[36] Kapfhammer HP. Der zusammenhang von depression, angst und herzerkrankung - eine psychosomatische herausforderung [The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge]. *Psychiatr Danub*. 2011;23(4):412-424.

[37] Zhao L, Li D, Zheng H, et al. Acupuncture as Adjunctive Therapy for Chronic Stable Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1388-1397. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2407

[38] Tu M, Jiang Y, Yu J, et al. Acupuncture for treating chronic stable angina pectoris associated anxiety and depression: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;45:101484. doi:10.1016/j.ctcp.2021.101484

[39] Yu J, Jiang Y, Tu M, Liao B, Fang J. Investigating Prescriptions and Mechanisms of Acupuncture for Chronic Stable Angina Pectoris: An Association Rule Mining and Network Analysis Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:1931839. Published 2020 Oct 13. doi:10.1155/2020/1931839

[40] Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. Nerve Stimulation: Immunomodulation and Control of Inflammation. *Trends Mol Med*. 2017;23(12):1103-1120. doi:10.1016/j.molmed.2017.10.006

[41] Wang M, Chen H, Lu S, Wang J, Zhang W, Zhu B. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2015;35(5):417-421.

[42] Li X, Wang Y, Wu L, Zhao X, Zhu T. Acupuncture for tumor-related depression: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1198286. Published 2023 Aug 8. doi:10.3389/fonc.2023.1198286

[43] Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):16-30. doi:10.3109/09540261.2013.875891

[44] Yan XR, Chen X, Zhang PT. Current status of study on risk factors related to cancer depression in recent ten years. *J Tradit Chin Med*. 2018;59(19):1694-1698. doi:10.13288/j.11-2166/r.2018.19.019

[45] Trevathan JK, Yousefi A, Park HO, et al. Computational Modeling of Neurotransmitter Release Evoked by Electrical Stimulation: Nonlinear Approaches to Predicting Stimulation-Evoked Dopamine Release. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(2):394-410. doi:10.1021/acschemneuro.6b00319

[46] Pagliaccio D, Luby JL, Bogdan R, et al. HPA axis genetic variation, pubertal status, and sex interact to predict amygdala and hippocampus responses to negative emotional faces in school-age children. *Neuroimage*. 2015;109:1-11. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.017

[47] Lv SJ, Zhang YJ, Wang PP. Research progress of tumour-related depression. *Chin J Gerontol*. 2018;38(17):4326-4330. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.17.084.

[48] Wu X, Chung VC, Hui EP, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci Rep*. 2015;5:16776. Published 2015 Nov 26. doi:10.1038/srep16776

[49] Deng XY, Xu TS. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2019;39(4):379-383. doi:10.13703/j.0255-2930.2019.04.009

[50] Lian JL, Wu XM, Sun X, Wang YJ, Li YH. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2021;41(4):381-385. doi:10.13703/j.0255-2930.20200330-0004

[51] Feng Y, Wang XY, Li SD, et al. Clinical research of acupuncture on malignant tumor patients for improving depression and sleep quality. *J Tradit Chin Med*. 2011;31(3):199-202. doi:10.1016/s0254-6272(11)60042-3

[52] Lee D, Yip A, Chiu H, Leung T, Chung T. A psychiatric epidemiological study of postpartum Chinese women. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):220-226. doi:10.1176/appi.ajp.158.2.220

[53] Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:165-180. doi:10.1016/j.yfrne.2018.12.001

[54] Hutchens BF, Kearney J. Risk Factors for Postpartum Depression: An Umbrella Review. *J Midwifery Womens Health*. 2020;65(1):96-108. doi:10.1111/jmwh.13067

[55] Trifu S, Vladuti A, Popescu A. THE NEUROENDOCRINOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY AND POSTPARTUM DEPRESSION. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(3):410-415. doi:10.4183/aeb.2019.410

[56] Zhao FY, Li L, Xu P, et al. Inadequate Evidence for Acupuncture as an Alternative or Adjunct to Antidepressants/Psychotherapy for Postpartum Depression: A Bayesian Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024;20:1741-1755. Published 2024 Sep 21. doi:10.2147/NDT.S484387

[57] Li S, Zhong W, Peng W, Jiang G. Effectiveness of acupuncture in postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2018;36(5):295-301. doi:10.1136/acupmed-2017-011530

[58] Li W, Yin P, Lao L, Xu S. Effectiveness of Acupuncture Used for the Management of Postpartum Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6597503. Published 2019 Mar 20. doi:10.1155/2019/6597503

[59] Ormsby SM, Smith CA, Dahlen HG, Hay PJ, Lind JM. Evaluation of an antenatal acupuncture intervention as an adjunct therapy for antenatal depression (AcuAnteDep): study protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:93. Published 2016 Feb 17. doi:10.1186/s13063-016-1204-9

[60] Tong P, Dong LP, Yang Y, Shi YH, Sun T, Bo P. Traditional Chinese acupuncture and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(9):719-726. doi:10.1097/JCMA.0000000000000140

[61] Komori A, Arthur D, Radford S, et al. Acupuncture versus antidepressants in the management of postpartum depression: a systematic review. *Br J Midwifery*. 2018;26(10):670-681. doi:10.12968/bjom.2018.26.10.670

[62] Huang X, Zhuo Y, Wang X, et al. Structural and functional improvement of amygdala sub-regions in postpartum depression after acupuncture. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:1163746. Published 2023 May 17. doi:10.3389/fnhum.2023.1163746

[63] Yan B, Yang ZX, Cui LL, et al. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2021;41(8):877-882. doi:10.13703/j.0255-2930.20210201-k0004

[64] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439-458. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1

[65] Li C, Chen S, Liu S, Mu Y, Su M. Effect of acupuncture combined with antidepressants on post-stroke depression: A network meta-analysis of nine acupuncture therapy. *Front Neurol*. 2023;14:979643. Published 2023 Mar 23. doi:10.3389/fneur.2023.979643

[66] Liu R, Zhang K, Tong QY, Cui GW, Ma W, Shen WD. Acupuncture for post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):109. Published 2021 Apr 1. doi:10.1186/s12906-021-03277-3

[67] Corallo F, Scarfi C, Arcadi FA, et al. Role of functional pharmacological therapy in post-stroke depression: a narrative review. *J Int Med Res*. 2020;48(10):300060520950557. doi:10.1177/0300060520950557

[68] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018;184:131-144. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.11.005

[69] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2017 Feb;48(2):e78. doi: 10.1161/STR.0000000000000120.] [published correction appears in Stroke. 2017 Dec;48(12):e369. doi: 10.1161/STR.0000000000000156.]. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. doi:10.1161/STR.0000000000000098

[70] Guo J, Wang J, Sun W, Liu X. The advances of post-stroke depression: 2021 update. *J Neurol*. 2022;269(3):1236-1249. doi:10.1007/s00415-021-10597-4

[71] Yang NN, Lin LL, Li YJ, et al. Potential Mechanisms and Clinical Effectiveness of Acupuncture in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(4):738-750. doi:10.2174/1570159X19666210609162809

[72] Liu W, Rao C, Zhao Q, et al. Effectiveness and safety of manual acupuncture therapy in patients with post-stroke depression: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(12):e048686. Published 2021 Dec 10. doi:10.1136/bmjopen-2021-048686

[73] Zhang K, Cui G, Gao Y, Shen W. Does acupuncture combined with antidepressants have a better therapeutic effect on post-stroke depression? A systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2021;39(5):432-440. doi:10.1177/0964528420967675

[74] Wang S, Yang H, Zhang J, et al. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):361. Published 2016 Sep 13. doi:10.1186/s12906-016-1337-0

[75] Yang A, Wu HM, Tang JL, Xu L, Yang M, Liu GJ. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD004131. Published 2016 Aug 26. doi:10.1002/14651858.CD004131.pub3

[76] Tu CH, MacDonald I, Chen YH. The Effects of Acupuncture on Glutamatergic Neurotransmission in Depression, Anxiety, Schizophrenia, and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front Psychiatry*. 2019;10:14. Published 2019 Feb 12. doi:10.3389/fpsyt.2019.00014

[77] Pu R, Shao RH, Lu J, Jin SY, Tu Y. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2018;43(4):226-230. doi:10.13702/j.1000-0607.170569

[78] Bäumler P, Zhang W, Stübinger T, Irnich D. Acupuncture-related adverse events: systematic review and meta-analyses of prospective clinical studies. *BMJ Open*. 2021;11(9):e045961. Published 2021 Sep 6. doi:10.1136/bmjopen-2020-045961

[79] Xu S, Wang L, Cooper E, et al. Adverse events of acupuncture: a systematic review of case reports. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:581203. doi:10.1155/2013/581203

[80] Huang CC, Kotha P, Tu CH, Huang MC, Chen YH, Lin JG. Acupuncture: A Review of the Safety and Adverse Events and the Strategy of Potential Risk Prevention. *Am J Chin Med*. 2024;52(6):1555-1587. doi:10.1142/S0192415X24500617

DIETA KETOGENICZNA W KONTEKŚCIE PSYCHIATRII

Amelia Piwowarska[1], Tymoteusz Borowski[2], Maria Zimoń[2], Joanna Bogacz[2]

1. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Psychiatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Dieta ketogeniczna to model żywienia charakteryzujący się wysoką zawartością tłuszczów i bardzo niską podażą węglowodanów, który prowadzi do powstania stanu metabolicznego zbliżonego do fizjologicznego postu. W literaturze wskazuje się, że może ona wpływać na zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, a także modulować mikrobiotę jelitową oraz poprawiać określone parametry metaboliczne. Badania przedkliniczne prowadzone na modelach zwierzęcych sugerują potencjalnie korzystny wpływ diety ketogenicznej na objawy związane z zaburzeniami psychicznymi. Wykazano m.in. tendencję do łagodzenia objawów depresji, lęku, stresu oraz niektórych symptomów występujących w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej. Przeniesienie tych wyników na warunki kliniczne jest jednak złożoną kwestią. Dotychczasowe badania z udziałem ludzi mają głównie charakter wstępny i często opierają się na opisach przypadków. Wskazują one na możliwe korzyści, takie jak poprawa metabolizmu węglowodanów i lipidów, zmniejszenie przyrostu masy ciała, redukcja nasilenia objawów chorobowych, wzrost poziomu energii oraz poprawa jakości snu. W niektórych przypadkach obserwowano również możliwość zmniejszenia dawek leków. Mimo obiecujących wyników konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne.

Słowa kluczowe: dieta ketogeniczna, ketoza, zaburzenia psychiczne

Abstract: Abstract: The ketogenic diet is a nutritional model characterized by high fat content and very low carbohydrate intake, which leads to a metabolic state similar to physiological fasting. Existing literature indicates that it may contribute to reducing inflammation and oxidative stress, as well as modulating the gut microbiota and improving specific metabolic parameters. Preclinical studies conducted on animal models suggest a potentially beneficial effect of the ketogenic diet on symptoms associated with mental disorders. Research has demonstrated, among others, a tendency to alleviate symptoms of depression, anxiety, stress, and certain symptoms occurring in schizophrenia and bipolar disorder. However, translating these results into clinical settings remains a complex issue. Current human studies are primarily preliminary and often based on case reports. They point to potential benefits such as improved carbohydrate and lipid metabolism, reduced weight gain, decreased symptom severity, increased energy levels, and improved sleep quality. In some cases, the possibility of reducing medication dosages has also been observed. Despite promising results, further well-designed clinical trials are necessary.

Keywords: ketogenic diet, ketosis, mental disorders

1. Wstęp: charakterystyka diety ketogenicznej oraz jej wpływ na funkcje poznawcze

Podstawowym założeniem diety ketogenicznej jest restrykcyjne ograniczenie podaży węglowodanów przy zróżnicowanym udziale białek i tłuszczów w dobowym bilansie energetycznym. Model ten definiuje się poprzez podaż białka na poziomie 1 g na kilogram masy ciała oraz limitację węglowodanów do 10–15 g na dobę, podczas gdy pozostałe zapotrzebowanie kaloryczne pokrywane jest przez tłuszcze. Nadrzędnym celem tej interwencji żywieniowej jest indukcja stanu ketozy. Przyjmuje się, iż ketoza modyfikuje szlaki metaboliczne w sposób sprzyjający redukcji masy ciała oraz poprawie parametrów zdrowotnych, takich jak glikemia oraz profil lipidowy [1].

W standardowych warunkach fizjologicznych ludzki organizm wykorzystuje węglowodany jako główne źródło energii, a procesy pozyskiwania i magazynowania energii z glukozy są regulowane przez insulinę. W wyniku obniżenia dostępności węglowodanów dochodzi do redukcji sekrecji insuliny. W początkowej fazie organizm wykorzystuje zapasy glukozy w postaci glikogenu, jednak po upływie trzech do czterech dni ulegają one wyczerpaniu. Wówczas głównym substratem energetycznym staje się zmagazynowana tkanka tłuszczowa, której rozpad do wolnych kwasów tłuszczowych dostarcza surowców niezbędnych do produkcji ciał ketonowych w wątrobie. Proces powstawania ciał ketonowych jest charakterystyczny dla okresów głodzenia oraz długotrwałego wysiłku fizycznego, lecz stanowi również efekt ścisłego przestrzegania diety o bardzo niskiej zawartości węglowodanów. Istotny z punktu

widzenia klinicznego jest fakt, iż w przebiegu ketozy fizjologicznej nie dochodzi do zmian pH krwi, co odróżnia ten stan od ketozy patologicznej, w której następuje obniżenie pH osocza [2–5].

1.1 Funkcje poznawcze

Wpływ diety ketogenicznej na funkcje poznawcze opiera się przede wszystkim na fundamentalnej zmianie substratu energetycznego mózgu, gdzie w obliczu deficytów metabolicznych glukozy rolę głównego paliwa przejmują ciała ketonowe, takie jak acetooctan oraz β-ydroksymaślan. W procesach neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera oraz łagodnych zaburzeniach poznawczych, dochodzi do zjawiska hipometabolizmu glukozy, co sprawia, że dostarczanie alternatywnego paliwa w postaci ketonów staje się strategią terapeutyczną pozwalającą na ominięcie uszkodzonych szlaków glikolitycznych [6].

Dieta ketogeniczna oddziałuje na mózg wielotorowo, nie tylko poprzez optymalizację bioenergetyczną, ale również poprzez wywoływanie szeregu korzystnych zmian molekularnych, w tym nasilenie biogenezy mitochondriów oraz redukcję stresu oksydacyjnego poprzez modulację szlaków sygnałowych Nrf2 i AMPK/mTOR [7]. Jednocześnie ketoza wykazuje silne działanie przeciwzapalne i neuroprotekcyjne, hamując kaskady zapalne i chroniąc neurony przed toksycznym działaniem złogów amyloidu oraz białka tau, co ma bezpośrednie przełożenie na zachowanie integralności struktur odpowiedzialnych za procesy poznawcze [8]. Jednocześnie β-hydroksymaślan, pochodzący z przemian ketogenicznych, pośredniczy w modyfikacjach epigenetycznych, które mogą dodatkowo modulować ekspresję genów zaangażowanych w procesy zapalne układu nerwowego [9].

Dowody kliniczne wskazują, że już krótkotrwałe stosowanie diety ketogenicznej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi może prowadzić do istotnej statystycznie poprawy pamięci wtórnej oraz zdolności kojarzenia par słownych, przy czym stopień tej poprawy jest ściśle skorelowany z poziomem stężenia ciał ketonowych w osoczu. Nowoczesne techniki neuroobrazowania, w tym funkcjonalny rezonans magnetyczny oraz pozytonowa tomografia emisyjna, ujawniają, że stan ketozy indukuje wzrost perfuzji mózgowej w obszarach krytycznych dla pamięci, takich jak płaty skroniowe i zakręt parahipokampalny. Co więcej, badania te wskazują na zjawisko wyższej wydajności neuronalnej, gdzie mózg w stanie ketozy jest w stanie realizować złożone zadania przy mniejszej aktywacji kory przedczołowej, co sugeruje mniejszy koszt energetyczny procesów myślowych. Należy jednak zauważyć, że

odpowiedź pod względem kognicji na dietę ketogeniczną może być modyfikowana przez czynniki genetyczne, w tym obecność allelu ApoE4 [10].

Dieta ketogeniczna może stanowić obiecujące narzędzie niefarmakologiczne, które poprzez synergię mechanizmów metabolicznych i neurofizjologicznych potencjalnie wspomaga funkcje poznawcze i może spowalniać progresję zaburzeń neurodegeneracyjnych [1].

2. Wpływ stosowania diety ketogenicznej na wybrane zaburzenia psychiczne

2.1 Schizofrenia

Dane kliniczne, oparte na opisach przypadków oraz badaniach interwencyjnych, wskazują na istotny potencjał terapeutyczny diety ketogenicznej w zakresie łagodzenia objawów pozytywnych i negatywnych, poprawy wydolności kognitywnej oraz optymalizacji profilu metabolicznego u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii. Wyniki badań przedklinicznych, wykorzystujące modele antagonizmu receptorów NMDA, potwierdzają zdolność interwencji ketogenicznych do normalizacji deficytów behawioralnych oraz stabilizacji zaburzeń neurofizjologicznych. Ciała ketonowe pełnią rolę wielofunkcyjnych modulatorów neurobiologicznych: usprawniają bioenergetykę mitochondrialną, regulują homeostazę układów neuroprzekaźnikowych w szczególności kwasu γ-aminomasłowego, glutaminianu oraz dopaminy, a także wykazują wspomniane wcześniej silne działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Mechanizmy te mogą adresować fundamentalne dysfunkcje u podłoża schizofrenii, które wykazują oporność na konwencjonalną farmakoterapię nakierowaną wyłącznie na szlaki dopaminergiczne [11].

Dowody kliniczne i przedkliniczne wskazują na dietę ketogeniczną jako potencjalnie skuteczne podejście terapeutyczne w leczeniu schizofrenii, co potwierdzają zarówno pilotażowe badania kliniczne i opisy przypadków dokumentujące poprawę objawową oraz poznawczą, jak i modele przedkliniczne wykazujące skuteczność diety ketogenicznej porównywalną z terapią przeciwpsychotyczną w zakresie normalizacji zaburzeń behawioralnych i neurobiologicznych. Na poziomie immunologicznym dieta ketogeniczna redukuje aktywację mikrogleju, osłabia sygnalizację cytokinową związaną z limfocytami Th17 oraz przywraca homeostazę limfocytów T, przy czym efekty te są ściśle skorelowane ze stanem metabolicznym komórek odpornościowych, co bezpośrednio łączy procesy zapalne z szerszymi adaptacjami metabolicznymi indukowanymi przez stan ketozy [12].

2.2 Choroba afektywna dwubiegunowa

Biorąc pod uwagę fakt, iż znaczna część pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) wykazuje oporność na standardowe leczenie farmakologiczne lub nie osiąga satysfakcjonującej odpowiedzi terapeutycznej, zasadne staje się poszukiwanie metod komplementarnych, ze szczególnym uwzględnieniem interwencji metabolicznych. W tym kontekście model żywienia ketogennego może stanowić jedną ze strategii dietetycznych. Analiza przypadku pacjenta z ChAD wskazuje, iż implementacja ścisłej diety ketogennej może wiązać się z uzyskaniem potencjalnej remisji klinicznej oraz umożliwić optymalizację farmakoterapii, obejmującą redukcję dawek, co w warunkach standardowego leczenia skojarzonego było wcześniej trudne do osiągnięcia [13].

Zaburzenia rytmów okołodobowych oraz patologiczne zmiany w strukturze snu stanowią kluczowy komponent patofizjologii choroby afektywnej dwubiegunowej, pełniąc rolę zarówno markerów fazy choroby, jak i czynników wpływających na jej przebieg. Dysfunkcje te obejmują m.in. wydłużoną latencję snu, obniżoną efektywność odpoczynku oraz drastyczne zmiany w zapotrzebowaniu na sen [14].

W ujęciu neurobiologicznym istotną rolę w tych procesach odgrywają anomalie w obrębie komórek glejowych, zwłaszcza astrocytów, które w jądrze nadskrzyżowaniowym regulują homeostazę adenozynową oraz metabolizm glutaminianu. Postulowana w przebiegu ChAD astenia astrocytarna prowadzi do destabilizacji zegara biologicznego, co w połączeniu z przewlekłym stresem oksydacyjnym i dysfunkcją mitochondriów, tworzy błędne koło neurodegeneracji i niestabilności nastroju [15].

Wprowadzenie diety ketogennej otwiera nowe perspektywy terapeutyczne w obszarze regulacji snu u pacjentów z ChAD, wykraczając poza standardową farmakoterapię. Mechanizm ten opiera się na unikalnej zdolności ciał ketonowych do modyfikacji bioenergetyki mózgu oraz sygnalizacji międzykomórkowej. Przejście na metabolizm tłuszczowy indukuje transkrypcyjne przeprogramowanie rytmów okołodobowych, co sprzyja resynchronizacji wewnętrznych oscylatorów biologicznych. Kluczowym efektem interwencji ketogennej jest poprawa architektury snu, przejawiająca się zwiększeniem natężenia fal δ w fazie NREM oraz stabilizacją fazy REM, której patologiczna intensyfikacja jest typowa dla stanów maniakalnych. Ciała ketonowe, pełniąc rolę alternatywnego substratu energetycznego, wspierają funkcje metaboliczne astrocytów, co przekłada się na efektywniejszą regulację poziomu adenozyny głównego mediatora snu oraz redukcję ekscytotoksyczności glutaminianergicznej [16].

Dodatkowym aspektem łączącym dietę ketogenną z poprawą profilu snu w ChAD jest jej wpływ na współistniejące zaburzenia metaboliczne, takie jak obturacyjny bezdech senny. Poprzez redukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego oraz optymalizację masy ciała, ketoza bezpośrednio minimalizuje epizody hipoksji nocnej. Neuroprotekcyjne działanie ketonów, objawiające się m.in. stymulacją syntezy glutationu, chroni struktury mózgowe odpowiedzialne za regulację rytmu sen-czuwanie przed uszkodzeniami wywołanymi stresem oksydacyjnym. W konsekwencji, dieta ketogenna nie tylko wykazuje właściwości łagodzące somatyczne przyczyny deficytów snu, ale również bezpośrednio moduluje neurochemiczne podstawy stabilności afektywnej. Integracja monitoringu parametrów snu z interwencją metaboliczną pozwala na osiągnięcie trwalszej remisji, sugerując, że przywrócenie prawidłowej homeostazy snu jest nieodzownym elementem leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej [17].

2.3 Depresja

Współczesne doniesienia naukowe wskazują na potencjalną rolę diety ketogenicznej w łagodzeniu objawów depresyjnych poprzez wielokierunkową modulację procesów neurozapalnych i neurochemicznych. Kluczowy metabolit, β-hydroksymaślan, przenikając przez barierę krew-mózg, wykazuje silne działanie neuroprotekcyjne poprzez hamowanie aktywacji inflamasomu NLRP3 oraz redukcję ekspresji cytokin prozapalnych IL-6 oraz IL-17, przy jednoczesnym zwiększeniu poziomu przeciwzapalnej IL-10. Ciała ketonowe przeciwdziałają zaburzeniom nastroju poprzez przywracanie prawidłowej pobudliwości neuronalnej i ograniczanie ekscytotoksyczności wywołanej nadmiarem zewnątrzkomórkowego L-glutaminianu. Mechanizm ten jest szczególnie istotny w stanach współistniejących z otyłością i insulinoopornością, gdzie systemowe zapalenie koreluje z dysfunkcyjną aktywnością pozasynaptycznych receptorów NMDA. Tym samym, dieta ketogeniczna stanowi obiecującą niefarmakologiczną strategię wspierającą stabilizację emocjonalną, choć jej stosowanie wymaga ścisłego nadzoru klinicznego ze względu na ryzyko wystąpienia przejściowych zaburzeń metabolicznych [18].

Integralnym elementem terapeutycznego wpływu diety ketogennej na depresję jest jej oddziaływanie na oś jelitowo-mózgową [19]. Poprzez modyfikację mikrobiomu, w tym zwiększenie liczebności bakterii z rodzaju *Akkermansia* oraz *Faecalibacterium prausnitzii*, dieta ta wzmacnia barierę jelitową i ogranicza translokację endotoksyn, które są istotnym induktorem zapalenia systemowego w dużych zaburzeniach depresyjnych [20]. Poprawa markerów metabolicznych, takich jak obniżenie

poziomu trójglicerydów i stabilizacja insulinooporności, dodatkowo wspiera proces zdrowienia psychicznego, czyniąc dietę ketogenną obiecującą metodą nowoczesnej psychiatrii metabolicznej, potencjalnie zdolną do przełamania impasu w terapii ciężkich epizodów depresyjnych [21].

Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych wskazują na umiarkowany wpływ diety ketogenicznej na parametry depresyjne, przy jednoczesnym braku istotnej poprawy w obszarach lęku i funkcji poznawczych. Wyniki sugerują, że interwencja ta może posiadać wartość kliniczną zbliżoną do standardowej farmakoterapii neuroleptykami w depresji lekoopornej, szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Kluczowym wyzwaniem pozostaje jednak niska trwałość efektu dietetycznego oraz wysoka trudność w utrzymaniu rygoru żywieniowego bez intensywnego wsparcia zewnętrznego; jedynie niewielki odsetek pacjentów decyduje się na kontynuację diety po zakończeniu fazy aktywnego monitorowania. Co istotne, obserwowana poprawa kliniczna może wynikać nie tylko z samej ketozy fizjologicznej, ale również z efektów psychologicznych, takich jak przywrócenie nadziei czy zaangażowanie w ustrukturyzowany program terapeutyczny. Wnioski te podkreślają konieczność dalszych badań nad długoterminową efektywnością diety ketogenicznej w kontekście oraz wypracowania systemowych rozwiązań logistycznych, które ułatwiłyby pacjentom z implementację tej wymagającej interwencji metabolicznej [22].

3. Działania niepożądane i ograniczenia badań

Mimo obiecujących przesłanek dotyczących skuteczności ketogenicznej terapii metabolicznej w łagodzeniu objawów depresji lekoopornej, jej szerokie zastosowanie kliniczne napotyka szereg barier o charakterze metodologicznym, biologicznym i logistycznym. Kluczowym ograniczeniem dotychczasowych badań jest ich mała skala, często niekontrolowany charakter projektów oraz wysoki wskaźnik rezygnacji uczestników, co istotnie rzutuje na moc statystyczną i możliwość generalizacji wyników [23].

Brak długoterminowych badań prospektywnych uniemożliwia jednoznaczną ocenę trwałości efektu antydepresyjnego po zakończeniu intensywnego wsparcia dietetycznego. Dane z najnowszych badań randomizowanych sugerują, że choć krótkoterminowa redukcja punktacji w skali PHQ-9 jest statystycznie istotna, to często nie osiąga ona progu minimalnej istotnej różnicy klinicznej, co stawia pod znakiem zapytania rzeczywistą efektywność diety ketogenicznej jako samodzielnej interwencji [22].

Implementacja diety ketogenicznej wiąże się z występowaniem specyficznych działań niepożądanych, które mogą negatywnie wpływać na stan somatyczny i psychiczny pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Do najczęściej zgłaszanych problemów należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, zaparcia oraz tzw. „grypa ketonowa" – zespół przejściowych objawów obejmujący bóle głowy, zmęczenie i drażliwość, wynikający z adaptacji metabolicznej do spalania tłuszczów [24].

Istotnym wyzwaniem pozostaje również ryzyko wystąpienia przejściowej hiperlipidemii, charakteryzującej się wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz frakcji LDL, co wymaga systematycznego monitorowania profilu lipidowego, zwłaszcza u osób z grup podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego [25].

Ponadto, w populacji pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, rygorystyczne ograniczenia żywieniowe mogą nasilać lęk społeczny oraz poczucie izolacji, co w konsekwencji może prowadzić do spadku motywacji i pogorszenia jakości życia [26].

Kolejnym krytycznym aspektem jest niska adherencja po zakończeniu fazy aktywnego monitorowania klinicznego. Badania wskazują, że bez systematycznego dostarczania posiłków oraz intensywnego wsparcia dietetycznego, tylko znikomy odsetek pacjentów (ok. 9%) kontynuuje interwencję w warunkach życia codziennego [26].

Wyzwania logistyczne, takie jak konieczność skomplikowanego planowania posiłków, wysokie koszty produktów wysokotłuszczowych oraz bariery społeczne, stanowią istotną przeszkodę w utrzymaniu terapeutycznego stanu ketozy. Co więcej, brak jednoznacznej korelacji między stężeniem ciał ketonowych we krwi a stopniem poprawy objawów depresyjnych w niektórych analizach sugeruje, że mechanizm działania diety ketogenicznej może być bardziej złożony i nie ograniczać się wyłącznie do efektu ketonemii. Istnieje ryzyko, że obserwowana poprawa kliniczna jest częściowo efektem nieswoistym, wynikającym z zaangażowania w nową formę opieki, poczucia spraw**czości** oraz wzmocnienia nadziei na wyzdrowienie [23].

4. Podsumowanie

Dieta ketogeniczna stanowi potencjalnie obiecującą, niefarmakologiczną strategię wspomagającą leczenie zaburzeń psychicznych, której mechanizm działania opiera się na zmianie substratu energetycznego mózgu z glukozy na ciała ketonowe. Główny potencjał terapeutyczny tej interwencji wynika z jej wielokierunkowego wpływu na neurobiologię: optymalizacji bioenergetyki mitochondrialnej, redukcji stresu oksydacyjnego oraz hamowania kaskad zapalnych. W kontekście klinicznym

wykazuje potencjał do łagodzenia objawów schizofrenii (poprzez normalizację homeostazy neuroprzekaźników), stabilizacji nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej (dzięki poprawie architektury snu i rytmów okołodobowych), a także redukcji symptomów depresyjnych (poprzez modulację osi jelitowo-mózgowej i poprawę markerów metabolicznych). Obserwowane w opisach przypadków korzyści, takie jak wzrost energii, poprawa funkcji poznawczych oraz możliwość redukcji dawek leków, wskazują na jej potencjalną rolę i zastosowanie w psychiatrii.

Mimo tych obiecujących perspektyw, obecna baza dowodowa opiera się w dużej mierze na badaniach przedklinicznych, opisach przypadków lub projektach o małej skali, co utrudnia generalizację wyników na całą populację. Kluczowym wyzwaniem pozostaje niska adherencja pacjentów, wysoki wskaźnik rezygnacji oraz trudność w utrzymaniu rygoru żywieniowego. Bez stałego wsparcia zewnętrznego, interwencja ta ma znacząco ograniczoną trwałość efektów terapeutycznych. Ponadto, wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak „grypa ketonowa", zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz przejściowa hiperlipidemia, co wymaga stałego monitoringu medycznego. Należy również uwzględnić czynniki psychospołeczne, biorąc pod uwagę, że restrykcje mogą nasilać lęk i poczucie izolacji. W konsekwencji, choć dieta ketogeniczna posiada potencjał jako terapia, jej pełne wdrożenie do standardów klinicznych wymaga dalszych, długoterminowych i rygorystycznie kontrolowanych badań, które pozwolą oddzielić specyficzne efekty metaboliczne od nieswoistych korzyści wynikających z zaangażowania pacjenta w proces terapeutyczny.

Referencje

[1] McGaugh E, Barthel B. A Review of Ketogenic Diet and Lifestyle. *Mo Med*. 2022;119(1):84-88.

[2] Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25(2):262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022

[3] Ruppert PMM, Kersten S. Mechanisms of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis during fasting. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(2):107-124. doi:10.1016/j.tem.2023.10.002

[4] Cahill GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:1-22. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258

[5] Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med*. 2021;19(1):313. doi:10.1186/s12916-021-02185-0

[6] Dyńka D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23):5003. doi:10.3390/nu14235003

[7] Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):84-93. doi:10.1016/S1474-4422(17)30408-8

[8] Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3892. doi:10.3390/ijms20163892

[9] Hung AA, Krycer JR, Sarnyai Z, Palmer CM, Navarro S. The Ketogenic Diet: An Anti-Inflammatory Treatment for Schizophrenia? *J Inflamm Res*. 2025;18:16761-16771. doi:10.2147/JIR.S540859

[10] Ivanich K, Yackzan A, Flemister A, et al. Ketogenic Diet Modulates Gut Microbiota-Brain Metabolite Axis in a Sex- and Genotype-Specific Manner in APOE4 Mice. *J Neurochem*. 2025;169(9):e70216. doi:10.1111/jnc.70216

[11] Chaves C, Fabe J, Gomes FA, et al. Ketogenic therapy for schizophrenia: evidence, mechanisms, and clinical perspectives. *Front Pharmacol*. 2025;16:1603722. doi:10.3389/fphar.2025.1603722

[12] Monda A, La Torre ME, Messina A, et al. Exploring the ketogenic diet's potential in reducing neuroinflammation and modulating immune responses. *Front Immunol*. 2024;15:1425816. doi:10.3389/fimmu.2024.1425816

[13] Chmiel I. Ketogenic diet in therapy of bipolar affective disorder - case report and literature review. *Psychiatr Pol*. 2022;56(6):1345-1363. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/136356

[14] Gica Ş, Selvı Y. Sleep Interventions in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatr Ars*. 2021;58(Suppl 1):S53-S60. doi:10.29399/npa.27467

[15] Verkhratsky A, Augusto-Oliveira M, Pivoriūnas A, Popov A, Brazhe A, Semyanov A. Astroglial asthenia and loss of function, rather than reactivity, contribute to the ageing of the brain. *Pflugers Arch*. 2021;473(5):753-774. doi:10.1007/s00424-020-02465-3

[16] Barrea L, Pugliese G, Frias-Toral E, et al. Is there a relationship between the ketogenic diet and sleep disorders? *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(3):285-295. doi:10.1080/09637486.2021.1993154

[17] Jang J, Kim SR, Lee JE, et al. Molecular Mechanisms of Neuroprotection by Ketone Bodies and Ketogenic Diet in Cerebral Ischemia and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):124. doi:10.3390/ijms25010124

[18] Ortí JE de la R, Cuerda-Ballester M, Sanchis-Sanchis CE, Lajara Romance JM, Navarro-Illana E, García Pardo MP. Exploring the impact of ketogenic diet on multiple sclerosis: obesity, anxiety, depression, and the glutamate system. *Front Nutr*. 2023;10:1227431. doi:10.3389/fnut.2023.1227431

[19] Nikdasti A, Khodadadi ES, Ferdosi F, et al. Nutritional Strategies in Major Depression Disorder: From Ketogenic Diet to Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Mol Neurobiol*. 2025;62(3):2973-2994. doi:10.1007/s12035-024-04446-4

[20] Santangelo A, Corsello A, Spolidoro GCI, et al. The Influence of Ketogenic Diet on Gut Microbiota: Potential Benefits, Risks and Indications. *Nutrients*. 2023;15(17):3680. doi:10.3390/nu15173680

[21] Hongler K, Lounici A, Maurer E, et al. KETO-MOOD: Ketogenic Diet for Microbiome Optimization and Overcoming Depression – A Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Neuroimmunomodulation*. 2024;32(1):36-48. doi:10.1159/000542979

[22] Gao M, Kirk M, Knight H, et al. A Ketogenic Diet for Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*. 2026;83(4):331-340. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.4431

[23] Danan A, Westman EC, Saslow LR, Ede G. The Ketogenic Diet for Refractory Mental Illness: A Retrospective Analysis of 31 Inpatients. *Front Psychiatry*. 2022;13:951376. doi:10.3389/fpsyt.2022.951376

[24] deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(4):264-268. doi:10.1097/MCO.0000000000000565

[25] Kwiterovich PO, Vining EPG, Pyzik P, Skolasky R, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA*. 2003;290(7):912-920. doi:10.1001/jama.290.7.912

[26] Janssen-Aguilar R, Vije T, Peera M, et al. Ketogenic Diets and Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*. 2026;83(1):13-22. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.3261

TERAPIE UKIERUNKOWANE NA CGRP JAKO PRZEŁOM W LECZENIU MIGRENY

Natalia Ostrowska, Paulina Piech, Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel

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

Abstrakt: Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną, która przez wiele lat była leczona głównie nieswoistymi lekami profilaktycznymi, często o ograniczonej skuteczności i tolerancji. Postęp w badaniach nad patofizjologią migreny pozwolił na identyfikację peptydu związanego z genem kalcytoniny (*ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP*) jako kluczowego mediatora odpowiedzialnego za inicjację i podtrzymywanie napadu migrenowego. Odkrycie to umożliwiło rozwój pierwszej klasy terapii celowanych zaprojektowanych specyficznie do leczenia migreny.Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie znaczenia osi CGRP w patogenezie migreny oraz omówienie aktualnych danych dotyczących terapii ukierunkowanych na CGRP, w tym przeciwciał monoklonalnych oraz doustnych antagonistów receptora CGRP. Analiza dostępnych badań klinicznych i przeglądów systematycznych wskazuje, że terapie anty-CGRP istotnie redukują częstość napadów migrenowych i cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wprowadzenie tych leków stanowi istotną zmianę paradygmatu terapeutycznego i jeden z najważniejszych przykładów innowacji w leczeniu migreny w XXI wieku.

Słowa kluczowe: CGRP, migrena, terapia celowana

Abstract: Migraine is a chronic neurological disorder that, for many years, was treated primarily with non-specific preventive medications, often with limited efficacy and tolerability. Advances in research on the pathophysiology of migraine have led to the identification of calcitonin gene-related peptide (CGRP) as a key mediator responsible for the initiation and maintenance of a migraine attack. This discovery has enabled the development of the first class of targeted therapies designed specifically for the treatment of migraine. The aim of this chapter is to present the significance of the CGRP axis in the pathogenesis of migraine and to discuss current data on CGRP-targeted therapies, including monoclonal antibodies and oral CGRP receptor antagonists. An analysis of available clinical trials and systematic reviews indicates that anti-CGRP therapies significantly reduce the frequency of migraine attacks and have a favorable safety profile. The introduction of these drugs represents a significant shift in the therapeutic paradigm and one of the most important examples of innovation in the treatment of migraine in the 21st century.

Keywords: CGRP, migraine, targeted therapies

1. Wstęp

Do przewlekłych chorób neurologicznych o charakterze napadowym zalicza się migrenę. Ten typ samoistnego bólu głowy może mieć różne natężenie, a także występować razem z wieloma objawami towarzyszącymi [1]. Do objawów współtowarzyszących można zaliczyć dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak wymioty i nudności, a także dodatkowe objawy neurologiczne, np. nadwrażliwość na dźwięki, światło oraz zapachy [2]. Z migreną zmaga się około 12% populacji. Problem ten częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, a do pierwszego napadu dochodzi zazwyczaj przed 40 rokiem życia [3]. W zależności od częstotliwości występowania napadów bólu głowy typu migrenowego u pacjenta można wyróżnić typ epizodyczny oraz przewlekły [4].

Migrena stanowi istotny problem zdrowia publicznego ze względu na jej powszechność oraz znaczący wpływ na funkcjonowanie chorych w życiu codziennym. Napady bólu głowy mają najczęściej charakter jednostronny, pulsujący i nasilają się podczas aktywności fizycznej, co prowadzi do ograniczenia aktywności zawodowej oraz społecznej pacjentów [2,3]. U części chorych występuje tzw. aura migrenowa, czyli przemijające objawy neurologiczne poprzedzające ból głowy, najczęściej o charakterze wzrokowym, rzadziej czuciowym lub ruchowym [3].

W patogenezie migreny podkreśla się udział złożonych mechanizmów neurobiologicznych obejmujących zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Istotną rolę odgrywa aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego oraz związane z nią uwalnianie neuropeptydów prozapalnych, co prowadzi do rozszerzenia naczyń

krwionośnych i powstania bólu [1,4]. Współcześnie zwraca się również uwagę na znaczenie zaburzeń regulacji ośrodkowego układu nerwowego, w tym nieprawidłowej modulacji bodźców bólowych.

Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter choroby, a także jej wpływ na jakość życia pacjentów, właściwe rozpoznanie oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego mają kluczowe znaczenie w praktyce klinicznej.

2. Migrena jako wyzwanie terapeutyczne

Migrena stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne w praktyce klinicznej ze względu na jej złożony, wieloczynnikowy charakter oraz zmienność przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów. Pomimo dostępności licznych metod leczenia, zarówno doraźnego, jak i profilaktycznego, skuteczność terapii pozostaje ograniczona, a odpowiedź na leczenie jest często niejednorodna. W szczególności dotyczy to chorych z migreną przewlekłą, u których obserwuje się większe nasilenie objawów, współistnienie licznych chorób towarzyszących oraz istotne obniżenie jakości życia [5].

Jednym z głównych problemów terapeutycznych jest niska skuteczność tradycyjnych leków profilaktycznych, które w większości nie były pierwotnie opracowane z myślą o leczeniu migreny. Ich stosowanie wiąże się często z działaniami niepożądanymi oraz ograniczoną tolerancją, co przekłada się na niską adherencję do terapii – szacuje się, że po roku leczenia utrzymuje ją jedynie około 17–20% pacjentów [5]. W konsekwencji dochodzi do częstych zmian schematów terapeutycznych oraz niezadowalającej kontroli choroby.

Dodatkowym czynnikiem utrudniającym leczenie jest zjawisko nadużywania leków przeciwbólowych, prowadzące do rozwoju bólu głowy związanego z ich nadmiernym stosowaniem. Problem ten dotyczy znacznego odsetka pacjentów z migreną przewlekłą i stanowi istotną przeszkodę w osiągnięciu skutecznej terapii [5]. Równocześnie współwystępowanie zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy zaburzenia lękowe, oraz chorób somatycznych dodatkowo komplikuje proces leczenia i wymaga podejścia interdyscyplinarnego.

Nie bez znaczenia pozostają również ograniczenia systemowe, obejmujące trudności w dostępie do specjalistycznej opieki, niewystarczającą diagnostykę oraz brak indywidualizacji terapii. W praktyce klinicznej obserwuje się także niedostateczną implementację aktualnych wytycznych oraz ograniczoną dostępność nowoczesnych metod leczenia w niektórych systemach ochrony zdrowia [6].

Pomimo postępu w farmakoterapii migreny, w tym wprowadzenia nowych, bardziej ukierunkowanych metod leczenia, nadal istnieje istotna grupa pacjentów

z tzw. migreną oporną na leczenie. W tej populacji standardowe terapie okazują się niewystarczające, co podkreśla potrzebę dalszego rozwoju strategii terapeutycznych oraz poszukiwania bardziej efektywnych i bezpiecznych rozwiązań [7].

Wobec powyższych ograniczeń migrena pozostaje chorobą wymagającą ciągłego doskonalenia metod terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem podejść ukierunkowanych na mechanizmy patofizjologiczne leżące u jej podstaw.

3. Rola CGRP w patofizjologii migreny

Peptyd związany z genem kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide, CGRP) odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny, stanowiąc jeden z najważniejszych mediatorów procesów prowadzących do powstania napadu bólowego. CGRP jest neuropeptydem szeroko rozpowszechnionym w obrębie układu nerwowego, szczególnie w neuronach zwoju trójdzielnego, które uczestniczą w przewodzeniu bodźców bólowych z obszaru głowy [8,9].

W przebiegu napadu migrenowego dochodzi do aktywacji układu trójdzielno-naczyniowego, co skutkuje uwalnianiem CGRP z zakończeń nerwowych. Peptyd ten wykazuje silne działanie wazodylatacyjne oraz uczestniczy w modulacji transmisji bólu, zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym [10]. Uwalnianie CGRP prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz nasilenia tzw. neurogennego stanu zapalnego, co sprzyja powstawaniu i utrzymywaniu się dolegliwości bólowych [10,11].

Istotnym dowodem na znaczenie CGRP w patogenezie migreny jest obserwacja, że jego podanie może wywołać napad bólu głowy u osób predysponowanych. Jednocześnie wykazano, że blokowanie receptorów CGRP prowadzi do przerwania napadu migrenowego, co potwierdza jego centralną rolę w mechanizmach choroby [9,10]. Współczesne koncepcje patofizjologiczne odchodzą od czysto naczyniowego modelu migreny, podkreślając znaczenie złożonych interakcji neuronalnych, w których CGRP pełni funkcję kluczowego mediatora [8].

CGRP bierze również udział w regulacji procesów zachodzących w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, wpływając na przewodzenie bodźców bólowych w strukturach takich jak pień mózgu, wzgórze czy podwzgórze. Zaburzenia równowagi w tych obszarach prowadzą do zwiększonej wrażliwości na bodźce oraz obniżenia progu bólowego, co sprzyja występowaniu napadów migrenowych [9].

Dodatkowo zwraca się uwagę na udział CGRP w procesach neurozapalnych oraz interakcji z komórkami śródbłonka naczyń, co może nasilać odpowiedź zapalną i utrwalać proces chorobowy [11]. Neuropeptyd ten wykazuje także działanie

modulujące w zakresie funkcji naczyniowych i neuronalnych, co podkreśla jego wielowymiarowy wpływ na patofizjologię migreny [12].

Znaczenie CGRP w mechanizmach migreny zostało jednoznacznie potwierdzone w badaniach klinicznych oraz eksperymentalnych, co stworzyło podstawy do opracowania nowoczesnych terapii ukierunkowanych na ten szlak. Odkrycie roli CGRP stanowiło przełom w rozumieniu patofizjologii migreny, wskazując na możliwość bardziej selektywnego i skutecznego leczenia tej choroby [13].

4. Rozwój terapii ukierunkowanych na CGRP

Postęp w rozumieniu patofizjologii migreny, w szczególności identyfikacja kluczowej roli peptydu CGRP, umożliwił opracowanie nowych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na ten szlak. Proces ten był wynikiem wieloletnich badań translacyjnych, które doprowadziły do przejścia od niespecyficznych metod leczenia do terapii celowanych, oddziałujących bezpośrednio na mechanizmy leżące u podstaw choroby [14].

Pierwsze próby farmakologicznego hamowania aktywności CGRP koncentrowały się na zastosowaniu małocząsteczkowych antagonistów receptora CGRP, określanych jako gepanty. Wczesne związki z tej grupy wykazywały skuteczność kliniczną, jednak ich rozwój został początkowo ograniczony ze względu na problemy bezpieczeństwa, w tym hepatotoksyczność [15]. Dopiero opracowanie nowych generacji tych leków, charakteryzujących się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym i bezpieczeństwa, umożliwiło ich ponowne wprowadzenie do badań klinicznych oraz praktyki terapeutycznej [16].

Równolegle rozwijano przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub jego receptorowi, które stanowią obecnie jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w profilaktyce migreny. Wprowadzenie tych preparatów stanowiło przełom w leczeniu, ponieważ były to pierwsze terapie zaprojektowane specyficznie z myślą o tej jednostce chorobowej [17]. W badaniach klinicznych wykazano, że przeciwciała monoklonalne, takie jak erenumab, fremanezumab, galcanezumab czy eptinezumab, istotnie zmniejszają liczbę dni z bólem głowy oraz poprawiają jakość życia pacjentów [14,16].

Istotnym elementem rozwoju terapii ukierunkowanych na CGRP było także rozszerzenie wskazań terapeutycznych oraz różnicowanie strategii leczenia. Obecnie zarówno przeciwciała monoklonalne, jak i gepanty, stanowią jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w profilaktyce migreny, szczególnie u pacjentów z postacią przewlekłą lub oporną na leczenie [16,18]. W szczególności gepanty, dzięki

doustnej lub donosowej drodze podania, stanowią alternatywę dla tradycyjnych leków, zwłaszcza u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów [18].

W kolejnych latach obserwuje się dynamiczny rozwój badań nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii anty-CGRP w różnych populacjach pacjentów, w tym w zależności od płci, wieku czy obecności chorób współistniejących. Wyniki dotychczasowych analiz wskazują na wysoką skuteczność tych leków zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej, przy jednocześnie korzystnym profilu tolerancji [19].

Pomimo niewątpliwego postępu, rozwój terapii ukierunkowanych na CGRP nadal trwa. Aktualne kierunki badań obejmują poszukiwanie nowych cząsteczek o jeszcze większej selektywności działania, ocenę długoterminowego bezpieczeństwa stosowania oraz optymalizację schematów leczenia, w tym terapii skojarzonych [20]. Wskazuje to, że choć leki anty-CGRP stanowią istotny krok naprzód w leczeniu migreny, obszar ten pozostaje przedmiotem intensywnych badań naukowych.

5. Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i jego receptorowi

Wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko peptydowi CGRP lub jego receptorowi stanowi istotny etap w rozwoju nowoczesnych metod leczenia migreny. Preparaty te zostały zaprojektowane w sposób celowany, co odróżnia je od wcześniej stosowanych leków profilaktycznych, których mechanizm działania nie był specyficznie związany z patofizjologią choroby [21]. Dzięki wysokiej selektywności oddziaływania możliwe stało się skuteczniejsze ograniczenie częstości napadów migrenowych przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.

Do najważniejszych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w terapii migreny należą erenumab, będący antagonistą receptora CGRP, oraz fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab, które wiążą bezpośrednio ligand CGRP [22]. Różnice w mechanizmie działania tych preparatów mogą mieć znaczenie kliniczne, jednak dostępne dane wskazują, że wszystkie wykazują porównywalną skuteczność w redukcji liczby dni z bólem głowy zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej [23].

W badaniach klinicznych fazy III wykazano, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości napadów migrenowych oraz poprawy jakości życia pacjentów. Efekt terapeutyczny obserwowany jest zazwyczaj w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się w trakcie długoterminowej terapii [24]. Co istotne, leki te charakteryzują się również korzystnym profilem tolerancji, a działania niepożądane mają najczęściej łagodny charakter i obejmują głównie reakcje w miejscu podania lub objawy ogólne o niewielkim nasileniu [25].

Zaletą przeciwciał monoklonalnych jest także ich wygodny schemat dawkowania, obejmujący podanie podskórne raz w miesiącu lub raz na kwartał, w zależności od preparatu. Taka forma terapii sprzyja poprawie adherencji pacjentów, co ma istotne znaczenie w leczeniu chorób przewlekłych [23,26]. Dodatkowo brak istotnych interakcji farmakologicznych umożliwia ich stosowanie u chorych przyjmujących inne leki, co jest szczególnie ważne w populacji pacjentów z chorobami współistniejącymi [25].

Pomimo licznych korzyści, terapia przeciwciałami monoklonalnymi nie jest pozbawiona ograniczeń. U części pacjentów nie obserwuje się oczekiwanej odpowiedzi klinicznej, co może wynikać z heterogenności mechanizmów patofizjologicznych migreny. Ponadto wysokie koszty leczenia oraz ograniczona dostępność w niektórych systemach ochrony zdrowia stanowią istotne bariery w powszechnym zastosowaniu tych preparatów [26,27].

W świetle dotychczasowych badań przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i jego receptorowi stanowią skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w profilaktyce migreny. Ich wprowadzenie do praktyki klinicznej znacząco zmieniło podejście do leczenia tej choroby, otwierając nowe możliwości dla pacjentów, u których wcześniejsze metody terapii okazały się nieskuteczne [21,24].

6. Doustni antagoniści receptora dla CGRP

Doustni antagoniści receptora dla peptydu CGRP, określani jako gepanty, stanowią istotne uzupełnienie nowoczesnych strategii terapeutycznych w leczeniu migreny. W przeciwieństwie do przeciwciał monoklonalnych, które stosowane są głównie w profilaktyce, gepanty znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu doraźnym napadów, jak i w terapii zapobiegawczej. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu receptora CGRP, co prowadzi do zahamowania transmisji bodźców bólowych oraz ograniczenia efektów wazodylatacyjnych związanych z aktywacją układu trójdzielno-naczyniowego [28].

Pierwsze próby zastosowania gepantów w leczeniu migreny wykazały ich skuteczność kliniczną, jednak rozwój tej grupy leków został początkowo zahamowany z powodu obserwowanej hepatotoksyczności niektórych związków. Problem ten dotyczył głównie wczesnych cząsteczek, takich jak telcagepant, co ograniczyło ich dalsze wykorzystanie w praktyce klinicznej [29]. W kolejnych latach opracowano jednak nowe generacje gepantów, charakteryzujące się poprawionym profilem bezpieczeństwa oraz korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Do najważniejszych obecnie stosowanych doustnych antagonistów receptora CGRP należą ubrogepant, rimegepant oraz atogepant. Badania kliniczne wykazały, że leki te skutecznie zmniejszają nasilenie bólu migrenowego oraz towarzyszących objawów, takich jak nudności, fotofobia czy fonofobia, przy jednocześnie dobrym profilu tolerancji [30]. W przypadku rimegepantu i atogepantu potwierdzono również ich skuteczność w profilaktyce migreny, co czyni je szczególnie interesującą opcją terapeutyczną [31].

Istotną zaletą gepantów jest brak działania wazokonstrykcyjnego, co odróżnia je od tryptanów i umożliwia ich stosowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub przeciwwskazaniami do tej grupy leków [30]. Dodatkowo obserwuje się niskie ryzyko wystąpienia bólu głowy związanego z nadużywaniem leków, co stanowi istotną przewagę w kontekście długoterminowego leczenia migreny [31].

Pomimo korzystnych właściwości klinicznych, stosowanie doustnych antagonistów receptora CGRP wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Należą do nich m.in. koszty terapii, dostępność leków oraz konieczność dalszej oceny ich bezpieczeństwa w długoterminowym stosowaniu. Ponadto, podobnie jak w przypadku innych metod leczenia migreny, odpowiedź na terapię może być zróżnicowana, co podkreśla potrzebę indywidualizacji postępowania terapeutycznego [15].

Podsumowując, doustni antagoniści receptora CGRP stanowią ważny element współczesnej farmakoterapii migreny, oferując skuteczną i dobrze tolerowaną alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia. Ich rozwój wpisuje się w trend terapii ukierunkowanych, które odpowiadają na potrzebę bardziej precyzyjnego oddziaływania na mechanizmy patofizjologiczne choroby.

7. Znaczenie kliniczne i perspektywy dalszych badań

Wprowadzenie terapii ukierunkowanych na szlak CGRP istotnie wpłynęło na współczesne podejście do leczenia migreny, zmieniając zarówno standardy postępowania, jak i oczekiwania wobec skuteczności terapii. W porównaniu z tradycyjnymi metodami profilaktycznymi, nowoczesne leki wykazują wyższą skuteczność w redukcji liczby dni z bólem głowy oraz korzystniejszy profil tolerancji, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów [13]. Znaczenie kliniczne tych terapii jest szczególnie widoczne w grupie chorych z migreną oporną na leczenie, u których wcześniejsze metody farmakologiczne nie przynosiły oczekiwanych rezultatów.

Zastosowanie leków anty-CGRP umożliwiło również lepszą kontrolę przebiegu choroby w ujęciu długoterminowym. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że regularne stosowanie tych preparatów prowadzi do utrzymującej się redukcji częstości

napadów oraz zmniejszenia nasilenia objawów towarzyszących [32]. Dodatkowo zauważono istotne ograniczenie stosowania leków doraźnych, co ma znaczenie w kontekście zapobiegania rozwojowi bólu głowy związanego z ich nadużywaniem.

Istotnym aspektem klinicznym jest również możliwość indywidualizacji terapii. Dostępność różnych klas leków oddziałujących na szlak CGRP, w tym przeciwciał monoklonalnych oraz doustnych antagonistów receptora, pozwala na dostosowanie leczenia do potrzeb konkretnego pacjenta, z uwzględnieniem jego preferencji, chorób współistniejących oraz odpowiedzi na wcześniejsze terapie [17]. Takie podejście wpisuje się w koncepcję medycyny spersonalizowanej, która odgrywa coraz większą rolę w nowoczesnej farmakoterapii.

Pomimo niewątpliwych korzyści, istnieją również ograniczenia związane ze stosowaniem terapii anty-CGRP. Jednym z nich jest brak odpowiedzi klinicznej u części pacjentów, co sugeruje udział dodatkowych mechanizmów patofizjologicznych w rozwoju migreny [33]. Ponadto nadal ograniczona jest wiedza na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tych leków, zwłaszcza w populacjach szczególnych, takich jak kobiety w ciąży, osoby starsze czy pacjenci z licznymi chorobami współistniejącymi.

W kontekście dalszych badań istotne znaczenie ma identyfikacja biomarkerów pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz optymalizację strategii terapeutycznych. Współczesne badania koncentrują się również na ocenie skuteczności terapii skojarzonych oraz możliwości łączenia leków anty-CGRP z innymi metodami leczenia migreny [20]. Równolegle prowadzone są prace nad nowymi cząsteczkami o odmiennych mechanizmach działania, które mogłyby uzupełnić istniejące opcje terapeutyczne.

Nie bez znaczenia pozostają także aspekty ekonomiczne i organizacyjne. Wysokie koszty leczenia oraz ograniczona dostępność nowoczesnych terapii w niektórych systemach ochrony zdrowia stanowią istotne wyzwanie dla ich powszechnego zastosowania. W związku z tym coraz większą uwagę zwraca się na analizy koszt-efektywności oraz opracowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do terapii [13].

Podsumowując, terapie ukierunkowane na CGRP stanowią istotny krok naprzód w leczeniu migreny, jednak ich pełny potencjał kliniczny nadal wymaga dalszych badań. Rozwój tego obszaru może w przyszłości przyczynić się do jeszcze skuteczniejszego i bardziej zindywidualizowanego leczenia pacjentów z migreną.

8. Podsumowanie

Migrena stanowi złożoną jednostkę chorobową o wieloczynnikowej patofizjologii, obejmującą zarówno mechanizmy genetyczne, jak i środowiskowe, których integracja prowadzi do powtarzających się napadów bólu głowy. W ostatnich latach kluczową rolę w wyjaśnianiu mechanizmów powstawania napadu migrenowego przypisuje się peptydowi związanych z genem kalcytoniny (CGRP), który pełni funkcję centralnego mediatora w układzie trójdzielno-naczyniowym, uczestnicząc w modulacji transmisji bólowej oraz indukcji neurogennego stanu zapalnego [8–13]. Zrozumienie roli CGRP otworzyło nowe perspektywy terapeutyczne, pozwalając na opracowanie leków celowanych, które odpowiadają bezpośrednio na mechanizmy leżące u podstaw choroby.

Wprowadzenie terapii anty-CGRP, zarówno w postaci przeciwciał monoklonalnych, jak i doustnych antagonistów receptora, znacząco zmieniło standardy postępowania klinicznego. Leki te charakteryzują się wysoką skutecznością w redukcji liczby dni z bólem głowy oraz poprawie funkcjonowania pacjentów w sferze zawodowej, społecznej i codziennej, przy jednoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa [14–33]. Przeciwciała monoklonalne, podawane w wygodnych schematach podskórnych, umożliwiają długoterminową kontrolę objawów, a doustne gepanty oferują elastyczne możliwości stosowania zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu doraźnym.

Znaczenie kliniczne tych terapii jest szczególnie widoczne w grupie pacjentów z migreną przewlekłą oraz oporną na leczenie, u których wcześniejsze strategie farmakologiczne nie przynosiły oczekiwanych rezultatów. Możliwość indywidualizacji leczenia, dostosowania leków do specyficznych potrzeb pacjenta oraz integracji z innymi metodami terapii stwarza szansę na poprawę jakości życia i ograniczenie obciążenia chorobowego. Jednocześnie należy pamiętać, że nie wszyscy pacjenci uzyskują pełną odpowiedź kliniczną, a mechanizmy odpowiedzi na terapię mogą być zróżnicowane, co podkreśla konieczność dalszych badań w zakresie biomarkerów predykcyjnych oraz optymalizacji schematów leczenia [20,33].

Dalsze perspektywy rozwoju obejmują poszukiwanie nowych cząsteczek o jeszcze większej selektywności, oceny długoterminowego bezpieczeństwa, w tym w populacjach szczególnych, takich jak osoby starsze czy kobiety w ciąży oraz opracowanie strategii terapeutycznych łączących różne mechanizmy działania. Nie bez znaczenia pozostają również kwestie ekonomiczne i organizacyjne, w tym koszty leczenia oraz dostępność nowoczesnych terapii w różnych systemach ochrony zdrowia, co stanowi istotne wyzwanie dla powszechnego wdrożenia tych innowacyjnych metod [13,20].

Podsumowując, terapie ukierunkowane na CGRP stanowią przełom w leczeniu migreny, pozwalając na bardziej precyzyjne i efektywne oddziaływanie na mechanizmy patofizjologiczne choroby. Osiągnięcia w tym obszarze wskazują na rosnące znaczenie podejścia spersonalizowanego w farmakoterapii migreny oraz potrzebę kontynuacji badań, które umożliwią dalszą optymalizację leczenia, zwiększenie skuteczności terapeutycznej i poprawę jakości życia pacjentów w długim okresie.

Referencje

[1] Kasprzyk-Kucewicz T, Mrowiec A, Sabok K, Stanek A, Cholewka A, Kidoń-Szołtysek J, Siemianowicz A. Zastosowanie obrazowania termicznego w ocenie patofizjologii migrenowego bólu głowy – przegląd literatury i analiza przypadku. Inż Fiz Med. 2024;13(1):75-80.

[2] Rozpoznawanie i leczenie migreny w podstawowej opiece zdrowotnejWytyczne American Academy of Neurology. Accessed July 15, 2026. http://www.mp.pl/social/article/1156

[3] Migrena - objawy, przyczyny, leczenie. Accessed July 15, 2026. http://www.mp.pl/social/article/150555

[4] Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache. Semin Neurol. 2010;30(2):154-166. doi:10.1055/s-0030-1249224

[5] Oliveira R, Gil-Gouveia R, Puledda F. CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. J Headache Pain. 2024;25(1):51. doi:10.1186/s10194-024-01753-y

[6] Özge A, Baykan B, Bıçakçı Ş, et al. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. Front Neurol. 2024;15:1402569. doi:10.3389/fneur.2024.1402569

[7] Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. Eur J Med Res. 2022;27(1):86. doi:10.1186/s40001-022-00716-w

[8] H Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol. 2010;6(10):573-582. doi:10.1038/nrneurol.2010.127

[9] Fischer MJM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for migraine. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(7):815-823. doi:10.1517/13543784.2010.490829

[10] Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. Pharmacol Ther. 2009;124(3):309-323. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.09.003

[11] Eller MT, Frank F, Kaltseis K, Karisik A, Knoflach M, Broessner G. Novel calcitonin gene-related peptide (Cgrp) interfering migraine therapies and stroke-a review. Int J Mol Sci. 2024;25(21):11685. doi:10.3390/ijms252111685

[12] Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. Headache. 2018;58 Suppl 1:4-16. doi:10.1111/head.13300

[13] Versijpt J, Paemeleire K, Reuter U, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives. Lancet. 2025;405(10483):1014-1026. doi:10.1016/S0140-6736(25)00109-6

[14] Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. Rev Neurol (Paris). 2020;176(10):788-803. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.027

[15] Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (Cgrp)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine-The monoclonal antibodies and gepants. Prog Brain Res. 2020;255:143-170. doi:10.1016/bs.pbr.2020.06.019

[16] Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists (Gepants) in migraine prevention. Handb Clin Neurol. 2024;199:107-124. doi:10.1016/B978-0-12-823357-3.00024-0

[17] Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin gene-related peptide (Cgrp)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale. BioDrugs. 2022;36(3):341-358. doi:10.1007/s40259-022-00530-0

[18] Jakubowska B, Sowa-Kućma M. Gepants: targeting the CGRP pathway for migraine relief. Front Pharmacol. 2025;16:1708226. doi:10.3389/fphar.2025.1708226

[19] Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (Cgrp)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. Cephalalgia. 2024;44(3):3331024241238153. doi:10.1177/03331024241238153

[20] Do TP, Al-Saoudi A, Ashina M. Future prophylactic treatments in migraine: Beyond anti-CGRP monoclonal antibodies and gepants. Rev Neurol (Paris). 2021;177(7):827-833. doi:10.1016/j.neurol.2021.06.005

[21] Edvinsson L. The cgrp pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47. doi:10.1111/head.13305

[22] Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(12):1307-1317. doi:10.1080/14712598.2019.1671350

[23] Shi M, Guo J, Li Z, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different anti-CGRP monoclonal antibody regimens for prophylaxis and treatment of episodic migraine. *Neurol Res*. 2021;43(11):932-949. doi:10.1080/01616412.2021.1940672

[24] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa1705848

[25] Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, Srinivasan A. Efficacy and safety of anti-cgrp monoclonal antibodies in prevention of chronic migraine: a bayesian network meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2024;22(1):23-32. doi:10.9758/cpn.23.1109

[26] Tepper SJ. Anti-calcitonin gene-related peptide (Cgrp) therapies: update on a previous review after the american headache society 60th scientific meeting, san francisco, june 2018. *Headache*. 2018;58 Suppl 3:276-290. doi:10.1111/head.13417

[27] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67. doi:10.1186/s10194-022-01431-x

[28] Li D, Abreu J, Tepper SJ. A brief review of gepants. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(9):479-488. doi:10.1007/s11916-023-01142-1

[29] Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):309-315. doi:10.1097/WCO.0000000000000806

[30] Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the achieve ii randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(19):1887-1898. doi:10.1001/jama.2019.16711

[31] Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, et al. Effect of atogepant for preventive migraine treatment on patient-reported outcomes in the randomized, double-blind, phase 3 advance trial. *Neurology*. 2023;100(8):e764-e777. doi:10.1212/WNL.0000000000201568

[32] Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-1725. doi:10.1111/ene.14715

[33] Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *J Headache Pain*. 2022;23(1):138. doi:10.1186/s10194-022-01498-6

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY METALOPROTEINAZY MT5-MMP W LECZENIU PRZYCZYNOWYM CHOROBY ALZHEIMERA

Julia Stypuła

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

Abstrakt: Choroba Alzheimera (AD, ang. *Alzheimer's Disease*) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym, które prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych i utraty pamięci. Odpowiada za 60-80% przypadków otępienia na świecie. Choć najpopularniejszą hipotezą etiologiczną jest odkładanie amyloidu-beta (Aβ, ang. *amyloid-beta*) w postaci blaszek starczych, obecnie za przyczynę choroby przyjmuje się wiele czynników obejmujących neurozapalenie, zaburzenia metabolizmu i regeneracji neuronów. Mimo postępu w badaniach nad lekami przyczynowymi, leczenie polega głównie na łagodzeniu objawów, a nie na hamowaniu samej choroby. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują na istotną rolę błonowej metaloproteinazy macierzy 5 (MT5-MMP, ang. *Membrane-Type Matrix Metalloproteinase*) w patofizjologii AD. Badania na modelach zwierzęcych wykazują, że inhibicja tego enzymu drastycznie redukuje poziom amyloidu-beta i przywraca funkcje poznawcze. Szczególną uwagę poświęcono roli domen niekatalitycznych MT5-MMP w regulacji degradacji fragmentów toksycznych, co otwiera drogę do projektowania terapii opartych na syntetycznych peptydach. Celem niniejszej pracy jest analiza roli MT5-MMP w patogenezie AD oraz ocena jej potencjału terapeutycznego.

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, metaloproteinaza macierzy typu błonowego, MT5-MMP

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that leads to cognitive impairment and memory loss. It accounts for 60-80% of dementia cases worldwide. Although the most prominent etiological hypothesis is the deposition of amyloid-beta (Aβ) in the form of senile plaques, the disease is currently understood to be multifactorial, involving neuroinflammation, metabolic disturbances, and impaired neuronal regeneration. Despite progress in research on disease-modifying therapies, current treatment primarily focuses on alleviating symptoms rather than inhibiting the disease itself. Recent scientific findings highlight the crucial role of membrane-type 5 matrix metalloproteinase (MT5-MMP) in the pathophysiology of AD. Studies in animal models demonstrate that the inhibition of this enzyme drastically reduces amyloid-beta levels and restores cognitive functions. Special emphasis was placed on the role of MT5-MMP non-catalytic domains in regulating the degradation of toxic fragments, paving the way for the design of synthetic peptide-based therapies. The aim of this paper is to analyze the role of MT5-MMP in the pathogenesis of AD and to assess its therapeutic potential.

Keywords: Alzheimer's Disease, membrane-type matrix metalloproteinase, MT5-MMP

1. Wstęp

Choroba Alzheimera (AD, ang. *Alzheimer's Disease)* jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym, stanowiącym najczęstszą przyczynę demencji starczej na świecie. Szacuje się, że AD odpowiada za 60-80% przypadków otępienia u osób powyżej 65 roku życia [1]. Choroba charakteryzuje się upośledzeniem funkcji poznawczych, utratą pamięci i pogorszeniem funkcji wykonawczych. Uważa się, że przyczyną choroby jest zewnątrzkomórkowe odkładanie blaszek amyloidu beta (Aβ, ang. a*myloid-beta*) oraz wewnątrzkomórkowe gromadzenie neurofibrylarnych splątków, składających się z hiperfosforylowanego białka Tau [2]. Pomimo rozwoju badań, leczenie choroby Alzheimera wciąż skupia się na metodach objawowych. Stosowane inhibitory cholinoesterazy oraz antagoniści receptorów NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate)* mają pozytywną wartość terapeutyczną, lecz skupiają się jedynie na łagodzeniu objawów, nie na leczeniu przyczynowym [3, 4]. Nowoczesne przeciwciała monoklonalne stanowią potencjalną szansę terapeutyczną, lecz prowadzone nad nimi badania i wykorzystanie do leczenia pacjentów budzą kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa [5]. Stąd poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych stanowi wyzwanie współczesnej medycyny.

W celu ominięcia tych ograniczeń, najnowsze badania zaczęły skupiać się na rozwiązaniach molekularnych o działaniu przyczynowym, opierając się na patofizjologii choroby Alzheimera. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *Matrix Metalloproteinase*) należą do nadrodziny endoproteinaz zwanych metzyncynami, które w miejscu katalitycznym enzymu posiadają wbudowany

jon cynku. MMP pełnią kluczową rolę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), biorąc udział w ontogenezie, angiogenezie oraz stymulowaniu plastyczności neuronalnej. Choć niektóre z nich sprzyjają regeneracji, zaburzenie ich równowagi może prowadzić do zaostrzenia procesów zapalnych i zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg [6, 7]. Metaloproteinaza macierzy 5 typu błonowego (MT5-MMP, ang. *Membrane-Type Matrix Metalloproteinase*) wykazuje neurotoksyczną rolę w patogenezie choroby Alzheimera, promując produkcję Aβ i zaostrzenie neurozapalenia. Jej rola staje się obiecującym punktem docelowym w projektowaniu nowoczesnych inhibitorów, w tym strategii ukierunkowanych na jej domeny regulatorowe [8].

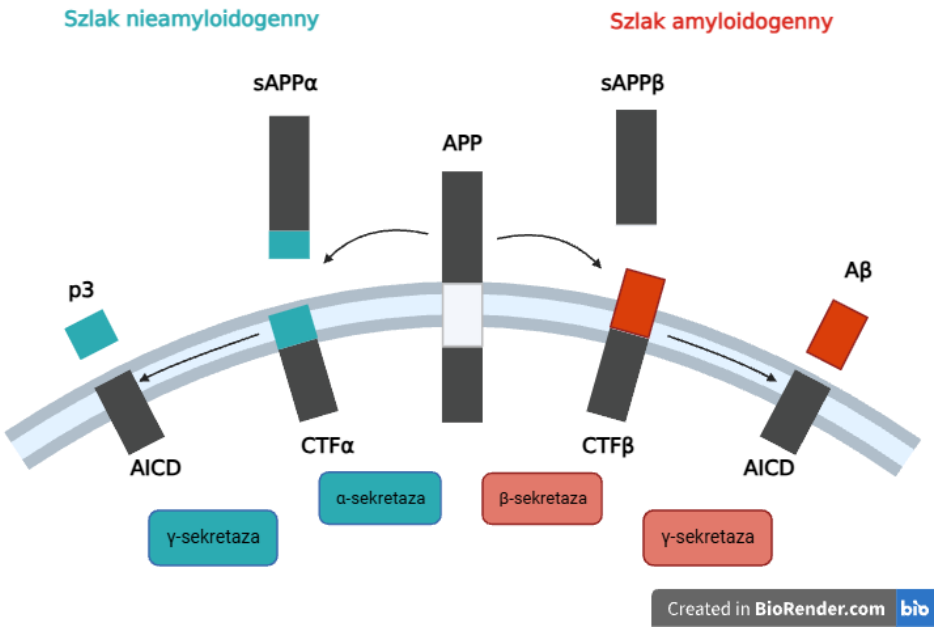
2. Metabolizm białka prekursorowego amyloidu (APP)

Jedną z teorii powstawania choroby Alzheimera jest hipoteza kaskady amyloidowej [9]. Sugeruje ona, że normalne mechanizmy usuwania Aβ w warunkach choroby są zaburzone, co prowadzi do gromadzenia się blaszek amyloidu [10]. Aβ powstaje w wyniku proteolitycznego przetwarzania białka prekursorowego amyloidu (APP, ang. *Amyloid Precursor Protein*). Wyróżnia się dwa główne fizjologiczne szlaki dla białka APP: szlak nieamyloidogenny oraz amyloidogenny. Pierwszy ma charakter neuroprotekcyjny, hamuje produkcję Aβ i dominuje w warunkach fizjologicznych. Natomiast szlak amyloidogenny ma charakter patologiczny – prowadzi do kumulacji peptydu Aβ.

W szlaku nieamyloidogennym białko APP jest rozszczepiane w miejscu α przez α-sekretazę. Prowadzi to do uwolnienia rozpuszczalnego fragmentu sAPPα (ang. *soluble Amyloid Precursor Protein*) o właściwościach neuroprotekcyjnych z pozostawieniem w błonie C-końcowego fragmentu α (CTFα, ang. *C-Terminal Fragment*). Następnie γ-sekretaza rozcina fragment CTFα na nietoksyczny fragment p3 oraz wewnątrzkomórkową domenę APP (AICD, ang. *APP Intracellular Domain*), która szybko ulega degradacji.

W szlaku amyloidowym APP zostaje rozszczepione w miejscu β przez β-sekretazę. Powstaje fragment sAPPβ i neurotoksyczny, przezbłonowy C-końcowy fragment β (CTFβ). Dalsze cięcie fragmentu CTFβ przez γ-sekretazę prowadzi do powstania Aβ oraz AICD (rycina 1.).

Nieprawidłowe gromadzenie się Aβ w postaci oligomerów lub blaszek odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby, odpowiadając za uszkodzenie synaps (szczególnie w formie rozpuszczalnych oligomerów) i deficyty poznawcze.



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono szlak amyloidogenny i nieamyloidogenny z uczestniczącymi sekretazami [Opracowanie własne z wykorzystaniem biorender.com]

3. Charakterystyka MMP w patogenezie AD

Metaloproteinazy macierzy są cynkowozależnymi endopeptydazami zdolnymi do rozkładania macierzy zewnątrzkomórkowej. Są wytwarzane przez wszystkie komórki mózgu, w tym neurony, astrocyty, mikroglej i komórki śródbłonka [11]. W warunkach fizjologicznych MMP biorą udział w synaptogenezie, migracji komórek nerwowych i ich prekursorów oraz regeneracji tkanki nerwowej [12, 13]. W przypadku uszkodzenia mózgu lub zaburzeń neurodegeneracyjnych, MMP są wydzielane przez astrocyty i mikroglej w procesie reaktywnej gliozy [6]. Klasyfikacja MMP obejmuje kilka podgrup: kolagenazy, żelatynazy, stromelizyny, matrylizyny i MMP typu błonowego (MT-MMP). Enzymy z rodziny MMP charakteryzuje budowa domenowa. W ich cząsteczkach można wyróżnić elementy wspólne dla całej grupy, takie jak: peptyd sygnałowy, prodomena z motywem cysteinowym oraz domena katalityczna. Są syntetyzowane jako nieaktywne prekursory (pro-MMP), a ich aktywacja następuje poprzez mechanizm zwany przełącznikiem cysteinowym [6, 13]. Metaloproteinazy macierzy uczestniczą w patologii AD, biorąc czynny udział w metabolizmie Aβ oraz białka tau. Zarówno MMP-2, jak i MMP-9 wykazują zdolność

do proteolitycznej degradacji rozpuszczalnego Aβ oraz blaszek amyloidowych, przekształcając je w nietoksyczne i rozpuszczalne fragmenty (takie jak Aβ1-16) [14, 15]. Podwyższony poziom MMP-9 może być korzystny, ponieważ stymuluje uwalnianie neuroprotekcyjnego białka sAPPα (działając podobnie do α-sekretazy), jednak jej długotrwałe podwyższenie poziomu prowadzi do neurotoksyczności i uszkodzenia bariery krew-mózg [16]. Wzrost poziomu MMP-2 na wczesnych etapach choroby Alzheimera sprzyja patologicznej agregacji i fibrylizacji białka Tau w neuronach [17].

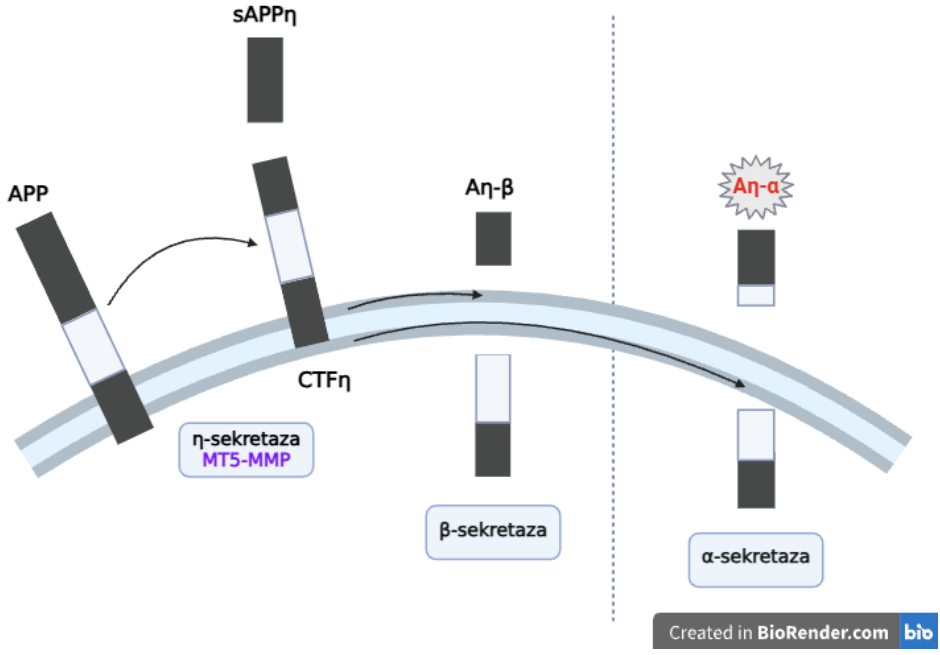
Tabela 1. Charakterystyka wybranych MMP uczestniczących w patogenezie choroby Alzheimera [18]

MMP	Rola
MMP-2	• Degradacja Aβ i ich blaszek • Może wpływać na stan fosforylacji białka Tau i skłonność do jego agregacji • Poprzez wpływanie na szlaki metaboliczne białka Tau, moduluje rozwój splątków fibrylarnych powodujących pogorszenie funkcji poznawczych • Nadmierna aktywność może prowadzić do uszkodzenia bariery krew-mózg i neurozapalenia
MMP-3	• Produkowana w odpowiedzi na stan zapalny • Może obniżać poziom Aβ, równocześnie zwiększając neurozapalenie, co prowadzi do uszkodzenia neuronów • Podwyższony poziom współwystępuje z zaburzeniami procesów poznawczych
MMP-9	• Degradacja włókienek amyloidowych i usuwanie peptydów Aβ • Nadmierna aktywność może prowadzić do dysfunkcji naczyniowo-nerwowej, promując neurodegenerację mózgu • Uszkadza integrację komórek śródbłonka, co ułatwia transcytozę amyloidu i pogarsza stadium choroby
MMP-12	• Bierze udział w degradacji Aβ • Nadmierna aktywność może prowadzić do uszkodzenia bariery krew-mózg i nasilenia neurozapalenia
MMP-13	• Bierze udział w tworzeniu Aβ • Podwyższony poziom koreluje ze zwiększonym neurozapaleniem

4. Charakterystyka i rola MT5-MMP

Spośród wszystkich metaloproteinaz, typ błonowy MT-MMP wykazuje najwyższą ekspresję w OUN, przy czym podtyp MT5-MMP jest najbardziej rozpowszechniony. MT5-MMP została odkryta w 1999 roku – jej obecność odnotowano w obszarach plastyczności neuronalnej u zarodków i płodów, co świadczy o jej kluczowej roli w rozwoju mózgu [19, 20]. Stabilność jej ekspresji wskazuje na udział w przebudowie i regeneracji tkanki nerwowej również w wieku dorosłym. Niedawne doniesienia naukowe wskazują na istotne znaczenie MT5-MMP w patofizjologii

choroby Alzheimera. Na początku stwierdzono, że MT5-MMP występuje w miejscach odkładania Aβ, co sugerowało jej rolę w przebudowie uszkodzonych tkanek [21]. W 2006 roku wykazano, że metaloproteinazy typu błonowego: MT1-, MT3-, MT5-MMP są zdolne do rozszczepiania białka APP powyżej miejsca cięcia przez β-sekretazę [22]. Po badaniach przeprowadzonych przez dwa niezależne zespoły naukowe wykazano, że MT5-MMP rozszczepia białko APP, co prowadzi do gromadzenia toksycznych fragmentów Aβ i rozwoju choroby Alzheimera. MT5-MMP inicjuje specyficzny szlak proteolityczny VLAN504-M505ISEPR (numeracja APP695), działając jako tzw. η-sekretaza. W wyniku tego procesu generuje rozpuszczalne białko sAPPη i fragment CTFη zakotwiczony w błonie. CTFη może zostać kolejno rozszczepiony przez β-sekretazę lub α-sekretazę, uwalniając dwa fragmenty, krótki (92 aminokwasy) i nieco dłuższy (108 aminokwasów), nazwane odpowiednio Aη-β i Aη-α [23]. W tym badaniu naukowcy wykazali neurotoksyczny potencjał Aη-α, który hamował długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, ang. *Long-Term Potentiation*) w sieciach neuronalnych szczurów, podczas gdy Aη-β nie miał działania toksycznego [24].



Rycina 2. Proces przetwarzania prekursora amyloidu (APP) przez η-sekretazę [opracowanie własne z wykorzystaniem biorender.com]

Dowody na patogenną rolę MT5-MMP przyniosły badania na mysim modelu 5xFAD (ang. *5x Familial Alzheimer's Disease)* [24]. U myszy z genetycznym niedoborem MT5-MMP zaobserwowano spadek Aβ oraz fragmentów CTFβ [24, 25]. Skutkowało to redukcją neurozapalenia, wzmocnieniem LTP i poprawą procesów uczenia się. Zmiany te nie wymagały modyfikacji α-, β- lub γ-sekretaz. W tym samym badaniu wykazano *in vitro*, że MT5-MMP wchodzi w interakcję z APP, a także potwierdzono, że MT5-MMP może stymulować zarówno produkcję Aβ, jak i CTFβ. Właściwości proamyloidogenne MT5-MMP wynikają z jej wpływu na transport wewnątrzkomórkowy APP – enzym ten ułatwia sortowanie białka w endosomach, gdzie warunki sprzyjają produkcji Aβ [23]. Myszy z niedoborem MT5-MMP są żywe i nie wykazują żadnych negatywnych objawów. Dowodzi to, że enzym można obrać za cel przyszłych terapii przeciwko chorobie Alzheimera.

5. Perspektywy terapeutyczne

Ostatnie badania na modelach komórkowych i zwierzęcych jednoznacznie potwierdziły patologiczny udział MT5-MMP w rozwoju choroby Alzheimera [23, 26, 27]. Badania opublikowane w 2025 roku dostarczyły dowodów, że niekatalityczne domeny: TM (ang. *Transmembrane,* przezbłonowa) oraz IC (ang. *Intracellular,* wewnątrzkomórkowa) MT5-MMP biorą udział w kontrolowaniu gromadzenia toksycznych fragmentów CTFβ oraz peptydu Aβ [28]. Analiza wykazała istnienie specyficznych klastrów aminokwasów w domenach TM oraz IC, które determinują los CTFβ. Substytucje w obrębie klastra KNKTG w MT5-MMP IC znacząco obniżyły poziom CTFβ i jednocześnie zredukowały akumulację Aβ. Mechanizm działania wersji TM/IC (ala)KNKTG polegał na przekierowaniu CTFβ na szlaki proteolityczne, zwiększając jego degradację [27].

To przełomowy dowód na właściwości regulacyjne domen TM i IC jako celów terapeutycznych w leczeniu choroby Alzheimera. Syntetyczne peptydy są szeroko stosowane jako narzędzia terapeutyczne, a te zawierające sekwencję (ala) KNKTG mogą znacząco zredukować poziom CTFβ. Wykorzystanie MT5-MMP do tworzenia syntetycznych peptydów jest strategią bezpieczną, ponieważ pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego bez konieczności modyfikacji genomu pacjenta [27]. Dodatkowo fakt, że ekspresja MT5-MMP jest zlokalizowana głównie w układzie nerwowym, eliminuje ryzyko niekorzystnych efektów ubocznych ze strony innych układów [29]. Odkrycie to otwiera realną ścieżkę do opracowania nowych leków antyamyloidowych opartych na technologii peptydowej przeciwko chorobie Alzheimera.

6. Podsumowanie

Choroba Alzheimera, ze względu na swoją złożoność i postępujący charakter, wymaga wdrożenia nowych metod leczenia przyczynowego, wykraczających poza dotychczasową terapię objawową. Metaloproteinaza MT5-MMP jawi się jako kluczowy punkt przyszłych strategii terapeutycznych, nie tylko ze względu na jej rolę w kaskadzie amyloidogennej, ale przede wszystkim dzięki odkryciu regulacyjnego potencjału jej domen niekatalitycznych. Wykorzystanie syntetycznych peptydów, naśladowców sekwencji domen TM oraz IC, umożliwiłoby bezpieczną i precyzyjną modulację szlaków proteolitycznych bez konieczności ryzykownej ingerencji w genom pacjenta. W przeciwieństwie do globalnej inhibicji sekretaz, celowanie w MT5-MMP pozwala na selektywne ograniczanie produkcji neurotoksycznych fragmentów, takich jak Aη-α oraz CTFβ, przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznych funkcji OUN. Ponadto, zlokalizowana ekspresja tego enzymu w tkance nerwowej minimalizuje ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych, co czyni tę strategię wyjątkowo bezpieczną. Dalsze badania nad stabilnością i przenikalnością tych peptydów przez barierę krew-mózg mogą stać się fundamentem dla nowej generacji leków modyfikujących przebieg choroby (DMT, ang. *Disease-Modifying Therapy*). Przedstawione wnioski jednoznacznie wskazują, że MT5-MMP jest jednym z najbardziej obiecujących celów molekularnych we współczesnej neurofarmakologii.

Referencje

[1] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6

[2] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. Protein & Cell. 2024;16(2):83-120. doi:10.1093/procel/pwae026

[3] Grossberg GT. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease:: getting on and staying on. Curr Ther Res Clin Exp. 2003;64(4):216-235. doi:10.1016/S0011-393X(03)00059-6

[4] Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2019;13:43. Published 2019 Feb 8. doi:10.3389/fnins.2019.00043

[5] Bobbins A, Davies M, Lynn E, Roy D, Yeomans A, Shakir SAW. Safety and effectiveness of the anti-amyloid monoclonal antibody (mAb) drug lecanemab for early Alzheimer's disease: The pharmacovigilance perspective. Br J Clin Pharmacol. 2025;91(5):1352-1360. doi:10.1002/bcp.70021

[6] Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). Front Mol Biosci. 2015;2:19. Published 2015 May 13. doi:10.3389/fmolb.2015.00019

[7] Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. Lancet Neurol. 2009;8(2):205-216. doi:10.1016/S1474-4422(09)70016-X

[8] Jadhav D, Knapinska AM, Wang H, Fields GB. Membrane-Type 5 Matrix Metalloproteinase (MT5-MMP): Background and Proposed Roles in Normal Physiology and Disease. Biomolecules. 2025;15(8):1114. Published 2025 Aug 3. doi:10.3390/biom15081114

[9] Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. Aging Dis. 2024;15(1):43-73. Published 2024 Feb 1. doi:10.14336/AD.2023.0608

[10] Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. Acta Pharmacol Sin. 2017;38(9):1205-1235. doi:10.1038/aps.2017.28

[11] Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. FEBS Lett. 2004;567(1):129-135. doi:10.1016/j.febslet.2004.03.070

[12] Ould-Yahoui A, Sbai O, Baranger K, et al. Role of matrix metalloproteinases in migration and neurotrophic properties of nasal olfactory stem and ensheathing cells. Cell Transplant. 2013;22(6):993-1010. doi:10.3727/096368912X657468

[13] Jung P., Zimowska M., Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju, organizmach i procesach degeneracyjnych mięśni... Postępy Biochemii. 2016;62(1):25-35.

[14] Hernandez-Guillamon M, Mawhirt S, Blais S, et al. Sequential Amyloid-β Degradation by the Matrix Metalloproteases MMP-2 and MMP-9. J Biol Chem. 2015;290(24):15078-15091. doi:10.1074/jbc.M114.610931

[15] Lim NK, Villemagne VL, Soon CP, et al. Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;26(4):779-786. doi:10.3233/JAD-2011-101974

[16] Ringland C, Schweig JE, Paris D, et al. Apolipoprotein E isoforms differentially regulate matrix metallopeptidase 9 function in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2020;95:56-68. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.018

[17] Terni B, Ferrer I. Abnormal Expression and Distribution of MMP2 at Initial Stages of Alzheimer's Disease-Related Pathology. J Alzheimers Dis. 2015;46(2):461-469. doi:10.3233/JAD-142460

[18] Krawczuk D, Mroczko B. The Potential Use of Matrix Metalloproteinases in Alzheimer's Disease Therapy. J Clin Med. 2026;15(4):1555. Published 2026 Feb 16. doi:10.3390/jcm15041555

[19] Pei D. Identification and characterization of the fifth membrane-type matrix metalloproteinase MT5-MMP. J Biol Chem. 1999;274(13):8925-8932. doi:10.1074/jbc.274.13.8925

[20] Llano E, Pendás AM, Freije JP, et al. Identification and characterization of human MT5-MMP, a new membrane-bound activator of progelatinase a overexpressed in brain tumors. Cancer Res. 1999;59(11):2570-2576.

[21] Sekine-Aizawa Y, Hama E, Watanabe K, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) system in brain: identification and characterization of brain-specific MMP highly expressed in cerebellum. Eur J Neurosci. 2001;13(5):935-948. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01462.x

[22] Ahmad M, Takino T, Miyamori H, Yoshizaki T, Furukawa M, Sato H. Cleavage of amyloid-beta precursor protein (APP) by membrane-type matrix metalloproteinases. J Biochem. 2006;139(3):517-526. doi:10.1093/jb/mvj054

[23] Baranger K, Bonnet AE, Girard SD, et al. MT5-MMP Promotes Alzheimer's Pathogenesis in the Frontal Cortex of 5xFAD Mice and APP Trafficking in vitro. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2017;9. doi:10.3389/fnmol.2016.00163

[24] Baranger K, Marchalant Y, Bonnet AE, et al. MT5-MMP is a new pro-amyloidogenic proteinase that promotes amyloid pathology and cognitive decline in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Cell Mol Life Sci. 2016;73(1):217-236. doi:10.1007/s00018-015-1992-1

[25] Afram E, Lauritzen I, Bourgeois A, et al. The η-secretase-derived APP fragment ηCTF is localized in Golgi, endosomes and extracellular vesicles and contributes to Aβ production. Cell Mol Life Sci. 2023;80(4):97. Published 2023 Mar 17. doi:10.1007/s00018-023-04737-4

[26] Pilat D, Paumier JM, García-González L, et al. MT5-MMP promotes neuroinflammation, neuronal excitability and Aβ production in primary neuron/astrocyte cultures from the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2022;19(1):65. Published 2022 Mar 11. doi:10.1186/s12974-022-02407-z

[27] Belio-Mairal P, Kamitsou A, Stephan D, et al. MT5-MMP C-terminal mutations reduce C99 and Aβ accumulation: A foundation for peptide-based Alzheimer's interventions. bioRxiv. Published online May 23, 2025. doi:10.1101/2025.05.22.655451

[28] García-González L, Paumier J, Louis L, et al. MT5-MMP controls APP and β-CTF/C99 metabolism through proteolytic-dependent and -independent mechanisms relevant for Alzheimer's disease. The FASEB Journal. 2021;35(7). doi:https://doi.org/10.1096/fj.202100593r

[29] Baranger K, Khrestchatisky M, Rivera S. MT5-MMP, just a new APP processing proteinase in Alzheimer's disease?. J Neuroinflammation. 2016;13(1):167. Published 2016 Jun 28. doi:10.1186/s12974-016-0633-4

OD LECZENIA OBJAWOWEGO DO TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY ALZHEIMERA- AKTUALNY STAN I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ. CZĘŚĆ I: STRATEGIE TERAPEUTYCZNE UKIERUNKOWANE NA B- AMYLOID

Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko, Daria Kłaczka- Sobków, Piotr Sobków

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

Abstrakt: Choroba Alzheimera stanowi najczęstszą przyczynę otępienia i jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny, obciążając zarówno pacjentów, opiekunów, jak i systemy opieki zdrowotnej. Przez wiele lat leczenie ograniczało się jedynie do terapii objawowych, obejmujących głównie inhibitory acetylocholinoesterazy i antagonistów receptora N- metylo- D- asparaginowego (NMDA), które łagodzą symptomy choroby, lecz nie wpływają na postępujący proces neurodegeneracyjny. Postęp w rozumieniu patogenezy, szczególnie roli β- amyloidu (Aβ) i białka tau, umożliwił rozwój terapii przyczynowych. Szczególne znaczenie przypisuje się Aβ jako najlepiej poznanemu elementowi patogenezy, co przełożyło się na rozwój licznych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na ten cel. Niniejszy przegląd koncentruje się przede wszystkim na przeciwciałach monoklonalnych anty- amyloidowych, stanowiących obecnie najbardziej rozwinięte podejście w tym obszarze, w tym na zatwierdzonych do leczenia przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*ang. U.S. Food and Drug Administration* FDA) lekanemabie i donanemabie. Trwają również badania nad innymi lekami biologicznymi, takimi jak remternetug, trotinemab, SHR- 1707, sabirnetug, PMN310 czy PRX012, które różnią się m.in. powinowactwem do poszczególnych form β- amyloidu czy mechanizmem działania, np. wykorzystaniem bispecyficznego transportu przez barierę krew- mózg. W kręgu zainteresowań pozostaje również wpływ na produkcję

amyloidu za pośrednictwem inhibitorów β- i γ- sekretazy, chociaż jak dotąd nie spełniły one zakładanych oczekiwań klinicznych. Obiecującym kandydatem wydaje się natomiast modulator γ- sekretazy- RO7269162. Równolegle rozwijane są podejścia ukierunkowane na hamowanie agregacji β- amyloidu, a także strategie alternatywne, takie jak szczepienia anty- amyloidowe czy immunoterapie komórkowe, podejścia oparte na kwasach nukleinowych, a także terapie genowe. Rozwój tych metod zapowiada nową erę w leczeniu choroby Alzheimera, od terapii objawowych do rzeczywistej modyfikacji przebiegu choroby, jednocześnie podkreślając potrzebę dalszych badań, które pozwolą w pełni ocenić ich potencjał terapeutyczny. Celem niniejszej pracy jest przegląd wybranych opcji terapeutycznych ukierunkowanych na Aβ w terapii choroby Alzheimera, obejmujący różnorodne podejścia oraz ocenę ich bezpieczeństwa i skuteczności. Patogeneza amyloidu jako kluczowy element patofizjologii choroby Alzheimera stanowi więc aktualnie najbardziej rozwiniętą strategię terapeutyczną, niemniej jednak kompleksowe podejście obejmujące różne mechanizmy patogenetyczne będzie prawdopodobnie niezbędne dla skutecznej modyfikacji przebiegu schorzenia.

Słowa kluczowe: β- amyloid, choroba Alzheimera, lekanemab, przeciwciała monoklonalne, terapie przyczynowe

Abstract: Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and one of the greatest challenges in contemporary medicine, placing a substantial burden on patients, caregivers and healthcare systems. For many years, treatment was limited to symptomatic therapies, primarily acetylcholinesterase inhibitors and N- methyl-D- aspartate (NMDA) receptor antagonists, which alleviate disease symptoms but do not alter the progressive neurodegenerative process. Advances in understanding the pathogenesis, particularly the roles of β- amyloid (Aβ) and tau protein, have enabled the development of disease- modifying therapies. B- amyloid is recognized as the best characterized element of pathogenesis, driving the development of numerous therapeutic strategies targeting this molecule. This review focuses primarily on anti- amyloid monoclonal antibodies, currently the most advanced approach in this area, including FDA- approved lecanemab and donanemab. Ongoing research also includes other biologic agents, such as remternetug, trotinemab, SHR-1707, sabirnetug, PMN310 and PRX012, which differ in features such as affinity for specific Aβ species or mechanisms of action, including bispecific transport across the blood- brain barrier. Strategies aimed at modulating amyloid production via β- and γ- secretase inhibitors remain under investigation, although they have not yet met expected clinical outcomes. The γ- secretase modulator RO7269162 appears promising. Parallel approaches are being developed to inhibit β-amyloid aggregation, as well as alternative strategies, including anti- amyloid vaccination, cell- based immunotherapies, nucleic acid- based approaches, gene therapy and stem cell- based therapies. The development of these methods heralds a new era in Alzheimer's disease treatment, moving from symptomatic therapy toward disease-modifying approaches, while emphasizing the need for further studies to fully evaluate their safety and efficacy. The aim of this review is to summarize selected Aβ- targeted therapeutic options in Alzheimer's disease, covering a range of approaches and assessing their potential for modifying disease progression. B- myloid pathogenesis, as a central element of Alzheimer's disease pathophysiology, currently represents the most advanced therapeutic strategy, nonetheless, a comprehensive approach incorporating multiple pathogenic mechanisms will likely be necessary for effective disease modification.

Keywords: Alzheimer's disease, β- amyloid, disease- modifying therapies, lecanemab, monoclonal antibodies

1. Wstęp

Choroba Alzheimera stanowi rosnący globalny problem zdrowotny, niosący poważne implikacje dla jednostek i całego społeczeństwa [1]. Jest to postępujące schorzenie neurodegeneracyjne powodujące utratę pamięci i inne zaburzenia poznawcze, takie jak pogorszenie zdolności językowych, uczenia się, pamięci, zdolności wzrokowo- przestrzennych, a także rozumowania i zachowania [2]. Jednak definicja tego schorzenia dynamicznie ewoluuje w środowisku ekspertów i nie osiągnięto jeszcze jednomyślności w tej kwestii, co znajduje odzwierciedlenie w różnych kryteriach diagnostycznych, w tym w Kryteriach diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej (*ang. Alzheimer's Association Workgroup* AA Workgroup) z 2024 r. oraz w Kryteriach diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej (*ang. International Working Group* IWG) z 2024 r. [3] Według pierwszych z wymienionych kryteriów, większy nacisk kładzie się na definiowanie choroby w sposób biologiczny, głównie na podstawie wyników badań biomarkerów, a traktowanie objawów jako wynik procesu chorobowego, których obecność nie jest niezbędna do postawienia diagnozy choroby Alzheimera [4]. Drugie z podejść podkreśla, że chorobę Alzheimera należy traktować jako jednostkę kliniczno- biologiczną, w której diagnozę ustala się na podstawie zarówno zaburzeń klinicznych, jak i pozytywnych wyników badań biomarkerów. Taka definicja ma umożliwić rozpoznanie choroby Alzheimera na wczesnym etapie prodromalnym, gdy występują już łagodne, lecz jednoznaczne objawy kliniczne oraz wyróżnić grupy pacjentów „bezobjawowych z ryzykiem choroby Alzheimera" („asymptomatic at risk of Alzheimer's disease"), u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia objawowej postaci choroby Alzheimera w ciągu życia [5]. W praktyce klinicznej choroba Alzheimera obejmuje upośledzenie funkcji poznawczych związane z biomarkerami potwierdzającymi jej neuropatologiczne cechy charakterystyczne: blaszki β- amyloidu złożone ze zagregowanego β- amyloidu oraz splątki neurofibrylarne złożone ze zagregowanego, hiperfosforylowanego białka tau [3].

Choroba Alzheimera stanowi najczęstszą przyczynę upośledzenia funkcji poznawczych oraz demencji u osób starszych (>65 r.ż.), odpowiadając za 60- 80% jej przypadków [6]. W 2025 r. w Europie szacunkowo około 12,1 mln osób żyje z demencją, natomiast do 2050 r. liczba ta może zwiększyć się do około 19,9 mln, co oznacza wzrost o około 64% [7]. Częstość występowania otępienia z wszystkich przyczyn oceniono na ponad 57 milionów osób na całym świecie w 2021 r., przy czym częstość występowania ma wzrosnąć około trzykrotnie do 2050 r. ze względu na trendy starzenia się populacji, wzrost i przewidywane trendy czynników ryzyka. Badania epidemiologiczne oszacowały, że częstość występowania klinicznie

zdefiniowanej (bez biomarkerów) demencji typu Alzheimera w Europie wynosi 3,4 nowych przypadków na 1000 osobolat w wieku 65- 74 lat, przy czym częstość występowania stale potraja się lub czterokrotnie zwiększa co 10 lat, aż do 36 nowych przypadków na 1000 osobolat w wieku 85 lat i starszych. Szacunki z 2023 r. określają globalną liczbę osób z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera z dodatnimi biomarkerami na 32 miliony, przy czym ponad dwukrotnie większą liczbę stanowią osoby z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*ang. mild cognitive impairment* MCI) spowodowanymi patologią choroby Alzheimera (69 milionów), co sugeruje, że globalna częstość występowania osób z zaburzeniami poznawczymi spowodowanymi chorobą Alzheimera wynosi około 101 milionów [3].

Choroba Alzheimera ma długotrwały, postępujący przebieg, stopniowo prowadząc od łagodnych zaburzeń poznawczych do ciężkiej i wyniszczającej utraty pamięci i funkcji poznawczych charakterystycznych dla otępienia związanego z chorobą Alzheimera [8]. Schorzenie charakteryzuje się postępującym pogorszeniem trzech kluczowych obszarów objawów: czynności dnia codziennego, zachowania i funkcji poznawczych [9]. We wczesnych stadiach głównym objawem AD są zaniki pamięci, a postępujący spadek zdolności do wykonywania czynności dnia codziennego może przyczyniać się do pewnych zmian emocjonalnych i behawioralnych, w wyniku czego pacjenci mogą odczuwać nasilony lęk lub depresję. U wielu z nich obserwowana jest frustracja, wycofanie i apatia. W miarę postępu choroby pojawiają się dodatkowe objawy neuropsychiatryczne, takie jak okresy dezorientacji, zmiany nastroju, agresja/pobudzenie, a w późniejszych stadiach urojenia/halucynacje. W wyniku tych postępujących deficytów w funkcjach poznawczych, ale też emocjonalnych i fizycznych, dochodzi do niepełnosprawności funkcjonalnej i utraty niezależności życiowej [8, 9].

Choroba Alzheimera to więc postępujące, wyniszczające schorzenie, poważnie wpływające na autonomię pacjentów i jakość ich życia, dodatkowo generujące również duże obciążenie społeczno- ekonomiczne. Pacjenci w zaawansowanych stadiach demencji związanej z chorobą Alzheimera ponoszą znaczne koszty opieki, obejmujące zarówno formalną opiekę medyczną i niemedyczną (koszty bezpośrednie), jak i nieformalne koszty opieki [8]. Niezdolność do wykonywania czynności dnia codziennego powoduje rosnące obciążenie opiekunów i może ostatecznie prowadzić do konieczności skorzystania z opieki alternatywnej lub umieszczenia w domu opieki [9]. Szacuje się, że schorzenie to należy do najkosztowniejszych chorób osób starszych, stanowiąc znaczne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej oraz opiekunów [10]. Koszty pośrednie wynikające ze zmniejszonej produktywności pacjentów i opiekunów są również znaczne, podobnie jak koszty niematerialne wynikające z bólu i cierpienia pacjentów i ich rodzin [8].

Choroba Alzheimera jest uznawana przez Światową Organizację Zdrowia (*ang. World Health Organisation* WHO) za globalny priorytet zdrowia publicznego. Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu patogenezy AD i sposobu jej pojmowania od czasu, gdy Alois Alzheimer opisał pierwszy przypadek w 1907 roku, możliwości terapeutyczne przez wiele lat pozostawały ograniczone. Dostępne leczenie obejmowało przede wszystkim leki o działaniu objawowym, które poprawiają funkcje poznawcze jedynie przejściowo i nie wpływają istotnie na postępujący proces neurodegeneracyjny. Dopiero w ostatnich latach pojawiły się terapie modyfikujące przebieg choroby, ukierunkowane na mechanizmy patogenetyczne, co stanowi istotny krok w kierunku bardziej przyczynowego leczenia [1].

Amyloid β42 i β40 oraz białko tau całkowite i ufosforylowane stanowią uznane, podstawowe biomarkery w płynie mózgowo- rdzeniowym stosowane w diagnostyce choroby Alzheimera. Nowe potencjalne biomarkery obejmują m.in. oligomery β- amyloidu oraz markery uszkodzenia synaptycznego. Rezonans magnetyczny (*ang. magnetic resonance imaging* MRI) oraz pozytonowa tomografia emisyjna (*ang. positron emission tomography* PET) z użyciem 18F- fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) stanowią uznane techniki obrazowania stosowane w omawianym schorzeniu. W praktyce klinicznej coraz większe znaczenie zyskuje obrazowanie PET amyloidu, jednak jego wartość diagnostyczna oraz efektywność kosztowa wciąż wymagają dalszej oceny. Z kolei PET z użyciem znaczników tau może dostarczać dodatkowych informacji patofizjologicznych oraz odgrywać istotną rolę w diagnostyce różnicowej otępień i kwalifikacji pacjentów do badań klinicznych [11]. Obiecującą opcją wydaje się również zastosowanie biomarkerów krwi, przede wszystkim badania osocza na obecność beta- amyloidu i fosforylowanego tau [12]. Ich rutynowe zastosowanie mogłoby w przyszłości umożliwić wczesną, nieinwazyjną diagnostykę oraz lepsze monitorowanie postępu choroby [3].

W świetle rosnącej częstości występowania choroby Alzheimera i jej poważnych konsekwencji klinicznych, społecznych i ekonomicznych, istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznych strategii diagnostycznych oraz terapeutycznych. Postęp w identyfikacji biomarkerów i rozwój nowoczesnych technik obrazowania stwarzają nowe możliwości wczesnego wykrywania choroby, co jest kluczowe dla skutecznego leczenia. Z kolei pojawienie się i dalszy rozwój terapii modyfikujących przebieg choroby otwiera nowe perspektywy leczenia przyczynowego, celującego w mechanizmy leżące u podłoża patogenezy choroby.

2. Czynniki ryzyka oraz główne mechanizmy patogenetyczne choroby Alzheimera jako istniejące i potencjalne cele terapeutyczne

Choroba Alzheimera to choroba wieloczynnikowa ze znacznym komponentem genetycznym (60- 80%), a gen APOE jest najsilniejszym genetycznym czynnikiem jej ryzyka. Wpływ allelu APOE ε4 najlepiej opisuje wysokie bezwzględne ryzyko rozwoju choroby Alzheimera i demencji u jego nosicieli. Oprócz APOE, w ciągu ostatniej dekady zidentyfikowano 23 inne warianty genetyczne, które znacząco modyfikują ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Poligeniczny wynik ich działania jest powiązany nie tylko z ryzykiem wystąpienia schorzenia, ale także z neuropatologicznymi cechami dla niego charakterystycznymi, przejściem MCI w chorobę Alzheimera oraz wiekiem wystąpienia choroby zarówno u nosicieli APOE ε4, jak i osób niebędących nosicielami [13]. Drugim najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia tej jednostki chorobowej jest podeszły wiek. Ponadto kobiety są bardziej narażone na rozwój choroby Alzheimera niż mężczyźni, zwłaszcza po 80. roku życia [12]. Dodatkowo zaobserwowano, że wczesne odkładanie się białka tau jest wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami spośród chorych znajdujących się na ścieżce rozwoju choroby Alzheimera [14]. Chociaż około 60- 80% ryzyka rozwoju schorzenia można przypisać czynnikom genetycznym, również czynniki nabyte, takie jak choroby naczyń mózgowych, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość czy dyslipidemia mogą przyczyniać się do wystąpienia choroby Alzheimera. Ryzyko to zwiększać mogą również zaburzenia psychospołeczne i nieprawidłowy sen. Sugeruje się, że zaangażowanie społeczne, wysoka rezerwa poznawcza, aktywność fizyczna, redukcja stresu, prawidłowy sen oraz regulacja poziomu glukozy, oprócz kontroli czynników ryzyka sercowo- naczyniowego i metabolicznego, mogą stanowić parametry interwencyjne, które poprawiają zdrowie mózgu i zmniejszają prawdopodobieństwo oraz nasilenie patologii choroby Alzheimera [15]. Większość modyfikowalnych czynników ryzyka choroby Alzheimera działa jednak w sposób pośrednio, wpływając na mechanizmy prowadzące do uszkodzeń mózgu, a nie bezpośrednio inicjując patologię β-amyloidu czy tau [12].

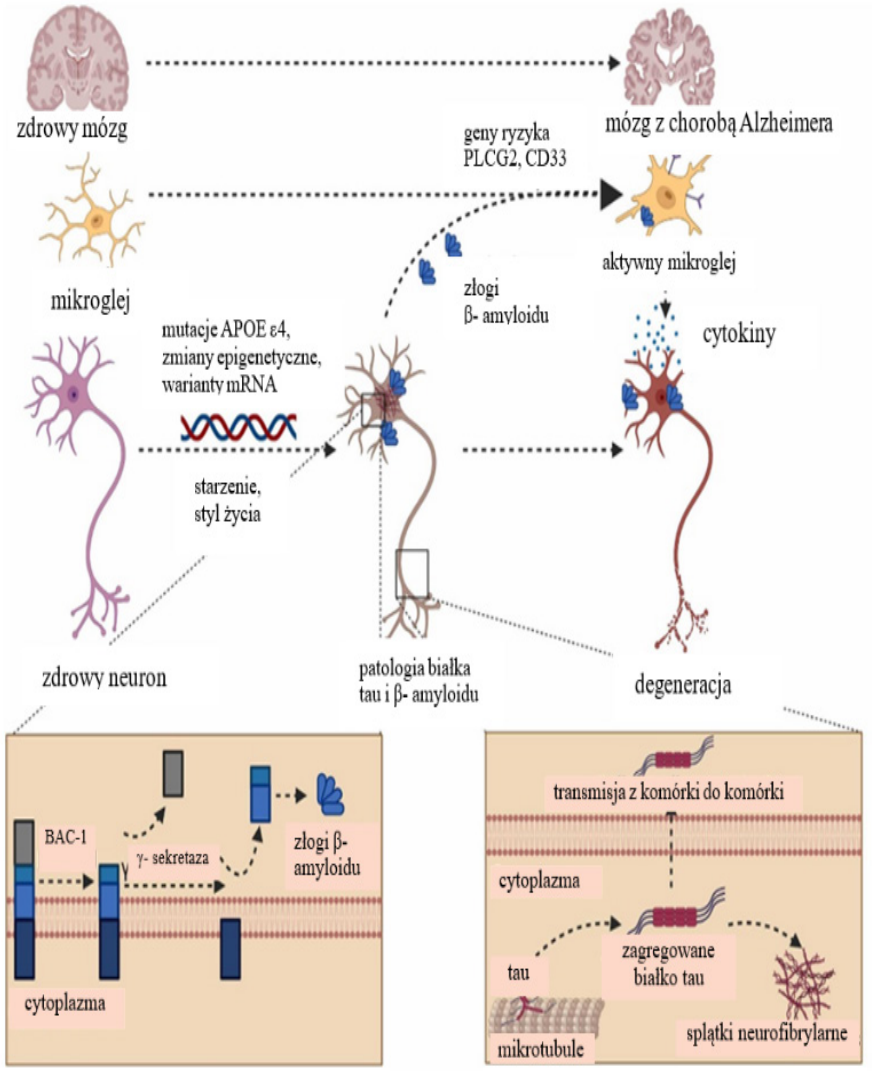
Choroba Alzheimera ma rozbudowaną, wieloczynnikową etiologię, uwarunkowaną współdziałaniem procesów starzenia, czynników genetycznych i środowiskowych, rozwijając się na podłożu złożonych mechanizmów patofizjologicznych, determinujących przebieg choroby [16, 17]. Pogłębienie wiedzy na temat patogenezy tego schorzenia istotnie zmienił podejście do leczenia, tworząc podstawy do opracowywania terapii ukierunkowanych na mechanizmy molekularne choroby oraz do wdrażania interwencji na wcześniejszych etapach jej rozwoju. W konsekwencji

strategia terapeutyczna stopniowo przesuwa się od leczenia objawowego w kierunku działań modyfikujących przebieg choroby, a w przyszłości- potencjalnie także profilaktycznych [18].

Choroba Alzheimera rozwija się w wyniku współdziałania wielu mechanizmów patofizjologicznych, w tym akumulacji β- amyloidu (Aβ), patologicznej fosforylacji białka tau, dysregulacji układu neuroprzekaźników, przewlekłego neurozapalenia oraz stresu oksydacyjnego. Te procesy są ze sobą powiązane i warunkują zarówno zmiany molekularne, jak i objawy kliniczne choroby. Zostały one schematycznie przedstawione na rycinie poniżej (*Rycina 1.*). W oparciu o te mechanizmy opracowano różne strategie terapeutyczne, obejmujące regulację neuroprzekaźników, modulację stanów zapalnych, metabolizmu lipidów, autofagii, mikrobioty, rytmu dobowego oraz interwencje genetyczne [19].

Centralnymi neuropatologicznymi cechami choroby Alzheimera jest odkładanie się Aβ w miąższu mózgu i naczyniach krwionośnych mózgu wraz z obecnością wewnątrzneuronalnych splątków neurofibrylarnych utworzonych z hiperfosforylowanego białka tau [20]. Ich gromadzenie się doprowadza z kolei do dysfunkcji synaptycznej i zmian w układach neuroprzekaźników wraz ze stopniową utratą synaps, które są równie istotnym elementem patologii tego schorzenia [21]. W niniejszej części pracy zostaną omówione zaburzenia neuroprzekaźnictwa i patologia amyloidu jako cele istniejących i przyszłych interwencji terapeutycznych.

Jak udokumentowano na stronie ClinicalTrials.gov, krajobraz badań nad chorobą Alzheimera w 2024 roku obejmował 187 badań klinicznych w fazie I, II i III, ukierunkowanych konkretnie na chorobę Alzheimera oraz MCI związane z chorobą Alzheimera. Wśród tych badań 36 leków znajdowało się w fazie III, 87 w fazie II, a 31 w fazie I. Główne mechanizmy działania tych leków koncentrują się wokół: 1) receptorów neuroprzekaźników, w tym receptora NMDA, receptora 5- hydroksytryptaminowego (5- HT), receptora nikotynowego acetylocholiny α7 (α7nAChR) i receptora adrenergicznego oraz enzymu acetylocholinesterazy; 2) Aβ, w tym zmniejszeniu produkcji Aβ (np. inhibitory i modulatory γ- sekretazy, inhibitory BACE1 i aktywatory α- sekretazy), zapobieganiu agregacji Aβ i zwiększeniu klirensu Aβ (przeciwciała monoklonalne i aktywna immunoterapia); 3) białka tau (modulatory fosforylacji, inhibitory agregacji, stabilizatory mikrotubul, przeciwciała monoklonalne i aktywna immunoterapia) oraz 4) stan zapalny (NLPZ, modulatory mikrogleju) [16]. Część tych leków zostanie omówiona w niniejszym przeglądzie.



Rycina 1. Podstawowe mechanizmy patogenezy choroby Alzheimera [21]

3. Zaburzenia neuroprzekaźnictwa i ich znaczenie terapeutyczne w chorobie Alzheimera

3.1. Podstawy patogenetyczne

Gromadzenie się Aβ oraz patologicznego białka tau, jako nadrzędny mechanizm patogenetyczny choroby Alzheimera, prowadzi do dysfunkcji synaptycznej

i zaburzeń w układach neuroprzekaźników, a w efekcie do uszkodzenia i utraty synaps [21]. Działają one bowiem w sposób toksyczny na plastyczność synaptyczną i prawidłowe uwalnianie neuroprzekaźników, przyczyniając się do pogorszenia funkcji poznawczych [22]. Kluczową rolę odgrywają tutaj peptydy Aβ 1- 40 i 1- 42. Spośród różnych form Aβ, to rozpuszczalne oligomery wykazują największą toksyczność, wywołując zarówno efekty zewnątrz-, jak i wewnątrzkomórkowe, poprzez interakcje z receptorami błonowymi oraz tworzenie kanałów jonowych w błonach neuronów. Zaburzenia te prowadzą do nierównowagi między neurotransmisją pobudzającą a hamującą, nadpobudliwości neuronów i dysfunkcji obwodów nerwowych, co z kolei nasila odkładanie Aβ i sprzyja neurodegeneracji, tworząc samonapędzającą się pętlę patologiczną [23]. Hipoteza cholinergiczna choroby Alzheimera koncentruje się na postępującej utracie unerwienia cholinergicznego układu limbicznego i kory nowej. Uważa się, że zwyrodnienie neurofibrylarne w części podstawnej przodomózgowia jest główną przyczyną dysfunkcji i obumierania neuronów cholinergicznych przodomózgowia, powodując rozległą denerwację cholinergiczną presynaptyczną. Inhibitory cholinesterazy zwiększają dostępność acetylocholiny w synapsach mózgu i przez lata stanowiły jedną z nielicznych terapii wykazujących kliniczną użyteczność w leczeniu otępienia związanego z chorobą Alzheimera. Jednak ich efekt jest ograniczony i nie modyfikuje przebiegu choroby, co pokazuje, że choć układ cholinergiczny pozostaje istotnym celem terapeutycznym, potrzeba nowych, bardziej skutecznych strategii leczenia [24]. Ważnym elementem patogenezy choroby jest również dysfunkcja receptorów glutaminergicznych i zaburzenia przemiany glutaminianu, które przyczyniają się do ekscytotoksyczności, synaptycznej dysfunkcji i progresji neurodegeneracji [25]. Zaburzenie homeostazy układu glutaminergicznego prowadzi do nadmiernej aktywacji receptorów N- metylo- D- asparaginowych (NMDA), co skutkuje podniesieniem poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego i wyzwoleniem neurotoksycznej kaskady, obejmującej stres oksydacyjny, dysfunkcję mitochondriów i apoptozę. Dodatkowo obecność patologii charakterystycznych dla choroby Alzheimera, takich jak blaszki Aβ i splątki białka tau, nasila zaburzenia sygnalizacji glutaminergicznej i ekscytotoksyczność. Istotną rolę odgrywają także zaburzenia funkcji transporterów glutaminianu, które prowadzą do jego nadmiernego gromadzenia się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [26]. Poza tym w omawianym schorzeniu zaobserwowano również zmiany w układach serotoninergicznym i noradrenergicznym, również wpływające na nastrój, zachowanie i funkcje poznawcze. Dodatkowo wadliwe uwalnianie neuroprzekaźników w połączeniach synaptycznych powoduje szereg szkodliwych skutków związanych ze zmianą aktywności białek synaptycznych, czynników transkrypcyjnych, homeostazy jonów wapnia i innych cząsteczek kluczowych

dla plastyczności neuronalnej. Te szkodliwe skutki dodatkowo zaburzają prawidłową homeostazę komórek neuronalnych, powodując w ten sposób utratę połączeń synaptycznych [22].

3.2. Interwencje farmakologiczne w zaburzeniach neuroprzekaźnictwa- aktualne leczenie objawowe i potencjalne opcje rozwoju

Przez wiele lat leczenie choroby Alzheimera ograniczało się do leków objawowych, które poprawiały funkcje poznawcze i behawioralne, ale nie modyfikowały przebiegu choroby. Te tradycyjne leki dzielą się na dwie klasy: inhibitory acetylocholinoesterazy- donepezil, rywastygmina, galantamina oraz antagoniści receptora NMDA- memantyna.

Inhibitory acetylocholinoesterazy nasilają stymulację postsynaptyczną, zwiększając zarówno poziom, jak i czas działania acetylocholiny, tym samym poprawiając funkcje poznawcze i behawioralne u pacjentów oraz stanowiąc podstawę leczenia objawowego. Obwodowe cholinergiczne działania niepożądane, takie jak skurcze nóg i rozstrój żołądka, są częste, ale zazwyczaj dobrze tolerowane, zwłaszcza gdy leki są wprowadzane w małych dawkach i powoli miareczkowane [1]. Chociaż leki te są szeroko stosowane, trwające badania koncentrują się na optymalizacji dawki, postaci dawkowania, dróg podania i terapii skojarzonych w celu zminimalizowania działań niepożądanych i poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Plaster transdermalny donepezilu został zatwierdzony przez FDA w 2022 r. do leczenia łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej demencji typu Alzheimera. Jego cotygodniowa częstotliwość dawkowania wykazała bioekwiwalent codziennego podawania doustnego w tej samej dawce, jednocześnie powodując mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Badane jest również zastosowanie nanonośników do dostarczania tych inhibitorów cholinoesterazy poprzez podanie donosowe czy wstrzyknięcie dożylne. Nanonośniki odgrywają kluczową rolę w zwiększaniu stężeń leku, spowalnianiu jego uwalniania i osiąganiu lepszej biodostępności. Ponadto skojarzone stosowanie odpowiednich inhibitorów cholinesterazy, takich jak donepezil i galantamina lub połączenie inhibitorów cholinesterazy z innymi lekami neurologicznymi, chelatorami metali lub przeciwutleniaczami, może dawać zaskakujące efekty w leczeniu choroby Alzheimera, obejmujące skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo terapii [16].

Memantyna to alternatywny lek objawowy, zarejestrowany do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Alzheimera. Jest to antagonista receptora NMDA o niskim powinowactwie receptorowym, ma na celu zmniejszenie pobudzającej neurotoksyczności L- glutaminianu bez zakłócania jego działania fizjologicznego.

Wykazano, że memantyna ma niewielki, ale klinicznie zauważalny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych i funkcjonalnych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera, a niektóre dowody wskazują na to, że zmniejsza ona prawdopodobieństwo wystąpienia pobudzenia u pacjentów [1]. Jest ogólnie dobrze tolerowana po podaniu doustnym i wykazała dobrą skuteczność kliniczną w różnych randomizowanych badaniach. Częste działania niepożądane związane z terapią lekową obejmują zawroty głowy, ból głowy, zaparcia, splątanie, zakażenia dróg moczowych , senność i pobudzenie [27].

Obecnie istnieją dowody na pewną skuteczność terapii skojarzonej, łączącej inhibitor acetylocholinoesterazy z memantyną, szczególnie w umiarkowanej i ciężkiej fazie choroby Alzheimera [1]. Obecnie w tym wskazaniu zatwierdzona jest terapia skojarzona memantyną i donepezilem. Chociaż dane z różnych badań potwierdzają skuteczność takiej strategii terapeutycznej, wiąże się z nią kilka wyzwań. Na przykład, niekorzystne skutki dla przewodu pokarmowego, obciążenie kosztami i częste dawkowanie mogą przełożyć się na gorsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, zwłaszcza wśród pacjentów w podeszłym wieku. Wprowadzenie wstrzykiwanych leków o przedłużonym działaniu wyłoniło się jako alternatywne podejście do zwiększenia skuteczności terapii skojarzonej, poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjentów oraz zmniejszenia częstości występowania choroby i jej nawrotów, dając również nadzieję na złagodzenie obciążeń ekonomicznych związanych z tradycyjną terapią skojarzoną [27].

Należy jednak pamiętać, że wciąż jest to leczenie objawowe i większość dostępnych obecnie metod leczenia, ukierunkowanych głównie na układ cholinergiczny, pozostaje niewystarczająca w odwróceniu patologii leżących u podłoża choroby, działając jedynie w celu spowolnienia nieuchronnego jej postępu. Samo ukierunkowanie na układy neuroprzekaźnikowe okazuje się więc niewystarczające, co wskazuje na pilną potrzebę rozwoju skuteczniejszych metod leczenia działających na poziomie wyższym niż klasyczne układy neuroprzekaźników i będących w stanie modyfikować przebieg choroby [28].

Uzupełniające leczenie w chorobie Alzheimera mogą stanowić selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak sertralina, citalopram czy wenlafaksyna, które zwiększając dostępność serotoniny w synapsach, pośrednio modulują aktywność receptorów 5- hydroksytryptaminowych (5- HT) [29]. Stosowane są one głównie w celu łagodzenia objawów depresyjnych, lękowych i pobudzenia w omawianej grupie pacjentów. Coraz więcej dowodów wskazuje, że nieleczona depresja o wczesnym początku może stanowić czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, natomiast depresja o późnym początku może działać jako katalizator

pogorszenia funkcji poznawczych [30]. Wstępne badania sugerują, że SSRI mogą wpływać na metabolizm β- amyloidu i potencjalnie modulować progresję choroby, opóźniając przejście z łagodnych zaburzeń poznawczych do choroby Alzheimera [31]. Przedklinicznie jako potencjalne cele terapeutyczne uznano zwłaszcza receptory 5- HT_4 (działanie agonistyczne) i 5-HT_6 (działania antagonistyczne) [32, 33]. Jednak dowody kliniczne pozostają ograniczone, a ich wpływ SSRI na funkcje poznawcze i tempo postępu choroby wymaga dalszych, dobrze zaprojektowanych badań. Dlatego wszelkie wnioski dotyczące ich potencjalnych korzyści terapeutycznych w leczeniu choroby Alzheimera należy interpretować ostrożnie [31].

Coraz więcej danych sugeruje, że receptory nikotynowe acetylocholiny α7 (α7nAChR) mogą stanowić potencjalny przedkliniczny cel terapeutyczny w chorobie Alzheimera. Doniesienia wskazują, że α7nAChR odgrywa istotną rolę w regulacji uwalniania neuroprzekaźników, funkcjonowaniu poznawczym oraz cholinergicznej odpowiedzi przeciwzapalnej, co czyni ten receptor obiecującym kierunkiem dalszych badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi w niektórych chorobach mózgu, w tym w chorobie Alzheimera [34].

Podobnie układ noradrenergiczny i związane z nim receptory adrenergiczne mogą odgrywać rolę w patogenezie choroby Alzheimera i stanowić potencjalny cel terapeutyczny. Modulacja sygnalizacji noradrenaliny, w tym poprzez receptory α- i β- adrenergiczne, jest rozważana jako możliwy kierunek interwencji, choć obecne dowody pozostają głównie przedkliniczne i wymagają dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych [35].

4. Patologia β- amyloidu jako kluczowa ścieżka terapeutyczna w chorobie Alzheimera

4.1. Podstawy patogenetyczne

Peptyd Aβ powstaje w wyniku nieprawidłowego rozszczepienia większego białka prekursorowego amyloidu (*ang. amyloid precursor protein* APP). APP to białko transbłonowe, które fizjologicznie jest rozszczepiane przez enzymy zwane sekretarzami, celem wytworzenia różnych fragmentów peptydowych niezbędnych do odpowiedniego pełnienia funkcji neuronalnych [21]. Nieprawidłowe przetwarzanie APP prowadzi do powstania form Aβ, spośród których długie formy Aβ (Aβ42 i Aβ43) są bardziej podatne na agregację i bardziej neurotoksyczne niż krótkie formy Aβ (Aβ38 i Aβ40). Zwiększony udział długich form Aβ prowadzi do gromadzenia się włókienek Aβ i tworzenia blaszek starczych w mózgu, przyczyniając się do rozwoju

choroby Alzheimera [36]. Dodatkowo obecność wspomnianego wyżej allelu APOE ε4 prowadzi do zwiększonej agregacji Aβ i upośledzonego jego usuwania, skutkując gromadzeniem blaszek amyloidowych w mózgu. Dodatkowo, jego nosiciele wykazują częściej nasilenie stanów zapalnych oraz większe uszkodzenia neuronów w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami. Uważa się, że akumulacja peptydów Aβ wywołuje kaskadę zdarzeń, które ostatecznie prowadzą do neurodegeneracji [21]. Związana z tym aktywacja odpowiednich kinaz- GSKβ, CDK- 5, inicjuje fosforylację białka tau [37]. Poza tym Aβ aktywuje mikroglej i wyzwala kaskadę zapalną, która ostatecznie prowadzi do dysfunkcji neuronów i śmierci. Wykazano, że w procesach tych pośredniczą receptory amyliny w komórkach mikroglejowych, dlatego też antagoniści receptora amyliny mogłyby stanowić atrakcyjny cel terapeutyczny w leczeniu choroby Alzheimera [38]. Ekspozycja neuronów na Aβ upośledza dynamikę i funkcję mitochondriów. Badania wykazały, że nagromadzenie Aβ w mitochondriach jest wystarczające do wywołania dysfunkcji mitochondrialnej i prowadzi bezpośrednio do śmierci komórkowej, niezależnie od innych szlaków sygnałowych aktywowanych przez Aβ [39]. Jak wspomniano wyżej, wskazuje się również, że oligomeryczne formy Aβ bezpośrednio przyczyniają się do utraty synaps i zaburzeń plastyczności synaptycznej, co stanowi jeden z kluczowych mechanizmów wczesnych deficytów poznawczych w chorobie Alzheimera. Część tych efektów wynika ze zaburzenia sygnalizacji glutaminianowej poprzez receptor NMDA, co dodatkowo nasila dysfunkcję synaptyczną i prowadzi do dalszych uszkodzeń neuronalnych [40, 41].

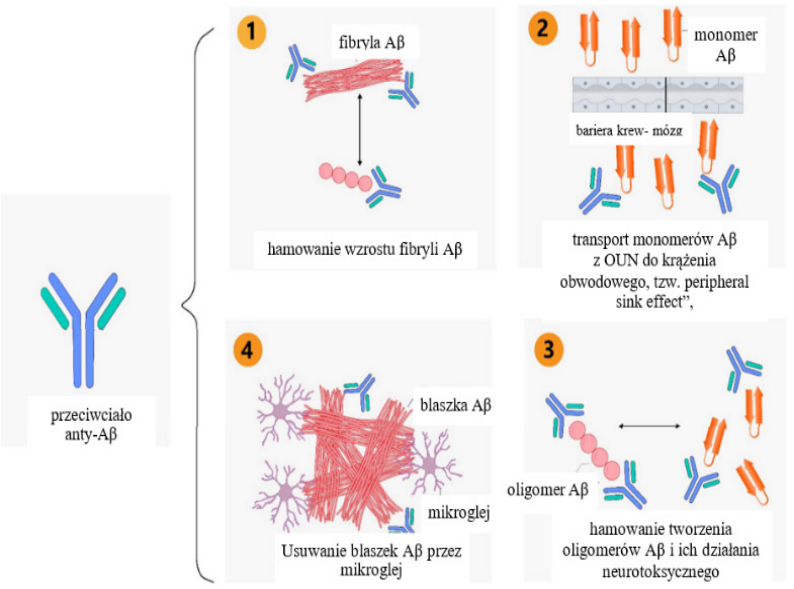
4.2. Początek ery przeciwciał monoklonalnych w chorobie Alzheimera i wpływ adukanumabu na rozwój dalszych terapii

Po wprowadzeniu do leczenia memantyny na początku lat 2000, przez niemal dwie dekady leczenie choroby Alzheimera ograniczało się wyłącznie do terapii objawowych, które łagodziły symptomy, lecz nie wpływały na przebieg choroby. Dopiero pojawienie się pierwszych przeciwciał monoklonalnych otworzyło nową erę leczenia ukierunkowanego na mechanizmy patogenetyczne [28, 42]. Biorąc pod uwagę, że gromadzenie się Aβ od dawna determinuje rozwój terapii, wśród nowych podejść szczególne znaczenie mają przeciwciała skierowane przeciwko składnikom szlaku amyloidowego [43].

Opracowano przeciwciała monoklonalne, które bezpośrednio atakują Aβ i sprzyjają jego usuwaniu z mózgu poprzez mechanizmy immunologiczne. Wczesne pasywne immunoterapie, takie jak bapineuzumab, solanezumab i krenezumab, skutecznie zmniejszały obciążenie płytkami amyloidowymi, wywierały jednak

niejednolity wpływ na funkcje poznawcze [43, 44]. Solanezumab i krenezumab celowały głównie w monomeryczne formy Aβ42, podczas gdy bapinezumab rozpoznawał przede wszystkim blaszki starcze. Ta różnica mechanistyczna jest często poruszana w dyskusjach na temat tego, które formy Aβ powinny być celem terapii [44]. Chociaż podejścia te nie spowolniły wyraźnie postępu choroby, wykazały one słuszność koncepcji immunoterapii jako realnej strategii leczenia choroby Alzheimera [43].

W oparciu o te wczesne badania opracowano leki biologiczne nowej generacji, które rozpoznają określone konformacje Aβ- monomery, oligomery, fibryle lub blaszki, zwiększając w ten sposób skuteczność ich ukierunkowanego usuwania i obniżając poziom Aβ w mózgu [43]. W dużych badaniach kontrolowanych placebo terapie te wykazały zdolność do spowolnienia pogorszenia funkcji poznawczych i klinicznych, zapoczątkowując nową erę w leczeniu choroby Alzheimera [45]. Uważa się, że ich działanie terapeutyczne obejmuje trzy uzupełniające się mechanizmy: 1. bezpośrednią neutralizację Aβ w celu zablokowania agregacji w toksyczne struktury; 2. zaangażowanie mikrogleju w fagocytozę i degradację kompleksów przeciwciało- Aβ oraz 3. tzw. „peripheral sink effect", w którym wiązanie krążącego Aβ sprzyja usuwaniu peptydu z mózgu [43]. Procesy te zostały przedstawione na rycinie poniżej (*Rycina 2.*).



Rycina 2. Mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko Aβ [43]

Przełom w terapiach ukierunkowanych na amyloid nastąpił wraz z zatwierdzeniem adukanumabu w 2021 r., który stał się pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*ang. U.S. Food and Drug Administration* FDA) w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracji do leczenia ukierunkowanego na amyloid w chorobie Alzheimera, wywołując tym samym ożywioną debatę w środowisku naukowym [43, 46].

Adukanumab (BIIB037) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże zagregowane formy Aβ, w tym rozpuszczalne oligomery oraz nierozpuszczalne fibryle [47]. Zdolność do ich rozpoznawania umożliwia rekrutację mikrogleju do miejsc agregacji amyloidu, co sprzyja fagocytozie złogów amyloidowych i ich usuwaniu z mózgu, zanim doprowadzą do uszkodzenia neuronów [48]. Badanie PRIME (NCT01677572) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym fazy 1b oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność aducanumabu u pacjentów z prodromalną postacią choroby Alzheimera lub MCI związanym z chorobą Alzheimera. Drugorzędne cele badania obejmowały ocenę wpływu na zawartość blaszek amyloidowych w mózgu, mierzona za pomocą PET amyloidu, ocenę stężeń adukanumabu w surowicy po podaniu wielokrotnych dawek oraz ocenę immunogenności leku. Najczęstszym działaniem niepożądanym były nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem (*ang. amyloid- related imaging abnormalities* ARIA), w tym charakteryzujące się obrzękiem (ARIA- E) oraz krwotokami i powierzchowną syderozą (ARIA- H). ARIA-E występowały częściej u nosicieli APOE ε4 niż u osób niebędących nosicielami. Wśród nosicieli częstość ARIA- E była niższa u uczestników otrzymujących dawkę eskalowaną do 10 mg/kg (35%) w porównaniu do osób otrzymujących stałe dawki 6 mg/kg (43%) lub 10 mg/kg (55%). Częstość występowania ARIA- H- mikrokrwotoków wynosiła 22% w grupie stałej dawki 10 mg/kg i 17% w grupie dawki stopniowo zwiększanej do 10 mg/kg. Natomiast częstość ARIA-H- powierzchownej syderozy była podobna w obu grupach (13%), niezależnie od schematu dawkowania. Leczenie aducanumabem prowadziło do zależnego od dawki i czasu zmniejszenia poziomu amyloidu w mózgu, a analizy eksploracyjne sugerowały możliwe spowolnienie pogorszenia stanu klinicznego w dłuższej obserwacji [47, 49]. Po tych obiecujących wynikach, adukanumab był badany w dużych badaniach fazy 3- ENGAGE (NCT02477800) i EMERGE (NCT02484547) z udziałem około 1600 uczestników z dodatnim wynikiem na amyloid i wczesną postacią choroby Alzheimera. Ich wyniki okazały się zróżnicowane. Badanie ENGAGE nie wykazało istotnych różnic między grupą leczoną adukanumabem a placebo w odniesieniu do pierwotnych i wtórnych punktów końcowych, natomiast w badaniu EMERGE zaobserwowano 22% zmniejszenie częstości pogorszenia funkcji poznawczych w grupie

pacjentów otrzymujących wysoką dawkę adukanumabu (10 mg/kg). Analiza post hoc przeprowadzona przez FDA wykazała, że w porównaniu z placebo, mała dawka adukanumabu zmniejszała średnią wartość wystandaryzowanego wskaźnika wychwytu (*ang. standardized uptake value ratio* SUVR) o 0,179, a duża dawka- o 0,278. W obu badaniach najczęstszym działaniem niepożądanym były ARIA- E, występujące u około 34- 35,5% pacjentów, które w większości ustępowały w ciągu 3- 4 miesięcy. Pacjenci zgłaszali także bóle głowy, splątanie, zawroty głowy i nudności [50]. Adukanumab zmniejszał poziom blaszek β- amyloidu w sposób zależny od dawki i czasu. Zarówno niska, jak i wysoka dawka adukanumabu istotnie redukowały poziom β- amyloidu w mózgu w 26 i 78 tygodniu. Długoterminowe obserwacje w badaniach EMERGE i ENGAGE wykazały utrzymującą się redukcję β- amyloidu do 132. tygodnia. W badaniu EMERGE stwierdzono także istotne zmniejszenie markerów patologii tau w płynie mózgowo- rdzeniowym, obejmujących fosforylowane tau (*ang. phosphorylated tau* p- tau) oraz całkowite tau (*ang. total tau* t- tau), a także korzystne zmiany w obrazowaniu PET tau w wybranych obszarach kory mózgowej. W ENGAGE zmiany te nie były statystycznie istotne. W badaniach długoterminowych u 0,6% pacjentów rozwinęły się przeciwciała przeciwko adukanumabowi, jednak brak było wystarczających danych, aby ocenić wpływ tych przeciwciał na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii [51]. Na podstawie dotychczasowych danych trudno jest dokładnie ocenić rolę adukanumabu w omawianej grupie pacjentów. Badanie EMERGE wykazało korzyści ze stosowania adukanumabu w dużych dawkach w spowalnianiu postępu klinicznego, ENGAGE natomiast nie powtórzyło tej korzyści [52]. W 2021 roku FDA zatwierdziła lek do obrotu, opierając się na redukcji blaszek amyloidowych jako zastępczym wskaźniku korzyści klinicznych, choć wpływ na pogorszenie funkcji poznawczych był mniej jasny [43]. Kontrowersje związane z tą decyzją spotęgowało odrzucenie adukanumabu przez Europejską Agencję Leków (*ang. European Medicines Agency* EMA) w grudniu 2021 roku [53]. W czerwcu 2022 roku, ze względu na spodziewane ograniczone zastosowanie leku w praktyce klinicznej, zostało przerwane badanie obserwacyjne fazy 4 ICARE- AD (NCT05097131) [54], natomiast we wrześniu 2023 roku- badanie fazy 3b EMBARK [55]. Ostatecznie lek został wycofany przez producenta z komercyjnego obrotu w 2024 r. Podaje on, że decyzja firmy była motywowana koniecznością skoncentrowania zasobów na innych projektach terapeutycznych oraz ograniczoną akceptacją i stosowaniem leku w praktyce klinicznej [56]. Wraz z ta decyzją przerwane zostało również wymagane w celu zweryfikowania korzyści klinicznych wynikających ze stosowania aducanumabu globalne badanie fazy 4 ENVISION (NCT05310071), pozostawiając kwestię skuteczności klinicznej nierozstrzygniętą [49, 54].

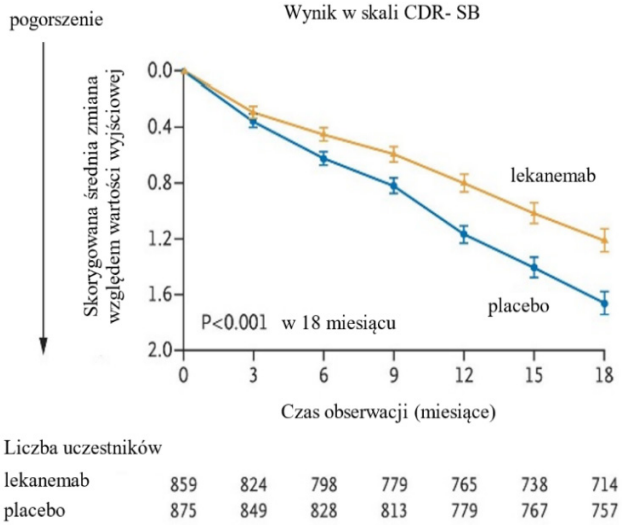
4.3. Lekanemab

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko Aβ nadal stanowią jednak ważny obszar badań nad lekami na chorobę Alzheimera. Doświadczenia związane z aducanumabem wywierają wpływ na rozwój innych przeciwciał monoklonalnych, w tym lekanemabu. Jednym z czynników, które należy wziąć pod uwagę przy opracowywaniu nowych leków biologicznych, jest konformacja celów Aβ. Ukierunkowanie na formy monomeryczne nie przyniosło znaczącej skuteczności klinicznej, natomiast podejście skoncentrowane na Aβ w postaci oligomerów, protofibryli i blaszek wykazało zdolność do spowolnienie postępu klinicznego choroby. Kolejną istotną kwestią jest konieczność monitorowania bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych, przede wszystkim z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia ARIA [44].

Lekanemab (BAN2401) to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które preferencyjnie wiąże rozpuszczalne protofibryle Aβ, przy jednoczesnej aktywności wobec nierozpuszczalnych fibryli. Preferencyjne celowanie w protofibryle odróżnia lekanemab od innych przeciwciał anty- amyloidowych. Protofibryle Aβ to duże, rozpuszczalne agregaty Aβ, które wykazują neurotoksyczność, zaburzając mechanizmy elektrofizjologiczne związane z funkcją pamięci [44]. W porównaniu z adukanumabem, lekanemab wiąże małe protofibryle ze 100- krotnie większym powinowactwem, a duże protofibryle z 25- krotnie większym powinowactwem, przy niższym powinowactwie wiązania z monomerami [44, 57]. Randomizowane badanie fazy 2b (201 Core, NCT01767311) oceniało bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność lekanemabu wśród 856 pacjentów z wczesnym stadium choroby Alzheimera, MCI oraz łagodnym otępienieniem w przebiegu choroby Alzheimera. Zastosowano trzy dawki leku w ramach dwóch schematów leczenia, mając na celu określenie najniższej dawki zapewniającej ≥90% maksymalnego efektu terapeutycznego (*ang. effective dose 90%* ED90). Uwzględniono również otwartą fazę rozszerzoną (*ang. open- label extension* OLE). Pierwszorzędowym punktem końcowym była analiza bayesowska 12- miesięcznej zmiany klinicznej w skali Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) dla dawki ED90. Kryterium skuteczności wymagało 80% prawdopodobieństwa osiągnięcia co najmniej 25% redukcji spadku funkcji klinicznej w porównaniu z placebo. W analizie po 12 miesiącach nie osiągnięto pierwotnego punktu końcowego, jednak przy dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie w analizach po 18 miesiącach odnotowano obniżenie poziomu amyloidu w mózgu oraz spowolnienie klinicznego postepu pogorszenia funkcji poznawczych w porównaniu z placebo. Badanie wykazało też, że lekanemab był dobrze tolerowany, z odsetkiem ARIA- E na poziomie około 10 % przy badanej dawce w całej populacji i u 14,3% spośród osób

z obecnością allelu APOE ε4. Odnotowano 5 przypadków objawowych ARIA- E, które dotyczyły głównie uczestników nosicieli APOE ε4 i objawiały się bólem głowy, zaburzeniami widzenia lub splątaniem. Większość przypadków pojawiła się w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie radiologiczne i ustąpił w ciągu 4- 12 tygodni. ARIA- H występowały u 10,7% pacjentów leczonych lekanemabem, częściej u nosicieli APOE ε4 (13,1%) niż u osób niebędących nosicielami (4,6%). Nie zaobserwowano zależności od dawki, a wszystkie przypadki były bezobjawowe [49, 58].

Badanie fazy 3 (Clarity AD, NCT03887455) z udziałem 1795 uczestników potwierdziło wyniki badania fazy 2 i osiągnęło wcześniej określone punkty końcowe. Leczenie lekanemabem istotnie spowolniło progresję choroby- w skali Klinicznej Oceny Stopnia Otępienia- z ilościową oceną „sumy pól" (*ang. Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes* CDR- SB) wykazano redukcję spadku funkcji poznawczych o 27% w porównaniu z placebo po 18 miesiącach, przy czym bardzo istotne zmiany rozpoczęły się już po 6 miesiącach (*Rycina 3.*) [59].



Rycina 3. Wyniki dotyczące głównego punktu końcowego- wyniku w skali CDR- SB w badaniu CLARITY AD [59]

Dodatkowo po 18 miesiącach lek zmniejszył poziom amyloidu w mózgu w porównaniu z placebo, spowolnił utratę funkcji poznawczych o 26% w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale, 14- item version* (ADAS- Cog14) oraz spowolnił utratę funkcji poznawczych w skali *Alzheimer's Disease Cooperative Study*

Activities of Daily Living Scale (ADCS- ADL) o 37%. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, powodował jednak reakcje związane z infuzją (najczęstsze działanie niepożądane) u 26,4% uczestników w grupie leczonej lekanemabem. ARIA- H odnotowano u 17,3%, a ARIA- E u 12,6% pacjentów z tej grupy. Zdarzenia ARIA- E związane lekanemabem były przeważnie łagodne do umiarkowanych (91%) oraz bezobjawowe (78%). Większość wystąpiła w ciągu pierwszych 3 miesięcy okresu leczenia (71%) i ustąpiła w ciągu 4 miesięcy od wykrycia (81%). Łącznie 2,8% uczestników w grupie lekanemab miało objawowe ARIA- E. Najczęściej zgłaszanymi objawami były ból głowy, zaburzenia widzenia i splątanie. Częstość występowania izolowanego ARIA- H (tj. ARIA- H u uczestników, którzy nie mieli również ARIA-E) wyniosła 8,9% w grupie lekanemabu i 7,8% w grupie placebo, natomiast izolowanego objawowego ARIA- H- odpowiednio 0,7% i 0,2%. Najczęstszym związanym z tym objawem były zawroty głowy. ARIA- E i ARIA- H występowały częściej wśród osób będących nosicielami APOE ε4, zwłaszcza wśród homozygot [49, 59]. Badanie to będzie również oceniać długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję lekanemabu u uczestników z wczesną postacią choroby Alzheimera w ramach fazy OLE. Oceniona zostanie również trwałość efektu klinicznego uzyskanego w podstawowej fazie badania, mierzona skalą CDR- SB. Szacowane zakończenie całego badania planowane jest na rok 2029 [49]. W trakcie jego trwania, w styczniu 2023 zgłoszono trzy zgony z powodu krwotoku mózgowego. Dwie z trzech zmarłych osób otrzymywały leki przeciwzakrzepowe. W podstawowej fazie badania makrokrwotoki wystąpiły u 0,6% w grupie leczonej i 0,1% w grupie placebo, w związku z tym oszacowano, że, u osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i lekanemab wskaźnik ten wzrósł do 2,4%. Na konferencji *Clinical Trials on Alzheimer's Disease* (CTAD) w listopadzie 2023 przedstawione zostały wyniki dotyczące podskórnego dawkowania lecanemabu w fazie OLE otwartej fazie rozszerzenia badania Clarity). Po sześciu miesiącach podanie podskórne skutkowało o 11% wyższą ekspozycją i bardziej stabilnymi poziomami leku we krwi w porównaniu z podaniem dożylnym, a usunięcie amyloidu zwiększyło się o 14% przy nieznacznym wzroście częstości ARIA, co przypisano wyższej ekspozycji na lek. Na tej samej konferencji analizy post hoc z podbadania Clarity PET tau wykazały, że wśród uczestników, którzy rozpoczęli badanie z niskim obciążeniem tau, więcej uczestników przyjmujących lekanemab uzyskało poprawę w skali CDR-SB niż w grupie placebo. Dane zaprezentowane na konferencji *Alzheimer's Disease & Parkinson's Disease International Conference* 2024 uzupełniły te obserwacje, sugerując, że leczenie zahamowało akumulację tau niezależnie od wyjściowego poziomu białka tau [60]. Dane uzyskane po 36 miesiącach trwania fazy OLE badania CLARITY AD wykazały utrzymanie korzyści klinicznych związanych z leczeniem lekanemabem, co

podkreśliło znaczenie kontynuacji długotrwałej terapii. Lek w dalszym ciągu supresjonował poziom blaszek amyloidowych i znacząco spowalniał pogarszanie się stanu klinicznego w wielu pomiarach funkcji poznawczych, codziennego funkcjonowania i jakości życia we wczesnej chorobie Alzheimera po 18 miesiącach i utrzymywał się przez badane 36 miesięcy. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa podczas. Po pierwszych 6 miesiącach częstość występowania ARIA była niska i podobna do częstości występowania ARIA w grupie placebo, bez związku między występowaniem ARIA a przyspieszonym długoterminowym postępem klinicznym [61]. Analizy obejmujące okres do 48 miesięcy wykazały narastający efekt terapeutyczny lekanemabu w czasie, mierzony rosnącą różnicą w skali CDR-SB względem danych referencyjnych (0,52 po 18 miesiącach, 1,01 po 36 miesiącach i 1,75 po 48 miesiącach), wskazując na stopniowe spowalnianie progresji choroby. Zaobserwowano spójne wskaźniki stabilności klinicznej lub poprawy we wszystkich ocenianych skalach poznawczych i funkcjonalnych, niezależnie od wyjściowych poziomów tau, przy czym najwyższe odsetki poprawy odnotowano u pacjentów z niskim poziomem lub brakiem obciążenia tau. Po 48 miesiącach wykazano: w skali CDR- SB brak spadku- 69%, poprawa- 56%, w skali ADAS- Cog14 brak spadku- 51%, poprawa- 51%, w skali ADCS MCI- ADL brak spadku- 64%, poprawa- 58%. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Po 6 miesiącach wskaźniki ARIA były niskie i podobne do wyników uzyskanych w grupie placebo [62].

Równolegle przeprowadzono dwa badania (odpowiednio NCT05045716 i NCT05533801) wśród zdrowych osób celem określenia bezwzględnej biodostępności i profilu farmakokinetycznego pojedynczej dawki lekanemabu podanej podskórnie w postaci preparatu w fiolce oraz ocenę równoważności farmakokinetycznej pomiędzy podaniem podskórnym z fiolki a autowstrzykiwaczem [49, 63]. Modelowanie farmakokinetyczne wykazało, że dawka lekanemabu 720 mg podawana raz w tygodniu podskórnie zapewnia średnie stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym porównywalne z tym uzyskiwanym po podaniu dawki 10 mg/kg co 2 tygodnie drogą dożylną. Oczekuje się, że skuteczność leku i jego zdolność do redukcji złogów amyloidu również będzie podobna. Lekanemab podawany podskórnie ma również potencjał znacznego obniżenia częstości występowania ARIA- E w porównaniu z podaniem drogą dożylną. Trwające badania mają potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczności takiego rozwiązania [63].

Obecnie trwa badanie AHEAD 3- 45 (NCT04468659), które ma ocenić czy lekanemab może spowolnić akumulację amyloidu β, a w konsekwencji ograniczyć gromadzenie białka tau i zapobiec pogorszeniu funkcji poznawczych związanym

z chorobą Alzheimera w jej przedklinicznej fazie. Koncentruje się ono w szczególności na przedklinicznym i wczesnym przedklinicznym stadium choroby Alzheimera i jest pierwszym badaniem dotyczącym profilaktyki wtórnej, w którym wykorzystuje się biomarkery osocza krwi (stosunek Aβ42/40 we krwi) w celu przyspieszenia procesu badań przesiewowych i potencjalnego znacznego zmniejszenia liczby badań PET [49, 64]. Lekanemab został również wybrany do otwartego badania fazy 3b/4 DIAN- TU- 003 (NCT05269394) w ramach programu DIAN- TU dotyczącego jednoczesnego stosowania leków anty- amyloidowych i anty- tau, mającego na celu ocenę potencjalnych metod leczenia modyfikujących przebieg choroby u osób z wczesnym początkiem choroby Alzheimera spowodowanym mutacją genetyczną. Omawiany lek zostanie połączony z przeciwciałem anty- tau E2814 w badaniu profilaktycznym obejmującym 168 osób z rodzinnymi mutacjami AD. Jak przedstawiono podczas Międzynarodowej Konferencji Alzheimer's Association (ang. The Alzheimer's Association International Conference AAIC) w lipcu 2025 r., pierwsze wyniki wykazały, że po sześciu miesiącach leczenia u uczestników badania odnotowano redukcję obciążenia mózgu złogami amyloidu w badaniu PET. Badani mieli nieco wyższy wskaźnik ARIA niż w badaniu CLARITY, przy czym u 20% wystąpiło ARIA- E, a u 25% ARIA- H. Ponad 90% przypadków ARIA miało jednak łagodny przebieg i nie powodowało żadnych objawów [49, 60]. Trwa również badanie fazy 2 oceniające wpływ skojarzonego leczenia E2814 i lekanemabem u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera na stężenie tau- 243 w płynie mózgowo- rdzeniowym po 6 miesiącach terapii. Ma zakończyć się ona na przełomie 2026 i 2027 roku [49]. Jego wyniki mają stanowić punkt wyjścia do przyszłych badań fazy 3 [60]. W 2024 roku rozpoczęto również otwarte badanie (NCT06384573) wśród uczestników z dominująco dziedziczną chorobą Alzheimera (*ang. Dominantly Inherited Alzheimer's Disease* DIAD), które wcześniej brały udział w fazie OLE badania DIAN- TU- 001 z gantenerumabem, mające na celu określenie wpływu usunięcia amyloidu z mózgu na wiek wystąpienia objawów choroby i jej przebieg kliniczny oraz na biomarkery progresji choroby, przy użyciu leczenia lekanemabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym ma być czas progresji choroby oceniany w skali CDR- SB. Zakończenia badania planowane jest na 2030 rok [49].

Równolegle z postępem badań klinicznych, rozpoczęły się działania zmierzające do rejestracji leku. W czerwcu 2021 roku FDA uznała lekanemab za terapię przełomową, przyspieszając tym samym proces oceny regulacyjnej, a wkrótce potem producent leku złożył wniosek o dopuszczenie go do obrotu. 6 stycznia 2023 r. lekanemab został zatwierdzony przez FDA na drodze przyspieszonej procedury, w oparciu o zastępczy punkt końcowy, jakim był wpływ leku na usuwanie amyloidu

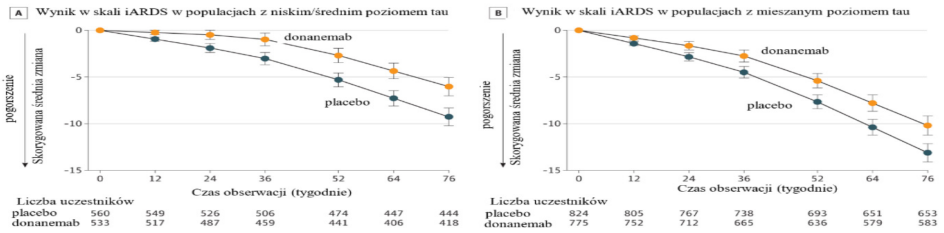
oraz o uzasadnione prawdopodobieństwo korzyści klinicznych. W marcu 2023 roku opublikowano zalecenia dotyczące właściwego stosowania leku Leqembi stanowiące, że nie należy go przepisywać osobom przyjmującym leki przeciwzakrzepowe ani z zaburzeniami krzepnięcia, udarami mózgu lub napadami padaczkowymi. Jednoczasowo nie powinny być także stosowane leki trombolityczne, takie jak alteplaza, dopuszczalne są natomiast leki przeciwpłytkowe, takie jak aspiryna lub klopidogrel. Zalecenia *Alzheimer's Disease University Recommendations* (AUR) przewidują genotypowanie APOE przed terapią oraz monitorowanie za pomocą MRI na początku leczenia i przed wybranymi infuzjami oraz po roku u nosicieli APOE4 i u wszystkich pacjentów z ARIA, które wystąpiły w pierwszym roku leczenia. 6 lipca 2023 r. FDA przyznała lekanemabowi pełną rejestrację. EMA nie wydała pozytywnej opinii w sprawie dopuszczenia leku do obrotu w Europie. Po żądaniu producenta o ponowne rozpatrzeniu wniosku i dodatkowych ocenach, ostatecznie lekanemab został zatwierdzony do obrotu przez EMA 15 kwietnia 2025 r., z wyłączeniem pacjentów będących homozygotami APOE ε4. Do września 2025 r. lek uzyskał zatwierdzenie w ponad 40 krajach, jednocześnie pozostając w procedurze rejestracyjnej w kilku kolejnych. W styczniu 2025 FDA zatwierdziła dożylną, comiesięczną terapię podtrzymującą u pacjentów po zakończonych 18 miesiącach leczenia, natomiast w sierpniu 2025- podskórną, cotygodniową terapię podtrzymującą (w dawce 360 mg) po dwutygodniowej terapii dożylnej otrzymywanej co dwa tygodnie. Zarejestrowany został preparat podskórny Leqembi do stosowania w dawkach podtrzymujących u osób we wczesnym stadium choroby Alzheimera, a w październiku 2025 trafił on do sprzedaży jako pierwszy lek przeciwamyloidowy do stosowania w domu, pod nazwą handlową Leqembi Iqlik (autowstrzykiwacz 360 mg, podawane cotygodniowo) [60].

4.4. Donanemab i pokrewne przeciwciała anty- amyloidowe

Donanemab (LY3002813) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko przeciwko N- końcowemu epitopowi piroglutaminianowemu Aβ, który występuje wyłącznie w blaszkach amyloidowych mózgu, stanowiących charakterystyczną cechę choroby Alzheimera. Donanemab został opracowany w celu usuwania istniejących blaszek amyloidowych poprzez klirens zależny od mikrogleju [65]. Jednak w przeciwieństwie do innych przeciwciał skierowanych przeciwko Aβ, donanemab wiąże się wyłącznie z utrwalonymi blaszkami amyloidowymi, nie oddziałując na rozpuszczalną formę Aβ [66]. W badaniu fazy 2 TRAILBLAZER- ALZ (NCT03367403), mającym na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności donanemabu we wczesnej, objawowej chorobie Alzheimera wśród 257 pacjentów,

u których w PET stwierdzono odkładanie się tau i amyloidu. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w Zintegrowanej Skali Oceny Choroby Alzheimera (*ang. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* iADRS; zakres od 0 do 144, gdzie niższe wyniki oznaczają większe upośledzenie funkcji poznawczych i funkcjonalnych) w stosunku do wartości wyjściowych po 76 tygodniach [49, 67]. Po leczeniu donanemabem wykazano spowolnienie wzrostu wyniku w skali iADRS o 25%. Zmiana wyniku iADRS w stosunku do wartości wyjściowej po 76 tygodniach wyniosła -6,86 w przypadku donanemabu i - 0,06 w przypadku placebo. W 76. tygodniu leczenia donanemabem obserwowano istotne zmniejszenie obciążenia mózgu blaszkami amyloidowymi, a 67,8% uczestników osiągnęło negatywny wynik w badaniu PET amyloidu [68]. Wyniki dla większości drugorzędowych punktów końcowych nie wykazały istotnych różnic. Częstość występowania ARIA- E była istotnie wyższa w grupie donanemabu niż w grupie placebo (26,7% w porównaniu do 0,8%). Objawowe ARIA- E zgłosiło 6,1% wszystkich uczestników w grupie donanemabu (22% osób z ARIA- E) w porównaniu z 0,8% w grupie placebo. Nie zaobserwowano makrokrwotoków mózgowych (ARIA- H) w żadnej z grup badawczych. Częstość występowania powierzchownej syderozy (ARIA- H), nudności i reakcji związanych z wlewem (7,6%) była większa w grupie otrzymującej donanemab. U pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera donanemab dawał więc lepszy wynik w zakresie funkcji poznawczych i zdolności do wykonywania codziennych czynności niż placebo, nie udało się jednak osiągnąć zakładanego spowolnienia postępu choroby, a leczenie skutkowało wystąpieniem ARIA [67].

TRAILBLAZER- ALZ 2 (NCT04437511)- wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, również obejmowało uczestników z wczesną objawową chorobą Alzheimera oraz patologią amyloidu i tau oznaczoną w PET. W badaniu zrandomizowano uczestników z niskim/średnim poziomem tau (1182 uczestników) i wysokim poziomem tau (552 uczestników) (brak kategorii tau, 2 uczestników) [49, 69]. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana wyniku w iADRS w porównaniu z wartością wyjściową w 76. tygodniu w populacjach z niskim/średnim poziomem tau lub mieszanym (niskim/średnim poziomem tau i wysokim poziomem tau). W populacji z niskim/średnim poziomem tau zmiana wyniku iADRS w 76 tygodniu wyniosła -6,02 w grupie donanemabu i -9,27 w grupie placebo, co oznacza spowolnienie postępu choroby o 35,1% (*Rycina 4.*) [69].



Rycina 4. Wyniki dotyczące głównego punktu końcowego- wyniku w skali iARDS w badaniu TRAILBLAZER- ALZ2 [69]

Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, zmiana wyniku w skali CDR wyniosła 1,20 w grupie donanemabu i 1,88 w grupie placebo, oznaczając spadek tempa progresji o 36,0%. Uczestnicy otrzymujący donanemab doświadczyli o 38,6% niższego ryzyka progresji do następnego stadium choroby w porównaniu z placebo w ciągu 76 tygodni (wynik globalnej oceny stopnia otępienia w skali CDR; *ang. CDR- Global Score* CDR-GS). Klirens amyloidu w 24, 52 i 76 tygodniu uzyskano odpowiednio u 34,2%, 71,3% i 80,1% uczestników leczonych donanemabem. Stężenie p- tau217 w osoczu uległo istotnemu zmniejszeniu o 39,3% w porównaniu z wartością wyjściową w przypadku donanemabu i wzroście o 8,4% w przypadku placebo w 76 tygodniu . Istotne, pozytywne wyniki we wszystkich klinicznych punktach końcowych zaobserwowano również w połączonej populacji [70]. W 76 tygodniu leczenia odnotowano znaczną redukcję złogów amyloidu w mózgu ocenianą w badaniu PET, podczas gdy w grupie placebo nie obserwowano istotnych zmian. Odsetek uczestników leczonych donanemabem w populacji z niskim/średnim poziomem tau, u których osiągnięto eliminację amyloidu , wyniósł 34,2% po 24 tygodniach i 80,1% po 76 tygodniach w porównaniu z 0,2% po 24 tygodniach i 0% po 76 tygodniach w przypadku uczestników leczonych placebo. W połączonej populacji odsetek ten wynosił 29,7% po 24 tygodniach i 76,4% uczestników po 76 tygodniach w przypadku uczestników leczonych donanemabem w porównaniu z 0,2% uczestników po 24 tygodniach i 0,3% uczestników otrzymujących placebo po 76 tygodniach [69]. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych wyniosła 17,4% (donanemab) i 15,8% (placebo), z trzema zgonami wśród pacjentów leczonych donanemabem, u których wystąpiły poważne ARIA [70]. U 314 uczestników (36,8%) otrzymujących donanemab i 130 (14,9%) otrzymujących placebo wystąpiły ARIA. ARIA- E dotyczyły 205 pacjentów (24,0%) w grupie donanemabu i 18 (2,1%) w grupie placebo. Objawy kliniczne związane z ARIA- E obserwowano u 6,1% pacjentów, co stanowiło około 25% wszystkich przypadków ARIA-E wykrywanych w badaniu obrazowym. W większości przypadków nieprawidłowości te wystąpiły

w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia donanemabem, a ustąpienie objawów nastąpiło u 45 uczestników (86,5%). Zmiany ARIA- E w przeważającej części ustępowały w kolejnych badaniach MRI, co obserwowano u 98% pacjentów leczonych donanemabem, a średni czas ich ustąpienia wynosił około 72 dni. Omawiane zdarzenia częściej występowały u nosicieli APOE ε4, zwłaszcza homozygot. ARIA- H wystąpiły 268 uczestników (31,4%) otrzymujących donanemab i 119 (13,6%) otrzymujących placebo. Częstość występowania mikrokrwawień i powierzchownej syderozy była wyższa w grupie otrzymującej donanemab niż w grupie placebo (mikrokrwawienia: 26,8% w porównaniu do 12,5%; powierzchniowa syderoza: 15,7% w porównaniu do 3,0%). W grupie otrzymującej donanemab odnotowano trzy krwotoki śródmózgowe o średnicy większej niż 1 cm, a w grupie placebo- dwa [69]. Reakcje związane z infuzją dotyczyły 74 uczestników (8,7%) w grupie donanemabu w porównaniu do 4 (0,5%) w grupie placebo. Leczenie donanemabem znacząco spowolniło więc postęp choroby w 76 tygodniu i charakteryzowało się profilem bezpieczeństwa spójnym z wynikami wcześniejszych badań [70].

TRAILBLAZER- ALZ 3 (NCT05026866) to trwające badanie kliniczne fazy 3, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo donanemabu w zapobieganiu progresji przedklinicznej postaci choroby Alzheimera do postaci objawowej choroby w okresie do 332 tygodni [49, 71]. Głównym punktem końcowym jest czas do progresji klinicznej mierzony wynikiem w skali CDR- GS [71]. Zastosowany zdecentralizowany model badania klinicznego miał na celu poprawę jakości badania dla uczestników i personelu ośrodków poprzez wykorzystanie technologii zdalnej i elastycznych lokalizacji działań badawczych. Działania przesiewowe wykonane celem kwalifikacji uczestników obejmowały oznaczenie poziomu p- tau217 w osoczu, służące wykrywaniu wczesnych zmian neuropatologicznych typowych dla choroby Alzheimera. Jest to pierwsze badanie kliniczne, w którym obecność p- tau217 w osoczu jest jedynym biomarkerem do określenia patologii choroby Alzheimera. Test wybrano w celu zminimalizowania obciążenia uczestników poprzez wyeliminowanie konieczności wykonywania skanów PET niezbędnych do włączenia do badania, skrócenia czasu badań przesiewowych i rekrutacji oraz zwiększenia zasięgu geograficznego badania poprzez dotarcie do ośrodków, które nie są w stanie wykonać skanów PET. Łącznie 2196 uczestników zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej donanemab lub placebo [72]. Około 800 dodatkowych uczestników zostanie włączonych do dodatkowego 12- miesięcznego okresu w celu oceny bezpieczeństwa alternatywnego schematgu schematu dawkowania [49]. Dodatkowo prowadzone jest badanie cząstkowe PET amyloidu i PET tau w celu scharakteryzowania związku między p-tau217 w osoczu, blaszkami Aβ w mózgu i splątkami neurofibrylarnymi w mózgu.

W ramach tego badania zostanie również oceniony wpływ donanemabu na blaszki Aβ i splątki neurofibrylarne w mózgu w porównaniu z placebo [72]. Termin ukończenia badania szacowany jest na 2027 rok [49].

W otwartym badaniu fazy 3- TRAILBLAZER- ALZ 4 (NCT05108922) porównywano wpływ donanemabu i adukanumabu na usuwanie blaszek amyloidowych z mózgu u uczestników z wczesną objawową chorobą Alzheimera, oceniane w badaniu PET [49, 73]. Po 6, 12 i 18 miesiącach usunięcie blaszek amyloidowych osiągnięto odpowiednio u 37,9%, 70,0% i 76,8% uczestników leczonych donanemabem w porównaniu z 1,6%, 24,6% i 43,1% uczestników leczonych aducanumabem. Mediana czasu osiągnięcia takiego stanu wynosiła odpowiednio 359 dni i 568 dni. ARIA- E wystąpiły z częstością 23,9% w grupie donanemabu i 34,8% w grupie adukanumabu. Leczenie donanemabem spowodowało po 18 miesiącach obniżenie poziomów p- tau217 w osoczu o 33,2%, natomiast leczenie adukanumabem- o 25,7%. Również stężenia p- tau181 w osoczu były o 18,0% niższe w grupie leczonej donanemabem w porównaniu do 14,3% w grupie leczonej adukanumabem, podobnie jak kwaśnego białka włókienek glejowych (*ang. glial fibrillary acidic protein* GFAP)- niższe o odpowiednio 20,0% i 13,7%. Dodatkowo po 18 miesiącach leczenia obserwowano mniejszy wzrost poziomów łańcucha lekkiego neurofilamentów (*ang. neurofilament light chain* NfL) w osoczu u uczestników przyjmujących donanemab (8,9%) niż u przyjmujących aducanumab (14,0%), co może wskazywać na wolniejsze postępowanie uszkodzenia neuronów w grupie donanemabu [73]. Jeśli chodzi o działania niepożądane, ARIA- E wystąpiły odpowiednio u 23,9% i 34,8% uczestników leczonych donanemabem i adukanumabem, w tym objawowe odpowiednio u 2,8% i 7,2% uczestników. ARIA- H pojawiły się u 22,5% pacjentów z grupy donanemabu i 33,3% z grupy lekanemabu. Objawy były obecne u 1,4% uczestników w obu omawianych grupach. ARIA- E i ARIA- H były liczebnie bardziej powszechne wśród osób będących nosicielami APOE ε4, zwłaszcza homozygot. Leczenie donanemabem skutkowało więc szybszym i skuteczniejszym usuwaniem blaszek amyloidowych w porównaniu z adukanumabem, a częstość występowania ARIA była zgodna z wynikami wcześniejszych badań [73].

W trwającym badaniu fazy 3b TRAILBLAZER- ALZ 6 (NCT05738486) oceniane są różne schematy dawkowania donanemabu oraz ich wpływ na częstość występowania i nasilenie ARIA- E u dorosłych z wczesną objawową chorobą Alzheimera, a także analizowane są cechy uczestników, które mogą przewidywać ryzyko wystąpienia ARIA. Całe badanie ma potrwać około 91 tygodni, natomiast wstępne wyniki są już dostępne [49]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wpływu alternatywnych schematów dawkowania donanemabu w porównaniu ze standardowym

schematem dawkowania donanemabu (trzy dawki 700 mg raz w miesiącu, a następnie dawka 1400 mg raz w miesiącu) na częstość występowania ARIA- E po 24 tygodniach. Trzy alternatywne schematy dawkowania obejmowały zmodyfikowaną titrację dawki, schemat z pominięciem jednej z początkowych dawek oraz schemat mający na celu zmniejszenie maksymalnego stężenia leku w osoczu (Cmax). Drugorzędowe wyniki obejmowały wpływ leczenia na odkładanie się amyloidu w mózgu, odsetek uczestników z wystąpieniem ARIA- H, nasilenie ARIA- E i ARIA- H oraz farmakokinetykę leku. Częstość występowania ARIA- E w 24. tygodniu wynosiła odpowiednio 23,7%, 13,7%, 18,6% i 18,3% w grupach: standardowej, zmodyfikowanej titracji dawki, schematu z pominięciem dawki oraz schematu redukującego Cmax, a po 52 tygodniach pozostawała na zbliżonym poziomie. Metoda ze zmodyfikowaną titracją dawki spełniła główny punkt końcowy, wykazując istotne zmniejszenie ryzyka ARIA- E w porównaniu ze schematem standardowym, przy jednocześnie mniejszym nasileniu zmian i porównywalnej skuteczności w redukcji złogów amyloidu. Po 24 tygodniach ARIA- H wystąpiły u 25,1% uczestników w grupie standardowej oraz u 20,3% w grupie ze zmodyfikowanym schematem titracji dawki. Różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. Zgodnie z tym wynikiem częstość mikrokrwawień nie różniła się istotnie między grupami. Jednocześnie odsetek przypadków powierzchownej syderozy był istotnie niższy w grupie zmodyfikowanej titracji dawki, co odpowiadało około 45% redukcji ryzyka. W przypadku zdarzeń ARIA- H współwystępujących z ARIA- E (15,5% w grupie standardowej vs 9,9% w grupie zmodyfikowanej titracji) również obserwowano niższe ryzyko względne w grupie zmodyfikowanego schematu. Nasilenie zmian radiologicznych ARIA-H nie różniło się istotnie między grupami. Makrokrwawienie wystąpiło u jednego uczestnika (0,5%) w grupie standardowej oraz u dwóch uczestników (0,9%) w grupie zmodyfikowanej titracji dawki. Do momentu zamknięcia bazy danych jeden uczestnik z tej grupy zmarł z powodu krwotoku mózgowego. Stopniowe zwiększanie dawki znacznie zmniejszyło więc ryzyko wystąpienia ARIA- E, wykazując jednocześnie porównywalną farmakokinetykę/farmakodynamikę w porównaniu ze standardowym dawkowaniem. Nie odnotowano natomiast znaczącego zmniejszenia ryzyka wystąpienia ARIA- H, chociaż było ono numerycznie niższe. Może to wynikać z niewystarczającej mocy statystycznej badania oraz faktu, że ARIA- H może występować spontanicznie [74].

Obecnie trwa rekrutacja do badania fazy 3 TRAILBLAZER- ALZ 5 (NCT05508789), mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności donanemabu u uczestników z wczesną objawową chorobą Alzheimera (prodromalną postacią choroby Alzheimera- MCI i łagodną demencją spowodowaną chorobą Alzheimera)

oraz potwierdzoną obecnością charakterystycznej dla omawianego schorzenia patologii w mózgu. Czas trwania badania, obejmujący badania przesiewowe i obserwację, wyniesie maksymalnie 93 tygodnie, a pierwszorzędowym wynikiem końcowym będzie z miana w stosunku do wartości wyjściowych w skali iADRS [49]. Po początkowej odmowie przyspieszonego zatwierdzenia donanemabu na początku 2023 r., wynikającej z niedostatecznych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa, producent dostarczył pełne wyniki badania fazy 3 (TRAILBLAZER- ALZ 2). Po ponownej ocenie, powołując się zarówno na statystycznie istotne wyniki, jak i korzyści kliniczne, a także pilną potrzebę terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera, FDA udzieliła pełnego zatwierdzenia donanemabu w lipcu 2024 r. [75, 76]. Z kolei EMA odrzuciła wniosek o dopuszczenie do obrotu donanemabu w marcu 2025 r., wyrażając obawy, że pomimo wykazanych różnic statystycznych efekt terapeutyczny był ograniczony, a ryzyko związane z bezpieczeństwem terapii, zwłaszcza dotyczące ARIA, pozostało znaczące. Ostatecznie jednak w lipcu 2025 r. EMA wydała pozytywną opinię rekomendującą donanemab (Kisunla) do leczenia wczesnej, objawowej choroby Alzheimera u pacjentów z potwierdzoną patologią amyloidową, którzy są heterozygotami APOE ε4 lub nie są nosicielami tego allelu, a we wrześniu 2025 r. lek został dopuszczony do obrotu [76- 78].

Remternetug (LY3372993) to przeciwciało monoklonalne oznaczane jako N3pG- Aβ, co sugeruje, że- podobnie jak donanemab- rozpoznaje ono piroglutaminowaną formę Aβ, która gromadzi się w blaszkach amyloidowych [79]. Badanie kliniczne fazy 1 (NCT04451408) oceniało bezpieczeństwo i tolerancję leku wśród pacjentów z chorobą Alzheimera oraz zdrowych uczestników [49]. Remternetug podawano w postaci pojedynczych lub wielokrotnych dawek w okresie obserwacji trwającym około 61 tygodni. Głównym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa terapii, w szczególności liczby uczestników, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Pełne wyniki badania nie zostały dotychczas opublikowane, dostępne są natomiast dane pośrednie z części badania obejmującej schemat wielokrotnych rosnących dawek, które wskazują, że leczenie remternetugiem prowadziło do szybkiej i znacznej redukcji blaszek amyloidowych u pacjentów z chorobą Alzheimera [80]. W lipcu 2022 roku rozpoczęto globalne badanie kliniczne fazy TRAILRUNNER- ALZ 1 (NCT05463731) w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności leku remternetug u pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimera [49, 81]. Główna randomizowana część badania obejmuje 600 osób, które po 52- tygodniowym okresie będą kontynuować udział w badaniu przez kolejne 76 tygodni w ramach OLE. Dodatkowa kohorta bezpieczeństwa dotyczy 974 uczestników z wczesnym stadium choroby Alzheimera [49]. Pierwszorzędowym punktem

końcowym jest odsetek uczestników, u których osiągnięto klirens Aβ w badaniu PET. Do drugorzędowych punktów końcowych należą: zmiana ilości blaszek Aβ w badaniu PET względem wartości wyjściowej, czas do osiągnięcia klirensu blaszek Aβ, określone parametry farmakokinetyczne oraz liczba uczestników, u których wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe pojawiające się w trakcie leczenia [49, 82]. Do tej pory badanie jest w toku, a pełne wyniki spodziewane są w 2026 roku.

W 2024 roku rozpoczęto kolejne badanie fazy 3 TRAILRUNNER- ALZ 3 (NCT06653153), mające na celu zmierzenie różnicy w czasie do wystąpienia lub pogorszenia problemów z pamięcią, myśleniem lub funkcjonowaniem spowodowanych chorobą Alzheimera u uczestników przyjmujących lek badany w porównaniu z placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmuje więc czas do klinicznie istotnego postępu mierzony za pomocą skali CDR. Badanie ma trwać około 255 tygodni, a jego zakończenie planowane jest na 2029 rok. Obecnie trwa również rekrutacja do badania (NCT06647498, DIAN- TU- 002) dążącego do określenia skuteczności remternetugu w leczeniu bezobjawowej (ryzyka) choroby Alzheimera u osób będących nosicielami mutacji genetycznych wywołujących omawiane schorzenie. Zbadany zostanie również wpływ leku na biomarkery choroby, oceniany za pomocą obrazowania mózgu oraz badań krwi i płynu mózgowo- rdzeniowego. Pierwszy etap badania ma na celu ustalenie czy remternetug zapobiega lub odwraca gromadzenie się Aβ u uczestników z DIAD w porównaniu z lacebo. Etap drugi pozwoli ocenić wpływ wczesnego leczenia przeciwamyloidowego na biomarkery progresji choroby Alzheimera u leczonych uczestników w porównaniu z zewnętrznymi grupami kontrolnymi [49].

ABBV- 916 to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, swoiste wobec peptydów Aβ o skróconym N- końcu z resztą piroglutaminową w pozycji 3- formy szybko agregującej się i nierozpuszczalnej, analogicznie do donanemabu i remternetugu [83]. Rozwój kliniczny leku rozpoczął się w sierpniu 2022 roku, a badanie początkowo było klasyfikowane jako badanie fazy 1/2 z udziałem 288 uczestników. Później zmodyfikowano je na badanie fazy 2 (NCT05291234) z docelową liczbą uczestników wynoszącą 195 osób i planowanym dwuletnim okres przedłużenia [49, 81]. Jednak po wstępnej analizie wyników, producent ogłosił decyzję zakończeniu dalszego rozwoju ABBV- 916 jako samodzielnej terapii, uznając, że jego profil skuteczności i bezpieczeństwa nie zapewnia wyraźnej przewagi w stosunku do istniejących już terapii [84].

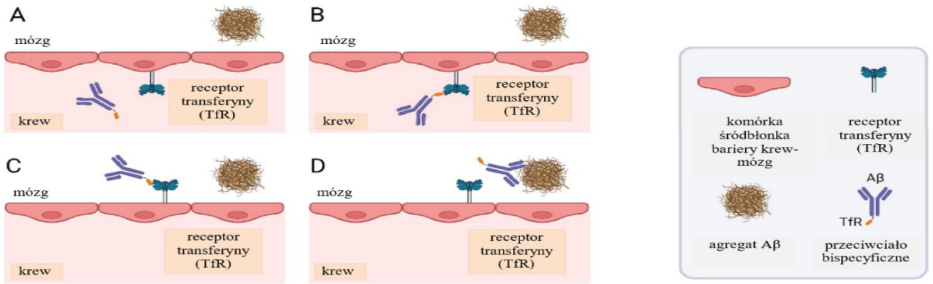
4.5. Rozwój przeciwciał bispecyficznych w terapii choroby Alzheimera

Gantenerumab to przeciwciało IgG1 skierowane przeciwko fibrylom Aβ. Przypuszcza się, że usuwa on Aβ poprzez fagocytozę za pośrednictwem mikrogleju [85, 86]. W badaniach klinicznych fazy 2 i 3 lek wykazał zdolność obniżania poziomów amyloidu (NCT01224106, SCarlet RoAD; NCT02051608, Marguerite RoAD). Wyniki badań fazy 3 GRADUATE I i II, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo gantenerumabu (NCT03444870; NCT03443973) wykazały niewielkie spowolnienie postępu klinicznego choroby, jednak różnice te nie były istotne statystycznie i badania te nie osiągnęły swoich głównych punktów końcowych. Niepowodzenia w rozwoju gantenerumabu częściowo przypisano m.in. stosowaniu niskich dawek w celu ograniczenia ryzyka ARIA. Ostatecznie producent zakończył rozwój leku i przerwał inne trwające badania (w tym badanie fazy 3 NCT05256135, SKYLINE) [86].

Na podstawie doświadczeń z gantenerumabem producent leku opracował trontinemab, kolejne przeciwciało anty- amyloidowe, które zachowuje zdolność usuwania złogów amyloidu, przy lepszym przenikaniu przez barierę krew- mózg i potencjalnie większym wpływie klinicznym [85]. Pozytywne wyniki badań i zatwierdzenia terapii pierwszej generacji ukierunkowanych na Aβ stanowią istotny postęp w leczeniu choroby Alzheimera, dając nową nadzieję pacjentom i dostarczając ważnych informacji dla dalszych badań z tej dziedziny. Istniejące dane dotyczące terapii przeciwamyloidowej wskazują, że aby osiągnąć znaczące efekty kliniczne, konieczne jest szybkie i skuteczne usuwanie amyloidu. W związku z tym zakres celów i sposobów działania leków biologicznych badanych w omawianym schorzeniu stale się powiększa. Wyzwanie wciąż stanowi jednak dostarczanie dużych cząsteczek przez barierę krew- mózg, stąd próby rozwoju mechanizmów transportu aktywnego opracowywanych leków [87]. Tylko niewielka część przeciwciał terapeutycznych krążących we krwi może przeniknąć do mózgu i dotrzeć do miejsc docelowych w OUN, a osiągnięcie odpowiedniej ekspozycji w mózgu pozostaje jednym z największych wyzwań w opracowywaniu terapii modyfikujących przebieg choroby w chorobie Alzheimera i innych zaburzeniach OUN. Przeciwciała, które mogą wiązać się z białkami transbłonowymi śródbłonka obecnymi w obrębie bariery krew- mózg, były już wcześniej badane jako sposoby ułatwienia transportu cząsteczek do OUN. Do białek transbłonowych wykorzystywanych w badanich przedklinicznych do transportu przeciwciał przez barierę krew- mózg należą do tej pory receptor transferyny 1 (*ang. transferrin receptor 1* TfR1), receptor insuliny (*ang. insulin receptor* IR), transporter glukozy 1 (*ang. glucose transporter 1* Glut- 1), basigin (CD147; Bsg), CD98hc (*cluster of differentiation 98 heavy chain*), TMEM30A (*transmembrane protein 30A*) i inne [86].

Powstająca klasa przeciwciał bispecyficznych stanowi znaczący postęp w immunoterapii choroby Alzheimera poprzez rozwiązanie problemu ograniczonych stężeń leku w mózgu osiąganych przy użyciu konwencjonalnych przeciwciał monoklonalnych. Większość przeciwciał bispecyficznych opracowanych do leczenia choroby Alzheimera wykorzystuje transcytozę zależną od TfR1 w celu zwiększenia penetracji bariery krew- mózg, co prowadzi do uzyskania wyższych i bardziej jednorodnych stężeń leku w mózgu. Zwiększona w ten sposób efektywność dostarczania wykazała wyższą skuteczność w zmniejszaniu obciążenia mózgu Aβ. Ponadto transport za pośrednictwem TfR1 może pomóc złagodzić działania niepożądane, w tym ARIA. Mechanizm ten jest prawdopodobnie związany ze zmniejszoną akumulacją przeciwciał w naczyniowych złogach Aβ, wynikającą z łącznego wpływu niższej dawki oraz odmiennej drogi wnikania do mózgu charakterystycznej dla przeciwciał bispecyficznych. Oprócz ukierunkowania na Aβ, leki zostały zaprojektowane tak, aby wpływać także na inne kluczowe cechy patologiczne choroby Alzheimera, w tym patologię tau i cele neurozapalne, które są krytycznymi czynnikami napędzającymi postęp choroby. Przeciwciała te są również obiecujące w zastosowaniach diagnostycznych, szczególnie jako radioligandy w pozytonowej tomografii emisyjnej (immunoPET), wykorzystując ich szybkie dostarczanie do mózgu oraz skuteczne i swoiste wiązanie z ich celem molekularnym [88].

Technologia oparta na TfR1, który pełni endogenną funkcję transportu żelaza związanego z transferyną do mózgu, została wykorzystana do opracowania nowego ludzkiego przeciwciała terapeutycznego przeciwko chorobie Alzheimera- trontinemabu (RO7126209), bazującego na regionach determinujących komplementarność (*ang. complementarity- determining regions* CDR) gantenerumabu oraz nowatorskim module transportowym wiążącym TfR1 [86]. Przeciwciało bispecyficzne, zdolne do wiązania zarówno TfR, jak i Aβ, krąży w naczyniach krwionośnych mózgu i wiąże się z TfR na luminalnej powierzchni komórek śródbłonka bariery krew- mózg. Interakcja ta umożliwia transport przeciwciała przez barierę krew- mózg w procesie transcytozy zależnej od TfR. Po dotarciu do miąższu mózgu przeciwciało wiąże się z agregatami Aβ [88]. Proces ten został schematycznie przedstawiony na rycinie poniżej (*Rycina 5.*).



Rycina 5. Transport bispecyficznego przeciwciała monoklonalnego przez barierę krew-mózg za pośrednictwem TfR [88]

Obecnie trontinemab jest badany w wczesnej, objawowej chorobie Alzheimera. W trwającym badaniu fazy 1b/2a Brainshuttle AD (NCT04639050) trontinemab wykazał szybkie i znaczące zmniejszenie obciążenia amyloidem w mózgu po 28 tygodniach leczenia dawką 3,6 mg/kg, przy jednocześnie niskiej częstości występowania ARIA (u <5% uczestników) [49, 89, 90]. Dane te zostały potwierdzone wczesnym i znaczącym obniżeniem stężenia biomarkerów płynowych choroby Alzheimera, w tym całkowitego białka tau, p- tau181 i p- Tau217 oraz neurograniny, mierzonych w płynie mózgowo- rdzeniowym i osoczu [90]. W związku z tym lek przeszedł do będących w fazie rekrutacji badań fazy 3 TRONTIER 1 i 2 (NCT07169578, NCT07170150), które mają na celu zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki trontinemabu po podaniu dożylnym u uczestników z wczesną postacią choroby Alzheimera, u których potwierdzono obecność patologii amyloidowej. Pierwszorzędowym punktem końcowym będzie zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali CDR- SB po 18 miesiącach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmą ocenę funkcji poznawczych, sprawności, objawów behawioralnych oraz jakości życia. Zakończenie badań planowane jest na 2028 rok [49, 89, 90]. Rozpoczęto również badanie przesiewowe Traveller (NCT07177352), wykorzystujące krótką ocenę kliniczną oraz biomarker osocza p-tau217, w celu zwiększenia zasięgu społecznego i umożliwienia dostępu do badań szerszym i bardziej zróżnicowanym populacjom [49, 90].

Ważnym aspektem jest fakt, że TfR1 występuje nie tylko w obrębie bariery krew- mózg, ale także w wielu tkankach obwodowych, w tym w erytrocytach, śledzionie, układzie oddechowym czy szpiku kostnym. Wiązanie przeciwciał z TfR1 w tych tkankach może prowadzić do działań niepożądanych oraz przyspieszonego usuwania leku z krwi, co obniża jego stężenie w osoczu i potencjalnie ogranicza korzyści wynikające z lepszej penetracji do mózgu. Z tego względu preferowane jest

umiarkowane, a nie wysokie powinowactwo do TfR1, co może zmniejszać toksyczność obwodową i sprzyjać bardziej stabilnemu profilowi farmakokinetycznemu. Ponieważ TfR1 występuje w komórkach krwi, istnieją obawy o potencjalną anemię i inne skutki uboczne wynikające z interakcji przeciwciał z tym receptorem. Dane przedkliniczne sugerują, że substancje wiążące TfR1 o wysokim powinowactwie mogą indukować hemolizę, podczas gdy związki o niższym powinowactwie są generalnie dobrze tolerowane. Zjawisko to zależy prawdopodobnie także od architektury przeciwciała oraz jego zdolności do pełnienia funkcji efektorowych. Wstępne wyniki badań nad trontinemabem wskazują, że anemia nie stanowiła istotnego problemu przy dawkach do 3,6 mg/kg [88].

Informacje na temat postępów w rozwoju klinicznym innych formatów bispecyficznych opartych na przeciwciałach anty-Aβ są ograniczone. Firma produkująca lekanemab aktywnie realizuje jednak programy rozwoju bispecyficznych wariantów swoich przeciwciał anty- Aβ, będące na etapie badań przedklinicznych. W związku z tym prawdopodobne jest, że wkrótce kilka innych bispecyficznych przeciwciał anty-TfR1- Aβ wejdzie w fazę badań klinicznych [88].

4.6. Inne przeciwciała anty- amyloidowe

SHR- 1707 to nowe humanizowane monoklonalne przeciwciało anty- Aβ IgG1, które wiąże się zarówno z fibrylami, jak i monomerami Aβ, hamując tworzenie blaszek Aβ i promując fagocytozę Aβ przez mikroglej. Badanie fazy 1 z udziałem zdrowych dorosłych wykazało, że SHR- 1707 jest bezpieczny i dobrze tolerowany w dawkach od 2 do 60 mg/kg. Niedawno zakończone badania kliniczne fazy 1b (NCT05681819, NCT06114745) miały za zadanie ocenić bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę leku u pacjentów z chorobą Alzheimera [49, 91]. Wstępne wyniki jednego z nich (NCT06114745), przeprowadzonego z udziałem pacjentów z MCI spowodowanymi chorobą Alzheimera lub z łagodną chorobą Alzheimera wykazały, że omawiany lek w dawkach ≤10 mg/kg co 2 tygodnie podawany przez 26 tygodni był ogólnie dobrze tolerowany. Dawki 5- 20 mg/kg zmniejszały ilość amyloidu w sposób zależny od dawki [92]. Prowadzone jest również randomizowane, kontrolowane badanie placebo fazy 2 (NCT06199037) w tej samej populacji pacjentów, w którym uczestnicy są stratyfikowani według statusu APOE ε4 (nosiciele vs. osoby niebędące nosicielami), a SHR- 1707 podawany jest w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym są zmiany w odkładaniu się Aβ w mózgu w 26 tygodniu badania, mierzone za pomocą PET amyloidu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmują zaś bezpieczeństwo,

zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w skali CDR- SB w 26 tygodniu, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie depozycji Aβ w mózgu w 52 i 78 tygodniu, stężenie SHR- 1707 w surowicy od pierwszej dawki do 26 tygodnia oraz pojawienie się przeciwciał anty- SHR- 1707 od pierwszej dawki do 26 tygodnia (częstość występowania i czas do wystąpienia). Otrzymane wyniki badań przedklinicznych i klinicznych stanowią więc uzasadnienie dla dalszych prac rozwojowych nad SHR-1707 [92].

Sabirnetug (ACU- 193) to humanizowane przeciwciało monoklonalne selektywnie wiążące rozpuszczalne oligomery Aβ [93]. W warunkach klinicznych wiązanie przeciwciał monoklonalnych anty- Aβ z blaszkami amyloidowymi wiązało się z większą częstością występowania ARIA. ACU- 193 charakteryzuje się wyższą swoistością wobec oligomerów Aβ, jednocześnie wykazując minimalne lub żadne wiązanie z blaszkami amyloidowymi. Dlatego przewiduje się, że lek ten będzie może wiązać się z niższym ryzykiem ARIA w porównaniu z innymi przeciwciałami przeciwko Aβ. Zakończono randomizowane badanie kliniczne fazy 1 (NCT04931459, INTERCEPT- AD) mające na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i stężenia leku ACU193 we krwi u uczestników z MCI lub łagodną chorobą Alzheimera. Dane wykazały istotną redukcję poziomu blaszek amyloidowych, wykrywalną za pomocą skanów PET mózgu u pacjentów otrzymujących wyższe dawki leku po 6- 12 tygodniach [49, 81]. Leczenie modulowało również inne biomarkery patologii choroby Alzheimera, w tym p- tau181 w płynie mózgowo- rdzeniowym oraz markery synaptyczne, takie jak białko błonowe pęcherzyków synaptycznych 2 (*ang. vesicle-associated membrane protein 2* VAMP2) i neurograninę [94]. Ponadto sabirnetug wykazał korzystne profile tolerancji i bezpieczeństwa- u 10,4% pacjentów wystąpiły ARIA- E, w tym objawowe u 2,1% z nich [81]. W 2024 roku, po doborze dawki i uzyskaniu obiecujących dowodów wskazujących na potencjalną skuteczność leku, rozpoczęto badanie kliniczne fazy 2 aby ocenić jego wpływ na spowalnianie spadku funkcji poznawczych i funkcjonalnych w większej kohorcie pacjentów z wczesnym stadium choroby Alzheimera (ALTITUDE- AD, NCT06335173) [49, 94]. Porównuje ono dawki 35 mg/kg miesięcznie, 50 mg/kg miesięcznie (ze stopniowym zmniejszaniem dawki w celu zmniejszenia ryzyka ARIA) i placebo we wczesnej fazie choroby Alzheimera [93]. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali iADRS, oceniana po upływie 80 tygodni. Wyniki badania mają zostać opublikowane pod koniec 2026 roku [49]. Dodatkowo zaplanowano fazę OLE, w której wszyscy chętni uczestnicy mogą otrzymać sabirnetug 35 mg/kg co 4 tygodnie przez kolejne 52 tygodnie, by zebrać większą ilość danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku [95]. Badanie fazy 1 (NCT06511570)

porównujące podskórne i dożylne podanie sabirnetugu wśród zdrowych ochotników zostało ukończone we wrześniu 2024 r. [49]. Cotygodniowe podawanie leku podskórnie było dobrze tolerowane, a uzyskane poziomy ekspozycji ogólnoustrojowej uzasadniają dalszy rozwój kliniczny [96].

Liczne dowody wskazują, że najbardziej patogenne formy Aβ w chorobie Alzheimera to rozpuszczalne toksyczne oligomery, a nie nierozpuszczalne włókna i monomery. Dotychczasowe wyniki kliniczne wskazują, że nieselektywne przeciwciała wiążące monomery, oligomery i blaszki Aβ nie zapewniają odpowiednich korzyści terapeutycznych. Częściowo selektywne przeciwciała wiążące oligomery Aβ i blaszki wykazały większą skuteczność, ale wiążą się z ograniczającymi dawkę zdarzeniami niepożądanymi (ARIA). Może to sugerować, że przeciwciała zdolne do selektywnej neutralizacji toksycznych rozpuszczalnych oligomerów mogą osiągnąć lepszą skuteczność i bezpieczeństwo, na co wskazują również opisane wyżej doświadczenia związane z sabirnetugiem [97]. W związku z tym zaprojektowano PMN310- humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które rozpoznaje specyficzny trójwymiarowy epitop charakterystyczny dla nieprawidłowo sfałdowanego Aβ obecnego w oligomerach Aβ. Po przeprowadzeniu badania fazy 1a (NCT06105528, PRECISED- AD) wśród zdrowych ochotników, rozpoczęto randomizowane kontrolowane badanie placebo fazy 1b, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki, farmakodynamiki i wstępnej skuteczności wielokrotnych dożylnych infuzji PMN310 (w jednej z trzech dawek: 350 mg, 700 mg, 1400 mg) u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera. Zakończenie badania planowane jest na koniec 2026 roku. Jest to pierwsze badanie oceniające wpływ przeciwciała monoklonalnego selektywnie skierowanego przeciwko oligomerom Aβ na biomarkery związane z patologią choroby Alzheimera oraz wyniki kliniczne [49, 98].

PRX012 to nowe, humanizowane, eksperymentalne przeciwciało monoklonalne IgG1κ, przeznaczone do podawania podskórnego, które działa na N- koniec Aβ i wiąże się z wysokim powinowactwem i awidnością z zagregowanymi formami Aβ, w tym protofibrylami i blaszkami. Lek jest oceniany w programie klinicznym fazy 1 ASCENT u uczestników z wczesną postacią choroby Alzheimera [99]. Obejmuje on badania ASCENT- 1: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie z pojedynczą dawką rosnącą; ASCENT- 2: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane sześciomiesięczne badanie placebo z wielokrotną dawką oraz ASCENT-3: dwunastomiesięczne badanie OLE. Celem programu jest określenie bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności i farmakokinetyki PRX012. W badaniach ASCENT- 2 i ASCENT- 3 oceniano również farmakodynamikę PRX012, w tym odkładanie się blaszek amyloidowych mierzone za PET u uczestników

z wczesną objawową chorobą Alzheimera. Opublikowane dotychczas wyniki wykazały, że PRX012 charakteryzuje się stabilną farmakokinetyką, niskim mianem przeciwciał anty- lekowych oraz minimalnymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia. Lek wykazywał redukcję złogów amyloidowych zależną od dawki i czasu. Przy najwyższej dawce obserwowano istotną redukcję amyloidu w badaniach PET. Jednocześnie odnotowano jednak wyższy wskaźnik ARIA- E w porównaniu z zatwierdzonymi przeciwciałami anty- Aβ, co może ograniczać stosowanie PRX012 u niektórych pacjentów. W przypadku wystąpienia ARIA- E charakterystyka zdarzeń była podobna do tej obserwowanej przy innych terapiach anty- Aβ. Producent planuje dalszy rozwój leku, w tym również jego wersji przedklinicznej PRX012 ukierunkowanej na receptor TfR, co mogłoby pozwolić na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ARIA i szybszą redukcję złogów amyloidowych [100].

4.7. Podsumowanie roli przeciwciał anty- amyloidowych w terapii choroby Alzheimera

Długa, iteracyjna optymalizacja terapii ukierunkowanych na Aβ doprowadziła nie tylko do opracowania leków zatwierdzonych przez FDA, ale także stworzyła ramy dla przyspieszonego rozwoju nowych terapii choroby Alzheimera. Na drodze do tego przełomu potrzeba było dziesięcioleci doświadczeń, obejmujących zarówno niepowodzenia, jak i stopniowe częściowe sukcesy. W badaniach klinicznych testowano różne strategie biernej immunizacji przeciw Aβ, odnosząc stopniowo coraz większe sukcesy. Obejmowały one stosowanie wielu przeciwciał ukierunkowanych na różne epitopy Aβ, zarówno N- końcowe, jak i środkowe, o różnym powinowactwie do małych i dużych agregatów, m.in. bapineuzumab, solanezumab, krenezumab, gantenerumab, adukanumab, lekanemab i donanemab. Niepowodzenia w osiąganiu pierwszorzędowych punktów końcowych wynikały nie tylko z nieoptymalnych epitopów czy strategii ukierunkowanych, ale także z kombinacji różnych czynników: zbyt późnego rozpoczęcia leczenia w przebiegu choroby, suboptymalnej selekcji pacjentów (opartej na klinicznych punktach końcowych zamiast na biomarkerach), heterogeniczności populacji oraz nieuwzględnienia zaawansowanego statusu tau jako niezależnego czynnika progresji choroby. Ponadto, niewystarczający klirens Aβ- brak osiągnięcia progu wymaganej korzyści klinicznej- oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania badań mogły dodatkowo ograniczać skuteczność kliniczną terapii anty- Aβ [101].

Spośród przeciwciał monoklonalnych drugiej generacji, lekanemab okazuje się szczególnie skuteczny w eliminowaniu protofibryli Aβ, zwłaszcza ich rozpuszczalnych

form oraz oligomerów. W porównaniu z adukanumabem, lekanemab wiąże małe protofibryle ze 100- krotnie większym powinowactwem, a duże protofibryle z 25-krotnie większym powinowactwem, przy niższym powinowactwie wiązania z monomeram. Adukanumab wykazuje bardzo słabe wiązanie z małymi oligomerami, natomiast gantenerumab wiąże je istotnie, ale jest mniej selektywny i wiąże monomery z większym powinowactwem. Oba te przeciwciała mają najwyższą preferencję dla nierozpuszczalnych fibryli Aβ, a najmniejsze powinowactwo do form rozpuszczalnych. Z kolei donanemab nie wiąże rozpuszczalnych form Aβ i działa selektywnie na nierozpuszczalne blaszki amyloidowe [44].

W ujęciu zbiorczym, te leki pokazują zarówno potencjał, jak i ograniczenia terapii ukierunkowanej na amyloid. Lekanemab i donanemab wykazały trwałe spowolnienie postępu choroby przy jednoczesnej poprawie wskaźników biomarkerowych. Z kolei negatywne wyniki funkcji poznawczych po leczeniu gantenerumabem, pomimo istotnego usunięcia amyloidu, podkreślają, że mechanizmy następcze, takie jak patologia tau, stan zapalny czy utrata synaps, są kluczowe dla uzyskania korzyści klinicznych. Projekt badania, w tym zastosowanie biomarkerów oraz wybór czułych, złożonych punktów końcowych (np. iADRS), wydaje się wpływać na wielkość obserwowanego efektu. Ryzyko wystąpienia ARIA pozostaje istotnym problemem bezpieczeństwa, wymagającym monitorowania za pomocą MRI i uwzględnienia genotypu APOE [43].

Oprócz już zatwierdzonych oraz dobrze scharakteryzowanych w badaniach klinicznych przeciwciał, które ostatecznie nie zostały szeroko wdrożone do praktyki klinicznej, szereg przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko Aβ pozostaje w trakcie badań na różnych etapach rozwoju, odzwierciedlając intensywny rozwój nowych strategii terapeutycznych w chorobie Alzheimera. W tym kontekście remternetug, jako zmodyfikowana, potencjalnie ulepszona wersja donanemabu stanowi obiecujący kierunek dalszego rozwoju terapii anty- amyloidowych. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na korzystny profil działania, niezbędne są dalsze badania kliniczne fazy 3, które pozwolą jednoznacznie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii oraz określić jej miejsce w leczeniu omawianego schorzenia [80]. Powstająca klasa przeciwciał bispecyficznych, których przedstawicielem jest obecnie trontinemab, stanowi znaczący postęp w immunoterapii choroby Alzheimera, dzięki przezwyciężeniu ograniczeń związanych z niską penetracją przeciwciał monoklonalnych do mózgu. Dodatkowo mogą one oferować potencjalne korzyści ekonomiczne, wynikające z możliwości stosowania niższych dawek oraz bardziej efektywnego usuwania blaszek amyloidowych, co może umożliwiać szybsze przejście do fazy leczenia podtrzymującego i skrócenie czasu terapii. Jednocześnie wykazują one nieco szybszy

klirens z krwi w porównaniu z konwencjonalnymi przeciwciałami monoklonalnymi, co może wiązać się z koniecznością częstszego dawkowania. Na farmakokinetykę tych leków może również wpływać odpowiedź immunologiczna prowadząca do powstawania przeciwciał przeciwlekowych, w tym przeciwciał neutralizujących. Zjawisko to obserwowano w badaniach przedklinicznych, a obecnie jest ono analizowane w prowadzonych badaniach klinicznych. Co istotne, dane przedkliniczne wskazują również, że mimo krótszego okresu półtrwania we krwi, przeciwciała bispecyficzne mogą dłużej utrzymywać się w mózgu. Niższe stężenia ogólnoustrojowe mogą być przy tym korzystne, ponieważ część działań niepożądanych wydaje się być związana raczej z wysoką ekspozycją obwodową niż z działaniem w miejscu docelowym. Należy jednak podkreślić, że produkcja przeciwciał bispecyficznych jest bardziej złożona technologicznie, co może częściowo ograniczać potencjalne korzyści ekonomiczne wynikające z ich stosowania [88]. Obiecującym kandydatem w leczeniu choroby Alzheimera, zwłaszcza w świetle dotychczasowych korzystnych danych dotyczących bezpieczeństwa, wydaje się również przeciwciało SHR- 1707. Wyróżnia się ono wielokierunkowym mechanizmem działania- wiąże się zarówno z fibrylami, jak i monomerami Aβ oraz hamuje tworzenie blaszek amyloidowych, jednocześnie promując fagocytozę Aβ przez mikroglej [91, 92]. Sabirnetug (ACU- 193), w odróżnieniu od innych przeciwciał anty- Aβ, to pierwszy immunoterapeutyk selektywny wobec oligomerów, co stwarza obiecujące perspektywy na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ARIA [81]. Podobne nadzieje na zwiększoną skuteczność przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych stwarza PMN310- przeciwciało również zdolne do selektywnej neutralizacji toksycznych oligomerów [97]. Planowany jest też dalszy rozwój PRX012, wiążącego się z protofibrylami i blaszkami amyloidu [99]. Postęp w opracowywaniu nowych terapii anty- amyloidowych wskazuje na potencjał poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia choroby Alzheimera, jednak pełną ocenę ich wartości klinicznej umożliwią dopiero dalsze badania. Szeroki wachlarz rozwijanych strategii terapeutycznych, jak i ich różnorodność sugeruje, że przynajmniej część z nich może przełożyć się na istotne korzyści kliniczne i znaleźć zastosowanie w przyszłej praktyce terapeutycznej.

Chociaż usunięcie amyloidu z mózgu prowadzi do znacznego spowolnienia postępu choroby, istotnym i dobrze znanym w praktyce klinicznej problemem pozostają ARIA. Na ryzyko wystąpienia ARIA u uczestników leczonych terapiami ukierunkowanymi na amyloid wpływa kilka czynników wyjściowych. Szczególnie istotnym z nich jest status APOE ε4- nosiciele tego allelu są bardziej narażeni na ARIA, zwłaszcza w przypadku homozygot. Ryzyko jest również zwiększone, gdy wyjściowe obrazowanie metodą MRI wykazuje większą liczbę mikrokrwawień

i obecność powierzchownej syderozy korowej- uznanych markerów angiopatii amyloidowej mózgu. Na podstawie danych historycznych, wystąpienie ARIA- E jest bardziej prawdopodobne na wcześniejszym etapie leczenia, przy czym prawie 90% przypadków występuje w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Dlatego czas i dawkowanie początkowych wlewów są ważnymi czynnikami w redukcji ARIA- E [74]. Dodatkowo czynnikami ryzyka ARIA- H są wiek, stosowanie leków przeciwzakrzepowych oraz przebyte udary mózgu. Czynniki ryzyka ARIA wpływają na kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach, decydując o tym, którzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia terapiami anty- amyloidowymi. W niektórych ośrodkach oznacza to, że znaczna część osób z chorobą Alzheimera jest wykluczana z takich terapii. Dlatego przed jej rozpoczęciem należy dokładnie ocenić czynniki ryzyka ARIA i, w miarę możliwości, je zminimalizować. Ponieważ wielu pacjentów posiada już kilka z tych czynników ryzyka, selekcja do terapii anty- amyloidowej powinna być szczególnie staranna, a pacjenci muszą być świadomi potencjalnego ryzyka oraz niekiedy- ograniczonego zakresu korzyści. Ponieważ wciąż nie są w pełni poznane skutki długoterminowego stosowania terapii anty- amyloidowej ani ryzyko kumulacyjne wystąpienia ARIA, niezbędne jest uważne monitorowanie pacjentów oraz kontynuacja badań w celu dokładnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności tych nowych terapii. Dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak długoterminowe skutki leczenia, płeć, rasa i pochodzenie etniczne czy dodatkowe czynniki naczyniowe, wymagają dalszych badań w kontekście stosowania anty- amyloidowych przeciwciał monoklonalnych [102].

Terapie monoklonalnymi przeciwciałami ukierunkowanymi na Aβ wiążą się ze znacznymi kosztami leczenia, które obejmują zarówno cenę samego leku, jak i dodatkowe kwoty związane z monitorowaniem (np. badania MRI lub PET w celu wykrywania i kontroli ARIA). Pierwotna cena adukanumabu wynosiła około 56 000 USD rocznie, jednak w praktyce została obniżona do około 28 200 USD [103]. Dla donanemabu koszt terapii szacowany jest na około 28 000 USD rocznie [104], natomiast dla lekanemabu- około 26 500 USD rocznie [105]. Istotne nakłady finansowe, jak i niejednoznaczne decyzje regulacyjne oraz ostrożne stanowiska agencji oceniających technologie medyczne w Europie, mogą więc istotnie ograniczać zastosowanie tych leków w praktyce klinicznej.

Kolejnym z wyzwań stojących przed terapiami ukierunkowanymi na amyloid jest fakt, że pomimo skutecznego zmniejszenia ilości płytek amyloidowych, obserwowane korzyści kliniczne są umiarkowane. W badaniach klinicznych lekanemab i donanemab wykazały spowolnienie postępu zaburzeń poznawczych, choć bezwzględne zmiany w wynikach testów poznawczych pozostają stosunkowo skromne. Taki efekt

wskazuje, że samo usunięcie blaszek amyloidowych może nie wystarczać do zatrzymania postępu choroby. Wiadomo bowiem, że patogeneza choroby Alzheimera jest złożona i wieloczynnikowa- oprócz Aβ istotną rolę odgrywają tau, neurozapalenie, utrata synaps oraz inne procesy molekularne. Dlatego coraz większe zainteresowanie budzą terapie wielokierunkowe, które jednocześnie oddziałują na różne szlaki patogenetyczne, zwiększając potencjał znaczącej modyfikacji przebiegu choroby [43].

4.8. Inhibitory oraz modulatory β- i γ- sekretazy

Biorąc pod uwagę, że Aβ jest wytwarzany przez sekwencyjne rozszczepianie APP przez β- i γ- sekretazy, enzymy te stały się atrakcyjnymi celami terapeutycznymi. Jednak pomimo silnej skuteczności przedklinicznej, badania kliniczne inhibitorów sekretazy wielokrotnie kończyły się niepowodzeniem. W szczególności β- sekretaza, czyli enzym rozszczepiający białko prekursorowe amyloidu w miejscu β (*ang. β- site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1* BACE1), która jest najdokładniej zbadaną strategią leczenia małych cząsteczek, konsekwentnie zawodziła w badaniach klinicznych nad chorobą Alzheimera [106]. Spośród testowanych środków lanabecestat (AZD3293) i verubecestat (MK- 8931) wykazały obiecujące wyniki na wczesnych etapach badań, jednak w późniejszych fazach były one powiązane z problemami ze skutecznością, a także z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi [107]. Łącznie doświadczenia z inhibitorami BACE1 pokazują, jak trudne jest długotrwałe hamowanie tego enzymu, pełniącego również istotne funkcje fizjologiczne poza przetwarzaniem APP, m.in. w mielinizacji i funkcjonowaniu synaps. Długotrwała blokada prowadziła do działań niepożądanych wynikających z zakłócenia tych mechanizmów. W efekcie większość programów terapeutycznych opartych na inhibitorach BACE1 zakończyła się niepowodzeniem z powodu toksyczności i braku istotnych korzyści klinicznych. Choć małe cząsteczki BACE1 przyczyniły się więc do rozwoju terapii objawowej, żadna z tych strategii nie udowodniła dotąd skuteczności w modyfikowaniu przebiegu choroby Alzheimera [106]. Inhibitory γ- sekretazy (*ang. γ- secretase inhibitors* GSI) były szeroko badane jako potencjalne podejścia terapeutyczne w chorobie Alzheimera ze względu na ich zdolność do hamowania produkcji Aβ. Jednak istniejące GSI [108], jak semagacestat (LY450139; rozwój przerwany na etapie badań fazy 3 ze względu na brak korzyści klinicznych oraz działania niepożądanymi, takie jak rak skóry i objawy żołądkowo-jelitowe [[106]), działają nieselektywnie, hamując przetwarzanie innych białek, w tym szlaku sygnałowego Notch, co powoduje poważne skutki uboczne [108]. W związku z tym naukowcy próbowali opracować znacznie bardziej specyficzny inhibitor γ- sekretazy, zakłócający tylko produkcję

Aβ. Przykładem jest awagacestat (BMS- 708163)- arylosulfonamidowy inhibitor γ-sekretazy o wysokiej selektywności wobec APP w porównaniu ze szlakiem Notch. Pomimo obiecujących wyników w badaniach przedklinicznych, jego rozwój został jednak przerwany w badaniach fazy 2 z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i skóry [108].

Modulatory γ- sekretazy (*ang. γ- secretase modulators* GSM) z kolei zmniejszają produkcję Aβ, jednocześnie zachowując aktywność szlaku sygnałowego Notch, co pozwala ograniczyć niepożądane skutki uboczne związane z jego zahamowaniem. Testowano takie substancje jak CHF5074 i tarenflurbil, które miały selektywnie modulować aktywność enzymu, redukując produkcję toksycznego Aβ42 bez wpływu na przetwarzanie sygnału Notch [107]. W badaniu fazy 2 podczas leczenia tarenflurbilem zaobserwowano zależny od dawki wpływ na wyniki z zakresu codziennych czynności i ogólnej sprawności u pacjentów z łagodną postacią choroby Alzheimera [109]. W badaniu fazy 3 lek nie wykazał jednak poprawy klinicznej i jego rozwój został przerwany [110]. CHF5074 (CSP- 1103), działający również jako modulator mikrogleju, był oceniany w badaniu fazy 2a u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Preparat był dobrze tolerowany oraz wykazywał wpływ na biomarkery neurozapalenia i metabolizm Aβ, lecz nie wykazał jednoznacznej poprawy klinicznej. Na tej podstawie nie kontynuowano jego rozwoju w dalszych, większych badaniach klinicznych [111].

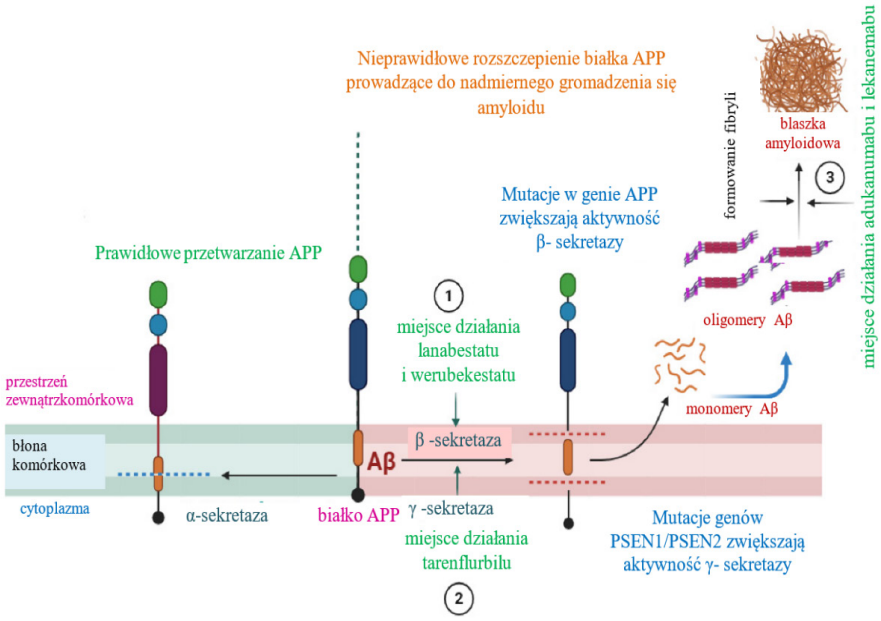
Niepowodzenie zarówno inhibitorów BACE1, jak i γ- sekretazy w badaniach klinicznych podkreśla złożony charakter patologii choroby Alzheimera oraz wyzwania związane z modulacją produkcji Aβ. Jednym z głównych problemów jest wspomniana toksyczność pozadocelowa, wynikająca z faktu, że oba enzymy mają liczne substraty i pełnią istotne funkcje w różnych procesach komórkowych. Ograniczona swoistość tych terapii może prowadzić do skutków ubocznych związanych z ich mechanizmem działania, które mogą przeważać nad potencjalnymi korzyściami. Wyniki te wskazują na potrzebę lepszego zrozumienia patogenezy choroby oraz identyfikacji bardziej precyzyjnych celów terapeutycznych. W tym kontekście strategie wielokierunkowe, w tym terapie skojarzone, mogą umożliwić jednoczesne oddziaływanie na różne mechanizmy chorobowe i potencjalnie przynieść większe korzyści kliniczne niż podejścia jednokierunkowe [107].

Alternatywną strategią okazują się być GSM takie jak RO7269162, która zmieniają preferencje rozszczepienia APP, a nie całkowicie hamują aktywność enzymatyczną. RO7269162 jest uważany za jednego z najbardziej zaawansowanych kandydatów GSM w fazie rozwoju [106]. Uważa się, że związek ten, poprzez wspomnianą modulację aktywności γ- sekretazy, zmniejsza produkcję toksycznych

peptydów Aβ zaangażowanych w tworzenie blaszek amyloidowych. W badaniu fazy 1 (NCT06733298) oceniano farmakokinetykę, wchłanianie, metabolizm i wydalanie RO7269162 u zdrowych mężczyzn. Trwające badanie fazy 2a GABriella (NCT06402838)- randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, z zastosowaniem wielu dawek, ma na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji leku oraz jego wpływu na biomarkery, w tym zmiany w obciążeniu amyloidem (obrazowanie PET) i biomarkery płynu mózgowo- rdzeniowego i osocza, u uczestników zagrożonych chorobą Alzheimera lub znajdujących się w fazie prodromalnej. Zakończenie badania planowane jest na październik 2026 r. [49, 106].

Na rycinie (*Rycina 6.*) poniżej przedstawiono proces przetwarzania APP oraz miejsca działania różnych leków ukierunkowanych na enzymy β- sekretazy i γ- sekretazy, które wpływają na powstawanie patologicznych form Aβ związanych z chorobą Alzheimera [107]

.



Rycina 6. Proces przetwarzania APP oraz miejsca działania różnych leków ukierunkowanych na enzymy β- sekretazy i γ- sekretazy [107]

4.9. Inhibitory agregacji Aβ

Oprócz przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów enzymatycznych, rozwijane są także małe cząsteczki modulujące agregację Aβ, takie jak ALZ- 801

(waliltramiprosat) czy octan kontraloidu (PRI- 002, RD2) [21, 106]. Taka strategia terapeutyczna jest nowym rozwiązaniem i różni się od mechanizmu działania innych testowanych obecnie leków przeciwamyloidowych, których celem jest głównie zwiększenie szybkości degradacji różnych form Aβ [49].

ALZ- 801 (waliltramiprosat) to doustny prolek tramiprosatu, który hamuje tworzenie oligomerów Aβ42 poprzez stabilizację monomerów rozpuszczalnych. Jest on opracowywany jako lek dla nosicieli allelu APOE ε4. W badaniu fazy 2 (NCT04693520) u nosicieli APOE ε4 z wczesną postacią choroby Alzheimera oceniono jego wpływ na poziom biomarkerów płynowych i obrazowych oraz wyniki badań funkcji poznawczych [112]. Lek znacząco obniżył poziom p- tau181 w osoczu (- 31%), spowolnił atrofię hipokampu i ustabilizował funkcjonowanie pamięci, bez oznak ARIA lub obrzęku naczyniowego, co potwierdza jego potencjał modyfikujący przebieg choroby. Niedawno zakończyło się kluczowe badanie 3 fazy (NCT04770220, APOLLOE4) z udziałem 325 homozygot APOE ε4 we wczesnej fazie choroby Alzheimera, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALZ- 801 w tej grupie pacjentów [49, 106, 112]. Głównym punktem końcowym była zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali ADAS- Cog- 13, natomiast drugorzędowe punkty końcowe objęły wyniki w skali CDR- SB oraz *Amsterdam- Instrumental Activities of Daily Living* (Amsterdam IADL- Q). Uwzględniono również objętość hipokampu oraz poziomy biomarkerów płynów ustrojowych [112]. W całej badanej populacji badanie APOLLOE4 nie osiągnęło głównego punktu końcowego, jakim było spowolnienie pogorszenia funkcji poznawczych ocenianego za pomocą skali ADAS- Cog- 13. Wcześniej zaplanowana analiza przeprowadzona wśród pacjentów w stadium MCI choroby Alzheimera (najwcześniejsze stadium objawowe) wykazała nominalnie istotne statystycznie korzyści poznawcze mierzone za pomocą skali ADAS- Cog- 13 oraz istotne klinicznie efekty funkcjonalne mierzone za pomocą skali CDR- SB i skali oceny niepełnosprawności w demencji (*ang. disability assessment for dementia* DAD). W badaniach MRI nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu pochodzenia naczyniowego ani mikrokrwotoków klasyfikowanych jako ARIA. Analiza wskaźników objętościowych mózgu wykazała spowolnienie atrofii w wielu regionach mózgu, co może wskazywać na potencjalny efekt neuroprotekcyjny waliltramiprosatu. APOLLOE4 było największym jak dotąd badaniem kliniczne przeprowadzone wśród osób z objawami choroby, będących homozygotami pod względem allelu APOE ε4, które pilnie potrzebują dodatkowych możliwości leczenia. Podejście oparte na medycynie precyzyjnej ma więc kluczowe znaczenie dla zaspokojenia potrzeb pacjentów z chorobą Alzheimera posiadających wspomniany genotyp [113].

Octan kontraloidu (PRI- 002, RD2) to przeznaczony do stosowania doustnego związek opracowany w celu bezpośredniego rozkładania toksycznych oligomerów Aβ na nieszkodliwe monomery, co potencjalnie może zmniejszać ich neurotoksyczność i chronić funkcje synaptyczne [114, 115]. W randomizowanym badaniu fazy 1b (NCT04711486) oceniono bezpieczeństwo leku u pacjentów z MCI lub łagodną demencją spowodowaną choroba Alzheimera. Badany lek był dobrze tolerowany, nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Badania MRI nie wykazały też obecności ARIA ani innych istotnych zmian w mózgu. Nie zaobserwowano jednak istotnych zmian w poziomie A β ani białka tau w płynie mózgowo- rdzeniowym. Pacjenci otrzymujący PRI- 002 uzyskali natomiast istotnie lepsze wyniki w teści pamięci słownej CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) w 56 dniu badania w porównaniu z placebo [49, 115]. Obecnie prowadzone jest badanie fazy 2 (NCT06182085) mające na celu dalszą ocenę bezpieczeństwa i skuteczności PRI- 002 w tej samej grupie pacjentów [49].

4.10. Inne potencjalne terapie anty- amyloidowe

Nową grupę rozwijanych obecnie leków stanowią również modulatory allosteryczne działające na poziomie synaps i wpływające na sygnalizację Aβ. ALX- 001 (BMS- 984923) to pierwszy w swojej klasie doustny, ukierunkowany na synapsy cichy modulator allosteryczny receptora mGluR5. W przeciwieństwie do konwencjonalnych terapii anty- amyloidowych, które bezpośrednio wiążą agregaty Aβ, ALX-001 blokuje sygnalizację między oligomerami Aβ a receptorem mGluR5 w synapsach, chroniąc w ten sposób funkcję synaptyczną i zapobiegając jej dysfunkcji oraz utracie. Takie pośrednie podejście ma na celu uniknięcie ryzyka związanego z bezpośrednim wiązaniem amyloidu, potencjalnie oferując lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w formie doustnej terapii. Badania fazy 1 (m.in. NCT04805983) wykazały korzystny profil bezpieczeństwa oraz zaangażowanie w cel molekularny, a obecnie przygotowywany jest program badań fazy 2. Wstępne dane z fazy 1b (NCT05804383) przedstawione na konferencji *Alzheimer's Disease & Parkinson's Disease International Conference 2024* wskazały, że ALX- 001 był dobrze tolerowany i nie wywoływał klinicznie istotnych działań niepożądanych w zakresie funkcji poznawczych lub psychiatrycznych [49, 106].

Opracowywaną strategię terapeutyczną są także szczepienia anty- amyloidowe. Mają one na celu pobudzenie układu odpornościowego do wywołania odpowiedzi immunologicznej przeciwko Aβ, poprzez podanie fragmentów Aβ lub białek w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej. Chociaż początkowe badania kliniczne

dotyczące metod szczepień napotykały trudności związane z działaniami niepożądanymi, obecne badania koncentrują się na udoskonalaniu technik oraz poszukiwaniu bezpieczniejszych i skuteczniejszych strategii immunoterapeutycznych i szczepień w leczeniu choroby Alzheimera [21]. Pierwszy taki preparat- AN-1792, mimo że nie ukończył 2 fazy badań klinicznych, stał się inspiracją dla drugiej generacji szczepionek peptydowych Aβ. Kilka takich szczepionek weszło następnie w fazę badań klinicznych, spośród których za obiecujące opcje można uznać m.in. CAD- 106, ACI- 24, ABvac40 i UB- 311 [116].

Niedawno pojawiły się także podejścia oparte na kwasach nukleinowych (szczepionki DNA i mRNA), które w badaniach przedklinicznych wykazują potencjał w indukcji odpowiedzi immunologicznej przeciw beta- amyloidowi. Szczepionki DNA, określane jako szczepionki trzeciej generacji, oferują m.in. bezpieczeństwo, opłacalność oraz zdolność do podtrzymywania ekspresji antygenu bez konieczności stosowania egzogennych adiuwantów [106].

Alternatywną opcją mogłaby okazać się immunoterapia komórkowa- rozwijany jest preparat ALZN002, czyli autologiczny, modyfikowany lek na bazie komórek dendrytycznych, w którym komórki pacjenta są uwrażliwiane zmutowanym antygenem amyloidu i wstrzykiwane pacjentowi. Komórki te aktywują limfocyty T i wspomagają usuwanie krążących blaszek amyloidowych. Lek znajduje się w fazie 1/2a badań klinicznych (NCT05834296) [21].

Terapie genowe w chorobie Alzheimera są badane jako nowatorskie podejście, które może modulować patologię amyloidu β oraz wspierać funkcje neuronalne poprzez modyfikację ekspresji genów związanych z neuroprotekcją, metabolizmem amyloidu i neuroplastycznością w modelach przedklinicznych [21].

5. Podsumowanie

Rozwój terapii ukierunkowanych na Aβ zapoczątkował erę leczenia modyfikującego przebieg choroby Alzheimera. Istotnym wydarzeniem było zatwierdzenie przez FDA adukanumabu- pierwszego przeciwciała antyamyloidowego. Chociaż lek ten nie jest obecnie wykorzystywany w praktyce klinicznej, odegrał kluczową rolę jako prekursor kolejnych terapii z tej grupy. Lekanemab i donanemab dostarczyły następnie przekonujących dowodów klinicznych na spowolnienie progresji choroby u pacjentów we wczesnych stadiach, potwierdzając skuteczność strategii terapeutycznej ukierunkowanej na Aβ. Jednocześnie intensywnie rozwijane są kolejne przeciwciała monoklonalne, takie jak remternetug, trotinemab- przedstawiciel klasy przeciwciał bispecyficznych, sabirnetug, SHR-1707, PMN310 czy PRX012, których celem

jest zwiększenie skuteczności usuwania złogów Aβ, poprawa penetracji przez barierę krew- mózg oraz ograniczenie działań niepożądanych, przede wszystkim ARIA. Równolegle prowadzone są badania nad innymi strategiami terapeutycznymi obejmującymi modulację aktywności β- i γ- sekretazy, hamowanie agregacji Aβ, immunoterapie aktywne, podejścia oparte na kwasach nukleinowych czy terapie genowe. Chociaż dotychczasowe wyniki są obiecujące, pełna ocena działania i bezpieczeństwa tych metod wymaga dalszych badań. W przyszłości skuteczna modyfikacja przebiegu choroby Alzheimera będzie prawdopodobnie wymagała kompleksowego podejścia, łączącego terapie ukierunkowane na Aβ z oddziaływaniem na inne mechanizmy patogenetyczne, w tym patologię białka tau i procesy neurozapalne.

Referencje

[1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. European Journal of Neurology: Eur J Neurol. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439

[2] Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. Frontiers in Medicine: Front Med (Lausanne). 2024;11:1474043. doi:10.3389/fmed.2024.1474043

[3] Frisoni GB, Hansson O, Nichols E, et al. New landscape of the diagnosis of Alzheimer's disease. Lancet. 2025;406(10510):1389-1407. doi:10.1016/S0140-6736(25)01294-2

[4] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2024;20(8):5143-5169. doi:10.1002/alz.13859

[5] International Working Group publishes revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Alzheimer Europe. Opublikowano: 01.11.2024. https://www.alzheimer-europe.org/news/international-working-group-publishes-revised-diagnostic-criteria-alzheimers-disease?language_content_entity=en Alzheimer Europe. Dostęp: 26.03.2026.

[6] Scarano N, Musumeci F, Casini B, et al. Alzheimer's Disease Etiology Hypotheses and Therapeutic Strategies: A Perspective. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2025;26(14):6980. doi:10.3390/ijms26146980

[7] Alzheimer Europe. New Alzheimer Europe report projects 64% increase in dementia across Europe by 2050. Alzheimer Europe. Opublikowano: 28.01.2026. https://www.alzheimer-europe.org/news/new-alzheimer-europe-report-projects-64-increase-dementia-across-europe-2050?language_content_entity=en. Dostęp: 26.03.2026.

[8] Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. Neurology and Therapy: Neurol Ther. 2022;11(2):525-551. doi:10.1007/s40120-022-00335-x

[9] Potkin SG. The ABC of Alzheimer's disease: ADL and improving day-to-day functioning of patients. International Psychogeriatrics: Int Psychogeriatr. 2002;14 Suppl 1:7-26. doi:10.1017/s1041610203008640

[10] Cavaco MA, Jang SR, Olsen C, Bodnar C, Ferko N. Global Societal Burden of Alzheimer's Disease by Severity: a Targeted Literature Review. Neurology and Therapy: Neurol Ther. 2025;14(5):1797-1826. doi:10.1007/s40120-025-00815-w

[11] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2016;388(10043):505-517. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1

[12] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4

[13] 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: Lancet Neurol. 2018;17(5):434-444. doi:10.1016/S1474-4422(18)30053-X

[14] 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. The Journal of the American Medical Association Neurology: JAMA Neurol. 2019;76(5):542-551. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4693

[15] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. Journal of Biomedical Science:J Biomed Sci. 2019;26(1):33. doi:10.1186/s12929-019-0524-y

[16] Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Signal Transduction and Targeted Therapy: Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):211. doi:10.1038/s41392-024-01911-3

[17] Topalis V, Voros C, Ziaka M. Targeting Inflammation in Alzheimer's Disease: Insights Into Pathophysiology and Therapeutic Avenues-A Comprehensive Review. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology: J Geriatr Psychiatry Neurol. 2026;39(2):115-144. doi:10.1177/08919887251361578

[18] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. European Journal of Neurology: Eur J Neurol. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439

[19] Zhang F, Zhong RJ, Cheng C, Li S, Le WD. New therapeutics beyond amyloid-β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. Acta Pharmacologica Sinica: Acta Pharmacol Sin. 2021;42(9):1382-1389. doi:10.1038/s41401-020-00565-5

[20] Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2022;24(1):107. doi:10.3390/ijms24010107

[21] Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. Ageing Research Reviews: Ageing Res Rev. 2024;101:102481. doi:10.1016/j.arr.2024.102481

[22] Jha SK, Jha NK, Kumar D, et al. Stress-Induced Synaptic Dysfunction and Neurotransmitter Release in Alzheimer's Disease: Can Neurotransmitters and Neuromodulators be Potential Therapeutic Targets?. Journal of Alzheimer's Disease: J Alzheimers Dis. 2017;57(4):1017-1039. doi:10.3233/JAD-160623

[23] Sciaccaluga M, Megaro A, Bellomo G, Ruffolo G, Romoli M, Palma E, Costa C. An Unbalanced Synaptic Transmission: Cause or Consequence of the Amyloid Oligomers Neurotoxicity? International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2021;22(11):5991. doi:10.3390/ijms22115991

[24] Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018;141(7):1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132

[25] Gautam D, Naik UP, Naik MU, Yadav SK, Chaurasia RN, Dash D. Glutamate Receptor Dysregulation and Platelet Glutamate Dynamics in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights into Current Medications. Biomolecules. 2023;13(11):1609. Published 2023 Nov 3. doi:10.3390/biom13111609

[26] Baig A, Tanveer J, Rubeen R, Shakoor S, Khan K, Fatima-Shad K. Glutamate signaling and NMDA receptor dynamics in healthy aging and Alzheimer's disease. W: Fatima-Shad K, Heinbockel T, red. Two Sides of the Same Coin – Neurotransmitters in Health and Disease. IntechOpen; 2025. doi:10.5772/intechopen.1011417

[27] Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer's disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. Journal of Controlled Release: J Control Release. 2024;367:402-424. doi:10.1016/j.jconrel.2024.01.047

[28] Cunliffe G, Lim YT, Chae W, Jung S. Alternative pharmacological strategies for the treatment of Alzheimer's disease: Focus on neuromodulator function. Biomedicines. 2022;10(12):3064. doi:10.3390/biomedicines10123064

[29] Choroba Alzheimera. Interna- mały podręcznik. Medycyna Praktyczna. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.E.2. Dostęp: 29.03.2026.

[30] Mdawar B, Ghossoub E, Khoury R. Selective serotonin reuptake inhibitors and Alzheimer's disease. Neural Regeneration Research: Neural Regen Res. 2020;15(1):41-46. doi:10.4103/1673-5374.264445

[31] Wang H, Li S, Zhang J, Peng W, Li T, Zhang J. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors-related antidepressants in Alzheimer's disease: a meta-analysis. European Journal of Medical Research: Eur J Med Res. 2024;29(1):438. doi:10.1186/s40001-024-02006-z

[32] Baranger K, Giannoni P, Girard SD, et al. Chronic treatments with a 5-HT4 receptor agonist decrease amyloid pathology in the entorhinal cortex and learning and memory deficits in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2017;126:128-141. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.08.031

[33] Ferrero H, Solas M, Francis PT, Ramirez MJ. Serotonin 5-HT6 Receptor Antagonists in Alzheimer's Disease: Therapeutic Rationale and Current Development Status. CNS Drugs. 2017;31(1):19-32. doi:10.1007/s40263-016-0399-3

[34] Lee CH, Hung SY. Physiologic Functions and Therapeutic Applications of α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor in Brain Disorders. Pharmaceutics. 2022;15(1):31. doi:10.3390/pharmaceutics15010031

[35] Gutiérrez IL, Dello Russo C, Novellino F, et al. Noradrenaline in Alzheimer's Disease: A New Potential Therapeutic Target. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6143. doi:10.3390/ijms23116143

[36] Suzuki R, Takahashi H, Yoshida C, Hidaka M, Ogawa T, Futai E. Specific Mutations near the Amyloid Precursor Protein Cleavage Site Increase γ-Secretase Sensitivity and Modulate Amyloid-β Production. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2023;24(4):3970. doi:10.3390/ijms24043970

[37] Hernandez P, Lee G, Sjoberg M, Maccioni RB. Tau phosphorylation by cdk5 and Fyn in response to amyloid peptide Abeta (25-35): involvement of lipid rafts. Journal of Alzheimer's Disease: J Alzheimers Dis. 2009;16(1):149-156. doi:10.3233/JAD-2009-0933

[38] Fu W, Vukojevic V, Patel A, et al. Role of microglial amylin receptors in mediating beta amyloid (Aβ)-induced inflammation. Journal of Neuroinflammation: J Neuroinflammation. 2017;14(1):199. doi:10.1186/s12974-017-0972-9

[39] Cha MY, Han SH, Son SM, et al. Mitochondria-specific accumulation of amyloid β induces mitochondrial dysfunction leading to apoptotic cell death. PLoS One. 2012;7(4):e34929. doi:10.1371/journal.pone.0034929

[40] Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. Journal of Neuroscience: J Neurosci. 2007;27(11):2866-2875. doi:10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007

[41] Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS): Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(10):4012-4017. doi:10.1073/pnas.0811698106

[42] Cummings J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. Drugs. 2023;83(7):569-576. doi:10.1007/s40265-023-01858-9

[43] Zhang B, Yu X, Zhang X. The evolving landscape of amyloid-targeting therapies in Alzheimer's disease: progress and challenges. Neurological Sciences: Neurol Sci. 2026;47(3):304. doi:10.1007/s10072-026-08893-w

[44] Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. Expert Opinion on Investigational Drugs: Expert Opin Investig Drugs. 2023;32(2):89-94. doi:10.1080/13543784.2023.2178414

[45] Rafii MS, Aisen PS. Amyloid-lowering immunotherapies for Alzheimer disease: current status and future directions. Nature Reviews Neurology: Nat Rev Neurol. 2025;21(9):490-498. doi:10.1038/s41582-025-01123-5

[46] Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. Clin Interv Aging. 2022;17:797-810. doi:10.2147/CIA.S325026

[47] Chen T, O'Gorman J, Castrillo-Viguera C, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2024;20(5):3406-3415. doi:10.1002/alz.13755

[48] Silvestro S, Valeri A, Mazzon E. Aducanumab and Its Effects on Tau Pathology: Is This the Turning Point of Amyloid Hypothesis?. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2022;23(4):2011. doi:10.3390/ijms23042011

[49] ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov. Dostęp: 29.03.2026.

[50] Wojtunik-Kulesza K, Rudkowska M, Orzeł-Sajdłowska A. Aducanumab-Hope or Disappointment for Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2023;24(5):4367. doi:10.3390/ijms24054367

[51] Dhillon S. Aducanumab: First Approval. Drugs. 2021;81(12):1437-1443. doi:10.1007/s40265-021-01569-z

[52] Yuksel JM, Noviasky J, Britton S. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Summarized Data From EMERGE, ENGAGE, and PRIME Studies. The Senior Care Pharmacist: Sr Care Pharm. 2022;37(8):329-334. doi:10.4140/TCP.n.2022.329

[53] Aduhelm. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm. Dostęp: 29.03.2026.

[54] Meglio M. Biogen walks away from aducanumab to prioritize lecanemab and Alzheimer disease pipeline. NeurologyLive. Opublikowano: 31.01.2024. https://www.neurologylive.com/view/biogen-walks-away-from-aducanumab-prioritize-lecanemab-alzheimer-disease-pipeline. Dostęp: 29.03.2026.

[55] Biogen Inc. Annual Report 2023. Biogen Inc; 2024. https://investors.biogen.com/static-files/2e9fd886-9ed5-443c-b6dc-00f5e7611d9e. Dostęp: 29.03.2026.

[56] Aducanumab Discontinued as an Alzheimer's Treatment. Alzheimer's Association. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab. Dostęp: 29.03.2026.

[57] Lannfelt L, Söderberg L, Laudon H, i in. BAN2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-β species than aducanumab [plakat]. Prezentacja na: Alzheimer's Association International Conference; lipiec 2019; Los Angeles, CA, USA. https://www.bioarctic.com/sv/wp-content/uploads/sites/4/2019/07/ban2401-poster-aaic-july-2019-los-angeles-usa.pdf. Dostęp: 29.03.2026.

[58] Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8

[59] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine: N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

[60] Leqembi. Alzforum. https://www.alzforum.org/therapeutics/leqembi. Dostęp; 29.03.2026.

[61] van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, et al. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(12):e70905. doi:10.1002/alz.70905

[62] van Dyck CH, Li D, Kanekiyo M, et al. The Lecanemab Clarity AD Open-Label Extension in Early Alzheimer's Disease: Initial Findings From the 48-Month Analysis. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 7):e108905. doi:10.1002/alz70861_108905

[63] Willis BA, Penner N, Rawal S, et al. Subcutaneous (SC) lecanemab is predicted to achieve comparable efficacy and improved safety compared to lecanemab IV in early Alzheimer's disease (AD). Alzheimer's & Dementia: Alzheimer's Dement. 2023;19(S24):alz.082852. doi:10.1002/alz.082852

[64] Rafii MS, Sperling RA, Donohue MC, et al. The AHEAD 3-45 Study: Design of a prevention trial for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(4):1227-1233. doi:10.1002/alz.12748

[65] Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia (N Y): Alzheimers Dement (N Y). 2021;7(1):e12112. doi:10.1002/trc2.12112

[66] Kang C. Donanemab: First Approval. Drugs. 2024;84(10):1313-1318. doi:10.1007/s40265-024-02087-4

[67] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine: N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. N Engl J Med. 2021;384(18):1691-1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708

[68] Higgins M, Wasef V, Kwakowsky A. FDA-Approved Passive Immunization Treatments Against Aβ in Alzheimer's Disease: Where Are We Now?. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2026;27(2):883. doi:10.3390/ijms2702088

[69] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. The Journal of the American Medical Association: JAMA. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239

[70] Mintun MW, Ritchie CW, Solomon P, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: Efficacy and safety in TRAILBLAZER-ALZ 2, a phase 3 randomized clinical trial. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(Suppl 24):e082733. doi:10.1002/alz.082733.

[71] Pugh MAM. TRAILBLAZER-ALZ 3 – a deeper dive into time-to-event trials. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(S21):e070865. doi:10.1002/alz.070865

[72] Yaari R, Holdridge KC, Williamson M, et al. Donanemab in preclinical Alzheimer's disease: Screening and baseline data from TRAILBLAZER-ALZ 3. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(9):e70662. doi:10.1002/alz.70662

[73] Salloway S, Pain A, Lee E, et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(5):e70293. doi:10.1002/alz.70293

[74] Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(4):e70062. doi:10.1002/alz.70062

[75] Jeremias S. FDA approves donanemab for early Alzheimer disease. The American Journal of Managed Care. 02.07.2024. https://www.ajmc.com/view/fda-approves-donanemab-for-early-alzheimer-disease. Dostęp: 29.03.2026.

[76] Pokhrel P, Jindal A, Ahmed Q. FDA vs. EMA: evaluating donanemab and the global debate on accelerated approvals. Journal of Neurology: J Neurol. 2025;272(6):378. doi:10.1007/s00415-025-13131-y

[77] Alzheimer's Disease International. EMA recommends marketing authorization for donanemab (Kisunla). Alzheimer's Disease International News. Opublikowano: 25.07.2025. https://www.alzint.org/news-events/news/ema-recommends-marketing-authorization-for-donanemab-kisunla/. Dostęp: 29.03.2026.

[78] Alzheimer Europe. European Commission grants a marketing authorisation for anti-amyloid drug donanemab. Alzheimer Europe News. Opublikowano: 26.09.2026. https://www.alzheimer-europe.org/news/european-commission-grants-marketing-authorisation-anti-amyloid-drug-donanemab?language_content_entity=en. Dostęp: 29.03.2026.

[79] Remternetug. Alzforum. https://www.alzforum.org/therapeutics/remternetug. Dostęp: 29.03.2026.

[80] Kaur M, Misra S. REMTERNETUG: an investigational monoclonal antibody against β-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease (AD). International Journal of Current Pharmaceutical Research: Int J Curr Pharm Res. 2025;17(3):7–9. doi:10.22159/ijcpr.2025v17i3.55038.

[81] Zhao Z, Liu Y, Ruan S, Hu Y. Current Anti-Amyloid-β Therapy for Alzheimer's Disease Treatment: From Clinical Research to Nanomedicine. International Journal of Nanomedicine: Int J Nanomedicine. 2023;18:7825-7845. doi:10.2147/IJN.S444115

[82] Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. BioDrugs. 2024;38(1):5-22. doi:10.1007/s40259-023-00633-2

[83] Bachhav SS, Florian H, Boiser J, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Doses of ABBV-916, an Anti-Amyloid Antibody, in Healthy Participants. Clinical and Translational Science: Clin Transl Sci. 2026;19(1):e70419. doi:10.1111/cts.70419

[84] Masson G. AbbVie axes mid-stage Alzheimer's program amid 'evolving landscape'. Fierce Biotech. Opublikowano: 25.07.2024. https://www.fiercebiotech.com/biotech/abbvie-axes-mid-stage-alzheimers-program-amid-evolving-landscape. Dostęp: 29.03.2026.

[85] Tipton PW. Updates on pharmacological treatment for Alzheimer's disease. Neurologia i Neurochirurgia Polska: Neurol Neurochir Pol. 2024;58(2):150-160. doi:10.5603/pjnns.96286

[86] Grimm HP, Schumacher V, Schäfer M, et al. Delivery of the Brainshuttle™ amyloid-beta antibody fusion trontinemab to non-human primate brain and projected efficacious dose regimens in humans. MAbs. 2023;15(1):2261509. doi:10.1080/19420862.2023.2261509

[87] Mummery C, Villaseñor R, Niewoehner J, Barker S, Kulic L. Next wave of innovation in Alzheimer's disease therapeutics: The value of novel active transport mechanisms. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e104284. doi:10.1002/alz70859_104284

[88] Sehlin D, Hultqvist G, Michno W, et al. Bispecific brain-penetrant antibodies for treatment of Alzheimer's disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2025;12(8):100214. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100214

[89] Smith J, Mummery CJ, Cummings JL, et al. TRONTIER 1 and TRONTIER 2: Pivotal trials of trontinemab in early symptomatic Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e104294. doi:10.1002/alz70859_104294

[90] Roche. Roche presents new insights in Alzheimer's disease research across its diagnostics and pharmaceutical portfolios at AAIC. Opublikowano: 28.07.2025. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-07-28. Dostęp: 29.03.2026.

[91] Wang Q, Chen S, Wang J, Shang H, Chen X. Advancements in Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease: The Advent of Disease-Modifying Therapies (DMTs). Brain Sciences: Brain Sci. 2024;14(10):990. doi:10.3390/brainsci14100990

[92] Shi J, Xu Y, Zhao S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of SHR-1707, an anti-amyloid-β antibody, in patients with mild cognitive

impairment and mild Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e100046. doi:10.1002/alz70859_100046

[93] Panza F, Dibello V, Sardone R, et al. Successes and failures: the latest advances in the clinical development of amyloid-β-targeting monoclonal antibodies for treating Alzheimer's disease. Expert Opinion on Biological Therapy: Expert Opin Biol Ther. 2025;25(3):275-283. doi:10.1080/14712598.2025.2463963

[94] MedPath. ACU-193 (Sabirnetug): advanced drug monograph. Sabirnetug (ACU-193): A Selective Amyloid-β Oligomer Antibody for Early Alzheimer's Disease. Opublikowano: 19.05.2025. https://trial.medpath.com/drug/report/4bd7d0a958bb52ff?utm. Dostęp: 29.03.2026.

[95] Acumen Pharmaceuticals, Inc. Acumen Pharmaceuticals Announces First Participant Dosed in Phase 2 Open-Label Extension Study of Sabirnetug in People with Early Alzheimer's Disease. Opublikowano: 18.11.2025. https://www.biospace.com/press-releases/acumen-pharmaceuticals-announces-first-participant-dosed-in-phase-2-open-label-extension-study-of-sabirnetug-in-people-with-early-alzheimers-disease. Dostęp: 29.03.2026.

[96] Acumen Pharmaceuticals, Inc. Acumen Pharmaceuticals Announces Topline Results from Phase 1 Study of Subcutaneous Formulation of Sabirnetug in Healthy Volunteers. Opublikowano: 19.03.2025. https://investors.acumenpharm.com/news-releases/news-release-details/acumen-pharmaceuticals-announces-topline-results-phase-1-study/. Dostęp: 29.03.2026.

[97] Cashman NR, Gibbs E, Silverman JM, Zhao B, et al. Selective targeting and protection against toxic amyloid-beta oligomers by PMN310, a monoclonal antibody rationally designed for greater therapeutic potency in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(S21):alz.079734. doi:10.1002/alz.079734

[98] Altstiel LD, Lamendola M, Luca W, et al. PRECISE-AD, A Phase 1b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of PMN310 in Patients with Early Alzheimer's Disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e103159. doi:10.1002/alz70859_103159

[99] Aubrecht J, Quadrini KJ, Johnson AD, et al. Accuracy of plasma biomarkers for detecting amyloid beta deposits in participants with Alzheimer's disease in the ASCENT-2 clinical trial of PRX012. Neurology. 2025;doi:10.1212/WNL.0000000000210621

[100] Prothena Corporation plc. Prothena provides update on PRX012 and announces results from the Phase 1 ASCENT clinical program. Opublikowano: 27.08.2025. https://ir.prothena.com/investors/press-releases/news-details/2025/Prothena-Provides-Update-on-PRX012-and-Announces-Results-from-the-Phase-1-ASCENT-Clinical-Program/default.aspx. Dostęp: 27.03.2026.

[101] Courade JP, Zetterberg H, Höglinger GU, Dewachter I. The evolving landscape of Alzheimer's disease therapy: From Aβ to tau. Cell. 2025;188(26):7337-7354. doi:10.1016/j.cell.2025.11.033

[102] Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. Frontiers in Neuroscience: Front Neurosci. 2024;18:1326784. doi:10.3389/fnins.2024.1326784

[103] Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. The Journal of the American Medical Association Neurology: JAMA Neurol. 2022;79(5):478-487. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0315

[104] Mary S. Easton Center for Alzheimer's Disease Research at UCLA. Donanemab. https://eastonad.ucla.edu/patient-care/alzheimers-disease-treatments/donanemab. Dostęp: 27.03.2026.

[105] Alzheimer's Association. Lecanemab Approved for Treatment of Early Alzheimer's Disease. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/lecanemab-leqembi. Dostęp: 27.03.2026.

[106] Zhang B, Li Y, Li H, Shen X, Zhu Z. Therapeutic Advances in Targeting the Amyloid-β Pathway for Alzheimer's Disease. Brain Sciences: Brain Sci. 2025;15(10):1101. doi:10.3390/brainsci15101101

[107] Abduljawad AA, Alkinani KB, Zaakan A, et al. Targeting Amyloid-β Proteins as Potential Alzheimer's Disease Therapeutics: Anti-Amyloid Drug Discovery, Emerging Therapeutics, Clinical Trials and Implications for Public Health. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(11):1731. doi:10.3390/ph18111731

[108] Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. Signal Transduction and Targeted Therapy: Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):248. doi:10.1038/s41392-023-01484-7

[109] Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. The Lancet Neurology: Lancet Neurol. 2008;7(6):483-493. doi:10.1016/S1474-4422(08)70090-5

[110] Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association: JAMA. 2009;302(23):2557-2564. doi:10.1001/jama.2009.1866

[111] Ross J, Sharma S, Winston J, et al. CHF5074 reduces biomarkers of neuroinflammation in patients with mild cognitive impairment: a 12-week, double-blind, placebo-controlled study. Current Alzheimer Research: Curr Alzheimer Res. 2013;10(7):742-753. doi:10.2174/13892037113149990144

[112] Hey JA, Abushakra S, Blennow K, et al. Effects of Oral ALZ-801/Valiltramiprosate on Plasma Biomarkers, Brain Hippocampal Volume, and Cognition: Results of 2-Year Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Trial in APOE4 Carriers with Early Alzheimer's Disease. Drugs. 2024;84(7):811-823. doi:10.1007/s40265-024-02067-8

[113] Alzheon. Topline results from pivotal APOLLOE4 Phase 3 trial of oral valiltramiprosate (ALZ-801) in patients with early Alzheimer's disease carrying two copies of APOE4 gene. Opublikowano: 10.04.2025. https://alzheon.com/topline-results-from- pivotal-apolloe4-phase-3-trial-of-oral-valiltramiprosate-alz-801-in-patients-with-early-alzheimers-disease-carrying-two-copies-of-apoe4-gene/. Dostęp: 27.03.2026.

[114] Kutzsche J, Jürgens D, Willuweit A, et al. Safety and pharmacokinetics of the orally available antiprionic compound PRI-002: A single and multiple ascending dose phase I study Alzheimer's and Dementia (N Y): Alzheimers Dement (N Y). 2020;6(1):e12001. doi:10.1002/trc2.12001

[115] Kutzsche J, Cosma NC, Kauselmann G, Fenski F, Bieniek C, Bujnicki T, et al. Oral PRI-002 treatment in patients with MCI or mild Alzheimer's disease: a randomized, double-blind phase 1b trial. Nature Communications: Nat Commun. 2025;16:4180. doi:10.1038/s41467-025-59295-z

[116] Parrocha CMT, Nowick JS. Current Peptide Vaccine and Immunotherapy Approaches Against Alzheimer's Disease. Peptide Science (Hoboken): Pept Sci (Hoboken). 2023;115(1):e24289. doi:10.1002/pep2.24289

OD LECZENIA OBJAWOWEGO DO TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY ALZHEIMERA- AKTUALNY STAN I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ. CZĘŚĆ II: STRATEGIE TERAPEUTYCZNE UKIERUNKOWANE NA BIAŁKO TAU I INNE MECHANIZMY PATOGENETYCZNE

Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko

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

Abstrakt: Choroba Alzheimera jest heterogennym schorzeniem neurodegeneracyjnym, w którym istotną rolę odgrywają patologia białka β- amyloidu (Aβ), białka tau oraz procesy neurozapalne i stres oksydacyjny. Coraz częściej podkreśla się, że strategie terapeutyczne ukierunkowane wyłącznie na amyloid mogą być niewystarczające do zahamowania progresji choroby, co uzasadnia rozwój wielokierunkowych podejść terapeutycznych. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na białko tau w chorobie Alzheimera. Przedstawiono terapie zarówno o bardziej zaawansowanym statusie klinicznym, jak i liczne strategie znajdujące się na wczesnych etapach badań. W zakresie immunoterapii biernej pierwszej generacji oceniano przeciwciała monoklonalne, takie jak tilavonemab, gosuranemab, zagotenemab i semorinemab, które nie wykazały istotnej skuteczności klinicznej w badaniach zaawansowanych faz. Mimo to dostarczyły one istotnych informacji dotyczących farmakokinetyki, doboru epitoepów oraz penetracji do ośrodkowego układu nerwowego, stanowiąc podstawę rozwoju przeciwciał drugiej generacji, takich jak E2814 (etalanetug), bepranemab, PRX005 (BMS- 986448), posdinemab (JNJ-63733657), Lu AF87908, MK- 2214, ADEL- Y01, PNT001, BIIB076, VY- TAU01

(VY7523) czy APNmAb005. Równolegle rozwijane są strategie nieimmunologiczne, obejmujące terapie oligonukleotydowe i RNA, takie jak BIIB080, umożliwiające modulację ekspresji tau na poziomie mRNA oraz małocząsteczkowe inhibitory agregacji tau. Istotnym kierunkiem pozostaje również immunoterapia aktywna, reprezentowana przez AADvac1 oraz ACI- 35.030 (JNJ- 64042056). Dodatkowo istotną rolę w patogenezie choroby Alzheimera odgrywają neurozapalenie oraz stres oksydacyjny. W związku z tym podejmowane są również próby rozwoju strategii terapeutycznych ukierunkowanych na te procesy. Równolegle rozwijane są podejścia o charakterze neuroprotekcyjnym. Obecne dane sugerują, że skuteczne strategie terapeutyczne mogą wymagać jednoczesnego oddziaływania na wiele szlaków patologicznych, a nie wyłącznie na oś amyloidową. Jednocześnie większość omawianych terapii znajduje się nadal na wczesnych etapach rozwoju klinicznego, co ogranicza możliwość jednoznacznej oceny ich skuteczności.

Słowa kluczowe: białko tau, choroba Alzheimera, neurozapalenie, oligonukleotydy, przeciwciała monoklonalne

Abstract: Alzheimer's disease is a heterogeneous neurodegenerative disorder in which the pathology of β- amyloid (Aβ), tau protein, as well as neuroinflammatory processes and oxidative stress play a significant role. It is increasingly emphasized that therapeutic strategies targeting amyloid alone may be insufficient to halt disease progression, which justifies the development of multi-target therapeutic approaches. The aim of this work is to review current therapeutic strategies targeting tau protein in Alzheimer's disease. Both therapies with more advanced clinical status and numerous strategies at early stages of development are presented. Regarding first- generation passive immunotherapy, monoclonal antibodies such as tilavonemab, gosuranemab, zagotenemab and semorinemab were evaluated, but they did not demonstrate significant clinical efficacy in late- stage clinical trials. Nevertheless, they provided important insights into pharmacokinetics, epitope selection and central nervous system penetration, forming the basis for the development of second- generation antibodies, including E2814 (etalanetug), bepranemab, PRX005 (BMS- 986448), posdinemab (JNJ- 63733657), Lu AF87908, MK- 2214, ADEL- Y01, PNT001, BIIB076, VY-TAU01 (VY7523) or APNmAb005. In parallel, non- immunological strategies are being developed, including oligonucleotide- and RNA- based therapies such as BIIB080, which enable modulation of tau expression at the mRNA level, as well as small- molecule inhibitors of tau aggregation. An additional important direction is active immunotherapy, represented by AADvac1 and ACI- 35.030 (JNJ- 64042056). Furthermore, neuroinflammation and oxidative stress play an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Therefore, efforts are also being made to develop therapeutic strategies targeting these processes. At the same time, neuroprotective approaches are being explored as a separate line of research. Current evidence suggests that effective therapeutic strategies may require simultaneous targeting of multiple pathological pathways rather than focusing solely on the amyloid axis. However, most of the discussed therapies remain at early stages of clinical development, which limits the ability to draw definitive conclusions regarding their efficacy.)

Keywords: Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, neuroinflammation, oligonucleotides, tau protein

1. Patologia białka tau jako druga kluczowa ścieżka terapeutyczna w chorobie Alzheimera

1.1. Podstawy patogenetyczne

Obok patologii amyloidu β (Aβ), drugim nadrzędnym mechanizmem leżącym u podłoża choroby Alzheimera jest akumulacja patologicznie zmodyfikowanego białka tau [1]. Poprzez aktywację w dużej mierze nieuchwytnych mechanizmów, w neuronach dochodzi do hiperfosforylacji białka tau (z udziałem zarówno znanych, jak i nieznanych bodźców zewnętrznych i/lub wewnętrznych), co prowadzi do jego odłączenia od mikrotubul i agregacji w splątki tau. Oprócz hiperfosforylacji, istotną rolę w patogenezie odgrywają także inne modyfikacje potranslacyjne omawianego białka, takie jak ubikwitynacja, SUMOilacja, acetylacja czy jego proteolityczne skracanie, które również prowadzą do utraty powinowactwa tau do mikrotubul, jego nieprawidłowego fałdowania oraz zaburzonej lokalizacji wewnątrzkomórkowej [2]. Tau to białko mikrotubulowe, obecne głównie w aksonach neuronów, które stabilizuje cytoszkielet i wspomaga transport aksonalny. W chorobie Alzheimera patologiczne tau dysocjuje od mikrotubul, ulega hiperfosforylacji i agreguje we wspomniane nierozpuszczalne splątki neurofibrylarne (*ang. neurofibrillary tangles* NFT), co przyczynia się do zaburzenia struktury neuronów, blokowania transportu wewnątrzneuronalnego i upośledzenia funkcji synaptycznej [3]. Wspomniane zaburzenia potranslacyjne są powiązane również z dysfunkcją mitochondriów, aktywacją komórek glejowych oraz rozwojem neurozapalenia, co ostatecznie prowadzi do neurodegeneracji i pogorszenia funkcji poznawczych [2]. Stopień fosforylacji zależy od aktywności kinaz i fosfataz biorących udział w metabolizmie tau. Fizjologicznie istnieje równowaga między aktywnością tych enzymów, natomiast patologicznie równowaga ta przesuwa się na korzyść kinaz, które wywołują hiperfosforylację tau, co przyczynia się do jego późniejszej toksyczności i postępu choroby [4]. Dlatego też indukowanie defosforylacji tau lub zmniejszenie jego fosforylacji mogłoby przywrócić równowagę fosforylacji i homeostazę tau, hamując rozwój neurotoksyczności tau w chorobie Alzheimera [3]. Istnieje złożony związek między NFT a reakcją zapalną w mózgu- NFT mogą pobudzać mikroglej i astrocyty, ale jednocześnie aktywowane komórki zapalne mogą sprzyjać powstawaniu i kumulacji NFT, co sugeruje dwukierunkową interakcję między agregacją tau a neurozapaleniem [1]. Coraz więcej danych wskazuje również, że patologiczne formy tau wykazują właściwości przypominające priony, co umożliwia ich rozprzestrzenianie się między neuronami i potęgowanie agregacji nieprawidłowego tau w kolejnych obszarach mózgu, przyczyniając się do progresji

choroby. Jednocześnie sugeruje się, że dysfunkcja układu glimfatycznego może nasilać ten proces poprzez upośledzenie klirensu patologicznych form białka, co czyni mechanizmy propagacji i usuwania tau istotnym celem terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera [5].

1.2. Znaczenie terapii anty- tau w chorobie Alzheimera

Chociaż immunoterapie ukierunkowane na Aβ mogą prowadzić do istotnej redukcji jego patologii w ciągu 12- 18 miesięcy, obserwuje się jedynie częściową normalizację biomarkerów związanych z patologią tau, takich jak jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym, osoczu czy w obrazowaniu PET. Prawdopodobnym jest, że patologia tau w przebiegu choroby Alzheimera może w pewnym momencie uzyskać częściową lub całkowitą niezależność od patologii Aβ. W takim ujęciu białko tau, jak wspomniano wyżej, może ulegać samopodtrzymującej się propagacji w mózgu, podobnie jak obserwuje się to w pierwotnych tautopatiach. W konsekwencji eliminacja Aβ, będącego potencjalnym czynnikiem inicjującym, może okazać się niewystarczająca do zatrzymania dalszego szerzenia się patologii tau [6]. Dodatkowo badania kliniczne sugerują, że zmiany w zakresie fosforylacji tau mogą rozpoczynać się na wczesnych etapach choroby, potencjalnie jeszcze przed wyraźnie wykrywalną akumulacją Aβ w mózgu [7]. W związku z tym rośnie znaczenie strategii terapeutycznych ukierunkowanych bezpośrednio na białko tau, które mogą stanowić odpowiedź na utrzymującą się progresję choroby mimo skutecznej redukcji amyloidu. Wsparciem dla tego podejścia są dane sugerujące, że jego dysfunkcja może być wystarczająca do wywołania procesów neurodegeneracyjnych, co potwierdzają obserwacje z zakresu pierwotnych tautopatii. Dodatkowo charakterystyczna, przestrzenno-czasowa akumulacja patologicznego tau koreluje z nasileniem objawów klinicznych i stopniem zaawansowania choroby. Istotnym elementem patogenezy pozostaje również zdolność patologicznego tau do propagacji pomiędzy neuronami, co czyni ten mechanizm potencjalnym celem interwencji terapeutycznych. Pomimo istniejących wyzwań, takich jak ograniczona penetracja do ośrodkowego układu nerwowego czy trudności w uchwyceniu wewnątrzkomórkowej lokalizacji tau, podejście ukierunkowane na to białko uznawane jest za logiczne i coraz lepiej uzasadnione biologicznie. Najnowsze dane przedkliniczne i kliniczne wskazują również na możliwość jego bezpieczeństwa i potencjalnej skuteczności. Doświadczenia wynikające z badań nad immunoterapiami anty- Aβ doprowadziły do opracowania ogólnej strategii dalszego postępowania w rozwoju klinicznym terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera, w tym skierowanych przeciwko białku tau [6].

Obecnie nie istnieją zatwierdzone terapie modyfikujące przebieg choroby, które bezpośrednio oddziaływałyby na białko tau, będącą kluczowym elementem patogenezy tautopatii, w tym choroby Alzheimera. W konsekwencji strategie ukierunkowane na tau zyskały status jednego z głównych kierunków badań, podkreślając pilną potrzebę opracowania skutecznych interwencji terapeutycznych [8]. Podejścia te uznawane są za obiecujące w kontekście zapobiegania i leczenia omawianego schorzenia, a wiele z nich wykazało pozytywne wyniki w badaniach przedklinicznych i jest obecnie testowanych na różnych etapach badań klinicznych [2].

1.3. Rozwój przeciwciał monoklonalnych anty- tau- immunoterapia bierna pierwszej generacji

Obecnie większość terapii anty- tau w badaniach klinicznych to immunoterapie, które mają na celu neutralizację patologicznych form tau. Białko tau może być szczególnie istotnym celem w fazie, gdy ujawniają się deficyty poznawcze, ponieważ jego akumulacja lepiej koreluje z nasileniem objawów niż Aβ [9]. Przeciwciała anty-tau mogą znacząco różnić się mechanizmem działania oraz być ukierunkowane na różne procesy patogenne i formy białka tau. Ich działanie może obejmować blokowanie rozszczepiania tau, modyfikacji potranslacyjnych czy nieprawidłowego fałdowania, hamowanie tworzenia oligomerów, stymulowanie fagocytozy przez mikroglej (opsonizacja) oraz zakłócanie przenoszenia patologicznego tau między komórkami, a także ograniczanie wewnątrzkomórkowych skutków patologii tau, w zależności od miejsca działania i wybranej strategii terapeutycznej [6].

Immunoterapie bierne pierwszej generacji skierowane były wyłącznie lub częściowo przeciwko domenie N- końcowej białka tau. Należą do nich tilawonemab, gosuranemab, zagotenemab i semorinemab [6].

Tilawonemab (ABBV- 8E12) to przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się z N- końcowym fragmentem ludzkiego tau i blokuje jego rozpuszczalne pozakomórkowe formy w mózgu [10, 11]. Mechanizm ten może hamować przenoszenie pozakomórkowego tau między komórkami oraz ograniczać progresję patologii tau w mózgu u chorych na tauopatie [11]. W badaniu fazy 1 (NCT02494024) i badaniu fazy 2 (NCT02985879), przeprowadzonych wśród pacjentów z postępującym porażeniem nadjądrowym (*ang. progressive supranuclear palsy* PSP), tilawonemab był dobrze tolerowany, ale nie wykazał skuteczności w tej jednostce chorobowej. Przeprowadzono również randomizowane, kontrolowane badanie placebo fazy 2 (NCT02880956) oceniające skuteczność tilawonemabu w spowalnianiu postępu choroby i długoterminowe bezpieczeństwo tego leku u pacjentów z wczesną chorobą

Alzheimera [11, 12]. Jednak średni wynik w skali Klinicznej Oceny Stopnia Otępienia- z ilościową oceną „sumy pól" (*ang. Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes* CDR-SB) (pierwszorzędowy punkt końcowy) pogorszył się do 96 tygodnia we wszystkich grupach leczonych, a w porównaniu z placebo nie zaobserwowano istotnego wpływu na spowolnienie pogorszenia funkcji poznawczych ani czynnościowych u pacjentów leczonych tilawonemabem, mierzonego za pomocą drugorzędowych punktów końcowych. W związku z tym rozwój tego leku nie był dalej kontynuowany [11].

Gosuranemab (BIIB092/BMS-986168/IPN007) to kolejne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko N- końcowemu odcinkowi białka tau. Badanie z pojedynczą dawką rosnącą (NCT02294851) wykazało, że dożylna postać gosuranemabu była bezpieczna i dobrze tolerowana, a także skutkowała 12- tygodniową, trwałą supresją niezwiązanego N- końcowego fragmentu białka tau [13]. Lek był początkowo badany także w PSP [14], natomiast w kontekście choroby Alzheimera decydujące okazały się wyniki badania fazy 2 TANGO (NCT03352557), oceniającego bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność gosuranemabu u uczestników z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (*ang. mild cognitive impairment* MCI) spowodowanymi chorobą Alzheimera lub z łagodną postacią choroby Alzheimera. Lek wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa i był ogólnie dobrze tolerowany. Nie stwierdzono jednak istotnego wpływu na wyniki testów poznawczych i funkcjonalnych, jako że żadna dawka nie spowodowała korzystnej zmiany w stosunku do wyjściowego wyniku CDR- SB w 78 tygodniu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ponadto w żadnej z grup leczonych nie stwierdzono przewagi względem placebo w zakresie eksploracyjnych punktów końcowych skuteczności. Leczenie gosuranemabem wiązało się natomiast znacznym obniżeniem stężenia wolengo N- końcowego fragmentu tau w płynie mózgowo- rdzeniowym, co potwierdza oddziaływanie tego przeciwciała na docelową cząsteczkę. Nie przełożyło się to jednak na zmniejszenie akumulacji patologicznego tau w mózgu ocenianej w badaniu PET tau [15].

Zagotenemab (LY33003560) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z agregatami białka tau poprzez rozpoznawanie epitopu konformacyjnego w N- końcowym odcinku białka tau. Wczesne badania zagotenemabu przeprowadzono u pacjentów z MCI lub łagodną postacią choroby Alzheimera, którym podano pojedynczą dawkę (NCT02754830) lub powtarzane dawki leku (NCT03019536) [12, 13]. W badaniu fazy 2 PERISCOPE- ALZ (NCT03518073) oceniono zdolność leku do spowalniania pogorszenia funkcji poznawczych i funkcjonalnych w porównaniu z placebo we wczesnej objawowej chorobie Alzheimera [12, 16]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w Zintegrowanej Skali Oceny Choroby Alzheimera (*ang. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* iADRS). Nie został on

jednak osiągnięty, jako że zagotenemab nie spowodował istotnego spowolnienia postępu choroby w porównaniu z placebo. Wyniki badań obejmujących biomarkery obrazowe oraz oznaczenia poziomu łańcucha lekkiego neurofilamentów (*ang. neurofilament light chain* NfL) w osoczu nie wykazały oznak działania farmakodynamicznego ani wpływu na modyfikację przebiegu choroby [16].

Semorinemab (RO7105705, MTAU9937A, RG6100) to przeciwciało terapeutyczne, które również działa na N- koniec tau w przestrzeni pozakomórkowej, zdolne do rozpoznawania wszystkich sześciu izoform tego białka w ludzkim mózgu [13]. Wstępne badanie (NCT02820896) dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i dawkowania semorinemabu przyniosło obiecujące wyniki [12, 13], w związku z czym prace badawcze były kontynuowane w ramach kolejnych faz klinicznych. Badanie fazy 2 Tauriel (NCT03289143) miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności semorinemabu w prodromalnej i łagodnej postaci choroby Alzheimera podczas 73- tygodniowego okresu badania [12, 17]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali CDR- SB oraz ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku w porównaniu z placebo. Pogorszenie funkcji poznawczych było jednak podobne w grupie placebo i we wszystkich grupach otrzymujących semorinemab, co wskazywało na brak przewagi zastosowanej terapii. Lek wykazał akceptowalny i dobrze tolerowany profil bezpieczeństwa, a częstość zdarzeń niepożądanych była również zbliżona we wszystkich grupach [17]. Chociaż przeciwciała przeciwko N- końcowi tau nie wykazały skuteczności w prodromalnej i łagodnej fazie choroby Alzheimera, ich przydatność w innych stadiach pozostawała nieznana [18]. W tym kontekście przeprowadzono badanie fazy 2 Lauriet (NCT03828747), obejmujące randomizowany, kontrolowany placebo z podwójnie ślepą próbą, podczas którego uczestnicy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Alzheimera otrzymywali semorinemab przez 48 lub 60 tygodni (w rozszerzonej fazie badania dodoatkowo do 96 tygodnia) [12, 18]. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były zmiany od wartości początkowej do 49 lub 61 tygodnia w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale, 11- item version* (ADAS-Cog11) oraz w *skali Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale* (ADCS- ADL). Drugorzędowe punkty końcowe objęły zmiany wyniku w skali CDR- SB oraz w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (*ang. Mini- Mental State Examination* MMSE). Oceniono również bezpieczeństwo, farmakokinetykę i działanie farmakodynamiczne leku. W 49 tygodniu grupa otrzymująca semorinemab wykazała 42,2% redukcję nasilenia pogorszenia funkcji poznawczych ocenianych w skali ADAS- Cog11 w porównaniu z grupą placebo. Nie zaobserwowano jednak żadnych efektów leczenia w skali ADCS- ADL ani w skali MMSE lub CDR- SB.

Lek był bezpieczny i dobrze tolerowany. Tak więc chociaż semorinemab wykazał istotny wpływ na funkcje poznawcze mierzone skalą ADAS- Cog11, efekt ten nie przełożył się na poprawę codziennego funkcjonowania ani ogólnych wyników klinicznych. Takie rezultaty mogą jednak uzasadniać dalsze badania nad semorinemabem lub innymi terapiami anty- tau w łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Alzheimera [18].

1.4. Immunoterapia bierna drugiej generacji

W odpowiedzi na ograniczenia pierwszej generacji przeciwciał anty- tau, rozwój kolejnych strategii skoncentrował się na epitopach zlokalizowanych bliżej regionu wiążącego mikrotubule (*ang. microtubule- binding region* MTBR), który odgrywa kluczową rolę w agregacji tau oraz jego rozprzestrzenianiu się. Ukierunkowanie na ten obszar stwarza potencjał skuteczniejszego hamowania propagacji patologii tau. Do przeciwciał drugiej generacji należą m.in. E2814 (etalanetug), bepranemab, PRX005 (BMS- 986448), posdinemab (JNJ- 63733657), Lu AF87908, MK- 2214, ADEL- Y01, PNT001, BIIB076, VY-TAU01 (VY7523) czy APNmAb005. Podobnie jak w przypadku wcześniejszych podejść, przeciwciała te wykazują istotne różnice pod względem właściwości farmakologicznych, swoistości epitopowej oraz mechanizmów działania, co ogranicza możliwość bezpośredniej ekstrapolacji wyników między poszczególnymi terapiami. Część z nich została zaprojektowana do rozpoznawania specyficznych modyfikacji potranslacyjnych tau, takich jak fosforylacja (np. p217 w przypadku posdinemabu, p396/p404 dla Lu AF87908 oraz p413 dla MK-2214) czy acetylacja (K280 dla ADEL-Y01), co może umożliwiać selektywne wiązanie patologicznych form tau, jednocześnie minimalizując wpływ na fizjologiczną postać białka. Inne przeciwciała wykazują swoistość wobec określonych konformacji lub domen białka tau. APNmAb005 rozpoznaje epitop konformacyjny obecny w oligomerach tau i wykazuje większe powinowactwo do nierozpuszczalnych, patologicznych form tau niż do monomerów. BIIB076 wiąże środkową domenę tau, natomiast VY- TAU01 rozpoznaje epitop C- końcowy. Leki te, dając obiecujące wyniki na etapie przedklinicznym, są obecnie testowane na różnych etapach badań klinicznych [6].

E2814 (etalanetug) to ludzkie przeciwciało IgG1, które wiąże się ze wspomnianym regionem MTBR- kluczową domeną odpowiedzialną za inicjację i rozprzestrzenianie się patologii tau w chorobie Alzheimera. Jest ono opracowywane z myślą o leczeniu omawianego schorzenia poprzez powstrzymanie propagacji białka tau i spowolnienie związanego z tym pogorszenia funkcji poznawczych [19]. Badanie

fazy I (NCT04231513) oceniające bezpieczeństwo i tolerancję u zdrowych ochotników zakończono w 2020 r., nie wykazując istotnych działań niepożądanych związanych z lekiem [12, 20]. W otwartym badaniu fazy 1b/2 oceniono bezpieczeństwo i tolerancję dożylnych wlewów preparatu E2814 u uczestników z dominująco dziedziczną chorobą Alzheimera (*ang. Dominantly Inherited Alzheimer's Disease* DIAD) oraz jego zdolność do wiązania różnych form tau zawierających region MTBR obecnych w płynie mózgowo- rdzeniowym [12]. Jako odniesienia do oceny zmian biomarkerów wykorzystano dane z badania *Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN) *Observational Study* (NCT00869817), stanowiącego obserwacyjną kohortę osób z DIAD [12, 21]. W porównaniu z danymi referencyjnymi, pacjenci leczeni E2814 wykazali około 75% redukcję stężenia MTBR- tau243 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz około 50% spadek poziomu fosforylowanego tau 217 (*ang. phosphorylated tau* p- tau)- biomarkerów odzwierciedlających patofizjologię tau. Ponadto w badaniu PET tau zaobserwowano stabilizację lub tendencję do zmniejszenia akumulacji tau w mózgu u pacjentów z DIAD otrzymujących E2814. Wyniki te sugerują, że lek ten może hamować propagację omawianego białka oraz ograniczać akumulację jego agregatów w mózgu [21]. W związku z tym badania nad E2814 są kontynuowane. Obecnie trwa badanie fazy 2/3 Tau NexGen (NCT05269394) z udziałem pacjentów z DIAD, realizowane w ramach programu *Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit* (DIAN- TU). Ma ono na celu ocenę skuteczności terapii skojarzonej E2814 z lekanemabem. W badaniu analizowane są zarówno biomarkery neurodegeneracji, w tym markery tau w płynie mózgowo- rdzeniowym, jak i zmiany w obrazowaniu tau PET, a także kliniczne wskaźniki funkcji poznawczych. Zakończenie prac jest planowane na 2028 rok [12, 22]. Wyniki tego badania pomogą określić jednoczesne oddziaływanie na patologię amyloidu i tau może skuteczniej spowalniać postęp choroby u osób z genetycznie uwarunkowaną postacią choroby Alzheimera, co stanowiłoby innowacyjny paradygmat leczenia. Ten trend terapeutyczny znalazł odzwierciedlenie w kolejnym rozpoczętym badaniu nad E2814 [22]. Jest to prowadzone równolegle badanie fazy 2 (NCT06602258), którego głównym celem jest określenie zależności dawka- odpowiedź dla leku E2814, podawanego jednocześnie z lekanemabem, w odniesieniu do zmiany stężenia tau-243 w regionie MTBR w płynie mózgowo- rdzeniowym po 6 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową u uczestników z wczesną postacią choroby Alzheimera. Jego zakończenie planowane jest na 2027 rok [12]. Łącznie oba badania wskazują na rosnące zainteresowanie strategiami terapeutycznymi ukierunkowanymi jednocześnie na dwie kluczowe patologie leżące u podłoża choroby choroby Alzheimera.

Podejście to może potencjalnie prowadzić do skuteczniejszego spowolnienia postępu choroby niż terapie działające wyłącznie na jeden z tych mechanizmów patofizjologicznych.

Bepranemab (UCB0107, UCB 0107, przeciwciało D) jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG4, którego celem jest środkowy region białka tau (aminokwasy 235- 246), przed regionem MTBR. Przypuszczalnie ma ono skuteczniej hamować rozprzestrzenianie się patogennego, zagregowanego tau między komórkami w porównaniu z przeciwciałami anty- tau skierowanymi przeciwko N- końcowi białka [23]. Randomizowane badanie kontrolowane fazy 1 (NCT03464227) nie wykazało poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem ani istotnych zmian w zakresie bezpieczeństwa [12, 23]. Niedawno zakończone badanie fazy 2a TOGETHER (AH0003; NCT04867616) było globalnym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniem placebo, oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję bepranemabu u pacjentów z prodromalną (40%) lub łagodną (60%) chorobą Alzheimera w okresie leczenia trwającym 80 tygodni, po którym nastąpiła opcjonalna 48- tygodniowa otwarta faza rozszerzona (*ang. open-label extension* OLE) [12, 24]. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku w skali CDR- SB od wartości początkowej do 80 tygodnia. Drugorzędowe cele obejmowały: farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję leku, jego wpływ na obrazowanie mózgu za pomocą PET tau w 56 i 80 tygodniu oraz zmiany od wartości wyjściowych w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale, 11- item version* (ADAS- Cog11), *Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living* (A- iADL) i MMSE w tygodniach 56 i 80 [24]. Wyniki wykazały, że badanie nie osiągnęło swojego głównego punktu końcowego, nie wykazując korzystnego wpływu bepranemabu w porównaniu z placebo na łączny wynik w skali CDR- SB w 80 tygodniu terapii. Jednak w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych lek przyczynił się do spowolnienia pogorszenia funkcji poznawczych (ADAS- Cog14) oraz tempa akumulacji tau [25]. Spadek tempa akumulacji białka tau wynosił 33- 58% w porównaniu z placebo. Efekt ten obserwowano zarówno w całej korze mózgowej, jak i w wybranych regionach skroniowych. Badanie TOGETHER sugeruje więc, że przeciwciało ukierunkowane na środkowy region białka tau może spowalniać jego akumulację, co wykazano w badaniu obrazowym PET. Uzasadnia to potrzebę dalszych badań nad tym kierunkiem terapii anty- tau [26]. W pogłębionej analizie z góry określonych podgrup wykazano, że u uczestników z niskim wyjściowym obciążeniem tau oraz u osób niebędących nosicielami allelu APOE ε4 leczenie wysokimi dawkami bepranemabu wiązało się ze spójnymi korzyściami w zakresie wielu pierwotnych i wtórnych punktów końcowych, obejmujących funkcje poznawcze i sprawność

funkcjonalną. Natomiast w podgrupie pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem tau, będących jednocześnie nosicielami APOE ε4, nie obserwowano istotnych korzyści terapeutycznych w większości ocenianych punktów końcowych. Bepranemab był ogólnie dobrze tolerowany, a częstość występowania zdarzeń krwotocznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz zmian zapalnych była porównywalna w grupach aktywnego leczenia i placebo [25].

PRX005 (BMS986448) to humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy IgG1, które z wysokim powinowactwem wiąże się z powtórzeniami R1, R2 i R3 w regionie MTBR tau i rozpoznaje zarówno izoformy tu 3R, jak i 4R tau [27, 28]. W celu wczesnej oceny jego bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki przeciwciała przeprowadzono dwa badania fazy 1 wśród zdrowych ochotników (NCT06084598, NCT06955741). Obecnie trwa rekrutacja do badania fazy 2 (NCT06268886, TargetTau- 1), mającego na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera. Pierwszorzędowym punktem końcowym ma być średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali CBR-SB w 76 tygodniu. Planowane jest też opcjonalna 96- tygodniowa faza OLE [12, 28].

Posdinemab (JNJ- 63733657) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1/κ, które blokuje fosforylowane białko tau w pozycji aminokwasowej 217 (p-tau217). W pierwszym badaniu fazy 1 z udziałem osób zdrowych i chorych na chorobę Alzheimera (NCT03375697), posdinemab był dobrze tolerowany w dawkach do 60 mg/kg, wykazywał liniową farmakokinetykę w surowicy i indukował zależne od dawki obniżenie poziomu p- tau217 w płynie mózgowo- rdzeniowym [12, 29]. W badaniu fazy 2b z długoterminową fazą OLE testowano skuteczność i bezpieczeństwo leku u uczestników z wczesnym stadium choroby Alzheimera. Wpływ na progresję stanu klinicznego mierzono zmianą wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali iADRS (w 104 tygodniu badania), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy [12]. Choć badanie miało zakończyć się na przełomie lutego/marca 2026 roku, w listopadzie 2025 roku producent ogłosił, że posdinemab nie osiągnął statystycznej istotności w spowolnieniu postępu klinicznego choroby (zmiana w skali iARDS), co doprowadziło do przerwania prowadzonych prac badawczych. Szczegółowe wyniki badania nie zostały dotychczas w pełni opublikowane [12, 30].

Lu AF87908 to humanizowane przeciwciało IgG1, które specyficznie rozpoznaje białko tau fosforylowane w resztach 396 i 404. Badanie fazy I (NCT04149860) oceniało jego bezpieczeństwo u zdrowych uczestników i pacjentów z chorobą Alzheimera. Wstępne wyniki sugerują, że może ono skutecznie obniżać p- tau, ale ostateczne wyniki nie są jeszcze publicznie dostępne. Lu AF87908 pozostaje

na wczesnym etapie rozwoju, a do oceny jego bezpieczeństwa i skuteczności potrzebne są dalsze dane [12, 31].

MK- 2214 to monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko fosforylowanej formie białka tau w pozycji seryny 413 (pS413) [32]. W dwóch badaniach fazy 1 oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę pojedynczej rosnącej dawki MK- 2214 u zdrowych ochotników, trzecie badanie fazy 1 (NCT05466422, MK-2214- 002) przeprowadzono natomiast z zastosowaniem schematu wielokrotnych rosnących dawek u osób z MCI oraz łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera. Ich wyniki pomogły w opracowaniu trwającego badania fazy 2 nad MK-2214, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność, w tym jego wpływ na zmiany w mózgu związane z patologią tau, u osób z wczesną postacią choroby Alzheimera (NCT07033494, MK- 2214- 004). Jednym z głównych punktów końcowych będzie w nim zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wystandaryzowanego wskaźnika wychwytu (*ang. standardized uptake value ratio* SUVR) w obrazowaniu PET tau, odzwierciedlająca ilość patologicznego tau w mózgu [12, 33].

ADEL- Y01 to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko białku tau acetylowanemu w pozycji lizyny 280 (acK280). Poprzez selektywne wiązanie tej patologicznej formy tau hamuje jego agregację i propagację, a także wspomaga usuwanie tau przez mikroglej [34]. Lek jest obecnie oceniany w badaniu fazy 1 (NCT06247345), które ma na celu ocenę jego bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek u zdrowych ochotników oraz u osób z MCI na tle choroby Alzheimera lub łagodną chorobą Alzheimera [12].

PNT001 to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które blokuje izomer cis białka tau fosforylowanego w pozycji T231 (cis- pT231 tau). Przeszło ono badanie kliniczne fazy I (NCT04096287) w celu oceny jego bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i immunogenności u zdrowych osób dorosłych [12, 31]. Wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa, brak działań niepożądanych ograniczających dawkę oraz brak konieczności przerwania leczenia. Stężenia PNT001 w płynie mózgowo- rdzeniowym po dawkach ≥900 mg były wystarczające do związania patologicznego tau (cis- pT231) [35].

BIIB076 (NI-105) to ludzkie przeciwciało IgG1, które specyficznie atakuje środkową domenę białka tau (aminokwasy 103- 151). Lek pomyślnie ukończył fazę 1 badania klinicznego (NCT03056729), doprowadzając do 50% redukcji poziomów tau w płynie mózgowo- rdzeniowym w ciągu jednego tygodnia od podania. Ta redukcja utrzymywała się na znaczącym poziomie przez okres do trzech tygodni. Większość zdarzeń niepożądanych udokumentowanych w trakcie badania

miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała częściej przy wyższych dawkach. Częste działania niepożądane obejmowały bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty i obniżone ciśnienie krwi. Jednak w lipcu 2022 r. ogłoszono zakończenie badania klinicznego tej cząsteczki [12, 36].

VY7523 (dawniej VY- TAU01) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4, które selektywnie wiąże patologiczne białko tau w regionie C- końcowym, hamując jego rozprzestrzenianie. W badaniu klinicznym fazy 1 z pojedynczą dawką rosnącą u zdrowych ochotników VY7523 wykazał bezpieczeństwo, dobrą tolerancję, brak immunogenności oraz odpowiedni profil farmakokinetyczny, co uzasadnia kontynuację badań. Obecnie przeciwciało jest oceniane w badaniu z wielokrotnym dawkowaniem rosnącym u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera (NCT06874621), a pierwsze dane z obrazowania PET tau spodziewane są w drugiej połowie 2026 r. [12, 37].

APNmAb005 to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG, które preferencyjnie wiąże wczesne, agregujące formy tau, z ograniczonym powinowactwem do dojrzałych splątków neurofibrylarnych. Sugeruje to jego potencjalne zastosowanie terapeutyczne na wczesnych etapach choroby Alzheimera [23]. Do tej pory z jego udziałem zostało przeprowadzone jedno badanie kliniczne z udziałem APNmAb005, oceniające jego bezpieczeństwo, farmakokinetykę i immunogenność wśród zdrowych uczestników (NCT05344989) [12].

1.5. Podsumowanie roli przeciwciał anty- tau w terapii choroby Alzheimera

Podsumowując, bierna immunizacja przeciwko tau pierwszej generacji nie wpłynęła znacząco na patologię tau ani na wyniki kliniczne. Przeciwciała te celowały w epitop N- końcowy białka tau, co początkowo uzasadniano jego wysoką dostępnością, immunogennością oraz obecnością skróconych form tau w płynach ustrojowych. Jednak późniejsze badania wskazały, że fragmenty N- końcowe nie wykazują istotnego udziału w procesach agregacji, a przeciwciała skierowane przeciwko tym fragmentom słabiej hamują przenoszenie patologicznego tau i jego propagację zarówno in vitro, jak i in vivo [6]. Negatywne wyniki badań klinicznych przeciwciał N- końcowych są spójne pomiędzy różnymi cząsteczkami, takimi jak tilawonemab, gosuranemab, zagotenemab czy semorinemab, które nie spowolniły postępu choroby wśród badanych pacjentów, mimo że były dobrze tolerowane. Co istotne, również w badaniach fazy 2 w innych tauopatiach nie wykazano ich skuteczności, pomimo dowodów na zaangażowanie celu biologicznego. Prawdopodobną przyczyną nieskuteczności przeciwciał N- końcowych anty- tau w leczeniu wczesnej fazy choroby

Alzheimera może być złożony i wieloczynnikowy charakter mechanizmów prowadzących do neurodegeneracji i wystąpienia objawów klinicznych. Chociaż agregaty tau odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby, jak powszechnie wiadomo nie są one jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za jej rozwój i progresję. Istotną rolę odgrywa szereg innych procesów, w tym przede wszystkim patologia amyloidu β oraz neurozapalenie. W związku z tym samo ukierunkowanie terapii na białko tau może nie być wystarczające do spowolnienia postępu choroby, szczególnie w fazach objawowych, gdy w patogenezę zaangażowanych jest wiele współistniejących mechanizmów. W związku z tym samo ukierunkowanie terapii na białko tau może nie być wystarczające do spowolnienia postępu choroby, szczególnie w fazach objawowych, gdy w patogenezę zaangażowane są liczne, współistniejące mechanizmy chorobowe. Implikuje to kolejne ograniczenie omawianych badań- ponieważ choroba Alzheimera rozpoczyna się przed wystąpieniem objawów, możliwe jest, że nawet u pacjentów z klinicznie zdiagnozowanym wczesnym stadium, choroba jest już w zbyt zaawansowanym stadium patologicznym, aby odnieść korzyści z leczenia przeciwciałami anty-tau. Dodatkowo brak skuteczności może wynikać z niejednorodności białka tau oraz złożoności jego patologicznych form. Nie jest w pełni jasne, które z nich odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby Alzheimera. W związku z tym przeciwciała skierowane przeciwko N- końcowemu regionowi białka tau mogą nie rozpoznawać wszystkich jego wariantów, w tym form skróconych, które potencjalnie uczestniczą w procesie chorobowym [11].

Niemniej jednak, mimo że konkretna rola białka tau w patogenezie choroby Alzheimera pozostaje nie w pełni wyjaśniona, nadal stanowi ono atrakcyjny cel terapeutyczny [17]. Jako że dostępne dane sugerują ograniczoną skuteczność przeciwciał anty-tau skierowanych przeciwko N- końcowi, obiecującą opcją wydają się podejścia ukierunkowanymi na regiony środkowe białka tau [11]. W konsekwencji rozwój terapii anty- tau uległ przesunięciu w kierunku przeciwciał wiążących właśnie te obszary, w tym domenę MTBR, która odgrywa kluczową rolę w procesach agregacji i propagacji patologicznego tau. Obecnie podejście to jest aktywnie rozwijane w ramach przeciwciał drugiej generacji, które znajdują się w badaniach przedklinicznych i klinicznych [38].

Większość przeciwciał drugiej generacji anty- tau należy do izotypu IgG1 (m.in. BIIB076, E2814, PRX005, Lu AF87908, APNmAb005, posdinemab oraz ADEL-Y01), który charakteryzuje się silniejszą funkcją efektorową i potencjałem aktywacji mikrogleju. W przeciwieństwie do nich bepranemab oraz VY-TAU01 należą do izotypu IgG4, wykazującego słabszą aktywność efektorową, co może wiązać się z mniejszą indukcją odpowiedzi zapalnej. Silniejsza aktywność efektorowa

przeciwciał IgG1 może sprzyjać fagocytozie kompleksów tau przez mikroglej, jednak jednocześnie wiąże się z potencjalnym ryzykiem nasilenia neurozapalenia oraz działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją układu immunologicznego. W przeciwieństwie do immunoterapii anty-Aβ, w przypadku tau skuteczność terapeutyczna może wynikać zarówno z mechanizmów zależnych od funkcji efektorowej, jak i z samego blokowania interakcji tau oraz ograniczania jego propagacji, co umożliwia jego usuwanie w sposób częściowo niezależny od aktywacji mikrogleju [6].

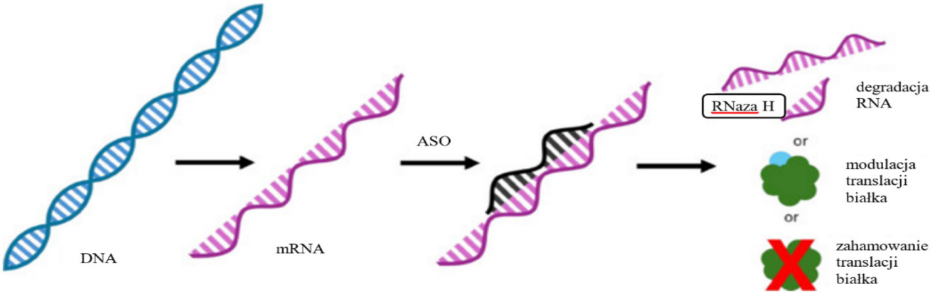
Tak więc wspomniane przeciwciała monoklonalne drugiej generacji, obejmujące m.in. E2814 (etalanetug), bepranemab, PRX005 (BMS- 986448), posdinemab (JNJ- 63733657), Lu AF87908, MK- 2214, ADEL- Y01, PNT001, BIIB076, VY--TAU01 (VY7523) czy APNmAb005, stanowią obecnie najbardziej zaawansowany kierunek rozwoju immunoterapii tau. Większość z tych cząsteczek znajduje się na wczesnych etapach badań klinicznych, a dostępne dane wskazują na ich dobrą tolerancję oraz zaangażowanie celu biologicznego. Jednocześnie ich potencjalna skuteczność kliniczna pozostaje nadal przedmiotem oceny i wymaga potwierdzenia w dalszych, większych i długoterminowych badaniach klinicznych.

1.6. Strategie terapeutyczne anty- tau oparte na oligonukleotydach i RNA

Inne strategie terapeutyczne ukierunkowane na białko tau obejmują peptydy i oligonukleotydy, takie jak oligonukleotydy antysensowne (a*ng. antisense oligonucleotides* ASO) i krótkie interferujące RNA (*ang. small interfering RNA* siRNA). Umożliwiają one modulację ekspresji mRNA tau, co prowadzi do obniżenia poziomu białka tau zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowo. W odróżnieniu od biernej immunoterapii, która wiąże zewnątrzkomórkowe formy tau i hamuje ich agregację oraz rozprzestrzenianie, terapie te działają na wcześniejszym etapie patologii, ograniczając produkcję patologicznego białka. Obecnie wiele z tych strategii znajduje się w fazach badań klinicznych, co podkreśla ich potencjał jako nowoczesnych metod leczenia choroby Alzheimera [39].

Oligonukleotydy antysensowne (ASO) to krótkie, jednoniciowe cząsteczki kwasu nukleinowego, które wiążą się w sposób komplementarny do docelowych sekwencji RNA, umożliwiając modulację ekspresji genów na poziomie transkrypcji. Po związaniu z docelowym RNA ASO uruchamiają procesy prowadzące do jego degradacji lub modyfikacji, co skutkuje zahamowaniem translacji białka lub całkowitym wyciszeniem ekspresji danego genu. W kontekście tauopatii mogą one być projektowane tak, aby selektywnie oddziaływać na mRNA kodujące białko tau związane z mikrotubulami (*ang. microtubule- associated protein tau* MAPT), co prowadzi do

zmniejszenia jego produkcji i ograniczenia powstawania patologicznych agregatów. Dzięki wysokiej swoistości sekwencyjnej możliwe jest precyzyjne ukierunkowanie terapii przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych związanych z nieselektywnym działaniem leków. W przeciwieństwie do terapii objawowych, podejścia oparte na ASO mają potencjał modyfikowania przebiegu choroby poprzez bezpośrednie oddziaływanie na jej mechanizm molekularny. Dodatkowo charakteryzują się one stosunkowo długotrwałym efektem działania wynikającym ze stabilności cząsteczki i powolnego klirensu, co zmniejsza częstotliwość koniecznego podawania. Na rycinie poniżej (*Rycina 1.*) przedstawiono uproszczony mechanizm działania ASO, polegający na wiązaniu docelowego RNA, co prowadzi do jego degradacji, modyfikacji translacji lub całkowitego zahamowania syntezy białka [40].



Rycina 1. Uproszczony mechanizm działania ASO obejmujący degradację docelowego RNA, modulację translacji białka lub jej całkowite zahamowanie [40]

Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne z wykorzystaniem oligonukleotydów antysensownych (ASO), ukierunkowanych na redukcję ekspresji białka tau, spośród których zaawansowanym i najlepiej przebadanym klinicznie pozostaje BIIB080 [6].

BIIB080 jest antysensowym oligonukleotydem (ASO) ukierunkowanym na transkrypt genu kodującego białko tau związane z mikrotubulami (*ang. microtubule-associated protein tau* MAPT), który poprzez degradację jego mRNA prowadzi do zmniejszenia syntezy białka tau. W efekcie dochodzi do redukcji wszystkich izoform tau, w tym również form zmodyfikowanych potranslacyjnie i potencjalnie toksycznych, niezależnie od ich lokalizacji wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej. Chociaż nie jest w pełni jasne, które formy tau odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby Alzheimera, strategia polegająca na globalnym obniżeniu poziomu tego białka może stanowić obiecujące podejście terapeutyczne [41]. Badanie fazy 1b (NCT03186989) obejmowało 36- tygodniową część z wielokrotnym zwiększaniem dawki, po której

przeprowadzono 64- lub 71- tygodniową fazę OLE otwarte przedłużenie, z udziałem 46 uczestników z łagodną chorobą Alzheimera [6, 12]. BIIB080 wykazał zależną od dawki redukcję całkowitego (*ang. total tau* t- tau) oraz fosforylowanego (*ang. phosphorylated tau* p- tau) tau w płynie mózgowo- rdzeniowym o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowej (w grupach otrzymujących dawki 60 mg- cztery podania i 115 mg- dwa podania). Nie zaobserwowano też poważnych działań niepożądanych zastosowanej terapii [42]. W eksploracyjnej analizie PET tau wykazano, że BIIB080 wpływa na patologię tau w miąższu mózgowym już w 25. tygodniu okresu wielokrotnego zwiększania dawki. Po zakończeniu fazy OLE (tydzień 100) obserwowano redukcję akumulacji tau w odniesieniu do wartości wyjściowych we wszystkich ocenianych regionach mózgu. Wyniki te uzupełniają wcześniejsze obserwacje dotyczące działania terapii na omawiane białko. Ponieważ akumulacja tau jest silnie powiązana z nasileniem deficytów poznawczych, uzyskane wyniki są szczególnie istotne w kontekście oceny skuteczności terapeutycznej. Jednoczesna obserwacja korzystnych trendów zarówno w biomarkerach tau, jak i w wynikach klinicznych sugeruje potencjalną aktywność modyfikującą przebieg choroby, która wymaga jednak potwierdzenia w dalszych, większych badaniach klinicznych. W przypadku ich potwierdzenia mogłoby to stanowić istotny postęp w leczeniu choroby Alzheimera [41]. BIIB080 jest obecnie oceniany w badaniu klinicznym fazy 2 (CELIA, NCT05399888), mającym dostarczyć dalszych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku wśród uczestników z MCI lub łagodną demencją spowodowanymi chorobą Alzheimera [12]. W kwietniu 2025 roku BIIB080 otrzymał od amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (*ang. U.S. Food and Drug Administration* FDA) status *Fast Track*, co podkreśla jego potencjalne znaczenie jako terapii ukierunkowanej na tau w chorobie Alzheimera oraz potrzebę przyspieszonego rozwoju leków modyfikujących przebieg tej choroby [43].

Innym ASO ukierunkowanym na mRNA MAPT jest NIO752. Obecnie trwa rekrutacja do badania fazy 1b (NCT05469360) mającego na celu ocenę jego bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki, w tym również wpływu pojedynczej dawki NIO752 podanej dokanałowo na obniżenie poziomu t- tau w płynie mózgowo- rdzeniowym, u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera. W kolejnym badaniu (NIO- SILK, NCT06372821) ma zostać przeanalizowany wpływ leku na produkcję białka tau w mózgu [12].

Terapia siRNA należy do strategii wyciszania ekspresji genów i, podobnie jak ASO, wykorzystuje komplementarność zasad nukleotydowych do wiązania się z docelowym mRNA, co prowadzi do zmniejszenia syntezy białka. W przeciwieństwie

do ASO, które są jednoniciowymi cząsteczkami DNA lub RNA, siRNA stanowi dwuniciową cząsteczkę RNA [22].

LY- 3954068 to podejście oparte na siRNA ukierunkowanym na gen MAPT, które podobnie jak ASO ma działać poprzez hamowanie produkcji białka tau. LY- 3954068 również jest podawany dokanałowo. Obecnie trwa rekrutacja do badania fazy 1 (NCT06297590), mające na celu analizę bezpieczeństwa i farmakokinetyki omawianego preparatu oraz jego wpływu biomarkery związane z patologią tau u pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera [12, 22].

1.7. Rola strategii anty- tau opartych na związkach niskocząsteczkowych

Wczesne strategie anty- tau oparte na związkach niskocząsteczkowych (*ang. small molecules*) koncentrowały się na hamowaniu kinaz fosforylujących tau, blokowaniu jego agregacji oraz stabilizacji mikrotubul. Choć wiele z tych programów klinicznych zostało przerwanych z powodu toksyczności i ograniczonej skuteczności, obecnie trwają badania nad nowymi „small molecules", które są bardziej selektywne wobec patologicznych form tau i mogą stanowić uzupełnienie współczesnych terapii opartych na immunoterapii i oligonukleotydach [9]. Kilka takich związków, znajdujących się na wczesnych etapach badań klinicznych, zostanie wspomnianych poniżej.

OLX- 07010 to doustny, drobnocząsteczkowy inhibitor samoasocjacji białka tau, który oddziałuje na początek kaskady agregacji tau. Znajduje się on obecnie w fazie wczesnych badań klinicznych oceniających jego bezpieczeństwo i farmakokinetykę u ludzi (badanie fazy 1, NCT05696483) [12, 44].

DA-7503 jest kolejnym potencjalnym małocząsteczkowym inhibitorem agregacji białka tau przeznaczonym do podawania doustnego [45], ocenianym obecnie w fazie 1 badań klinicznych (NCT06391827) [12].

Zmniejszony poziom O- GlcNAcylacji białek łączy zaburzenia metabolizmu glukozy z agregacją białka tau w przebiegu choroby Alzheimera. O- GlcNAcylacja jest potranslacyjną modyfikacją regulowaną przez O- GlcNAc transferazę oraz O- GlcNAcase (OGA), przy czym pełni ona funkcję ochronną, ograniczając agregację tau. W chorobie Alzheimera obserwuje się zmniejszony poziom O- GlcNAcylacji białek w mózgu, co może sprzyjać patologii tau. BIIB113 jest doustnym inhibitorem OGA, którego mechanizm działania polega na zwiększeniu poziomu O- GlcNAcylacji białka tau, prowadzać do ograniczenia jego fosforylacji i agregacji. Przypuszczalnie lek ten ma spowalniać spadek funkcji poznawczych obserwowany w chorobie Alzheimera. W badaniu fazy 1 (NCT05195008), oceniającym bezpieczeństwo

i farmakokinetykę BIIB113 u zdrowych dorosłych uczestników, charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym dawek do 50 mg. Zaobserwowano również potwierdzenie działania mechanizmu leku na poziomie biologicznym, co wskazuje na skuteczne hamowanie aktywności enzymu OGA. Jednocześnie nie wykazano jeszcze danych dotyczących skuteczności klinicznej w zakresie spowolnienia progresji choroby Alzheimera [12, 46].

1.8. Inne potencjalne terapie anty- tau- immunoterapia aktywna

Potencjalną opcją terapeutyczną w terapii choroby Alzheimera jest również aktywna immunoterapia anty- tau. Szczepionki anty-tau indukują wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko konformacyjnym epitopom białka tau, m.in. w obrębie domeny MTBR, co ma na celu ograniczenie jego agregacji i zahamowanie rozprzestrzeniania się, a także wspomaganie usuwania patologicznych form tau [47].

Pierwszą szerzej badaną szczepionką anty- tau jest AADvac1, oparta na syntetycznym peptydzie, której celem jest indukcja swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patologicznym formom białka tau i ograniczenie jego agregacji. W badaniu klinicznym fazy 1 (NCT01850238) oraz jego przedłużeniu (NCT02031198) szczepionka wykazała korzystny profil bezpieczeństwa oraz zdolność do wywoływania swoistej odpowiedzi immunologicznej. W badaniu fazy 2 (NCT02579252) potwierdzono wysoką immunogenność, a wyniki biomarkerowe sugerowały potencjalne spowolnienie procesów neurodegeneracyjnych. Mimo obiecujących wyników, skuteczność kliniczna takiej strategii wymaga dalszej weryfikacji w kolejnych badaniach [12, 23].

ACI- 35 to liposomalna szczepionka oparta na syntetycznej sekwencji ludzkiego białka tau fosforylowanej w pozycjach S396 i S404 [48], ukierunkowana na patologiczne konformery hiperfosforylowanego tau [23]. Została ona zbadana w ramach badania klinicznego fazy 1 (badanie ACI- 35- 1201), w którym stwierdzono, że jest ona bezpieczna i dobrze tolerowana. Chociaż po pierwszej dawce szczepionki u wszystkich badanych wystąpiła odpowiedź immunologiczna, to jednak przy kolejnych wstrzyknięciach tego preparatu pierwszej generacji nie zaobserwowano utrzymującej się odpowiedzi przeciwciał anty- pTau. Udoskonalone wersje pierwszego preparatu- ACI- 35.030 i JACI- 35.054, zostały zatem zaprojektowane tak, aby zachować dobry profil bezpieczeństwa ACI- 35, jednocześnie poprawiając immunogenność oraz w szczególności- umożliwić utrzymanie odpowiedniego miana przeciwciał anty- pTau w dłuższej perspektywie czasowej. Przeciwciała wytwarzane pod

wpływem działania preparatów ACI- 35.030 i JACI- 35.054 mają na celu zahamowanie rozprzestrzeniania się białka tau poprzez lokalizowanie i usuwanie pozakomórkowych patogennych form tego białka, a tym samym zapobieganie ich wychwytywaniu przez sąsiednie zdrowe neurony oraz indukowaniu w nich agregacji wewnątrzkomórkowej białka tau. W badaniu fazy 1b/2a oceniono bezpieczeństwo, tolerancję oraz immunogenność tych szczepionek wśród uczestników z wczesnym stadium choroby Alzheimera. Zarówno ACI- 35.030, jak i JACI- 35.054 były dobrze tolerowane. Szczepionka ACI- 35.030 indukowała jednak szybszą i trwalszą odpowiedź przeciwciał, selektywną wobec form p- Tau, z dowodami na wpływ na biomarkery osocza związane z chorobą Alzheimera i została wybrana do badań w trwającym badaniu fazy 2b [49]. Badanie fazy 2b (NCT06544616, ReTain) ma na celu ocenę klinicznego wpływu aktywnej immunizacji szczepionką ACI- 35.030 (nowa nazwa JNJ-64042056/JNJ- 2056) wśród uczestników z przedkliniczną postacią choroby Alzheimera [12, 50]. Ma ono zweryfikować hipotezę, że JNJ- 64042056 ma działanie modyfikujące przebieg choroby, które może opóźnić lub zapobiec wystąpieniu zaburzeń poznawczych lub innych objawów klinicznych u osób z przedkliniczną postacią choroby Alzheimera poprzez hamowanie powstawania i rozprzestrzeniania się patologicznego białka tau [50]. Pierwszorzędowym punktem końcowym ma być wpływ na pogorszenie funkcji poznawczych mierzony za pomocą zmiany wyników w skali *Preclinical AD Cognitive Composite 5* (PACC- 5). Coroczne badania PET tau umożliwią monitorowanie rozprzestrzeniania się splątków neurofibrylarnych, stanowiąc kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania. Badanie obejmie również ocenę bezpieczeństwa terapii, parametrów poznawczych i behawioralnych, jakości życia oraz biomarkerów, w tym p- tau217 i markerów obrazowych. Rozpoczęło się ono w lipcu 2024 roku, a zakończenie planowane jest na 2032 rok [51]. W lipcu 2024 roku szczepionka JNJ- 64042056 otrzymała od FDA oznaczenie *Fast Track* dla leku na chorobę Alzheimera [50].

Tabela 1. Podsumowanie strategii terapeutycznych ukierunkowanych na białko tau w chorobie Alzheimera [opracowanie własne]

Strategia	**Przykłady**	**Mechanizm działania**	**Cel molekularny**	**Etap badań/ najważniejsze wyniki**
Immunoterapia bierna I generacji	tilavonemab, gosuranemab, zagotenemab, semorinemab	przeciwciała monoklonalne przeciw tau	N- końcowa domena białka tau	brak istotnej skuteczności klinicznej

Strategia	Przykłady	Mechanizm działania	Cel molekularny	Etap badań/ najważniejsze wyniki
Immunoterapia bierna II generacji	E2814, bepranemab, PRX005, posdinemab, Lu AF87908, MK-2214, ADEL-Y01, PNT001, BIIB076, VY-TAU01, APNmAb005	bardziej selektywne przeciwciała monoklonalne przeciw tau	specyficzne epitopy patologicznego białka tau	trwające badania kliniczne
Terapie RNA/ASO	BIIB080, NIO752, LY- 3954068	hamowanie produkcji białka tau	mRNA MAPT	trwające badania kliniczne (status FDA *Fast Track* dla BIIB080)
Związki niskocząsteczkowe	OLX- 07010, DA-7503, BIIB113	modulacja modyfikacji potranslacyjnych tau oraz bezpośrednie hamowanie agregacji patologicznego białka tau	enzymy regulujące modyfikacje tau (OGA) oraz proces agregacji tau	wczesne fazy badań klinicznych
Immunoterapia aktywna	AADvac1, ACI-35.030	szczepionki indukujące odpowiedź immunologiczną	patologiczne formy białka tau	trwające badania kliniczne (status FDA *Fast Track* dla ACI-35.030)

2. Rola neurozapalenia i stresu oksydacyjnego w patogenezie i terapii choroby Alzheimera

2.1. Podstawy patogenetyczne

Patogeneza choroby Alzheimera nie ogranicza się do przedziału neuronalnego, ale obejmuje silne interakcje z mechanizmami immunologicznymi w mózgu. Nieprawidłowo sfałdowane i zagregowane białka wiążą się z receptorami rozpoznającymi wzorce w mikrogleju i astrogleju, wyzwalając wrodzoną odpowiedź immunologiczną charakteryzującą się uwalnianiem mediatorów zapalnych, które przyczyniają się do postępu i nasilenia choroby [52]. Aktywacja mikrogleju i astrocytów prowadzi do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych, chemokin oraz innych mediatorów immunologicznych, które wpływają na funkcjonowanie neuronów i mogą indukować ich śmierć. Jednocześnie osłabienie mechanizmów przeciwzapalnych sprzyja utrwaleniu przewlekłej odpowiedzi zapalnej. W proces ten zaangażowane są liczne szlaki sygnałowe, m.in. czynnika jądrowego κB (*ang. nuclear factor kappa B*

NF- κB), kinazy białkowej aktywowanej mitogenami p38 (*ang. p38 mitogen- activated protein kinase p38* MAPK), szlaku kinazy Akt/mechanistycznego celu rapamycyny (*ang. mammalian target of rapamycin* mTOR), kaspazy, tlenku azotu oraz cyklooksygenazy (*ang. cyclooxygenase* COX), które regulują wydzielanie mediatorów zapalnych i uczestniczą w progresji obserwowanych w tym schorzeniu patologii. Coraz więcej danych wskazuje również na rolę osi mikrobiota- jelito- mózg w modulacji neurozapalenia. Ze względu na centralne znaczenie procesów zapalnych w patogenezie choroby, ich modulacja- m.in. poprzez aktywację receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów gamma (*ang. peroxisome proliferator- activated receptor gamma* PPAR- γ) czy regulację szlaków prozapalnych, stanowi potencjalny kierunek terapii modyfikujących przebieg choroby [53].

Stres oksydacyjny stanowi istotny element patogenezy choroby Alzheimera. W mózgach osób starzejących się oraz pacjentów z chorobą Alzheimera obserwuje się podwyższone poziomy reaktywnych form tlenu (*ang. reactive oxygen species* ROS) i azotu (*ang. reactive nitrogen species* RNS), prowadzące do uszkodzeń lipidów, białek i DNA, a w konsekwencji do zaburzeń struktury i funkcji neuronów. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa dysfunkcja mitochondriów, która nasila produkcję ROS, upośledza syntezę ATP i przyczynia się do postępującej neurodegeneracji. Stres oksydacyjny pozostaje w ścisłej interakcji z głównymi patologiami choroby Alzheimera, w tym agregacją Aβ i hiperfosforylacją tau, tworząc błędne koło uszkodzeń neuronalnych. Mimo że klasyczne terapie antyoksydacyjne wykazały ograniczoną skuteczność kliniczną, strategie ukierunkowane na mitochondria oraz podejścia skojarzone stanowią obiecujący kierunek dalszych badań [54].

2.2. Strategie terapeutyczne ukierunkowane na neurozapalenie i/lub stres oksydacyjny

NE3107 jest doustnym związkiem o zdolności do przenikania przez barierę krew- mózg, będącym chemicznie zmodyfikowanym analogiem endogennego sterolu nadnerczowego β- androstenetriolu. Lek ten jest obecnie badany w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Jego mechanizm działania polega na selektywnej modulacji szlaków zapalnych, w tym kinazy ERK (*extracellular signal- regulated kinase*), należącej do szlaku sygnałowego MAPK, NF- κB oraz TNF- α, co prowadzi do ograniczenia odpowiedzi prozapalnej bez zaburzania ich podstawowych funkcji fizjologicznych [55]. NE3107 był oceniany w badaniu otwartym fazy 2 u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz łagodną chorobą Alzheimera (NCT05227820), w którym obserwowano sygnały poprawy

parametrów funkcjonalnych oraz eksploracyjnych wskaźników perfuzji mózgowej, a także statystycznie nieistotne zmiany w biomarkerach związanych z neurozapaleniem (w tym stężeniu TNF- α) oraz poziomie Aβ i p- tau [12, 22, 55]. Następnie przeprowadzono badanie fazy 3 (NCT04669028) obejmujące pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera, którego wyniki nie wykazały jednoznacznej skuteczności klinicznej. Program kliniczny nie został obecnie rozwinięty o kolejne badanie fazy 3 w tej populacji [12, 22].

TNF- α jest kluczową cząsteczką sygnałową układu zapalnego i odpornościowego, która reguluje szereg funkcji immunologicznych, w tym neurotoksyczne procesy zapalne w układzie nerwowym za pośrednictwem rozpuszczalnej formy TNF (*ang. soluble TNF* sTNF) oraz utrzymanie homeostazy i naprawę neuronów za pośrednictwem TNF transbłonowego. XPro1595 (pegipanermin) to pegylowany biologiczny lek białkowy, który został opracowany w celu selektywnej neutralizacji sTNF- α, tworząc z nim heterotrimery i blokując jego wiązanie z receptorem receptor czynnika martwicy nowotworów typu 1 (*ang. tumor necrosis factor receptor 1* TNFR1). Nie wpływa jednak na sygnalizację błonowego TNF- α za pośrednictwem receptora czynnika martwicy nowotworów typu 2 (*ang. tumor necrosis factor receptor 2* TNFR2). Dzięki temu XPro1595 selektywnie hamuje neurozapalne działanie TNF- α poprzez receptor typu 1, co prowadzi do przekierowania funkcji komórek odpornościowych w kierunku działania naprawczego i neuroprotekcyjnego, jednocześnie nie zaburzając mechanizmów odporności wrodzonej czy procesów mielinizacji zależnych od receptora typu 2.

W warunkach fizjologicznych stężenie TNF- α w mózgu jest niskie, jednak w przebiegu chorób neurozapalnych, takich jak choroba Alzheimera, obserwuje się jego przewlekłą nadekspresję, co wskazuje na jego udział w patogenezie oraz potencjalne znaczenie jako celu terapeutycznego [56, 57]. XPro1595 jest obecnie oceniany w badaniach klinicznych jako potencjalna terapia chorób neurodegeneracyjnych, w szczególności choroby Alzheimera, ze względu na swoje selektywne działanie przeciwzapalne. Pierwsze badanie kliniczne fazy 1b (NCT03943264) obejmowało 20 pacjentów z prawdopodobną chorobą Alzheimera. Do badania kwalifikowano osoby z obecnością markerów stanu zapalnego (m.in. podwyższone CRP, OB, hemoglobina glikowana) lub nosicieli allelu APOE ε4. Głównym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii, natomiast drugorzędne obejmowały ocenę biomarkerów zapalnych, zmian w obrazowaniu mózgu oraz funkcji poznawczych. Wyniki badania wskazały, że leczenie było dobrze tolerowane, a najczęstszym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zaobserwowano również zmniejszenie markerów neurozapalenia, zarówno w płynie mózgowo- rdzeniowym,

jak i w badaniach obrazowych. U części pacjentów efekty te utrzymywały się w trakcie dłuższej, rocznej obserwacji [12, 57]. Kluczowym etapem oceny klinicznej było badanie fazy 2 MINDFuL (NCT05318976), pacjentów z łagodną postacią choroby Alzheimera i współistniejącym stanem zapalnym. Głównym punktem końcowym była zmiana funkcji poznawczych oceniana w skali *Early and Mild Alzheimer's Cognitive Composite* (EMACC), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. ocenę demencji, biomarkerów neurodegeneracji i neurozapalenia oraz zmiany w obrazowaniu MRI [12, 56, 57]. Wyniki ogłoszone w 2025 roku wykazały, że badanie nie osiągnęło głównego punktu końcowego w całej analizowanej populacji. Nie stwierdzono istotnej statystycznie poprawy funkcji poznawczych w porównaniu z placebo. Jednak w analizie podgrup pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera oraz wyraźnymi cechami stanu zapalnego zaobserwowano korzystny wpływ leczenia na funkcje poznawcze, objawy neuropsychiatryczne oraz wybrane biomarkery (np. p- tau217). Leczenie XPro1595 wykazywało korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęstsze działania uboczne ograniczały się do reakcji w miejscu podania [57]. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że XPro1595 jest terapią bezpieczną, jednak jego skuteczność kliniczna może być ograniczona do wybranej grupy pacjentów z istotnym komponentem zapalnym. Sugeruje to potencjał zastosowania tego leku w podejściu medycyny spersonalizowanej w chorobie Alzheimera.

Masitinib jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który wykazuje działanie neuroprotekcyjne w chorobach neurodegeneracyjnych poprzez modulację mikrośrodowiska neuronalnego i przesunięcie odpowiedzi neuroimmunologicznej ze stanu neurotoksycznego w kierunku neuroprotekcyjnego, głównie na drodze hamowania aktywności mastocytów i mikrogleju/makrofagów. Efekt ten wynika z inhibicji kinaz c- Kit, Lyn i Fyn w przypadku komórek tucznych oraz wpływu na szlaki sygnalizacyjne mikrogleju, w tym poprzez blokowanie receptora czynnika stymulującego kolonie makrofagów typu 1 (*ang. macrophage colony- stimulating factor 1 receptor* CSF1R). Lek wykazuje zdolność do penetracji ośrodkowego układu nerwowego i osiągania w nim stężeń o znaczeniu terapeutycznym [58, 59]. W badaniu fazy 2 (NCT00976118) masytinib podawany jako terapia uzupełniająca do standardowej terapii przez 24 tygodnie wiązał się z redukcją tempa pogarszania się funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera, przy akceptowalnym profilu tolerancji [12, 60]. Badanie fazy 3 (NCT01872598) oceniało skuteczność i bezpieczeństwo masitinibu u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera jako terapii wspomagającej u pacjentów leczonych przez co najmniej 6 miesięcy stałą dawką inhibitora cholinoesterazy (donepezylu, rywastygminy lub galantaminy) i/lub memantyny. W analizie skuteczności wykazano, że terapia masitinibem

w dawce 4,5 mg/kg/dobę prowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie funkcji poznawczych ocenianych w skali ADAS- Cog w porównaniu z placebo. Zaobserwowano również korzystny trend w zakresie codziennego funkcjonowania mierzonego skalą ADCS- ADL, jednak efekt ten był mniej wyraźny [12, 58]. Badanie dostarczyło jednak dowodów klinicznych na to, że ukierunkowanie na komórki wrodzonego układu odpornościowego stanowi potencjalnie skuteczne podejście do leczenia otępienia spowodowanego przez chorobę Alzheimera w późniejszym stadium jego zaawansowania [59]. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniej znanymi działaniami niepożądanymi masitinibu. Natomiast w grupie otrzymującej wyższą, miareczkowaną dawkę (6,0 mg/kg/dobę) wyniki skuteczności były niespójne i nie wykazano jednoznacznej przewagi terapeutycznej względem placebo, przy jednoczesnym braku nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [58]. Opracowywane jest obecnie kolejne badanie fazy 3 (NCT05564169) mające zweryfikować skuteczność skuteczność masitynibu jako terapii add- on u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera [12].

Przedmiotem zainteresowania pozostaje również rola receptora wyzwalającego ekspresję na komórkach mieloidalnych typu 2 (*ang. triggering receptor expressed on myeloid cells 2* TREM2) i jego wpływ na patogenezę choroby Alzheimera. TREM2 stanowi kluczowy węzeł sygnalizacji immunologicznej w procesach neurodegeneracyjnych, pełniąc istotną rolę w aktywacji odpowiedzi mikrogleju na obecność patologicznych zmian oraz uszkodzeń tkankowych w OUN. Receptor ten wiąże różnorodne ligandy i inicjuje kaskady sygnałowe regulujące fagocytozę mikrogleju, odpowiedź zapalną oraz przebudowę metabolizmu komórkowego. Zarówno błonowa postać TREM2, jak i jego rozpuszczalna forma (*ang. soluble TREM2s* TREM2) wykrywalna w płynie mózgowo- rdzeniowym i osoczu, są przedmiotem zainteresowania jako potencjalne biomarkery aktywacji mikrogleju oraz cele terapeutyczne w chorobie Alzheimera. TREM2 odgrywa również kluczową rolę w regulacji odpowiedzi mikrogleju na obecność Aβ, uczestnicząc w mechanizmach obronnych mózgu przed jego patologicznym działaniem. Receptor ten wykazuje zdolność wiązania Aβ, przy czym szczególnie wysokie powinowactwo obserwuje się wobec oligomerów Aβ42. Aktywacja TREM2 prowadzi do pobudzenia mikrogleju, jego agregacji wokół blaszek amyloidowych oraz zwiększonego usuwania Aβ, co sprzyja ograniczeniu jego neurotoksycznego działania i modulacji lokalnej odpowiedzi zapalnej [61]. Mutacje TREM2 oraz zmiany jego ekspresji mogą odgrywać także istotną rolę w procesach związanych z fosforylacją białka tau. Ponadto obserwuje się korelację pomiędzy poziomem p- tau a stężeniem sTREM2. Jednocześnie wpływ TREM2 na patologię tau może różnić się w zależności od etapu choroby Alzheimera. Zależności te wciąż

pozostają przedmiotem debaty naukowej i wymagają dalszych badań w celu ich jednoznacznego wyjaśnienia [62]. W badaniu fazy 2 (NCT04592874, INVOKE-2) oceniono bezpieczeństwo i skuteczność AL002- monoklonalnego przeciwciała ukierunkowanego na TREM2, u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera. Lek nie osiągnął jednak pierwszorzędowych punktów końcowych, nie wykazując istotnego spowolnienia pogorszenia funkcji poznawczych ani redukcji odkładania amyloidu w badaniu PET. Obserwowano natomiast wzrost poziomu sTREM2, co potwierdzało zaangażowanie farmakodynamiczne leku. Nie stwierdzono natomiast korelacji z korzyścią kliniczną ani biomarkerową. Dodatkowo zgłaszano występowanie nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związanych z amyloidem (*ang. amyloid- related imaging abnormalities* ARIA), co budziło wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa, szczególnie u nosicieli allelu APOE ε4. Wyniki te nie tylko stanowią nowe wyzwania dla terapii ukierunkowanych na TREM2, ale także dostarczają cennych spostrzeżeń, które pomagają w ponownej ocenie potencjału i ograniczeń TREM2 w leczeniu choroby Alzheimera [12, 63].

Simufilam jest doustnym związkiem małocząsteczkowym modulującym filaminę A (FLNA), białko rusztowania zaangażowane w organizację cytoszkieletu oraz sygnalizację receptorową w OUN. Zgodnie z hipotezą mechanistyczną, patologiczna zmiana konformacji FLNA w chorobie Alzheimera może sprzyjać nieprawidłowej sygnalizacji indukowanej przez Aβ42, prowadząc do aktywacji szlaków związanych z neurodegeneracją i neurozapaleniem. Przywrócenie prawidłowej funkcji FLNA miałoby potencjalnie ograniczać te procesy poprzez wpływ na pojedynczy węzeł sygnałowy. W badaniach fazy 2 obserwowano korzystny profil bezpieczeństwa oraz potencjalne korzyści kliniczne, jednak wyniki te miały głównie charakter eksploracyjny. Pomimo uruchomienia randomizowanego badania fazy 3 (NCT05575076), którego celem była weryfikacja skuteczności klinicznej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą Alzheimera, prace zostały zakończone przedwcześnie [12, 59].

Tertomotyd (GV1001), pierwotnie opracowany jako szczepionka przeciwnowotworowa, jest 16- aminokwasowym peptydem zawierającym sekwencję pochodzącą z katalitycznej podjednostki ludzkiej odwrotnej transkryptazy telomerazy (*ang. telomerase reverse transcriptase* TERT). Dane eksperymentalne wskazują jednak, że GV1001 wykazuje również niezależne od telomerazy właściwości biologiczne. Obejmują one regulację proliferacji komórkowej, mobilizację komórek macierzystych, działanie antyapoptotyczne oraz właściwości antyoksydacyjne. Mechanizmy te są związane m.in. ze stabilizacją funkcji mitochondrialnych, regulacją transkrypcji oraz modulacją szlaku sygnałowego Wnt [64]. GV1001 ma więc chronić komórki nerwowe przed neurotoksycznością, apoptozą i ROS indukowanymi przez Aβ oraz stres

oksydacyjny. Te neuroprotekcyjne efekty są pośredniczone przez wspomniane działanie antyapoptotyczne, antyoksydacyjne, stabilizujące mitochondria, a także przeciwzapalne [65]. Taki wielokierunkowy mechanizm działania może również przeciwdziałać agregacji Aβ [1]. Lek był oceniany w badaniu fazy 2 (NCT03184467) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Alzheimera, wykazując korzyści kliniczne oraz korzystny profil bezpieczeństwa [12, 66]. Niedawno zakończone zostało kolejne badanie fazy 2 (NCT05189210) testujące skuteczność i bezpieczeństwo leku wśród pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci choroby Alzheimera. Planowane jest również badanie fazy 3 (NCT05303701) mające ocenić efekty GV1001 podawanego podskórnie pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Alzheimera [12].

3. Strategie neuroprotekcyjne w terapii terapii choroby Alzheimera

Poszukiwanie leków poprawiających plastyczność synaptyczną lub wykazujących działanie neuroprotekcyjne stanowi jeden z głównych kierunków w rozwoju terapii choroby Alzheimera. Charakterystycznym aspektem badań klinicznych nad tego typu lekami jest możliwość zarówno modyfikacji przebiegu choroby, jak i poprawy funkcji poznawczych lub behawioralnych, co może przekładać się na złagodzenie objawów schorzenia [59].

AR1001 to inhibitor małej cząsteczki skierowany przeciwko fosfodiesterazie- 5 (*ang. phosphodiesterase type 5* PDE- 5), który wykazuje działanie neuroprotekcyjne poprzez hamowanie apoptozy neuronalnej i przywracanie plastyczności synaptycznej. Badanie fazy 2 (NCT03625622) u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby wykazało zmiany w *skali Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinical Global Impression of Change* (ADCS- CGIC) wynoszące -1,17 punktu (grupa 10 mg) oraz -0,76 punktu (grupa 30 mg) względem wartości wyjściowych, po 52 tygodniach leczenia. U pacjentów z łagodną postacią choroby Alzheimera leczonych AR1001 w monoterapii, odnotowano natomiast poprawę o 2,4 punktu (15,1%) w grupie 10 mg oraz o 8,7 punktu (46,3%) w grupie 30 mg. Na podstawie tych wstępnych pozytywnych wyników rozpoczęto badania kliniczne fazy 3 (w tym NCT05531526, POLARIS- AD) w populacjach pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera, mające na celu weryfikację bezpieczeństwa i skuteczności AR1001 [12, 59].

Receptor sigma- 1 (*ang. sigma- 1 receptor* S1R) jest wielofunkcyjnym białkiem sterowanym przez ligandy, zlokalizowanym głównie w błonie siateczki śródplazmatycznej, którego funkcja i ekspresja ulegają zaburzeniom w różnych chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera. Agoniści S1R wykazują działanie

neuroprotekcyjne poprzez modulację szlaków sygnalizacyjnych związanych z odpowiedzią na stres komórkowy, co sprzyja przeżyciu neuronów i hamuje procesy apoptotyczne [67]. S1R stanowi obecnie jeden z potencjalnych celów terapeutycznych w chorobie Alzheimera, co wiąże się m.in. z obserwowanym obniżeniem jego ekspresji we wczesnych stadiach choroby. W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania przedkliniczne i kliniczne nad ligandami S1R oraz receptora sigma- 2 (*ang. sigma- 2 receptor* S2R) w kontekście zaburzeń neurodegeneracyjnych. Dane wskazują, że efekty terapeutyczne modulacji S1R są związane z regulacją kluczowych procesów komórkowych, takich jak autofagia, stres oksydacyjny czy fosforylacja białka tau. Związki ukierunkowane na S1R/S2R, takie jak blarcamesine (ANAVEX2-73), ANAVEX3- 71 oraz CT1812, wykazują obiecujące wyniki w badaniach klinicznych, sugerując ich potencjał neuroprotekcyjny oraz modyfikujący przebieg choroby. Blarcamesyna (ANAVEX2- 73) to doustnie podawany małocząsteczkowy agonista receptora S1R, który może skutecznie poprawiać poziom aktywacji mitochondriów w komórkach neuronalnych i łagodzić stan neurozapalenia [59]. Badanie kliniczne fazy 2b/3 (ANAVEX2- 73- AD- 004, NCT03790709) oceniało skuteczność i bezpieczeństwo tego leku u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany w skali ADAS- Cog13 oraz ADCS-ADL względem wartości wyjściowych, natomiast drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły dodatkowych miar poznawczych, funkcjonalnych oraz bezpieczeństwa terapii. Wykazano, że 48- tygodniowe leczenia blarcamesine wiązało się z poprawą wyników w skali ADAS- Cog13 (o 1, 85 punktu) oraz CDR- SB (o 0,42 punktu) w porównaniu z placebo. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych różnic w skali ADCS- ADL pomiędzy grupami. Analiza biomarkerów wykazała mieszane wyniki- jedynie stosunek Aβ42/40 w osoczu uległ istotnej poprawie w grupie leczonej w porównaniu z placebo, natomiast stężenia NfL oraz fosforylowanych form tau (p- tau181 i p- tau231) wykazywały tendencję do wolniejszego wzrostu, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Pod względem bezpieczeństwa, najczęstszym działaniem niepożądanym ANAVEX2- 73 były zawroty głowy oraz stan splatania. Uczestnicy tego badania wzięli następnie udział w fazie OLE (ATTENTION- AD, NCT04314934) oceniającej dalszą skuteczność i bezpieczeństwo ANAVEX2- 73 w ponad 96- tygodniowym okresie leczenia [12, 22, 59]. Dostępne dane wskazują, że długotrwałe leczenie omawianym preparatem istotnie spowolniło pogarszanie się stanu klinicznego u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera. Zmiana schematu dawkowania pozwoliła na redukcję zawrotów głowy, a lek utrzymał korzystny profil bezpieczeństwa przez cały przedłużony okres leczenia [22]. Pod koniec 2024 roku Europejska Agencja Leków (*ang. European Medicines Agency* EMA) zaakceptowała

do oceny wniosek o dopuszczenie do obrotu dla blarcamesine (ANAVEX2- 73), rozpoczynając formalną procedurę oceny regulacyjnej [68]. W 2025 roku EMA wydała negatywną opinię dotyczącą złożonego wniosku. W odpowiedzi producent leku złożył wniosek o ponowną ocenę decyzji, procedura regulacyjna pozostaje jednak nierozstrzygnięta [69]. ANAVEX3- 71 (AF710B) jest agonistą zarówno receptora muskarynowego M1, jak i S1R [59]. Do tej pory lek został oceniony badaniu klinicznym fazy I (NCT04442945) z udziałem zdrowych ochotników [12]. CT1812 to mała cząsteczka działającą jako modulator S2R, zdolna do przekraczania bariery krew- mózg i przeznaczona do podawania doustnego. Poprzez interakcję z kompleksem S2R, CT1812 wywołuje zmiany allosteryczne prowadzące do destabilizacji wiązania oligomerów Aβ z błoną neuronalną. W efekcie dochodzi do ich przemieszczenia się z przestrzeni synaptycznej do płynu mózgowo- rdzeniowego, co ogranicza synaptotoksyczność i zmniejsza neurotoksyczne działanie Aβ [70, 71]. CT1812 wykazał ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję badaniu fazy 1 (COG0101, NCT02570997). W kolejnym badaniu fazy 1a/2 (COG0102, NCT02907567) pacjentom z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera podawano CT1812 przez 28 dni w dawkach 90, 280 oraz 560 mg/dobę. We wszystkich grupach dawkowania lek był dobrze tolerowany i nie wiązał się z występowaniem poważnych działań niepożądanych. Ze względu na krótki czas trwania badania nie oczekiwano istotnych zmian w zakresie funkcji poznawczych, nie zaobserwowano jednak ani poprawy ani istotnego pogorszenia w żadnej z grup terapeutycznych w porównaniu z placebo. W kolejnym badaniu fazy 1/2 (COG0105, NCT03493282) oceniono bezpieczeństwo CT1812, natomiast cele wtórne obejmowały analizę jego działania farmakodynamicznego. Efekty farmakodynamiczne oceniano za pomocą eksploracyjnych punktów końcowych, obejmujących obrazowanie PET z użyciem znacznika SV2A (glikoproteina pęcherzyków synaptycznych 2A; *ang. synaptic vesicle glycoprotein 2*A SV2A), PET FDG, wolumetryczne MRI, testy funkcji poznawczych oraz biomarkery w płynie mózgowo- rdzeniowym związane z patologią choroby Alzheimera i degeneracją synaptyczną. W analizie wyników nie stwierdzono istotnych różnic między grupą leczoną a placebo w zakresie zmian w sygnale SV2A PET, FDG PET, skalach poznawczych ani biomarkerach płynu mózgowo- rdzeniowego po 24 tygodniach leczenia. Obserwowano natomiast tendencję do zachowania objętości tkanki mózgowej w grupach otrzymujących CT1812, a nominalnie istotne różnice względem placebo dotyczyły m.in. kory okołośrodkowej, przedczołowej oraz hipokampa. CT1812 wykazywał dobry profil bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany przez pacjentów. Wbadaniu fazy 2 (COG0201, SHINE; NCT03507790) z udziałem uczestników z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera

zaobserowano klinicznie znaczącą około 3- punktową poprawę w skali ADAS- Cog11 w grupie CT1812 w porównaniu z placebo, choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Analiza biomarkerów płynu mózgowo- rdzeniowego wykazała zmniejszenie stężeń Aβ42 i Aβ40 oraz częściową normalizację zaburzeń proteomicznych związanych z chorobą Alzheimera. Dodatkowo zidentyfikowano zmiany w farmakodynamicznych biomarkerach, obejmujące szlaki synaptyczne, amyloidowe i zapalne, co potwierdza zaangażowanie mechanizmu docelowego CT1812. Lek był bezpieczny i dobrze tolerowany, bez występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Z kolei badanie fazy 2 (COG0202, SEQUEL; NCT04735536) koncentrowało się głównie na ocenie bezpieczeństwa oraz eksploracyjnej analizie biomarkerów EEG. CT1812 był dobrze tolerowany i wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa. Nie stwierdzono istotnych zmian w globalnej mocy pasma theta ani w zakresie funkcji poznawczych. Zaobserwowano natomiast regionalne, niespójne zmiany aktywności EEG, w tym istotne zmniejszenie sygnału w obszarze centralnym [12, 71]. Lek CT1812 jest obecnie objęty badaniem fazy 2 START (NCT05531656), którego celem jest dalsza ocena efektów terapeutycznych i tolerancji leku CT1812 u pacjentów z chorobą Alzheimera [12, 59].

LM11A- 31 jest małą cząsteczką działającą jako selektywny modulator receptora p75 neurotrofin (*ang. p75 neurotrophin receptor* p75NTR), który uczestniczy w regulacji procesów przeżycia i degeneracji neuronów. Receptor ten, szeroko obecny w OUN, może aktywować zarówno szlaki neuroprotekcyjne, jak i neurodegeneracyjne w zależności od kontekstu sygnałowego. LM11A- 31 moduluje aktywność p75NTR w kierunku sprzyjającym przeżyciu neuronów, jednocześnie ograniczając sygnalizację prowadzącą do apoptozy i degeneracji synaptycznej. Wcześniejsze badania sugerują, że dysregulacja sygnalizacji p75NTR może odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby Alzheimera, w tym w utracie synaps i neurodegeneracji. Badanie kliniczne fazy 2a koncentrowało się głównie na bezpieczeństwie LM11A-31 u 242 uczestników z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Alzheimera. Lek wykazał korzystny profil tolerancji i bezpieczeństwa. Uczestnicy zostali również poddani testom poznawczym celem wstępnej oceny skuteczności preparatu. Wyniki nie ujawniły istotnych różnic w sprawności poznawczej między grupą przyjmującą lek a grupą placebo. Dalsze analizy eksploracyjne dowiodły natomiast, że uczestnicy przyjmujący LM11A- 31 wykazywali niższe stężenia biomarkerów choroby Alzheimera w płynie mózgowo- rdzeniowym, w tym Aβ, białka tau, białka SNAP- 25 (*ang. synaptosomal- associated protein 25 kDa*) oraz neurograniny, w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo w badaniach neuroobrazowych zaobserwowano mniejszą utratę istoty szarej oraz spowolnienie spadku metabolizmu glukozy

w kluczowych obszarach mózgu w grupie przyjmującej lek. Podsumowując, wyniki sugerują, że modulacja p75NTR za pomocą LM11A- 31 może ograniczać niektóre procesy neurodegeneracyjne związane z chorobą Alzheimera. Lek wymaga więc dalszych badań klinicznych na większą skalę, aby lepiej ocenić jego potencjał w zakresie spowalniania postępu schorzenia [72].

4. Inne strategie terapeutyczne w chorobie Alzheimera

Buntanetap (posiphen, ANVS- 401) jest doustnie biodostępną małą cząsteczką, która wykazuje działanie wielokierunkowe poprzez hamowanie translacji mRNA wybranych białek związanych z neurodegeneracją, w tym białka prekursorowego amyloidu (*ang. amyloid precursor protein* APP), tau oraz α- synukleiny. Poprzez ograniczenie syntezy tych neurotoksycznych białek buntanetap może przyczyniać się do przywrócenia równowagi proteostatycznej, poprawy funkcji komórkowych, takich jak transport aksonalny i funkcja endosomalna oraz ochrony neuronów przed degeneracją [73]. W badaniu fazy 1/2 (NCT02925650) lek wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, a analizy farmakokinetyczno- farmakodynamiczne wskazały na zależne od dawki zmniejszenie produkcji APP [12, 22]. W badaniu fazy 2/3 (NCT05686044) z zastosowaniem buntanetapu u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Alzheimera zaobserwowano, że dawka 30 mg może wiązać się z poprawą funkcji poznawczych, zwłaszcza w podgrupie pacjentów z łagodną postacią choroby. Obecnie prowadzone jest randomizowane badanie fazy 3 (NCT06709014) oceniające skuteczność buntanetapu u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera, obejmujące zarówno ocenę objawową (ADAS- Cog13, ADCS- iADL), jak i potencjalny wpływ modyfikujący przebieg choroby w długoterminowej obserwacji [12, 74].

Ukierunkowanie szlaku receptora programowanej śmierci komórki PD- 1/PD-L1 może indukować odpowiedź immunologiczną w OUN, prowadząc do rekrutacji wyspecjalizowanych komórek odpornościowych, głównie pochodzenia mieloidalnego. Dane przedkliniczne wskazują, że proces ten może sprzyjać zwiększonemu usuwaniu patologicznych i toksycznych agregatów białkowych, poprawie funkcji neuronalnych oraz redukcji komponenty neurozapalnej obserwowanej w chorobie Alzheimera i innych formach otępienia. IBC- Ab002 jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-PD- L1, zaprojektowanym w celu optymalizacji jego właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa w kontekście choroby Alzheimera [75]. Lek jest obecnie na etapie wczesnych badań klinicznych. 19 marca 2026 r. zostały opublikowane wstępne dane z badania fazy 1b (NCT05551741) przeprowadzonego wśród pacjentów z wczesną

chorobą Alzheimera. IBC- Ab002 wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, bez obserwacji poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz bez przypadków ARIA. W analizach eksploracyjnych stwierdzono kierunkowe, korzystne zmiany biomarkerów płynu mózgowo- rdzeniowego, w tym neurograniny, t- tau oraz p- tau181, co może sugerować potencjalny efekt neuroprotekcyjny i wpływ na procesy synaptyczne. Dane te mają charakter wstępny i wspierają dalszy rozwój kliniczny terapii opartej na modulacji szlaku PD- 1/PD- L1 jako potencjalnej strategii immunomodulacyjnej w chorobie Alzheimera [76].

PRX123 jest eksperymentalną, podwójną szczepionką peptydową ukierunkowaną na N-końcowy fragment Aβ oraz region MTBR tau. W badaniach przedklinicznych wykazano, że indukuje ona silną odpowiedź immunogenną, prowadząc do wytwarzania przeciwciał zdolnych do promowania usuwania blaszek amyloidowych oraz neutralizacji patologicznych form tau in vitro. PRX123 znajduje się na wczesnym etapie rozwoju klinicznego, a dostępne dane dotyczące badań u ludzi są ograniczone [77, 78]. Jednocześnie program posiada zatwierdzony przez FDA wniosek IND (*Investigational New Drug*), umożliwiający rozpoczęcie badań klinicznych oraz oznaczenie *Fast Track* przyznane w celu przyspieszenia jego dalszego rozwoju [78].

Podobnie terapie oparte na komórkach macierzystych są uważane za obiecujące strategie terapeutyczne w chorobie Alzheimera, z potencjałem do odwracania neurodegeneracji oraz poprawy funkcji i struktury komórkowej, mimo że większość badań nadal pozostaje w fazie przedklinicznej lub wczesnych badań klinicznych [79].

Dzięki rozwojowi i dostępności immunoterapii anty- Aβ, obecnie możliwe jest prowadzenie badań klinicznych nad terapiami skojarzonymi łączącymi strategie ukierunkowane na Aβ i tau. Podejścia te, oddziałujące zarówno na mechanizmy inicjacji, jak i progresji patologii, mogą potencjalnie zwiększać skuteczność leczenia choroby Alzheimera. Obecnie w ramach programu DIAN- TU oceniane jest leczenie skojarzone E2814 i lekanemabu w kohorcie presymptomatycznej, jak i u pacjentów z wczesną objawową chorobą Alzheimera. Ponieważ patologia omawianego schorzenia obejmuje różne regiony mózgu i etapy rozwoju zmian chorobowych, połączenie terapii anty- Aβ i anty- tau może umożliwiać jednoczesne oddziaływanie na różne komponenty procesu neurodegeneracyjnego. Terapie skojarzone stanowią obiecującą strategię terapeutyczną, jednak wiążą się również z istotnymi wyzwaniami, takimi jak ocena synergii lub efektów addytywnych, wpływ na bezpieczeństwo (w tym ryzyko ARIA i neurozapalenia), optymalizacja schematów leczenia oraz dobór odpowiednich punktów końcowych, obejmujących zarówno biomarkery, jak i wyniki kliniczne [6].

5. Podsumowanie

Choroba Alzheimera pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej neurologii ze względu na złożony i wieloczynnikowy charakter patogenezy oraz znaczne obciążenie, jakie stanowi zarówno dla pacjentów i ich opiekunów, jak i dla całego systemu ochrony zdrowia. Przez długi czas leczenie choroby Alzheimera ograniczało się do terapii objawowych, obejmujących inhibitory acetylocholinoesterazy oraz antagonistów receptora NMDA, których skuteczność była ograniczona i nie wpływała na przebieg neurodegeneracji, co uwidoczniło ogromną, niezaspokojoną potrzebę opracowania terapii modyfikujących przebieg choroby i ukierunkowanych na jej mechanizmy patogenetyczne.

W związku z tym w badaniach nad terapią choroby Alzheimera trwa obecnie wyraźna ewolucja. Ostatnie przełomy terapeutyczne otworzyły nowy etap w badaniach nad omawianą jednostką chorobową. Są to przede wszystkim niedawne zatwierdzenia przez FDA przeciwciał monoklonalnych anty- β- amyloidowych- lekanemabu i donanemabu, co stanowi efekt wieloletnich badań i licznych niepowodzeń, prowadzących jednak do stopniowej optymalizacji strategii ukierunkowanych na Aβ. Nie są one również pozbawione działań niepożądanych, przede wszystkim związanych z ARIA, co wymaga ścisłej selekcji chorych, monitorowania oraz odpowiedniego postępowania klinicznego. Ponadto początkowy brak wyraźnych efektów klinicznych, mimo obserwowanego spowolnienia zmian biologicznych, podkreślił potrzebę dalszej optymalizacji strategii terapeutycznych oraz projektów badań klinicznych [6]. Dlatego próby opracowania idealnego przeciwciała anty- amyloidowego wciąż, kładąc szczególnych nacisk na zwiększenie skuteczności, bezpieczeństwa oraz selektywności działania. Równolegle rozwijane są podejścia ukierunkowane na hamowanie agregacji β- amyloidu, a także strategie alternatywne, takie jak szczepienia anty- amyloidowe czy immunoterapie komórkowe, podejścia oparte na kwasach nukleinowych, a także terapie genowe, jednak ich skuteczność kliniczna wciąż pozostaje nieugruntowana.

W związku z ograniczeniami skuteczności oraz częściową jedynie modyfikacją przebiegu choroby przez terapie anty- amyloidowe, istnieje wyraźna potrzeba rozwoju strategii terapeutycznych uwzględniających także inne elementy patogenezy choroby Alzheimera, w tym m. in. patologię białka tau, procesy neurozapalne czy stres oksydacyjny. W ostatnich latach terapie ukierunkowane na białko tau zyskały znaczną uwagę jako potencjalne metody leczenia modyfikujące przebieg choroby Alzheimera, a pojawiające się wyniki badań w dużej mierze podążają za sukcesami w badaniach nad Aβ [2, 6]. Rozwijane są m.in. immunoterapia bierna i aktywna, strategie

oligonukleotydowe oraz RNA, a także małocząsteczkowe inhibitory agregacji, które stanowią istotny kierunek rozwoju w kontekście bezpośredniego oddziaływania na proces neurodegeneracyjny. Istotnym uzupełnieniem podejść ukierunkowanych na Aβ i tau są strategie modulujące neurozapalenie, stres oksydacyjny oraz procesy neuroprotekcyjne, które odgrywają ważną rolę w progresji choroby i również mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne.

Jednak większość terapii ukierunkowanych na białko tau, a także strategii oddziałujących na neurozapalenie czy stres oksydacyjny, pozostaje na wczesnych etapach badań klinicznych, a ich skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały jeszcze potwierdzone w większych populacjach pacjentów. Brak jednoznacznego sukcesu klinicznego terapii anty- amyloidowych dodatkowo podkreśla złożoność patogenezy choroby Alzheimera oraz potrzebę rozwoju alternatywnych i wielokierunkowych podejść terapeutycznych. Przyspieszenie postępu w tym obszarze wymaga pogłębienia wiedzy na temat wieloczynnikowych mechanizmów choroby, w tym interakcji pomiędzy amyloidem, białkiem tau, neurozapaleniem oraz dysfunkcją synaptyczną. Kluczowe znaczenie ma również identyfikacja nowych biomarkerów progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, które mogą poprawić projektowanie badań klinicznych oraz selekcję pacjentów. W związku z tym terapie skojarzone ukierunkowane na wiele aspektów patologii choroby Alzheimera mogą okazać się skuteczniejszą strategią niż podejścia jednokierunkowe [2].

Wspólne, interdyscyplinarne wysiłki badawcze są więc niezbędne do pełnego zrozumienia złożonych mechanizmów patogenezy choroby Alzheimera oraz do opracowania klinicznie istotnych terapii modyfikujących jej przebieg. Pomimo dynamicznego rozwoju badań i ostrożnego optymizmu, należy podkreślić, że obecnie dostępne metody leczenia nie pozwalają na skuteczne zahamowanie progresji choroby, co wskazuje na wciąż istniejące istotne wyzwania terapeutyczne. Jednocześnie zbieżność postępów w różnych obszarach badań może stanowić obiecującą ścieżkę dla terapii choroby Alzheimera, pozwalającą przekształcić ją z nieuchronnego schorzenia dotykającego codziennie miliony osób w jednostkę, którą w przyszłości będzie można skutecznie leczyć [2, 6].

6. Dyskusja

Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa wskazuje, że terapie ukierunkowane na Aβ stanowią obecnie najbardziej zaawansowaną grupę metod modyfikujących przebieg choroby Alzheimera. Zatwierdzenie lekanemabu i donanemabu przez FDA potwierdziło możliwość wpływu na proces patogenetyczny poprzez redukcję złogów

Aβ oraz spowolnienie pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów we wczesnych stadiach choroby. Jednocześnie uzyskane korzyści kliniczne pozostają umiarkowane, a stosowanie tych leków wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, co ogranicza ich zastosowanie i podkreśla konieczność odpowiedniej kwalifikacji oraz monitorowania pacjentów. Analiza dostępnych badań wskazuje również, że sama eliminacja Aβ nie prowadzi do całkowitego zahamowania procesu neurodegeneracyjnego. Wyniki te sugerują, że choć hipoteza amyloidowa pozostaje ważnym elementem wyjaśniającym patogenezę choroby Alzheimera, nie obejmuje wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za jej rozwój. Coraz więcej danych wskazuje na istotną rolę patologii białka tau, przewlekłego neurozapalenia, dysfunkcji synaptycznej oraz stresu oksydacyjnego, co uzasadnia rozwój terapii oddziałujących jednocześnie na wiele szlaków patogenetycznych. Istotnym kierunkiem dalszych badań pozostaje także doskonalenie przeciwciał antyamyloidowych. Nowe cząsteczki, takie jak remternetug, trotinemab, sabirnetug, SHR-1707, PMN310 czy PRX012, projektowane są z myślą o zwiększeniu skuteczności usuwania patologicznych form Aβ, poprawie transportu przez barierę krew- mózg oraz ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych. Równolegle rozwijane są alternatywne strategie terapeutyczne, obejmujące immunoterapie aktywne, terapie genowe czy podejścia oparte na kwasach nukleinowych, jednak ich znaczenie kliniczne wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach z długotrwałą obserwacją.

Ograniczeniem niniejszej pracy jest jej przeglądowy charakter oraz oparcie wniosków na wynikach badań różniących się projektem, populacją chorych, punktami końcowymi i długością obserwacji, co utrudnia bezpośrednie porównanie skuteczności poszczególnych terapii. Dynamiczny rozwój badań nad leczeniem choroby Alzheimera sprawia również, że w najbliższych latach można spodziewać się kolejnych danych mogących wpłynąć na ocenę obecnych strategii terapeutycznych.

Przedstawione dane potwierdzają, że przeciwciała antyamyloidowe zapoczątkowały nowy etap w leczeniu omawianego schorzenia, jednocześnie wskazując na potrzebę dalszego doskonalenia terapii modyfikujących przebieg choroby. Uwzględnienie złożonego charakteru patogenezy oraz rozwój strategii terapeutycznych oddziałujących na różne mechanizmy neurodegeneracji, obejmujących nie tylko Aβ, ale również patologię białka tau, procesy neurozapalne czy stres oksydacyjny, mogą w przyszłości umożliwić osiągnięcie większych korzyści klinicznych. Postęp w tych obszarach stwarza realną perspektywę opracowania skuteczniejszych metod leczenia, które w przyszłości mogą przyczynić się do wydłużenia okresu zachowania sprawności poznawczej i funkcjonalnej pacjentów oraz poprawy ich jakości życia.

Referencje

[1] Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. Ageing Research Reviews: Ageing Res Rev. 2024;101:102481. doi:10.1016/j.arr.2024.102481

[2] Cai W, Zhang H, Wu Y, Yao Y, Zhang J. Comparative the efficacy and safety of Gosuranemab, Semorinemab, Tilavonemab, and Zagotenemab in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Aging Neuroscience: Front Aging Neurosci. 2025;16:1465871. doi:10.3389/fnagi.2024.1465871

[3] Abdulkhaliq AA, Kim B, Almoghrabi YM, et al. Amyloid-β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. Cell Death & Disease: Cell Death Dis. 2026;17(1):21. doi:10.1038/s41419-025-08186-8

[4] Benítez MJ, Cuadros R, Jiménez JS. Phosphorylation and Dephosphorylation of Tau Protein by the Catalytic Subunit of PKA, as Probed by Electrophoretic Mobility Retard. Journal of Alzheimer's Disease: J Alzheimers Dis. 2021;79(3):1143-1156. doi:10.3233/JAD-201077

[5] Lopes DM, Wells JA, Ma D, et al. Glymphatic inhibition exacerbates tau propagation in an Alzheimer's disease model. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2024;16(1):71. doi:10.1186/s13195-024-01439-2

[6] Courade JP, Zetterberg H, Höglinger GU, Dewachter I. The evolving landscape of Alzheimer's disease therapy: From Aβ to tau. Cell. 2025;188(26):7337-7354. doi:10.1016/j.cell.2025.11.033

[7] Ye J, Wan H, Chen S, Liu GP. Targeting tau in Alzheimer's disease: from mechanisms to clinical therapy. Neural Regeneration Research: Neural Regen Res. 2024;19(7):1489-1498. doi:10.4103/1673-5374.385847

[8] Harris GA, Hirschfeld LR, Gonzalez MI, Pritchard MC, May PC. Revisiting the therapeutic landscape of tauopathies: assessing the current pipeline and clinical trials. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2025;17(1):129. doi:10.1186/s13195-025-01775-x

[9] Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology: Nat Rev Neurol. 2018;14(7):399-415. doi:10.1038/s41582-018-0013-z

[10] Höglinger GU, Litvan I, Mendonca N, et al. Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology: Lancet Neurol. 2021;20(3):182-192. doi:10.1016/S1474-4422(20)30489-0

[11] Florian H, Wang D, Arnold SE, et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. Brain. 2023;146(6):2275-2284. doi:10.1093/brain/awad024

[12] ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov. Dostęp: 13.04.2026.

[13] Parums DV. Editorial: Targets for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease, Including Amyloid β and Tau Protein. Medical Science Monitor: Med Sci Monit. 2021;27:e934077. doi:10.12659/MSM.934077

[14] Qureshi IA, Tirucherai G, Ahlijanian MK, Kolaitis G, Bechtold C, Grundman M. A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants. Alzheimer's & Dementia (N Y): Alzheimers Dement (N Y). 2018;4:746-755. doi:10.1016/j.trci.2018.10.007

[15] Shulman M, Kong J, O'Gorman J, et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. Nature Aging: Nat Aging. 2023;3(12):1591-1601. doi:10.1038/s43587-023-00523-w

[16] Fleisher AS, Munsie LM, Perahia DGS, et al. Assessment of Efficacy and Safety of Zagotenemab: Results From PERISCOPE-ALZ, a Phase 2 Study in Early Symptomatic Alzheimer Disease. Neurology. 2024;102(5):e208061. doi:10.1212/WNL.0000000000208061

[17] Teng E, Manser PT, Pickthorn K, et al. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. . The Journal of the American Medical Association Neurology: JAMA Neurol. 2022;79(8):758-767. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1375

[18] Monteiro C, Toth B, Brunstein F, et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. Neurology. 2023;101(14):e1391-e1401. doi:10.1212/WNL.0000000000207663

[19] Zhou J, Rawal S, Yagi T, et al. E2814: an anti-tau therapy engages its CNS target and affects the downstream tangle-specific biomarker MTBR-tau243 in dominantly inherited Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(Suppl 24):e082771. doi:10.1002/alz.082771.

[20] Tipton PW. Updates on pharmacological treatment for Alzheimer's disease. Neurologia i Neurochirurgia Polska: Neurol Neurochir Pol. 2024;58(2):150-160. doi:10.5603/pjnns.96286

[21] Eisai Co., Ltd. Eisai presents latest clinical findings suggesting inhibition of tau propagation by anti-MTBR tau antibody E2814 at the 17th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) conference. Opublikowano: 31.10.2024. https://www.eisai.com/news/2024/news202480.html. Dostęp: 13.04.2026.

[22] Harris GA, Hirschfeld LR, Gonzalez MI, Pritchard MC, May PC. Revisiting the therapeutic landscape of tauopathies: assessing the current pipeline and clinical trials. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2025;17(1):129. doi:10.1186/s13195-025-01775-x

[23] Qin W, Pang Y, Nie S, Quan M, Jia J. Alzheimer's disease and immunotherapy. Current Medicine: Curr Med. 2024;3(1):8. doi:10.1007/s44194-024-00035-8

[24] Barton ME, Byrnes W, Mesa IR, Bloemers J, Maguire RP, Bouw R, Tesseur I, Ewen C, Scheltens P. Design of a patient- and investigator-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of bepranemab (UCB0107) in prodromal to mild Alzheimer's disease: The TOGETHER study (AH0003). Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2021;17(S9). doi:10.1002/alz.057586

[25] Alzheimer Europe. UCB presents phase II data on bepranemab in early AD. Opublikowano: 31.10.2024. https://www.alzheimer-europe.org/news/ucb-presents-phase-ii-data-bepranemab-early-ad?language_content_entity=en. Dostęp: 13.04.2026.

[26] Maguire RP, Byrnes W, Barton ME, et al. Tau positron emission tomography results from TOGETHER, a double-blind, placebo-controlled Phase II study of bepranemab in prodromal–mild Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e099279. doi:10.1002/alz70859_099279

[27] Martenyi F, Campbell B, Kinney GG, et al. PRX005, a novel anti-MTBR tau monoclonal antibody: results from a first-in-human double-blind, placebo-controlled, single ascending dose phase 1 study. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(Suppl 8):e074181. doi:10.1002/alz.074181

[28] van Dyck CH, Kahl A, Abelian G, et al. TargetTau-1: Design of a phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of BMS-986446, an anti-MTBR tau monoclonal antibody, in patients with early Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;20(Suppl 8):e094677. doi:10.1002/alz.094677

[29] Pérez-Ruixo C, Li L, Galpern WR, Perez-Ruixo JJ. Mechanistic Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of the Tau-Targeted Antibody Posdinemab in Healthy Participants and Participants with Alzheimer's Disease. Clinical Pharmacology & Therapeutics: Clin Pharmacol Ther. 2026;119(4):979-989. doi:10.1002/cpt.70173

[30] Johnson & Johnson. Johnson & Johnson statement on the AUTonomy study. Opublikowano: 21.11.2025. https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-statement-on-the-au%CF%84onomy-study. Dostęp: 13.04.2026.

[31] Balkhi S, Di Spirito A, Poggi A, Mortara L. Immune Modulation in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Immunotherapy. Cells. 2025;14(4):264. doi:10.3390/cells14040264

[32] Sugam JA, Robey S, Suon S, et al. Preclinical development of MK-2214 a novel antibody targeting pS413 tau for the treatment of Alzheimer's Disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 5):e102913. doi:10.1002/alz70859_102913

[33] Merck & Co., Inc. Merck showcases data for Alzheimer's disease candidates MK-2214 and MK-1167 at CTAD 2025. Opublikowano: 01.12.2025. https://www.msd.com/news/msd-showcases-data-for-alzheimers-disease-candidates-mk-2214-and-mk-1167-at-ctad-2025/. Dostęp: 13.04.2026.

[34] Meglio M. Tau-targeting agent ADEL-Y01 gains FDA clearance for phase 1 study. NeurologyLive. Opublikowano: 27.09.2023. https://www.neurologylive.com/view/tau-targeting-agent-adel-y01-fda-clearance-phase-1-study. Dostęp: 13.04.2026.

[35] Luca W, Foster K, McClure K, Ahlijanian MK, Jefson M. A Phase 1 Single-Ascending-Dose Trial in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Intravenous PNT001, a Novel Mid-domain Tau Antibody Targeting cis-pT231 Tau. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2024;11(2):366-374. doi:10.14283/jpad.2024.25

[36] Neațu M, Covaliu A, Ioniță I, Jugurt A, Davidescu EI, Popescu BO. Monoclonal Antibody Therapy in Alzheimer's Disease. Pharmaceutics. 2023;16(1):60. doi:10.3390/pharmaceutics16010060

[37] Voyager Therapeutics, Inc. Voyager presents robust preclinical data from tau-targeting gene therapy and antibody programs at AD/PD™ 2025. Opublikowano: 31.03.2025. https://www.globenewswire.com/de/news-release/2025/03/31/3052163/36461/en/index.html. Dostęp: 13.04.2026.

[38] Imbimbo BP, Balducci C, Ippati S, Watling M. Initial failures of anti-tau antibodies in Alzheimer's disease are reminiscent of the amyloid-β story. Neural Regeneration Research: Neural Regen Res. 2023;18(1):117-118. doi:10.4103/1673-5374.340409

[39] Panza F, Dibello V, Sardone R, et al. Clinical development of passive tau-based immunotherapeutics for treating primary and secondary tauopathies. Expert Opinion on Investigational Drugs: Expert Opin Investig Drugs. 2023;32(7):625-634. doi:10.1080/13543784.2023.2233892

[40] Harris GA, Hirschfeld LR. Antisense oligonucleotides provide optimism to the therapeutic landscape for tauopathies. Neural Regeneration Research: Neural Regen Res. 2025;20(3):803-804. doi:10.4103/NRR.NRR-D-23-02057

[41] Shulman M, Wu S, Ziogas N, et al. Exploratory analyses of clinical outcomes from the BIIB080 phase 1b study in mild Alzheimer's disease. Nature Aging: Nat Aging. 2026;6(2):445-453. doi:10.1038/s43587-025-01031-9

[42] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. Nature Medicine: Nat Med. 2023;29(6):1437-1447. doi:10.1038/s41591-023-02326-3

[43] Biogen Inc. Biogen's Investigational Tau-Targeting Therapy BIIB080 Receives FDA Fast Track Designation for the Treatment of Alzheimer's Disease. Opublikowano: 02.04.2025. https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogens-investigational-tau-targeting-therapy-biib080-receives. Dostęp: 13.04.2026.

[44] Oligomerix, Inc. Oligomerix Announces First-in-Human Dosing of Tau Self-Association Inhibitor OLX-07010. Business Wire. Opublikowano: 02.02.2023. https://www.businesswire.com/news/home/20230202005336/en/Oligomerix-Announces-First-in-Human-Dosing-of-Tau-Self-Association-Inhibitor-OLX-07010. Dostęp: 13.04.2026.

[45] Lee MJ, Choi SH, Moon JH, et al. DA-7503, a novel tau aggregation inhibitor, ameliorates tau pathology and reduces CSF tau in transgenic mouse models of Alzheimer's disease and primary tauopathies. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;20(Suppl 6):e084642. doi:10.1002/alz.084642

[46] Nery FC, Kaliszczak M, Suttle B, et al. Results of the first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-ascending dose study of BIIB113 in healthy volunteers. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2025;12(8):100302. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100302

[47] Novak P, Zilka N, Zilkova M, et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2019;6(1):63-69. doi:10.14283/jpad.2018.45

[48] Usman MB, Bhardwaj S, Roychoudhury S, et al. Immunotherapy for Alzheimer's Disease: Current Scenario and Future Perspectives. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2021;8(4):534-551. doi:10.14283/jpad.2021.52

[49] Sol O, Mermoud J, Hallikainen M, et al. Safety and immunogenicity of two Tau-targeting active immunotherapies, ACI-35.030 and JACI-35.054, in participants with early Alzheimer's disease: a phase 1b/2a, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. EBioMedicine. Part of the Lancet Discovery Science. 2025;120:105940. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105940

[50] AC Immune SA. AC Immune's ACI-35.030 (now "JNJ-2056") granted FDA Fast Track designation for Alzheimer's disease. Opublikowano: 25.07.2024. https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-aci-35030-now-jnj-2056-granted-fda-fast-track. Dostęp: 13.04.2026.

[51] JNJ-64042056. Alzforum. Opublikowano: 20.02.2026. https://www.alzforum.org/therapeutics/jnj-64042056. Dostęp: 13.04.2026.

[52] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology: Lancet Neurol. 2015;14(4):388-405. doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5

[53] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. Inflammation. 2023;46(1):1-17. doi:10.1007/s10753-022-01721-1

[54] Alkhalifa AE, Alkhalifa O, Durdanovic I, Ibrahim DR, Maragkou S. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Insights into Pathophysiology and Treatment. Journal of Dementia and Alzheimer's Disease: J Dement Alzheimer's Dis. 2025;2(2):17. doi:10.3390/jdad2020017

[55] Haroon J, Jordan K, Mahdavi K, et al. A phase 2, open-label study of anti-inflammatory NE3107 in patients with dementias. Medicine (Baltimore). 2024;103(30):e39027. doi:10.1097/MD.0000000000039027

[56] Jaeger J, Cohen S, Blomberg T, et al. MINDFuL: a Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial of XPro1595 for Patients with Early Alzheimer's Disease and Biomarkers of Inflammation. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 7):e108386. doi:10.1002/alz70861_108386

[57] XPro1595. AlzForum. https://www.alzforum.org/therapeutics/xpro1595. Dostęp: 13.04.2026.

[58] Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2023;15(1):39. doi:10.1186/s13195-023-01169-x

[59] Wang Q, Chen S, Wang J, Shang H, Chen X. Advancements in Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease: The Advent of Disease-Modifying Therapies (DMTs). Brain Sciences: Brain Sci. 2024;14(10):990. doi:10.3390/brainsci14100990

[60] Piette F, Belmin J, Vincent H, et al. Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2011;3(2):16. doi:10.1186/alzrt75

[61] Zhang L, Xiang X, Li Y, Bu G, Chen XF. TREM2 and sTREM2 in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapies. Molecular Neurodegeneration: Mol Neurodegener. 2025;20(1):43. doi:10.1186/s13024-025-00834-z

[62] Huang W, Huang J, Huang N, Luo Y. The role of TREM2 in Alzheimer's disease: from the perspective of Tau. Frontiers in Cell and Developmental Biology: Front Cell Dev Biol. 2023;11:1280257. doi:10.3389/fcell.2023.1280257

[63] Ma YN, Hu X, Karako K, Song P, Tang W, Xia Y. The potential and challenges of TREM2-targeted therapy in Alzheimer's disease: insights from the INVOKE-2 study. Frontiers in Aging Neuroscience: Front Aging Neurosci. 2025;17:1576020. doi:10.3389/fnagi.2025.1576020

[64] Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Scarpini E, Galimberti D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci. 2023;24(18):13900. doi:10.3390/ijms241813900

[65] Koh SH, Kwon HS, Choi SH, et al. Efficacy and safety of GV1001 in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):66. doi:10.1186/s13195-021-00803-w

[66] Koh SH, Kwon HS, Choi SH, et al. Efficacy and safety of GV1001 in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):66. doi:10.1186/s13195-021-00803-w

[67] Ryskamp DA, Korban S, Zhemkov V, Kraskovskaya N, Bezprozvanny I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. Fronters in Neuroscience: Front Neurosci. 2019;13:862. doi:10.3389/fnins.2019.00862

[68] Anavex Life Sciences. Blarcamesine receives EMA filing acceptance for treatment of Alzheimer's disease. https://anavex.com/news/blarcamesine-receives-ema-filing-acceptance-for-treatment-of-alzheimers-disease/. Dostęp: 13.04.2026.

[69] European Medicines Agency. Blarcamesine (Anavex). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blarcamesine-anavex. Dostęp: 13.04.2026.

[70] van Dyck CH, Mecca AP, O'Dell RS, et al. A pilot study to evaluate the effect of CT1812 treatment on synaptic density and other biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimer's Research & Therapy: Alzheimers Res Ther. 2024;16(1):20. doi:10.1186/s13195-024-01382-2

[71] Steinfield SR, Stenn DF, Chen H, Kalisch BE. A Review of the Clinical Progress of CT1812, a Novel Sigma-2 Receptor Antagonist for the Treatment of Alzheimer's Disease. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(5):659. doi:10.3390/ph18050659

[72] Shanks HRC, et al. P75 neurotrophin receptor modulation in mild to moderate Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled phase 2a trial. Nature Medicine: Nat Med. 2024;30(6):1761-1770. doi: 10.1038/s41591-024-02977-w

[73] Fang C, Hernandez P, Liow K, et al. Buntanetap, a novel translational inhibitor of multiple neurotoxic proteins, proves to be safe and promising in both Alzheimer's and Parkinson's patients. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease: J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(1):25-33. doi:10.14283/jpad.2022.84

[74] Fang C, Sanders LH, Gaines M, Maccecchini ML. Design of Phase III study testing buntanetap efficacy in early Alzheimer's patients based on the insights from previous studies. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2025;21(Suppl 7):e108166. doi:10.1002/alz70861_108166

[75] Kuti B, Kertser A, Matalon O, Forsht O, Braiman S, Shochat E, David C, Yoles E. IBC-Ab002, an anti-PD-L1 monoclonal antibody tailored for treating Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2020;16(Suppl 10):e042978. doi:10.1002/alz.042978.

[76] ImmunoBrain. ImmunoBrain presents clinical data for first immune checkpoint therapy approach in Alzheimer's disease at AD/PD™ 2026. PR Newswire. Opublikowano: 19.03.2026. https://www.prnewswire.com/il/news-releases/immunobrain-presents-clinical-data-for-first-immune-checkpoint-therapy-approach-in-alzheimers-disease-at-adpd-2026-302718607.html. Dostęp: 13.04.2026.

[77] Tourino C, Trumble A, Louie L, Barbour RM, Kinney GG, Campbell B, Zago WM. Immunological response to dual Aβ/Tau vaccine PRX123 surrogate and effects on brain amyloid plaques in rapidly depositing transgenic animal model. Alzheimer's & Dementia: Alzheimers Dement. 2023;19(Suppl 11):e082687. doi:10.1002/alz.082687

[78] Prothena Corporation plc. Prothena provides updates on PRX012, PRX123, birtamimab and portfolio programs. Opublikowano: 01.08.2024. https://ir.prothena.com/investors/press-releases/news-details/2024/Prothena-Provides-Updates-on-PRX012-PRX123-Birtamimab-and-Portfolio-Programs/. Dostep: 13.04.2026.

[79] Fouad GI. Stem cells as a promising therapeutic approach for Alzheimer's disease: a review. Bulletin of the National Research Centre: Bull Natl Res Cent. 2019;43(52). doi:10.1186/s42269-019-0078-x

FOTOBIOMODULACJA PRZEZCZASZKOWA (TPBM) JAKO OBIECUJĄCA METODA NEUROSTYMULACJI – MECHANIZMY DZIAŁANIA I WYBRANE PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE

Otylia Juszczyk, Barbara Grzybkowska, Patryk Jojczyk

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

Abstrakt: Obniżenie zdolności poznawczych, takich jak pamięć, uwaga czy percepcja, jest bardzo często obserwowane u pacjentów zmagających się z różnego rodzaju chorobami mózgu oraz zaburzeniami neurologicznymi. Są to deficyty, które znacznie pogarszają komfort ich życia i w wielu przypadkach uniemożliwiają samodzielne funkcjonowanie. Mimo powszechności występowania, ich skuteczne leczenie wciąż stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny, stąd nieustanne próby poszukiwania nowych, lepszych strategii terapeutycznych. Fotobiomodulacja przezczaszkowa (ang. *transcranial photobiomodulation*, tPBM), polegająca na neurostymulacji z użyciem światła czerwonego i bliskiej podczerwieni, jest jedną z najbardziej obiecujących, przyszłościowych metod leczenia chorób neurodegeneracyjnych, psychicznych i naczyniowych. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa, stanowiąc alternatywę do obecnie stosowanych terapii, przy których nierzadko chorzy zmagają się ze skutkami ubocznymi. Ponadto, tPBM jest przystępna cenowo i łatwo dostępna - stosowane urządzenia są niedrogie i mogą być używane nawet w warunkach domowych. To w połączeniu z zadowalającymi wynikami badań daje podstawy do nadziei, że fotobiomodulacja jest terapią, która w przyszłości odmieni proces leczenia zaburzeń neurologicznych. Celem niniejszej pracy jest wyjaśnienie mechanizmów działania tPBM oraz przedstawienie jej potencjalnych zastosowań w zakresie chorób i zaburzeń funkcjonowania mózgu takich jak choroba Alzheimera, udar, depresja, urazowe uszkodzenie mózgu czy spektrum autyzmu. Omówiono również możliwy wpływ na polepszenie sprawności umysłowej u osób zdrowych oraz wyzwania, które należy pokonać, aby tPBM stała się powszechnie stosowaną, wysoce efektywną terapią.

Słowa kluczowe: choroby mózgu, fotobiomodulacja przezczaszkowa, neurostymulacja, nieinwazyjna metoda, zaburzenia neurologiczne

Abstract: A decline in cognitive abilities, such as memory, attention, and perception, is frequently observed in patients struggling with various brain diseases and neurological disorders. These deficits significantly impair their quality of life and, in many cases, prevent independent functioning. Despite their high prevalence, effective treatment remains a major challenge for modern medicine, prompting continuous efforts to seek new, improved therapeutic strategies. Transcranial photobiomodulation (tPBM), based on neurostimulation using red and near-infrared light, is one of the most promising and innovative methods for treating neurodegenerative, psychiatric, and cerebrovascular diseases. Recent studies have shown that it has a high safety profile, providing an alternative to current therapies, which often cause adverse side effects for patients. Furthermore, tPBM is affordable and highly accessible - the devices used are inexpensive and can even be operated in a home setting. This, combined with satisfactory research results, provides grounds for hope that photobiomodulation is a therapy that will revolutionize the treatment of neurological disorders in the future. The aim of this paper is to explain the mechanisms of action of tPBM and present its potential applications in brain diseases and disorders, such as Alzheimer's disease, stroke, depression, traumatic brain injury, and autism spectrum disorder. It also discusses its possible impact on cognitive enhancement in healthy individuals, as well as the challenges that must be overcome for tPBM to become a widely used, highly effective therapy.

Keywords: brain diseases, neurological disorders, neurostimulation, non-invasive method, transcranial photobiomodulation

1. Wprowadzenie

Zaburzenia neurologiczne, do których zaliczamy między innymi takie choroby mózgu jak udar, demencja czy choroba Alzheimera, są wiodącą przyczyną niepełnosprawności, będąc jednocześnie drugim w kolejności powodem wszystkich zgonów na świecie. Stanowią ciężki problem zdrowotny społeczeństwa, a prognozy epidemiologiczne sugerują prawdopodobieństwo pogorszenia aktualnej sytuacji [1, 2]. Schorzeniom tym towarzyszy obniżenie różnych funkcji poznawczych, do których należą między innymi zdolność do uczenia się, utrzymania uwagi oraz pamięć [2]. Częstość występowania tych zaburzeń nie budzi jednak tak dużego zdziwienia, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania budowy mózgu oraz złożoność pełnionych przez niego funkcji. Mimo powszechnego występowania wciąż brakuje skutecznych metod leczenia pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi. Obecnie stosuje się przede wszystkim farmakoterapię, której efekty są niezadowalające, stąd konieczność poszukiwania nowych, lepszych strategii terapeutycznych [3]. Fotobiomodulacja przezczaszkowa (ang. *transcranial photobiomodulation*, tPBM) to pionierska, nieinwazyjna technika, otwierająca nowe perspektywy leczenia różnorodnych schorzeń neurologicznych [4]. Metoda ta, zwana również terapią światłem czerwonym, polega na wykorzystaniu właściwości neuromodulacyjnych światła o długości fali z zakresu

czerwieni (600-670 nm) oraz bliskiej podczerwieni (800-1100 nm), padającego na powierzchnię głowy [2, 5]. W zależności od urządzenia stosuje się terapię światłem laserowym bądź światłem pochodzącym z diod elektroluminescencyjnych (LED). Kluczowy jest fakt, że w tPBM wykorzystuje się promieniowanie o niskim poziomie natężenia. Dzięki temu nie dochodzi do nagrzewania i uszkodzenia tkanek, co czyni tę technikę bezpieczną i możliwą do stosowania nawet w warunkach domowych [5]. Działanie tPBM opiera się na wielu różnych mechanizmach biologicznych, wśród których najważniejszą rolę przypisuje się stymulacji czynności mitochondriów neuronalnych poprzez oddziaływanie na oksydazę cytochromu c (ang. *cytochrome c oxidase*, CCO), co skutkuje zwiększoną biosyntezą adenozynotrifosforanu (ATP) [3, 6]. Dowiedziono, iż tPBM wywiera różnorodny, pozytywny wpływ na mózg, pobudzając neuroplastyczność oraz naturalne procesy naprawcze, wykazując zarówno działanie neuroprotekcyjne, jak i przeciwzapalne [6]. Wszechstronność mechanizmów działania tej techniki skutkuje szerokimi perspektywami terapeutycznymi w leczeniu zaburzeń neurologicznych. tPBM może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów zmagających się z chorobami neurodegeneracyjnymi i naczyniowymi mózgu, zaburzeniami neurorozwojowymi oraz psychicznymi, jak również z urazowymi uszkodzeniami mózgu. Co istotne, wyniki badań wskazują na korzystne działanie terapii światłem czerwonym nie tylko w stanach patologicznych. Metoda ta może przyczyniać się do poprawy funkcji poznawczych także u osób zdrowych [4]. Biorąc pod uwagę rosnące w ostatnich latach zainteresowanie tą innowacyjną metodą neurostymulacji, niniejszy rozdział ma na celu przybliżenie mechanizmów biologicznych działania tPBM oraz omówienie jej skuteczności w leczeniu wybranych schorzeń układu nerwowego na podstawie najnowszych badań.

2. Mechanizmy działania tPBM

2.1. Mechanizm mitochondrialny i rola oksydazy cytochromu c

Literatura opisuje różne złożone mechanizmy działania tPBM. Najlepiej poznane z nich dotyczą zwiększenia aktywności mitochondrialnej w neuronach mózgu. Uważa się, że stymulacja czynności tych właśnie organelli komórkowych stanowi główny efekt tPBM [3,7]. Kluczową rolę odgrywa tu CCO. Jest to enzym mitochondrialny, chromofor, stanowiący ostatni, czwarty element łańcucha oddechowego. Odpowiada za przenoszenie elektronów z cytochromu c do tlenu, redukując go do wody. W trakcie tPBM CCO stanowi główny wewnątrzkomórkowy fotoakceptor – absorbuje światło z zakresu fal czerwieni oraz bliskiej podczerwieni. Następstwem

tego zjawiska jest zwiększenie aktywności CCO, co skutkuje wzrostem potencjału błony mitochondrialnej, zwiększonym zużyciem tlenu oraz przyspieszeniem metabolizmu glukozy. Dochodzi więc do wzmożonej fosforylacji oksydacyjnej, co powoduje uwalnianie większej ilości energii w postaci ATP przez mitochondria [3, 8, 9]. Zjawisko to najczęściej tłumaczy się działaniem światła czerwonego lub bliskiej podczerwieni na tlenek azotu (NO). Jest to związek, który hamuje oddychanie komórkowe poprzez wiązanie się z CCO, konkurując z tlenem i zmniejszając aktywność enzymu. Dochodzi do tego przede wszystkim w komórkach niedotlenionych bądź uszkodzonych. Fotony wchłaniane przez CCO mogą powodować dysocjację związanego NO, eliminując jego hamujący wpływ na enzym. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia tempa oddychania komórkowego i wspomnianej, wzmożonej syntezy ATP [8, 10]. Neurony zawierają liczne mitochondria, a zaburzenia mózgu często wiążą się z dysfunkcją tych struktur wewnątrzkomórkowych, co czyni tkankę mózgową bardzo dobrym celem dla tPBM [3, 10].

2.2. Sygnalizacja mitochondrialna

Kolejny istotny mechanizm działania tPBM związany jest z niezwykłą cechą mitochondriów - wsteczną sygnalizacją mitochondrialną. W przeciwieństwie do dobrze znanego szlaku przepływu informacji z jądra komórkowego do innych organelli komórkowych, jest to ścieżka transdukcji sygnałów z mitochondrium do jądra komórkowego, co umożliwia dwukierunkową komunikację między tymi strukturami komórkowymi. Za jej pomocą przekazywane są informacje o zmianach w stanie funkcjonalnym mitochondrium, dzięki czemu regulowana jest ekspresja genów jądrowych [11]. Początkowym bodźcem dla tego procesu są omówione wcześniej zmiany zachodzące pod wpływem absorpcji fotonów światła przez CCO. Prowadzą one do zmian w ultrastrukturze mitochondrialnej, które z kolei wpływają na syntezę ATP, poziom cAMP, pH oraz na wewnątrzkomórkowy potencjał redoks. Skutkuje to zmianami w przepuszczalności błony komórkowej, a co za tym idzie – zmianami w przepływie jonów przez tę błonę. Uwalniane są reaktywne formy tlenu (RFT), a zachodzące zmiany w potencjale redoks wpływają na aktywność czynników transkrypcyjnych, takich jak białko aktywujące-1 (AP-1) i czynnik jądrowy κ aktywowanych komórek B (NF-κB) [4, 8].

2.3. Stres oksydacyjny

RFT to wysoce reaktywne związki tlenu, które w warunkach fizjologicznych są produkowane przez mitochondria w niskich stężeniach. Wywołują wówczas korzystne efekty w komórce, regulując czynniki transkrypcyjne oraz transmisję sygnałów. Ich nadmierne nagromadzenie prowadzi jednak do stresu oksydacyjnego, a w wyniku tego do dysfunkcji mitochondriów, odgrywając istotną rolę w patogenezie wielu schorzeń neurologicznych [3]. Z tego względu leczenie opierające się na redukcji zbyt wysokiego poziomu RFT ma znaczny potencjał terapeutyczny. Wyniki badań nad wpływem tPBM na stres oksydacyjny dostarczają niejasnych wniosków – niektóre dowodzą, iż stymulacja światłem zmniejsza uwalnianie RFT, podczas gdy inne wskazują na efekt przeciwny. Jedna z teorii sugeruje, że efekt tPBM zależy od wyjściowego stanu homeostazy komórki poddawanej ekspozycji na światło [8]. W komórkach prawidłowych tPBM powoduje przejściowy wzrost poziomu RFT. Skutkuje to wspomnianą wcześniej aktywacją czynnika transkrypcyjnego NF-κB, który pośredniczy w stymulacji proliferacji komórek. W przypadku neuronów, w których zbyt wysokie stężenie RFT przyczynia się do ich dysfunkcji, tPBM obniża produkcję wolnych rodników. Skutkuje to wygaszeniem stresu oksydacyjnego, co wywiera z kolei efekt cytoprotekcyjny, antyapoptotyczny i hamujący neurozapalenie [12].

2.4. Kanały jonowe i rola jonów wapnia

Dłuższe fale z zakresu podczerwieni, na przykład o długości 1064 nm, również mogą wywoływać efekty skojarzone z działaniem tPBM [13]. Badania dowodzą jednak, iż główne pasmo absorpcji CCO przypada na zakres do około 980 nm [14]. Sugeruje to istnienie innego mechanizmu odpowiedzialnego za wpływ fotonów na funkcjonowanie komórki. Przypuszcza się, iż przy wyższych długościach fali promieniowania podczerwonego, począwszy od 950 nm do 3000 nm, bądź nawet dłuższych, głównym chromoforem staje się tzw. woda międzyfazowa (nanostrukturalna) [15, 16]. Woda ta, związana z kanałami jonowymi wrażliwymi na światło i ciepło, pod wpływem działania fal podczerwonych może powodować otwieranie się tych kanałów. Są to kanały o przejściowym potencjale receptorowym (TRP) przepuszczające jony wapnia, których podrodzina TRPV cieszy się największym zainteresowaniem w badaniach nad tPBM [4, 16]. Ich otwarcie powoduje zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, odgrywających ważną rolę w procesach fizjologicznych oraz stanach patologicznych. Przykładowo, ich napływ do mitochondriów

wpływa na zwiększenie syntezy ATP oraz wytwarzania RFT [16]. Jony wapnia odpowiadają m.in. za aktywację kinaz białkowych, które stymulują czynniki transkrypcyjne zwiększające ekspresję neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) [12]. Czynnik ten odpowiada za regulację różnych funkcji neuronów, takich jak neurogeneza czy zdolność do proliferacji i różnicowania. Odgrywa także kluczową rolę w neuroplastyczności [17]. Ponadto jony wapnia wpływają na aktywność cyklazy adenylowej, co skutkuje zwiększonym wytwarzaniem cAMP – kolejnego związku wspomagającego plastyczność synaptyczną [12, 18].

2.5. Hemodynamika mózgowa i drenaż limfatyczny

Omówione wcześniej wewnątrzkomórkowe mechanizmy działania tPBM przekładają się na korzystne efekty obserwowane w obrębie całej tkanki mózgowej. NO, uwolniony z CCO w wyniku działania fotonów, wpływa na wiele kluczowych procesów. Jako jeden z głównych czynników wazodylatacyjnych powoduje rozszerzanie naczyń krwionośnych mózgu. Skutkuje to poprawą krążenia mózgowego i zwiększeniem natlenienia tkanki [3, 19, 20]. Co więcej, NO wspomaga funkcjonowanie naczyń limfatycznych opon mózgowych (ang. *meningeal lymphatic vessels*, MLV), stymulując ich kurczliwość i zwiększając efektywność drenażu limfatycznego. Mechanizm ten ułatwia usuwanie z mózgu neurotoksycznych metabolitów, takich jak β-amyloid, których złogi obserwuje się m.in. w patogenezie choroby Alzheimera [3, 21, 22].

Ponadto badania dowodzą, iż stymulacja naczyń MLV za pomocą lasera o długości fali 1267 nm znacząco wspomaga limfatyczny transport nanonośników (np. liposomów) bezpośrednio do tkanki mózgowej. Odkrycie to daje nadzieję na opracowanie nowej strategii dostarczania leków, pozwalającej na ominięcie bariery krew-mózg, która w standardowych warunkach uniemożliwia przenikanie do mózgu większości związków terapeutycznych [23].

3. Zastosowanie tPBM w medycynie

3.1. Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer Disease*, AD) to choroba neurodegeneracyjna, będąca najczęstszą postacią demencji [24]. Jej patogeneza jest złożona i do dziś wciąż jeszcze nie w pełni zrozumiała. Nieustannie poszukiwane są skuteczne metody

leczenia oraz prewencji AD [25]. W ostatnich latach tPBM, jako jedna z nowatorskich metod, stanowi przedmiot dużego zainteresowania naukowców. Wiele badań przedklinicznych dowiodło pozytywnych efektów wywołanych tą terapią. Przykładowo, na mysich modelach AD poddawanych działaniu odpowiednio dobranej fali podczerwonej zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych oraz pamięci. Stymulacja światłem powodowała zwiększenie usuwania β-amyloidu drogą limfatyczną. Gromadzenie się blaszek β-amyloidu zwiększa ryzyko postępu AD, przez co tPBM ma duży potencjał jako przyszła terapia zapobiegająca lub spowalniająca rozwój choroby [26, 27]. Kolejne badanie, przeprowadzone na szczurzym modelu AD, wykazało, że długotrwała terapia tPBM również przyczynia się do polepszenia funkcji poznawczych i pamięci. Terapia ta nie tylko zmniejszyła ilość blaszek amyloidowych (poprzez stymulację mikrogleju), ale także obniżyła poziom szkodliwego, zdegenerowanego białka tau. Ponadto potwierdzono silne działanie neuroprotekcyjne tPBM, obejmujące ochronę synaps oraz ograniczenie uszkodzeń i apoptozy neuronów [28]. Co ciekawe, najnowsze badania przedkliniczne dowodzą, że stymulacja światłem wpływa na ekspresję kluczowych genów związanych ze stresem oksydacyjnym i apoptozą w korze mózgowej i hipokampie, a także na obniżenie ekspresji genów ryzyka rozwoju AD. Odkrycie to otwiera nowe perspektywy w zapobieganiu schorzeniom neurodegeneracyjnym w starzejącym się mózgu, zanim jeszcze pojawią się ich pierwsze objawy kliniczne [29].

Obiecujące wyniki badań przedklinicznych zachęciły naukowców do rozpoczęcia badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność tPBM. Obecnie przeprowadzono ich wciąż zbyt mało, aby terapia ta mogła zostać włączona do standardów postępowania terapeutycznego w AD. Dotychczas opublikowane wyniki badań potwierdziły jednak korzystny wpływ tej metody [30-33]. W jednym z pierwszych przeprowadzonych badań pilotażowych pacjenci poddawani byli regularnej terapii tPBM przez 28 dni. Wyniki wskazały na obiecującą tendencję terapii światłem podczerwonym do poprawy funkcji wykonawczych, pamięci i uwagi u pacjentów z otępieniem w przebiegu AD. Zjawiskom tym towarzyszyły korzystne zmiany w parametrach fal mózgowych w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) [30]. Kolejne badania kliniczne opisują przypadki osób w stanie otępienia od łagodnego do umiarkowanie ciężkiego. U pacjentów zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych oraz jakości życia. Ponadto nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych, co potwierdza, że tPBM cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa [31-33]. Ponieważ dotychczasowe próby obejmowały małe grupy pacjentów, naukowcy rozpoczęli już duże, randomizowane badania kliniczne, takie jak projekt TRAP-AD [34]. Mają one potwierdzić skuteczność tPBM, co może otworzyć drogę do jej rutynowego stosowania w leczeniu AD.

3.2. Udar niedokrwienny mózgu

Udar niedokrwienny stanowi nagły stan zagrożenia życia spowodowany ograniczeniem lub zablokowaniem przepływu krwi w mózgu. Inicjuje to kaskadę procesów zapalnych wynikających z niszczenia bariery krew-mózg, co ostatecznie prowadzi do obumierania neuronów i często do ciężkich ubytków neurologicznych. W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że zastosowanie tPBM skutecznie zmniejsza uszkodzenia wywołane udarem niedokrwiennym mózgu. Wynika to z działania neuroprotekcyjnego, neuroregeneracyjnego oraz przeciwzapalnego terapii światłem czerwonym i podczerwonym, co przekłada się na poprawę funkcji poznawczych oraz motorycznych [3, 35]. Należy zaznaczyć, że optymalne efekty uzyskiwano przy wczesnym wdrożeniu leczenia, do kilku godzin po udarze. Skuteczność terapii zależała również od precyzyjnego doboru dawki światła. Umożliwia to znalezienie „złotego środka" i uniknięcie zjawiska odpowiedzi dwufazowej, w którym zarówno zbyt niska, jak i zbyt wysoka dawka światła nie przynosi korzyści terapeutycznych [3, 36].

Badania kliniczne skupiające się na zastosowaniu tPBM w ostrej fazie udaru nie dostarczyły jednak równie satysfakcjonujących dowodów. Wstępne wyniki projektu NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1) napawały optymizmem, co skłoniło naukowców do rozszerzenia liczebności próby badawczej w kolejnym badaniu [37]. W badaniu NEST-2 nie wykazano jednak statystycznie znaczących korzyści u pacjentów, mimo odnotowania pozytywnego wpływu w podgrupie osób z udarem o umiarkowanym nasileniu [38]. Następnie największe z tych badań, NEST-3, zostało zakończone przed czasem ze względu na wykazany brak efektywności terapeutycznej [39]. Niepowodzenie tych prób prawdopodobnie wynika z zastosowanego protokołu badawczego, który ograniczał się do zaledwie pojedynczej sesji terapeutycznej oraz zakładał jednoczesne naświetlanie obu półkul mózgu, zamiast celowania wyłącznie w stronę objętą udarem [3].

Z kolei w ostatnich latach pojawiają się obiecujące wyniki badań nad zastosowaniem tPBM w przewlekłej fazie udaru. Dowiedziono, że regularne sesje tPBM, prowadzone przez kilka tygodni, pobudzają neuromodulację oraz poprawiają łączność funkcjonalną mózgu, skutecznie wspomagając leczenie zaburzeń mowy [40]. Najlepsze działanie terapii tPBM obserwowano, gdy połączono ją z tradycyjną rehabilitacją poudarową, obejmującą m.in. terapię logopedyczną i stymulację nerwowo-mięśniową [41, 42].

3.3. Depresja

Depresja to jedno z najpowszechniejszych, a zarazem najbardziej obciążających zaburzeń psychicznych na świecie, stanowiąc poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Charakteryzuje się długotrwałym obniżeniem nastroju, deficytem energii oraz zauważalnym pogorszeniem funkcji poznawczych [3]. W badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że zastosowanie tPBM skutecznie łagodzi objawy depresji wywołanej różnymi czynnikami, takimi jak stres czy brak snu. Działanie to wynika z wielokierunkowej neuroprotekcji w obszarach kory przedczołowej i hipokampa. Mechanizm ten opiera się między innymi na hamowaniu stresu oksydacyjnego i neurozapalenia oraz stymulacji neurogenezy [43, 44]. Badania dowodzą również, że naświetlanie światłem z zakresu bliskiej podczerwieni skutecznie obniża stężenie kortykosteronu w surowicy, wyciszając nadmierną odpowiedź hormonalną na przewlekły stres. Terapia ta przeciwdziała również obniżaniu się poziomu białek, takich jak BDNF, które są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania i przeżycia neuronów, a ich niedobór jest ściśle powiązany z rozwojem depresji [3, 45].

Skuteczność tPBM w leczeniu zaburzeń depresyjnych została potwierdzona również w badaniach klinicznych [46]. U pacjentów poddanych terapii obserwowano poprawę stanu psychicznego, na co wskazywały lepsze wyniki w skalach oceny objawów depresyjnych, takich jak Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) [47, 48]. Zastosowanie tPBM przynosi szereg korzyści terapeutycznych, które obejmują zwiększenie ukrwienia mózgu i poprawę samopoczucia. Terapia ta efektywnie łagodzi objawy często współwystępujące z depresją, takie jak stany lękowe, nadmierny stres oraz problemy ze snem. Dotychczasowe dowody naukowe sugerują więc, że tPBM może stać się innowacyjną strategią leczenia depresji. Odkrycie to ma szczególne znaczenie ze względu na to, że klasyczna farmakoterapia często wiąże się z ograniczoną skutecznością i bywa źle tolerowana przez pacjentów. W odróżnieniu od leków antydepresyjnych tPBM charakteryzuje się brakiem poważnych skutków ubocznych. Należy jednak zaznaczyć, że mimo obiecujących perspektyw niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby rzetelnych badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz określenie optymalnych parametrów leczenia tPBM [49].

3.4. Urazowe uszkodzenie mózgu

Urazowe uszkodzenie mózgu (ang. *Traumatic Brain Injury*, TBI) to patologiczne zaburzenie pracy mózgu wywołane siłami zewnętrznymi. Stan ten prowadzi

między innymi do zaburzeń świadomości o różnym stopniu ciężkości. TBI dotyka rocznie milionów osób na świecie, a jego różnorodność utrudnia wprowadzenie uniwersalnego standardu leczenia farmakologicznego. Szukając rozwiązania tego problemu, naukowcy zwrócili się ku nowatorskim technologiom, takim jak tPBM [3, 50]. Badania przedkliniczne na mysich modelach TBI dowodzą, że terapia ta, stosowana po urazie może w dużej mierze poprawiać funkcje poznawcze, a dzięki szerokiemu spektrum działania stymuluje regenerację tkanki mózgowej [51]. Badania kliniczne potwierdzają duży potencjał tej metody. Dowiedziono, że tPBM prowadzi do fizycznej odbudowy rejonów mózgu w przewlekłej fazie TBI, w tym do wyraźnego przyrostu objętości wzgórza oraz obszarów korowych i podkorowych. Zjawiskom tym towarzyszy wzrost mózgowego przepływu krwi i wzmocnienie łączności funkcjonalnej między sieciami neuronowymi. U pacjentów zaobserwowano wyraźną optymalizację funkcji wykonawczych, skrócenie czasu przetwarzania informacji, a także wyostrzenie uwagi i koncentracji. Odnotowano również poprawę w obszarach przyswajania wiedzy oraz ogólnej sprawności werbalnej [52, 53]. Sytuacja tPBM w kontekście urazów mózgu jest analogiczna do tego, co obserwujemy w jej innych medycznych zastosowaniach. Choć wyniki są niezwykle obiecujące, ostateczne wdrożenie tej terapii do powszechnych standardów leczenia TBI musi zostać poparte kolejnymi, szeroko zakrojonymi randomizowanymi badaniami klinicznymi [52].

3.5. Zaburzenia neurorozwojowe

Ze względu na udokumentowane działanie neuromodulacyjne, tPBM budzi coraz większe zainteresowanie jako potencjalna forma terapii zaburzeń neurorozwojowych, w tym zwłaszcza zaburzeń ze spektrum autyzmu (ang. *Autism Spectrum Disorder*, ASD). Trudności w interakcjach społecznych i komunikacji oraz różnego rodzaju wyzwania behawioralne obserwowane u dzieci i młodzieży z ASD, często utrudniają im edukację oraz prawidłowy rozwój [54]. Jak pokazują ostatnie badania, zastosowanie tPBM u dzieci ze spektrum znacznie zredukowało objawy ASD, co znajduje odzwierciedlenie między innymi w lepszych wynikach uzyskiwanych w Skali Oceny Autyzmu u Dzieci (ang. *Childhood Autism Rating Scale, Second Edition*, CARS-2). Korzystne zmiany zaobserwowano również w zapisie EEG aktywności mózgu, co także ma kluczowe znaczenie dla poprawy funkcji poznawczych pacjentów [54, 55]. Terapia ta zminimalizowała zachowania destrukcyjne, poprawiając zarazem zdolności komunikacyjne oraz elastyczność myślenia. Obiecujące rezultaty obserwuje się również w odniesieniu do osób z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD),

gdzie wstępne analizy potwierdzają zwiększoną koncentrację uwagi [5]. Wymagane jest oczywiście poszerzenie skali badań, ale obecne dane obrazują potencjał tPBM w znaczącej poprawie jakości życia osób z zaburzeniami neurorozwojowymi.

4. Zastosowanie tPBM u zdrowych osób

Niezwykłą cechą tPBM jest to, że poza terapeutycznym działaniem na tkankę mózgową objętą patologią, może wywoływać korzystne zmiany również u osób zdrowych. Metoda ta daje więc intrygującą perspektywę na poprawę jakości życia osób w różnych grupach wiekowych, niezależnie od stanu ich zdrowia. Badania przedkliniczne z wykorzystaniem modeli zwierzęcych potwierdzają pozytywny wpływ tPBM zarówno na młode, jak i starsze osobniki. W grupie młodszych zwierząt zaobserwowano między innymi stymulację szlaków metabolicznych, natomiast u starszych – normalizację aktywności tych procesów. W efekcie pozwoliło to zbliżyć badane parametry niemalże do stanu typowego dla młodszych osobników [56].

Badania przeprowadzone na zdrowych osobach wykazały między innymi zmiany w zapisie EEG aktywności mózgu, w tym wzrost mocy fal alfa i beta. Zmiany te, zlokalizowane między innymi w obszarze czołowo-środkowo-ciemieniowym oraz sieci czołowo-ciemieniowej, stanowią fizjologiczną podstawę poprawy funkcji poznawczych u osób poddanych terapii światłem. Co ciekawe, w prawej półkuli mózgu stwierdzono zmniejszenie aktywności fal beta. Wbrew pozorom może to również wywoływać pozytywne efekty u osób poddawanych terapii poprzez redukcję negatywnych emocji i poprawę nastroju [57]. Badania dowodzą realnego wpływu tPBM na poprawę pamięci roboczej u osób w podeszłym wieku, utrzymującą się przynajmniej przez trzy tygodnie [58]. U młodych ochotników także zaobserwowano znaczącą poprawę funkcji poznawczych oraz emocjonalnych [13, 59]. Jedno z najnowszych badań oceniało wpływ stymulacji lewego dolnego zakrętu czołowego za pomocą tPBM na zdolność przyswajania skomplikowanych struktur zdań w języku mandaryńskim. Eksperyment przyniósł pozytywne rezultaty, potwierdzające skuteczność tej metody. Sugeruje to, że tPBM może stanowić obiecujące narzędzie do podnoszenia kompetencji językowych oraz ogólnych zdolności uczenia się [60].

5. Podsumowanie

Terapia tPBM to metoda, której potencjału nie sposób zignorować. Różnorodność mechanizmów biologicznych i plejotropowe działanie na tkankę mózgową skutkują korzystnymi efektami terapeutycznymi, zarówno u pacjentów z różnymi

stanami chorobowymi, jak i u osób w dobrym zdrowiu. Wszechstronność tPBM oraz jej potwierdzony, wysoki profil bezpieczeństwa stanowią jedne z największych atutów tej metody. Dzięki tym cechom, bardzo szeroka grupa pacjentów ma szansę czerpać korzyści z tPBM, które sprowadzają się do poprawy funkcji poznawczych, wywierając pozytywny wpływ na różne sfery ich życia. Jest to więc z pewnością metoda wyczekiwana przez osoby, którym choroba odebrała dawną sprawność umysłową.

Istnieje duża potrzeba przeprowadzenia obszernych, wieloośrodkowych badań klinicznych, które określą optymalne parametry terapii i ostatecznie potwierdzą jej skuteczność w różnych zastosowaniach. Niemniej jednak wszystko wskazuje na to, że tPBM, jako innowacyjna i nieinwazyjna metoda neurostymulacji, otwiera zupełnie nowy rozdział w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych.

Referencje

[1] Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. Lancet Neurol. 2020;19(3):255-265. doi:10.1016/S1474-4422(19)30411-9

[2] Lee TL, Ding Z, Chan AS. Can transcranial photobiomodulation improve cognitive function? A systematic review of human studies. Ageing Res Rev. 2023;83:101786. doi:10.1016/j.arr.2022.101786

[3] Lin H, Li D, Zhu J, et al. Transcranial photobiomodulation for brain diseases: review of animal and human studies including mechanisms and emerging trends. Neurophotonics. 2024;11(1):010601. doi:10.1117/1.NPh.11.1.010601

[4] Nairuz T, Sangwoo-Cho, Lee JH. Photobiomodulation Therapy on Brain: Pioneering an Innovative Approach to Revolutionize Cognitive Dynamics. Cells. 2024;13(11):966. Published 2024 Jun 3. doi:10.3390/cells13110966

[5] De Ridder D, Hamblin MR, Vanneste S. Transcranial Photobiomodulation for Neuromodulation of Brain Disorders: A Perspective. Neuromodulation. Published 2026 Feb 5. doi:10.1016/j.neurom.2025.12.006

[6] Hamblin MR. Transcranial photobiomodulation for the brain: a wide range of clinical applications. Neural Regen Res. 2024;19(3):483-484. doi:10.4103/1673-5374.380891

[7] Hamblin MR. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. BBA Clin. 2016;6:113-124. Published 2016 Oct 1. doi:10.1016/j.bbacli.2016.09.002

[8] de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2016;22(3):7000417. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201

[9] Wade ZS, Barrett DW, Davis RE, Nguyen A, Venkat S, Gonzalez-Lima F. Histochemical mapping of the duration of action of photobiomodulation on cytochrome c oxidase in the rat brain. Front Neurosci. 2023;17:1243527. Published 2023 Aug 28. doi:10.3389/fnins.2023.1243527

[10] Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. Photochem Photobiol. 2018;94(2):199-212. doi:10.1111/php.12864

[11] Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. Photochem Photobiol. 2008;84(5):1091-1099. doi:10.1111/j.1751-1097.2008.00394.x

[12] Ma H, Du Y, Xie D, Wei ZZ, Pan Y, Zhang Y. Recent advances in light energy biotherapeutic strategies with photobiomodulation on central nervous system disorders. Brain Res. 2024;1822:148615. doi:10.1016/j.brainres.2023.148615

[13] Barrett DW, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. Neuroscience. 2013;230:13-23. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.11.016

[14] Mason MG, Nicholls P, Cooper CE. Re-evaluation of the near infrared spectra of mitochondrial cytochrome c oxidase: Implications for non invasive in vivo monitoring of tissues. Biochim Biophys Acta. 2014;1837(11):1882-1891. doi:10.1016/j.bbabio.2014.08.005

[15] Sommer AP. Mitochondrial cytochrome c oxidase is not the primary acceptor for near infrared light-it is mitochondrial bound water: the principles of low-level light therapy. Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 1):S13. doi:10.21037/atm.2019.01.43

[16] Sharma SK, Sardana S, Hamblin MR. Role of opsins and light or heat activated transient receptor potential ion channels in the mechanisms of photobiomodulation and infrared therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology. 2023;13:100160. doi:10.1016/j.jpap.2023.100160

[17] Zheng F, Zhou X, Moon C, Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2012;4(4):188-200.

[18] Zhang M, Storm DR, Wang H. Bidirectional synaptic plasticity and spatial memory flexibility require Ca2+-stimulated adenylyl cyclases. J Neurosci. 2011;31(28):10174-10183. doi:10.1523/JNEUROSCI.0009-11.2011

[19] Weihrauch D, Keszler A, Lindemer B, Krolikowski J, Lohr NL. Red light stimulates vasodilation through extracellular vesicle trafficking. J Photochem Photobiol B. 2021;220:112212. doi:10.1016/j.jphotobiol.2021.112212

[20] Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. J Pharmacol Sci. 2015;129(2):83-94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002

[21] Zhao MY, Ye CY, Liu YC, et al. Role of meningeal lymphatic vessels in brain homeostasis. Front Immunol. 2025;16:1593630. Published 2025 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2025.1593630

[22] Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Dubrovsky A, et al. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions. Biomed Opt Express. 2020;11(2):725-734. Published 2020 Jan 10. doi:10.1364/BOE.383390

[23] Semyachkina-Glushkovskaya O, Fedosov I, Shirokov A, et al. Photomodulation of lymphatic delivery of liposomes to the brain bypassing the blood-brain barrier: new perspectives for glioma therapy. Nanophotonics. 2021;10(12):3215-3227. doi:10.1515/nanoph-2021-0212

[24] Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: Huang X, ed. Alzheimer's Disease: Drug Discovery. Brisbane (AU): Exon Publications; 2020.

[25] Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. Int J Mol Sci. 2022;23(22):13954. Published 2022 Nov 12. doi:10.3390/ijms232213954

[26] Li D, Lin H, Sun S, et al. Photostimulation of lymphatic clearance of β-amyloid from mouse brain: a new strategy for the therapy of Alzheimer's disease. Front Optoelectron. 2023;16(1):45. Published 2023 Dec 14. doi:10.1007/s12200-023-00099-8

[27] Semyachkina-Glushkovskaya O, Penzel T, Blokhina I, et al. Night Photostimulation of Clearance of Beta-Amyloid from Mouse Brain: New Strategies in Preventing Alzheimer's Disease. Cells. 2021;10(12):3289. Published 2021 Nov 24. doi:10.3390/cells10123289

[28] Yang L, Wu C, Parker E, et al. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model. Theranostics. 2022;12(5):2205-2231. Published 2022 Feb 14. doi:10.7150/thno.70756

[29] Li B, Golovynska I, Stepanov YV, et al. Transcranial photobiomodulation therapy with 808 nm light changes expression of genes and proteins associated with neuroprotection, neuroinflammation, oxidative stress, and Alzheimer's disease: Whole RNA sequencing of mouse cortex and hippocampus. PLoS One. 2025;20(7):e0326881. Published 2025 Jul 18. doi:10.1371/journal.pone.0326881

[30] Berman MH, Halper JP, Nichols TW, Jarrett H, Lundy A, Huang JH. Photobiomodulation with Near Infrared Light Helmet in a Pilot, Placebo Controlled Clinical Trial in Dementia Patients Testing Memory and Cognition. J Neurol Neurosci. 2017;8(1):176. doi:10.21767/2171-6625.1000176

[31] Saltmarche AE, Naeser MA, Ho KF, Hamblin MR, Lim L. Significant Improvement in Cognition in Mild to Moderately Severe Dementia Cases Treated with Transcranial Plus Intranasal Photobiomodulation: Case Series Report. Photomed Laser Surg. 2017;35(8):432-441. doi:10.1089/pho.2016.4227

[32] Salehpour F, Hamblin MR, DiDuro JO. Rapid Reversal of Cognitive Decline, Olfactory Dysfunction, and Quality of Life Using Multi-Modality Photobiomodulation Therapy: Case Report. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(3):159-167. doi:10.1089/photob.2018.4569

[33] Chao LL. Effects of Home Photobiomodulation Treatments on Cognitive and Behavioral Function, Cerebral Perfusion, and Resting-State Functional Connectivity in Patients with Dementia: A Pilot Trial. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(3):133-141. doi:10.1089/photob.2018.4555

[34] Iosifescu DV, Song X, Gersten MB, et al. Protocol Report on the Transcranial Photobiomodulation for Alzheimer's Disease (TRAP-AD) Study. Healthcare (Basel). 2023;11(14):2017. Published 2023 Jul 13. doi:10.3390/healthcare11142017

[35] Li S, Wong TWL, Ng SSM. Potential and Challenges of Transcranial Photobiomodulation for the Treatment of Stroke. CNS Neurosci Ther. 2024;30(12):e70142. doi:10.1111/cns.70142

[36] Lee HI, Lee SW, Kim NG, et al. Low-level light emitting diode therapy promotes long-term functional recovery after experimental stroke in mice. J Biophotonics. 2017;10(12):1761-1771. doi:10.1002/jbio.201700038

[37] Lampl Y, Zivin JA, Fisher M, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). Stroke. 2007;38(6):1843-1849. doi:10.1161/STROKEAHA.106.478230

[38] Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. Stroke. 2009;40(4):1359-1364. doi:10.1161/STROKEAHA.109.547547

[39] Hacke W, Schellinger PD, Albers GW, et al. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of neurothera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial. Stroke. 2014;45(11):3187-3193. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005795

[40] Naeser MA, Ho MD, Martin PI, Hamblin MR, Koo BB. Increased Functional Connectivity Within Intrinsic Neural Networks in Chronic Stroke Following Treatment with Red/Near-Infrared Transcranial Photobiomodulation: Case Series with Improved Naming in Aphasia. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020;38(2):115-131. doi:10.1089/photob.2019.4630

[41] Estrada-Rojas K, Cedeño Ortiz NP. Increased Improvement in Speech-Language Skills After Transcranial Photobiomodulation Plus Speech-Language Therapy, Compared to Speech-Language Therapy Alone: Case Report with Aphasia. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2023;41(5):234-240. doi:10.1089/photob.2022.0024

[42] Paolillo FR, Luccas GAA, Parizotto NA, Paolillo AR, de Castro Neto JC, Bagnato VS. The effects of transcranial laser photobiomodulation and neuromuscular electrical stimulation in the treatment of post-stroke dysfunctions. J Biophotonics. 2023;16(4):e202200260. doi:10.1002/jbio.202200260

[43] Salehpour F, Farajdokht F, Erfani M, et al. Transcranial near-infrared photobiomodulation attenuates memory impairment and hippocampal oxidative stress in sleep-deprived mice. Brain Res. 2018;1682:36-43. doi:10.1016/j.brainres.2017.12.0404

[44] Tanaka Y, Akiyoshi J, Kawahara Y, et al. Infrared radiation has potential antidepressant and anxiolytic effects in animal model of depression and anxiety. Brain Stimul. 2011;4(2):71-76. doi:10.1016/j.brs.2010.04.001

[45] He T, Wu Z, Zhang X, et al. A Bibliometric Analysis of Research on the Role of BDNF in Depression and Treatment. Biomolecules. 2022;12(10):1464. Published 2022 Oct 12. doi:10.3390/biom12101464

[46] Ji Q, Yan S, Ding J, et al. Photobiomodulation improves depression symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Psychiatry. 2024;14:1267415. Published 2024 Jan 31. doi:10.3389/fpsyt.2023.1267415

[47] Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, et al. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. Behav Brain Funct. 2009;5:46. Published 2009 Dec 8. doi:10.1186/1744-9081-5-46

[48] Guu TW, Cassano P, Li WJ, et al. Wearable, self-administered transcranial photobiomodulation for major depressive disorder and sleep: A randomized, double blind, sham-controlled trial. J Affect Disord. 2025;372:635-642. doi:10.1016/j.jad.2024.12.065

[49] Wang L, Mao L, Huang Z, Switzer JA, Hess DC, Zhang Q. Photobiomodulation: shining a light on depression. Theranostics. 2025;15(2):362-383. Published 2025 Jan 1. doi:10.7150/thno.104502

[50] Johnson-Black PH, Carlson JM, Vespa PM. Traumatic brain injury and disorders of consciousness. Handb Clin Neurol. 2025;207:75-96. doi:10.1016/B978-0-443-13408-1.00014-2

[51] Xuan W, Huang L, Hamblin MR. Repeated transcranial low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice: biphasic dose response and long-term treatment outcome. J Biophotonics. 2016;9(11-12):1263-1272. doi:10.1002/jbio.201500336

[52] Zeng J, Wang C, Chai Y, Lei D, Wang Q. Can transcranial photobiomodulation improve cognitive function in TBI patients? A systematic review. Front Psychol. 2024;15:1378570. Published 2024 Jun 17. doi:10.3389/fpsyg.2024.1378570

[53] Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, Hamblin MR, Knight JA. Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. Photomed Laser Surg. 2011;29(5):351-358. doi:10.1089/pho.2010.2814

[54] Pallanti S, Di Ponzio M, Grassi E, Vannini G, Cauli G. Transcranial Photobiomodulation for the Treatment of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Retrospective Study. Children (Basel). 2022;9(5):755. Published 2022 May 20. doi:10.3390/children9050755

[55] Fradkin Y, Anguera JA, Simon AJ, De Taboada L, Steingold E. Transcranial photobiomodulation for reducing symptoms of autism spectrum disorder and modulating brain electrophysiology in children aged 2-7: an open label study. Front Child Adolesc Psychiatry. 2025;4:1477839. Published 2025 Jan 29. doi:10.3389/frcha.2025.1477839

[56] Dos Santos Cardoso F, Dos Santos JCC, Gonzalez-Lima F, Araújo BHS, Lopes-Martins RÁB, Gomes da Silva S. Effects of Chronic Photobiomodulation with Transcranial Near-Infrared Laser on Brain Metabolomics of Young and Aged Rats. Mol Neurobiol. 2021;58(5):2256-2268. doi:10.1007/s12035-020-02247-z

[57] Shetty SJ, Shetty S, Shettigar D, Pagilla V, Maiya GA. Effect of transcranial photobiomodulation on electrophysiological activity of brain in healthy individuals: A scoping review. J Clin Neurosci. 2023;117:156-167. doi:10.1016/j.jocn.2023.09.029

[58] Qu X, Li L, Zhou X, et al. Repeated transcranial photobiomodulation improves working memory of healthy older adults: behavioral outcomes of poststimulation including a three-week follow-up. Neurophotonics. 2022;9(3):035005. doi:10.1117/1.NPh.9.3.035005

[59] Salehpour F, Majdi A, Pazhuhi M, et al. Transcranial Photobiomodulation Improves Cognitive Performance in Young Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(10):635-643. doi:10.1089/photob.2019.4673

[60] Yang M, Liu Y, Yue Z, et al. Transcranial photobiomodulation on the left inferior frontal gyrus enhances Mandarin Chinese L1 and L2 complex sentence processing performances. Brain Lang. 2024;256:105458. doi:10.1016/j.bandl.2024.105458

NIEINWAZYJNE TECHNIKI NEUROMODULACJI – PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA BÓLU I ZABURZEŃ NEUROLOGICZNYCH

Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk, Aleksandra Borkowska, Natalia Bogacz, Kinga Półgrabia

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

Abstrakt: Neuromodulacja to dynamicznie rozwijający się obszar medycyny, w którym w sposób kontrolowany wpływa się na czynność struktur ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, w celu modyfikacji patologicznej aktywości neuronalnej odpowiedzialnej za utrzymujące się objawy chorobowe. Ze względu na ograniczenia farmakoterapii i zwiększone zapotrzebowanie na skuteczniejsze metody leczenia, nieinwazyjne techniki neuromodulacji są coraz chętniej wykorzystywane w leczeniu bólu oraz wybranych zaburzeń neurologicznych. Umożliwiają one modulację aktywności mózgu bez konieczności interwencji chirurgicznej, która niesie ryzyko powikłań, takich jak zakażenia czy krwawienia. W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS), przezczaszkowej stymulacji prądem stałym i przemiennym (tDCS/tACS), wysokoogniskowanej ultrasonografii (HIFU) oraz przezskórnej stymulacji nerwu błędnego. Omówiono mechanizmy poszczególnych metod, ich zastosowanie kliniczne oraz aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności. Dalszy postęp technologiczny w dziedzinie neuroobrazowania oraz modelowania komputerowego pozwoli precyzyjniej dopasować parametry stymulacji do indywidualnych cech pacjenta.

Słowa kluczowe: neuromodulacja, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, przezczaszkowa stymulacja, wysokoogniskowana ultrasonografia, przezskórna stymulacja nerwu błędnego

Abstract: Neuromodulation is a rapidly developing field of medicine in which the activity of the central and peripheral nervous system is controlled in order to modify the pathological neuronal activity responsible for persistent disease symptoms. Due to the limitations of pharmacotherapy and the increased demand for more effective treatment methods, non-invasive neuromodulation techniques are increasingly being used in the treatment of pain and selected neurological disorders. They enable the modulation of brain activity without the need for surgical intervention, which carries the risk of complications such as infection or bleeding. This chapter presents the current knowledge on transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct and alternating current stimulation (tDCS/tACS), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and transcutaneous vagus nerve stimulation. The mechanisms of each method, their clinical application, and current data on safety and efficacy are discussed. Further technological advances in neuroimaging and computer modeling will allow for more precise adjustment of stimulation parameters to individual patient characteristics.

Keywords: neuromodulation, transcranial magnetic stimulation, transcranial stimulation, high intensity focused ultrasound, transcutaneous vagus nerve stimulation

1. Wstęp

Techniki neuromodulacji w ostatnim czasie poszerzyły zakres swoich możliwości terapeutycznych w leczeniu schorzeń neurologicznych, psychiatrycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Szczególne znaczenie zyskały nieinwazyjne metody neuromodulacyjne, które umożliwiają modulację aktywności ośrodkowego układu nerwowego bez interwencji chirurgicznej. Do najlepiej poznanych i najczęściej wykorzystywanych technik zalicza się przezczaszkową stymulację magnetyczną (TMS), przezczaszkową stymulację prądem stałym i przemiennym (tDCS/tACS), wysokoogniskowaną ultrasonografię (HIFU) oraz przezskórną stymulację nerwu błędnego (tVNS). Każda z tych metod cechuje się odmiennym mechanizmem działania, zakresem możliwości terapeutycznych oraz profilem skuteczności. Dzięki możliwości precyzyjnego oddziaływania na wybrane struktury układu nerwowego oraz wysokiemu bezpieczeństwu ich stosowania, są przedmiotem wielu badań naukowych, a także coraz częściej znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat nieinwazyjnych metod neuromodulacji, ze szczególnym uwzględnieniem ich mechanizmu działania, zastosowań klinicznych oraz potencjalnych korzyści w wybranych jednostkach chorobowych.

2. Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna

Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) została pierwszy raz zastosowana w 1985 roku przez Anthony'ego Barkera i jego współpracowników z Uniwersytetu Sheffield [1].

Jej mechanizm działania opiera się na zasadach indukcji elektromagnetycznej. Do głowy pacjenta przykłada się cewkę TMS, wewnątrz której przepływa prąd elektryczny o wysokim natężeniu. Prąd elektryczny wytwarza zmienne pole magnetyczne, które bezboleśnie przechodzi przez skórę głowy, mięśnie oraz kości czaszki, a następnie trafia do tkanki mózgowej, gdzie indukuje wtórny prąd elektryczny, stymulujący neurony [2].

TMS wpływa na neuroplastyczność mózgu, o czym świadczą efekty, które mogą utrzymywać się przez dłuższy czas po zakończeniu stymulacji. Mogą one opierać się na mechanizmie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (ang. *Long-Term Potentiation, LTP*) podczas stymulacji o wysokiej częstotliwości (powyżej 5 Hz) lub długotrwałego osłabienia synaptycznego (ang. *Long-Term Depression, LTD*) podczas stosowania niskiej częstotliwości (poniżej 1 Hz) [3]. Pojedynczy impuls TMS jest używany do badania funkcjonowania mózgu, natomiast powtarzalny TMS (rTMS) jest używany do wywoływania zmian w aktywności neuronów [4].

Duże zaburzenie depresyjne (ang. *Major Depressive Disorder, MDD*) jest najdokładniej przebadanym wskazaniem do zastosowania TMS w psychiatrii. Nastrój jest regulowany przez sieć obszarów mózgu, obejmującą korę przedczołową, korę zakrętu obręczy, korę ciemieniową, korę skroniową oraz struktury podkorowe, takie jak prążkowie, wzgórze i podwzgórze. U pacjentów z depresją badania neuroobrazowe wskazują na dysfunkcje tych sieci. Terapia polega na dostarczaniu powtarzalnych impulsów o określonej częstotliwości do grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (ang. *The Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC*), w celu zwiększenia aktywności i łączności sieci depresyjnej [2].

Osoby starsze z depresją wieku podeszłego (ang. *Geriatric depression, GD*) mają niekorzystny przebieg choroby, zwiększone ryzyko nawrotu oraz możliwą zmniejszoną odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, wyzwaniem w leczeniu tej choroby jest obecność chorób współistniejących. Wysoka częstość występowania GD skłoniła do przeprowadzenia badań klinicznych. Spośród siedmiu randomizowanych badań kontrolowanych i siedmiu badań niekontrolowanych zaobserwowano istotną zmienność odpowiedzi klinicznej, mieszczącą się w zakresie od 6,7% do 54,3%. Leczenie GD wykorzystując TMS jest bezpieczne, dobrze tolerowane przez pacjentów oraz

wykazuje duży potencjał terapeutyczny, natomiast wymaga optymalizacji parametrów stymulacji do potrzeb pacjentów w podeszłym wieku [5].

TMS może również znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń lękowych. Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczące zastosowania tej terapii w zaburzeniach lękowych i pourazowych wskazują na pozytywny efekt terapeutyczny w leczeniu zespołu lęku uogólnionego (ang. *Generalized anxiety disorder, GAD*) i zespołu stresu pourazowego (ang. *Post-traumatic stress disorder, PTSD*). Wyniki sugerują, że stymulacja prawej DLPFC może mieć przewagę i jest potencjalnie korzystniejsza terapeutycznie niż stymulacja lewej DLPFC. Pomimo obiecujących rezultatów, konieczne są dalsze badania w celu modyfikacji i dopasowania parametrów stymulacji [6].

3. Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym i przemiennym

Przezczaszkowa stymulacja elektryczna (ang. *Transcranial electrical stimulation, tES*) jest nieinwazyjną, bezpieczną techniką neuromodulacji, która wpływa na aktywność neuronów docelowego obszaru mózgu za pomocą prądu o niskim natężeniu. Dwie powszechnie stosowane formy tES to przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. *Transcranial direct current stimulation, tDCS*) oraz przezczaszkowa stymulacja prądem zmiennym(ang. *Transcranial alternating current stimulation, tACS*). tDCS zmienia pobudliwość błon neuronalnych poprzez dostarczanie stabilnego prądu stałego, natomiast tACS dostarcza prąd zmienny, który rytmicznie moduluje aktywność neuronalną [7].

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym i zmiennym jest wykorzystywana w wielu stanach klinicznych, w których występuje deficyt funkcji poznawczych, w tym pamięci roboczej (ang. *Working memory, WM*). Zaburzenia WM nie tylko wpływają na rozumowanie, ale także na podejmowanie decyzji czy rozwiązywanie problemów. Badania dowodzą, że pojedyncza sesja tDCS nie ma istotnego wpływu na WM, natomiast wielokrotne sesje tDCS poprawiają wydajność WM, a efekty utrzymują się przez długi czas. W przeciwieństwie do tDCS, terapia tACS wykazuje bardziej bezpośredni i dynamiczny wpływ na modulację aktywności elektrycznej neuronów oraz w zależności od doboru częstotliwości stymulacji i położenia elektrod, tACS może poprawiać lub pogarszać wydajność WM [8].

W chorobie Alzheimera oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *Mild Cognitive Impairment, MCI*) zaobserwowano zmniejszoną aktywność neuronalną w zakresie fal gamma (od 25 do 140 Hz), co może przyczyniać się do pogorszenia funkcji poznawczych. Potencjalną terapią w chorobie Alzheimera stało się tACS, w którym stosuje się stymulację o częstotliwości 40 Hz. Mimo że

terapia ta wykazuje pozytywne efekty terapeutyczne i może zrewolucjonizować leczenie choroby Alzheimera, nie we wszystkich badaniach wykazano jej skuteczność i konieczne są dalsze badania w tym kierunku [9].

W randomizowanym badaniu kontrolowanym porównującym pojedynczą sesję tDCS i tACS w chorobie Parkinsona wykazano odmienne mechanizmy działania obu metod. tDCS działało bardziej rozlegle na modulację aktywności w różnych pasmach, natomiast tACS działało w sposób bardziej selektywny, modulując konkretne rytmy neuronalne. Mimo to, obie terapie łagodziły sztywność, bradykinezję oraz drżenia [10].

Nieinwazyjne techniki neuromodulacji są również wykorzystywane w leczeniu rehabilitacyjnym pacjentów po udarze mózgu. Częstymi powikłaniami poudarowymi są zaburzenia chodzenia i równowagi. Dotykają one około dwóch na trzech pacjentów po udarze i w znacznym stopniu pogarszają jakość ich życia, a także wpływają negatywnie na kontakty w społeczeństwie. Z przeglądu systematycznego oraz metaanalizy, które dotyczą wykorzystania nieinwazyjnych stymulacji mózgu w celu poprawy chodu, równowagi i funkcji motorycznych kończyn dolnych u pacjentów po udarze wynika, że zarówno tDCS, jak i tACS są skuteczniejsze niż rTMS oraz że stymulacja obustronna przynosi więcej korzyści niż stymulacja jednostronna [11].

4. Skoncentrowane ultradźwięki o wysokim natężeniu

Skoncentrowane ultradźwięki (ang. *Focused Ultrasound, FUS*) to nowoczesna, nieinwazyjna metoda terapeutyczna polegająca na precyzyjnym oddziaływaniu fal ultradźwiękowych na wybrane struktury tkanek. Odpowiednie dobranie parametrów umożliwia zarówno trwałą ablację, jak i odwracalną neuromodulację mózgu. W zależności od intensywności fal ultradźwiękowych, FUS dzieli się na zogniskowaną wiązkę ultradźwięków o wysokim natężeniu (ang. *High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU*) oraz zogniskowaną wiązkę ultradźwięków o niskim natężeniu (ang. *Low-Intensity Focused Ultrasound, LIFU*) [12].

Metoda HIFU wywołuje zmiany w punkcie ogniskowym tkanki bez naruszania tkanek na drodze wiązek [13]. Wykorzystuje termiczne i mechaniczne właściwości fal ultradźwiękowych [14]. Przetwornik piezoelektryczny generuje pole ultradźwiękowe o częstotliwości od 1 do 7 MHz. Następnie fale dźwiękowe są przekształcane w energię cieplną i rozchodzą się po organizmie skupiając się w punkcie ogniskowym i wywołując w większości przypadków martwicę skrzepową [13]. Urządzenia HIFU wykorzystują termiczne niszczenie szkodliwych tkanek poprzez poddawanie ich wysokiej temperaturze przekraczającej 56°C. Już krótkotrwała ekspozycja

powoduje koagulację tkanki, denaturację białek i częściowe uszkodzenia komórek w strefie okołoablacyjnej [15].

Efekt mechaniczny opiera się na zjawisku kawitacji akustycznej, która polega na powstawaniu i zapadaniu się mikropęcherzyków gazu, prowadząc do uszkodzenia struktur komórkowych [13].

HIFU znajduje coraz szersze zastosowanie w medycynie, w tym w leczeniu niektórych zaburzeń neurologicznych, takich jak drżenie samoistne, choroba Parkinsona czy bóle neuropatyczne. W przyszłości może stanowić samodzielną terapię w leczeniu nowotworów lub zwiększać skuteczność obecnie stosowanych leków, ponieważ stanowi obiecującą perspektywę dla transportu wybranych leków do mózgu. Bariera krew-mózg (ang. *Blood-Brain Barrier, BBB*) stanowi przeszkodę w dostarczaniu makrocząsteczkowych środków terapeutycznych do ośrodkowego układu nerwowego, a użycie ultradźwięków w metodzie HIFU pozwala zaburzyć jej funkcje [13,14,16].

Na podstawie przeglądu systematycznego literatury stwierdzono, że HIFU jest skuteczne i dobrze tolerowane w leczeniu zaburzeń ruchowych występujących w drżeniu samoistnym oraz chorobie Parkinsona. Metoda ta poprawiła jakość życia pacjentów biorących udział w tych badaniach. Kluczowym etapem pozostaje dobór odpowiednich pacjentów, co wymaga oceny indywidualnej sytuacji, preferencji, możliwych działań niepożądanych czy oczekiwań [17].

W jednej z prac wysunięto hipotezę, że HIFU będzie skuteczne w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego poprzez precyzyjne ukierunkowanie wiązek na korzeń czuciowy nerwu trójdzielnego lub gałąź żuchwową nerwu trójdzielnego przechodzącą przez otwór owalny. Mimo to nadal istniałyby przeszkody, takie jak duża liczba nerwów i naczyń krwionośnych w tym obszarze [18].

HIFU w neurologii jest najczęściej wykorzystywane w formie przezczaszkowej stymulacji sterowanej rezonansem magnetycznym (ang. *Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound*, *tcMRgFUS*) [19] .

Przeprowadzono badanie z zastosowaniem nowej technologii tcMRgFUS w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego. Po 3 miesiącach średnia redukcja bólu wynosiła 49%, natomiast po roku 57%. Jednocześnie średnia poprawa w skali wzrokowo-analogowej wynosiła odpowiednio 42% oraz 41%. Technika ta pozwala uniknąć mechanicznego przesuwania tkanki mózgowej i eliminuje ryzyko infekcji. Dodatkowo, stałe obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego oraz monitorowanie efektów termicznych pozwalają skutecznie optymalizować precyzję i bezpieczeństwo podczas zabiegu [19].

5. Przezskórna stymulacja nerwu błędnego

Stymulacja nerwu błędnego (ang. *Vagus Nerve Stimulation, VNS*) jest inwazyjną metodą wykorzystywaną w leczeniu otyłości, padaczki, depresji czy w rehabilitacji poudarowej. Procedura ta wymaga zabiegu operacyjnego, dlatego może wiązać się z ryzykiem działań niepożądanych oraz powikłań pooperacyjnych. W związku z tym opracowano przezskórną VNS (ang. *transcutaneous Vagus Nerve Stimulation, tVNS*) jako metodę nieinwazyjną, tańszą i łatwiejszą [20].

Stanowi ona potencjalną alternatywę dla leczenia bólu oddziałującego na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Umożliwia stymulację włókien nerwu błędnego w obrębie małżowiny usznej (taVNS) lub szyi (tcVNS) [21].

Badania wykazały, że nieinwazyjna VNS prowadzi do aktywacji podobnych szlaków projekcyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym, jak inwazyjna VNS [22].

taVNS wykorzystuje powierzchniowe elektrody do wysyłania bodźca elektrycznego na skórę ucha zewnętrznego, który oddziałuje na włókna aferentne gałęzi nerwu słuchowego [21].

tcVNS została zatwierdzona przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) do leczenia migreny i klasterowego bólu głowy, natomiast ze względu na bogate unerwienie szyi dochodzi również do stymulacji innych nerwów niż nerw błędny, co wiąże się z działaniami niepożądanymi, takimi jak ból szyi i gardła oraz zawroty głowy [21].

Mechanizmy neurofizjologiczne opisywane na podstawie danych z badań przedklinicznych sugerują, że stymulacja nerwu błędnego prowadzi do aktywacji jądra pasma samotnego, które następnie pobudza miejsce sinawe do zwiększonej produkcji noradrenaliny. Ten neuroprzekaźnik stymuluje z kolei jądro szwu grzbietowego do uwalniania serotoniny. Podwyższone stężenie serotoniny sprzyja zwiększonej plastyczności synaptycznej oraz nasileniu procesów neurogenezy [23].

Przegląd badań dotyczących taVNS wskazuje, że ta metoda jest korzystna terapeutycznie w wielu przypadkach klinicznych. Najwięcej badań dotyczyło leczenia depresji, w przypadku której obserwowano poprawę objawów. Również korzystne efekty, w postaci zmniejszenia częstości napadów, odnotowano w padaczce, a także w rehabilitacji poudarowej, gdzie szczególnie była widoczna poprawa funkcji kończyn górnych. Obiecujące wyniki uzyskano także w chorobach serca, migrenie, bezsenności, zaburzeniach przedsionkowo-słuchowych, chorobach zapalnych i autoimmunologicznych oraz w zespołach bólowych. Jednocześnie, w niektórych jednostkach chorobowych, takich jak schizofrenia, część zespołów bólowych, zaburzenia świadomości czy choroba Parkinsona, wyniki były niejednoznaczne [23,24,25,26].

Konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych z odpowiednio dobranymi grupami kontrolnymi, większą liczbą pacjentów oraz większą ilością sesji. Autorzy sugerują, że najlepsze efekty przynosi terapia, składająca się z minimum 10 sesji trwających co najmniej 20 minut, jednak możliwe są jeszcze lepsze efekty, podczas sesji trwających 60 minut [21].

6. Podsumowanie

Nieinwazyjne metody neuromodulujące odgrywają istotną rolę w leczeniu pacjentów, u których metody zachowawcze, takie jak farmakoterapia, fizjoterapia czy psychoterapia, okazują się nieskuteczne. Stanowią dynamicznie rozwijający się obszar współczesnej medycyny. Metody neuromodulacji takie jak TMS, tDCS, tACS, HIFU oraz tVNS mają obiecujący potencjał terapeutyczny w leczeniu wielu schorzeń neurologicznych, psychiatrycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Umożliwiają one modulację aktywności mózgu bez konieczności interwencji chirurgicznej, która niesie ryzyko powikłań, takich jak zakażenia czy krwawienia. Powyższe dane wskazują, że skuteczność tych metod zależy od wielu czynników, takich jak odpowiedni dobór parametrów stymulacji, czasu trwania stymulacji a także indywidualnych cech pacjentów. Pomimo obiecujących wyników, nieinwazyjna neuromodulacja wymaga dalszych badań klinicznych opartych na standaryzacji protokołów terapeutycznych i doskonaleniu technik wykorzystujących mechanizmy neurofizjologiczne, aby z większą precyzją pomagać pacjentom, u których metody zachowawcze zawiodły.

Referencje

[1] Barker, A. T., Jalinous, R., i Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet, 325(8437), 1106-1107.

[2] Koutsomitros T, Evagorou O, Schuhmann T, Zamar A, Sack AT. Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression. *Psychiatriki*. 2021;32(Supplement I):90-98. doi:10.22365/jpsych.2021.054

[3] Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:559-580. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0

[4] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-213. doi:10.1016/j.rehab.2015.05.005

[5] Cappon D, den Boer T, Jordan C, Yu W, Metzger E, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression. *Ageing Res Rev*. 2022;74:101531. doi:10.1016/j.arr.2021.101531

[6] Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01284. doi:10.1002/brb3.1284

[7] Lu H, Zhang Y, Qiu H, et al. A new perspective for evaluating the efficacy of tACS and tDCS in improving executive functions: A combined tES and fNIRS study. *Hum Brain Mapp*. 2024;45(1):e26559. doi:10.1002/hbm.26559

[8] Senkowski D, Sobirey R, Haslacher D, Soekadar SR. Boosting working memory: uncovering the differential effects of tDCS and tACS. *Cereb Cortex Commun*. 2022;3(2):tgac018. Published 2022 May 7. doi:10.1093/texcom/tgac018

[9] De Paolis ML, Paoletti I, Zaccone C, Capone F, D'Amelio M, Krashia P. Transcranial alternating current stimulation (tACS) at gamma frequency: an up-and-coming tool to modify the progression of Alzheimer's Disease. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):33. Published 2024 Jun 27. doi:10.1186/s40035-024-00423-y

[10] Liu J, Zhu Y, Chen B, et al. Common and specific effects in brain oscillations and motor symptoms of tDCS and tACS in Parkinson's disease. *Cell Rep Med*. 2025;6(4):102044. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102044

[11] Veldema J, Gharabaghi A. Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):84. Published 2022 Aug 3. doi:10.1186/s12984-022-01062-y

[12] Baek H, Pahk KJ, Kim H. A review of low-intensity focused ultrasound for neuromodulation. *Biomed Eng Lett*. 2017;7(2):135-142. Published 2017 Jan 9. doi:10.1007/s13534-016-0007-y

[13] Bachu VS, Kedda J, Suk I, Green JJ, Tyler B. High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Ann Biomed Eng*. 2021;49(9):1975-1991. doi:10.1007/s10439-021-02833-9

[14] Gunderman A, Montayre R, Ranjan A, Chen Y. Review of Robot-Assisted HIFU Therapy. *Sensors (Basel)*. 2023;23(7):3707. Published 2023 Apr 3. doi:10.3390/s23073707

[15] DeWitt M, Demir ZEF, Sherlock T, Brenin DR, Sheybani ND. MR Imaging--Guided Focused Ultrasound for Breast Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2024;32(4):593-613. doi:10.1016/j.mric.2024.04.004

[16] Jagannathan J, Sanghvi NT, Crum LA, et al. High-intensity focused ultrasound surgery of the brain: part 1--A historical perspective with modern applications. *Neurosurgery*. 2009;64(2):201-211. doi:10.1227/01.NEU.0000336766.18197.8E

[17] Thomas B, Bellini G, Lee WY, Shi Y, Mogilner A, Pourfar MH. High Intensity Focused Ultrasound - Longitudinal Data on Efficacy and Safety. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2025;15:18. Published 2025 May 5. doi:10.5334/tohm.987

[18] Ma Y, Hsu G, Zhang F. The applicability and efficacy of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound system in the treatment of primary trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses*. 2020;139:109688. doi:10.1016/j.mehy.2020.109688

[19] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging--guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus*. 2012;32(1):E1. doi:10.3171/2011.10.FOCUS11248

[20] Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview. *Auton Neurosci*. 2022;243:103038. doi:10.1016/j.autneu.2022.103038

[21] Costa V, Gianlorenço AC, Andrade MF, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation effects on chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep*. 2024;9(5):e1171. Published 2024 Aug 7. doi:10.1097/PR9.0000000000001171

[22] Baig SS, Kamarova M, Ali A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions. *Auton Neurosci*. 2022;237:102909. doi:10.1016/j.autneu.2021.102909

[23] Gerges ANH, Williams EER, Hillier S, et al. Clinical application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2024;46(24):5730-5760. doi:10.1080/09638288.2024.2313123

[24] Wang Y, Li SY, Wang D, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: From Concept to Application. *Neurosci Bull*. 2021;37(6):853-862. doi:10.1007/s12264-020-00619-y

[25] Zhang S, Zhao Y, Qin Z, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation for Chronic Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2451217. Published 2024 Dec 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.51217

[26] Austelle CW, O'Leary GH, Thompson S, et al. A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression. *Neuromodulation*. 2022;25(3):309-315. doi:10.1111/ner.13528

ZASTOSOWANIE WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI W REHABILITACJI ZABURZEŃ CHODU U PACJENTÓW Z CHOROBĄ PARKINSONA

Katarzyna Gałka, Kornelia Gawarecka, Natalia Kryus

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

Abstrakt: Choroba Parkinsona jest postępującym, wieloukładowym schorzeniem neurologicznym, które klinicznie rozpoznaje się na podstawie objawów ruchowych, takich jak asymetryczna bradykinezja, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia postawy. W ujęciu patomorfologicznym wiąże się z degeneracją neuronów oraz obecnością wewnątrzneuronalnych złogów nieprawidłowo sfałdowanej alfa-synukleiny. Zaburzenia chodu pojawiają się najczęściej w środkowych i późnych stadiach choroby i obejmują przede wszystkim skrócenie długości kroku oraz zmniejszenie prędkości poruszania się. Wirtualna rzeczywistość (VR) stanowi nowoczesne narzędzie umożliwiające tworzenie immersyjnych, interaktywnych środowisk trójwymiarowych, które coraz częściej znajduje zastosowanie w medycynie, zwłaszcza w rehabilitacji neurologicznej. Technologia ta pozwala na wykonywanie ćwiczeń w bezpiecznych, a zarazem realistycznych warunkach, odwzorowujących codzienne sytuacje, z wykorzystaniem bodźców wzrokowych, słuchowych i somatosensorycznych. Trening chodu z użyciem VR umożliwia realizację zadań o stopniowo rosnącym poziomie trudności, co sprzyja poprawie równowagi oraz parametrów chodu. Rehabilitacja obejmuje m.in. podążanie wyznaczonymi ścieżkami, osiąganie celów czy symulowanie czynności dnia codziennego. Wyniki badań wskazują na korzystny wpływ tej formy terapii na cechy przestrzenno-czasowe chodu oraz mobilność funkcjonalną pacjentów. Zastosowanie bodźców audiowizualnych oraz sprzężenia zwrotnego wspiera procesy uczenia motorycznego, natomiast interaktywność i elementy grywalizacji zwiększają motywację oraz zaangażowanie pacjentów. Przekłada się to na poprawę równowagi, funkcji motorycznych i poznawczych, a także jakości życia. Istotną zaletą terapii z wykorzystaniem VR jest możliwość indywidualizacji programu rehabilitacyjnego. Pacjenci mogą ćwiczyć we własnym tempie, na odpowiednio dobranym poziomie trudności, co zmniejsza

stres i zwiększa skuteczność terapii. Dodatkowo możliwe jest monitorowanie postępów w czasie rzeczywistym oraz bieżąca korekcja wykonywanych ruchów. Programy oparte na elementach gry angażują pacjentów w zadania wymagające przenoszenia ciężaru ciała oraz kontroli postawy. Wirtualna rzeczywistość stanowi obiecujące, bezpieczne i skuteczne narzędzie wspomagające rehabilitację osób z chorobą Parkinsona.

Słowa kluczowe: wirtualna rzeczywistość, choroba Parkinsona, rehabilitacja, zaburzenia chodu

Abstract: Parkinson's disease is a progressive, multisystem neurological disorder that is clinically diagnosed based on motor symptoms such as asymmetric bradykinesia, muscle rigidity, resting tremor, and postural instability. From a pathomorphological perspective, it is associated with neuronal degeneration and the presence of intraneuronal deposits of misfolded alpha-synuclein. Gait disturbances most commonly occur in the middle and later stages of the disease and primarily include a reduction in step length and decreased walking speed. Virtual reality (VR) is a modern tool that enables the creation of immersive, interactive three-dimensional environments and is increasingly being used in medicine, particularly in neurological rehabilitation. This technology allows exercises to be performed in safe yet realistic conditions that replicate everyday situations, using visual, auditory, and somatosensory stimuli. Gait training using VR enables the performance of tasks with gradually increasing levels of difficulty, which promotes improvements in balance and gait parameters. Rehabilitation includes, among others, following designated paths, reaching targets, or simulating activities of daily living. Research findings indicate a beneficial effect of this form of therapy on the spatiotemporal characteristics of gait and on patients' functional mobility. The use of audiovisual stimuli and feedback supports motor learning processes, while interactivity and elements of gamification increase patient motivation and engagement. This translates into improvements in balance, motor and cognitive functions, as well as quality of life. An important advantage of VR-based therapy is the possibility of individualizing the rehabilitation program. Patients can exercise at their own pace, at an appropriately adjusted level of difficulty, which reduces stress and increases the effectiveness of therapy. Additionally, it is possible to monitor progress in real time and continuously correct performed movements. Programs based on game elements engage patients in tasks requiring weight shifting and postural control. Virtual reality constitutes a promising, safe, and effective tool supporting the rehabilitation of individuals with Parkinson's disease.

Keywords: virtual reality, Parkinson's disease, rehabilitation, gait disturbance

1. Wstęp

Celem pracy jest analiza zastosowania wirtualnej rzeczywistości w rehabilitacji chodu u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz ocena jej skuteczności na podstawie dostępnych badań naukowych.

2. Choroba Parkinsona- zarys problemu

Choroba Parkinsona (PD) jest powszechną, wieloukładową chorobą neurodegeneracyjną i stanowi drugą co do częstości występowania jednostkę tego typu po chorobie Alzheimera. Wraz z wydłużaniem się średniej długości życia populacji liczba osób dotkniętych tym schorzeniem dynamicznie wzrasta. W ciągu ostatnich 25 lat częstość jego występowania uległa podwojeniu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje chorobę Parkinsona jako schorzenie mózgu prowadzące do zaburzeń ruchowych, problemów ze zdrowiem psychicznym, bólu oraz innych powikłań zdrowotnych. Choroba rozwija się głównie u osób starszych, częściej u mężczyzn i wiąże się z wysokim stopniem niepełnosprawności oraz koniecznością zapewnienia długoterminowej opieki [1]. Etiologia choroby Parkinsona jest złożona i obejmuje zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Te oddziałują poprzez różnorodne mechanizmy patofizjologiczne, takie jak dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, agregacja białek, zaburzenia autofagii oraz procesy neurozapalne. Natomiast kluczową rolę odgrywa obecność ciał Lewy'ego, czyli nieprawidłowe złogi białkowe w neuronach (głównie alfa-synukleina) oraz postępujący zanik neuronów dopaminergicznych. Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona ustala się zazwyczaj w momencie zajęcia istoty czarnej [4]. Klasyczna triada objawów, umożliwiająca rozpoznanie choroby we wczesnym stadium, obejmuje drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniową oraz bradykinezję. Do innych objawów ruchowych zalicza się bolesne skurcze mięśni, spowolnione i mimowolne ruchy, zaburzenia mowy oraz trudności w poruszaniu się i utrzymaniu równowagi. Choroba Parkinsona wiąże się również z występowaniem objawów pozaruchowych, takich jak dysautonomia, zaburzenia snu, problemy behawioralne oraz zaburzenia funkcji poznawczych [2]. Objawy niemotoryczne, w tym również zmęczenie, apatia i depresja, są powszechne i w istotny sposób wpływają na codzienne funkcjonowanie pacjentów oraz jakość ich życia [7]. Choroba Parkinsona pozostaje schorzeniem nieuleczalnym, a stosowane leczenie ma charakter objawowy. Obejmuje ono farmakoterapię, w tym przede wszystkim stosowanie lewodopy, oraz postępowanie rehabilitacyjne, takie jak trening siłowy, ćwiczenia chodu i równowagi. Aktywność fizyczna odgrywa istotną rolę w łagodzeniu objawów choroby oraz może przyczyniać się do spowolnienia jej progresji [3]. Ze względu na postępujący charakter choroby, regularne ćwiczenia uznaje się za kluczowe dla utrzymania sprawności funkcjonalnej i niezależności w codziennym życiu [7]. Zarówno objawy motoryczne, jak i niemotoryczne mogą wpływać na motywację pacjentów do uczestnictwa w rehabilitacji. Mimo to rehabilitacja odgrywa kluczową rolę w poprawie funkcjonowania oraz jakości życia osób

z chorobą Parkinsona, zwłaszcza w kontekście ograniczeń farmakoterapii i leczenia chirurgicznego [8].

3. Zaburzenia chodu w chorobie Parkinsona

Zaburzenia chodu stanowią jeden z najbardziej charakterystycznych i jednocześnie najbardziej wyniszczających objawów choroby Parkinsona (PD). Skutkuje ograniczeniem mobilności pacjentów oraz pogorszenia jakości ich życia [12]. Upośledzenie chodu, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem upadków, hospitalizacji oraz ograniczeniem samodzielności pacjentów [11]. Zaburzenia chodu obejmują skrócenie długości kroku, spowolnienie chodu oraz trudności w inicjowaniu chodu [11,12]. Postępująca utrata neuronów dopaminergicznych prowadzi do zaburzeń funkcjonowania sieci korowo-prążkowiowo-wzgórzowej, co skutkuje narastającym upośledzeniem funkcji motorycznych . W obrębie jąder podstawy prążkowie oraz jego synapsy dopaminergiczne odgrywają kluczową rolę w uczeniu się ruchowym i automatyzacji ruchu. Dlatego deficyt dopaminy szczególnie zaburza chód w sytuacjach wymagających adaptacji i elastyczności wzorca ruchowego. Zaburzenia chodu w chorobie Parkinsona obejmują charakterystyczny chód powłóczący (tasujący), wynikający ze zmniejszonej długości i wysokości kroku, a także wąskiej podstawy podparcia oraz niewielkiej zmienności długości kroku przy prawidłowej lub zwiększonej kadencji. Typowe jest również występowanie tzw. efektu sekwencji, polegającego na stopniowym skracaniu kroków, co stanowi wyraz bradykinezji . Bradykinezja przejawia się także zmniejszonym wymachem ramion oraz ograniczoną rotacją tułowia podczas chodu, co dodatkowo wpływa na pogorszenie jego płynności i efektywności. Dodatkowo obecność dyskinez lub dystonii może prowadzić do nieregularnych, szarpanych ruchów kończyn, które zaburzają stabilność podczas chodzenia. U pacjentów obserwuje się również trudności w inicjowaniu chodu, w tym wolniejszy i krótszy pierwszy krok. [11]. Do innych zaburzeń należą drobienie kroków, ich przyspieszenie oraz wahania rytmu chodu, co może prowadzić do utraty równowagi i zwiększonego ryzyka upadków [10]. Upadki te są często wynikiem zaburzeń przenoszenia ciężaru ciała oraz nieprawidłowego skalowania i opóźnionej reakcji mechanizmów posturalnych [11]. Kolejnym szczególnie charakterystycznym objawem jest zamrożenie chodu (freezing of gait), czyli nagłe, epizodyczne zatrzymanie ruchu, podczas którego pacjent ma wrażenie „przyklejenia stóp do podłoża", często z jednoczesnym pochyleniem tułowia do przodu [11,5]. Epizody te występują najczęściej w sytuacjach wymagających większej kontroli posturalnej, takich jak inicjowanie chodu, wykonywanie skrętów czy pokonywanie przeszkód. Wraz z postępem

choroby niestabilność postawy oraz trudności w chodzeniu nasilają się, co prowadzi do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej oraz zwiększenia obciążenia opiekunów [5].

4. Wirtualna rzeczywistość w rehabilitacji neurologicznej

Współczesny rozwój technologii, w tym narzędzi wirtualnej rzeczywistości (VR), znacząco rozszerzył możliwości rehabilitacji w chorobie Parkinsona. Wraz z wydłużeniem średniej długości życia populacji wzrasta liczba lat przeżywanych z niepełnosprawnością, co zwiększa znaczenie skutecznych metod terapeutycznych poprawiających codzienne funkcjonowanie pacjentów [4]. Jednym z nowoczesnych i obiecujących narzędzi wspomagających rehabilitację jest wirtualna rzeczywistość, umożliwiająca tworzenie interaktywnych i kontrolowanych środowisk treningowych. Interaktywne środowisko, często wzbogacone o elementy grywalizacji, zwiększa motywację pacjentów i ich zaangażowanie w terapię. VR wspiera procesy uczenia motorycznego oraz umożliwia bieżące monitorowanie postępów pacjenta. Technologia ta opiera się na generowaniu trójwymiarowego środowiska, w którym użytkownik może poruszać się i wykonywać zadania zbliżone do rzeczywistych. W zależności od stopnia immersji wyróżnia się systemy nieimmersyjne, półimmersyjne oraz w pełni immersyjne, wykorzystujące m.in. wyświetlacze montowane na głowie (HMD) i systemy śledzenia ruchu, co pozwala na realistyczną interakcję z otoczeniem [9]. Techniki VR znajdują zastosowanie w różnych formach, takich jak gry ruchowe, środowiska immersyjne czy programy treningowe ukierunkowane na poprawę równowagi, funkcji motorycznych, redukcję zamrożenia chodu oraz zwiększenie sprawności manualnej [8]. Poprawa mobilności uzyskana dzięki tego typu interwencjom przekłada się na większą samodzielność pacjentów oraz zmniejszenie obciążenia opiekunów [5]. Wirtualna rzeczywistość umożliwia wykonywanie zadań ruchowych, takich jak omijanie przeszkód czy poruszanie się po wirtualnych trasach, co może przyczyniać się do zmniejszenia częstości upadków. Dodatkowo, w połączeniu z bieżnią, może pełnić funkcję zewnętrznego bodźca rytmizującego, wspomagając pokonywanie hipokinezji [4]. Mechanizmy te angażują integrację sensoryczną, koordynację, kontrolę przenoszenia ciężaru ciała oraz równowagę, co przekłada się na poprawę kontroli motorycznej u osób z zaburzeniami neurologicznymi. Istotnym elementem terapii VR jest dostarczanie wielozmysłowych bodźców (wizualnych, słuchowych i somatosensorycznych) oraz informacji zwrotnej w czasie rzeczywistym, szczególnie wizualnej, która umożliwia pacjentowi kontrolę własnej pozycji i ruchu oraz sprzyja korekcji wzorców ruchowych [5]. Dzięki temu VR wspiera procesy uczenia się motorycznego i neuroplastyczności, a także umożliwia monitorowanie postępów

terapii przez personel medyczny [5]. Interaktywne środowisko, często wzbogacone o elementy grywalizacji (exergaming), zwiększa motywację pacjentów, podtrzymuje ich zaangażowanie oraz redukuje lęk związany z treningiem [5]. Przykładem takich rozwiązań są zarówno systemy komercyjne, takie jak Nintendo Wii czy Xbox, jak i specjalistyczne aplikacje terapeutyczne [7]. Trening z wykorzystaniem VR umożliwia wykonywanie powtarzalnych, zindywidualizowanych ćwiczeń w bezpiecznym środowisku, angażując zarówno funkcje ruchowe, jak i poznawcze. Może to prowadzić do poprawy zdolności funkcjonalnych oraz nabywania nowych strategii ruchowych [7]. Interwencje angażujące procesy poznawcze wspierają dodatkowo mechanizmy uczenia motorycznego poprzez oddziaływanie na złożone sieci neuronalne obejmujące jądra podstawy, korę mózgową i móżdżek [8]. Wykazano również, że pacjenci są w stanie przenosić umiejętności nabyte w środowisku wirtualnym do warunków rzeczywistych [5].

5. Zastosowanie VR w rehabilitacji chodu u pacjentów z chorobą Parkinsona

Rehabilitacja w chorobie Parkinsona stanowi istotny element leczenia niefarmakologicznego i jest ukierunkowana na poprawę chodu, równowagi, utrzymanie siły mięśniowej oraz zakresu ruchu, a także ogólnej kondycji fizycznej. Do jej podstawowych elementów należą fizjoterapia, terapia ruchowa oraz terapia mowy . Szczególne znaczenie ma ona w kontekście postępujących objawów, takich jak spowolnienie chodu oraz zaburzenia kontroli posturalnej [4]. Główne cele treningu obejmują zwiększenie długości kroku, poprawę fazy wymachu oraz zdolność adaptacji chodu do zmieniających się warunków środowiskowych [15]. Trening chodu stanowi kluczowy element rehabilitacji, a jego skuteczność może być zwiększana poprzez zastosowanie nowoczesnych technologii, takich jak wirtualna rzeczywistość (VR), oraz różnorodnych strategii terapeutycznych. Szczególnie korzystne efekty obserwuje się w przypadku łączenia aktywności fizycznej z intensywnymi bodźcami audiowizualnymi oraz systemem informacji zwrotnej, co wspiera proces uczenia motorycznego [8]. W tym kontekście zastosowanie immersyjnej wirtualnej rzeczywistości w połączeniu z bieżnią odciążającą masę ciała umożliwia prowadzenie bezpiecznego, powtarzalnego i intensywnego treningu zadaniowego. Takie środowisko pozwala na stopniowe zwiększanie trudności oraz indywidualne dostosowanie ćwiczeń do możliwości pacjenta, zgodnie z zasadami uczenia motorycznego, co jest trudne do osiągnięcia w tradycyjnej terapii. Wykazano, że trening na bieżni prowadzi do poprawy podstawowych parametrów chodu, takich jak prędkość, długość kroku, ruchy ramion oraz zmienność czasowa kroków [4]. Bieżnia może również pełnić funkcję zewnętrznego

bodźca rytmizującego, wspomagając regulację tempa chodu. Istotną rolę w terapii odgrywają wskazówki sensoryczne. Rytmiczne bodźce słuchowe, takie jak metronom czy muzyka, skutecznie zwiększają prędkość chodu, natomiast wskazówki wzrokowe i dyskretne sygnały słuchowe mogą wspierać przezwyciężanie epizodów zamrożenia chodu. Dodatkowo trening dwuzadaniowy, polegający na jednoczesnym wykonywaniu zadań motorycznych i poznawczych, uznaje się za bezpieczny i skuteczny w poprawie chodu w warunkach codziennego funkcjonowania [4]. Interwencje terapeutyczne prowadzą do poprawy parametrów chodu, szczególnie gdy są indywidualnie dostosowane do potrzeb pacjenta, zapewniają informację zwrotną w czasie rzeczywistym oraz wspierają ukierunkowaną terapię funkcjonalną [12]. Badania wskazują, że trening z wykorzystaniem VR i AR (rozszerzona rzeczywistość) może poprawiać kontrolę postawy, zwiększać granice stabilności oraz wyniki w testach równowagi funkcjonalnej. Obserwuje się również wzrost pewności siebie pacjentów w wykonywaniu czynności wymagających utrzymania równowagi. Ponadto pacjenci poddani tego typu terapii wykazują poprawę parametrów czasowych chodu, zdolność poruszania się przy węższej podstawie podparcia oraz lepszą mobilność funkcjonalną w porównaniu z grupami kontrolnymi poddawanymi standardowej rehabilitacji [15]. Terapia z wykorzystaniem VR może przynosić szczególne korzyści w zakresie długości kroku, a jej efekty w obszarach takich jak równowaga, chód, czynności dnia codziennego (ADL), jakość życia oraz funkcje poznawcze są porównywalne z tradycyjnymi metodami rehabilitacji [8]. Przewaga tych technologii wynika z możliwości dostarczania intensywnych bodźców wzrokowych i słuchowych, które jednocześnie korygują ruch oraz zwiększają motywację pacjenta. Interaktywne środowisko angażujące funkcje motoryczne i poznawcze sprzyja skuteczniejszemu uczeniu się motorycznemu. W rezultacie poprawa mobilności i funkcji chodu u osób z chorobą Parkinsona wynika z kompleksowego oddziaływania tych technologii, obejmującego zarówno aspekty fizyczne, jak i poznawcze [15].

6. Skuteczność terapii VR

Badania wskazują, że połączenie treningu na bieżni z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości (VR) jest bardziej efektywne niż sama terapia oparta wyłącznie na bieżni. Pacjenci uczestniczący w treningu wspomaganym VR rzadziej doświadczają upadków, co podkreśla znaczenie dodatkowej stymulacji sensorycznej oraz interaktywnego środowiska terapeutycznego. Rehabilitacja z wykorzystaniem VR korzystnie wpływa na równowagę oraz parametry chodu. Obserwuje się poprawę prędkości chodu, długości kroku i kadencji, zarówno w pomiarach kinematycznych, jak

i ocenach klinicznych [6]. Jednym z kluczowych mechanizmów działania VR jest jej wpływ na neuroplastyczność. Interwencje tego typu prowadzą do reorganizacji wzorców neuronalnych poprzez aktywację struktur odpowiedzialnych za kontrolę ruchu, takich jak pierwotna kora ruchowa, kora czuciowo-ruchowa oraz dodatkowe pole ruchowe [6]. Istotnym aspektem terapii jest również poprawa długoterminowego przestrzegania zaleceń rehabilitacyjnych. Możliwość indywidualnego dostosowania ćwiczeń oraz zastosowanie angażującego środowiska sprzyjają regularnej aktywności fizycznej pacjentów, zwiększając szanse na odzyskanie funkcji motorycznych poprzez jednoczesne wspieranie procesów ruchowych i poznawczych [6]. Dodatkowo techniki VR stymulują aktywność ruchową, usprawniają uczenie motoryczne oraz wspierają kompensację zaburzonych sieci neuronalnych dzięki wykorzystaniu bodźców sensorycznych i informacji zwrotnej. Interaktywność treningu zwiększa zaangażowanie pacjentów i częstotliwość wykonywania ćwiczeń, co przekłada się na lepsze efekty rehabilitacyjne [7]

Tabela 1. Przedstawia porównanie rehabilitacji tradycyjnej i rehabilitacji z użyciem VR [opracowanie własne]

Cecha	**Rehabilitacja tradycyjna**	**Rehabilitacja z VR**
środowisko	realne warunki	wirtualne, symulowane
kontrola terapii	terapeuta	automatyczna, systemowa
informacja zwrotna	opinia terapeuty	natychmiastowa
motywacja pacjenta	niska/ średnia	wysoka
indywidualizacja	ograniczona	dynamiczna, precyzyjna
symulacja sensoryczna	ograniczona	wielozmysłowa
neuroplastyczność	umiarkowana stymulacja	silna stymulacja adaptacyjna
dostępność	wysoka	ograniczona
koszt	niższy	wyższy
ryzyko znudzenia	wyższe	niższe

7. Ograniczenia i przyszłość terapii VR

W ostatnich latach technologia wirtualnej rzeczywistości (VR) stała się bardziej dostępna i ekonomicznie opłacalna, co umożliwia objęcie terapią większej liczby pacjentów oraz prowadzenie badań na szerszą skalę. W konsekwencji obserwuje się wzrost ilości oraz jakości danych klinicznych, co sprzyja dalszemu rozwojowi tej formy rehabilitacji. Równolegle dynamiczny rozwój sztucznej inteligencji (AI) stwarza nowe możliwości optymalizacji zastosowań VR w rehabilitacji choroby Parkinsona.

Wykorzystanie zaawansowanych algorytmów analitycznych pozwala na bardziej precyzyjną ocenę parametrów chodu, który stanowi złożony proces wymagający analizy wielu współzależnych zmiennych. Dzięki zwiększonej mocy obliczeniowej możliwe jest dokładniejsze monitorowanie wydajności chodu oraz wczesne wykrywanie nieprawidłowości, w tym przejścia od wzorca prawidłowego do patologicznego. Zastosowanie AI umożliwia również bardziej szczegółową ocenę stanu klinicznego pacjenta, obejmującą identyfikację zmian w parametrach ruchowych, nasilenia objawów oraz stopnia zaawansowania choroby. Uzyskane dane mogą być integrowane z systemami opieki zdrowotnej i udostępniane zespołom interdyscyplinarnym, co sprzyja wdrażaniu bardziej spersonalizowanych strategii terapeutycznych. Pomimo obiecujących wyników badań, rehabilitacja z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości powinna być obecnie traktowana jako metoda uzupełniająca standardowe, dobrze ugruntowane formy terapii. Jej pełna implementacja w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań o wysokiej jakości metodologicznej, które potwierdzą jej skuteczność i bezpieczeństwo. Jednocześnie należy podkreślić, że mimo rosnącej liczby publikacji, zastosowanie VR w rehabilitacji choroby Parkinsona wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Do najważniejszych z nich należą: niewielkie grupy badawcze w wielu badaniach, brak jednolitych protokołów terapeutycznych, zróżnicowanie stosowanego sprzętu i poziomu immersji oraz brak długoterminowych obserwacji oceniających utrzymanie efektów terapii. Rozwój sztucznej inteligencji oraz systemów uczenia maszynowego może w przyszłości znacząco zwiększyć skuteczność terapii VR poprzez personalizację treningu, analizę chodu w czasie rzeczywistym oraz wczesne wykrywanie zmian patologicznych. Dodatkowo przewiduje się dalszy rozwój rozwiązań z zakresu telerehabilitacji, umożliwiających prowadzenie terapii VR w warunkach domowych.

8. Wnioski

1. Wirtualna rzeczywistość stanowi skuteczne narzędzie wspomagające rehabilitację chodu u pacjentów z chorobą Parkinsona, szczególnie w zakresie poprawy parametrów przestrzenno-czasowych chodu oraz równowagi.
2. Trening z wykorzystaniem VR, w porównaniu do tradycyjnej rehabilitacji, zwiększa motywację pacjentów oraz ich zaangażowanie w proces terapeutyczny dzięki zastosowaniu elementów grywalizacji i informacji zwrotnej w czasie rzeczywistym.
3. Połączenie wirtualnej rzeczywistości z klasycznymi metodami rehabilitacji, takimi jak trening na bieżni czy ćwiczenia funkcjonalne, może przynosić lepsze efekty terapeutyczne niż stosowanie samej terapii konwencjonalnej.

4. Mechanizmy działania VR opierają się m.in. na wspieraniu neuroplastyczności oraz procesów uczenia motorycznego poprzez wielozmysłową stymulację i interaktywne środowisko treningowe.
5. Pomimo obiecujących wyników badań, VR powinna być traktowana jako metoda uzupełniająca standardową rehabilitację, a jej skuteczność wymaga dalszych badań o wysokiej jakości metodologicznej.

Referencje

[1] WHO. Parkinson disease. World Health Organization; 2024.

[2] Singer C, Reich SG. Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):xiii-xiv. doi:10.1016/j.cger.2019.10.001

[3] Langeskov-Christensen M, Franzén E, Grøndahl Hvid L, Dalgas U. Exercise as medicine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(11):1077-1088. Published 2024 Oct 16. doi:10.1136/jnnp-2023-332974

[4] Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, et al. Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2021;41(2):189-205. doi:10.1055/s-0041-1725133

[5] Feng H, Li C, Liu J, et al. Virtual Reality Rehabilitation Versus Conventional Physical Therapy for Improving Balance and Gait in Parkinson's Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2019;25:4186-4192. Published 2019 Jun 5. doi:10.12659/MSM.916455

[6] Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(10):871-880. doi:10.1177/1545968320952799

[7] Dockx K, Bekkers EM, Van den Bergh V, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD010760. Published 2016 Dec 21. doi:10.1002/14651858.CD010760.pub2

[8] Goldman JG, Volpe D, Ellis TD, et al. Delivering Multidisciplinary Rehabilitation Care in Parkinson's Disease: An International Consensus Statement. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(1):135-166. doi:10.3233/JPD-230117

[9] Ceradini M, Losanno E, Micera S, Bandini A, Orlandi S. Immersive VR for upper-extremity rehabilitation in patients with neurological disorders: a scoping review. *J Neuroeng Rehabil*. 2024;21(1):75. Published 2024 May 11. doi:10.1186/s12984-024-01367-0

[10] Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:318-324. doi:10.1111/jnc.13691

[11] Pozzi NG, Palmisano C, Reich MM, et al. Troubleshooting Gait Disturbances in Parkinson's Disease With Deep Brain Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:806513. Published 2022 May 16. doi:10.3389/fnhum.2022.806513

[12] Capato TTC, Chen J, Miranda JA, Chien HF. Assisted technology in Parkinson's disease gait: what's up?. Tecnologia assistida na marcha da doença de Parkinson: o que há de novo?. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(6):1-10. doi:10.1055/s-0043-1777782

[13] Kashif M, Ahmad A, Bandpei MAM, Gilani SA, Hanif A, Iram H. Combined effects of virtual reality techniques and motor imagery on balance, motor function and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):381. Published 2022 Apr 30. doi:10.1186/s12877-022-03035-1

[14] Gulcan K, Guclu-Gunduz A, Yasar E, Ar U, Sucullu Karadag Y, Saygili F. The effects of augmented and virtual reality gait training on balance and gait in patients with Parkinson's disease. Acta Neurol Belg. 2023;123(5):1917-1925. Doi:10.1007/s13760-022-02147-0

LECZENIE GLEJAKA – ZESTAWIENIE NAJNOWSZYCH I AKTUALNYCH STRATEGII

Wojciech Lichoń, Natalia Kryus

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

Abstrakt: Glejak to agresywny nowotwór mózgu, należy do grupy nowotworów pochodzenia neuroektodermalnego. Patogeneza jest złożona i wieloczynnikowa. Przyczynę rozwoju choroby stanowią zaburzenia genetyczne, prowadzące do zakłóceń szlaków odpowiedzialnych za apoptozę proliferację i angiogenezę. Glejak stanowi znaczną część wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych oraz istotną przyczynę zgonów w tej grupie guzów. Najgorzej rokującym typem tego nowotworu jest glejak wielopostaciowy, zaliczany do stopnia IV w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, mimo postępów w neurochirurgii, radioterapii i chemioterapii wyniki leczenia nie są zadawalające i nie zwiększają znacząco średniego czasu przeżycia. Dodatkowe ograniczenie leczenia w terapii glejaka stanowi bariera krew-mózg, przez którą znacząco zmniejsza się działanie wielu leków przeciwnowotworowych z powodu ograniczenia penetracji do tkanek guza. Kliniczny przebieg jest często gwałtowny, a objawy zależą od lokalizacji zmiany i obejmują napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia poznawcze oraz niedowłady. Celem niniejszej publikacji jest zebranie, przedstawienie i porównanie aktualnie stosowanych oraz nowych terapii w leczeniu glejaka, że szczególnym wyróżnieniem terapii celowanych molekularnie, metod eksperymentalnych oraz immunoterapii.

Słowa kluczowe: glejak, klasyfikacja WHO, mutacja IDH

Abstract: Glioma is an aggressive brain tumor belonging to the group of neoplasms of neuroectodermal origin. Its pathogenesis is complex and multifactorial. The development of the disease is driven by genetic alterations leading to dysregulation of pathways responsible for apoptosis, cellular proliferation, and angiogenesis. Gliomas constitute a significant proportion of all intracranial tumors and represent an important

cause of mortality within this group of neoplasms. The most unfavorable prognosis is associated with glioblastoma, classified as grade IV according to the World Health Organization classification. Despite advances in neurosurgery, radiotherapy, and chemotherapy, treatment outcomes remain unsatisfactory and have not substantially improved median survival. An additional limitation in glioma therapy is the presence of the blood–brain barrier, which significantly reduces the efficacy of many anticancer agents due to restricted drug penetration into tumor tissues. The clinical course is often rapidly progressive, and symptoms depend on tumor location, commonly including seizures, headache, cognitive impairment, and motor deficits. The aim of this publication is to compile, present, and compare currently used as well as emerging therapeutic strategies for glioma, with particular emphasis on molecularly targeted therapies, experimental approaches, and immunotherapy.

Keywords: glioma, IDH mutation, WHO classification

1. Charakterystyka glejaków

1.1. Definicja i pochodzenie komórkowe

Glejaki to heterogenna grupa nowotworów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego, które wywodzą się z komórek glejowych, a także z ich form macierzystych. Wśród tych komórek swoje miejsce znajdują astrocyty, oligodendrocyty oraz komórki ependymalne, których zadaniem jest pełnienie podstawowych funkcji metabolicznych oraz podporowych w tkance nerwowej. Glejaki cechują się znaczną zmiennością biologiczną i kliniczną, co powoduje bardzo zróżnicowany obraz pacjenta chorującego oraz dalsze rokowanie. Ich występowanie jest najczęstsze wśród pierwotnych nowotworów mózgu u osób dorosłych [1,2].

Dotychczasowa klasyfikacja glejaków opierała się tylko na obrazie histologicznym, natomiast przez intensywny rozwój metod badawczych ustanowiono parametry molekularne, które są biomarkerami klasyfikacji i są stosowane do szacowania rokowania w wielu typach nowotworów [2].

1.2. Klasyfikacja glejaków według WHO

Aktualna klasyfikacja glejaków ośrodkowego układu nerwowego z 2021 roku została zmieniona w porównaniu z klasyfikacją opracowaną w 2016 roku. W starszej klasyfikacji ocena była oparta głównie na cechach fenotypowych, natomiast w aktualnej priorytetowe znaczenie mają cechy molekularne glejaków [1]. W nowszej edycji status genetyczny nowotworu jest nadrzędny wobec obrazu mikroskopowego. Zostało wprowadzone pojęcie diagnostyki zintegrowanej, w której skład

wchodzi jednoczesne uwzględnienie morfologii komórek i określonych markerów molekularnych [2].

1.3. Znaczenie podziału molekularnego w glejakach

Rozwój biologii molekularnej nowotworów ośrodkowego układu nerwowego sprawił, że nastąpiły istotne zmiany w rozumieniu patogenezy, wykrywania oraz określania rokowania w glejakach. Obecna klasyfikacja łączy w sobie cechy histologiczne z markerami molekularnymi, które określają przebieg kliniczny choroby i odpowiedź na leczenie. Najważniejsze z markerów to mutacje w genach IDH1/IDH2, kodelecje 1p/19q oraz status metylacji genu MGMT.

Dużym postępem było zidentyfikowanie mutacji w genach IDH1, IDH2 (ang. *isocitrate dehydrogenase)*. Te typy mutacji występują głównie w glejakach rozlanych o niższym stopniu złośliwości. Mutacje IDH powodują nieprawidłową produkcję onkometabolitu – 2-hydroksyglutaranu, który ma wpływ na regulację epigenetyczną komórki i stabilność genomu. Według licznych badań, które były przeprowadzone, obecność tej mutacji jest powiązana z wolniejszym progresem choroby w odniesieniu do nowotworów typu *IDH-wildtype* [3,4]

Ważnym markerem molekularnym, szczególnie w guzach oligodendroglialnych, jest kodelecja ramion chromosomów 1p oraz 19q. Pojawienie się tej aberracji stanowi podstawę do rozpoznania nowotworów oligodendroglialnych, na podstawie kryteriów zawartych w klasyfikacji WHO. Obecność kodelecji 1p/19q wiąże się z zwiększoną wrażliwością guza na leczenie skojarzone (radioterapia z chemioterapią) oraz lepszym rokowaniem dla pacjenta [2].

Kolejnym markerem o znaczeniu predykcyjnym jest metylacja promotora genu MGMT (ang. *O6-methylguanine-DNA methyltransferase*). Ten gen jest odpowiedzialny za kodowanie białka naprawczego, które uczestniczy w usuwaniu uszkodzeń DNA indukowanych przez czynniki alkilujące. Metylacja tego genu prowadzi do zmniejszenia aktywności naprawczej komórki nowotworowej. Poprzez liczne badania ustalono, że pacjenci z obecnością metylowanego promotora MGMT przezywają dłużej i mają lepszą odpowiedź na leczenie w zestawieniu z osobami bez tej modyfikacji [5].

Poprzez wprowadzenie nowego modelu klasyfikacji glejaków, w którym łączy się ocenę histopatologiczną z markerami molekularnymi, uzyskano możliwość dostosowania lepszego wyboru leczenia oraz prognostyki przeżycia pacjentów. Aktualnie podział molekularny jest nieodzownym elementem współczesnej neuroonkologii, który wpływa na postepowanie kliniczne i strategie terapeutyczne [1,2].

1.4. Naturalny przebieg, epidemiologia i czynniki prognostyczne glejaków

Glejaki są zaliczane do najczęstszych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u osób dorosłych. Według zebranych danych epidemiologicznych zapadalność na glejaki różni się w zależności od typu histologicznego, populacji oraz wieku, jednak te guzy pozostają ważnym problemem i zagadnieniem zdrowia publicznego. Niestety wśród pacjentów z tym schorzeniem występuje duża śmiertelność oraz ograniczone możliwości terapii w postaciach o wysokim stopniu złośliwości [6]. Glejak wielopostaciowy (ang. *glioblastoma*) jest najczęściej diagnozowaną oraz najbardziej agresywną postacią u dorosłych, charakteryzuje się złym rokowaniem. Pomimo stosowanego leczenia skojarzonego. Zebrane dane wskazują, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów z glejakiem wielopostaciowym wynosi zwykle kilkanaście miesięcy. Ryzyko progresji i transformacji do bardziej agresywnych form nowotworu jest również możliwe z glejaków o mniejszym stopniu złośliwości.

Na przebieg naturalny glejaków mają wpływ cechy histologiczne oraz molekularne nowotworu. Cechą charakterystyczną glejaków rozlanych jest naciekający wzrost, co wpływa niekorzystnie na całkowitą resekcję chirurgiczną i powoduje wznowy miejscowe. W wielu przypadkach moze dochodzic do transformacji nowotworu na wyższy stopień złośliwości, w ten proces są zaangażowane mechanizmy takie jak: akumulacja zaburzeń genetycznych, zwiększenie proliferacji komórkowej oraz nasilenie angiogenezy [2]. Współczesna neuroonkologia przedstawia szereg czynników prognostycznych, które mają wpływ na przewidywanie przebiegu choroby oraz planowania leczenia. Do głównych czynników klinicznych zalicza się stan sprawczości ogólnej, wiek pacjenta oraz radykalność resekcji chirurgicznej. Pozytywny wpływ na dłuższe przeżycie całkowite został udowodniony u młodszych pacjentów oraz u tych, u których wykonano bardziej radykalną resekcję [7]

Mimo ciągłego postępu w leczeniu i diagnostyce, glejaki o wysokim stopniu pozostają nowotworami o złym rokowaniu. Jest to spowodowane przez oporność na leczenie, naciekający charakter oraz znaczną plastyczność biologiczną. Współczesne działania są skoncentrowane na poszukiwaniu nowych biomarkerów prognostycznych, rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie oraz poprawieniu jakości życia pacjentów [2,7].

2. Standardowe metody leczenia glejaków

2.1. Leczenie chirurgiczne

Współcześnie leczenie chirurgiczne jest fundamentalnym etapem, wykorzystywanym w terapii większości glejaków. Odgrywa podstawową rolę w złożonym procesie diagnostycznym i terapeutycznym. Dzięki wykonaniu zabiegu usunięcia guza można pozyskać materiał do badań histopatologicznych, a także molekularnych, co pomaga w zaklasyfikowaniu guza do określonej grupy w aktualnej klasyfikacji WHO, a następnie podjęcia dalszych działań terapeutycznych [2,7]. W glejakach szczególnie wysokiego stopnia bardzo ważny jest zakres resekcji, ponieważ jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych wpływających na przeżycie pacjentów [8,9]

Priorytetowym celem postępowania chirurgicznego jest maksymalizacja resekcji zmiany, przy zachowaniu bezpieczeństwa zabiegu *(ang. maximal safe resection)*. W prowadzonych analizach oraz badaniach zostało wykazane, że zwiększenie stopnia bezpiecznej resekcji koreluje z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz stanu wolnego od progresji choroby [8,9,10]. Jednym z najbardziej problematycznych glejaków jest typ rozlany, ponieważ jego struktura nacieka na zdrową tkankę mózgową, co prowadzi do utrudnionego ustalenia bezpiecznego marginesu wycięcia, z tego powodu zazwyczaj niemożliwa jest całkowita resekcja guza. Dlatego skuteczność leczenia chirurgicznego w tym przypadku jest bardzo ograniczona [2,9]

Obecnie podczas zabiegów neurochirurgicznych są stosowane zaawansowane techniki obrazowania i kontrolowania śródoperacyjnego takie jak: neuronawigacja (Pozwala na precyzyjne lokalizowanie guza w czasie rzeczywistym, co jest kluczowe dla zmaksymalizowania zakresu resekcji), śródoperacyjny rezonans magnetyczny, mapowanie funkcjonalne oraz monitorowanie neurofizjologiczne [9,12]. Należy również pamiętać, że ważną rolę przypisuje się technikom identyfikacji obszarów elokwentnych mózgu, dzięki którym można ocenić zachowanie funkcji ruchowych i poznawczych pacjenta. Pomimo ciągłego rozwoju technologicznego, postępowanie chirurgiczne ma charakter cytoredukcyjny i jest elementem terapii multimodalnej. Dlatego wykonanie zabiegu operacyjnego stanowi pierwszy etap leczenia skojarzonego, które obejmuje następnie kolejne etapy [2,7,10].

2.2. Radioterapia

Radioterapia jest zaliczana do podstawowych metod stosowanych w leczeniu glejaków, zwłaszcza jest przydatna przy występowaniu nowotworu o wysokim

stopniu złośliwości i zajętej dużej powierzchni. Stosowanie tego rodzaju terapii ma na celu eliminację komórek nowotworowych, które zostały po leczeniu operacyjnym oraz opóźnianie progresji choroby [7,13]. Zasada działania promieniowania jonizującego polega na powodowaniu nieodwracalnych uszkodzeń DNA komórek nowotworowych, co skutkuje zmniejszeniem proliferacji, a także śmierci komórkowej [13,14]. Przyjętym standardem do leczenia glejaków jest radioterapia frakcjonowana, która polega na podawaniu całkowitej dawki promieniowana w mniejszych frakcjach, zazwyczaj przez dłuższy okres. Dzięki zastosowaniu tej metody można dostarczyć skuteczną dawkę terapeutyczną przy równoczesnym ograniczeniu toksycznego wpływu wobec zdrowych struktur mózgu [7,14].

W radioterapii wykorzystuje się również nowoczesne techniki takie jak IMRT (ang. *Intensity-Modulated Radiation Therapy*) i VMAT (ang. *Volumetric Modulated Arc Therapy*), są to zaawansowane techniki, które służą do bardzo precyzyjnego niszczenia komórek nowotworowych przy maksymalnym oszczędzaniu otaczających je zdrowych tkanek [13,15]. IMRT to radioterapia z modulacją intensywności wiązki, natomiast VMAT to terapia łukiem wolumetrycznym z modulacją objętościową, jest nowocześniejszą bardziej dynamiczną formą IMRT. Podczas terapii glejaka wielopostaciowego radioterapia odgrywa ważną składową leczenia skojarzonego wraz z temozolomidem, ta forma terapii jest powszechnie akceptowanym schematem postepowania dla tej formy glejaka [7,16]. W przypadku wykrycia wznowy lub zmian o niewielkich rozmiarach można zastosować radioterapie stereotaktyczną [15].

Tak jak każda metoda leczenia radioterapia ma również swoje ograniczenia, którymi mogą być radiooporność nowotworu, powikłania neurologiczne takie jak martwica popromienna oraz zaburzenia funkcji poznawczych [13,14]. Pomimo wymienionych wyżej ograniczeń, ta forma terapii pozostaje standardową składową leczenia glejaków [7,13].

2.3. Chemioterapia

Chemioterapia jest kolejną metodą, która ma bardzo ważne miejsce w leczeniu glejaków, szczególne zastosowanie ma przy nowotworach o wysokim stopniu złośliwości. Lekiem najczęściej stosowanym jest temozolomid. Jest prolekiem, który w organizmie ulega przekształceniu w MTIC 5-(3-metylotriazen-1-ylo)imidazolo-4-karboksyamid, który dołącza grupy metylowe do zasad azotowych w nici DNA, powodując alkilacje i błędy w DNA. Podczas naprawy tych uszkodzeń dochodzi do przerwania cyklu życiowego komórki i następnie jej apoptozy [7,16]. Od momentu wprowadzenia tego leku do standardowej terapii glejaków, zauważono znaczną

poprawę wyników leczenia oraz wydłużenie przeżycia pacjentów [16,17]. Powodzenie leczenia jest uwarunkowane ze statusem metylacji promotora genu MGMT, który jest zaliczany jako jeden z najważniejszych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie [5,7]. Dla niektórych podtypów glejaków opracowano inne ścieżki leczenia systemowego, przykładem może być PCV (prokarbazyna, CCNU/lomustyna, winkrystyna), ta metoda jest używana szczególnie w nowotworach oligodendrocytarnych [7,18].

Do czynników ograniczających zastosowanie chemioterapii zalicza się toksyczność leków oraz występowanie bariery krew-mózg, przez którą utrudniona jest penetracja cytostatyków do tkanki guza [5,17]. Mimo tych utrudnień chemioterapia pozostaje standardowym etapem terapii multimodalnej [7].

3. Nowoczesne i innowacyjne metody terapii glejaka

3.1. Terapie celowane molekularnie

Ciągły rozwój oraz pozyskiwanie nowych technologii biologii molekularnej ośrodkowego układu nerwowego spowodował wprowadzenie zmian w sposobie leczenia glejaków, w którym coraz większe znaczenie mają terapie celowane molekularnie. Postepowanie w tym typie terapii opiera się na poszukiwaniu specyficznych zaburzeń genetycznych, epigenetycznych oraz metabolicznych, które mają wpływ na fenotyp komórek nowotworowych [2,19].

Na przestrzeni ostatnich lat jednym z najlepiej zbadanych zmian molekularnych w glejakach są mutacje IDH1 oraz IDH2, które są kluczowe w patogenezie glejaków rozlanych. Pojawienie się mutacji IDH skutkuje powstaniem onkometabolitu 2-hydroksyglutaranu, który powoduje zaburzenia regulacji procesów komórkowych, oddziałuje również na metylację DNA. Występowanie tego mechanizmu ma wpływ na utrzymanie nowotworowego fenotypu komórek i powoduje progresję choroby [2,20]. W ubiegłych latach prowadzono badania nad inhibitorami enzymów IDH, które znalazły zastosowanie w terapii innych nowotworów, natomiast ich zastosowanie w glejakach jest nadal przedmiotem różnorodnych analiz. Stosowanie tych terapii może mieć wpływ na zahamowanie produkcji onkometabolitów oraz zmianę mikrośrodowiska guza. Działanie tej metody leczenia jest ograniczane przez niejednorodność guza, występowanie bariery krew-mózg oraz wytworzone mechanizmy oporności [19,20].

Ważnym zagadnieniem pozostają również nieprawidłowości w obrębie receptorów czynników wzrostu w tym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang.

epidermal growth factor receptor EGFR). Cechami charakterystycznymi części glejaków wysokiego stopnia są obecność różnych wariantów mutacyjnych, takich jak EGFRvll. Mimo otrzymanych pozytywnych wyników badań przedklinicznych, stosowanie w tym przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych, a także przeciwciał monoklonalnych w glejakach przynosiły częściowe efekty, co może pokazywać różnorodność szlaków sygnałowych nowotworu i jego zdolność do uruchamiania mechanizmów naprawczych [19,21].

Aktualne podejście do tego rodzaju terapii zakłada współdziałanie badań molekularnych z klinicznymi i histopatologicznymi, co pozwala na utworzenie nowoczesnego podejścia, rozwój medycyny spersonalizowanej oraz bardziej skutecznych strategii terapeutycznych [20,21].

3.2. Immunoterapia

Immunoterapia jest jedną z najbardziej innowacyjnych rodzajów leczenia we współczesnej onkologii, jednak jej zastosowanie w terapii glejaków napotyka różne przeszkody biologiczne i kliniczne. Czynniki które mają wpływ na działanie odpowiedzi immunologicznej to charakter ośrodkowego układu nerwowego, występowanie bariery krew-mózg, a także immunosupresyjne działanie mikrośrodowiska guza [22,23]. Niektóre rodzaje glejaków posiadają możliwość do skutecznego hamowania odpowiedzi immunologicznej poprzez mechanizmy takie jak: hamowanie działania limfocytów T, aktywacja komórek regulatorowych oraz produkcję czynników immunosupresyjnych, takim przykładem może być *glioblastoma*. Aktywacja tych mechanizmów powoduje powstanie specyficznego mikrośrodowiska, przez które zostaje ograniczona skuteczność strategii immunoterapeutycznych [22].

3.3. Terapia CAR-T

Stosowanie leczenia metodami CAR-T *(ang. Chimeric Antigen Receptor T-cell),* czyli terapii limfocytami modyfikowanymi genetycznie aktualnie stanowi jedno z najbardziej przełomowych osiągnięć immunoonkologii. Działanie metody opiera się na nadaniu limfocytom T umiejętności do rozpoznawania wybranych antygenów nowotworowych, bez powiązania z prezentacją przez MHC, co daje szansę na bardziej selektywne niszczenie komórek guza [23,24]. Przedmiotem badań w glejakach są antygeny takie jak IL13Rα2, EGFRvIII i HER2, których ekspresja jest zwiększona szczególnie w komórkach nowotworowych. Wykazano poprzez wczesne badania kliniczne, że stosowanie terapii CAR-T może skutkować częściową regresją zmian

nowotworowych, niestety odpowiedź terapeutyczna jest często przejściowa, a wzrost oporności pozostaje istotnym zagadnieniem dla badań w przyszłości [24,25].

Zmniejszona skuteczność terapii jest powodowana przez heterogeniczność antygenową guza, immunosupresyjne otoczenie guza oraz wytworzenie mechanizmów ucieczki immunologicznej. Obecnie trwają badania, które mają na celu poprawę działania zastosowania tej terapii poprzez wydłużenie odpowiedzi, wielokierunkowe celowanie molekularne i poprawie sposobów dostarczania komórek efektorowych [23-25].

3.4. Inhibitory punktów kontrolnych

Kolejne podejście w próbie leczenia glejaków stanowią inhibitory punktów kontrolnych, których celem jest odblokowanie i wzmocnienie naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. W trakcie badań ujawniono, że ta metoda ma ograniczoną skuteczność w glejakach, co może być spowodowane przez obniżoną immunogenność [22,26]

3.5. Terapie wirusami onkolitycznymi

Terapia wirusami onkolitycznymi jest metodą, w której wykorzystuje się zmodyfikowane molekularnie wirusy, które mają możliwość do selektywnej replikacji w komórkach docelowych, czyli w tym przypadku nowotworowych. Działanie tej terapii opiera się na bezpośredniej lizie guza oraz aktywacji odpowiedzi immunologicznej przez uwalnianie antygenów nowotworowych [27].

3.6. Terapia TTFields

Innowacyjną metodą stosowaną przy terapii nowotworów jest TTFields (ang. *Tumor Treating Fields*), polega na występowaniu zmiennych pól elektrycznych, których zadaniem jest zakłócać proces podziału komórek. Sposób w jaki oddziałują na komórki obejmuje zaburzenia struktur cytoszkieletu, zakłócenia mitozy, co prowadzi do zahamowania proliferacji [28]. Zastosowanie tej metody zostało potwierdzone w leczeniu *glioblastomy*, szczególnie dobra odpowiedź w skojarzeniu z temozolomidem. To sprawiło, że wymieniona metoda została implementowana w standardach postepowania [29].

3.7. Terapie kombinowane i przyszłe kierunki

Ciągłe badania oraz rozwój metod diagnostycznych sprawia, że biologia glejaków jest bardziej zrozumiała, co prowadzi do rozwoju różnych strategii kombinowanych. Wprowadzanie tych rozwiązań ma na celu znoszenie mechanizmów oporności nowotworu. Łączenie różnych metod pozwala osiągnąć nasilony efekt, co przekłada się na skuteczność terapii i poprawę rokowania [21,30].

4. Metody wspomagające i personalizacja leczenia

4.1. Medycyna precyzyjna w glejakach

Jednym z najważniejszych celów współczesnej onkologii jest ciągły rozwój medycyny precyzyjnej. Główne założenie stanowi poszukiwanie oraz dostosowywanie odpowiedniego postepowania terapeutycznego do konkretnych cech biologicznych nowotworu z naciskiem na jego profil molekularny oraz genetyczny [2,21]. Przełomowe znaczenie medycyny precyzyjnej nastąpiło w momencie wprowadzenia klasyfikacji WHO 2021, która opiera się na danych histologicznych i markerach molekularnych. Ważne jest poszukiwanie statusu mutacji IDH, kodelecji 1p/19q oraz mutacja promotora TERT, ponieważ w przypadku obecności tych zmian można dostosować bardziej precyzyjną strategie terapii [2].

Na personalizację leczenia w glejakach składa się dobór odpowiednich terapii systemowych oraz ocena możliwego działania metod terapeutycznych. Ważnym etapem jest określenie zmian molekularnych w celu otrzymania informacji na temat wrażliwości danego nowotworu na określony lek, a także możliwości zakwalifikowania pacjenta do badan klinicznych nowych terapii [20,21]. Mimo dużego postępu, stosowanie medycyny precyzyjnej w glejakach jest organiczne przez czynniki, takie jak niejednorodność budowy wewnętrznej guza, szybkie zmiany molekularne nowotworu oraz mała dostępność terapii celowanych dla większości zmian genetycznych [20].

4.2. Biomarkery predykcyjne odpowiedzi na leczenie

W aktualnym postepowaniu leczenia glejaków ważną rolę odgrywają biomarkery molekularne, z ich pomocą jest możliwa ocena skuteczności terapii i rokowania danego pacjenta [5]. Dobrze zbadanym biomarkerem jest metylacja promotora genu MGMT, która jest istotnym elementem w sprawdzeniu skuteczności leczenia

temozolomidem. Mechanizm metylacji promotora polega na obniżeniu ekspresji enzymu MGMT, który odpowiada za naprawę DNA [5,31]. Ważny jest również status mutacji IDH, który ma związek z inną odmianą biologiczną nowotworu, charakteryzująca się lepszym rokowaniem i wolniejszym przebiegiem [2,19].

Obecnie trwają intensywne badania nad nowymi biomarkerami, które obejmują zmiany epigenetyczne i profile ekspresji genów. Celami prowadzonych badań są poprawa precyzji leczenia i wybór pacjentów, u których zastosowanie danej terapii może mieć najlepszą skuteczność [19,21].

4.3. Rola badań klinicznych

Podstawowy element udoskonalania nowoczesnych terapii w onkologii to badania kliniczne, dzięki nim możliwa jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wprowadzanych leków, procedur oraz technologii medycznych. Podczas terapii glejaków te badania są szczególnie ważne, ponieważ ten typ nowotworów ma ograniczoną skuteczność standardowych metod leczenia [32]. Nowoczesne badania kliniczne w glejakach stanowią szeroki zakres postępowania, w tym wirusy onkologiczne, immunoterapie, terapie celowane molekularnie, terapie genowe oraz nowe metody dostarczania leków do właściwego miejsca [21,32].

4.4. Leczenie paliatywne i jakość życia pacjentów

Mimo znacznego postępu w terapii glejaków, u dużej liczby pacjentów następuje znaczna progresja choroby, co powoduje wdrożenie leczenia paliatywnego. Celem tej terapii jest przede wszystkim złagodzenie objawów na tyle, ile to możliwe, poprawa jakości życia oraz wsparcie specjalistów z różnych dziedzin [33]. W skład leczenia paliatywnego wchodzi sprawdzanie objawów neurologicznych, takich jak deficyty poznawcze, napady padaczkowe, bóle głowy oraz zaburzenia funkcji ruchowych. Ważnymi składowymi są również leczenie przeciwbólowe, przeciwobrzękowe oraz pomoc neurorehabilitacyjna [11,33]. Najlepsza strategia leczenia obejmuje równowagę pomiędzy wydłużeniem życia pacjenta a zminimalizowaniem toksyczności leczenia oraz zachowaniem funkcji poznawczych i społecznych [11].

5. Podsumowanie

Glejaki należą do zróżnicowanej grupy pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, ich cechami charakterystycznimi są zmienność biologiczna,

kliniczna oraz przebieg. Aktualne spojrzenie na tą grupę nowotworów opiera się na zaburzeniach molekularnych, wzbogacając podział histologiczny. Ważnym wydarzeniem w tej dziedzinie było wprowadzenie klasyfikacji WHO z 2021, która na nowo uszeregowała typy glejaków poprzez połączenie cech genetycznych i epigenetycznych z oceną morfologiczną guza. Podstawowe postepowanie w przypadku wykrycia glejaka opiera się na leczeniu skojarzonym, w którego skład wchodzi resekcja chirurgiczna, radioterapia i chemioterapia. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na długość życia jest zakres resekcji guza, niestety często glejaki mają naciekający charakter wzrostu, przez co ciężko jest usunąć cały guz. Stosowanie radioterapii oraz chemioterapii, szczególnie schemat z temozolomidem, stanowi fundament leczenia glejaka. W ostatnim czasie ważne znaczenie prognostyczne mają biomarkery molekularne, szczególnie metylacja promotora genu MGMT, które są istotne w procesie personalizacji terapii. W nowoczesnej strategii terapeutycznej istotną rolę odgrywają terapie celowane, immunoterapie, technologie TTFields. Pomimo ciągłego rozwoju różnych metod, ich skuteczność pozostaje osłabiona przez występowanie bariery krew-mózg, niejednorodności glejaków oraz mechanizmy oporności. Niemniej jednak ciągły rozwój w tej dziedzinie może w przyszłości skutkować znacznym postępem w leczeniu glejaków. Coraz częściej w strategii leczenia znajduje się koncepcja medycyny precyzyjnej, dzięki której można dostosować postępowanie do indywidualnych cech nowotworu. Aby osiągać dalsze postępy w terapii glejaków ważne jest identyfikowanie biomarkerów predykcyjnych, ciągły rozwój badań oraz całościowe podejście do pacjenta. Ważne znaczenie ma leczenie paliatywne w przypadku, gdy nowotwór jest zbyt zaawansowany, aby podejmować inne terapie. Glejaki wysokiego stopnia złośliwości, pozostają wciąż dużym wyzwaniem dla neuroonkologii, pomimo znacznego rozwoju metod diagnostycznych. Ciągły postęp w badaniach wymaga zgłębienia wiedzy na temat biologii nowotworów, znajdywania nowych celów molekularnych oraz optymalizacji leczenia skojarzonego.

Referencje

[1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central Nervous System Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2021.

[2] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 2021;142(3):489-511.

[3] Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. Cancer Cell. 2018;34(2):186-195.

[4] Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, Cahill DP. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: evolving clinical and therapeutic implications. Cancer. 2019;125(6):891-903.

[5] Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: a meta-analysis. J Cell Physiol. 2018;233(1):378-386.

[6] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States. Neuro Oncol. 2021;23(suppl 2):iii1-iii105.

[7] Weller M, Taillibert S, Wick W, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-186.

[8] Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma. JAMA Oncol. 2016;2(11):1460-1469.

[9] Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Extent of resection and survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol. 2020;22(3):329-340.

[10] Hervey-Jumper SL, Berger MS. Surgical management of gliomas. J Neurooncol. 2016;130(3):469-478.

[11] Taphoorn MJB, Dirven L. Quality of life in patients with glioma. Lancet Oncol. 2021;22(9):e378-e389.

[12] Sanai N, Berger MS. Functional mapping in glioma surgery. Neurosurgery. 2018;62(suppl 1):3-11.

[13] Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Radiotherapy for glioblastoma: current standards and future perspectives. Radiat Oncol. 2019;14:211.

[14] Laperriere N, Weller M, Stupp R, et al. Optimal management of diffuse gliomas. Lancet Oncol. 2020;21(10):e538-e549.

[15] Combs SE, et al. Stereotactic radiotherapy in gliomas. Strahlenther Onkol. 2018;194(5):411-418.

[16] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2020;6(5):e200040.

[17] Wick W, Weller M. Chemotherapy in gliomas. Lancet Oncol. 2020;21(10):e538-e549.

[18] van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, et al. Adjuvant PCV chemotherapy in oligodendroglioma. Lancet. 2013;383(9914):1513-1523.

[19] Mellinghoff IK, van den Bent M. Targeted therapy in gliomas. Nat Rev Neurol. 2021;17(11):657-673.

[20] Miller JJ, Cahill DP. Molecular profiling of gliomas. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(8):495-507.

[21] Dunn GP, Cloughesy TF, Maus MV, et al. Emerging therapies for glioblastoma. N Engl J Med. 2021;384(18):1716-1730.

[22] Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Immunotherapy for glioblastoma. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(7):405-424.

[23] Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance in glioblastoma. Nat Immunol. 2020;21(6):620-631.

[24] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after CAR T-cell therapy. Nat Med. 2016;22(9):983-984.

[25] Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T-cell journey. Cancer Discov. 2020;10(7):897-908.

[26] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in recurrent glioblastoma. Lancet Oncol. 2020;21(2):239-250.

[27] Russell SJ, Barber GN. Oncolytic virotherapy. Nat Biotechnol. 2021;39(1):1-2.

[28] Gutin PH, Wong ET. Tumor treating fields: a novel treatment modality for glioblastoma. Br J Cancer. 2020;123(3):321-326.

[29] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Tumor-treating fields plus chemotherapy for glioblastoma. JAMA Oncol. 2020;6(5):e200040.

[30] Weller M, et al. Novel therapeutic strategies for glioblastoma. Lancet Oncol. 2021;22(8):e351-e362.

[31] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide. Clin Cancer Res. 2021;27(6):1518-1525.

[32] Reardon DA, Wen PY. Clinical trials in glioblastoma. Lancet Oncol. 2021;22(10):e415-e426.

[33] Walbert T, Khan M. Palliative care in neuro-oncology. Lancet Neurol. 2020;19(10):823-834.

[34] Taphoorn MJB, Dirven L. Quality of life in patients with glioma. Lancet Oncol. 2021;22(9):e378-e389

AKTYWNA IMMUNOTERAPIA W ZABURZENIACH ZWIĄZANYCH Z UŻYWANIEM OPIOIDÓW: POSTĘPY PRZEDKLINICZNE W ZAKRESIE MONOWALENTNYCH I BIWALENTNYCH STRATEGII SZCZEPIONKOWYCH SKIEROWANYCH PRZECIWKO FENTANYLOWI I HEROINIE

Paweł Hercog, Adam Jaroszuk, Wiktoria Walotek, Maja Iwańczyk, Małgorzata Grzyb, Nikodem Gębka

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

Abstrakt: Kryzys związany z zaburzeniami używania opioidów (ang. opioid use disorder, OUD) oraz rosnąca liczba zgonów z powodu przedawkowania w Stanach Zjednoczonych są w znacznej mierze związane ze stosowaniem fentanylu i jego analogów, a także heroiny zanieczyszczonej syntetycznymi opioidami. Ograniczona skuteczność dostępnych metod leczenia uzależnień wskazuje na potrzebę opracowania strategii uzupełniających. Jednym z obiecujących podejść jest aktywna immunoterapia w postaci szczepionek przeciwko opioidom, zaprojektowanych w celu indukcji swoistych przeciwciał neutralizujących działanie narkotyków w organizmie. Przedstawione badania analizowały skuteczność zarówno monowalentnych, jak i biwalentnych szczepionek opartych na haptenach pochodnych fentanylu, wybranych analogów (w tym acetylofentanylu i alfentanylu) oraz heroiny. Hapteny były sprzężone z odpowiednimi białkami nośnikowymi (CRM197 lub toksoid tężcowy), a formulacje zawierały adiuwanty wzmacniające odpowiedź immunologiczną. W modelach zwierzęcych wybrane konstrukty – w tym szczepionka F1-CRM – skutecznie redukowały analgezję, depresję oddechową i bradykardię indukowane przez fentanyl, sufentanyl i acetylofentanyl, a także zmniejszały przenikanie fentanylu do mózgu po podaniu potencjalnie śmiertelnych dawek. Biwalentna szczepionka łącząca antygeny TT-6-AmHap i TT-para-AmFenHap

indukowała wysokie miana przeciwciał IgG z silnym powinowactwem do heroiny, 6-acetylomorfiny, morfiny i fentanylu. Immunizowane zwierzęta były chronione przed farmakologicznymi efektami heroiny, fentanylu i ich mieszaniny. Nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z metadonem ani buprenorfiną, a aktywność naloksonu pozostała zachowana.

Słowa kluczowe: fentanyl; hapten; szczepionka biwalentna; szczepionka monowalentna

Abstract: The opioid use disorder (OUD) crisis and the growing number of overdose deaths in the United States are largely associated with the use of fentanyl and its analogues, as well as heroin adulterated with synthetic opioids. The limited efficacy of available addiction treatments indicates a need for the development of complementary strategies. One promising approach is active immunotherapy in the form of anti-opioid vaccines designed to induce specific antibodies that neutralize the effects of drugs in the body. The studies presented analyzed the efficacy of both monovalent and bivalent vaccines based on haptens derived from fentanyl, selected analogues (including acetylfentanyl and alfentanil), and heroin. Haptens were conjugated to appropriate carrier proteins (CRM197 or tetanus toxoid), and formulations included adjuvants to enhance the immune response. In animal models, selected constructs – including the F1-CRM vaccine – effectively reduced analgesia, respiratory depression and bradycardia induced by fentanyl, sufentanil and acetylfentanyl, and also reduced fentanyl penetration into the brain following administration of potentially lethal doses. A bivalent vaccine combining TT-6-AmHap and TT-para-AmFenHap antigens induced high IgG antibody titers with strong affinity for heroin, 6-acetylmorphine, morphine and fentanyl. Immunized animals were protected against the pharmacological effects of heroin, fentanyl and their mixture. No cross-reactivity with methadone or buprenorphine was observed, and naloxone activity was preserved.

Keywords: bivalent vaccine; fentanyl; hapten; monovalent vaccine

1. Wprowadzenie

Zaburzenia używania opioidów (OUD) stanowią jeden z najpoważniejszych kryzysów zdrowia publicznego w historii współczesnej [1,2]. Zgodnie z amerykańskimi danymi rządowymi nadzoru epidemiologicznego, w samym 2022 roku ponad 107 000 Amerykanów zmarło w wyniku przedawkowania narkotyków, przy czym syntetyczne opioidy – przede wszystkim nielegalnie wytwarzany fentanyl – były odpowiedzialne za zdecydowaną większość tych zgonów [3]. Do 2023 roku liczba ta nieznacznie spadła do około 105 000 zgonów, jednak epidemia nadal pochłaniała dziesiątki tysięcy ofiar rocznie, a liczba zgonów związanych z opioidami pozostawała ponad sześciokrotnie wyższa niż w 1999 roku [4].

Trzecia i najbardziej dotkliwa fala kryzysu opioidowego, która rozpoczęła się około 2013 roku, charakteryzuje się gwałtowną ekspansją ich form syntetycznych, w szczególności nielegalnie produkowanego fentanylu (ang. illicitly manufactured fentanyl, IMF) i jego licznych strukturalnych analogów [3]. IMF stopniowo wypełnił nielegalne rynki narkotykowe, a heroina jest w coraz większym stopniu zanieczyszczana lub całkowicie zastępowana syntetycznymi opioidami. W 2022 roku odsetek zgonów z powodu przedawkowania heroiny, w których jednocześnie stwierdzano obecność fentanylu, sięgnął 80%, odzwierciedlając niemal całkowite wyparcie tradycyjnej heroiny przez syntetyczne opioidy [4].

Fentanyl jest syntetycznym opioidem o sile analgetycznej szacowanej na 80–100 razy większą niż morfiny. Niski koszt syntezy, wysokie stężenie aktywne oraz łatwość nielegalnej produkcji sprawiają, że jest on ekonomicznie atrakcyjnym środkiem do fałszowania narkotyków [3,5]. Fizjologiczne następstwa przedawkowania fentanylu – w tym głęboka depresja oddechowa, bradykardia i utrata przytomności – czynią go wyjątkowo śmiertelnym, zwłaszcza gdy jest nieoczekiwanie obecny w sfałszowanych produktach leczniczych lub zanieczyszczonej heroinie. Ponadto szybki początek depresji oddechowej wywołanej fentanylem stanowi krytyczne wyzwanie dla interwencji ratunkowych, gdyż czas działania naloksonu może być niewystarczający do zneutralizowania niektórych analogów długo działających lub tych o bardzo wysokiej sile działania [6].

Dostępne obecnie farmakologiczne metody leczenia OUD, określane zbiorczo jako leki stosowane w zaburzeniach używania opioidów (ang. medications for opioid use disorder, MOUD), obejmują metadon, buprenorfinę (często w połączeniu z naloksonem) oraz naltrekson. Choć terapie te skutecznie redukują głód narkotykowy i zapobiegają objawom abstynencji, wiążą się z dobrze udokumentowanymi ograniczeniami, w tym problemami z przestrzeganiem zaleceń przez pacjentów, dostępem do certyfikowanych placówek leczniczych, stygmatyzację oraz konieczność codziennego stosowania [7,8]. Osoby przerywające MOUD są narażone na istotnie wyższe ryzyko nawrotu i śmiertelnego przedawkowania z powodu obniżonej tolerancji na opioidy. Dodatkowo, wywołana fentanylem sztywność mięśni klatki piersiowej, określana niekiedy mianem „zespołu drewnianej klatki piersiowej", jest mediowana przez mechanizmy cholinergiczne i alfa-adrenergiczne i może nie być wystarczająco skorygowana przez antagonistów receptora μ-opioidowego (MOR), takich jak nalokson [6].

Ograniczenia te pobudziły zainteresowanie alternatywnymi lub uzupełniającymi strategiami terapeutycznymi. Wśród najbardziej obiecujących jest aktywna immunoterapia polegająca na opracowaniu szczepionek koniugatowych przeciwko

opioidom. Strategie oparte na szczepieniach mają na celu generowanie trwałej, swoistej pamięci immunologicznej, zdolnej do sekwestrowania cząsteczek opioidów we krwi, zapobiegając w ten sposób ich dystrybucji do ośrodkowego układu nerwowego [5,9]. W przeciwieństwie do farmakoterapii opartych na receptorach MOR, immunoterapia działa poprzez odrębny mechanizm – humoralną sekwestrację narkotykową – który nie blokuje receptorów opioidowych i może być łączona z istniejącymi metodami leczenia bez interakcji farmakologicznych. Niniejszy przegląd prezentuje dowody przedkliniczne przemawiające za rozwojem monowalentnych i biwalentnych szczepionek przeciwko opioidom ukierunkowanych na fentanyl i jego analogi oraz heroinę, ze szczególnym uwzględnieniem projektowania szczepionek koniugatowych, oceny ich immunogenności i skuteczności in vivo oraz rozważań dotyczących translacji klinicznej.

2. Mechanizm działania szczepionek koniugatowych przeciwko opioidom

Racjonalne projektowanie szczepionek przeciwnarkotykowych opiera się na fundamentalnej zasadzie immunologicznej: substancje małocząsteczkowe (hapteny) nie są same w sobie immunogenne, lecz po kowalencyjnym sprzężeniu z wielkocząsteczkowym białkiem nośnikowym zyskują zdolność do wywołania silnej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej [5,9,10,11]. Opioidy takie jak fentanyl (masa cząsteczkowa 336 g/mol) i heroina (369 g/mol) znajdują się znacznie poniżej progu immunogenności; jednak po zaprezentowaniu jako koniugaty hapten-białko stymulują zarówno komórki T pomocnicze, jak i komórki B, co prowadzi do klonalnej ekspansji i produkcji swoistych dla haptenów przeciwciał IgG [9].

Mechanizm działania przeciwciał przeciw opioidom opiera się na obwodowej sekwestracji narkotyków. Po szczepieniu krążące przeciwciała IgG wiążą docelowe cząsteczki opioidów we krwi po ekspozycji na narkotyk, tworząc duże kompleksy immunologiczne, które ze względu na swoją masę cząsteczkową nie mogą swobodnie przekraczać bariery krew-mózg. Skutecznie redukuje to stężenie wolnego narkotyku dostępnego do aktywacji MOR w ośrodkowym układzie nerwowym, łagodząc charakterystyczne neurologiczne i fizjologiczne efekty zatrucia opioidami – w tym analgezję, euforię, depresję oddechową i bradykardię [9,12,13]. Jednocześnie nerki eliminują kompleksy przeciwciało-narkotyk z krążenia, redukując ogólnoustrojową ekspozycję na narkotyk [12].

Istotną zaletą strukturalnie złożonych cząsteczek opioidowych jest to, że stanowią one skuteczne epitopy immunologiczne. Leki pochodne morfiny, takie jak heroina, wykazują szczególnie wysokie powinowactwo przeciwciał (stałe dysocjacji

rzędu 10^{-10} do 10^{-9} M) ze względu na ich trójwymiarową złożoność i dużą liczbę heteroatomów. Swoiste dla fentanylu przeciwciała wykazują podobne powinowactwo rzędu 10^{-9} M, wystarczające do istotnej farmakologicznej neutralizacji [9]. Ponadto krzywa dawka-efekt dla silnych leków, takich jak fentanyl, może być przesunięta przez przeciwciała wygenerowane przez szczepionkę o ponad 30-krotność w testach nocycepcji wywoływanej opioidami, co oznacza, że stosowanie immunoterapii jest głęboko uzasadnione mechanizmem działania w kontekście realiów obecnego rynku syntetycznych opioidów [9].

Składnik adiuwantowy formulacji szczepionek koniugatowych odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu zarówno wielkości, jak i jakości odpowiedzi immunologicznej. Klasyczne adiuwanty, takie jak wodorotlenek glinu (ałun), stymulują receptory NOD-podobne poprzez aktywację inflammasomu, natomiast agoniści receptorów Toll-podobnych (TLR) angażują wrodzone szlaki odpornościowe, wzmacniając aktywację komórek dendrytycznych, rekrutację komórek T pomocniczych i tworzenie centrów rozrodczych [9,14].

3. Projektowanie haptenów i zagadnienia strukturalne

Strukturalny projekt haptenu jest prawdopodobnie najważniejszym wyznacznikiem swoistości i reaktywności krzyżowej szczepionki. Hapten musi strukturalnie przypominać docelowy narkotyk na tyle ściśle, aby wywoływać przeciwciała o wysokim powinowactwie do związku macierzystego, zachowując jednocześnie wystarczającą antygenową obcość, aby stymulować układ odpornościowy. Miejsce przyłączenia haptenu do białka nośnikowego – określone przez pozycję i grupę chemiczną substancji łączącej – krytycznie wpływa na epitop prezentowany układowi odpornościowemu, a tym samym na swoistość repertuaru wytworzonych przeciwciał [5,9,15].

W przypadku szczepionek ukierunkowanych na fentanyl, laboratorium Pravetoni opracowało serię haptenów oznaczonych F1–F6, pochodnych rdzenia 4-anilinopiperydynowego wspólnego dla fentanylu i wielu jego analogów. Hapteny te były sprzężone z białkami nośnikowymi, w tym materiałem krzyżowo reagującym 197 toksyny błoniczej (CRM197) oraz hemocyjaniną ślimaka skrzynkowego (KLH) [16]. Hapten F1 zachowuje cechy strukturalne fentanylu, jednocześnie zawierając łącznik kwasowy karboksylowy umożliwiający kowalencyjne przyłączenie do reszt lizynowych białka nośnikowego za pomocą chemii karbodiimidowej. Co istotne, miejsce przyłączenia na haptenie F1 pozostawia fragmenty anilidu i piperydyny – rdzeń farmakoforu wspólny dla wielu analogów fentanylu – eksponowane na układ odpornościowy, stanowiąc strukturalną podstawę dla reaktywnych krzyżowo

odpowiedzi przeciwciałowych [16,17].

Wysiłki mające na celu rozszerzenie ochrony szczepionek przeciw fentanylowi doprowadziły do syntezy dodatkowych haptenów ukierunkowanych na strukturalnie odmienne analogi. Hapten F8 został zaprojektowany na podstawie struktury alfentanylu, różniącego się od fentanylu pierścieniem heterocyklicznym zawierającym tetrazol. Hapten F10 pochodzi z acetylofentanylu – analogu z podstawieniem acetylowym pozbawionym grupy propionylowej fentanylu [17]. Równolegle, grupa Matyasa zsyntetyzowała hapten para-AmFenHap, zawierający grupę aminową w pozycji para pierścienia anilidu, który był sprzężony z toksoidem tężcowym (TT) za pomocą heterobifunkcyjnego łącznika NHS-(PEG)2-maleimidowego, aby zmniejszyć zawadę steryczną w oddziaływaniu przeciwciało-antygen [18].

W przypadku szczepionek ukierunkowanych na heroinę hapten 6-AmHap został zaprojektowany jako stabilny strukturalny surogat heroiny, rozwiązując problem szybkiej hydrolizy heroiny do 6-acetylomorfiny (6-AM) i morfiny in vivo. Hapten 6-AmHap zawiera grupę amidową przy C-3 jako stabilny zamiennik labilnego estru 3-acetylowego heroiny, zachowując epitopy antygenowe przy jednoczesnej poprawie stabilności chemicznej [19]. Synteza 6-AmHap w skali umożliwiającej łatwe powiększenie produkcji została opisana z całkowitą wydajnością 53%. Wykorzystano w niej produkty pośrednie chronione grupą Boc w celu ułatwienia wprowadzenia grupy amidowej, co pozwoliło na uzyskanie ilości substancji wystarczających do przeprowadzenia badań przedklinicznych w standardzie GLP [19].

4. Monowalentne szczepionki przeciw fentanylowi: skuteczność przedkliniczna

4.1. Platforma szczepionkowa F1-CRM

Szczepionka koniugatowa F1-CRM, złożona z haptenu F1 sprzężonego z CRM197 i formulowanego z adiuwantem wodorotlenkiem glinu, stała się wiodącym kandydatem w programie szczepionek przeciwko fentanylowi laboratorium Pravetoni [16]. W podstawowym badaniu przedklinicznym szczury Sprague-Dawley immunizowane domięśniowo w dniach 0, 21, 42 i 63 szczepionką F1-CRM wytwarzały silne, swoiste dla haptenów miana przeciwciał IgG, utrzymujące się przez cały okres eksperymentu. Cotygodniowe prowokacje narkotykowe wykazały, że zaszczepione szczury wykazywały znacząco złagodzone odpowiedzi na podskórny fentanyl (0,075 mg/kg) w porównaniu z niezaszczepionymi grupami kontrolnymi, mierzone jako zmniejszona nocycepcja w teście gorącej płyty, poprawa saturacji tlenem i zachowanie rytmu serca [16].

Szczepionka F1-CRM wykazała również skuteczność przeciwko sufentanylowi – analogowi fentanylu około 5–10 razy silniejszemu od związku macierzystego. Po prowokacji sufentanylem w dawce 0,008 mg/kg zaszczepione szczury wykazywały znacząco zmniejszoną nocycepcję i złagodzone parametry fizjologiczne w porównaniu z grupami kontrolnymi, sugerując, że hapten F1 wywołuje przeciwciała zdolne do krzyżowego rozpoznawania strukturalnie spokrewnionych analogów dzięki wspólnym epitopom na farmakoforze fentanylu [16,17]. Charakterystyka in vitro metodą ELISA i interferometrii warstwy biologicznej (BLI) potwierdziła wiązanie poliklonalnych IgG ze zwierząt immunizowanych F1-CRM z fentanylem i sufentanylem, przy wartościach IC50 dla sufentanylu w zakresie mikromolarnym [17].

W celu oceny ochrony szczepionki F1-CRM przed ekspozycją na dawki prowadzące do przedawkowania przeprowadzono badanie z letalnymi dawkami prowokacyjnymi u szczurów. Zwierzęta immunizowane w dniach 0, 21, 42 i 63 poddano następnie eskalacji podskórnych dawek fentanylu po 0,25 mg/kg co 15 minut, do maksymalnej dawki skumulowanej 2,25 mg/kg lub do momentu spadku saturacji tlenem poniżej 50% [17]. W porównaniu z niezaszczepionymi grupami kontrolnymi, szczury immunizowane F1-CRM utrzymywały znacząco wyższą saturację tlenem i rytm serca przez cały okres prowokacji, a analiza tkanki mózgowej wykazała znacząco obniżone stężenia fentanylu u zaszczepionych zwierząt, bezpośrednio demonstrując zdolność szczepionki do hamowania przenikania narkotyku przez barierę krew-mózg przy potencjalnie letalnych dawkach [17].

4.2. FEN-CRM197 z adiuwantem dmLT

Niezależny zespół badawczy z Uniwersytetu w Houston opisał opracowanie szczepionki koniugatowej przeciwko fentanylowi oznaczonej FEN-CRM197, formulowanej z termolabilną enterotoksyną z podwójną mutacją (dmLT) jako adiuwantem. dmLT jest adiuwantem klasy GMP o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa i skuteczności w wielu badaniach klinicznych [12]. Samce i samice szczurów Sprague-Dawley były szczepione domięśniowo w tygodniach 0, 3 i 6, co skutkowało znaczącymi i trwałymi poziomami IgG anty-fentanylowych wykrywalnymi przez okres 20 tygodni. Pełna blokada (93–99%) nocycepcji indukowanej fentanylem była obserwowana po dawkach 0,05 i 0,1 mg/kg fentanylu zarówno w teście wymachiwania ogonem, jak i w teście gorącej płyty [12].

Ta formulacja szczepionki redukowała również stężenia fentanylu w mózgu po podaniu narkotyku, potwierdzając centralną zasadę mechanistyczną obwodowej sekwestracji narkotyków [12]. Co ważne, immunizacja blokowała zaburzenia

zachowania wywołane fentanylem w procedurze rozkładu wzmocnień (ang. schedule-controlled behavior), pozostawiając jednocześnie efekty morfiny nienaruszone, potwierdzając swoistość odpowiedzi immunologicznej dla struktur pokrewnych fentanylowi. Analiza reaktywności krzyżowej metodą ELISA wykazała, że IgG anty-fentanylowe wiązało się wyłącznie z antygenami fentanyl-BSA i sufentanyl-BSA, bez znaczącego wiązania z morfiną, heroiną, oksykodonem ani metadonem [12]. Ponadto szczepienie zachowało odwrócenie fizjologicznych zaburzeń wywołanych fentanylem przez nalokson, potwierdzając kompatybilność z ratunkowym postępowaniem w przypadku przedawkowania [12].

4.3. Adjuwantacja agonistą TLR7/8

Rola doboru adiuwantu w określaniu skuteczności szczepionki przeciw fentanylowi była systematycznie sprawdzana w badaniu porównującym sam ałun i agonistę TLR7/8 (INI-4001, właściwy imidazochinolinowy preparat) jako adiuwanty podawane łącznie z koniugatem F1-CRM [14]. Agonista TLR7/8 powodował statystycznie istotne zwiększenie mian przeciwciał anty-fentanylowych i redukcję stężeń fentanylu w surowicy i mózgu po prowokacji narkotykowej. Behawioralne i fizjologiczne miary skuteczności szczepionki – w tym zmniejszona nocycepcja, poprawa saturacji tlenem i zachowanie rytmu serca po prowokacji fentanylem – były wszystkie znacząco wzmocnione przez adjuwantację TLR7/8 w porównaniu z ałunem [14].

Wykazano ponadto, że adjuwantacja TLR7/8 wzmacnia skuteczność szczepionki w modelu dobrowolnego przyjmowania fentanylu u szczurów, który naśladuje aspekty kompulsywnego używania narkotyków obserwowanego w OUD. Zaszczepione szczury wykazywały zmniejszone samopodawanie fentanylu zarówno w schematach o stałym stosunku (FR), jak i progresywnym stosunku (PR), przy czym formulacja z agonistą TLR7/8 wykazywała nadrzędną skuteczność w stosunku do formulacji z samym ałunem. Wyniki te podkreślają translacyjne znaczenie optymalizacji adiuwantu i wskazują, że agonista TLR7/8 INI-4001 może zwiększyć prawdopodobieństwo sukcesu klinicznego szczepionki fentanylowej [14].

Badania te zostały uzupełnione przez pracę wykazującą, że samoadjuwantowe koniugaty, w których agonista TLR7/8 jest bezpośrednio sprzężony z haptenem fentanylowym na białku nośnikowym, mogą dalej poprawić immunogenność i ochronę przez eliminację potrzeby zewnętrznych adiuwantów [6]. Koncepcja koniugatu samoadjuwantowego upraszcza formulację szczepionki i może oferować korzyści w zakresie procesów produkcyjnych dla translacji klinicznej [6].

5. Szczepionki ukierunkowane na analogi fentanylu

Szerokie spektrum nielegalnych opioidów stwarza poważne wyzwanie dla strategii szczepionkowych opartych na jednym haptenie. Dziesiątki strukturalnie odmiennych analogów fentanylu zostało zidentyfikowanych w próbkach skonfiskowanych narkotyków – w tym acetylofentanyl, furanylfentanyl, karfentanyl i alfa-metylofentanyl – a szczepionka zaprojektowana przeciwko jednemu haptenowi może być niewystarczająca do ochrony przed pełnym spektrum związków spotykanych na nielegalnym rynku narkotyków. Światowa Organizacja Zdrowia wymiennie wskazała karfentanyl, acetylofentanyl, akrylofentanyl, butyrylfentanyl, furanylfentanyl i okfentanyl jako analogi wymagające priorytetowej uwagi toksykologicznej [5].

W celu zmierzenia się z tym wyzwaniem, porównawcze badanie przedkliniczne oceniło cztery nowe koniugaty hapten-CRM197 – F8-CRM (na bazie alfentanylu), F9a-CRM i F9b-CRM (na bazie fentanylu) oraz F10-CRM (na bazie acetylofentanylu) – obok ustalonej szczepionki F1-CRM u szczurów Sprague-Dawley immunizowanych domięśniowo w dniach 0, 21, 42 i 63 [17]. W odpowiedzi na prowokację fentanylem (0,1 mg/kg podskórnie) F1-CRM, F9a/9b-CRM i F10-CRM wszystkie znacząco łagodziły nocycepcję, depresję oddechową i bradykardię. F8-CRM, hapten pochodny alfentanylu, zapewniał jedynie częściową ochronę (istotną tylko dla saturacji tlenem), sugerując, że różnice strukturalne wprowadzone przez pierścień tetrazolowy alfentanylu upośledzają reaktywność krzyżową z fentanylem [17].

Wyzwanie osiągnięcia ochrony przed alfentanylem okazało się szczególnie trudne do przezwyciężenia. Pomimo zastosowania haptenu wyraźnie wzorowanego na strukturze alfentanylu, żadna testowana szczepionka – w tym F8-CRM – nie zapewniała znaczącej ochrony in vivo przed farmakologicznymi efektami alfentanylu u szczurów [17]. Odkrycie to ma istotne implikacje strukturalne: pierścień tetrazolowy w alfentanylu, zastępujący grupę 4-karboksyamidową obecną w fentanylu, generuje dostatecznie odrębny epitop antygenowy, przez co przeciwciała indukowane przez hapteny fentanylu lub acetylofentanylu nie są w stanie skutecznie neutralizować alfentanylu in vivo. Wyniki te podkreślają ograniczenia reaktywności krzyżowej i sugerują, że skuteczna odporność indukowana szczepionką przed alfentanylem może wymagać specjalnie dostosowanych projektów haptenów, dotychczas nieopisanych [17].

Natomiast efekt ochronny szczepienia przed acetylofentanylem był osiągnięty skuteczniej. Koniugat F10-CRM, którego hapten wykazuje największe podobieństwo strukturalne do acetylofentanylu, indukował przeciwciała o wartości IC50 dla acetylofentanylu wynoszącej 6,99 nM – najwyższe powinowactwo do tego analogu

spośród wszystkich testowanych konstruktów [17]. F9a/9b-CRM i F10-CRM zapewniały istotną ochronę przed bradykardią wywołaną acetylofentanylem, choć pełna ochrona w odniesieniu do wszystkich farmakologicznych punktów końcowych nie została osiągnięta przy użyciu żadnego pojedynczego haptenu. Łącznie dane te pozwalają na pełniejsze zrozumienie zależności między architekturą haptenu, powinowactwem poliklonalnych przeciwciał i ochroną in vivo przed wspomnianymi analogami, wspierając dalsze badania nad F1-CRM jako kandydatem o najszerszym skutecznym zakresie ochrony [16,17].

6. Biwalentne szczepionki heroina-fentanyl: odpowiedź na zanieczyszczone narkotyki dostępne na rynku

6.1. Uzasadnienie podwójnie celowanej immunoterapii

Powszechne zanieczyszczenie heroiny nielegalnie wytwarzanym fentanylem stworzyło kliniczny scenariusz, w którym osoby używające heroiny mogą być jednocześnie narażone na obydwa związki, często nieświadomie [3]. Heroina i fentanyl to chemicznie odmienne cząsteczki (heroina należy do klasy morfinanu jako półsyntetyczna pochodna morfiny, fentanyl natomiast jest syntetyczną 4-anilinopiperydyną), a ich strukturalna odmienność oznacza, że szczepionki monowalentne ukierunkowane na jeden związek prawdopodobnie nie będą zapewniać znaczącej ochrony krzyżowej przed drugim [9,19]. Przeciwciała indukowane przez hapteny oparte na heroinie nie wiążą tramadolu, fentanylu ani sufentanylu – i odwrotnie – co wymusza stosowanie podejścia biwalentnego lub poliwalentnego dla podwójnej ochrony [19].

Szczepionki wielowalentne łączące wiele antygenów przeciwko różnym patogenom są dobrze ugruntowane w praktyce klinicznej, jednak szczepionki kombinowane ukierunkowane na małocząsteczkowe narkotyki stanowią stosunkowo nową koncepcję [9]. Wczesne prace Pravetoni i współpracowników wykazały, że jednoczesne podawanie szczepionek koniugatowych morfiny i oksykodonu nie obniżało skuteczności wobec żadnego z narkotyków, potwierdzając tym samym słuszność koncepcji o możliwości łączenia w jednej formulacji haptenów opioidowych o podobnej strukturze [9]. Rozszerzenie tej koncepcji na strukturalnie odmienne narkotyki – szczegółowo heroinę i fentanyl – było następnie realizowane przez wiele grup badawczych [20].

6.2. Biwalentna szczepionka TT-6-AmHap / TT-para-AmFenHap

Najszerzej scharakteryzowany biwalentny system szczepionkowy heroina-fentanyl łączy dwa oddzielnie wyprodukowane immunokoniugaty: TT-6-AmHap (hapten heroinowy 6-AmHap sprzężony z toksoidem tężcowym) i TT-para-AmFenHap (hapten fentanylowy para-AmFenHap sprzężony z toksoidem tężcowym). Oba koniugaty przygotowano stosując chemię łącznika NHS-(PEG)2-maleimidowego, osiągając gęstość haptenową 30–35 cząsteczek na białko nośnikowe TT [19,20]. Biwalentna szczepionka była adjuwantowana formulacją liposomalną typu ALF (ang. *Army Liposome Formulation*) zawierającą 43% cholesterolu i monofosforyl lipid A (ALF43), adsorbowaną na wodorotlenku glinu (ALF43A), formulacją wybraną za udowodnioną zdolność do wzmacniania zarówno humoralnych, jak i komórkowych odpowiedzi immunologicznych [20].

Samice myszy BALB/c były immunizowane w tygodniach 0, 3, 6 i 14 biwalentną formulacją złożoną z 10 μg TT-para-AmFenHap i 10 μg TT-6-AmHap. W tygodniu 16 miana IgG przekroczyły 10^5 wobec obu haptenów, potwierdzając, że jednoczesne podawanie dwóch strukturalnie niespokrewnionych immunokoniugatów nie powodowało immunologicznej interferencji ani supresji haptenów [20]. Badania ELISA i dializy równowagowej z detekcją LC-MS/MS skumulowanych surowic wykazały wysokie powinowactwo wiązania z heroiną, 6-acetylomorfiną, morfiną i fentanylem, ze stałymi dysocjacji (Kd) w zakresie 0,25–0,50 nM – wartościami zgodnymi z silną pojemnością neutralizacyjną [20]. Analiza zmian powinowactwa przeciwciał w czasie wykazała postępujące jego dojrzewanie w trakcie okresu immunizacji, osiągając szczytową zdolność wiązania około 16. tygodnia [20].

Warianty monowalentne, na bazie których opracowano preparat biwalentny, zostały najpierw przetestowane niezależnie. Szczepionka TT-para-AmFenHap okazała się wysoce immunogenna u myszy, z mianami IgG przekraczającymi 10^6 wobec haptenu fentanylu [18]. Badania dializy równowagowej in vitro potwierdziły, że przeciwciała wiązały fentanyl i wiele analogów fentanylu o bardzo wysokiej sile działania – w tym cyklopropylofentanyl, karfentanyl, furanylfentanyl, para-fluorofentanyl i (±)-cis-3-metylofentanyl – demonstrując szerokie krzyżowe rozpoznawanie farmakoforu fentanylu [18]. Analogicznie, szczepionka TT-6-AmHap redukowała nocycepcję i zmiany lokomocji wywołane heroiną u myszy i szczurów, a wytwarzane przeciwciała reagowały krzyżowo z hydrokodonem, oksykodonem, hydromorfonem i oksymorfonem, lecz nie z metadonem, buprenorfiną, fentanylem ani sufentanylem [19].

6.3. Skuteczność in vivo wobec heroiny, fentanylu i ich mieszaniny

Testy skuteczności in vivo biwalentnej szczepionki przeprowadzono przy użyciu rosnących skumulowanych dawek prowokacyjnych w modelu nocycepcji w teście gorącej płyty. Myszy immunizowane pełną biwalentną formulacją były chronione przed efektami nocycepcyjnymi samej heroiny (do 4 mg/kg), samego fentanylu (do 6 mg/kg) oraz mieszaniny zawierającej heroinę zanieczyszczoną 9% wagowo fentanylu – kombinacji narkotyków reprezentatywnej dla próbek nielegalnej heroiny [20]. Efekty ochronne były swoiste dla każdego składnika szczepionki: myszy immunizowane tylko monowalentną szczepionką fentanylową nie były chronione przed prowokacją heroiną i odwrotnie, potwierdzając brak krzyżowej ochrony między obiema klasami narkotyków i konieczność stosowania podejścia biwalentnego dla podwójnej ochrony [20].

Ważna walidacja swoistości dotyczyła sprawdzenia, czy przeciwciała indukowane przez szczepionkę będą zakłócać działanie leków stosowanych w leczeniu OUD. Myszy immunizowane biwalentną szczepionką poddawano skumulowanym próbom dawkowania z eskalacją metadonu i buprenorfiny, które oba wywołują zależne od dawki odpowiedzi nocycepcyjne. U myszy immunizowanych szczepionką biwalentną nie wykazano statystycznie istotnych różnic w reakcji nocycepcyjnej po podaniu żadnego z tych leków w porównaniu z nieimmunizowanymi grupami kontrolnymi. Potwierdza to, że w warunkach in vivo szczepionka nie wykazuje reaktywności krzyżowej z omawianymi substancjami terapeutycznymi [20]. Odkrycie to ma szczególne znaczenie kliniczne, gdyż sugeruje możliwość jednoczesnego stosowania szczepionki i farmakologicznego leczenia OUD bez obniżenia skuteczności terapeutycznej [19,20].

Zachowaną skuteczność naloksonu u immunizowanych zwierząt wykazano w bezpośrednim eksperymencie odwrócenia. Myszy immunizowane biwalentną szczepionką prowokowano kombinacją heroiny (0,50 mg/kg) i fentanylu (0,050 mg/kg), a następnie naloksonem (0,10 mg/kg) po piętnastu minutach. Nocycepcja oceniana w 5. i 20. minucie po podaniu naloksonu była znacząco złagodzona u immunizowanych myszy w porównaniu z grupami kontrolnymi, potwierdzając pełną pojemność odwracającą i uzasadniając bezpieczną integrację szczepionki przeciw opioidom w protokołach klinicznych ratunkowego postępowania w przypadku przedawkowania [20].

7. Profil bezpieczeństwa i toksykologia przedkliniczna

Krytycznym etapem w przedklinicznym rozwoju szczepionki heroinowej TT-6-AmHap było ukończenie zgodnego z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP) badania farmakologiczno-toksykologicznego na królikach nowozelandzkich białych. Samce i samice królików otrzymywały domięśniowe dawki TT-6-AmHap z adiuwantami ALF43 i Alhydrogel lub bez nich w odstępach dwutygodniowych przez 57 dni, z czterotygodniowym okresem obserwacji po leczeniu [21]. Podawanie TT-6-AmHap indukowało wysokie odpowiedzi IgG swoistych dla antygenu we wszystkich grupach leczonych, potwierdzając immunogenność w modelu króliczym [21].

Kompleksowe oceny bezpieczeństwa – obejmujące obserwacje kliniczne, oceny dermatologiczne Draize'a, monitorowanie masy ciała, zużycia pokarmu, badania okulistyczne, hematologię, parametry koagulacji, biochemię kliniczną, analizę moczu, patologię makroskopową i masy narządów – nie wykazały żadnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką. Nie stwierdzono śmiertelności związanej z leczeniem [21]. Co istotne, brak niekorzystnych wyników dotyczył zarówno koniugatu bez adiuwantu, jak i formulacji z adiuwantem, wspierając profil bezpieczeństwa kompletnej formulacji szczepionki przeznaczonej do stosowania klinicznego. Wyniki te stanowią ważny etap regulacyjny, gdyż dane toksykologiczne GLP są wymagane przez FDA przed przystąpieniem do badań klinicznych pierwszej fazy (u ludzi) szczepionek badawczych [21].

Profil swoistości szczepionek przeciw fentanylowi był szeroko scharakteryzowany pod kątem potencjalnych interakcji z klinicznie ważnymi lekami. Badania z formulacjami opartymi na F1 i FEN-CRM konsekwentnie wykazały brak zakłóceń farmakologicznych efektów metadonu, naloksonu, oksykodonu, heroiny ani powszechnie stosowanych środków anestetycznych, w tym propofolu i izofluranu [6,12,16]. Dane te dotyczące swoistości są niezbędne dla zapewnienia, że zaszczepieni pacjenci mogą otrzymywać standardowe protokoły anestezjologiczne bez zaburzonego postępowania przeciwbólowego, a ratunkowe podawanie naloksonu zachowuje pełną skuteczność odwracającą [16].

8. Dyskusja

Ogół dowodów przedklinicznych omówionych w niniejszym przeglądzie zbiorowo potwierdza naukową i translacyjną wartość aktywnej immunoterapii jako uzupełniającej strategii leczenia OUD. Szczepionki koniugatowe przeciwko opioidom

wykazują inny mechanizm działania od istniejących farmakoterapii, oferują potencjał trwałej ochrony immunologicznej po ukończeniu pełnego cyklu szczepień i nie są podatne na wyzwania związane z przestrzeganiem zaleceń przez pacjentów, które ograniczają skuteczność MOUD [8,9,14,16]. Fakt, że tak wiele niezależnych grup badawczych potwierdziło to działanie u różnych gatunków zwierząt i przy użyciu odmiennych formulacji, stanowi solidny fundament pod rozpoczęcie badań klinicznych. Wykazano bowiem, że koniugaty hapten-nośnik mogą znacząco łagodzić przeciwbólowy oraz toksyczny (sercowo-naczyniowy i oddechowy) wpływ fentanylu, a także ograniczać przenikanie tej substancji do mózgu [12,14,16,17].

Podejście biwalentne stanowi szczególnie ważny postęp koncepcyjny, odzwierciedlając rzeczywistość współczesnej nielegalnej podaży narkotyków, w której fentanyl i heroina często współwystępują [3]. Odkrycie, że odpowiedzi immunologiczne na strukturalnie odmienne hapteny (hapten pochodny morfiny i hapten pochodny anilinopiperydyny) mogą być jednocześnie indukowane bez wzajemnej supresji, jest wysoce zachęcające i otwiera drzwi do dalszych kombinacji ukierunkowanych na dodatkowe analogi o znaczeniu dla zdrowia publicznego [20]. Niskie wartości Kd (0,25–0,50 nM) osiągnięte przez biwalentne szczepienie TT-6-AmHap / TT-para-AmFenHap dla heroiny, 6-AM, morfiny i fentanylu reprezentują poziom powinowactwa przeciwciał prawdopodobnie wystarczający do istotnej farmakologicznej blokady in vivo [20].

Na drodze do implementacji klinicznej pozostają jednak znaczące wyzwania. Istniejące szczepionki pierwszej generacji przeciwko kokainie i nikotynie nie wykazały wystarczającej skuteczności w próbach fazy III, częściowo z powodu heterogenicznych odpowiedzi przeciwciałowych i niewystarczających mian u części pacjentów [9]. Wnioski z tych niepowodzeń napędziły rozwój szczepionek drugiej generacji w kierunku formulacji o wyższej immunogenności, włączenia silniejszych adiuwantów i rygorystycznej przedklinicznej selekcji pod kątem powinowactwa przeciwciał i parametrów funkcjonalnych przed przejściem do badań klinicznych. Przykładem takiego ewolucyjnego udoskonalenia jest włączenie agonistów TLR7/8 jako adiuwantów w szczepionce fentanylowej. Wykazano, że takie rozwiązanie nie tylko zwiększa miano przeciwciał, ale również skutecznie ogranicza nawyki samodzielnego przyjmowania dawek u szczurów uzależnionych od fentanylu [14].

Luka w ochronie przed alfentanylem – pomimo zastosowania haptenu wyraźnie wzorowanego na jego strukturze – ilustruje trudność zapewnienia szerokiego spektrum ochrony i podkreśla potrzebę ciągłej dywersyfikacji haptenów [17]. Formulacja trój- lub więcej walentna mogłaby jednocześnie obejmować fentanyl, acetylofentanyl, alfentanyl, karfentanyl i/lub heroinę, jednakże nie ma wystarczających badań

potwierdzających możliwość i skuteczność takiego połączenia. Projekty haptenów z ciągłymi podwójnymi epitopami, włączające cechy strukturalne dwóch odrębnych klas narkotyków w jednej cząsteczce haptenu, były badane jako alternatywa dla ko-formulacji, jednak napotykały na wyzwania syntetyczne i immunologiczne wymagające dalszego rozwiązania [20]. Systemy dostarczania oparte na nanocząsteczkach, które inkorporują hapten, adiuwant i epitopy T-pomocnicze w jednym konstrukcie LNP, stanowią kolejną drogę do poprawy immunogenności przy zmniejszeniu liczby wymaganych wstrzyknięć [22].

Z regulacyjnego i kliniczno-rozwojowego punktu widzenia szczepionki przeciw opioidom wiążą się ze specyficznymi uwarunkowaniami. W przeciwieństwie do szczepionek wymierzonych w patogeny zakaźne, preparaty przeciwko substancjom uzależniającym muszą zachować skuteczność w warunkach ekspozycji na nagłe, wysokie dawki farmakologiczne przyjmowane przez osoby głęboko uzależnione. Ponadto działanie takiej szczepionki może zostać przełamane przez zwiększenie dawki narkotyku lub zmianę substancji na inną, nieobjętą ochroną poszczepienną [9]. Stratyfikacja pacjentów, projektowanie kombinowanych prób klinicznych z MOUD i identyfikacja profili immunologicznych osób odpowiadających i nieodpowiadających na szczepienie będą krytycznymi elementami przyszłego projektowania prób klinicznych. Niemniej jednak, ukończenie badań toksykologicznych GLP i kumulacja danych skutecznościowych w modelach zwierzęcych stawiają kilku kandydatów szczepionek przed zbliżającą się oceną u ludzi [14,21].

9. Wnioski

Aktywna immunoterapia z użyciem szczepionek koniugatowych hapten-nośnik stanowi naukowo ugruntowaną i coraz dojrzalszą strategię zwalczania zaburzeń używania opioidów, z szczególną trafnością dla współczesnego kryzysu napędzanego przez nielegalnie wytwarzany fentanyl i zanieczyszczoną heroinę [3,4]. Monowalentne szczepionki przeciw fentanylowi, w tym obszernie scharakteryzowane platformy F1-CRM i FEN-CRM197, wykazały konsekwentną skuteczność w redukcji nocycepcji, depresji oddechowej, bradykardii i akumulacji narkotyku w mózgu indukowanych fentanylem w wielu modelach badań z wykorzystaniem gryzoni [12,16,17]. Opracowanie szczepionek ukierunkowanych na analogi fentanylu przyniosło częściową, lecz znaczącą ochronę krzyżową przed acetylofentanylem i sufentanylem, ujawniając jednocześnie ograniczenia reaktywności krzyżowej dla strukturalnie odrębnych analogów, takich jak alfentanyl [17].

Biwalentny preparat szczepionkowy TT-6-AmHap / TT-*para*-AmFenHap potwierdził możliwość jednoczesnego skierowania odpowiedzi immunologicznej przeciwko heroinie i fentanylowi. Wywołane przeciwciała charakteryzowały się wysokim powinowactwem do obu klas substancji, nie wykazując przy tym wzajemnej interferencji immunologicznej [20]. Szczepionki te zachowują farmakologiczne efekty środków stosowanych w leczeniu OUD (metadon i buprenorfina) oraz ratunkowym postępowaniu w przypadku przedawkowania (nalokson), wspierając ich kompatybilność z istniejącymi podejściami terapeutycznymi [19,20]. Dane bezpieczeństwa GLP z badań na królikach dalej zmniejszają ryzyko klinicznej ścieżki translacji składnika heroinowego [21].

Podsumowując, dowody przedkliniczne omówione w niniejszym przeglądzie przemawiają za przejściem wiodących kandydatów szczepionek przeciw opioidom do badań klinicznych pierwszej fazy (u ludzi). Przyszłe priorytety badawcze obejmują optymalizację formulacji adiuwantów w celu maksymalizacji mian przeciwciał w zróżnicowanych populacjach pacjentów, opracowanie haptenów o szerszym widmie zdolnych do zapewnienia ochrony przed stale ewoluującym rynkiem syntetycznych opioidów, oraz projektowanie prób klinicznych oceniających szczepionki przeciw opioidom jako składniki kompleksowych programów leczenia OUD łączących interwencje farmakologiczne, behawioralne i immunologiczne [6,9,14,22].

Piśmiennictwo

[1] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry. 2016;3(8):760-773. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8. PMID: 27475769.

[2] Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Maintenance treatments for opiate dependent adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(6):CD007210. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007210.pub3. PMID: 32557594.

[3] Spencer MR, Garnett MF, Miniño AM. Drug Overdose Deaths in the United States, 2002-2022. NCHS Data Brief. 2024;(491). National Center for Health Statistics, CDC.

[4] Ahmad FB, Rossen LM, Sutton P. Provisional Drug Overdose Death Counts. National Center for Health Statistics, CDC. 2024.

[5] Szőllősi D, Szögi T, Vécsei L, Klivényi P. Opioid-Based Haptens: Development of Immunotherapy. Int J Mol Sci. 2024;25(14):7781. https://doi.org/10.3390/ijms25147781. PMID: 39063024.

[6] Crouse B, Bhatt D, Ruiz-Chavez M, et al. Self-Adjuvanting TLR7/8 Agonist and Fentanyl Hapten Co-Conjugate Achieves Enhanced Protection against Fentanyl

Challenge. ACS Chem Biol. 2023;18(10):2174-2183. https://doi.org/10.1021/acschembio.3c00357. PMID: 37792518.

[7] Wakeman SE, Larochelle MR, Ameli O, et al. Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1920622. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20622. PMID: 32022884.

[8] Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacology. 2018;43(9):2037-2038. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0044-7. PMID: 29748563.

[9] Pravetoni M, Moreno AY, Ligon RS, et al. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. Pharmacol Rev. 2017;69(4):398-439. https://doi.org/10.1124/pr.117.013904. PMID: 28634286.

[10] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of Addiction: A Good Place to Begin. Neuron. 2022;110(9):1320-1422. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.04.003. PMID: 35580623.

[11] Moreno AY, Janda KD. Immunopharmacotherapy: vaccination strategies as a treatment for drug abuse and dependence. Pharmacol Biochem Behav. 2009;92(2):199-205. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.12.017. PMID: 18952127.

[12] Velarde LC, Hwang CS, Patel H, et al. An Immunconjugate Vaccine Alters Distribution and Reduces the Antinociceptive, Behavioral and Physiological Effects of Fentanyl in Male and Female Rats. Pharmaceutics. 2022;14(11):2290. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112290. PMID: 36365109.

[13] Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2022 National Survey on Drug Use and Health. HHS Publication No. PEP23-07-01-006. Rockville, MD: SAMHSA, 2023.

[14] Crouse B, Bhatt D, Ruiz-Chavez M, et al. A TLR7/8 agonist increases efficacy of anti-fentanyl vaccines in rodent and porcine models. NPJ Vaccines. 2023;8(1):103. https://doi.org/10.1038/s41541-023-00693-z. PMID: 37488109.

[15] Bremer PT, Janda KD. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. J Med Chem. 2017;60(1):658-676. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01672. PMID: 28045252.

[16] Robinson C, Gradinati V, Hamid F, et al. Therapeutic and Prophylactic Vaccines to Counteract Fentanyl Use Disorders and Toxicity. J Med Chem. 2020;63(23):14647-14667. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01235. PMID: 33215913.

[17] Baehr C, Robinson C, Kassick A, et al. Preclinical Efficacy and Selectivity of Vaccines Targeting Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, and Acetylfentanyl in Rats. ACS Omega. 2022;7(19):16584-16592. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00820. PMID: 35601290.

[18] Torres OB, Jalah R, Rice KC, et al. Novel Vaccine That Blunts Fentanyl Effects and Sequesters Ultrapotent Fentanyl Analogues. Mol Pharm. 2020;17(10):3775-3788. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00497. PMID: 32786894.

[19] Torres OB, Duval B, Sulima A, et al. A Stable Heroin Analogue That Can Serve as a Vaccine Hapten to Induce Antibodies That Block the Effects of Heroin and Its Metabolites in Rodents and That Cross-React Immunologically with Related Drugs of Abuse. J Med Chem. 2018;61(1):229-244. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01427. PMID: 29185740.

[20] Barrientos RC, Whalen C, Torres OB, et al. Bivalent Conjugate Vaccine Induces Dual Immunogenic Response That Attenuates Heroin and Fentanyl Effects in Mice. Bioconjug Chem. 2021;32(11):2295-2306. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00179. PMID: 34076427.

[21] Barrientos RC, Torres OB, Jalah R, et al. Safety and Toxicology Profile of TT-6-AmHap Heroin Conjugate Vaccine. Vaccines. 2025;13(1):9. https://doi.org/10.3390/vaccines13010009. PMC: PMC12390132.

[22] Patel M, Bhatt D, El-Hage N, et al. A Fentanyl Hapten-Displaying Lipid Nanoparticle Vaccine that Non-Covalently Encapsulates a TLR7/8 Agonist and T-Helper Epitope Induces Protective Anti-Fentanyl Immunity. Adv Healthc Mater. 2025;14(5):e2403018. https://doi.org/10.1002/adhm.202403018. PMID: 39441822.

CZY TIRZEPATYD TO PRZYSZŁOŚĆ FARMAKOTERAPII CHORÓB METABOLICZNYCH?

Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski, Maja Pawłowska

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

Abstrakt: Globalna pandemia otyłości stanowi jedno z największych wyzwań zdrowia publicznego XXI wieku. Szacuje się, że do 2035 roku nawet 24% populacji światowej będzie spełniało kryteria otyłości, która jest kluczowym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i jest ściśle związana z rosnącą częstością występowania tej choroby cywilizacyjnej. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój farmakologicznych metod leczenia tych schorzeń, które stają się istotnym uzupełnieniem terapii niefarmakologicznej. Szczególne miejsce w nowoczesnej terapii zajmują analogi GLP-1, takie jak liraglutyd i semaglutyd. Najnowszym osiągnięciem jest tirzepatyd, pierwszy podwójny agonista receptorów GIP i GLP-1, zatwierdzony w 2022 roku przez FDA do leczenia cukrzycy typu 2. Celem pracy jest przedstawienie mechanizmu działania tirzepatydu, jego skuteczności klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości, potencjalnych nowych zastosowań terapeutycznych oraz ograniczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że tirzepatyd skutecznie poprawia kontrolę glikemii i prowadzi do istotnej redukcji masy ciała, przewyższając pod tym względem dotychczasowe terapie oparte wyłącznie na agonizmie receptora GLP-1. Wyniki te sugerują, że tirzepatyd może odgrywać istotną rolę w nowoczesnym leczeniu chorób metabolicznych jako skuteczna, niechirurgiczna opcja terapeutyczna.

Słowa kluczowe: Cukrzyca, GIP, GLP-1, otyłość, tirzepatyd

Abstract: The global obesity pandemic constitutes one of the greatest public health challenges of the 21st century. It is estimated that by 2035, as many as 24% of the world's population will meet the criteria for obesity, which is a major risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus and is closely associated with the rising prevalence of this chronic noncommunicable disease. In recent years, there has been rapid progress in the development of pharmacological treatment strategies for these conditions, which are becoming an important adjunct to non-pharmacological therapy. A prominent role in modern treatment is played by GLP-1 analogues, such as liraglutide and semaglutide. The latest advancement is tirzepatide, the first dual GIP and GLP-1 receptor agonist, approved by the FDA in 2022 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The aim of this paper is to present the mechanism of action of tirzepatide, its clinical efficacy in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, its potential new therapeutic applications, and the limitations related to its safety profile. Available clinical studies indicate that tirzepatide effectively improves glycaemic control and leads to significant body weight reduction, outperforming previous therapies based solely on GLP-1 receptor agonism in these respects. These findings suggest that tirzepatide may play an important role in the modern treatment of metabolic diseases as an effective non-surgical therapeutic option..

Keywords: Diabetes, GIP, GLP-1, obesity, tirzepatide

1. Wstęp

W 2022 roku na świecie nadwagę stwierdzono u 2,5 miliarda dorosłych w wieku 18 lat i starszych, z których około 16% choruje na otyłość [1]. Nadmierna masa ciała stanowi istotny czynnik ryzyka zgonu i rozwoju chorób niezakaźnych. Szacuje się, że w 2021 roku wyższe niż optymalne BMI odpowiadało za 3,7 mln zgonów związanych m.in. z chorobami układu krążenia, cukrzycą, nowotworami oraz przewlekłymi chorobami układu oddechowego i pokarmowego [2]. Równocześnie częstość występowania cukrzycy w populacji osób w wieku 20-79 lat wynosiła 10,5%, co odpowiadało 536,6 mln chorych na świecie, a do 2045 roku ma wzrosnąć do 12,2%, czyli 783,2 mln osób [3].

Dane te wskazują, że narastająca epidemia otyłości w sposób bezpośredni napędza wzrost częstości zaburzeń metabolicznych, w szczególności cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM). W świetle aktualnych badań jednym z głównych mechanizmów łączących otyłość z T2DM rozwojem insulinooporności i jest przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu, indukowany przez dysfunkcyjną tkankę tłuszczową. Uważa się obecnie, że proces ten jest w znacznym stopniu regulowany przez komórki układu odpornościowego obecne w tkance tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, i odgrywa istotną rolę w patogenezie insulinooporności oraz progresji do T2DM [4].

Wykazano, że redukcja masy ciała o co najmniej 5% może prowadzić do poprawy kontroli glikemii, zwiększenia insulinowrażliwości oraz ogólnej poprawy stanu metabolicznego, natomiast większy ubytek masy ciała u części chorych może sprzyjać nawet remisji cukrzycy. Pomimo dostępności licznych metod terapeutycznych wielu pacjentów nadal nie osiąga założonych celów leczenia, co podkreśla potrzebę stosowania skuteczniejszych strategii wspierających kontrolę masy ciała i parametrów metabolicznych. Otyłość i cukrzyca typu 2 pozostają zatem problemami zdrowotnymi wymagającymi kompleksowego, wieloaspektowego podejścia zarówno w zakresie profilaktyki, jak i leczenia [5].

2. Inkretyny i ich rola w nowoczesnej farmakoterapii

Hormony inkretynowe są peptydami jelitowymi wydzielanymi w odpowiedzi na obecność składników odżywczych w świetle przewodu pokarmowego. Do najważniejszych inkretyn należą glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP). GLP-1 nasila poposiłkowe wydzielanie insuliny, hamuje sekrecję glukagonu przez komórki α trzustki, a także wywiera działanie pozatrzustkowe, spowalniając opróżnianie żołądka i zwiększając uczucie sytości. U osób zdrowych GIP odpowiada za znaczną część efektu inkretynowego, jednak w cukrzycy typu 2 jego działanie insulinotropowe ulega istotnemu osłabieniu. Z tego powodu przez wiele lat uznawano go za mało perspektywiczny cel terapeutyczny [6].

Zrozumienie roli inkretyn w regulacji gospodarki węglowodanowej i kontroli łaknienia umożliwiło rozwój terapii wykorzystujących ten mechanizm, czego przykładem są agoniści receptora GLP-1 [5]. Substancje te nasilają fizjologiczną odpowiedź organizmu na spożycie pokarmu i przyczyniają się do obniżenia poposiłkowego stężenia glukozy, wspierając tym samym kontrolę glikemii. Wykazują szereg korzystnych efektów, takich jak zależna od stężenia glukozy stymulacja wydzielania insuliny, niewielkie ryzyko hipoglikemii, zmniejszenie apetytu i podaży energii sprzyjające redukcji masy ciała oraz opóźnienie opróżniania żołądka [7]. Aktualnie zatwierdzeni przez FDA agoniści receptora GLP-1 znajdują zastosowanie zarówno w leczeniu cukrzycy, gdzie wykorzystuje się m.in. dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, połączenie liksysenatydu z insuliną oraz semaglutyd, jak i w terapii redukcji masy ciała, w której zarejestrowane są liraglutyd i semaglutyd [8].

W ostatnich latach ponownie zwrócono uwagę na GIP, ponieważ wykazano, że zaburzona wrażliwość na ten hormon może częściowo ulegać odwróceniu wraz z poprawą kontroli glikemii. Otworzyło to drogę do rozwoju nowych terapii opartych na agonizmie receptora GIP. Konsekwencją tych badań było opracowanie

tirzepatydu - pierwszego podwójnego agonisty receptorów GIP i GLP-1. Jak wskazują dostępne dane, lek ten wykazuje większą skuteczność w redukcji masy ciała niż semaglutyd, będący przedstawicielem długo działających agonistów receptora GLP-1 [6, 8].

3. Tirzepatyd – budowa i właściwości farmakologiczne

Tirzepatyd jest pierwszym podwójnym agonistą receptorów GIP i GLP-1, zatwierdzony do wspomagania diety i aktywności fizycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 . Stanowi zmodyfikowany, acylowany peptyd zaprojektowany w taki sposób, aby jednocześnie aktywować receptory GIP oraz GLP-1, kluczowe elementy regulujące wydzielanie insuliny, obecne także w ośrodkach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę łaknienia i przyjmowania pokarmu [9].

Jest to 39-aminokwasowy liniowy peptyd sprzężony z resztą kwasu tłuszczowego C20 w pozycji 20. Taka modyfikacja umożliwia jego wiązanie z albuminą, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania i pozwala na stosowanie leku w schemacie raz w tygodniu. Cząsteczka wykazuje wysokie powinowactwo zarówno do receptora GIP, jak i GLP-1. W przypadku receptora GIP jest ono zbliżone do natywnego GIP, natomiast wobec receptora GLP-1 pozostaje około pięciokrotnie mniejsze niż w przypadku natywnego GLP-1 [10]. Po podaniu podskórnym lek cechuje się wysoką biodostępnością oraz długim okresem półtrwania. Jego właściwości farmakokinetyczne nie ulegają istotnym klinicznie zmianom w zależności od wieku, płci, masy ciała, rasy ani współistniejących zaburzeń czynności nerek czy wątroby, przy jednocześnie niewielkim potencjale do znaczących interakcji lekowych związanych z enzymami rodziny cytochromu P450 i transporterami [11]. Leczenie tirzepatydem rozpoczyna się od dawki 2,5 mg podawanej raz w tygodniu, którą po 4 tygodniach zwiększa się do 5 mg raz w tygodniu. Następnie, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia, dawkę można zwiększać co najmniej co 4 tygodnie o 2,5 mg, aż do osiągnięcia dawek podtrzymujących 5 mg, 10 mg lub 15 mg, maksymalna dawka wynosi 15 mg raz w tygodniu. Możliwość takiego schematu dawkowania wynika z długiego okresu półtrwania leku, wynoszącego około 5 dni [12].

4. Leczenie cukrzycy typu 2

Zgodnie z wynikami metaanalizy tirzepatyd, jako podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1, wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2. Narastające dowody sugerują, że jednoczesna aktywacja obu szlaków inkretynowych

pozwala osiągnąć nie tylko skuteczną kontrolę glikemii, lecz także znaczną redukcję masy ciała, co czyni tę terapię jedną z najbardziej obiecujących strategii leczenia [13].

W 2018 roku zrealizowano 12-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy 2 kontrolowane placebo, obejmujące pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii mimo postępowania niefarmakologicznego lub leczenia metforminą. Uczestników przydzielono do grupy placebo albo do jednego z trzech schematów eskalacji dawki tirzepatydu, co pozwoliło ocenić zarówno skuteczność metaboliczną leku, jak i jego tolerancję przy różnych sposobach zwiększania dawki. Badanie wykazało, że tirzepatyd istotnie obniżał wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i glikemii na czczo oraz sprzyjał wyraźnej redukcji masy ciała już w krótkim okresie obserwacji. Uzyskane wyniki stanowiły ważny punkt wyjścia dla dalszego rozwoju programu badań klinicznych, sugerując, że podwójny agonizm receptorów GIP i GLP-1 może przynosić korzyści wykraczające poza samą poprawę kontroli glikemii.

Po 12-tygodniowym badaniu fazy 2, kolejnym etapem oceny skuteczności tirzepatydu było badanie SURPASS-1 - 40-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy 3 kontrolowane placebo. Obejmowało 478 pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii mimo stosowania diety i aktywności fizycznej. Uczestników przydzielono do tirzepatydu w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg lub do placebo. Średnia wyjściowa wartość HbA1c wynosiła 7,9%, średni czas trwania cukrzycy 4,7 roku, a średni BMI 31,9 kg/m^2. Po 40 tygodniach leczenia HbA1c obniżyło się odpowiednio o 1,87%, 1,89% i 2,07%, podczas gdy w grupie placebo odnotowano zmianę o +0,04%. Różnice względem placebo wyniosły od -1,91% do -2,11% ($p<0,0001$). Równocześnie tirzepatyd powodował zależną od dawki redukcję masy ciała od 7,0 do 9,5 kg. Wartości HbA1c <7,0% osiągnęło 87-92% pacjentów leczonych tirzepatydem wobec 20% w grupie placebo, a HbA1c ≤6,5% uzyskało 81-86% chorych wobec 10% w grupie placebo [14].

Kolejnym ważnym krokiem było badanie SURPASS-2, trwające 40 tygodni i mające charakter otwartego badania fazy 3, w którym tirzepatyd porównano bezpośrednio z semaglutydem w dawce 1 mg podawanym raz w tygodniu. Do badania włączono 1879 pacjentów z cukrzycą typu 2, a średnia wyjściowa wartość HbA1c wynosiła 8,28%. Wykazano, że tirzepatyd w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg obniżał HbA1c odpowiednio o 2,01%, 2,24% i 2,30%, podczas gdy w grupie semaglutydu spadek ten wynosił 1,86%. Leczenie tirzepatydem wiązało się także z większą redukcją masy ciała niż semaglutyd, a różnica ta wynosiła od 1,9 do 5,5 kg w zależności od dawki. Wyniki badania potwierdziły więc nie tylko wysoką skuteczność

tirzepatydu w zakresie kontroli glikemii, ale również jego przewagę nad semaglutydem pod względem wpływu na masę ciała [15].

W badaniu SURPASS-3 porównano tirzepatyd podawany raz w tygodniu z insuliną degludec stosowaną raz dziennie u pacjentów z T2DM, niewystarczająco kontrolowaną metforminą, z lub bez flozyny. Po 52 tygodniach leczenia HbA1c obniżyło się o 1,93%, 2,20% i 2,37% odpowiednio dla dawek 5 mg, 10 mg i 15 mg tirzepatydu, wobec 1,34% w grupie insuliny degludec. Dodatkowo tirzepatyd powodował wyraźną redukcję masy ciała od 7,5 do 12,9 kg, podczas gdy w grupie insuliny odnotowano wzrost masy ciała o 2,3 kg, co potwierdziło jego przewagę zarówno w zakresie kontroli glikemii, jak i wpływu na masę ciała [16].

Następnym etapem programu badań było SURPASS-4 - otwarte badanie fazy 3, w którym porównano tirzepatyd z insuliną glargine u chorych na T2DM i ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niewystarczająco kontrolowanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Po 52 tygodniach leczenia obniżenie HbA1c wyniosło 2,43% dla tirzepatydu 10 mg i 2,58% dla 15 mg, wobec 1,44% w grupie insuliny glargine. Jednocześnie częstość hipoglikemii była niższa w grupach tirzepatydu niż w grupie insuliny (6-9% kontra 19%), a analiza zdarzeń sercowo-naczyniowych nie wykazała wzrostu ryzyka przy stosowaniu tirzepatydu. Wyniki te potwierdziły, że tirzepatyd jest skuteczniejszy od insuliny glargine w poprawie kontroli glikemii, przy jednocześnie mniejszym ryzyku hipoglikemii u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [17].

Istotnych danych dostarczyło również badanie SURPASS-5. Było to 40-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy 3 kontrolowane placebo, w którym oceniano skuteczność tirzepatydu dodanego do insuliny glargine, z lub bez metforminy, u pacjentów z T2DM, u których dotychczasowa terapia nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii. Do badania włączono 475 chorych, a średnia wyjściowa wartość HbA1c wynosiła 8,31%, średni czas trwania cukrzycy 13,3 roku, a średni BMI 33,4 kg/m^2. Po 40 tygodniach leczenia HbA1c obniżyło się o 2,11%, 2,40% i 2,34% odpowiednio dla dawek 5 mg, 10 mg i 15 mg tirzepatydu, wobec 0,86% w grupie placebo. Jednocześnie obserwowano wyraźną redukcję masy ciała od 5,4 do 8,8 kg w grupach tirzepatydu, podczas gdy w grupie placebo masa ciała wzrosła o 1,6 kg. Odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% wynosił 85-90% w grupach tirzepatydu i 34,5% w grupie placebo [18].

W badaniu SURPASS-6 porównano tirzepatyd z insuliną lispro dodawaną do insuliny bazalnej u pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii pomimo dotychczasowego leczenia, i ponownie wykazano przewagę tirzepatydu zarówno w zakresie kontroli glikemii, jak i redukcji masy ciała. Po 52

tygodniach leczenia średnie obniżenie HbA1c w grupie tirzepatydu wyniosło 2,11% wobec 1,13% w grupie insuliny lispro. Odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% wynosił 68% w grupie tirzepatydu i 36% w grupie insuliny lispro. Jednocześnie tirzepatyd wiązał się z redukcją masy ciała o 9,0 kg, podczas gdy w grupie insuliny obserwowano wzrost masy ciała o 3,2 kg. Co istotne, częstość klinicznie istotnej hipoglikemii była wyraźnie niższa podczas leczenia tirzepatydem niż insuliną lispro (10,6% vs 48,0%) [19].

5. Leczenie otyłości

W 2025 roku ukazała się metaanaliza oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo tirzepatydu u dorosłych z otyłością, która potwierdziła istotny efekt terapeutyczny leku w zakresie redukcji masy ciała oraz korzystny profil kliniczny tej terapii. Uzyskane wyniki wskazują, że tirzepatyd zajmuje obecnie ważne miejsce w nowoczesnej farmakoterapii otyłości. Na tym tle szczególnego znaczenia nabierają badania programu SURMOUNT, które pozwalają dokładniej przeanalizować efektywność tirzepatydu w poszczególnych grupach chorych [20].

W badaniu SURMOUNT-1 wykazano, że tirzepatyd u osób z otyłością lub nadwagą z powikłaniami związanymi z masą ciała wiązał się nie tylko z istotną redukcją masy ciała, ale również z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego. W późniejszej analizie *post hoc* oceniono dokładniej wpływ terapii na profil zmian ciśnienia tętniczego oraz ich zależność od redukcji masy ciała. Wykazano, że leczenie tirzepatydem wiązało się z szybkim spadkiem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pierwszych 24 tygodniach, a następnie stabilizacją tego efektu do końca obserwacji. Ostatecznie odnotowano redukcję ciśnienia względem placebo wynoszącą 6,8 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz 4,2 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Ponadto prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnęło 58,0% pacjentów leczonych tirzepatydem w porównaniu z 35,2% w grupie placebo. Analiza wykazała również, że znaczną część tego efektu tłumaczyła utrata masy ciała, odpowiadająca za 68% redukcji ciśnienia skurczowego i 71% redukcji ciśnienia rozkurczowego [21].

W badaniu SURMOUNT-2 oceniano skuteczność tirzepatydu stosowanego raz w tygodniu u osób z otyłością i współistniejącą T2DM. Było to badanie fazy 3, randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, do którego włączono 938 uczestników z BMI ≥27 kg/m² oraz HbA1c 7-10%. Po 72 tygodniach leczenia średnia redukcja masy ciała wyniosła 12,8% w grupie tirzepatydu 10 mg oraz 14,7% w grupie 15 mg, podczas gdy w grupie placebo odnotowano spadek o 3,2%.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję masy ciała o co najmniej 5%, wynosił 79-83% w grupach tirzepatydu i 32% w grupie placebo [22].

Aby ocenić, czy tirzepatyd może dodatkowo nasilić redukcję masy ciała u osób, które wcześniej odniosły korzyść ze zmiany stylu życia, przeprowadzono badanie SURMOUNT-3. Do badania włączono pacjentów z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy, którzy po 12 tygodniach intensywnej interwencji uzyskali spadek masy ciała o co najmniej 5,0%. Następnie 579 uczestników otrzymywało tirzepatyd w maksymalnej tolerowanej dawce 10 mg lub 15 mg lub placebo raz w tygodniu przez 72 tygodnie. W grupie tirzepatydu dodatkowa średnia redukcja masy ciała od momentu randomizacji wyniosła 18,4%, podczas gdy w grupie placebo odnotowano zmianę o 2,5%, co odpowiadało różnicy między grupami wynoszącej 20,8 punktu procentowego ($p<0,001$). Dodatkowy spadek masy ciała o co najmniej 5% osiągnęło 87,5% osób leczonych tirzepatydem i 16,5% uczestników otrzymujących placebo [23].

Istotnym problemem klinicznym pozostaje nie tylko uzyskanie redukcji masy ciała, ale również utrzymanie tego efektu w dłuższym czasie, co oceniono w badaniu SURMOUNT-4. Zastosowano w nim 36-tygodniowy, otwarty okres wstępny leczenia tirzepatydem, po którym uczestników, którzy osiągnęli maksymalną tolerowaną dawkę 10 mg lub 15 mg, zrandomizowano do dalszego stosowania leku albo do grupy placebo przez kolejne 52 tygodnie. W okresie wstępnym uczestnicy uzyskali średnią redukcję masy ciała wynoszącą 20,9%. Następnie od 36. do 88. tygodnia masa ciała zmniejszyła się dodatkowo o 5,5% u osób kontynuujących tirzepatyd, podczas gdy po przejściu na placebo wzrosła o 14,0%, co dało różnicę między grupami wynoszącą 19,4 punktu procentowego ($p<0,001$). Co istotne, 89,5% uczestników kontynuujących leczenie utrzymało co najmniej 80% wcześniej uzyskanej redukcji masy ciała, wobec 16,6% w grupie placebo. Dalsze stosowanie tirzepatydu wiązało się również z korzystnym wpływem na obwód talii oraz parametry kardiometaboliczne [24].

6. Nowe kierunki terapeutycznego zastosowania tirzepatydu

Poza dobrze udokumentowaną skutecznością w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości tirzepatyd pozostaje obecnie przedmiotem intensywnych badań również w innych schorzeniach związanych z dysfunkcją metaboliczną. Dostępne publikacje naukowe wskazują, że jego działanie może wykraczać poza kontrolę glikemii i redukcję masy ciała, obejmując także korzystny wpływ na wybrane powikłania narządowe oraz choroby współistniejące związane z otyłością [25].

Jednym z nowych obszarów badawczych jest potencjalne zastosowanie tirzepatydu u pacjentów z otyłością i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych obejmujących terapie inkretynowe, w tym tirzepatyd, wykazano istotne zmniejszenie ryzyka pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 0,52; 95% CI 0,33-0,82), poprawę stanu klinicznego ocenianego w skali *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* o 7,4 punktu (95% CI 4,9-9,9), zwiększenie dystansu w teście 6-minutowego marszu o 17,6 m (95% CI 10,7-24,5) oraz redukcję masy ciała o 9,6% (95% CI od -11,3 do -8,0). Nie wykazano natomiast istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą, co autorzy wiązali z ograniczoną liczbą zdarzeń [26].

Kolejnym istotnym kierunkiem badań jest potencjalne zastosowanie tirzepatydu w metabolicznie uwarunkowanej stłuszczeniowej chorobie wątroby, zwłaszcza w postaci MASH (ang. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*). W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych obejmujących agonistów receptora GLP-1 oraz podwójnych agonistów, w tym tirzepatyd, wykazano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa ustąpienia MASH bez pogorszenia włóknienia wątroby (OR 4,51; 95% CI 3,68-5,52), a także poprawy włóknienia o co najmniej jeden stopień bez pogorszenia MASH (OR 1,78; 95% CI 1,47-2,16). Ponadto terapia wiązała się ze zwiększeniem częstości jednoczesnego uzyskania remisji MASH i poprawy włóknienia wątroby o co najmniej jeden stopień (OR 7,42; 95% CI 2,98-18,48). Analiza podgrup wykazała, że poprawa włóknienia była szczególnie wyraźna u chorych, którzy osiągnęli redukcję masy ciała wynoszącą co najmniej 10% (OR 9,59; 95% CI 4,01-15,18), natomiast przy mniejszej utracie masy ciała efekt ten nie był istotny statystycznie. Dodatkowo obserwowano korzystny wpływ na wybrane parametry kardiometaboliczne, zwłaszcza stężenie triglicerydów, przy braku jednoznacznej poprawy stężenia frakcji LDL cholesterolu Uzyskane wyniki wspierają potencjalną rolę tirzepatydu również w tej grupie chorych, szczególnie w sytuacji, gdy leczenie prowadzi do istotnej redukcji masy ciała [27].

Obszarem, w którym także oceniany jest potencjał terapeutyczny tirzepatydu, jest obturacyjny bezdech senny współistniejący z otyłością. W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach fazy 3 obejmujących pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym oraz otyłością oceniano skuteczność tirzepatydu stosowanego przez 52 tygodnie zarówno u chorych niekorzystających z dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, jak i u pacjentów leczonych wcześniej PAP (ang. *positive airway pressure*). Wykazano, że tirzepatyd istotnie zmniejszał wskaźnik AHI (ang. *apnea-hypopnea index*) w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów nieleczonych PAP średnia zmiana AHI wyniosła -25,3 epizodu na godzinę przy stosowaniu tirzepatydu i -5,3 epizodu na godzinę w grupie placebo, co odpowiadało różnicy terapeutycznej wynoszącej -20,0 epizodu na godzinę (95%

CI od -25,8 do -14,2; p<0,001). U chorych stosujących PAP redukcja AHI wyniosła odpowiednio -29,3 oraz -5,5 epizodu na godzinę, a różnica między grupami sięgała -23,8 epizodu na godzinę (95% CI od -29,6 do -17,9; p<0,001). Jednocześnie obserwowano istotną poprawę wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym redukcję masy ciała, zmniejszenie obciążenia hipoksją i skurczowego ciśnienia tętniczego oraz poprawę zgłaszanych przez pacjentów zaburzeń snu. Wyniki te wskazują, że tirzepatyd może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną również w tej grupie chorych [28].

7. Bezpieczeństwo stosowania i ograniczenia terapii

Pomimo bardzo wysokiej skuteczności tirzepatydu, terapia ta wiąże się z istotnymi ograniczeniami klinicznymi. Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego i obejmują przede wszystkim nudności, wymioty, biegunkę oraz zaparcia, pojawiając się zwłaszcza w okresie eskalacji dawki i zwykle mając charakter łagodny lub umiarkowany [29]. Metaanaliza oceniająca bezpośrednio bezpieczeństwo stosowania tirzepatydu potwierdziła, że działania niepożądane występują częściej niż w grupach kontrolnych, a ich dominującą postacią są właśnie objawy żołądkowo-jelitowe [30]. Z kolei analizy porównawcze wskazują, że dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego należą do głównych przyczyn pogorszenia tolerancji leczenia i jego przedwczesnego przerwania [31]. Istotnym ograniczeniem pozostaje również problem utrzymania efektów terapii po jej zakończeniu. W badaniu SURMOUNT-4 wykazano, że odstawienie tirzepatydu po uzyskanej redukcji masy ciała prowadzi do ponownego przyrostu masy ciała, podczas gdy kontynuacja leczenia pozwala utrzymać, a nawet pogłębić wcześniejsze korzyści [24]. Dodatkowo stosowanie leku wymaga zachowania ostrożności u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego, trzustki i pęcherzyka żółciowego oraz w innych sytuacjach zwiększających ryzyko działań niepożądanych [29, 32]. Formalne przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności powinny być jednak każdorazowo weryfikowane w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, ponieważ jest to podstawowe źródło informacji o bezpiecznym stosowaniu preparatu [12].

8. Podsumowanie

Tirzepatyd, jako pierwszy podwójny agonista receptorów GIP i GLP-1, należy do najważniejszych osiągnięć współczesnej farmakoterapii chorób metabolicznych. Zgromadzone dotąd dane wskazują, że lek ten wykazuje bardzo wysoką skuteczność

zarówno w leczeniu cukrzycy typu 2, jak i otyłości, zapewniając istotną poprawę kontroli glikemii oraz znaczącą redukcję masy ciała [15, 30]. Wyniki badań programu SURPASS potwierdziły przewagę tirzepatydu nad placebo, semaglutydem 1 mg oraz wybranymi schematami insulinoterapii w zakresie obniżenia HbA1c i wpływu na masę ciała, przy jednocześnie niskim ryzyku hipoglikemii [15]. Również w leczeniu otyłości badania programu SURMOUNT wykazały, że tirzepatyd umożliwia uzyskanie dużej, klinicznie istotnej i utrzymującej się w czasie redukcji masy ciała, połączonej z poprawą wybranych parametrów kardiometabolicznych, co sytuuje go wśród najskuteczniejszych dostępnych terapii przeciwotyłościowych [24, 30]. Jednocześnie coraz więcej danych sugeruje, że potencjał terapeutyczny tirzepatydu może wykraczać poza klasyczne wskazania i obejmować także inne schorzenia związane z dysfunkcją metaboliczną, takie jak obturacyjny bezdech senny, metabolicznie uwarunkowana stłuszczeniowa choroba wątroby oraz niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową u pacjentów z otyłością [26, 27, 28]. Należy jednak podkreślić, że mimo bardzo wysokiej skuteczności terapia ta nie jest pozbawiona ograniczeń. Najczęstsze działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego mogą wpływać na tolerancję leczenia, a po odstawieniu leku obserwuje się ryzyko ponownego przyrostu masy ciała [24, 29, 31, 32]. W świetle dostępnych dowodów tirzepatyd można uznać za terapię, która istotnie poszerza możliwości leczenia otyłości i cukrzycy typu 2 oraz może wyznaczać nowy kierunek postępowania w chorobach metabolicznych. Jego miejsce w przyszłych strategiach terapeutycznych będzie jednak zależało od dalszych badań nad bezpieczeństwem długoterminowym, trwałością efektu klinicznego oraz optymalnym doborem pacjentów odnoszących największe korzyści z leczenia [26, 29, 31, 32, 33].

Referencje

[1] Obesity and overweight. Accessed April 7, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[2] Brauer M, Roth GA, Aravkin AY, et al. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2162-2203. doi:10.1016/S0140-6736(24)00933-4

[3] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119

[4] Kim J, Lee J. Role of obesity-induced inflammation in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: history of the research and remaining questions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(1):1-13. doi:10.6065/apem.2040188.094

[5] Żuk K, Góral A, Duszyńska K, Dolepski K, Czachajda M, Kot A. Tirzepatide - an innovative treatment for diabetes and obesity. *Med Ogólna Nauki O Zdrowiu*. Published online May 26, 2025. doi:10.26444/monz/205172

[6] Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:225. doi:10.1186/s12933-021-01412-5

[7] Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:17-27. doi:10.1111/jcpt.13230

[8] Wen J, Syed B, Nadora D, et al. Tirzepatide Versus Semaglutide on Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2025;8(3):e70045. doi:10.1002/edm2.70045

[9] Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):169. doi:10.1186/s12933-022-01604-7

[10] Syed YY. Tirzepatide: First Approval. *Drugs*. 2022;82(11):1213-1220. doi:10.1007/s40265-022-01746-8

[11] LY3298176, nowy podwójny agonista receptora GIP i GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2: od odkrycia do klinicznego dowodu koncepcji - ClinicalKey. Accessed April 8, 2026. https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S2212877818309001?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.

ZASTOSOWANIE ADRENOMEDULINY (ADM) I PRZECIWCIAŁA ANTYADRENOMEDULINY (ADRECIZUMAB) W DIAGNOSTYCE I LECZENIU SEPSY ORAZ WSTRZĄSU SEPTYCZNEGO

Patryk Jojczyk, Otylia Juszczyk, Barbara Grzybkowska

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

Abstrakt: Sepsa jest to zagrażająca życiu dysfunkcja narządów, spowodowana hiperzapalną reakcją organizmu na zakażenie. Jej patogeneza jest złożona i oparta na indywidualnym przypadku może być wywoływana przez zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. Wystąpienie oraz przebieg sepsy zależą od wielu heterogenicznych cech takich jak: stan zapalny, szczelność śródbłonka naczyniowego, aktywacja układu krzepnięcia i układu dopełniacza, zmian w mikrobiomie oraz immunosupresja. Znaczna ilość zmiennych jest powodem, przez który obecnie nie ma uniwersalnego leczenia a terapia skupia się na eliminacji zakażenia poprzez kontrolę jego źródła zakażenia oraz na wspieraniu funkcji narządów. Nieleczona sepsa może prowadzić do wstrząsu septycznego charakteryzującego się niewydolnością wielu narządów obejmującą m.in. ostrą niewydolność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), arytmie serca oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Celem niniejszej pracy jest wyjaśnienie znaczenia hormonu peptydowego adrenomeduliny, jego wpływu na napięcie naczyniowe i stabilizacje bariery śródbłonka w sepsie oraz jego możliwych zastosowań w diagnostyce sepsy i jej nasilenia z wykorzystaniem markerów bio-ADM i MR-proADM. Omówione zostanie również zastosowanie terapii nieneutralizujących przeciwciała antyadrenomeduliny (Adrecizumab) jako strategii leczenia istotnej w sepsie.

Słowa kluczowe: Adrecizumab, adrenomedulina, sepsa, wstrząs septyczny

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's hyperinflammatory response to infection. Its pathogenesis is complex and depending on the individual case, may be caused by bacterial, viral, or fungal infections. The occurrence and course of sepsis depend on many heterogeneous features such as inflammation, tightness of the vascular endothelium, activation of the coagulation and complement systems, changes in the microbiome and immunosuppression. A significant number of variables are the reason why there is currently no universal treatment and therapy focuses on eliminating the infection by controlling its source of infection and supporting the function of organs. Untreated sepsis can lead to septic shock, characterized by multiple organ failure including acute renal failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), cardiac arrhythmias, and disseminated intravascular coagulation (DIC). The aim of this study is to explain the importance of the peptide hormone adrenomedullin, its effect on vascular tone and stabilization of the endothelial barrier in sepsis, and its possible applications in the diagnosis of sepsis and its severity using bio-ADM and MR-proADM markers. The use of non-neutralizing anti-adrenomedullin antibody therapy (Adrecizumab) as an important treatment strategy in sepsis will also be discussed.

Keywords: Adrecizumab, adrenomedullin, sepsis, Septic shock

1. Wprowadzenie

Sepsa to zagrażający życiu zespół chorobowy występujący w różnych postaciach i stopniach nasilenia, pozostający poważnym problemem zdrowotnym w XXI wieku na całym świecie [1,2,3]. Charakteryzuje się wciąż wzrastającą zapadalnością i wysoką śmiertelnością dotykając miliony osób na całym świecie. Na oddziałach intensywnej terapii (OIT) u około jednej trzeciej pacjentów przyjmowanych rozwija się lub będzie się rozwijać w trakcie pobytu [1,2,4,5]. Wiąże się to z wieloma kosztami i wysokim wskaźnikiem ponownych hospitalizacji, szczególnie w połączeniu z wstrząsem septycznym [6]. Sepsa obejmuje mnóstwo subfenotypów związanych z różnymi rodzajami zakażeń oraz zmiennymi odpowiedziami gospodarza, od nadmiernego stanu zapalnego po immunosupresję. Angażuje ona przy tym szeroką gamę układów (m.in. neuroendokrynny, immunologiczny, dopełniacza, krzepnięcia), dlatego nie istnieje jedna, powszechnie stosowana i skuteczna metoda jej leczenia [1,3,7,8]. Od dziesięcioleci wiedza ogólna, leczenie i rokowanie w przypadku sepsy uległy znacznej poprawie dzięki terapii przeciwdrobnoustrojowej, kontroli źródeł zakażeń i leczeniu wspomagającemu, takiemu jak resuscytacja płynowa i terapia wazopresyjna. Skutkiem tego jest zmniejszenie ogólnej śmiertelności związanej z sepsą do historycznie niskich wskaźników (<20%) [4]. Pomimo postępów w ostatnich latach, śmiertelność w przypadku najcięższej postaci sepsy, czyli wstrząsu septycznego, jest nadal niedopuszczalnie wysoka w Ameryce Północnej i Europie, sięgając nawet 38% [2].

Zgodnie z trzecią międzynarodową definicją konsensusu dotyczącego sepsy i wstrząsu septycznego (Sepsis-3), definiujemy ją jako zagrażającą życiu dysfunkcją narządów spowodowaną zaburzoną reakcją gospodarza na zakażenie [4,6]. Konsensus Sepsis-3 identyfikuje dysfunkcję narządów jako ostrą zmianę całkowitego sekwencyjnego (związanego z sepsą) wyniku oceny skali punktacji niewydolności narządów (SOFA) ≥2 punkty. Pojęcie ciężkiej sepsy z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej zostały wycofane z użycia. System punktacji SOFA jest stosowany do opisywania dysfunkcji i niewydolności narządów u pacjentów z sepsą od czasu jego pierwszego wprowadzenia w 1996 r. Wyższy wynik SOFA dla każdego narządu wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem śmiertelności. Jednakże punktacja ta ma pewne ograniczenia, nie może być użyta do oddzielenia śmiertelności pod względem stanu układu sercowo-naczyniowego i układu krzepnięcia [9,10,11].

Najcięższą postacią sepsy jest wstrząs septyczny, który charakteryzuje się głębokimi, podstawowymi nieprawidłowościami krążeniowymi, komórkowymi i metabolicznymi, które objawiają się niedociśnieniem wymagającym środków wazoaktywnych (w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi i perfuzji narządów), hipoperfuzją narządów i zwiększonym poziomem mleczanu pomimo odpowiedniej resuscytacji płynowej [1,5,8]. Dodatkowo w tym podtypie sepsy, nieprawidłowości te są na tyle poważne, że znacznie zwiększają śmiertelność [5,8]. Ponadto nie należy pomijać długoterminowych następstw sepsy. Znacznie większy odsetek osób przeżywających sepsę cierpi na przewlekłą, krytyczną chorobę, która jest spowodowana przedłużonym przebiegiem stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia, immunosupresją, trwałym uszkodzeniem narządów, przedłużonym katabolizmem białek, zanikiem tkanki chudej i wyniszczeniem. Tę przewlekłą fazę krytyczną, następującą po wyzdrowieniu z początkowego etapu sepsy, uważa się za stan zagrożenia i wysokiego ryzyka pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych i śmiertelności, często charakteryzujący się długotrwałymi deficytami poznawczymi i funkcjonalnymi [5].

Zespół sepsy charakteryzuje się bardzo złożoną, wielowarstwową patogenezą, która obejmuje wiele szkodliwych i ochronnych szlaków biologicznych. Śródbłonek naczyniowy to bariera ochronna zaangażowana w utrzymanie integralności naczyń, która kontroluje dyfuzję cząsteczek między przestrzenią wewnątrznaczyniową a śródmiąższową. Jego dysfunkcja jest jedną z głównych cech charakterystycznych sepsy. Głęboka odpowiedź zapalna obserwowana w sepsie odgrywa kluczową rolę w tym zjawisku, któremu towarzyszy śmierć komórek śródbłonka i utrata integralności bariery. Utrata integralności bariery prowadzi do pozanaczyniowego gromadzenia się płynów i cząsteczek powodując obrzęk, obniżone ciśnienie krwi i późniejszą niewydolność narządów [1].

Pomimo obecnych postępów w rozszyfrowywaniu molekularnych mechanizmów sepsy wiele z nich związanych z dysfunkcją narządów jest wciąż słabo poznane, a podstawowe leczenie pacjentów z sepsą pozostało raczej niezmienione na przestrzeni lat [4,5]. Podkreśla to fakt, że istnieje niezaspokojona potrzeba nowych spersonalizowanych i dostosowanych do pacjenta strategii diagnostycznych i terapeutycznych [5].

Kluczowym hormonem zaangażowanym w regulację bariery śródbłonkowej i napięcia naczyń jest adrenomedulina (ADM). W niniejszej pracy opisujemy ogólne właściwości naczyniowe ADM i przedstawiamy przegląd aktualnej wiedzy na temat roli ADM w sepsie i wstrząsie septycznym. Ponadto omawiamy potencjał ADM jako markera i potencjał leczenia ukierunkowanego na ADM z wykorzystaniem adrecizumabu przeciwciała anty-adrenomedulinowego u pacjentów z sepsą [1].

2. Adrenomedulina

Adrenomedulina (ADM) jest to 52-aminokwasowy wolnokrążący hormon peptydowy zawierający strukturę pierścieniową i amid C-końcowy wydzielana jest głównie przez komórki śródbłonka *(ang. Endothelial Cells, EC)*, komórki mięśni gładkich naczyń *(ang. Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC)* a także słabiej przez monocyty, komórki miąższu nerek i makrofagi [12,13,14]. ADM jest szeroko ekspresjonowana praktycznie we wszystkich ludzkich tkankach, a najwyższe stężenia peptydu stwierdzono w rdzeniu nadnerczy, przedsionkach serca i płucach [1]. Synteza i wydzielanie ADM podczas sepsy i nie tylko jest nasilone przez stan zapalny, niedotlenienie, stres oksydacyjny, przeciążenie ciśnieniowe, wysoki poziom lipopolisacharydów, trombinę, hormony tarczycy, glikokortykosteroidy, czynnik martwicy nowotworu (TNF) i inne prozapalne cytokiny [4,5,10,13]. Po raz pierwszy została ona oczyszczona w 1993 roku przez grupę badaczy z Japonii pod przewodnictwem Kazuo Kitamury. Wyizolowano go z ekstraktu ludzkiego guza chromochłonnego nadnerczy i stąd pochodzi jego nazwa [4,5,15]. ADM charakteryzuje się niewielkim rozmiarem (6 kDa), dzięki któremu może swobodnie dyfundować pomiędzy krwią a tkanką śródmiąższową [4]. Charakteryzuje się też bardzo krótkim okresem półtrwania (około 22 minuty) ze względu na szybką degradację przez proteazy osocza [5]. Przyjmuje się, że ADM jest metabolizowana głównie przez obojętną endopeptydazę, znaną również jako neprylizyna [14]. Chociaż początkowo odkryto, że ADM powoduje tylko rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżają ciśnienie krwi, późniejsze badania wykazały, że ADM wywiera wiele działań biologicznych, zarówno w zdrowiu, jak i chorobie. Odpowiada też za regulację napięcia naczyniowego i stabilizację bariery

śródbłonkowej [1,12]. ADM należy do rodziny peptydów związanych z genem kalcytoniny, a u ludzi gen kodujący ADM znajduje się na chromosomie jedenastym i składa się z 4 eksonów i 3 intronów [1,4].

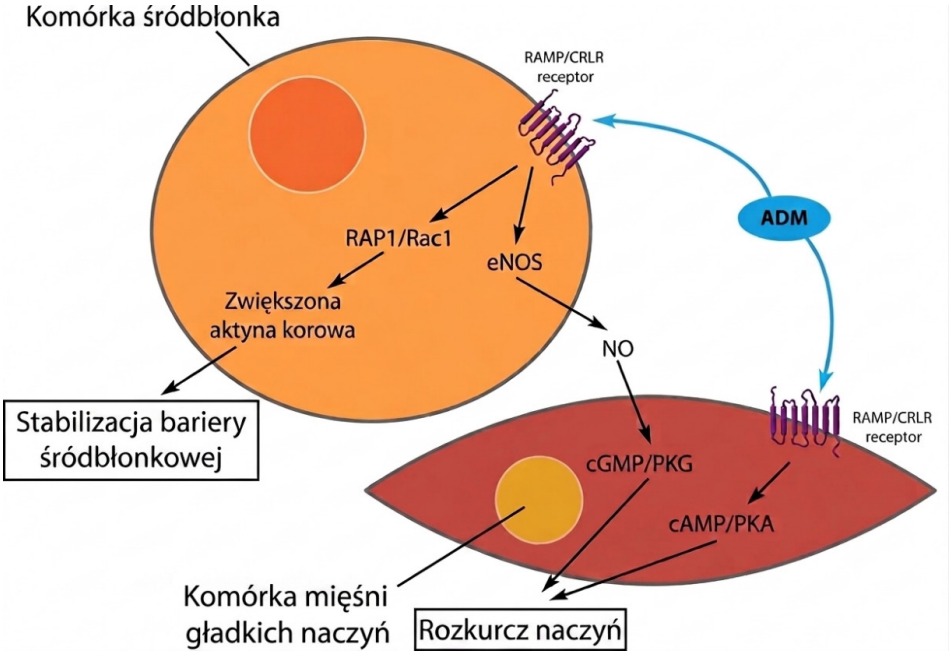
2.1. Etapy przemian adrenomeduliny

Podobnie jak w przypadku wielu innych hormonów, podczas biosyntezy ADM najpierw syntetyzowana jest preproadrenomedulina, czyli duże białko prekursorowe, które następnie jest rozszczepiane na 4 peptydy [13]. Gen ADM jest transkrybowany do cząsteczki pre-messenger RNA (mRNA), zawierającej cztery eksony i trzy introny. Usunięcie wszystkich intronów powoduje powstanie dojrzałej cząsteczki mRNA, której translacja prowadzi do powstania 185-aminokwasowego preprohormonu (prepro-ADM) [1]. Następnie prepro-ADM przechodzi wieloetapowy proces rozszczepienia, aby ostatecznie dać końcowy dojrzały produkt. Najpierw, odszczepienie 21-resztowego peptydu sygnałowego N-końcowego od pre-pro-ADM prowadzi do powstania peptydu o długości 164 aminokwasów, zwanego pro-ADM (co odpowiada aminokwasom 22–185 w sekwencji prekursora). Kolejnym etapem procesu potranslacyjnego jest rozszczepienie pro-ADM na następujące fragmenty: peptyd N-końcowy pro-ADM 20 (PAMP), składający się z aminokwasów 22–41; środkowo-regionalną pro-ADM 48 (MR-proADM), składającą się z aminokwasów 45–92; adrenotensyna 33, składająca się z aminokwasów 153–185; oraz peptyd o długości 53 aminokwasów, składający się z aminokwasów 95–147 [5]. Ostatni fragment, mianowicie peptyd o długości 53 aminokwasów wydłużony glicyną, jest przekształcany w dojrzałą i biologicznie aktywną formę ADM (bio-ADM) o 52 aminokwasach, a poprzez enzymatyczną amidację przedłużenia glicyny znajdującego się na jego C-końcu [1,5,16].

2.2. Receptory adrenomeduliny

Interakcja ADM z jej receptorem zachodzi poprzez jego fragment C-końcowy, a część N-końcowa ADM jest uważana za mającą jedynie niewielkie znaczenie dla jego funkcji agonistycznej [1]. ADM wywiera swoje działanie biologiczne po związaniu się ze swoimi receptorami, mianowicie ADM1 i ADM2 [5]. Receptory te powstają poprzez ligację heterodimerycznych kompleksów receptorowych składającymi się z dwóch różnych peptydów: receptora podobnego do receptora kalcytoniny *(ang. Calcitonin Receptor-Like Receptor, CRLR),* który jest polipeptydem z siedmioma domenami transbłonowymi oraz swoistego białka modyfikującego aktywność

receptora *(ang. Receptor Activity Modifying Proteins, RAMP)*, które jest białkiem z pojedynczą domeną transbłonową [1,5]. Połączenie CRLR z RAMP2 daje początek receptorowi ADM1, natomiast receptor ADM2 powstaje, gdy CRLR łączy się molekularnie z RAMP3 (rycina 1.) [5,17]. Połączenie CRLR i RAMP1 tworzy zaś receptor białka związanego z genem kalcytoniny *(ang. Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP)* [1].



Rycina 1. Receptory ADM [1]

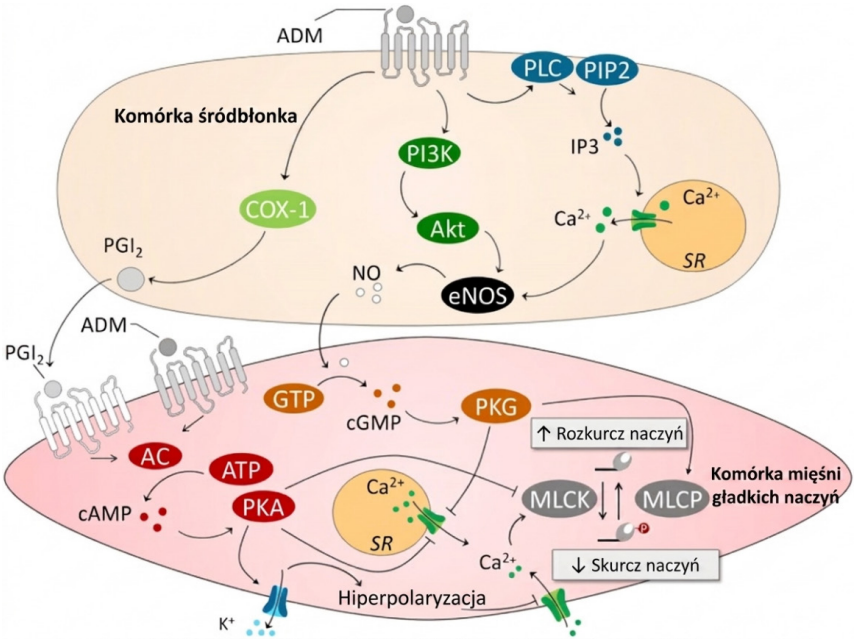
Analogicznie do wszechobecnej ekspresji peptydu ADM, receptory ADM wykryto również w różnych tkankach i narządach, w tym w naczyniach krwionośnych, mięśniach szkieletowych, sercu, płucach i tkance nerwowej. Należy zauważyć, że tkanki układu sercowo-naczyniowego i płuc mają największą gęstość miejsc wiązania receptorów ADM [4]. Na poziomie komórkowym receptory ADM są wyrażane na wielu różnych typach komórek, wliczając w to EC, VSMC, kardiomiocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne [1].

2.3. Funkcje adrenomeduliny

2.3.1. Wpływ naczynia krwionośne

Jak wspomniano wcześniej, pierwszym odkrytym fizjologicznym efektem ADM było rozszerzenie naczyń krwionośnych, prowadzące do niedociśnienia i zmniejszonego oporu obwodowego, a w kolejnych latach wiele badań potwierdziło te wyniki. Te wazodylatacyjne efekty ADM są pośredniczone przez wiązanie z jego receptorami obecnymi na naczyniowych komórkach EC i komórkach VSMC [1].

Mechanizmy zależne od śródbłonka, poprzez które ADM indukuje rozszerzenie naczyń krwionośnych, to układ inozytolo-1,4,5-trifosforanu (IP3) i szlaki fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforanu 3-kinazy-kinazy białkowej B (PI3K/Akt). Oba te szlaki stymulują śródbłonkową syntazę tlenku azotu (*ang. endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS*), co prowadzi do uwalniania NO. Z kolei NO dyfunduje następnie do otaczających VSMC i aktywuje cykliczną monofosfatazę guanozyny (cGMP), co powoduje aktywację kinazy białkowej G. Ostatecznie prowadzi to do rozszerzenia naczyń krwionośnych poprzez hamowanie sarkoplazmatycznych kanałów wapniowych oraz aktywację fosfatazy łańcucha lekkiego miozyny (*ang. Myosin Light Chain Kinase, MLCK*) i rozszerzenie naczyń krwionośnych [1,13].



Rycina 2. Szlaki działania ADM na rozszerzenie naczyń krwionośnych [1]

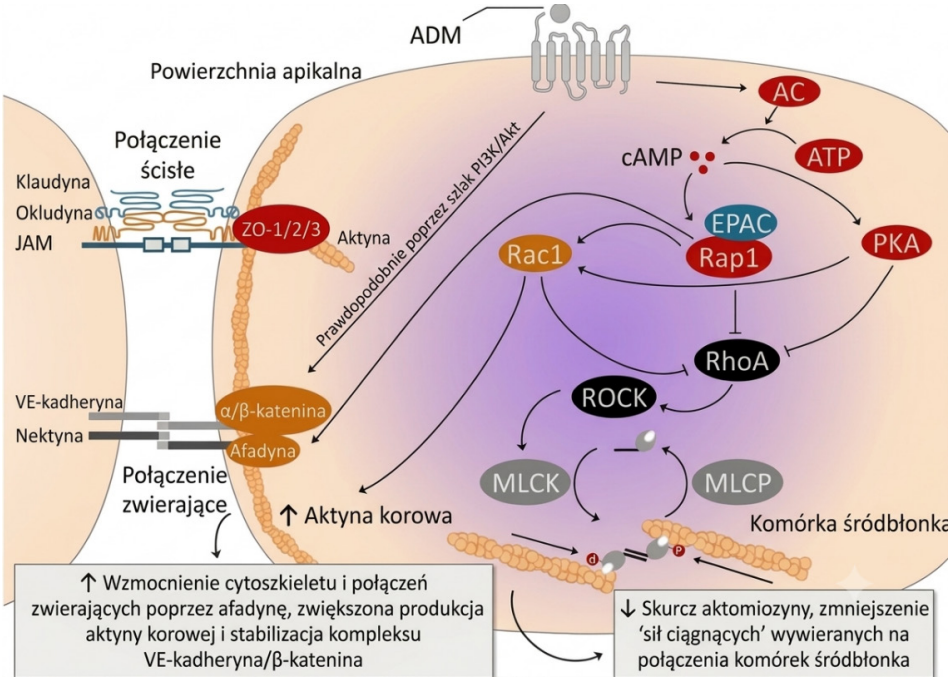
W sposób niezależny od śródbłonka wiązanie ADM z jego receptorami na komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych zwiększa wewnątrzkomórkowy cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP), który następnie aktywuje kinazę białkową A (PKA, znaną również jako kinaza zależna od cAMP). PKA hamuje skurcz komórek mięśni gładkich na kilka sposobów. Indukuje na przykład otwieranie kanałów potasowych w naczyniach krwionośnych, powodując odpływ potasu, a to prowadzi do późniejszej hiperpolaryzacji potencjału błonowego i zamknięcia kanałów wapniowych bramkowanych napięciem, ostatecznie zmniejszając też zawartość wapnia wewnątrzkomórkowego [1].

2.3.2. Wpływ na barierę śródbłonkową

Śródbłonek naczyniowy stanowi wewnętrzną warstwę wszystkich naczyń krwionośnych. Ta jednokomórkowa bariera naczyniowa oddziela przestrzeń wewnątrznaczyniową od śródmiąższowej i reguluje dyfuzję cząsteczek i innych substratów poprzez transport parakomórkowy i transkomórkowy. Dodatkowe role śródbłonka obejmują regulację napięcia naczyń, krzepnięcia krwi, przepuszczalności ścian naczyń, stanu zapalnego, hemostazy i angiogenezy. Stan zapalny prowadzi do naruszenia bariery na poziomie połączenia komórka śródbłonka powodując, że granica między przestrzenią wewnątrznaczyniową a śródmiąższową staje się bardziej porowata, co następnie umożliwia wyciek mediatorów zapalnych (np. cytokin i prostaglandyn) do śródmiąższu i naciekanie leukocytów do tkanek. Ta „nieszczelna bariera" jest częścią fizjologicznej odpowiedzi na zakażenie, ponieważ jest wymagana do zwalczania patogenów w tkankach. Jednakże nadmierne zaburzenie bariery śródbłonkowej obserwowane w sepsie powoduje również wyciek dużych ilości płynu z krwi do tkanek, gdzie gromadzi się on i tworzy obrzęk śródmiąższowy. Jest to główny czynnik przyczyniający się do rozwoju wstrząsów [1].

ADM może regulować stabilność bariery śródbłonkowej i zachodzi to ponownie na drodze szlaku cAMP/PKA. Ligacja ADM z jego receptorami wywołuje silny wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP w EC. Powoduje to późniejszą aktywację PKA i hamowanie Rho GTPazy (tj. RhoA; homolog rodziny genów Ras, członek A). Niezależnie od PKA, cAMP prowadzi do aktywacji Rap1 przez czynnik wymiany guaniny Rap1 EPAC. Uważa się, że Rap1 wzmacnia funkcję bariery EC na wiele sposobów, w tym hamowanie RhoA, co zmniejsza napięcie indukowane przez aktomiozynę na adhezja połączeniową (*ang. adherens junction, AJ*). Co więcej, Rap1 promuje adhezję połączeń poprzez afadynę, promotora zaciskania połączeń poprzez mediację przyłączania AJs i aktynowego cytoszkieletu. Wreszcie, zarówno PKA, jak

i Rap1 aktywują Rac1, co skutkuje wzmocnieniem AJs i wzmocnieniem korowego aktynowego cytoszkieletu oraz hamowaniem RhoA. Innym istotnym mechanizmem, poprzez który ADM wywiera działanie wzmacniające barierę, jest stabilizacja kompleksu VE-kadheryna/β-katenina na połączeniach komórka–komórka, prawdopodobnie za pośrednictwem szlaku PI3K/Akt [1].



Rycina 3. Szlaki działania ADM na barierę śródbłonkową [1]

2.3.3. Funkcje przeciwzapalne i przeciwbakteryjne

Nabłonek stanowi pierwszą barierę ochronną przed patogenami. Wiele typów komórek nabłonkowych wydziela ADM i dlatego można go znaleźć w wielu płynach ustrojowych w znacznie wyższych stężeniach niż w osoczu. ADM ma chemiczne i strukturalne podobieństwa do innych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (np. β-defensyny-2), w tym długość peptydu, dodatni ładunek netto, wiązanie disiarczkowe między resztami 16 i 21 oraz amidowaną tyrozynę na końcu karboksylowym. Tworzy to strukturę amfipatyczną, która umożliwia interkalację błony bakteryjnej. Badania in vitro wykazały, że zarówno peptyd ADM, jak i mniejsze fragmenty ADM są w stanie hamować wzrost bakterii [1].

2.4. Skutki sztucznego podania adrenomeduliny

Badania mechanistyczne wskazują, że ADM może wywierać zarówno korzystne, jak i szkodliwe skutki w sepsie [18]. Dlatego ADM jest określana jako „miecz obosieczny" w leczeniu sepsy [12]. Z jednej strony podanie ADM jako korzystnej części mechanizmu obronnego gospodarza przywraca funkcję bariery naczyniowej poprzez wpływ na komórki śródbłonka, zmniejszając w ten sposób szkodliwy obrzęk tkanek [5,18]. Z drugiej strony dowiedziono również, że podawany dożylnie pacjentom z sepsą wywiera szkodliwe skutki, indukując rozszerzenie naczyń krwionośnych i niedociśnienie, co mogłoby dodatkowo pogorszyć niedociśnienie u pacjentów z wstrząsem septycznym [12,18,19].

Dowody dostępne w badaniach z udziałem zdrowych ochotników wskazują, że adrenomedulina podawana w infuzji w dawkach zwiększających jej stężenie we krwi do poziomów obserwowanych w warunkach patofizjologicznych (takich jak ostry zawał mięśnia sercowego lub przewlekła niewydolność serca) obniża ciśnienie tętnicze, pobudza czynność serca i pojemność minutową serca oraz aktywuje układ renina-angiotensyna i układ współczulny. Może ona antagonizować działanie angiotensyny II związane z ciśnieniem tętniczym i wydzielaniem aldosteronu, ale ma niewielki wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego wywołany noradrenaliną. Wykazano jednak antagonistyczne działanie adrenomeduliny na działanie noradrenaliny powodujące zwężenie żył [20].

Wreszcie zasugerowano, że ADM bierze udział w centralnej regulacji ciśnienia krwi, chociaż dane te są niejednoznaczne. Obecność ADM została wykazana w podwzgórzu, a niektóre badania wykazały, że mikroiniekcje ADM do jądra przykomorowego podwzgórza wywołały szybki, krótkotrwały spadek ciśnienia krwi. Z drugiej strony, zarówno wlew ADM do płynu śródmózgowego, jak i mikroiniekcje ADM do rostralnego rdzenia przedłużonego bocznie, wykazały wzrost ciśnienia krwi w badaniach na zwierzętach [1].

W przypadku innych schorzeń podanie adrenomeduliny skutkowało poprawą hemodynamiki, zmniejszeniem wycieku naczyniowego i uszkodzeń narządów oraz lepszymi wynikami w różnych modelach endotoksemii. Ponadto, korzystne efekty ADM odnotowano w różnych pomiarach wyników w modelach uszkodzenia płuc, w tym osłabioną nadprzepuszczalność śródbłonka, uszkodzenie wątroby, mniej zmian histopatologicznych i obniżone poziomy cytokin prozapalnych. Ponadto ADM wykazał działanie ochronne na uszkodzenie narządów w kilku modelach ostrego uszkodzenia nerek [1].

Podawanie ADM posiada znaczące wady ze względu na krótki okres półtrwania ADM (22 minuty), infuzja musiałaby więc być ciągła przez dłuższy okres. Wreszcie, ADM może być trudna w obsłudze w praktyce klinicznej ze względu na swoją lepkość, powodującą prawdopodobnie przyklejanie się do sztucznych powierzchni [1].

3. Biomarkery adrenomeduliny

3.1. Środkowo-regionalna pro-adrenomedulina (MR-proADM)

Środkowo-regionalna pro-adrenomedulina (MR-proADM) to środkowa część pro-adrenomeduliny, która składa się z aminokwasów 45–92 pre-pro-ADM (48 aminokwasów) i bezpośrednio odzwierciedla poziomy adrenomeduliny (ADM) w osoczu [1,21]. MR-proADM to fragment ADM o nieznanej funkcji, który jest produkowany w stosunku 1:1 do bio-ADM. Jego okres półtrwania jest liczony w godzinach, więc jest on bardziej stabilny niż bio-ADM [22,23].

3.1.1. Zastosowanie w diagnostyce sepsy

MR-proADM posiada pewne znaczenie diagnostyczne w różnych kwestiach takich jak ocena źródła zakażenia, niewydolności narządowej oraz pierwotnego wykrycia sepsy, lecz wyniki te mogą się znacząco różnić w zależności od progu odcienia stężenie MR-proADM zastosowanego w konkretnym badaniu.

Przyjmując wartość graniczną dla MR-proADM równą 0,55 nmol/l, czułość MR-proADM w diagnostyce sepsy wyniosła 100%, swoistość 16,6%, PPV 70%, a NPV 100% [25]. Dla szerokiej wartości granicznej próbek wahającej się od 0,8 do 1,165 pg/ml, łączna wartość AUC wynosiła 0,91, czułość 0,84 , a swoistość 0,86 [24]. W przypadku stosowania wartości granicznej MR-proADM wynoszącej 1–1,5 nmol/l prowadziło to do wyższej łączonej czułości i swoistości w diagnostyce sepsy, z wartościami odpowiednio 0,83 i 0,90 [25].

W kontekście rozróżniania patogenu, MR-proADM jest w stanie odróżnić patogeny sprawcze (tj. Gram-dodatnie od Gram-ujemnych, a wśród tych ostatnich te oporne od tych wrażliwych na antybiotyki) lub rodzaj mikroorganizmów (np. wirusy lub grzyby). Nieliczne dostępne dane wykazały dodatkowo, że wartości MR-proADM wydają się być bardzo wysokie u pacjentów z ciężką infekcją wirusową (np. zakażeniem SARS-CoV2, dengą, zapaleniem płuc wywołanym grypą typu A) oraz infekcjami grzybiczymi. Dokładniej, MR-proADM jest w stanie

przewidzieć ciężkość choroby, rozwój zdarzeń niepożądanych i ryzyko zgonu u pacjentów z COVID-19 [24,26].

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że MR-proADM była biomarkerem wykrywającym największą liczbę określonych niewydolności narządów (oddechowej, krzepnięcia, sercowo-naczyniowej, neurologicznej i nerkowej), a w porównaniu mleczan wykrywał tylko trzy rodzaje niewydolności (krzepnięcia, sercowo-naczyniowej i neurologicznej). Z kolei prokalcytonina była niezależnym markerem dwóch rodzajów niewydolności (krążeniowej i nerkowej). Ponadto MR-proADM była biomarkerem wykazującym, z wyjątkiem przypadku niewydolności neurologicznej, najwyższy iloraz szans, dla którego mleczan wykazywał nieznacznie wyższy iloraz szans niż MR-proADM [27].

3.1.2. Zastosowanie jako marker śmiertelności

MR-proADM jako marker odzwierciedla poziomy ADM, której stężanie wrasta w przebiegu sepsy, a tym samym stężenie MR-proADM może być użyte do szacunków ryzyka śmierci u pacjentów.

U osób dorosłych średnie ogólne wartości wyjściowe MR-proADM były wyższe u pacjentów, którzy nie przeżyli, niż u pacjentów, którzy przeżyli (5,52 mmol/l w porównaniu z 2,76 mmol/l). Tę różnicę zaobserwowano również u pacjentów z sepsą (3,54 mmol/l w porównaniu z 1,67 mmol/l) i u pacjentów ze wstrząsem septycznym (7,74 mmol/l w porównaniu z 3,08 mmol/l). Łączna średnia różnica wartości MR-proADM pomiędzy osobami, które nie przeżyły, a tymi, które przeżyły, wyniosła 2,55 mmol/l, przy czym wyższe wartości odnotowano u pacjentów z wstrząsem septycznym 4,25 mmol/l niż u pacjentów z sepsą 1,77 mmol/l [26]. W tych przypadkach istniała istotna różnica między wartościami MR-proADM pacjentów, którzy przeżyli, a tymi, którzy nie przeżyli ($p < 0,05$) [21]. Dodatkowo, jeśli chodzi o korelację z prognozą, analiza jednowymiarowa wykazała, że śmiertelność 30-dniowa i śmiertelność 90-dniowa istotnie korelowały z MR-proADM ≥ 2 ng/ml przy przyjęciu oraz MR-proADM ≥ 3 ng/ml przy przyjęciu [25].

3.2. Biologicznie aktywna adrenomedulina (bio-ADM)

Bio-ADM jest to dojrzała forma aktywna zbudowana z 52 aminokwasami, która jest produktem końcowym powstającym po amidacji glicyny. Bio-ADM ma bardzo krótki okres półtrwania (około 22 minuty), ze względu na szybką degradację przez proteazy osocza. Bio-ADM została już dokładniej opisana w podrozdziale

poświęconym ogólnie ADM. W większości przypadków stosowania ADM odnosimy się właśnie do bio-ADM jako końcowego produktu rozszczepienia prepro-ADM, odpowiada za wszystkie funkcje ADM związane z regulacją napięcia naczyniowego i stabilizację bariery śródbłonkowej na drodze wpływania na receptory ADM1 i ADM2.

3.2.1. Zastosowanie w diagnostyce sepsy

Poziomy bio-ADM mierzono w dwóch różnych punktach czasowych: przy przyjęciu i w 3. dniu po przyjęciu. W chwili przyjęcia poziomy bio-ADM były istotnie wyższe u pacjentów z sepsą w porównaniu z pacjentami bez sepsy. Jednakże w 3. dniu po przyjęciu poziomy nie różniły się już statystycznie między pacjentami z sepsą i bez sepsy, co sugeruje, że bio-ADM jest w stanie zidentyfikować sepsę w ograniczonym czasie od jej wystąpienia, ograniczonym na bardzo wczesnym etapie sepsy. Wartość odcięcia diagnostycznego bio-ADM określono na 31,2 pg/ml. Jeśli chodzi o dokładność diagnostyczną, zaobserwowano, że bio-ADM był lepszy niż inne markery sepsy podczas analizy charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC). Rzeczywiście, pole pod krzywą (AUC) bio-ADM w diagnostyce sepsy wyniosło 0,848, co było wartością wyższą niż odpowiednie AUC prokalcytoniny (0,828), presepsyny (0,682), mleczanu (0,66) i punktacji oceny niewydolności narządów sekwencyjnych (SOFA) (0,772). Odpowiednia czułość i swoistość w diagnostyce sepsy wyniosły odpowiednio 88,1% i 67,9% [5].

Wartość diagnostyczna bio-ADM została również zbadana jako drugorzędny wynik retrospektywnego wieloośrodkowego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Szwecji, obejmującego 1867 pacjentów przyjętych na OIOM, z których 632 miało sepsę, a 267 wstrząs septyczny. Mediana poziomów bio-ADM wynosiła 40 pg/ml w całej grupie, 74 pg/ml u pacjentów z sepsą, 107 pg/ml u pacjentów z wstrząsem septycznym i 29 pg/ml u pacjentów bez sepsy. W całej kohorcie, po uwzględnieniu ciężkości choroby, podwyższone poziomy bio-ADM były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia sepsy z ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,78 [95% przedział ufności (CI) 1,64–1,94]. Zdolność bio-ADM do diagnozowania sepsy u pacjentów OIOM była niewielka, dając AUC na poziomie 0,76 (0,73–0,78). Podobnie próg wyliczony na podstawie indeksu Youdena na poziomie 37 pg/ml dał czułość na poziomie 61% i swoistość na poziomie 80% w identyfikacji sepsy, z dodatnią wartością predykcyjną (PPV) na poziomie 51% i ujemną wartością predykcyjną (NPV) na poziomie 86% [5].

Dodatkowo, podczas gdy wiek nie korelował z poziomami bio-ADM pacjentki wykazywały istotnie wyższe wyjściowe poziomy bio-ADM (mediana 65,1 pg/ml, IQR 38,0–100,5 pg/ml) niż pacjenci płci męskiej (mediana 51,7, IQR 32,4–75,3 pg/ml) [8].

Co więcej, wyjściowe poziomy bio-ADM różniły się u pacjentów z dysfunkcją, przy czym mediana poziomów odzwierciedlała poziom niewydolności narządów, jak i liczbę narządów objętych niewydolnością. Mediana stężeń bio-ADM była istotnie niższa u pacjentów bez niewydolności narządów i wynosiła 31 (21–44) pg/ml. U pacjentów ze średnią niewydolnością narządów, zdefiniowaną jako niewydolność 1–3 układów narządów, wynosiła 45 (31–72) pg/ml, podczas gdy najwyższe poziomy bio-ADM obserwowano u pacjentów z ciężką niewydolnością narządów, zdefiniowaną jako niewydolność 4 lub więcej układów narządów, i wynosiła 81 (56–156) pg/ml i 72,4 pg/ml (47,9–115,7) w przypadku zaburzeń czynności nerek [2,5,8]. Dodatkowo kwartyl bio-ADM jest istotnie powiązane z podwynikami SOFA dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego, nerek, krzepnięcia i wątroby, ale nie z podwynikami SOFA dotyczącymi układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego. Kwartyle bio-ADM były powiązane z podpunktacją SOFA w ocenie czynności nerek u pacjentów z sepsą oraz z podpunktami SOFA w ocenie czynności nerek i krzepnięcia u pacjentów z wstrząsem septycznym [10].

U pacjentów, u których w momencie włączenia do badania wystąpił wstrząs septyczny, stwierdzono istotnie wyższe stężenia bio-ADM niż u pacjentów z samą ciężką sepsą (P <.0001). W ciągu pierwszych 7 dni zaobserwowano też większą redukcję w porównaniu z pacjentami bez wstrząsu [28]. Ponadto wyższe wyjściowe stężenia bio-ADM jaki i wzrost stężenia u pacjentów, u których na początku badania nie stwierdzono wstrząsu, korelowały z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia wstrząsu incydentalnego [48,49]. Wyższe stężenia bio-ADM były również silnie związane z wyższym wynikiem SOFA, przyjęciem na OIOM po operacji w trybie nagłym, dodatnią posiewem krwi, wyższą częstością akcji serca, wyższym centralnym ciśnieniem żylnym (CVP), niższym średnim ciśnieniem tętniczym (MAP) i wyższym stężeniem kreatyniny w surowicy [5].

3.2.2. Zastosowanie w ocenie stanu i jako marker śmiertelności

Wyniki uzyskane w badaniu AdrenOSS-1 (Adrenomedullin and Outcome in Sepsis and Septic Shock 1), które było prospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w 24 ośrodkach w pięciu krajach europejskich (Francja, Belgia, Holandia, Włochy i Niemcy), objęły analizę 223 pacjentów przyjętych na OIOM

z sepsą lub wstrząsem septycznym. Zbadano w nim związek poziomów bio-ADM z następującymi drugorzędnymi punktami końcowymi: niewydolnością narządów ocenianą za pomocą punktacji SOFA, potrzebą wsparcia narządów, stosowaniem leków wazopresyjnych i inotropowych, równowagą płynów oraz koniecznością terapii nerkozastępczej.

Pacjenci z wstrząsem septycznym mieli istotnie wyższe poziomy bio-ADM (114,4 pg/ml) w porównaniu z pacjentami z sepsą (57,5 pg/ml). Stwierdzono, że poziomy bio-ADM przy przyjęciu na OIOM korelowały z wyjściowym wynikiem SOFA. Ponadto wyjściowe poziomy bio-ADM były silnie związane z potrzebą wsparcia narządów, a także z czasem trwania tego wsparcia. W odniesieniu do wsparcia krążenia, istniała niemal liniowa zależność między poziomami bio-ADM a podpunktacją sercowo-naczyniową SOFA. Podobna zależność była widoczna między poziomami bio-ADM a czasem trwania terapii wazoaktywnej. Pacjenci z wysokimi poziomami bio-ADM częściej wymagali leków wazopresyjnych zarówno przy przyjęciu, jak i w ciągu następnych 7 dni. Co więcej, pacjenci z wysokimi poziomami bio-ADM potrzebowali większych dawek leków wazopresyjnych w porównaniu z pacjentami z niskimi poziomami bio-ADM. Ponadto wyższe poziomy bio-ADM były związane z bardziej agresywną resuscytacją objętościową (>5 l) w ciągu pierwszych 48 godzin. Dodatkowo, pacjenci z wyższymi stężeniami bio-ADM częściej wymagali terapii nerkozastępczej lub mieli dłuższy pobyt na oddziale intensywnej terapii zarówno w analizie regresji jedno-, jak i wieloczynnikowej. Podobnie pacjenci przyjęci na OIOM mieli znacząco wyższe poziomy bio-ADM (77 [42–133] pg/ml) niż pacjenci nie wymagający przyjęcia na OIOM (41 [28–61] pg/ml). Wraz ze wzrostem poziomów bio-ADM pacjenci mieli znacząco wyższe szanse na przyjęcie na OIOM, nawet po dostosowaniu do kilku zmiennych klinicznych, w tym wieku i miejsca zakażenia. Z drugiej strony, pacjenci z niskimi poziomami bio-ADM mieli większe prawdopodobieństwo mniej ciężkiego przebiegu choroby i wypisania ze SOR-u. Autorzy badania doszli do wniosku, że bio-ADM może być potencjalnie stosowana w warunkach klinicznych SOR-u do wczesnej stratyfikacji ryzyka u niewyselekcjonowanych pacjentów z sepsą [5].

Wyniki te zostały potwierdzone przez ustalenia Mebazza i in., którzy badali związek między bio-ADM a śmiertelnością 28-dniową w badaniu AdrenOSS-1. Potwierdzili oni silny związek między wyjściowymi poziomami bio-ADM a śmiertelnością krótkoterminową, a także wartością prognostyczną powtarzanych pomiarów bio-ADM podczas hospitalizacji na OIOM-ie. Ponadto wykazano również, że zmiany stężeń bio-ADM w ciągu pierwszych 48 godzin miały wartość predykcyjną dla śmiertelności 28-dniowej. Gdy w dniu 2. nastąpił spadek poziomów bio-ADM

do wartości prawidłowych (<70 pg/ml), śmiertelność 28-dniowa była niska, natomiast śmiertelność była wysoka, gdy poziomy bio-ADM wzrastały lub pozostawały podwyższone. Nawet pacjenci z początkowo wysokimi poziomami bio-ADM przy przyjęciu mieli korzystne rokowanie 28-dniowe, gdy ich poziomy bio-ADM spadły do wartości prawidłowych w ciągu 48 godzin. W rzeczywistości ich wskaźnik śmiertelności był podobny, ale co ciekawe, nieco niższy niż śmiertelność pacjentów, u których poziomy bio-ADM pozostawały stale niskie (odpowiednio 9,5% w porównaniu z 10,5%) [48]. W rzeczywistości, biorąc pod uwagę grupę pacjentów z wyjściowymi stężeniami bio-ADM powyżej 70 pg/ml, ich 28-dniowy wskaźnik przeżycia wynosił 55%. Gdy poziom bio-ADM w dniu 4 utrzymywał się powyżej 70 pg/ml, wskaźnik przeżycia wynosił 36%, natomiast gdy poziom bio-ADM spadł poniżej 70 pg/ml do dnia 4, wskaźnik przeżycia wynosił 100% [5].

U pacjentów z bio-ADM powyżej wartości granicznej (65 pg/ml) współczynnik ryzyka (HR) dla zgonu w ciągu 30 dni wynosił 2,14 ± 0,36 [6]. Wartość odcięcia 70 pg/ml podzieliła populację OIOM na osoby z wysokim i niskim poziomem bio-ADM. Czułość dla śmiertelności 30-dniowej przy zastosowaniu wartości odcięcia 70 pg/ml wyniosła 42% przy odpowiadającej swoistości 73% w populacji OIOM [3]. W kohorcie z sepsą próg bio-ADM wynoszący 70 pg/ml umożliwił rozróżnienie osób, które przeżyły, od osób, które nie przeżyły, z 60% czułością i 50% swoistością. Jednak zastosowanie w krzywej Kaplana-Meiera progu 108 pg/ml uzyskanego na podstawie indeksu Youdena dla kohorty z sepsą skutkowało lepszą swoistością (68%), aczkolwiek kosztem niższej czułości (48%) [5]. Przy podziale na grupy kwartalne 30-dniowy wskaźnik śmiertelności w każdej grupie wykazał stopniowy wzrost: 5,6% w 1. kwartale, 11,1% w 2. kwartale, 45,3% w 3. kwartale i 61,1% w 4. kwartale. Grupy kwartylowe bio-ADM mogły stratyfikować prawdopodobieństwo przeżycia, a współczynniki ryzyka (HR) były istotnie wyższe, gdy grupy bio-ADM Q3 i Q4 porównano z grupami Q1 i Q2 (HR = 8,7 w 3. kwartale w porównaniu z Q1; HR = 11,9 w 4. kwartale w porównaniu z Q1). Oprócz wszystkich pacjentów, to istotne odkrycie zaobserwowano również u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym (P <0,0001; P <0,0001; P =0,0006) [10].

Przydatność prognostyczna bio-ADM w przewidywaniu krótko- i/lub długoterminowego ryzyka śmiertelności stanowiła punkt końcowy kilku badań. Caironi i in. wykazali, że wyjściowe poziomy bio-ADM były niezależnie związane z 90-dniową śmiertelnością w kohorcie 956 pacjentów OIOM z sepsą lub wstrząsem septycznym. Zaobserwowali, że stopniowemu wzrostowi wyjściowych stężeń bio-ADM towarzyszył stopniowy wzrost śmiertelności. W rzeczywistości odnotowali 1,9-krotny wzrost śmiertelności z dolnego do górnego tercyla wyjściowych stężeń bio-ADM.

Ponadto autorzy wykazali, że zmiany stężeń bio-ADM w czasie w ciągu pierwszych 7 dni były silnym i niezależnym predyktorem późniejszej śmiertelności po 90 dniach [5]. Analizę 90-dniowej śmiertelności w zależności od ewolucji poziomów bio-ADM od dnia 1 do dnia 7 przeprowadzono przy użyciu krzywej przeżycia Kaplana-Meiera, stratyfikując dane według mediany stężenia bio-ADM w dniu 1. (110 pg/ml). Pacjenci ze stężeniami bio-ADM zmniejszającymi się z wartości powyżej mediany w dniu 1. do wartości poniżej mediany w dniu 7. wykazali 90-dniowy wskaźnik śmiertelności zbliżony do tych pacjentów, u których bio-ADM pozostawała poniżej mediany w obu punktach czasowych (33,3 w porównaniu z 26,7%). Natomiast wyniki były znacznie gorsze i porównywalne zarówno u pacjentów ze wzrastającymi w czasie stężeniami bio-ADM (66,7%), jak i u pacjentów z wyższymi poziomami bio-ADM w obu punktach czasowych (64,6%) [28]. W przypadku śmiertelności 90-dniowej skorygowana regresja logistyczna wykazała iloraz szans (OR) wynoszący 8,21 w grupie z wysokim stężeniem bio-ADM ($p < 0,001$) i iloraz szans (OR) wynoszący 4,87 ($p = 0,008$) w przypadku śmiertelności 180-dniowej. Wiek istotnie wpływał na śmiertelność, ale iloraz szans (OR) wynosił tylko 1,03 ($p = 0,012$) w przypadku śmiertelności 90-dniowej i 1,04 ($p < 0,001$) w przypadku śmiertelności 180-dniowej [8].

4. Adrecizumab

Adrecizumab ADZ (HAM8101) jest to humanizowane, monoklonalne, nieneutralizujące, przeciwciało anty-Adrenomedulinowe o pełnej długości (zbudowane z dwóch łańcuchów lekkich i dwóch cienkich) IgG1 κ o masie cząsteczkowej 160 kDa [4,12]. Produkt ten jest dziełem niemieckiej firmy biofarmaceutyczna AdrenoMed AG. Obecnie otrzymał on nową międzynarodową nazwę ustandaryzowaną (INN) Enibarcimab, aby ujednolicić nazewnictwo na całym świecie. Jednak w niniejszej pracy stosowana będzie nazwa Adrecizumab [29].

Do produkcji tych przeciwciał zostały wykorzystane myszy BLAB/c immunizowane koniugatem peptyd-BSA powstałym przez sprzężenie peptydu ludzkiej Adrenomeduliny z albuminą surowicy bydlęcej (BSA) aktywowaną maleimidem. Koniugat ten był podawany odpowiednio w dniach 0. i 14. zemulgowany w kompletnym adiuwancie Freunda, w dniach 21. i 28. w niekompletnym adiuwancie Freunda oraz trzy dni przed fuzją w soli fizjologicznej. Fuzja ta polegała na połączeniu splenocytu od immunizowanych myszy i komórki linii komórkowej szpiczaka SP2/0 z użyciem 50% glikolu polietylenowego. Doprowadziło to do powstania hybrydomu zdolnego do produkcji przeciwciał i nieskończonego poddziału. Po przemyciu komórki

wysiano na 96-dołkowe płytki do hodowli komórkowej w podłożu hipoksantyny-aminopteryny-tymidyny (HAT). Po 2 tygodniach podłoże HAT zastąpiono podłożem HT na trzy pasaże, a następnie przywrócono do normalnego podłoża hodowlanego. Supernatanty z hodowli komórkowych trzy tygodnie po fuzji poddano wstępnemu badaniu przesiewowemu pod kątem obecności przeciwciał IgG swoistych dla antygenu. Pozytywne mikrokultury przeniesiono na płytki 24-dołkowe w celu namnożenia. Po ponownym badaniu wybrane hodowle sklonowano i ponownie klonowano techniką rozcieńczeń granicznych, a następnie określono izotypy. Powstałe w ten sposób przeciwciała monoklonalne oczyszczono standardowymi metodami, wykorzystując chromatografię białkową A [30].

Adrecizumab jest produktem powstałym po obróbce jednego z wielu przeciwciał monoklonalnych powstałych w tym procesie. Przeciwciało to NT-H charakteryzuje się wysokim powinowactwem oraz jest skierowane przeciwko N-końcowi ADM a konkretnie jego immunogen znajduje się w pozycji aminokwasowa 1-21 w adrenomedulinie [30]. W późniejszej obróbce przeciwciało to zostało poddane humanizacji polegającej na modyfikacji genetycznej w taki sposób, aby jak najbardziej przypominało naturalne przeciwciało ludzkie (rusztowanie stanowi większość struktury przeciwciała), zachowując jednocześnie zdolność do wiązania konkretnego celu (z mysiego przeciwciała zachowane zostały regiony determinujące dopasowanie – CDRs, które bezpośrednio rozpoznają i wiążą się z celem) [31]. Tak powstały zhumanizowany gen służy do produkcji adrecizumabu z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego w warunkach dobrej praktyki produkcyjnej [4].

Wbrew temu, co często intuicyjnie zakładamy, nie wszystkie przeciwciała całkowicie hamują aktywność swoich celów. Zakres hamowania sygnalizacji może się znacznie różnić w zależności od epitopu, z którym wiążą się przeciwciała. W przeciwieństwie do przeciwciał anty-ADM wiążących się z C-końcem, które w 100% hamują sygnalizację ADM, przeciwciała skierowane przeciwko N-końcowi ADM, w tym humanizowane przeciwciało monoklonalne adrecizumab, zaledwie o około 25% hamują aktywność ADM. Pomimo ich wysokiego powinowactwa, nawet gdy są stosowane w znacznym nadmiarze molowym w stosunku do ADM, nie dochodzi do dezaktywizacji ADM. Fakt ten sprawia, iż przeciwciało to jest uznawane za nieneutralizujące w stosunku do ADM [30,32,33]. Analizy farmakokinetyczne wykazały dodatkowo, że stężenie ADZ w osoczu wzrastała proporcjonalnie do zwiększania dawki, a maksymalne stężenie (Cmax) uzyskano bezpośrednio po zakończeniu infuzji. Autorzy pierwszego badania bezpieczeństwa i tolerancji zaobserwowali niską wartość wskaźniku klirensu (~2 ml/h/kg), co wskazuje na powolną eliminację ADZ z krążenia, związaną z małą objętością dystrybucji (~100 ml/kg) [4,18], typową dla

monoklonalnych przeciwciał IgG o dużej masie cząsteczkowej [34]. Ponadto ADZ charakteryzuje się długim okresem półtrwania wynoszącym 14-15 dni [4,18].

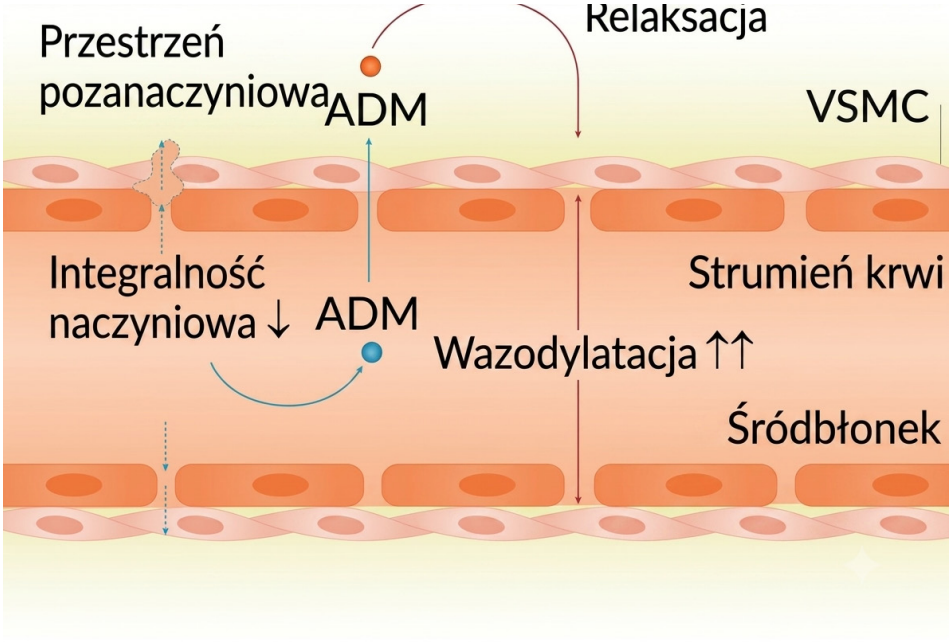
4.1. Działanie adrecizumabu

4.1.1. Wpływ na adrenomedulinę (ADM)

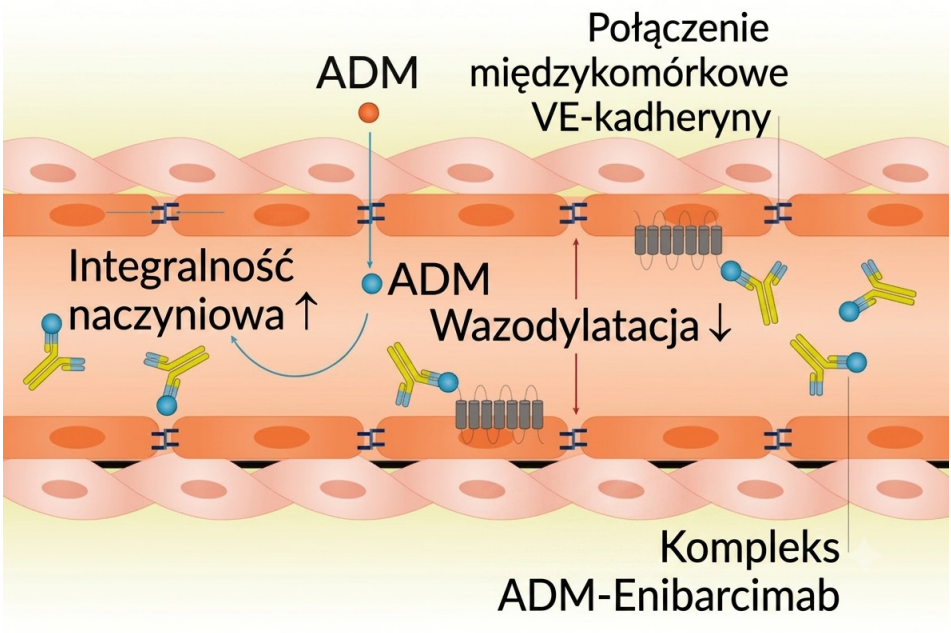
Jak już wspomniano wyżej analiza farmakologiczna wykazała, że po podaniu do krążenia ogólnego ADZ następuje w ciągu kilku minut od infuzji szybki i zależny od dawki wzrost całkowitego stężenia ADM w osoczu. Jednakże stężenie MR-proADM, nieaktywnego peptydu pochodzącego z tego samego prekursora co ADM, nie wzrosło, co sugeruje, że wzrost stężenia ADM nie jest związany ze zwiększoną syntezą prekursora ADM de novo [4]. Wzrost ten jest spowodowany działaniem przeciwciała za pomocą dwóch mechanizmów.

Po pierwsze, dystrybucja ADM jest przesunięta w kierunku krwi na drodze hamowania dyfuzji adrenomeduliny do przestrzeni śródmiąższowej oraz poprzez relokację bio-ADM z przestrzeni śródmiąższowej do krwiobiegu [4,18,35]. Wynika to z faktu, że ADM jest wystarczająco mała, aby mógł normalnie swobodnie dyfundować przez barierę śródbłonkową (rycina 4.), podczas gdy kompleksy ADM-ADZ nie mogą (rycina 5.), ponieważ adrecizumab jest dużym przeciwciałem IgG o dużej masie cząsteczkowej i małej objętości dystrybucji, co wskazuje, że pozostaje on ograniczony do przedziału krwi [18,35]. Ponadto nadmiar przeciwciał o wysokim powinowactwie pozostających w krążeniu spowoduje wypłukanie ADM z tkanki śródmiąższowej [18,33].

Po drugie wiązanie ADM z nieneutralizującym przeciwciałem adrecizumabem wydłuża jego T½λ (okres pół trwania) do powyżej 15 dni, odzwierciedlając tym samym okres półtrwania AZD. Jest to związane z jego wpływem na proteolityczny rozpad krążącego ADM. Adrenomedulina normalnie podlega degradacji proteolitycznej przez proteazy ukierunkowane w jej części N-końcowej, która jest teraz związany z adrecizumabem, a tym samym wydłuża jego okres półtrwania i biodostępność [18,30,35].



Rycina 4. Działanie ADM na śródbłonek naczyniowy i mięśni gładkich naczyń krwionośnych [29]



Rycina 5. Działanie kompleksu ADM- Adrecizumab na śródbłonek naczyniowy i mięśni gładkich naczyń krwionośnych [29]

4.1.2. Wpływ na organizm

Za biologiczne skutki podania adrecizumabu do krążenia ogólnego uważa się następstwa wzrostu stężenia ADM (w kompleksie z adrecizumabem) w krążeniu. Stymuluje to korzystne efekty ADM, takie jak utrzymanie bariery śródbłonkowej, zapobieganie zespołowi przecieku włośniczkowego, a także zmniejszanie śródmiąższowych efektów wazodylatacyjnych wytwarzanych w sepsie [4,12,33,36]. Podczas gdy zmniejszone stężenia ADM w tkance śródmiąższowej zmniejszają działanie na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych i nie powodują rozszerzenia naczyń krwionośnych [18,33].

U pacjentów z wstrząsem septycznym hemodynamika, zwłaszcza ciśnienie krwi, jest zwykle przywracana przez ciągłe podawanie leków wazopresyjnych, takich jak katecholaminy, wazopresyna lub angiotensyna. Do dodatkowych funkcji zaobserwowanych w badaniach przedklinicznych zaliczamy przywrócenie ciśnienia krwi i poprawę rzutu serca po jednorazowym podaniu adrecizumabu na poziomach podobnych do ciągłego podawania noradrenaliny. To nowe podejście może być bezpieczniejsze, ponieważ unika długotrwałego podawania leków wazopresyjnych, co może wiązać się ze szkodliwym wpływem na wynik [36].

4.2. Badania kliniczne pierwszej fazy

Badania fazy Ia (NCT02991508) i Ib (NCT03083171) były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, kontrolowanymi placebo badaniami klinicznymi fazy 1, w których wzięło udział łącznie 48 zdrowych ochotników płci męskiej. W obu badaniach Ia i Ib, 24 kwalifikujących się pacjentów przydzielono do jednej z trzech grup dawek (0,5, 2 i 8 mg/kg masy ciała). Każda grupa dawkowania została losowo przydzielona do otrzymywania ADZ lub placebo (n = 6 w każdej grupie). Pierwsze badanie fazy Ia na ludziach zostało zaprojektowane w celu oceny pojedynczych, zwiększanych dożylnych dawek ADZ, a badanie fazy Ib zostało przeprowadzone w celu oceny pojedynczej, zwiększanej dożylnej dawki ADZ z endotoksemią. Pacjenci otrzymali bolus (1 ng/kg) lipopolisacharydu pochodzącego z E. coli (endotoksyny) w celu wywołania efektu zapalenia ogólnoustrojowego [4].

Głównymi punktami końcowymi badań Ia/Ib były bezpieczeństwo i tolerancja. Częste oceny bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzano od dnia podania leku badanego w badaniach klinicznych aż do wypisu ze szpitala oraz w 90-dniowym okresie obserwacji. Parametry bezpieczeństwa obejmowały ciśnienie krwi, częstość akcji

serca, saturację, temperaturę obwodową, 12-odprowadzeniowe EKG oraz rutynowe badania laboratoryjne hematologiczne i biochemiczne [4,18].

Podanie adrecizumabu nie miało wpływu na częstość akcji serca, średnie ciśnienie tętnicze, saturację tlenem obwodową ani temperaturę (wszystkie $P > 0,05$) i nie było też istotnych różnic między grupami w rutynowych laboratoryjnych pomiarach bezpieczeństwa hematologicznego i biochemicznego. Ponadto nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w EKG, tolerancji miejscowej w miejscu infuzji ani klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych. W pierwszym badaniu z udziałem ludzi zmierzono również stężenia reniny, dopaminy, noradrenaliny, adrenaliny i endoteliny-1 w osoczu, ponieważ teoretycznie mogłyby one przeciwdziałać potencjalnym efektom rozszerzającym naczynia krwionośne wynikającym ze zwiększonego poziomu ADM. Stężenia żadnego z tych endogennych hormonów w osoczu nie były istotnie zależne od adrecizumabu, ponieważ różnice między grupami były jedynie subtelne i niezależne od dawki [18].

Podanie pojedynczej dawki adrecizumabu było dobrze tolerowane przez wszystkich uczestników we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach i nie budziło żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Wszystkie zgłoszone działania niepożądane (AE) były przemijające, z wyjątkiem jednego (przypadkowo nowo wykrytej cukrzycy typu 1, wymagającej kontynuacji leczenia insuliną). Łącznie 37 przemijających zdarzeń niepożądanych zgłoszono w ciągu 90-dniowego okresu badania. Trzydzieści cztery zdarzenia niepożądane uznano za łagodne, natomiast trzy za umiarkowane (te trzy uznano za „niezwiązane" z lekiem badanym) i wymagające leczenia: jeden przypadek choroby przenoszonej drogą płciową (zakażenie Chlamydia), jedno zwichnięcie barku i jeden pacjent z nawracającymi krwawieniami z nosa. Piętnaście zdarzeń niepożądanych (41%) zostało uznanych przez badaczy nieuczestniczących w badaniu za „niezwiązane" z lekiem badanym, natomiast pozostałe za „możliwie" związane (59%). W grupie placebo zaobserwowano dwanaście zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupach otrzymujących dawki adrecizumabu 0,5, 2 i 8 mg/kg odpowiednio sześć, jedenaście i osiem zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zapalenie nosa, gardła i bóle głowy, przy czym te ostatnie występowały głównie w grupie placebo [18].

4.3. Badania kliniczne drugiej fazy

Badanie kliniczne fazy II AdrenOSS-2 (NCT03085758) to pierwsze randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, międzynarodowe i wielośrodkowe badanie ukierunkowane na biomarkery w leczeniu sepsy. Badanie to

analizowało bezpieczeństwo, tolerancję, skuteczność i farmakokinetykę adrecizumabu u pacjentów z wczesnym wstrząsem septycznym i podwyższonym poziomem bio-ADM (>70 pg/ml), wskazującą na patofizjologię wstrząsu septycznego związaną z uszkodzeniem śródbłonka [37]. Łącznie w badaniu wzięło udział 301 pacjentów w około 30 szpitalach z oddziałami intensywnej terapii medycznej, chirurgicznej i/lub mieszanej w Belgii, Francji, Niemczech i Holandii. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:2 (n=72:77:152) do grupy otrzymującej leczenie aktywne (2 i 4 mg/kg ADZ) lub placebo [4,38].

Pacjenci (≥ 18 lat) we wczesnej fazie wstrząsu septycznego, którzy spełniali kryteria włączenia i żadne z kryteriów wyłączenia, zostali włączeni do badania. Głównymi kryteriami włączenia były podwyższone wartości bio-ADM (> 70 pg/ml) we wczesnej fazie wstrząsu septycznego, zdefiniowane jako rozpoczęcie terapii wazopresyjnej na mniej niż 12 godzin przed włączeniem [38].

4.3.1. Skuteczność i związana z stężeniem bio-ADM

W przypadku śmiertelności krótkoterminowej w ciągu pierwszych 14 dni zmarło 32 (21,3%) pacjentów w grupie placebo i 25 (16,8%) w grupie skojarzonej z adrecizumabem. Natomiast od 15. do 28. dnia zarówno w grupie placebo, jak i w grupie skojarzonej z adrecizumabem, zmarło kolejnych 10 pacjentów (odpowiednio 6,6% i 6,7%) a więc śmiertelność w ciągu 28 dni wyniosła 27,7% i 23,9% odpowiednio w grupie placebo i grupie adrecizumabu skojarzonego, przy niekorygowanym HR wynoszącym 0,84 ;(p = 0,44) [38].

Pośród różnych drugorzędnych punktów końcowych, wynik delta SOFA (dostępny tylko dla n = 280 z powodu braków danych) był bardziej wyraźny w grupie skojarzonej adrecizumabu w porównaniu z placebo (średnia (SD) 4,05 (2,41) w porównaniu z 3,29 (2,56); różnica delta wynosiła 0,76; (p = 0,007). Różnica w zmianie SOFA między adrecizumabem skojarzonym a placebo (dostępna tylko dla maksymalnie n = 239 pacjentów z powodu braków) wynosiła 1,0 punktu [38].

4.3.2. Bezpieczeństwo

W kwestiach bezpieczeństwa wyniki pierwotnej analizy bezpieczeństwa związanego z leczeniem była podobna we wszystkich trzech badanych grupach. Łącznie 284 z 301 (97,3%) pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem (*ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE*). Ogółem 105 z 149 pacjentów zgłosiło TEAE stopnia 3 lub wyższego (70,5%) w połączonej

grupie adrecizumabu (2 i 4 mg/kg) i 108 z 152 (71,1%) pacjentów w grupie placebo. Łącznie 25 pacjentów (8,3%) zgłosiło TEAE związane z podawaniem leku: 12 (8,3%) w połączonej grupie adrecizumabu i 13 (8,6%) w grupie placebo. U jednego pacjenta przydzielonego losowo do grupy 4 mg/kg adrecizumabu, wlew został przedwcześnie przerwany z powodu nieprawidłowości repolaryzacji serca, zaobserwowanej podczas elektrokardiografii. Przeżycie pacjentów w 90. dniu w połączonej grupie adrecizumabu i placebo było podobne [38].

W odniesieniu do bezpieczeństwa nie zaobserwowano żadnego widocznego wpływu dawkowania: w grupie adrecizumabu 2 mg/kg u 51/72 (70,8%) pacjentów i w grupie adrecizumabu 4 mg/kg u 54/77 (70,1%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. stopnia lub wyższego. Działania niepożądane o nasileniu związanym z podawaniem leku zgłoszono u 6 (8,3%) pacjentów w grupie adrecizumabu 2 mg/kg i u 6 (7,8%) pacjentów w grupie adrecizumabu 4 mg/kg [38].

Adrecizumab w obu badanych dawkach osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy, ponieważ był dobrze tolerowany i wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa, a częstość występowania wszystkich rejestrowanych parametrów bezpieczeństwa była podobna w grupie adrecizumabu i placebo. Na podstawie obecnych wyników, dalsze etapy kliniczne będą wykorzystywać 4 mg/kg adrecizumabu [38].

W kwestii ryzyka przedawkowania obecnie nie ma dostępnego antidotum specyficznego dla adrecizumabu. Przedawkowanie definiuje się jako dawkę wyższą niż dawka zalecana w leczeniu. Jeśli jednak przypadkowo pobrano by maksymalną objętość z dwóch fiolek adrecizumabu, nie przekroczyłoby to maksymalnej dawki testowej w badaniach fazy 1. u zdrowych ochotników, wynoszącej 8 mg/kg adrecizumabu i nie budzącej żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa [39].

4.3.3. Skuteczność związana z stężeniem cDPP3

Aktualne dowody sugerują, że na napięcie i przepuszczalność naczyń wpływają dwie bioaktywne cząsteczki. Pierwszą z nich jest adrenomedulina (ADM), która wzmacnia funkcję bariery śródbłonkowej. Kiedy ADM przenika przez śródbłonek naczyniowy i przemieszcza się do przestrzeni śródmiąższowej, indukuje relaksację komórek mięśni gładkich naczyń i obniża ciśnienie tętnicze. Drugą cząsteczką jest cytoplazmatyczna dipeptydylopeptydaza 3 (DPP3), która szybko hydrolizuje cząsteczki, takie jak angiopoetyna 1, utrzymujące integralność naczyń w przedziale wewnątrznaczyniowym [40].

Dipeptydylopeptydaza III (DPP3), jedyny członek i przedstawiciel rodziny metalopeptydaz M49, jest cynkozależną aminopeptydazą. Po raz pierwszy została

wyizolowana z przedniego płata przysadki mózgowej bydła w 1967 roku i była trzecim odkrytym członkiem rodziny, stąd nazwa DPP3 [4]. Sekwencyjnie hydrolizuje dipeptydy z N-końca oligopeptydów, od trzech do dziesięciu reszt aminokwasowych. Chociaż peptydaza ta jest zaangażowana w szereg zjawisk patofizjologicznych, jej dokładna funkcja pozostaje niejasna [41]. Najnowsze odkrycia wskazują na jego rolę nie tylko w metabolizmie białek, ale także w regulacji ciśnienia krwi, procesach zapalnych i regulacją bólu ze względu na swoją zdolność do hydrolizy i tym samym inaktywacji peptydów bioaktywnych, takich jak angiotensyny, enkefaliny i endorfiny [42,43]. Dla przykładu angiotensyna II jest endogennym wazopresorem, niezbędnym do utrzymania funkcji narządów, jej degradacja może prowadzić do dalszej dysfunkcji narządów i śmiertelności [37].

Krążąca dipeptydylopeptydaza 3 (cDPP3) jest wszechobecną, wewnątrzkomórkową peptydazą uczestniczącą w degradacji różnych mediatorów sercowo-naczyniowych i endorfinowych. W przypadku uszkodzenia komórki cDPP3 jest uwalniana do krwiobiegu, gdzie jego okres półtrwania cDPP3 wynosi około 70 minut [43,44]. Właściwości prognostyczne cDPP3 zostały już wykazane u pacjentów w stanie krytycznym cierpiących na wstrząs kardiogenny i oparzenia. Oprócz funkcji jako predykcyjnego biomarkera wyników klinicznych, w badaniach przedklinicznych wykazano ponadto, że cDPP3 wywiera ujemne działanie inotropowe, działając jako czynnik depresyjny serca [44].

We wspomnianym wyżej badaniu AdrenOSS-2, badaniem fazy II ukierunkowanym na biomarkery (NCT 02338843) dokonywano również pomiarów stężenia cDPP3 w krwi z antykoagulacją kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA). Krew odwirowano po czym osocze przechowywano w temperaturze –80°C do momentu analizy w trybie ślepej próby z użyciem immunoanalizy luminescencyjnej cDPP3. Wysokie poziomy cDPP3 zostały zdefiniowane jako ≥ 50 ng/ml, zaś ten punkt odcięcia oznacza stężenie znacznie powyżej mediany badania ITT AdrenOSS-2, ale jednocześnie nie wyklucza znacznej podgrupy pacjentów [45].

Łącznie 49 pacjentów (16%) miało poziomy cDPP3 powyżej określonego punktu odcięcia >50 ng/ml. Wskaźnik śmiertelności 28-dniowy wśród pacjentów z poziomem cDPP3 >50 ng/ml wynosił 51,0% (wszystkie grupy leczone, n = 49) w porównaniu do 20,5% w grupie z niskim poziomem cDPP3 (n = 249). Podgrupy tych pacjentów podzielone według tego poziomu odcięcia (cDPP3 >50 ng/ml) wykazywały istotne różnice w ciężkości sepsy na początku badania. Do różnic tych należały: wyższa punktacja w skali SOFA, większa podaż płynów, wyższe zapotrzebowanie na noradrenalinę oraz wyższe stężenia IL-6, PCT i mleczanów u pacjentów, u których na początku badania poziom cDPP3 przekraczał 50 ng/ml [45].

W pierwotnej analizie z zamiarem leczenia (ITT) (n = 301) współczynnik ryzyka (HR) dla śmiertelności w ciągu 28 dni związanej z leczeniem adrecizumabem wynosił 0,84 (95% CI 0,53–1,31; p = 0,439). Odpowiednia częstość występowania śmiertelności w ciągu 28 dni wynosiła 23% w porównaniu z 28%, p = 0,410 odpowiednio dla grupy adrecizumabu i placebo. Istotną interakcję między stężeniem cDPP3 a skutecznością terapeutyczną adrecizumabu zilustrowano po raz pierwszy, stosując poziom cDPP3 wynoszący 50 ng/ml jako punkt odcięcia. U pacjentów z poziomami cDPP3 <50 ng/ml (n = 249) współczynnik ryzyka (HR) dla śmiertelności związanej z adrecizumabem miał tendencję do poprawy do 0,61 (95% CI 0,34–1,08; p = 0,085). Odpowiednia częstość występowania śmiertelności w ciągu 28 dni wyniosła 16% w grupie adrecizumabu w porównaniu do 25% w grupie placebo, różnica p = 0,080 [45].

Zmiana w stosunku do wyjściowego wyniku SOFA 24 godziny po rozpoczęciu leczenia (wynik Δ-SOFA) w oparciu o różne stratyfikacje podgrup została zbadana jako eksploracyjny wynik drugorzędny. W populacji ITT wynik Δ-SOFA był korzystniejszy w grupie adrecizumabu, wzrastającym o 0,01 punktu (95% CI –0,56; 0,58) w porównaniu z dalszym wzrostem o 1,02 punktu (95% CI 0,35; 1,68) w grupie placebo, p = 0,045 dla różnicy. Po wykluczeniu pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem cDPP3 (>50 ng/ml), różnice w wynikach Δ-SOFA stały się bardziej wyraźne i przedstawiały się jako spadek o 0,55 punktu (95% CI -1,07; -0,03) w porównaniu ze wzrostem o 0,81 punktu (95% CI 0,12; 1,50) w grupie placebo, p = 0,007 dla różnicy [45].

4.4. Przyszłość adrecizumabu

W planach na przyszłość AdrenoMed przygotowuje potwierdzające badanie kliniczne fazy IIb/III (BOOST), mające na celu potwierdzenie zmniejszenia śmiertelności z powodu wstrząsu septycznego w wyniku leczenia enibarcimabem z wykorzystaniem podejścia medycyny precyzyjnej. W oparciu o wyniki, w badaniu tym wysokie stężenie bio-ADM będzie kryterium włączenia, natomiast wysokie stężenie cDPP3 posłuży jako kryterium wykluczenia. Dr Stephan Witte, dyrektor ds. marketingu w AdrenoMed, powiedział: „Jesteśmy przekonani, że zastosowanie enibarcimabu w połączeniu z dwoma biomarkerami, adrenomedulliną (bio-ADM) i krążącą dipeptydylopeptydazą 3 (cDPP3), ma szansę stać się pierwszym skutecznym, ukierunkowanym leczeniem wstrząsu septycznego" [29,46].

Dodatkowa w kwestii szybkiego rozwoju 10 kwietnia 2024 roku w Hennigsdorf/Berlin (Niemcy) AdrenoMed AG, firma zajmująca się integralnością naczyń,

ogłosiła, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała status Fast Track wiodącemu produktowi kandydackiemu, enibarcimabowi, czyli pierwszemu w swojej klasie nieneutralizującemu przeciwciału monoklonalnemu, przeznaczonemu do leczenia wstrząsu septycznego. Fast Track to proces opracowany przez FDA w celu ułatwienia rozwoju obiecujących leków na poważne schorzenia zaspokajających niezaspokojone potrzeby medyczne oraz przyspieszenia procesu przeglądu przez organ regulacyjny decydujący o szybszym udostępnieniu pacjentom ważnych nowych leków [46].

5. Podsumowanie

Podsumowując, rozszerzenie naczyń krwionośnych i utrzymanie integralności naczyń to dwie najważniejsze funkcje ADM. Co ważne, efekty ADM zależą od jego lokalizacji. ADM występuje zarówno wewnątrznaczyniowo, jak i śródmiąższowo. Uważa się, że wewnątrznaczyniowa ADM poprawia integralność naczyń i zmniejsza przepuszczalność naczyń poprzez wpływ na komórki śródbłonka. Jest też dowiedzione, że śródmiąższowy ADM powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, działając na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych w mechanizmie niezależnym jak i zależnym od śródbłonka [14].

Wartości MR-proADM i bio-ADM są wskaźnikami bezpośrednio proporcjonalnymi do ciężkości uszkodzenia narządowego i rokowań, zarówno u pacjentów z zakażeniem miejscowym, jak i u pacjentów z sepsą i/lub wstrząsem septycznym [9]. MR-proADM i bio-ADM są markerami sepsy, które odzwierciedlają poziom stresu oksydacyjnego, a tym samym ciężkość choroby oraz mogą służyć do oceny stopnia uszkodzenia narządowego i rokowania [25].

Badanie AdrenOSS-2 wykazało istotną i wyraźną interakcję między poziomami cDPP3 a skutecznością terapeutyczną adrecizumabu. To badanie jako pierwsze dostarczyło sugestię, że bio-ADM i DPP3 mogą reprezentować dwie odrębne i częściowo niezależne mechanizmy patofizjologiczne zaangażowane w rozwój dysfunkcji narządów podczas sepsy. Innymi słowy, zwiększone stężenie bio-ADM może być wykorzystane do identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z terapii adrecizumabem, podczas gdy zwiększone stężenie cDPP3 może być wykorzystane do identyfikacji pacjentów, którzy mogą mieć mniejsze szanse na odniesienie korzyści. Jest tak, gdyż cDPP3 wpływa na inny proces patofizjologicznym, który hipotetycznie nie jest pod wpływem terapii adrecizumabem [45]. Co ciekawe, w badaniu obserwacyjnym u pacjentów z wstrząsem septycznym opisano, że pacjenci z wysokim poziomem zarówno cDPP3, jak i bio-ADM mieli znacznie zwiększoną

śmiertelność 28-dniową w porównaniu z pacjentami z wysokim poziomem tylko jednego z nich [42].

Referencje

[1] Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and Adrenomedullin-Targeted Therapy As Treatment Strategies Relevant for Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:292. Published 2018 Feb 19. doi:10.3389/fimmu.2018.00292

[2] AMA Lundberg OHM, Rosenqvist M, Bronton K, Schulte J, Friberg H, Melander O. Bioactive adrenomedullin in sepsis patients in the emergency department is associated with mortality, organ failure and admission to intensive care. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267497. Published 2022 Apr 28. doi:10.1371/journal.pone.0267497

[3] Lundberg OHM, Lengquist M, Spångfors M, et al. Circulating bioactive adrenomedullin as a marker of sepsis, septic shock and critical illness. *Crit Care*. 2020;24(1):636. Published 2020 Nov 4. doi:10.1186/s13054-020-03351-1

[4] Deniau B, Takagi K, Asakage A, Mebazaa A. Adrecizumab: an investigational agent for the biomarker-guided treatment of sepsis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(2):95-102. doi:10.1080/13543784.2021.1857365

[5] Ventoulis I, Verras C, Matsiras D, et al. Bio-Adrenomedullin and Dipeptidyl Peptidase 3 as Novel Sepsis Biomarkers in the Emergency Department and the Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(6):1059. Published 2025 Jun 9. doi:10.3390/medicina61061059

[6] Casalboni S, Valli G, Terlizzi F, et al. 30 Days Mortality Prognostic Value of POCT Bio-Adrenomedullin and Proenkephalin in Patients with Sepsis in the Emergency Department. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1786. Published 2022 Dec 4. doi:10.3390/medicina58121786

[7] Tavris BS, Morath C, Rupp C, et al. Complementary role of transcriptomic endotyping and protein-based biomarkers for risk stratification in sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2025;29(1):136. Published 2025 Mar 26. doi:10.1186/s13054-025-05361-3

[8] Neumann C, Leitner M, Bloos F, et al. Clinical value of circulating bioactive adrenomedullin for prediction of outcome and hydrocortisone response in sepsis patients-a post-hoc analysis of the HYPRESS trial. *Infection*. 2025;53(6):2383-2395. doi:10.1007/s15010-025-02569-x

[9] Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, Rello J. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for Sepsis and Septic Shock: Narrative Review. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(3):110. Published 2018 Sep 3. doi:10.3390/healthcare6030110

[10] Kim H, Hur M, Struck J, Bergmann A, Di Somma S. Circulating Biologically Active Adrenomedullin Predicts Organ Failure and Mortality in Sepsis. Ann Lab Med. 2019;39(5):454-463. doi:10.3343/alm.2019.39.5.454

[11] Lee GH, Kim H, Moon HW, Yun YM, Lee S, Hur M. Multi-Marker Approach in Sepsis: A Clinical Role Beyond SOFA Score. *Medicina (Kaunas)*. 2026;62(1):201. Published 2026 Jan 18. doi:10.3390/medicina62010201

[12] Nair A. Significance of adrenomedullin and the role of adrecizumab in sepsis. *Saudi J Anaesth*. 2021;15(2):228-229. doi:10.4103/sja.sja_1198_20

[13] Bálint L, Nelson-Maney NP, Tian Y, Serafin SD, Caron KM. Clinical Potential of Adrenomedullin Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2023;132(9):1185-1202. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321673

[14] Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):163-171. doi:10.1002/ejhf.1366

[15] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192(2):553-560. doi:10.1006/bbrc.1993.1451

[16] Hartopo AB, Achyar AC, Bagaswoto HP, et al. The ADESTE trial: A phase 2 study of enibarcimab, a monoclonal antibody targeting adrenomedullin, in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):1848-1860. doi:10.1002/ehf2.15191

[17] Ma F, Chen G, Rodriguez EL, Klein JD, Sands JM, Wang Y. Adrenomedullin Inhibits Osmotic Water Permeability in Rat Inner Medullary Collecting Ducts. *Cells*. 2020;9(12):2533. Published 2020 Nov 24. doi:10.3390/cells9122533

[18] Geven C, van Lier D, Blet A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of the adrenomedullin antibody adrecizumab in a first-in-human study and during experimental human endotoxaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):2129-2141. doi:10.1111/bcp.13655

[19] Mehmood M. Adrenomedullin: A Double-edged Sword in Septic Shock and Heart Failure Therapeutics?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1164-1165. doi:10.1164/rccm.201912-2412LE

[20] Nicholls MG. Hemodynamic and hormonal actions of adrenomedullin. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(8):1247-1253. doi:10.1590/s0100-879x2004000800016

[21] Cander B, Visneci EF, Karaoglan O, Cakmak F, Tuncar A, Taslidere B. Diagnostic and prognostic value of MR-pro ADM, procalcitonin, and copeptin in sepsis. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230865. Published 2023 Dec 31. doi:10.1515/med-2023-0865

[22] Domizi R, Damiani E, Scorcella C, et al. Mid-Regional Proadrenomedullin (MR-proADM) and Microcirculation in Monitoring Organ Dysfunction of Critical Care Patients With Infection: A Prospective Observational Pilot Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680244. Published 2021 Nov 30. doi:10.3389/fmed.2021.680244

[23] Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S, et al. Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):920. Published 2021 Sep 1. doi:10.3390/medicina57090920

[24] Liang J, Cai Y, Shao Y. Comparison of presepsin and Mid-regional pro-adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):288. Published 2023 May 5. doi:10.1186/s12879-023-08262-4

[25] Spoto S, Basili S, Cangemi R, et al. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Can Predict Organ Failure and Prognosis in Sepsis?. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17429. Published 2023 Dec 13. doi:10.3390/ijms242417429

[26] Valeriani E, Falletta A, Pastori D, et al. Midregional-proAdrenomedullin as a prognostic tool in sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(9):e14225. doi:10.1111/eci.14225

[27] Andrés C, Andaluz-Ojeda D, Cicuendez R, et al. MR- proADM to detect specific types of organ failure in infection. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(6):e13246. doi:10.1111/eci.13246

[28] Caironi P, Latini R, Struck J, et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis. *Chest*. 2017;152(2):312-320. doi:10.1016/j.chest.2017.03.035

[29] https://adrenomed.com/#company

[30] Struck J, Hein F, Karasch S, Bergmann A. Epitope specificity of anti-Adrenomedullin antibodies determines efficacy of mortality reduction in a cecal ligation and puncture mouse model. *Intensive Care Med Exp*. 2013;1(1):22. doi:10.1186/2197-425X-1-3

[31] Sun Z, Gu M, Yang Z, et al. Application of humanized mice in the safety experiments of antibody drugs. *Animal Model Exp Med*. 2025;8(6):1023-1032. doi:10.1002/ame2.12562

[32] Geven C, Kox M, Blet A, et al. Preclinical safety evaluation of the adrenomedullin-binding antibody Adrecizumab in rodents, dogs and non-human primates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;369:1-16. doi:10.1016/j.taap.2019.02.014

[33] Geven C, Pickkers P. The mechanism of action of the adrenomedullin-binding antibody adrecizumab. *Crit Care*. 2018;22(1):159. Published 2018 Jun 13. doi:10.1186/s13054-018-2074-1

[34] Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-588. doi:10.1002/psp4.12224

[35] Hartopo AB, Achyar AC, Bagaswoto HP, et al. The ADESTE trial: A phase 2 study of enibarcimab, a monoclonal antibody targeting adrenomedullin, in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):1848-1860. doi:10.1002/ehf2.15191

[36] Blet A, Deniau B, Geven C, et al. Adrecizumab, a non-neutralizing anti-adrenomedullin antibody, improves haemodynamics and attenuates myocardial oxidative stress in septic rats. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):25. Published 2019 May 15. doi:10.1186/s40635-019-0255-0

[37] Knothe C, Witte S, Bergmann A, et al. Enibarcimab for the treatment of septic shock in patients selected by a combination of the biomarkers bio-ADM and DPP3: A prespecified subgroup analysis of the AdrenOSS-2 trial. *J Crit Care*. 2025;88:155077. doi:10.1016/j.jcrc.2025.155077

[38] Laterre PF, Pickkers P, Marx G, et al. Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1284-1294. doi:10.1007/s00134-021-06537-5

[39] Geven C, Blet A, Kox M, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, multicentre, proof-of-concept and dose-finding phase II clinical trial to investigate the safety, tolerability and efficacy of adrecizumab in patients with septic shock and elevated adrenomedullin concentration (AdrenOSS-2). *BMJ Open*. 2019;9(2):e024475. Published 2019 Feb 19. doi:10.1136/bmjopen-2018-024475

[40] Arapis A, Panagiotopoulos D, Giamarellos-Bourboulis EJ. Recent advances of precision immunotherapy in sepsis. *Burns Trauma*. 2025;13:tkaf001. Published 2025 Jan 13. doi:10.1093/burnst/tkaf001

[41] Prajapati SC, Chauhan SS. Dipeptidyl peptidase III: a multifaceted oligopeptide N-end cutter. *FEBS J*. 2011;278(18):3256-3276. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08275.x

[42] van Lier D, Kox M, Pickkers P. Promotion of vascular integrity in sepsis through modulation of bioactive adrenomedullin and dipeptidyl peptidase 3. *J Intern Med*. 2021;289(6):792-806. doi:10.1111/joim.13220

[43] Rehfeld L, Funk E, Jha S, Macheroux P, Melander O, Bergmann A. Novel Methods for the Quantification of Dipeptidyl Peptidase 3 (DPP3) Concentration and Activity in Human Blood Samples. *J Appl Lab Med*. 2019;3(6):943-953. doi:10.1373/jalm.2018.027995

[44] Blet A, Deniau B, Santos K, et al. Monitoring circulating dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) predicts improvement of organ failure and survival in sepsis: a prospective observational multinational study. *Crit Care*. 2021;25(1):61. Published 2021 Feb 15. doi:10.1186/s13054-021-03471-2

[45] van Lier D, Picod A, Marx G, et al. Effects of enrichment strategies on outcome of adrecizumab treatment in septic shock: *Post-hoc* analyses of the phase II adrenomedullin and outcome in septic shock 2 trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1058235. Published 2022 Dec 1. doi:10.3389/fmed.2022.1058235

[46] https://adrenomed.com/2024-04-10-adrenomed-fda-fast-track-enibarcimab/

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY (SLE) – AKTUALNY STAN WIEDZY I NOWOCZESNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka, Piotr Sobków, Daria Kłaczka – Sobków

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

Abstrakt: Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to jedna z najczęstszych chorób układowych tkanki łącznej o złożonej patogenezie autoimmunologicznej. Nadprodukcja autoprzeciwciał prowadzi do powstawania kompleksów immunologicznych odkładających się w drobnych naczyniach, co wywołuje reakcję zapalną i w konsekwencji uszkodzenie narządów, najczęściej skóry, stawów, nerek oraz ośrodkowego układu nerwowego. Pomimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu, SLE nadal stanowi istotne wyzwanie kliniczne ze względu na heterogenny przebieg choroby oraz ryzyko powikłań narządowych. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego patogenezy, obrazu klinicznego oraz współczesnych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu SLE. Szczególną uwagę poświęcono roli limfocytów B oraz czynników regulujących ich aktywność, takich jak czynnik aktywujący limfocyty B - BAFF, który odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu autoreaktywnej odpowiedzi immunologicznej. Tradycyjne leczenie SLE obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych oraz leków przeciwmalarycznych, które pozwalają na kontrolę aktywności choroby i ograniczenie uszkodzeń narządowych. W ostatnich latach obserwuje się jednak dynamiczny rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie. Szczególne znaczenie mają nowoczesne leki biologiczne, takie jak belimumab – przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność BAFF – oraz anifrolumab, blokujący receptor interferonu typu I. Obiecujące wyniki uzyskuje się również w przypadku obinutuzumabu stosowanego u chorych z nefropatią toczniową. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą innowacyjne strategie terapeutyczne, w tym wykorzystanie terapii komórkowych, takich jak terapia CAR-T ukierunkowana

na limfocyty B. Postęp w rozumieniu złożonych mechanizmów immunologicznych SLE stwarza nowe możliwości terapeutyczne i przyczynia się do rozwoju bardziej skutecznych oraz spersonalizowanych metod leczenia tej złożonej choroby.

Słowa kluczowe: limfocyty B, SLE, terapie biologiczne, toczeń rumieniowaty układowy

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most common systemic connective tissue dissease with a complex autoimmune pathogenesis. The overproduction of autoantibodies leads to the formation of immune complexes that deposit in small blood vessels, triggering an inflammatory response and consequently causing damage to organs, most commonly the skin, joint, kidneys and the central nervous system. Despite significant advances in diagnosis and treatment, SLE remains a major clinical challenge due to the heterogenous course of the disease and the risk of organ complications. The aim of this chapter is to present the current state of knowledge regarding the pathogenesis, clinical manifestations and contemporary therapeutic strategies used in the treatment of SLE. Particular attention is given to the role of B lymphocytes and factors regulating their activity, such as B-cell activating factor (BAFF), which plays a key role in maintaining the autoreactive immune response. Traditional treatment of SLE includes the use of glucocorticosteroids, immunosupressive drugs and antimalarial agents, which allow for disease activity control and limitation of organ damage. In recent years, however, there has been a rapid development of targeted molecular therapies. Of particular importance are modern biological drugs such as belimumab – a monoclonal antibody inhibiting BAFF activity and anifrolumab, which blocks the type I interferon receptor. Promising results have also been observed with obinutuzumab in patients with lupus nephritis. In recent years, increasing interest has been directed toward innovative therapeutic strategies, including the use of cellular therapies such as CAR-T therapy targeting B lymphocytes. Progress in understanding the complex immunological mechanisms of SLE creates new therapeutic opportunities and contributes to the development of more effective and personalized treatment methods for this complex disease.

Keywords: ssystemic lupus erythematosus, SLE, B limphocytes, biological therapies

1. Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) to jedna z najczęstszych kolagenoz, czyli układowych chorób tkanki łącznej. Jest typową chorobą autoimmunologiczną, prowadzącą do uszkodzenia wielu narządów. Najczęściej zajęte przez proces chorobowy są skóra, nerki oraz stawy, a także błony surowicze, płuca, ośrodkowy układ nerwowy oraz układ krwiotwórczy. SLE cechuje zróżnicowany przebieg – od postaci łagodnych, po bardzo ciężkie zagrażające życiu [1]. Postawienie diagnozy tocznia rumieniowatego układowego nie jest proste - mnogość objawów, które mogą występować wspólnie lub mogą być rozłożone w czasie z powodu okresów zaostrzeń i remisji, mało specyficzne odchylenia

w badania laboratoryjnych oraz niespecyficzne wyniki badań histopatologicznych, sugerujących także inne choroby z autoagresji - stanowią poważne wyzwanie. Dlatego w celu ułatwienia procesu diagnostycznego opracowano kryteria klasyfikacyjne EULAR/ACR 2019, które stanowią aktualne i zoptymalizowane podejście kliniczne i diagnostyczne [2]. Kryteria opisują siedem domen klinicznych obejmujących: objawy ogólne, zmiany skórno-śluzówkowe, zmiany stawowe, objawy neurologiczne, zapalenie błon surowiczych, zmiany hematologiczne i zmiany nerkowe oraz trzy domeny immunologiczne (tab.1). Kryterium wstępnym jest stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, ang. *antinuclear antibodies*) w mianie ≥1:80 metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach HEp-2 (lub w teście równoważnym), a dodatkowo uzyskanie co najmniej 10 punktów za poszczególne objawy, w tym spełnienie minimum jednego kryterium klinicznego. Mimo znacznej swoistości i czułości, klasyfikacja EULAR/ACR 2019 stanowi jedynie narzędzie pomocnicze w procesie diagnostycznym, a postawienie diagnozy oraz podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia podejmuje lekarz prowadzący, w oparciu o stan kliniczny pacjenta [3].

2. Epidemiologia

W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zachorowań na SLE we wszystkich krajach. Jest to jednak najprawdopodobniej związane z postępem diagnostycznym oraz większym dostępem do rejestru danych międzynarodowych. Na rozwój tocznia rumieniowatego układowego większą podatność mają kobiety, szczególnie w wieku rozrodczym, między 16. a 55. rokiem życia. Początek rozwoju choroby w wieku dziecięcym oraz starszym jest możliwy, ale jest dużo rzadszy. Szacuje się, że częstość zachorowań u kobiet jest około 8 razy większa niż u mężczyzn.

Częstość występowania SLE w populacji ogólnej to około 20-100 na 100 000 osób. Natomiast zachorowalność wynosi średnio 1-10 na 100 000 osób [4]. U pacjentów z SLE odnotowuje także około 2,6-krotnie wyższy wskaźnik ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną [5]. Istotne różnice epidemiologiczne obserwuje się pomiędzy grupami etnicznymi. Wyższą częstość zachorowań oraz cięższy przebieg kliniczny odnotowuje się u osób pochodzenia: afrykańskiego, latynoskiego oraz azjatyckiego, natomiast niższą zapadalność w krajach europejskich. Różnice te wynikają zarówno z predyspozycji genetycznych, jak i czynników środowiskowych oraz społeczno-ekonomicznych [6].

Tab.1 Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego EULAR/ACR 2019 [3]

Warunek niezbędny	**ANA ≥ 1:80 oznaczane metodą immunofluorescencji pośredniej na komórkach HEp-2 (lub w równoważnym teście):**	
Domeny kliniczne		**punkty**
1. Objawy ogólne	Niewyjaśniona gorączka > 38,3°	2
2. Zmiany skórno-śluzówkowe	Łysienie bez bliznowacenia	2
	Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej	2
	Podostra skórna postać tocznia rumieniowatego lub toczeń rumieniowaty krążkowy	4
	Ostra skórna postać tocznia rumieniowatego	6
3. Zmiany stawowe	Zapalenie błony maziowej ≥ 2 stawów lub bolesność uciskowa w ≥ 2 stawach i sztywność poranna utrzymująca się ≥ 30 min.	6
4. Objawy neurologiczne	Majaczenie: 1) Zaburzenia świadomości oraz zaburzenia uwagi 2) Objawy rozwijające się szybko w czasie od kilku godzin do 2 dni 3) Ewentualne współwystępowanie zaburzeń czynności poznawczych i/lub objawów psychotycznych	2
	Psychoza: 1) Urojenia i/lub halucynacje 2) Brak delirium	3
	Drgawki — napad pierwotnie uogólniony lub napad częściowy/ogniskowy	5
5. Zapalenie błon surowiczych	Płyn w jamie opłucnej i/lub w jamie osierdzia	5
	Ostre zapalenie osierdzia (spełnienie ≥ 2 z 4 kryteriów diagnostycznych) 1) Typowy dla zapalenia osierdzia ból w klatce piersiowej (ostry, kłujący charakter, zlokalizowany w okolicy przedsercowej) 2) Tarcie osierdziowe 3) EKG — rozlane uniesienia odcinka ST lub obniżenie odcinka PR, nieobecne we wcześniejszych zapisach elektrokardiograficznych 4) Stwierdzony pierwszorazowo wysięk osierdziowy lub zwiększenie objętości wysięku osierdziowego obserwowanego już wcześniej, uwidoczniony w badaniach obrazowych	6
6. Zmiany hematologiczne	Leukopenia < 4000 kom./mm^3	3
	Trombocytopenia < 100.000 kom./mm^3	4
	Hemoliza autoimmunologiczna (retikulocytoza, obniżone stężenie haptoglobiny, podwyższone stężenie bilirubiny pośredniej, wzrost aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego, dodatni test Coombsa)	4
7. Zmiany nerkowe	Białkomocz > 0,5 g/24 h	4
	Biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek	8
	Biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek	10
Domeny immunologiczne		
1. Przeciwciała antyfosfolipidowe	Przeciwciała antykardiolipinowe IgA, IgG, lub IgM w średnim lub wysokim mianie lub Przeciwciała anty-ß2-glikoproteinie IgG > 40 j. lub Obecny antykoagulant toczniowy	2
2. Układ dopełniacza	Obniżone stężenie C3 lub C4	3
	Obniżone stężenie C3 i C4	4
3. Przeciwciała wysoko swoiste dla tocznia	anty-dsDNA	6
	anty-Sm	6

ANA (*anti-nuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; EKG — elektrokardiografia

3. Patogeneza tocznia rumieniowatego układowego (SLE)

Podłożem tocznia rumieniowatego układowego jest nadprodukcja autoprzeciwciał, które tworząc kompleksy immunologiczne, wytrącają się w naczyniach i wyzwalają silną odpowiedz zapalną, prowadząc do uszkodzenia narządów. Choroba rozwija się na podłożu zaburzeń regulacji zarówno odpowiedzi immunologicznej

wrodzonej, jak i nabytej (adaptacyjnej), które w tym podrozdziale zostaną opisane. Uważa się, że choroba rozwija się na podłożu złożonych interakcji czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych. Pomimo trudności odkryto pewne mechanizmy, które stanowią obecnie punkt uchwytu dla rozwoju nowoczesnych terapii biologicznych i są nadzieją na wprowadzenie leczenia przyczynowego.

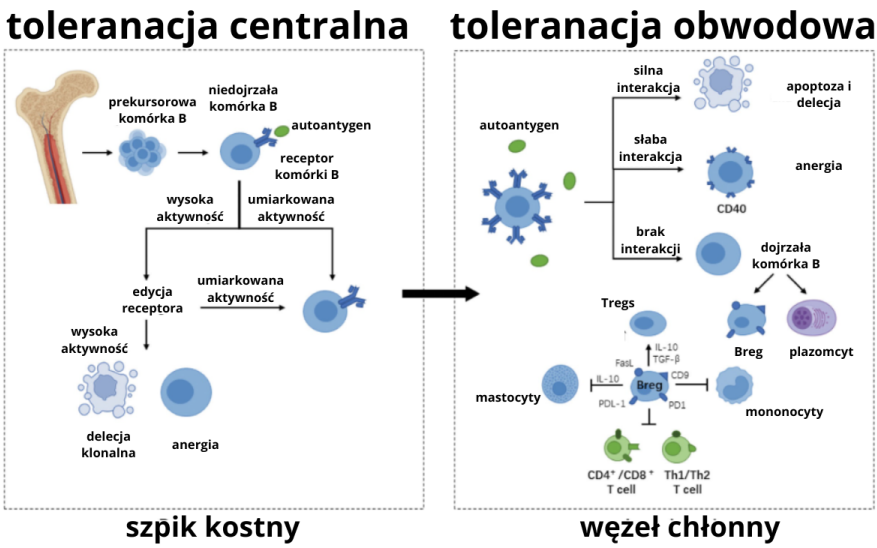
3.1. Rola odporności nabytej

3.1.1. Zaburzenia tolerancji immunologicznej oraz rola limfocytów B w patogenezie SLE

Tolerancja immunologiczna jest jednym z kluczowych mechanizmów zapewniających prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego. Polega ona na zdolności układu immunologicznego do niewywoływania reakcji wobec własnych komórek i struktur organizmu. W kontekście dojrzewania limfocytów B mechanizm ten zapobiega powstawaniu komórek zdolnych do wytwarzania autoprzeciwciał. Proces powstawania limfocytów B rozpoczyna się w szpiku kostnym, gdzie komórki prekursorowe przechodzą kolejne etapy różnicowania i dojrzewania. W trakcie tego procesu dochodzi do rekombinacji genów kodujących regiony zmienne immunoglobulin, co prowadzi do powstania ogromnej różnorodności receptorów B-komórkowych (BCR). Mechanizm ten umożliwia rozpoznawanie szerokiego spektrum antygenów, jednak wiąże się również z ryzykiem powstawania receptorów reagujących z własnymi antygenami organizmu. Aby zapobiec takiej sytuacji, rozwijające się limfocyty B podlegają procesowi selekcji negatywnej, który stanowi jeden z głównych elementów tolerancji centralnej. Jeśli niedojrzały limfocyt B rozpoznaje autoantygen z wysokim powinowactwem, może zostać poddany jednemu z kilku mechanizmów eliminujących jego autoreaktywność. Należą do nich: delecja klonalna, polegająca na indukcji apoptozy komórki autoreaktywnej; tzw. receptor editing, czyli ponowna rekombinacja genów łańcucha lekkiego immunoglobuliny prowadząca do zmiany swoistości receptora BCR; oraz anergia, czyli funkcjonalne unieczynnienie limfocytu B, który mimo przeżycia traci zdolność do aktywacji. Pomimo działania tych mechanizmów część autoreaktywnych limfocytów B opuszcza szpik kostny i przedostaje się do tkanek obwodowych. Z tego względu istnieją dodatkowe mechanizmy zabezpieczające określane jako tolerancja obwodowa. Obejmują one m.in. indukcję apoptozy, anergię oraz brak odpowiedniej stymulacji przez komórki pomocnicze lub obecność komórek regulatorowych (ryc. 1) [7,8]. Istotną rolę w przeżyciu i aktywacji dojrzałych limfocytów B odgrywa czynnik aktywujący limfocyty B – BAFF

(ang. *B-cell activating factor*), znany również jako BLyS (ang. *B-lymphocyte stimulator*). BAFF jest cytokiną należącą do nadrodziny czynników martwicy nowotworów (TNF). Jego rozpuszczalna forma odpowiada za utrzymanie homeostazy limfocytów B. Wyróżnia się trzy receptory uczestniczące w przekazywaniu sygnału zależnego od BAFF: BAFF-R, BCMA oraz TACI. BAFF produkowany jest zarówno przez komórki krwiotwórcze, takie jak monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty B śledziony i szpiku kostnego, aktywowane limfocyty T oraz komórki NK, jak i przez komórki niekrwiotwórcze, m.in. komórki śródbłonka naczyń nerkowych, komórki nabłonka jelit, adipocyty, astrocyty oraz komórki mikrogleju. Badania przeprowadzone przez Mackaya i wsp. wykazały, że dwa niezależnie wytworzone szczepy myszy transgenicznych z nadekspresją BAFF charakteryzowały się hiperplazją limfocytów B, obecnością przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) oraz rozwojem choroby toczniopodobnej z odkładaniem kompleksów immunologicznych w nerkach. Hamowanie tego czynnika w mysich modelach tocznia, prowadziło natomiast do istotnego złagodzenia przebiegu choroby [8]. Jednym z najważniejszych mechanizmów regulujących rozwój oraz homeostazę limfocytów B jest kontrola stężenia BAFF w surowicy. W modelach zwierzęcych wykazano, że brak zarówno BAFF, jak i jego głównego receptora BAFF-R prowadzi do znacznego zmniejszenia liczby obwodowych limfocytów B, które nie są w stanie przejść dalszych etapów dojrzewania poza stadium przejściowe typu 1. Wyniki te wskazują na kluczową rolę sygnalizacji BAFF/BAFF-R w regulacji przeżycia dojrzałych limfocytów B oraz utrzymaniu prawidłowej puli naiwnych limfocytów B. Dodatkową funkcją BAFF może być preferencyjne zwiększanie generacji regulatorowych limfocytów B produkujących IL-10, jednak efekt ten wydaje się zanikać w warunkach przewlekłego stanu zapalnego. Wstępne badania wykazały, że transgeniczna nadekspresja BAFF prowadzi do spontanicznego rozwoju autoimmunizacji humoralnej, co sugeruje, że nadmiar tego czynnika istotnie zaburza tolerancję limfocytów B. Ponieważ autoreaktywne limfocyty B wykazują obniżoną ekspresję receptorów BCR na swojej powierzchni, są one bardziej zależne od sygnałów przeżycia przekazywanych przez BAFF. W warunkach ograniczonej dostępności BAFF komórki te są bardziej podatne na eliminację lub wprowadzenie w stan anergii niż ich nieautoreaktywne odpowiedniki. Z kolei zwiększone stężenie BAFF w surowicy sprzyja przeżyciu i dojrzewaniu autoreaktywnych klonów o niższym powinowactwie [9]. Zaburzenia mechanizmów tolerancji limfocytów B prowadzą do utrzymywania się autoreaktywnych klonów oraz nadprodukcji przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom jądrowym. Powstawanie kompleksów immunologicznych oraz ich odkładanie w tkankach stanowi jeden z głównych mechanizmów uszkodzenia narządów w toczniu rumieniowatym układowym. Z tego

względu limfocyty B oraz szlaki sygnalizacyjne regulujące ich przeżycie, w tym szlak BAFF, stanowią istotny cel współczesnych terapii SLE [10].



Ryc.1 Mechanizmy tolerancji centralnej i obwodowej [7]

3.1.2. Rola limfocytów T w patogenezie SLE

Autoreaktywne limfocyty T odgrywają istotną rolę w immunopatogenezie SLE. Szczególną rolę przypisuje się limfocytom pomocniczym Th1, które promują stres oksydacyjny wywoływany przez IFN-γ [11]. Jednocześnie u pacjentów obserwuje się znaczne zmniejszenie liczby limfocytów Th2, produkujących IL-4. Zaobserwowano, że zmiana stosunku IFN- γ oraz IL-4 korelowała z aktywnością choroby i była istotnie wyższa u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. W patogenezie choroby uczestniczą również limfocyty Th17, będące głównym źródłem IL-17, która wykazuje silne właściwości prozapalne, sprzyja rekrutacji neutrofili, aktywacji odporności wrodzonej oraz nasileniu funkcji limfocytów B [12,13]. Istotną funkcję w utrzymaniu tolerancji immunologicznej pełnią także limfocyty T regulatorowe (Treg). W SLE obserwuje się zarówno ilościowe, jak i funkcjonalne zaburzenia tych komórek, choć ich dokładna rola w patogenezie choroby pozostaje przedmiotem badań. Ze względu na zdolność hamowania aktywności efektorowych limfocytów T rozważa się możliwość wykorzystania Treg w przyszłych strategiach terapeutycznych [14].

3.2. Rola odporności wrodzonej

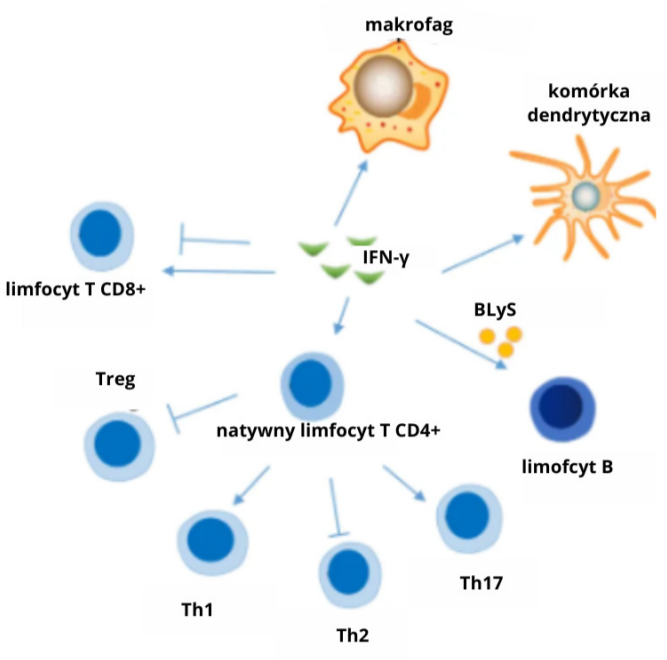
3.2.1. Rola neutrofili w SLE

Neutrofile stanowią ważny element patogenezy SLE. Opisano wiele wariantów genetycznych m.in genów ITGAM, NCF1, NCF2, *TNFAIP3* (A20) które odpowiadają za zaburzenie funkcji fagocytarnych neutrofilów, produkcji przez nie reaktywnych form tlenu – ROS, czy zwiększone wytwarzanie pozakomórkowych pułapek neutrofilów - NET (ang. *neutrophil extracellular traps*). Te warianty genetyczne stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju SLE. [15,16,17,18]. Ograniczenie procesu fagocytozy uwarunkowane genetycznie, uniemożliwia prawidłowe usuwanie komórek apoptycznych, które stają się źródłem autoantygenów. Z kolei nadmierne uwalnianie NET, które składają się głównie z chromatyny oraz białek o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, które prawidłowo pełnią rolę w obronie przeciw patogenom, w przebiegu SLE przyczyniają się do powstawania autoprzeciwciał oraz kompleksów immunologicznych [19]. Istnieją dowody na pośrednią ingerencję neutrofili w promowaniu nieprawidłowego rozwoju komórek B w szpiku kostnym u pacjentów z SLE, z powodu uwalnianego przez te komórki IFN typu I. Ponadto stwierdza się, że neutrofile szpiku kostnego są głównymi producentami IFN-α oraz czynników limfocytów B m.in. BAFF [20]. Tak więc przedstawione wyżej mechanizmy wskazują na znaczącą rolę neutrofili w deregulacji immunologicznej w przebiegu SLE.

3.2.2. Znaczenie interferonu w patogenezie SLE

Jednym z istotnych odkryć w badaniach nad patogenezą tocznia rumieniowatego układowego było wykazanie zwiększonej aktywności interferonów typu I u pacjentów z tą chorobą, co wyznaczyło nowe kierunki w rozwoju innowacyjnych strategii terapeutycznych. Zainteresowanie rolą interferonów w patogenezie SLE pojawiło się po obserwacjach pacjentów leczonych interferonem α (IFN-α) z powodu chorób nowotworowych. U części z nich stwierdzano obecność przeciwciał przeciwjądrowych, a w niektórych przypadkach także objawy toczniopodobne, które ustępowały po zaprzestaniu terapii interferonem [22]. Wyróżnia się trzy główne typy interferonów: interferony typu I, do których należą IFN-α (obejmujący 13 podtypów), IFN-β, IFN-ω, IFN-κ oraz IFN-ε; interferon typu II, czyli IFN-γ; oraz interferony typu III (IFN-λ). Najistotniejszą rolę w patogenezie SLE przypisuje

się interferonom typu I, jednak coraz więcej badań wskazuje również na znaczenie interferonu γ [23,24]. Wykazano, że stężenie IFN-γ w surowicy pacjentów z SLE jest wyższe niż u osób zdrowych, a jego nieprawidłowa akumulacja w organizmie może występować na długo przed pojawieniem się objawów klinicznych choroby [25]. IFN-γ jest jedną z kluczowych cytokin prozapalnych, która odgrywa istotną rolę w regulacji funkcji komórek układu odpornościowego, w tym limfocytów B i limfocytów T (ryc.2). Nadmierna aktywność tej cytokiny przyczynia się do deregulacji odpowiedzi immunologicznej oraz rozwoju procesów immunopatologicznych charakterystycznych dla SLE (ryc. 2).



Ryc.2 IFN- γ oddziałuje na różne komórki układu odpornościowego, w tym na makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty B oraz limfocytów T. IFN-γ promuje różnicowanie naiwnych komórek CD4+ w komórki Th1 i Th17 oraz wykazuje dwustronne działanie na komórki CD8+ [24]

3.2.3. Rola plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych w patogenezie SLE

Komórki dendrytyczne stanowią jeden z kluczowych elementów łączących mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. Funkcjonują poprzez złożone interakcje z różnymi komórkami układu odpornościowego, w tym neutrofilami, monocytami,

komórkami NK oraz limfocytami T i B. Ich nieprawidłowa aktywacja odgrywa istotną rolę w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego. Szczególne znaczenie przypisuje się plazmocytoidalnym komórkom dendrytycznym (pDC, ang. *plasmacytoid dendritic cell*) pochodzenia limfoidalnego, które są zdolne do produkcji dużych ilości interferonów typu I, zwłaszcza IFN-α, których rola w patogenezie SLE została opisana powyżej [26]. Poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych pDC przyczyniają się do podtrzymywania przewlekłego stanu zapalnego, stanowiącego jedną z charakterystycznych cech SLE i prowadzącego do stopniowego uszkodzenia narządów. Produkcja interferonów przez pDC zachodzi głównie w odpowiedzi na obecność kwasów nukleinowych pochodzenia egzo- lub endogennego, w tym materiału genetycznego obecnego w strukturach NET. Struktury te są rozpoznawane przez receptory Toll-like, zwłaszcza TLR7 i TLR9, obecne na powierzchni komórek dendrytycznych. Aktywacja tych receptorów inicjuje szlak sygnałowy obejmujący m.in. cząsteczki adaptorowe MyD88 oraz kinazę IRAK4, co ostatecznie prowadzi do zwiększonej syntezy interferonów typu I [27]. Co więcej, wykazano, że pDC mogą uczestniczyć w przyspieszonym rozwoju miażdżycy obserwowanym u pacjentów z SLE. Mechanizm ten wiąże się m.in. z rekrutacją prozapalnych limfocytów T przez te komórki, szczególnie w obrębie ściany naczyń tętniczych [28,29]. Przedstawione mechanizmy stanowią jedynie część złożonej roli plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych w patogenezie SLE, jednak wskazują one na potencjalne możliwości wykorzystania tych komórek jako celu terapeutycznego w leczeniu tej choroby.

4. Obraz kliniczny tocznia rumieniowatego układowego

Obraz kliniczny tocznia rumieniowatego układowego jest bardzo zróżnicowany, co wynika z wielonarządowego charakteru zmian. Objawy mogą obejmować liczne układy i narządy, w tym skórę, stawy, nerki, układ nerwowy oraz układ krwiotwórczy. Przebieg choroby charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji, a nasilenie oraz spektrum objawów różnią się znacząco między pacjentami. Początek choroby może być skąpoobjawowy, u 50-100% pacjentów obecne są objawy ogólne takie jak łatwa męczliwość, osłabienie, stany podgorączkowe, gorączka oraz utrata masy ciała.

4.1. Toczeń rumieniowaty układowy – zmiany skórne i śluzówkowe

Zmiany obejmujące skórę i błony śluzowe są najczęstszą i najbardziej charakterystyczną manifestacją tocznia rumieniowatego układowego. Występują u około 85% pacjentów z SLE. Należy jednak pamiętać, że toczeń rumieniowaty skórny

(CLE, ang. *cutaneous lupus erythematosus*) może być postacią izolowaną i może nie mieć związku z SLE. W tabeli 2 przedstawiono warianty kliniczne skórnego tocznia rumieniowatego, jego postaci oraz częstość występowania u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym.

Tab.2 Postaci kliniczne tocznia rumieniowatego skórnego [30]

wariant	postać	częstość
Ostra skórna postać tocznia rumieniowatego (ACLE, ang. *acute cutaneous lupus erythrmatosus*)	Postać ograniczona - najczęściej rumień na twarzy w kształcie motyla Postać uogólniona Postać przypominająca toksyczną nekrolizę naskórka (TEN-like LE)	Występuje u 60-80% chorych na SLE
Podostra skórna postać tocznia rumieniowatego (SCLE, ang. *subacute cutaneous lupus erythematous*)		Występuje u ok.20% osób z SLE
Przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego - toczeń krążkowy (DLE, ang. *discoid lupus erythematosus*)	Postać ograniczona Postać uogólniona, lupus panniculitis (bolesne guzki podskórne prowadzące do miejscowego zaniku tkanki podskórnej) Postać przerosła (lupus tumidus) Postać hiperkeratotyczna (brodawkowata) Toczeń śluzówkowy (mucosal lupus) Toczeń odmrozinowy Nakładanie się tocznia krążkowego i liszaja płaskiego (discoid lupus/ lichen planus overlap)	Występuje u ok.25% chorych na SLE

Aktywnej fazie ostrej skórnej postaci tocznia rumieniowatego (ACLE), mogą towarzyszyć także zmiany obejmujące błony śluzowe jamy ustnej oraz nosa, najczęściej w postaci nadżerek (ryc.3).

Zmiany w przebiegu postaci podostrej tocznia rumieniowatego skórnego (SCLE) przybierają postać pierścieniowatych, uniesionych wykwitów z przejaśnieniem w centralnej części lub złuszczających się wykwitów grudkowych (łuszczycopodobnych). Nie pozostawiają blizn, lecz niekiedy mogą pozostać zaburzenia pigmentacji lub teleangiektazje.

Przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego (DLE) najczęściej ograniczona jest do owłosionej skóry głowy, twarzy, szyi oraz małżowin usznych. W tej postaci rumieniowo naciekające zmiany z rogowaceniem mieszkowym pozostawiają po sobie szpecące blizny.

Do innych skórnych objawów w przebiegu SLE zalicza się m.in. łysienie, osłabienie włosów, osutka krostkowa, mucynoza grudkowa (liszaj śluzowaty), plackowaty zanik skóry (*anetoderma*). Mogą wystąpić także zmiany pochodzenia naczyniowego, których podłożem jest zapalenie naczyń i/lub mikrozakrzepy, objaw Raynauda (u 15-40% chorych), siność siatkowata, owrzodzenia, martwica, pokrzywka, rumień dłoniowy, teleangiektazje wałów paznokciowych, erytromelalgia oraz „wybroczyny" przypominające drzazgę wbitą pod paznokciem (w rzeczywistości mikrozakrzepy) oraz guzki Oslera (ryc.4,5).

Ochrona przed słońcem i zaprzestanie palenia są kluczowe w leczeniu wszystkich typów CLE. Miejscowe glikokortykosteroidy są podstawą terapii tocznia skórnego, natomiast leki przeciwmalaryczne stosowane są, gdy konieczne jest leczenie ogólne. Jeśli te metody zawiodą, różne inne leki immunosupresyjne mogą pozwolić na ograniczenie stosowania steroidów, zachowując jednocześnie kontrolę nad toczniem skórnym [30-32].



Ryc.3 Ostry toczeń rumieniowaty skórny. Klasyczna wysypka policzkowa w kształcie motyla na czole, brodzie i policzkach. Należy zwrócić uwagę na względne oszczędzenie bruzd nosowo-wargowych [31]



Ryc.4 Zapalenie naczyń w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego [30]



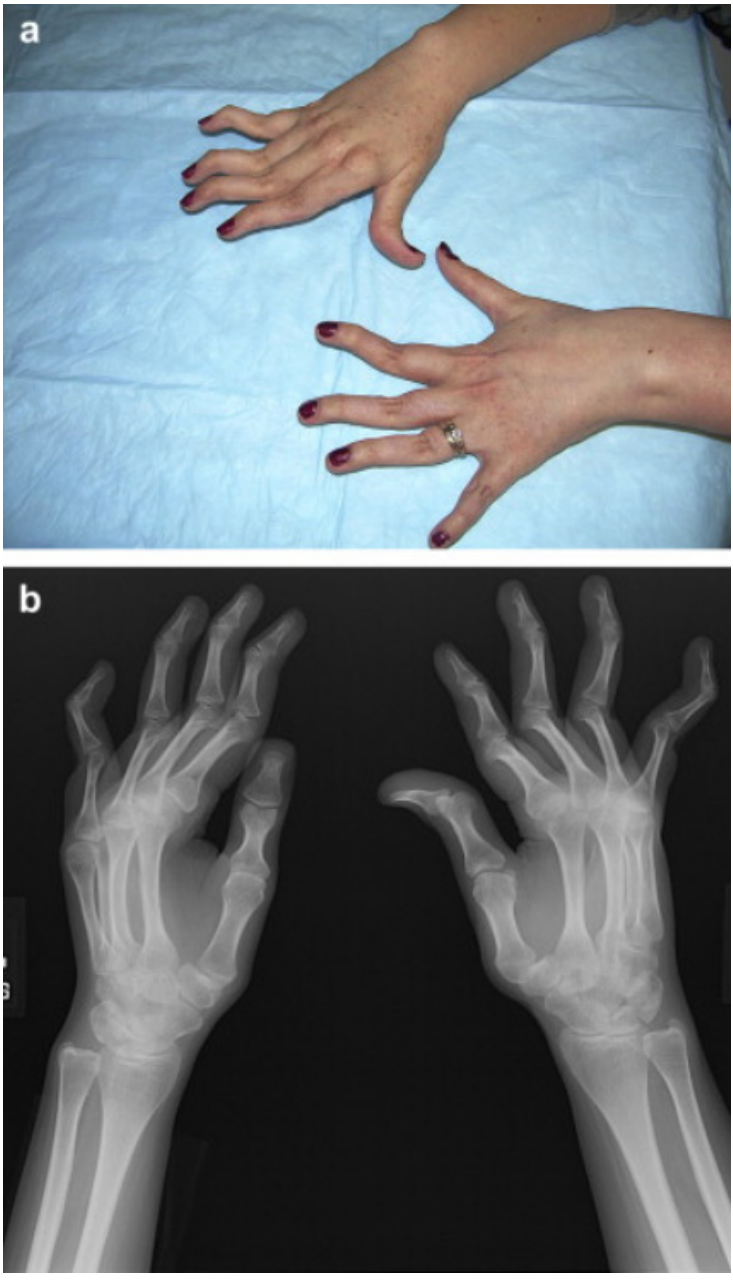
Ryc.5 SLE – nasilone zmiany skórne po ekspozycji na światło słoneczne [30]

4.2. Zmiany w układzie ruchu

Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego są jednym z najczęstszych i najbardziej charakterystycznych objawów SLE. Bóle stawów, bóle mięśni, nienadżerkowe zapalenie stawów, zapalenie mięśni, a także zapalenie pochewek ścięgnistych i zapalenie przyczepów ścięgnistych występują u ponad 90% pacjentów z SLE. Znacznie pogarszają jakość życia i funkcjonowanie pacjentów z SLE.

Zapalenie stawów i artralgia (ból stawów) może dotykać każdego stawu. Najczęściej jednak dotyczy stawów kolanowych, nadgarstkowych oraz paliczkowych bliższych. Zapalenie stawów występuje bardzo często u pacjentów w momencie rozpoznania. Czas trwania objawów stawowych waha się od kilku dni do nawet kilku miesięcy. Zmiany zapalne mogą dotykać także struktur okołostawowych i wtedy rozwija się zapalenie ścięgien lub pochewek ścięgnistych, co może doprowadzić nawet do ich całkowitego uszkodzenia. Chociaż większość zmian stawowych u pacjentów z SLE nie ma przebiegu z deformacją, to występują pojedyncze przypadki, w których takie deformacje się rozwijają. Przykładem jest artropatia Jaccouda dotyka około 3–13% pacjentów z SLE i może ona występować w przebiegu innych chorób - twardziny czy zapalenia skórno-mięśniowego (ryc.6). Podłożem tej artropatii jest wiotkość więzadeł i podwichnięcia stawów międzypaliczkowych. Deformacje te przypominają RZS, ale odróżniają się brakiem nadżerek.

Zmiany kostne, także mogą być obecne w przebiegu SLE. Natomiast najczęściej wiąże się ich występowanie z objawami ubocznymi leczenia glikokorytkosteroidami. Są to m.in. osteoporoza oraz martwica kości, szczególnie głowy kości udowej [33,34].



Ryc.6 Artropatia Jaccouda, a) widoczne deformacje palców w kształcie łabędziej szyi, spowodowane podwichnięciami stawów międzypaliczkowych b) zdjęcie rentgenowskie dłoni, w których nie obserwuje się zwężeń szpar stawowych oraz nadżerek [33]

4.3. Nefropatia toczniowa

Objawy nefropatii toczniowej są zwykle łagodne i wykrywane w badaniu ogólnym moczu. Dlatego każdy pacjent z nowo rozpoznanym SLE, powinien zostać oceniony pod kątem zaburzeń funkcji nerek na tle toczniowym, a następnie powinien każdego roku wykonywać badanie ogólne moczu. U wszystkich pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek występuje białkomocz. Patomechanizmem nefropatii toczniowej jest odkładanie się kompleksów immunologicznych w naczyniach nerkowych.

Nefropatia może przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem eGFR, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego (u ~10% chorych z nefropatią toczniową), śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią [35].

4.4. Inne powikłania narządowe w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego

W przebiegu SLE mogą występować liczne objawy narządowe dotyczące układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego, hematologicznego oraz pokarmowego (ryc.7). Ich nasilenie i częstość są zróżnicowane, a część z nich wynika również z powikłań choroby lub stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Zmiany w układzie oddechowym obejmują przede wszystkim zapalenie opłucnej, które może mieć charakter suchy lub wysiękowy i należy do najczęstszych manifestacji płucnych choroby. Rzadziej obserwuje się rozlane krwawienie pęcherzykowe, śródmiąższowe włóknienie płuc czy nadciśnienie płucne. Należy również uwzględnić powikłania leczenia immunosupresyjnego, takie jak infekcyjne zapalenie płuc lub polekowe zmiany śródmiąższowe.

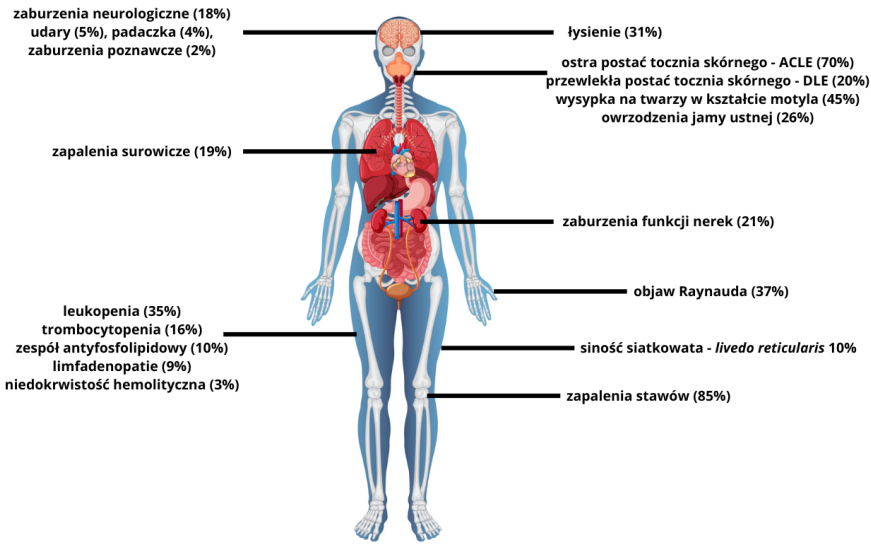
W obrębie układu krążenia najczęściej stwierdza się wysiękowe zapalenie osierdzia. Mogą także występować zmiany zastawkowe oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia typu Libmana i Sacksa. Rzadziej rozwija się zapalenie mięśnia sercowego, które jest potencjalnie śmiertelnym objawem SLE [36]. U części chorych pojawia się nadciśnienie tętnicze, często wtórne do zajęcia nerek. Pacjenci z SLE mają również zwiększone ryzyko przedwczesnego rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej.

Zmiany w układzie pokarmowym występują u około jednej trzeciej pacjentów i mogą obejmować zaburzenia motoryki przełyku oraz bóle brzucha. Objawy te mogą wynikać z jałowego zapalenia otrzewnej, choroby wrzodowej związanej ze

stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zapalenia lub zakrzepicy naczyń krezkowych, a także zapalenia trzustki. U części chorych stwierdza się również powiększenie wątroby, które może być związane z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.

Zajęcie układu nerwowego określa się mianem tocznia neuropsychiatrycznego i dotyczy około 30–40% chorych. Manifestacje kliniczne są bardzo różnorodne i obejmują m.in. zdarzenia naczyniowo-mózgowe oraz napady drgawkowe. Rzadziej obserwuje się ciężkie zaburzenia funkcji poznawczych, depresję czy neuropatie obwodowe, natomiast objawy psychotyczne, mielopatie czy pląsawica występują sporadycznie [37].

Objawy hematologiczne zwykle współwystępują z innymi manifestacjami choroby. Najczęściej obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych oraz śledziony, natomiast rzadko dochodzi do wtórnej zakrzepowej plamicy małopłytkowej [38].



Ryc.7 Główne narządy zajęte w SLE. Dane pochodzą z badania Nikolopoulos i wsp. [39]

5. Tradycyjne metody leczenia tocznia rumieniowatego układowego

W związku z tym, że SLE jest chorobą wielonarządową, wymaga leczenia wielokierunkowego, a przede wszystkim dostosowanego do aktualnego stanu pacjenta. Poza leczeniem farmakologicznym, bardzo ważne jest unikanie czynników, które

mogą zaostrzać pewne objawy. Jest to na przykład unikanie narażenia na promienie słoneczne oraz promieniowanie ultrafioletowe, zaprzestanie palenia papierosów oraz picia alkoholu, stosowanie się do zaleceń w kwestii zdrowego stylu życia. Bardzo ważne u pacjentów z toczniem rumieniowatym, jest także wsparcie psychologiczne z powodu zaburzeń depresyjnych czy lękowych, które nie są rzadkie u tych pacjentów.

Celem leczenia farmakologicznego SLE jest uzyskanie remisji choroby, czyli uzyskanie 0 punktów w domenach klinicznych skali SLEDAI przy jednoczesnym stosowaniu hydroksychlorochiny oraz glikokortykosteroidów w dawce ≤5 mg/d równoważnej prednizonowi , a jeśli to niemożliwe uzyskanie niskiej aktywności choroby - ≤4 pkt w skali SLEDAI (tab.3).

Standardowymi lekami stosowanymi powszechnie są m.in. glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne – hydroksychlorochina oraz leki immunomodulujące lub immunosupresyjne.

Tab.3 Skala SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) oceny aktywności procesu chorobowego w toczniu rumieniowatym układowym.

[a] objaw musi być obecny w chwili badania lub wystąpił w ciągu ostatnich 10 dni. Ocena nasilenia tocznia rumieniowatego układowego: SLE łagodny - SLEDAI ≤6, SLE umiarkowany 7–12, SLE ciężki ≥13 [30]

Punkty	Objawy[a]	Definicja
8	drgawki	świeży epizod, wykluczone przyczyny metaboliczne, drgawki związane z infekcją i drgawki polekowe
8	psychoza	niezdolność do prawidłowego funkcjonowania w normalnych warunkach spowodowana ciężkimi zaburzeniami postrzegania rzeczywistości, wykluczone takie przyczyny jak mocznica i leki
8	zespół psychoorganiczny	zaburzenia umysłowe z upośledzeniem orientacji, pamięci lub innych czynności umysłowych; wykluczone takie przyczyny jak zaburzenia metaboliczne, zakażenie i leki
8	zaburzenia widzenia	zmiany w siatkówce; wykluczone takie przyczyny jak nadciśnienie tętnicze, zakażenie i leki
8	nieprawidłowości nerwów czaszkowych	świeże objawy neuropatii czuciowej lub ruchowej
8	ból głowy	silny, nawracający ból głowy, może mieć charakter migrenowy, niereagujący na narkotyczne leki przeciwbólowe
8	zdarzenie naczyniowomózgowe	świeże zdarzenie naczyniowomózgowe; wykluczona miażdżyca

8	zapalenie naczyń	owrzodzenia, martwica, tkliwe guzki palców, zawały wału okołopaznokciowego, „wybroczyny" pod płytką paznokciową (objaw drzazgi), lub potwierdzenie za pomocą biopsji lub angiografii
4	zapalenie stawów	zajęcie ≥2 stawów z bolesnością i objawami przedmiotowymi zapalenia
4	zapalenie mięśni	ból lub osłabienie mięśni proksymalnych i zwiększona aktywność CK lub aldolazy w surowicy, lub zmiany w badaniu elektromiograficznym bądź biopsyjnym świadczące o zapaleniu mięśni
4	wałeczki w osadzie moczu	hemoglobinowe lub erytrocytowe
4	krwiomocz	>5 erytrocytów w polu widzenia przy dużym powiększeniu; wykluczone inne przyczyny takie jak kamica i zakażenie
4	białkomocz	>0,5 g/d, nowo powstały lub nasilenie już istniejącego o >0,5 g/d
4	ropomocz	>5 leukocytów w polu widzenia przy dużym powiększeniu; wykluczone zakażenie
2	nowe zmiany skórne	nowo powstałe lub nasilenie istniejących zapalnych zmian skórnych
2	Łysienie	nowo powstałe lub nasilenie łysienia plackowatego lub rozsianego
2	Owrzodzenia błon śluzowych	nowo powstałe lub nasilenie istniejących zmian w błonie śluzowej jamy ustnej lub nosowej
2	Ból opłucnowy	ból opłucnowy z obecnością tarcia opłucnowego, płynu w jamie opłucnej lub zgrubienia opłucnej
2	Zapalenie osierdzi a	ból osierdziowy z obecnością ≥1 objawu z następujących: tarcie osierdziowe, płyn lub potwierdzenie w EKG bądź echokardiografii
2	Zmniejszenie stężenia składowych układu dopełniacza	zmniejszenie aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50), stężenia C3 lub C4 poniżej dolnej granicy normy w danym laboratorium
2	Zwiększone wiązanie DNA	>25% w metodzie Farr lub ponad normę w danym laboratorium
1	Gorączka	>38°C, wykluczone zakażenie
1	małopłytkowość	<100 000 płytek/mm^3
1	Leukopenia	<3000 leukocytów/mm^3, wykluczona leukopenia polekowa

5.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy są obecnie podstawą terapii pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym. W większości przypadków pozwalają na kontrolowanie objawów SLE, poprzez szybkie redukowanie stanu zapalnego. Ich działanie polega głównie na hamowaniu ekspresji genów prozapalnych, zmniejszeniu produkcji cytokin oraz supresji aktywności komórek układu immunologicznego. Leki te znacznie poprawiają jakość życia pacjentów. Badania pokazują, że około 88% pacjentów z SLE stosuje glikokortykosteroidy, a ponad połowa z nich kontynuuje terapię przez dłuższy czas [40].

W postaci lekkiej lub umiarkowanej tocznia, stosuje się prednizon w dawce ≤ 20 mg/d (lub dawkę równoważną innego GKS). W ciężkich przypadkach choroby stosuje się dożylne pulsy metyloprednizolonu w dawce 125–1000 mg/d przez około 1 do 3 dni, a następnie GKS doustne. Leczenie podtrzymujące opiera się na dawce prednizonu w ≤5 mg/d (lub dawce równoważnej innego steroidu) [41].

Przewlekłe stosowanie GKS ma swoje konsekwencje w postaci uszkodzeń narządowych, zaburzeń metabolicznych oraz zwiększonej podatności na infekcje. Rozsądne dawkowanie steroidów i restrykcyjne podejście, powinno uchronić pacjentów przed działaniami niepożądanymi przewlekłej sterydoterapii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenie GKS powinno być dostosowywane do aktywności choroby oraz stanu klinicznego chorego i w razie konieczności, powinno być ograniczone lub nawet całkowicie przerwane [42].

5.2. Leki przeciwmalaryczne

Leczenie hydroksychlorochiną podobnie jak terapia glikokortykosteroidami, stanowi podstawową metodę leczenia pacjentów z SLE. Leki przeciwmalaryczne hamują przede wszystkim aktywność lizosomów oraz receptorów typu Toll na komórkach dendrytycznych, a także istotnie zmniejszają produkcję cytokin prozapalnych. Ponadto leki te korzystnie wpływają na profil lipidowy oraz kontrolę glikemii, a także poprawiają funkcję śródbłonka i hamują agregację płytek krwi. Hydroksychlorochina jest stosowana u wszystkich, u których nie występują przeciwwskazania do jej stosowania. Do przeciwwskazań zalicza się m.in. retinopatie oraz kardiomiopatie.

Hydroksychlorochina sama może spowodować uszkodzenie siatkówki. Badania wykazały, że u 2% pacjentów stosujących hydroksychlorochinę przez 10 lat, doszło do rozwoju retinopatii [43]. Dlatego konieczne jest, u pacjentów przyjmujących hydroksychlorochinę, wykonywanie regularnych kontroli okulistycznych.

Docelowa dawka hydroksychlorochiny u wszystkich pacjentów to 5 mg/kg/d (maks. 400 mg/d), a u pacjentów z długotrwałą remisją należy rozważyć zmniejszenie maksymalnej dawki dobowej do 200mg [44].

5.3. Leki immunosupresyjne i immunomodulujące

Leki te stosuje się, gdy monoterapia hydroksychlorochiną lub w skojarzeniu z GKS nie przynosi zadowalających efektów albo gdy nie można u pacjenta zredukować dawki GKS w przewlekłym stosowaniu.

Do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych, stosowanych w toczniu rumieniowatym układowym, zalicza się metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, a u pacjentów w bardzo ciężkim stanie z zagrożeniem życia należy rozważyć zastosowanie cyklofosfamidu. Leki te hamują skutecznie aktywność komórek odpornościowych, przez co ograniczają proces zapalny odpowiedzialny za uszkodzenia narządowe. Dlatego stosuje się te leki szczególnie u pacjentów z ciężkimi powikłaniami narządowymi, zwłaszcza z zajęciem stawów, skóry oraz nerek.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w leczeniu SLE mają nowoczesne leki biologiczne o działaniu immunomodulujacym, które selektywnie wpływają na określone elementy układu odpornościowego. Leki biologiczne, które zostały zatwierdzone do leczenia SLE to m.in. belimumab, anifrolumab oraz w ciężkich opornych przypadkach – rytuksymab.

Stosowanie leków immunosupresyjnych oraz immunomodulujących u pacjentów z ciężkim SLE, pozwala na znaczną kontrolę objawów i zmniejszenie aktywności choroby. Dzięki celowanemu działaniu wywołują znacznie mniej działań niepożądanych i pozwalają na redukowanie dużych dawek GKS, z którymi związane są poważne powikłania [45].

6. Terapie biologiczne w leczeniu SLE

6.1. Belimumab

Belimumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1λ, które selektywnie neutralizuje rozpuszczalny czynnik stymulujący limfocyty B – BLyS (B-lymphocyte stimulator), określany również jako BAFF. Cząsteczka ta odgrywa kluczową rolę w regulacji przeżycia, różnicowania i aktywacji limfocytów B. Nadmierna aktywność BLyS sprzyja utrzymywaniu autoreaktywnych klonów limfocytów B oraz nasilonej produkcji autoprzeciwciał, co stanowi jeden

z istotnych elementów patogenezy tocznia rumieniowatego układowego. Zablokowanie BLyS przez belimumab ogranicza sygnały przeżycia dla limfocytów B, co prowadzi do redukcji populacji autoreaktywnych komórek i zmniejszenia produkcji autoprzeciwciał. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie belimumabu wiąże się ze zmniejszeniem liczby krążących limfocytów B CD20+, redukcją liczby komórek plazmatycznych oraz obniżeniem stężenia autoprzeciwciał, w szczególności przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA). W analizach dodatkowych badań klinicznych zidentyfikowano grupę pacjentów z obecnością autoprzeciwciał (miano przeciwciał przeciwjądrowych ANA ≥1:80 oraz/lub poziom przeciwciał anty-dsDNA ≥30 IU/ml), która stanowiła ponad 70% badanej populacji. W tej podgrupie obserwowano wyraźniejsze zmniejszenie aktywności choroby u chorych otrzymujących belimumab w porównaniu z placebo. Długoterminowa obserwacja w pięcioletnim badaniu otwartym wykazała utrzymywanie się korzystnego efektu leczenia u pacjentów kontynuujących terapię. W trakcie tego okresu notowano dalsze zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby oraz spadek poziomu autoprzeciwciał, przy jednocześnie stabilnym lub malejącym odsetku zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń. Wprowadzenie belimumabu stanowiło istotny krok w rozwoju terapii biologicznych w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego. Przez długi czas próby wprowadzenia nowych terapii ukierunkowanych na limfocyty B nie przynosiły oczekiwanych rezultatów. Jedną z przyczyn była złożoność patogenezy SLE, w której uczestniczy wiele różnych elementów układu odpornościowego. Oprócz limfocytów B znaczącą rolę odgrywają również limfocyty T, komórki NK, monocyty i makrofagi, a także mechanizmy odporności wrodzonej, w tym układ dopełniacza. Dodatkowo część limfocytów B może utrzymywać się w specyficznych mikrośrodowiskach, takich jak szpik kostny czy tkanki objęte przewlekłym stanem zapalnym, gdzie dostęp przeciwciał terapeutycznych jest ograniczony. Istotne znaczenie mają także plazmoblasty oraz długowieczne komórki plazmatyczne, które nie wykazują ekspresji antygenu CD20, a więc nie są eliminowane przez niektóre terapie celowane przeciw limfocytom B. Z tych powodów opracowanie strategii terapeutycznej polegającej na neutralizacji BLyS okazało się ważnym osiągnięciem w leczeniu SLE.

Skuteczność belimumabu oceniano w badaniach klinicznych z zastosowaniem wskaźnika SLE Responder Index (SRI). Kryterium odpowiedzi obejmowało co najmniej czteropunktową redukcję wyniku w skali SELENA-SLEDAI, brak nowych ciężkich zmian narządowych w skali BILAG oraz brak pogorszenia ogólnej oceny klinicznej dokonanej przez lekarza. Po 52 tygodniach terapii odpowiedź kliniczną stwierdzono u 43,2% pacjentów otrzymujących belimumab w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, podczas gdy w grupie placebo odsetek

ten wynosił 33,5%. W przypadku dawki 1 mg/kg odpowiedź uzyskano u 40,6% chorych. W dalszej obserwacji, obejmującej 76 tygodni leczenia, odpowiedź utrzymywała się odpowiednio u 32,4% pacjentów z grupy placebo, 39,1% w grupie dawki 1 mg/kg oraz 38,5% w grupie dawki 10 mg/kg.

Terapia belimumabem wpływała również na częstość występowania ciężkich zaostrzeń choroby. W analizie obejmującej 76 tygodni obserwacji stwierdzono zmniejszenie ryzyka ciężkich zaostrzeń o około jedną trzecią w przypadku dawki 1 mg/kg oraz o około jedną czwartą przy dawce 10 mg/kg w porównaniu z leczeniem standardowym. Dodatkową korzyścią kliniczną była możliwość ograniczenia stosowania glikokortykosteroidów. Redukcja liczby zaostrzeń oraz mniejsza ekspozycja na steroidy mogą w dłuższej perspektywie przyczyniać się do zmniejszenia uszkodzeń narządowych, poprawy jakości życia pacjentów oraz obniżenia kosztów leczenia.

Istotne zmiany obserwowano także w zakresie parametrów immunologicznych. Leczenie belimumabem prowadziło do obniżenia miana przeciwciał anty-dsDNA oraz zwiększenia stężenia składników dopełniacza C3 i C4, co wskazuje na zmniejszenie aktywności immunologicznej choroby. W trakcie terapii u części pacjentów odnotowywano również spadek poziomu immunoglobulin. Do 52. tygodnia leczenia obniżenie stężenia immunoglobulin z wartości prawidłowych lub podwyższonych do niskich występowało częściej w grupach otrzymujących belimumab niż w grupie placebo, jednak ciężkie niedobory immunoglobulin były rzadkie i zazwyczaj nie wiązały się ze zwiększoną częstością zakażeń.

Profil bezpieczeństwa belimumabu oceniono jako korzystny. Częstość poważnych infekcji była zbliżona w grupach otrzymujących lek i placebo, a w trakcie badań klinicznych nie odnotowano zgonów związanych z zakażeniami. Zgłoszono pojedynczy przypadek oportunistycznego zakażenia wirusem cytomegalii u pacjenta otrzymującego jednocześnie wysokie dawki glikokortykosteroidów i azatioprynę; zakażenie to ustąpiło po zastosowaniu leczenia przeciwwirusowego. Reakcje związane z podaniem leku, w tym reakcje nadwrażliwości, występowały nieco częściej u pacjentów leczonych belimumabem niż w grupie placebo, jednak ciężkie reakcje były rzadkie, a przypadków anafilaksji nie odnotowano.

Podsumowując, belimumab jest pierwszą od wielu lat terapią biologiczną wprowadzoną do leczenia tocznia rumieniowatego układowego. Jego działanie polega na blokowaniu BLyS, co prowadzi do ograniczenia przeżycia autoreaktywnych limfocytów B oraz zmniejszenia produkcji autoprzeciwciał. Dane z badań klinicznych wskazują, że lek stosowany w skojarzeniu ze standardową terapią może zmniejszać aktywność choroby, redukować liczbę zaostrzeń oraz poprawiać parametry serologiczne, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa [46-48].

6.2. Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20 obecnemu na powierzchni limfocytów B. Mimo że rytuksymab nie został zatwierdzony do leczenia tocznia rumieniowatego układowego przez Food and Drug Administration (FDA) ani European Medicines Agency (EMA), bywa stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby oraz niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. Dwa randomizowane badania kontrolowane – fazy II/III EXPLORER, obejmujące pacjentów z ciężkim SLE bez zajęcia nerek oraz badanie fazy III LUNAR, prowadzone wśród pacjentów z nefropatią toczniową – nie wykazały osiągnięcia zakładanych pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu EXPLORER nie stwierdzono istotnych różnic w pierwotnych ani wtórnych punktach końcowych pomiędzy grupą otrzymującą placebo a grupą leczoną rytuksymabem w ciągu 52 tygodni obserwacji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią SLE. W badaniu LUNAR pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była odpowiedź nerkowa, definiowana jako całkowita odpowiedź nerkowa (CRR), częściowa odpowiedź nerkowa (PRR) lub brak odpowiedzi (NR) w 52. tygodniu leczenia. Po tym okresie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi nerkowej pomiędzy pacjentami otrzymującymi rytuksymab a grupą placebo. Całkowitą odpowiedź nerkową (CRR) uzyskano u 26,4% pacjentów w grupie leczonej rytuksymabem oraz u 30,6% w grupie placebo, natomiast częściową odpowiedź nerkową (PRR) odnotowano odpowiednio u 30,6% i 15,3% pacjentów [49,50].

Podsumowując, mimo że wyniki badań EXPLORER trial oraz LUNAR trial nie wykazały osiągnięcia zakładanych pierwszorzędowych punktów końcowych, rytuksymab nadal pozostaje jedną z rozważanych opcji terapeutycznych u pacjentów z ciężkim lub opornym na leczenie toczniem rumieniowatym układowym. W praktyce klinicznej lek ten bywa stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, szczególnie u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie immunosupresyjne. Wynika to z jego mechanizmu działania polegającego na zmniejszeniu liczby limfocytów B, które odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby, a także z obserwacji klinicznych wskazujących na potencjalną skuteczność terapii u wybranych grup pacjentów [51].

6.3. Anifrolumab

Anifrolumab jest nowoczesnym lekiem biologicznym stosowanym u pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym SLE. Jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, które wiąże się z podjednostką 1 receptora interferonu typu I (IFNAR1). Hamowanie szlaku sygnalizacyjnego interferonu I, stanowi leczenie celowane w jeden z głównych mechanizmów patogenetycznych SLE.

Skuteczność i bezpieczeństwo anifrolumabu oceniano w dużych randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, takich jak TULIP-1 clinical trial oraz TULIP-2 clinical trial. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym SLE, którzy mimo standardowego leczenia (obejmującego glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne oraz leki immunosupresyjne) nadal wykazywali wysoką aktywność choroby.

W badaniu TULIP-1 nie osiągnięto pierwotnego punktu końcowego, którym była odpowiedź według wskaźnika SRI-4. Jednak analiza dodatkowych parametrów klinicznych wskazywała na potencjalną korzyść terapeutyczną. W kolejnym badaniu, TULIP-2, zastosowano inny główny punkt końcowy – BICLA (BILAG-based Composite Lupus Assessment). W tym badaniu wykazano istotnie większy odsetek odpowiedzi klinicznej w grupie leczonej anifrolumabem w porównaniu z placebo po 52 tygodniach terapii. Wyniki te potwierdziły skuteczność leku i przyczyniły się do jego rejestracji w leczeniu SLE. Anifrolumab został zatwierdzony do leczenia SLE w 2021r. przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, U.S. Food and Drug Administration), a w 2022 przez Europejską Agencję Leków (EMA, European Medicines Agency) [52-55].

6.4. Obinutuzumab nadzieja pacjentów z nefropatią toczniową

Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne typu II anty-CD20, modyfikowane tak, by bezpośrednio powodować śmierć limfocytów B. Obinutuzumab jest lekiem zatwierdzonym do leczenia nowotworów hematologicznych, w tym przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka grudkowego. W odróżnieniu od rytuksymabu, obinutuzumab wiąże się z innym epitopem na CD20 i wyzwala zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową oraz fagocytozę. W ostatnich latach lek ten stał się również przedmiotem badań w kontekście chorób autoimmunologicznych, w tym tocznia rumieniowatego układowego (SLE) [56]. Przeprowadzone badanie fazy II NOBILITY wykazało skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa obinutuzumabu u pacjentów z nefropatią toczniową. Natomiast badanie

fazy III REGENCY, które zostało zakończone w 2025r., potwierdziło skuteczność obinutuzumabu w toczniowym zapaleniu nerek w skojarzeniu ze standardową terapią SLE. W badaniu tym całkowitą odpowiedź nerkową w 76. tygodniu zaobserwowano u 46,4% pacjentów w grupie obinutuzumabu i 33,1% w grupie placebo. Ponadto obserwowano redukcję białkomoczu i znaczną poprawę parametrów serologicznych u pacjentów przyjmujących obinutuzumab. [57]. Wyniki tego badania doprowadziły do rejestracji obinutuzumabu w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek i zatwierdzenia przez FDA w 2025r.

7. Nowe eksperymentalne strategie leczenia SLE

7.1. Baricytynib

Baricytynib to doustny, małocząsteczkowy inhibitor kinaz Janusowych JAK1 i JAK2, stosowany jako lek immunomodulujący w chorobach zapalnych. Został zatwierdzony do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry oraz łysienia plackowatego. Lek hamuje szlak sygnałowy JAK-STAT, co prowadzi do zmniejszenia aktywności cytokin prozapalnych i ograniczenia odpowiedzi zapalnej. W badaniach klinicznych analizowano również jego zastosowanie w toczniu rumieniowatym układowym (SLE), jednak metaanalizy wykazały brak istotnego zmniejszenia ogólnej aktywności choroby w porównaniu z placebo, mimo korzystnego profilu bezpieczeństwa. Chociaż wstępne wyniki sugerowały potencjalną skuteczność u niektórych pacjentów z wysoką aktywnością choroby, badanie III fazy SLE-BRAVE-II nie potwierdziło tych obserwacji, dlatego dalsze badania w tym wskazaniu nie są obecnie planowane [58, 59].

7.2. Tofacytynib

Tofacytynib to doustny inhibitor kinaz Janusowych (głównie JAK1 i JAK3), stosowany przede wszystkim w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W kontekście tocznia rumieniowatego układowego (SLE) lek ten był badany jako potencjalna terapia modulująca odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie szlaku JAK-STAT i redukcję aktywności cytokin prozapalnych. Wczesne badania kliniczne sugerowały możliwą poprawę wybranych parametrów choroby, szczególnie w zakresie aktywności skórnej i stawowej. Jednak dotychczasowe dane kliniczne są ograniczone i niejednoznaczne, a skuteczność w szerokiej populacji pacjentów

z SLE nie została jednoznacznie potwierdzona. Obecnie tofacitinib nie jest standardowo zatwierdzony do leczenia SLE i pozostaje terapią eksperymentalną w tym wskazaniu [60, 61].

7.3. Terapia komórkami CAR-T ukierunkowanymi na CD-19

Terapia CAR-T to nowoczesna metoda leczenia, rutynowo stosowana w złośliwych nowotworach B komórkowych. Terapia ta staje się także nowym podejściem w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym tocznia rumieniowatego układowego. Kansal i wsp. w 2019r. opublikowali w Science Translational Medicine, pierwsze wyniki badań nad terapią CAR-T w mysich modelach tocznia rumieniowtego. Ponieważ cząsteczka CD-19 jest markerem limfocytów B, w tym także autoreaktywnych, autorzy zdecydowali na zastosowanie komórek CAR-T anty-CD19, co doprowadziło do szybkiego oraz długotrwałego zmniejszenia poziomu autoprzeciwciał przeciwjądrowych. Dodatkowo zaobserwowano znaczącą regresję zmian tkankowych, w tym skórnych oraz nerkowych, a także wydłużenie czasu przeżycia u myszy transgenicznych powyżej 12 do 18 miesięcy (czyli aż dwukrotnie dłuższy czas przeżycia niż w warunkach bez wprowadzonej terapii) [62]. Dotychczas terapię CAR-T eksperymentalnie włączono u sześciu pacjentów. Mougiakakos i wsp. zastosowali terapię u 20-letniej kobiety z ciężkim opornym na leczenie SLE, u której mimo stosowania konwencjonalnych terapii, a następnie terapii ukierunkowanych na limofcyty B – rytuksymab i belimumab, nie osiągnięto ustąpienia obajwów ani redukcji autoimmunizacji [63]. Mackensen i wsp. zastosowali terapię u pięciu osób (cztery kobiety i jeden mężczyzna) w wieku od 18 do 24 lat, z indeksem aktywności choroby tocznia rumieniowatego układowego-2000 (SLEDAI-2K) wyników od 8 do 16 (pacjent 1 - 16; pacjent 2 - 16; pacjent 3 - 10; pacjent 4 - 8; pacjent 5 - 9). U wszystkich tych pacjentów obserwowano histologicznie potwierdzone kłębuszkowe zapalenie nerek, zajęcie serca, stawów, ale nie ośrodkowego układu nerwowego. Wszyscy wymienieni pacjenci, przed rozpoczęciem terapi CAR-T stosowali klika leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidy (wszysycy), hydrochlorochina (wszysycy), mykofenolan mofetylu (wszysycy), belimumab (wszysycy), a także cyklofosfamid (stosowany u trzech z pięciu pacjentów) oraz azatioprynę (stosowaną u dwóch z pięciu pacjentów). Przed włączeniem terapii CAR-T badacze odnotowali u pacjenta 1 liczbę limfocytów B na poziomie 19 (pacjent wcześnie narażony na rytuksymab, 3,2% limfocytów), u pacjenta 2 poziom limfocytów B 85, u pacjenta 3 – 84, u pacjenta 4 – 280, a u pacjenta 5 – 234 komórek na mikrolitr. Skuteczność kliniczna leczenia była oceniana po podaniu komórek CAR-T

anty-CD-19, znów za pomocą skali SLEDAI-2K. Na początku badania, tak jak wspomniano wyżej, wyniki pacjentów w tej skali mieściły się między 8 a 16. Po rozpoczęciu terapii CAR-T objawy SLE u wszystkich pięciu pacjentów ulegały ciągłej poprawie. Po 3. miesięcach od terapii czterech pacjentów uzyskało wynik zero w skali SLEDAI-2K, natomiast jeden pacjent uzyskał wynik 2. U tego jednego pacjenta po 3. miesiącach utrzymywał się także łagodny białkomocz, który najprawdopodobniej związany był z wcześniejszym uszkodzeniem filtra kłębuszkowego. Zapalenie nerek ustąpiło u wszystkich pięciu pacjentów, ponadto poziomy czynnika dopełniacza uległy normalizacji, a przeciwciała przeciw dsDNA uległy obniżeniu poniżej wartości odcięcia. IFN-α, który wykrywany był w surowicy na początku badania u trzech pacjentów, po okresie 3 miesięcy od terapii był niewykrywalny u wszystkich pięciu pacjentów. Dodatkowo wspomniane wcześniej ciężkie objawy towarzyszące (zapalenie stawów, zmęczenie, włóknienie zastawek, zajęcie płuc), uległy całkowitej regresji pod wpływem leczenia. Co ważne u wszystkich pięciu pacjentów po zastosowaniu terapii z komórek CAR-T, odstawiono wszystkie dotychczas stosowane leki, a więc glikokortykosteroidy oraz hydroksychlorochinę. Długoterminowa obserwacja pozwoliła na stwierdzenie rekonstrukcji komórek B u pacjentów po średnim czasie 110 ± 32 dni. Wykazano, że mimo rekonstrukcji komórek, a także nieprzyjmowania przez pacjentów leków, nie doszło do nawrotu SLE w czasie obserwacji. Odpowiednie czasy obserwacji pacjentów wynoszą 17 (pacjent 1), 12 (pacjent 2), 8 (pacjent 3), 7 (pacjent 4) i 5 (pacjent 5) miesięcy. Często obserwowane skutki uboczne terapii CAR-T w przebiegu białaczki bądź chłoniaka, wydają się nie wystepować u pacjentów z SLE. Zespół uwalniania cytokin nie wystąpił u żadnego pacjenta lub miał przebeig bardzo łagodny. Przykładowo gorączka (CRS 1. stopnia) wystąpiła u trzech pacjentów, lecz została skutecznie opanowana zastosowaniem metamizolu. U żadnego pacjenta nie wystąpił zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Po kondycjonowaniu, bezpośrednim podaniu komórek CAR-T oraz podczas aplazji komórek B, u żadnego pacjenta nie rozwinęło się zakażenie. Podsumowując to badanie, wydaje się, że terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów z ciężkim wielonarządowym SLE i prowadzi do znacznej remisji choroby, bez koniecznośc istosowania typowych leków immunosupresyjnych [64,65]. Można przypuszczać, że terapia CAR-T jest potencjalną terapią pozwalającą na całkowite wyleczenie tocznia rumieniowatego układowego.

8. Podsumowanie

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest autoimmunologiczną chorobą, o bardzo złożonym patomechanizmie, który nadal nie został w pełni wyjaśniony. Jednak w ostatnich latach znacznie poszerzyła się wiedza na temat roli zaburzeń odpowiedzi immunologicznej, autoprzeciwciał oraz czynników genetycznych i środowiskowych w SLE. Postęp w diagnostyce oraz rozwój nowych strategii terapeutycznych przyczyniły się do poprawy rokowania i jakości życia pacjentów. Współczesne leczenie obejmuje zarówno klasyczne leki immunosupresyjne, jak i nowoczesne terapie biologiczne ukierunkowane na konkretne elementy odpowiedzi immunologicznej, takie jak np. belimumab, anifrolumab czy obinutuzumab. Duże nadzieje wiąże się z nowoczesną terapią komórkami CAR-T ukierunkowanych na limfocyty B, których wyniki wskazują na bardzo wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo. Postęp w badaniach nad patogenezą SLE oraz rozwój terapii celowanych stwarzają nadzieję na bardziej skuteczne i spersonalizowane leczenie w przyszłości.

Referencje

[1] Tanaka Y. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2022;36(4):101814. doi:10.1016/j.berh.2022.101814

[2] Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl5):v4-v11. doi:10.1093/rheumatology/keaa379

[3] Machlarz I, Reich A. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology 2019 classification criteria for systemic lupus erythematosus. Forum Dermatologicum. 2020;6(4):108–112. doi:10.5603/FD.a2020.0021.

[4] Duarte-García A, Hocaoglu M, Valenzuela-Almada M, et al. Rising incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a population-based study over four decades. Ann Rheum Dis. 2022;81(9):1260-1266. Published 2022 Aug 11. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222276

[5] Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. Lupus. 2016;25(7):727-734. doi:10.1177/0961203315627202

[6] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):1945-1961. doi:10.1093/rheumatology/kex260

[7] Meng X, Layhadi JA, Keane ST, Cartwright NJK, Durham SR, Shamji MH. Immunological mechanisms of tolerance: Central, peripheral and the role of T and B cells. Asia Pac Allergy. 2023;13(4):175-186. doi:10.5415/apallergy.0000000000000128

[8] Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med. 1999;190(11):1697-1710. doi:10.1084/jem.190.11.1697

[9] Schweighoffer E, Vanes L, Nys J, et al. The BAFF receptor transduces survival signals by co-opting the B cell receptor signaling pathway. Immunity. 2013;38(3):475-488. doi:10.1016/j.immuni.2012.11.015

[10] Jackson SW, Davidson A. BAFF inhibition in SLE—Is tolerance restored?Immunol Rev. 2019;292:102–119. https://doi.org/10.1111/imr.12810

[11] Shah, Dilip, et al. "Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to Th1 cytokine and disease activity." Immunology letters 129.1 (2010): 7-12.

[12] Sugimoto, K., Morimoto, S., Kaneko, H., Nozawa, K., Tokano, Y., Takasaki, Y., & Hashimoto, H. (2002). Decreased IL-4 Producing CD4 + T Cells in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus-relation to IL-12R Expression. Autoimmunity, 35(6), 381–387. https://doi.org/10.1080/0891693021000008535

[13] López, Patricia, et al. "A pathogenic IFNα, BLyS and IL-17 axis in Systemic Lupus Erythematosus patients." Scientific reports 6.1 (2016): 20651.

[14] Bonelli, Michael, et al. "Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)." International immunology 20.7 (2008): 861-868.

[15] Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. N Engl J Med. 2008;358(9):900-909. doi:10.1056/NEJMoa0707865

[16] Olsson, Lina M., et al. "A single nucleotide polymorphism in the NCF1 gene leading to reduced oxidative burst is associated with systemic lupus erythematosus." Annals of the rheumatic diseases 76.9 (2017): 1607-1613.

[17] Jacob, Chaim O., et al. "Lupus-associated causal mutation in neutrophil cytosolic factor 2 (NCF2) brings unique insights to the structure and function of NADPH oxidase." Proceedings of the National Academy of Sciences 109.2 (2012): E59-E67.

[18] Odqvist L, Jevnikar Z, Riise R, et al. Genetic variations in A20 DUB domain provide a genetic link to citrullination and neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1363-1370. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215434

[19] Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(8):467-475. doi:10.1038/s41584-018-0039-z

[20] Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2014;192(3):906-918. doi:10.4049/jimmunol.1302112

[21] Denny, Michael F., et al. "A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs." The journal of immunology 184.6 (2010): 3284-3297.

[22] Niewold TB. Interferon alpha-induced lupus: proof of principle. J Clin Rheumatol. 2008;14(3):131-132. doi:10.1097/RHU.0b013e318177627d

[23] Tau, G., and P. Rothman. "Biologic functions of the IFN-γ receptors." Allergy 54.12 (2001): 1233.

[24] Liu W, Zhang S, Wang J. IFN-γ, should not be ignored in SLE. Front Immunol. 2022;13:954706. Published 2022 Aug 10. doi:10.3389/fimmu.2022.954706

[25] Paradowska-Gorycka, A., et al. "Variety of endosomal TLRs and Interferons (IFN-α, IFN-β, IFN-γ) expression profiles in patients with SLE, SSc and MCTD." Clinical & Experimental Immunology 204.1 (2021): 49-63.

[26] Sisirak, Vanja, et al. "Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus." Journal of Experimental Medicine 211.10 (2014): 1969-1976.

[27] Corzo, Cesar A., et al. "The kinase IRAK4 promotes endosomal TLR and immune complex signaling in B cells and plasmacytoid dendritic cells." Science signaling 13.634 (2020): eaaz1053.

[28] Clement, Marc, et al. "CD4+ CXCR3+ T cells and plasmacytoid dendritic cells drive accelerated atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus." Journal of autoimmunity 63 (2015): 59-67.

[29] Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, Paroli M. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(7):6578. https://doi.org/10.3390/ijms24076578

[30] Marzena Olesińska, Grzegorz Goncerz, Jacek Musiał, Zbigniew Hruby, "Toczeń rumieniowaty układowy", Interna Szczeklika 2025, Kraków: Medycyna Praktyczna, 2025

[31] Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2023;98(3):355-372. doi:10.1016/j.abd.2022.09.005

[32] Cooper, Elizabeth E., Catherine E. Pisano, and Samantha C. Shapiro. "Cutaneous manifestations of "lupus": systemic lupus erythematosus and beyond." International Journal of Rheumatology 2021.1 (2021): 6610509.

[33] Grossman JM. Lupus arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(4):495-506. doi:10.1016/j.berh.2009.04.003

[34] Santacruz J, Mantilla M, Pulido S, et al. (September 09, 2023) A Practical Overview of the Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Cureus 15(9): e44964. doi:10.7759/cureus.44964

[35] Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616

[36] du Toit R, Karamchand S, Doubell AF, Reuter H, Herbst PG. Lupus myocarditis: review of current diagnostic modalities and their application in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2023;62(2):523-534. doi:10.1093/rheumatology/keac409

[37] Jayasinghe M, Rashidi F, Gadelmawla AF, et al. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. Cureus. 2025;17(2):e79569. Published 2025 Feb 24. doi:10.7759/cureus.79569

[38] Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Cureus. 2022;14(3):e22938. Published 2022 Mar 7. doi:10.7759/cureus.22938

[39] Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort. Lupus. 2020;29(5):514-522. doi:10.1177/0961203320908932

[40] Little J, Parker B, Lunt M, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. Rheumatology (Oxford). 2018;57(4):677-687. doi:10.1093/rheumatology/kex444

[41] Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, Piotr L. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. Rheumatol Int. 2023;43(8):1395-1407. doi:10.1007/s00296-023-05306-5

[42] van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. Lupus Sci Med. 2021;8(1):e000538. doi:10.1136/lupus-2021-000538

[43] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016;123(6):1386-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058

[44] Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14:1759720X211073001. Published 2022 Feb 14. doi:10.1177/1759720X211073001

[45] Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. J Autoimmun. 2019;96:1-13. doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001

[46] Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918-3930. doi:10.1002/art.30613

[47] Gatto M, Iaccarino L, Zen M, Doria A. When to use belimumab in SLE. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):737-740. doi:10.1080/1744666X.2017.1324784

[48] Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD010668. Published 2021 Feb 25. doi:10.1002/14651858.CD010668.pub2

[49] Merrill, Joan T., et al. "Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial." Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 62.1 (2010): 222-233.

[50] Rovin, Brad H., et al. "Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study." Arthritis & Rheumatism 64.4 (2012): 1215-1226.

[51] Saegusa K, Tsuchida Y, Komai T, Tsuchiya H, Fujio K. Advances in Targeted Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: Current Treatments and Novel Approaches. Int J Mol Sci. 2025;26(3):929. Published 2025 Jan 23. doi:10.3390/ijms26030929

[52] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1912196

[53] Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2023;75(2):253-265. doi:10.1002/art.42392

[54] Touma Z, Bruce IN, Furie R, et al. Reduced organ damage accumulation in adult patients with SLE on anifrolumab plus standard of care compared to real-world external controls. Ann Rheum Dis. 2025;84(5):767-776. doi:10.1016/j.ard.2025.01.025

[55] Morand EF, Furie RA, Bruce IN, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. Lancet Rheumatol. 2022;4(4):e282-e292. doi:10.1016/S2665-9913(21)00317-9

[56] Kundnani NR, Levai MC, Popa M-D, Borza C, Iacob M, Mederle AL, Blidisel A. Biologics in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Evolutions and Benefits. Pharmaceutics. 2024; 16(9):1176. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16091176

[57] Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2025;392(15):1471-1483. doi:10.1056/NEJMoa2410965

[58] Yin J, Hou Y, Wang C, Qin C. Clinical outcomes of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: Pooled analysis of SLE-BRAVE-I and SLE-BRAVE-II trials. PLoS One. 2025;20(4):e0320179. Published 2025 Apr 30. doi:10.1371/journal.pone.0320179

[59] Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). Lancet. 2023;401(10381):1011-1019. doi:10.1016/S0140-6736(22)02546-6

[60] Yan Q, Chen W, Song H, et al. Tofacitinib Ameliorates Lupus Through Suppression of T Cell Activation Mediated by TGF-Beta Type I Receptor. Front Immunol. 2021;12:675542. Published 2021 Jul 29. doi:10.3389/fimmu.2021.675542

[61] Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. Nat Commun. 2021;12(1):3391. Published 2021 Jun 7. doi:10.1038/s41467-021-23361-z

[62] Kansal, Rita, et al. "Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus." Science translational medicine 11.482 (2019): eaav1648.

[63] Mougiakakos, Dimitrios, et al. "CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus." New England Journal of Medicine 385.6 (2021): 567-569.

[64] Mackensen, Andreas, et al. "Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus." Nature medicine 28.10 (2022): 2124-2132.

[65] Guffroy A, Jacquel L, Guffroy B, Martin T. CAR-T cells for treating systemic lupus erythematosus: A promising emerging therapy. Joint Bone Spine. 2024;91(5):105702. doi:10.1016/j.jbspin.2024.105702

MIEJSCE BELIMUMABU W NOWOCZESNYM ALGORYTMIE LECZENIA TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO (SLE) – PRZEGLĄD AKTUALNYCH WYTYCZNYCH I WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

Aleksandra Achtelik, Łukasz Jaworecki , Amelia Stręk , Maria Starosta

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

Abstrakt: Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) jest przewlekłą jednostką chorobową o złożonej etiologii, u której podstaw leżą przede wszystkim mechanizmy autoimmunizacyjne prowadzące do wielonarządowych dysfunkcji. Kobiety chorują 10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym, blisko ⅔ zachorowań przypada między 16 a 55 rokiem życia. Proces terapeutyczny w SLE jest złożony i wymaga podejścia spersonalizowanego względem każdego pacjenta oraz wielodyscyplinarnego, opartego na aktualnych wytycznych i stopniu aktywności choroby. Obecnie, kluczowe aspekty opieki obejmują farmakoterapię, systematyczną edukację pacjenta oraz analizę efektywności kosztowej. Istotne rozszerzenie możliwych opcji terapeutycznych stanowi belimumab - w ludzkie przeciwciało monoklonalne, które odgrywa coraz większą rolę jako opcja immunomodulująca u pacjentów wykazujących oporność na standardowe schematy leczenia. Mechanizm działania leku opiera się na selektywnym wiązaniu z rozpuszczalną formą czynnika stymulującego limfocyty B (BLyS). Poprzez zahamowanie interakcji białka z receptorami na powierzchni limfocytów B, belimumab ogranicza ich przeżywalność i różnicowanie w plazmocyty, co prowadzi do redukcji miana patogennych autoprzeciwciał. Niniejsze opracowanie ma na celu analizę pozycji belimumabu w świetle najnowszych wytycznych EULAR/ACR na lata 2024–2026 oraz ocenę korzyści klinicznych wynikających z jego zastosowania w specyficznych grupach chorych.

Słowa kluczowe: belimumab, SLE, toczeń rumieniowaty układowy

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic condition with a complex etiology, primarily driven by autoimmune mechanisms that lead to multisystem dysfunction. Women are 6 to 10 times more likely to develop the disease than men. The highest incidence is among women of childbearing age. Nearly two-thirds of cases occur between the ages of 16 and 55. The therapeutic process in SLE is complex and requires a personalized approach for each patient, as well as a multidisciplinary approach based on current guidelines and the degree of disease activity. Currently, key aspects of care include pharmacotherapy, systematic patient education, and cost-effectiveness analysis. Belimumab represents a significant expansion of avaliable therapeutic options – a human monoclonal antibody that is playing an increasingly important role as an immunomodulatory option in patients resistant to standard treatment regimens. The drug's mechanism of action is based on selective binding to the soluble from B-lymphocyte-stimulating factor (BLyS). By inhibiting the protein interaction which receptors on the surface of B cells, belimumab reduces their survival and differentiation into plasma cells, leading to reduction in the titer of pathogenic autoantibodies. This review aims to analyze the role of belimumab considering the latest EULAR/ACR guidelines for 2024-2026 and access the clinical benefits of its use in specific patient groups.

Keywords: belimumab, SLE, systemic lupus erythematosus

1. Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (*ang. Systemic lupus erythematosus - SLE*) jest chorobą wieloukładową o złożonej etiologii cechującą się okresami zaostrzeń i remisji. Dokładna patogeneza SLE nie została w pełni poznana, jednakże głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój tej jednostki chorobowej są predyspozycje genetyczne oraz uwarunkowania środowiskowe takie jak narażenie na promieniowanie UV, infekcje oraz szeroko pojęte toksyny, które pobudzają układ immunologiczny do produkcji autoprzeciwciał takich jak anty-dsDNA i anty-SM. Przeciwciała anty--Scl-70, anty-La, oraz anty-Ro mogą również wystąpić w przebiegu SLE, lecz są one bardziej specyficzne dla innych chorób autoimmunologicznych. [1] Patogeneza SLE jest ściśle związana z mutacją w obrębie genów kodujących receptory toll-podobne (*ang. Toll-like receptors*) 7 oraz 9 (TLR7 i TLR9). W prawidłowych warunkach limfocyty B posiadają na swojej powierzchni receptor BCR, który pełni fizjologiczną funkcję w rozpoznawaniu patogenów prowadząc do aktywacji plazmocytów i produkcji specyficznych przeciwciał. Podczas rozwoju komórek B może dojść do powstania autoreaktywnych komórek B, a dodatkowo, jeśli dojdzie do mutacji w obrębie genów kodujących TLR7 i TLR9 zaczynają one produkować autoprzeciwciała anty-SM i anty-dsDNA prowadzące do rozwoju tocznia rumieniowatego układowego. [2]

1.1. Obraz kliniczny tocznia rumieniowatego układowego

Osoby chorujące na SLE mogą przedstawiać szerokie i różnorodne spektrum objawów ze względu na wieloukładowość tocznia oraz indywidualną zmienność osobniczą. Większość pacjentów prezentuje objawy ogólne takie jak: osłabienie, łatwa męczliwość, gorączka oraz utrata masy ciała, do powyższych często dochodzą objawy z poszczególnych układów narządów. Ostra skórna postać tocznia rumieniowatego (*ang. ACLE*) może przebiegać w sposób ograniczony manifestując się rumieniem o kształcie motyla na twarzy, nasilającym się pod wpływem ekspozycji na światło UV lub w sposób układowy cechując się występowaniem wykwitów plamisto-grudkowych przypominając toksyczną nekrolizę naskórka. [3] Podostra skórna postać tocznia rumieniowatego (*ang. SCLE)* objawia się uniesionymi wykwitami z przejaśnieniem w środku, które nasilają się pod wpływem światła słonecznego. Przewlekła skórna postać tocznia rumieniowatego objawia się wykwitami w kształcie krążków, które lokalizują się najczęściej na twarzy i owłosionej skórze głowy. Blisko ⅔ pacjentów zgłasza również dolegliwości ze strony układu ruchu, gdzie dominują: ból stawów i mięśni, a także ich stany zapalne. Bardzo poważnym powikłaniem SLE jest nefropatia toczniowa, która jest rodzajem kłębuszkowego zapalenia nerek powstająca w wyniku odkładania się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych, prowadząc często do niewydolności nerek. [4] Poza powyższymi objawami SLE może również dawać objawy ze strony układu oddechowego, układu krążenia zwiększając ryzyko sercowo-naczyniowe, a także innych układów narządów takich jak układ nerwowy, pokarmowy czy dając objawy hematologiczne.

1.2. Kryteria rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego

Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (SLE) opiera się na spełnieniu kryteriów klinicznych oraz immunologicznych sformułowanych przez EULAR/ACR w 2019. Niezbędne jest spełnienie kryterium wejścia czy uzyskanie miana przeciwciał ANA na poziomie co najmniej 1:80. Po spełnieniu tego kryterium pacjenta należy poddać ocenie względem poniższych kryteriów klinicznych i immunologicznych. Jeśli pacjent uzyska co najmniej 10 punktów (w tym co najmniej jedno kryterium kliniczne) można rozpoznać tocznia rumieniowatego układowego. [5]

Tabela 1. Kryteria EULAR/ACR 2019. [5] [Opracowanie własne]

Kryterium wstępne - stwierdzenie ANA w mianie minimum 1:80			
Kryteria kliniczne	**Pkt.**	**Kryteria immunologiczne**	**Pkt.**
1.Objawy ogólne: -gorączka	2	1. Przeciwciała typowe dla SLE: -anty-dsDNA -anty-SM	6 6
2.Objawy hematologiczne: -leukopenia -trombocytopenia -hemoliza autoimmunologiczna	 3 4 4	2.Przeciwciała antyfosfolipidowe: -przeciw B2-mikroglobulinie -antykardiolipinowe -lupus antykoagulant	 2 2 2
3.Objawy neuropsychiatryczne: -majaczenie -psychoza -drgawki	 2 3 5	3. Układ dopełniacza: -spadek st. C3 lub C4 -spadek st. C3 i C4	 3 4
4.Objawy skórno-śluzówkowe: -łysienie niebliznowaciejące -owrzodzenia jamy ustnej -SCLE lub DLE -ACLE	 2 2 4 6		
5.Objawy zajęcia błon surowiczych: -wysięk w opłucnej lub osierdziu -ostre zapalenie osierdzia	 5 6		
6. Objawy nerkowe: -białkomocz >0.5 g/24h -II lub V typ nefropatii toczniowej -III lub IV typ nefropatii toczniowej	 4 8 10		
7. Objawy stawowe: -zapalenie min. 2 stawów	 6		

1.3. Obecne strategie terapeutyczne

Standardowe schematy leczenia tocznia rumieniowatego układowego są dobierane względem stadia choroby oraz manifestacji klinicznych jakie prezentuje pacjent. Lekami, które obecnie są stosowane najszerzej w terapii SLE są leki przeciwmalaryczne takie jak hydroksychlorochina, których zadaniem jest hamowanie aktywności lizosomów i autofagii, hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych, hamowanie proliferacji komórek T i blokowanie receptorów toll-like. [6] Stosowana jest ona

w dawce 5 mg/kg/d. [3] Przeciwzapalne i immunosupresyjne działanie glikokortykosteroidów (GKS) w postaci prednizolonu i metyloprednizolonu umożliwia szybkie opanowanie aktywności SLE, lecz wykazują szerokie spektrum działań niepożądanych przez co pacjent poddany terapii glikokortykosteroidami powinien być pod ścisłą kontrolą. Wykorzystanie leków immunosupresyjnych takich jak metotreksat, azatiopryna czy mykofenolan mofetilu powinno być rozważone w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie hydroksychlorochiną i GKS. Belimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które odgrywa coraz większą rolę jako opcja immunomodulująca u pacjentów wykazujących oporność na standardowe schematy leczenia. Mechanizm działania leku opiera się na selektywnym wiązaniu z rozpuszczalną formą czynnika stymulującego limfocyty B (BLyS). Poprzez zahamowanie interakcji białka z receptorami na powierzchni limfocytów B, belimumab ogranicza ich przeżywalność i różnicowanie w plazmocyty, co prowadzi do redukcji miana patogennych autoprzeciwciał. Zastosowanie terapeutyczne belimumabu jako terapii biologicznej, celowanej zostanie omówione w dalszej części pracy.

2. Kryteria i diagnostyka kwalifikacyjna pacjenta do leczenia belimumabem

W kwalifikacji chorego na toczeń rumieniowaty układowy do leczenia ukierunkowanego biologicznie kluczowe znaczenie ma nie tylko sama rozpoznana choroba, lecz przede wszystkim identyfikacja fenotypu aktywnego immunologicznie. Podkreśla się znaczenie stratyfikacji biomarkerowej, czyli podgrup chorych na podstawie parametrów serologicznych, które odzwierciedlają aktywność układu immunologicznego i potencjalną wrażliwość na leczenie. W praktyce taki profil obejmuje przede wszystkim obecność przeciwciał anty-dsDNA oraz obniżone stężenia składowych dopełniacza, co odpowiada serologicznie aktywnej postaci SLE. Tego rodzaju charakterystyka pacjenta nie jest traktowana wyłącznie opisowo, ale jako element mający znaczenie kwalifikacyjne, ponieważ biomarkery te wiążą się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w części badań nad lekami biologicznymi. [7] Bardzo konkretnie pokazują to dane dotyczące odpowiedzi na leczenie belimumabem. Wykazano, że do badań BLISS-52 i BLISS-76 włączano chorych z aktywnym, seropozytywnym SLE, przy czym aktywność określano m.in. przy użyciu SELENA-SLEDAI ≥6, a późniejsze analizy wykazały, że duża aktywność choroby, dodatnie anty-dsDNA i niskie składowe dopełniacza były związane z większą szansą odpowiedzi na terapię. Oznacza to, że kwalifikacja do leczenia nie powinna ograniczać się do stwierdzenia aktywności klinicznej, ale powinna obejmować również ocenę

aktywności serologicznej jako cechy wzmacniającej zasadność wyboru terapii celowanej. W tym samym ujęciu seropozytywność nie jest jedynie cechą laboratoryjną, ale praktycznym markerem selekcji chorych, u których przewidywana skuteczność leczenia jest wyższa. [8] Drugim filarem diagnostyki kwalifikacyjnej jest standaryzowana ocena aktywności choroby za pomocą narzędzi wielowymiarowych. Podstawowym kompozytowym punktem końcowym był SRI-4, który wymagał co najmniej czteropunktowej poprawy w zakresie SLEDAI-2K, braku nowego ciężkiego zajęcia narządowego ocenianego w BILAG oraz braku istotnego pogorszenia w skali Physician's Global Assessment. Z perspektywy kwalifikacyjnej oznacza to, że zarówno SLEDAI-2K, jak i BILAG, nie są jedynie narzędziami obserwacyjnymi, lecz stanowią praktyczne instrumenty decyzyjne: pozwalają określić wyjściową aktywność choroby, rozdzielić aktywność globalną od narządowej oraz później obiektywnie weryfikować skuteczność leczenia. Podkreśla się również potrzebę monitorowania osiągania celów terapeutycznych przy użyciu walidowanych narzędzi. klinicznych, wprost odnosząc się do SLEDAI-2K jako elementu monitorowania aktywności. Znaczenie skali BILAG jest szczególnie istotne, gdy konieczna jest precyzyjna ocena zajęcia układowego i wychwycenie nowych ciężkich manifestacji narządowych. W badaniach belimumabu brak nowego ciężkiego zajęcia narządowego ocenianego w BILAG był warunkiem uznania odpowiedzi terapeutycznej. W diagnostyce kwalifikacyjnej BILAG pełni rolę narzędzia porządkującego fenotyp narządowy, natomiast SLEDAI-2K pozwala uchwycić całościową aktywność zapalno-immunologiczną. Ich łączne stosowanie daje bardziej wiarygodną podstawę do rozpoczęcia terapii biologicznej oraz późniejszej oceny czy pacjent rzeczywiście osiąga mierzalną poprawę. [9] Osobnej kwalifikacji wymagają chorzy z toczniowym zapaleniem nerek (ang. *lupus nefritis, LN*). Wskazano, że wcześniejsze rejestracyjne badania belimumabu w pozanerkowym SLE wykluczały chorych z ciężkim aktywnym LN, natomiast przełomem było badanie BLISS-LN, w którym oceniono dodanie belimumabu do standardowej terapii u pacjentów z aktywnym LN. Autorzy podali, że po 104 tygodniach uzyskano lepszą pierwotną odpowiedź nerkową (ang. *primary efficacy renal response*) oraz wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi nerkowej (ang. *complete renal response*) w grupie belimumabu niż w grupie standardowej terapii, a analiza post hoc wykazała także redukcję liczby rzutów nerkowych. Z punktu widzenia kwalifikacji oznacza to, że obecność LN nie stanowi już automatycznego wykluczenia z terapii biologicznej, a wręcz przeciwnie - po BLISS-LN aktywne LN stało się obszarem uzasadnionego włączenia belimumabu do schematu leczenia, o ile pacjent spełnia kryteria aktywności i otrzymuje równolegle leczenie standardowe. W LN również voclosporin jest zatwierdzoną opcję terapeutyczną. Kwalifikacja pacjenta z LN ma charakter wielowarstwowy:

obejmuje rozpoznanie aktywnego zajęcia nerek, ocenę ciężkości i ryzyka progresji, a następnie dobór leczenia w sposób zindywidualizowany, z uwzględnieniem tego, czy chory reprezentuje fenotyp serologicznie aktywny i czy jego przebieg kliniczny uzasadnia eskalację do leczenia celowanego. [9] Diagnostyka kwalifikacyjna przed wdrożeniem leczenia w toczniu rumieniowatym układowym wymaga kompleksowej oceny bezpieczeństwa terapii, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka zakażeń oraz ogólnego stanu klinicznego chorego. Leczenie biologiczne, poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej, wiąże się z potencjalnym zwiększeniem podatności na infekcje, dlatego konieczna jest wstępna identyfikacja czynników ryzyka oraz ich dalsze monitorowanie w trakcie terapii. [8] Proces kwalifikacji powinien obejmować również ocenę aktywności choroby, obecności chorób współistniejących oraz indywidualnych cech pacjenta, które mogą wpływać na ryzyko działań niepożądanych i skuteczność terapii. Podejście to wpisuje się w koncepcję personalizacji leczenia, w której decyzje terapeutyczne są dostosowane do profilu klinicznego chorego, co pozwala na optymalizację efektów leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka powikłań. [10] Uwzględnienie tych elementów umożliwia bardziej świadome i bezpieczne wdrożenie terapii, szczególnie w kontekście stosowania nowoczesnych leków celowanych, gdzie równowaga pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem stanowi podstawowy warunek kwalifikacji do leczenia. [11]

2.1. Przeciwskazania do rozpoczęcia terapii SLE belimumabem

Przeciwwskazania do wdrożenia terapii belimumabem w toczniu rumieniowatym układowym koncentrują się przede wszystkim wokół bezpieczeństwa immunologicznego pacjenta oraz ryzyka powikłań infekcyjnych i nadwrażliwości. Belimumab jako przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko BLyS (BAFF) moduluje aktywność limfocytów B, co wiąże się z wpływem na odpowiedź immunologiczną organizmu. W związku z tym jego stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami, ponieważ immunosupresyjny mechanizm działania może sprzyjać ich progresji lub utrudniać kontrolę infekcji. [8] Istotnym ograniczeniem są również reakcje nadwrażliwości. W trakcie badań klinicznych obserwowano możliwość występowania reakcji poinfuzyjnych oraz reakcji alergicznych, co stanowi przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje tego typu. [8] Dodatkowo zwraca się uwagę na konieczność ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami układu immunologicznego oraz współistniejącymi schorzeniami, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Kwalifikacja do leczenia powinna więc uwzględniać indywidualny profil kliniczny chorego oraz potencjalne ryzyko powikłań wynikających z immunomodulującego działania leku. [8]

3. Schematy dawkowania i drogi podania belimumabu

Belimumab, pierwszy lek biologiczny zatwierdzony do leczenia tocznia rumieniowatego układowego (SLE) jest dostępny w dwóch podstawowych formach podania: dożylnej (IV) oraz podskórnej (SC). [12]

3.1. Droga dożylna (IV) kontra droga podskórna (SC)

Badania farmakokinetyczne wykazują, że profil ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym u dzieci otrzymujących dawkę 10 mg/kg IV co 4 tygodnie jest zgodny z profilami obserwowanymi u dorosłych [12]. W przypadku podania podskórnego (200 mg raz w tygodniu) u dorosłych wykazano bezpieczeństwo i skuteczność w poprawie wskaźnika odpowiedzi SRI-4 oraz zmniejszaniu objawów choroby. [13]. Podawanie podskórne, realizowane raz w tygodniu, wiąże się z większą preferencją pacjentów i satysfakcją w porównaniu do miesięcznych wlewów dożylnych, co jest kluczowe w terapii długoterminowej [13]. Z drugiej strony, analizy bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu wskazują na nowe, nieoczekiwane zdarzenia niepożądane związane z procesem podawania, takie jak pominięcia dawek produktu oraz niewłaściwe schematy podawania, co podkreśla wyzwania związane z adherencją niezależnie od wybranej drogi podania. [13, 14]

3.2. Dawkowanie – standardowe protokoły

Standardowe schematy dawkowania belimumabu różnią się w zależności od drogi podania:

1. Droga dożylna (IV):
   Standardowa dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała. Protokół zakłada podawanie leku w odstępach dwutygodniowych przez pierwsze trzy dawki (dni 0, 14 i 28), a następnie co 4 tygodnie. Wlew dożylny jest zazwyczaj podawany przez personel medyczny i trwa około jednej godziny [12].
2. Droga podskórna (SC):
   Standardowa dawka wynosi 200 mg podawane raz w tygodniu. Lek podaje się za pomocą ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza. [12, 14]

4. Belimumab jako element terapii skojarzonej

Belimumab jest zazwyczaj stosowany jako uzupełnienie standardowego leczenia (SoC), co pozwala na lepszą kontrolę aktywności choroby i redukcję dawek glikokortykosteroidów. Belimumab jest powszechnie łączony z hydroksychlorochiną, która stanowi podstawę leczenia u większości pacjentów z SLE. W badaniu BLISS-LN wykazano, że dodanie belimumabu do schematów zawierających mykofenolan mofetilu (MMF) lub cyklofosfamidu (CYC)/azatioprynę (AZA) znacząco poprawia wyniki nerkowe u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. Jednym z kluczowych celów terapii skojarzonej jest efekt oszczędzający sterydy. Belimumab pozwala na istotne zmniejszenie dawek prednizonu (często o 50% lub więcej), co ogranicza narastanie trwałych uszkodzeń narządowych u pacjentów [15]. Niektóre nowoczesne protokoły badawcze zakładają nawet całkowite wycofanie klasycznej immunosupresji po osiągnięciu kontroli choroby za pomocą belimumabu. [15, 16]

5. Analiza skuteczności klinicznej belimumabu w terapii SLE

Dostępne dane z badań klinicznych oraz analiz rzeczywistej praktyki wskazują, że belimumab wykazuje istotną skuteczność w redukcji aktywności choroby u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, szczególnie w zakresie najczęstszych manifestacji stawowych i skórnych. W badaniach opartych na wskaźniku SLEDAI obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby oraz poprawę parametrów serologicznych (m.in. poziomów dopełniacza), co korelowało z redukcją objawów klinicznych i osiąganiem stanów niskiej aktywności choroby u znacznego odsetka chorych. [17] Istotnym aspektem skuteczności belimumabu jest jego wpływ na zapobieganie zaostrzeniom (*ang. flares*), które determinują długoterminowe rokowanie. Analizy badań oraz metaanaliz wskazują na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby, w tym zaostrzeń nerkowych, w porównaniu ze standardową terapią. W metaanalizie obejmującej blisko 3000 pacjentów wykazano redukcję ryzyka flar nerkowych o około 49%, co potwierdza zdolność leku do stabilizacji przebiegu choroby w długim okresie. [18]

Potwierdzono również utrzymującą się kontrolę aktywności choroby oraz mniejszą częstość nawrotów u pacjentów leczonych belimumabem. [19] W odniesieniu do tocznia nerkowego belimumab wykazuje korzystny wpływ na parametry funkcji nerek. W badaniach wykazano wysoki odsetek odpowiedzi nerkowych (do 70% pełnych odpowiedzi), istotną redukcję białkomoczu, poprawę wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), a także wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia

nerkowego. W świetle aktualnych wytycznych belimumab stanowi istotny element terapii skojarzonej u pacjentów z aktywnym toczniem nerkowym, szczególnie w kontekście poprawy rokowania nerkowego i ograniczenia progresji do schyłkowej niewydolności nerek. [20] Belimumab wykazuje zatem wielowymiarową skuteczność kliniczną, obejmującą zarówno kontrolę objawów układowych, redukcję częstości zaostrzeń, jak i poprawę parametrów nerkowych, co czyni go istotnym elementem nowoczesnej, celowanej terapii.

6. Aktualne wytyczne według EULAR/ACR stosowania belimumabu w terapii SLE

Wytyczne EULAR z 2025 roku dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego (SLE) podkreślają rosnącą rolę terapii celowanych molekularnie z zastosowaniem belimumabu. Zwraca się uwagę na ich kluczowe znaczenie w kontroli aktywności choroby i zapobieganiu kumulatywnemu uszkodzeniu narządów. Zgodnie z najnowszymi algorytmami terapeutycznymi, belimumab powinien być rozważany u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo standardowego leczenia obejmującego hydroksychlorochinę (HCQ) oraz glikokortykosteroidy (GKS), szczególnie w przypadkach, w których nie jest osiągana minimalna aktywność choroby (LLDAS) lub występują nawracające zaostrzenia. Podkreślono, że włączenie terapii biologicznej, takiej jak belimumab, umożliwia wcześniejszą intensyfikację leczenia w celu ograniczenia ekspozycji na glikokortykosteroidy, co ma istotne znaczenie kliniczne w kontekście redukcji działań niepożądanych steroidoterapii oraz poprawy rokowania długoterminowego. Lek ten jest szczególnie rekomendowany w fenotypach choroby z dominującym zajęciem stawów, skóry oraz w wybranych przypadkach nefropatii toczniowej, jako element terapii skojarzonej z leczeniem immunosupresyjnym.

Istotnym kierunkiem rozwoju strategii terapeutycznych, wskazanym również w aktualizacji EULAR, jest koncepcja leczenia sekwencyjnego i skojarzonego ukierunkowanego na limfocyty B. Podejście to obejmuje potencjalne łączenie lub sekwencyjne stosowanie rytuksymabu oraz belimumabu, co ma na celu zarówno szybkie wyczerpanie populacji autoreaktywnych limfocytów B, jak i zapobieganie ich ponownej repopulacji. Ważnym aspektem poruszanym w rekomendacjach jest również ekonomika zdrowia. Pomimo wysokich kosztów terapii biologicznej, analiza kosztów całkowitych wskazuje, że włączenie belimumabu może prowadzić do redukcji kosztów pośrednich, wynikających z hospitalizacji, leczenia powikłań narządowych oraz długoterminowych skutków ubocznych przewlekłej steroidoterapii.

W perspektywie wieloletniej może to częściowo kompensować wysokie koszty bezpośrednie leczenia biologicznego. [21]

7. Podsumowanie i wnioski

Współczesne podejście do terapii chorych z toczniem rumieniowatym układowym wsparte najnowszymi wytycznymi według EULAR/ACR, wykorzystuje belimumab jako opcję w personalizowanej opartej na leczeniu biologicznym. Kluczowym elementem tej terapii jest to, że jest ona najbardziej skuteczna i efektywna u pacjentów z wysoką aktywnością serologiczną co czyni profilowanie biomarkerów, takich jak przeciwciała anty-dsDNA czy stężenie składowych dopełniacza C3 i C4, podstawą kwalifikacji. Niezwykle istotnym faktem okazało się wykorzystanie belimumabu jako podstawa leczenia nefropatii toczniowej na co wskazują badania BLISS-LN, które jednoznacznie potwierdzają, że dołączenie belimumabu do standardowych leków immunosupresyjnych zwiększa odsetek odpowiedzi nerkowych oraz chroni je przed nieodwracalnym uszkodzeniem. [9] Z perspektywy klinicznej ważnym faktem jest również ograniczenie sterydoterapii dzięki belimumabowi co redukuje istotnie ilość powikłań jatrogennych związanych z zastosowaniem glikokortykosteroidów co przekłada się na polepszenie odległego rokowania pacjentów oraz wpływa na polepszenie jakości ich życia. [21] Przyszłe wyzwania związane z terapią wykorzystującą belimumab koncentrują się na optymalizacji terapii oraz znalezieniu markerów pozwalających na lepsze monitorowanie leczenia. Ostatecznie, przyszłe lata będą wymagały zgromadzenia większej ilości danych dotyczących długofalowego bezpieczeństwa w grupach szczególnych, w tym u kobiet w wieku prokreacyjnym oraz w populacji pediatrycznej, co pozwoli na pełne i bezpieczne wykorzystanie potencjału immunomodulującego belimumabu.

Referencje

[1] Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and management. Cureus. 2022;14(10):e29624. doi:10.7759/cureus.29624

[2] Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6578. doi:10.3390/ijms24076578

[3] Olesińska M, Goncerz G, Musiał J, Hruby Z. Toczeń rumieniowaty układowy. W: Gajewski P, red. Interna Szczeklika 2024/25. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2024:1301-1303.

[4] Parodis I, Rovin BH, Tektonidou MG, et al. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:69. doi:10.1038/s41572-025-00621-0

[5] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-1412. doi:10.1002/art.40930

[6] Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, et al. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. Rheumatol Int. 2023;43(8):1395-1407. doi:10.1007/s00296-023-05342-w

[7] Alqatari SG, Alkuwaiti MA, Al-Harbi FA, et al. Biomarker-stratified efficacy and safety of biologics in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Lupus Sci Med. 2026;13(1):e001920. doi:10.1136/lupus-2025-001920

[8] Palazzo L, Tsoi A, Nikolopoulos D, Parodis I. Lessons learnt from the belimumab trials in systemic lupus erythematosus. Int J Mol Sci. 2025;27(1):37. doi:10.3390/ijms27010037

[9] Saegusa K, Tsuchida Y, Komai T, Tsuchiya H, Fujio K. Advances in targeted therapy for systemic lupus erythematosus: current treatments and novel approaches. Int J Mol Sci. 2025;26(3):929. doi:10.3390/ijms26030929

[10] Parodis I, Fanouriakis A, Bortoluzzi A, et al. Practical insights for the clinical implementation of the EULAR recommendations for patients with systemic lupus erythematosus. RMD Open. 2025;11(1):e006210. doi:10.1136/rmdopen-2025-006210

[11] Tanaka Y. Novel therapies in treatments of SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2025;39(4):102101. doi:10.1016/j.berh.2025.102101

[12] Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD010668. doi:10.1002/14651858.CD010668.pub2

[13] Chen F, Zheng Y, Chen X, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: a review of available data. Front Immunol. 2022;13:940416. doi:10.3389/fimmu.2022.940416

[14] Li H, Xie W, Wang C, Guo C. Postmarketing safety evaluation of belimumab: a pharmacovigilance analysis. Lupus Sci Med. 2025;12(1):e001400. doi:10.1136/lupus- 2024-001400

[15] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS-LN study. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(11):1620-1630. doi:10.2215/CJN.02520322

[16] Aranow C, Allaart CF, Amoura Z, et al. Efficacy and safety of sequential therapy with subcutaneous belimumab and one cycle of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the phase 3, randomised, placebo-controlled BLISS-BELIEVE study. Ann Rheum Dis. 2024;83(11):1502-1512. doi:10.1136/ard-2024-225686

[17] Moysidou G, Garantziotis P, Sentis G, et al. Molecular basis for the disease-modifying effects of belimumab in systemic lupus erythematosus and molecular predictors of early response: blood transcriptome analysis implicates the innate immunity and DNA damage response pathways. Ann Rheum Dis. Opublikowano online 7 listopada 2024. doi:10.1136/ard-2024-226051

[18] Zhang H, Chen J, Zhang Y, Zhao N, Xu D. Efficacy and safety of belimumab therapy in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023;45(1):2207671. doi:10.1080/0886022X.2023.2207671

[19] Teng JQ, Guo WP, Xu J, et al. Efficacy of belimumab on extra-renal lupus in patients with lupus nephritis and end-stage renal disease. Front Med (Lausanne). 2026;12:1717280. doi:10.3389/fmed.2025.1717280

[20] Zhang Z, Chen J, Du H, Hua L. Efficacy and safety of belimumab in lupus nephritis: a retrospective study. Int J Clin Pharmacol Ther. Opublikowano online 28 stycznia 2023. doi:10.5414/CP204321

[21] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2025;85(1):75-90. doi:10.1136/ard-2024-226123

ZOLIFLODACYNA – NOWA DOUSTNA TERAPIA RZEŻĄCZKI W ERZE OPORNOŚCI GONOKOKÓW

Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota

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

Abstrakt: Rzeżączka pozostaje jednym z najczęstszych bakteryjnych zakażeń przenoszonych drogą płciową i jednocześnie jednym z najpoważniejszych wyzwań terapeutycznych we współczesnej wenerologii. Narastająca oporność *Neisseria gonorrhoeae* na penicyliny, tetracykliny, fluorochinolony, makrolidy oraz cefalosporyny ogranicza skuteczność dotychczasowych schematów leczenia i zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii. Zoliflodacyna to nowy doustny chemioterapeutyk z grupy spiropirymidynotrionów, działający poprzez hamowanie podjednostki GyrB gyrazy DNA, oferując mechanizm odmienny od fluorochinolonów - dzięki czemu zachowuje aktywność wobec wielu szczepów wielolekoopornych. Dotychczasowe wyniki badań in vitro oraz badań klinicznych II i III fazy wskazują na wysoką skuteczność leku, zwłaszcza w leczeniu niepowikłanej rzeżączki układu moczowo-płciowego i odbytnicy. Ponadto zoliflodacyna charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wygodną drogą podania. Należy jednak uwzględnić istotne ograniczenia, takie jak niższa skuteczność w zakażeniach gardła, ryzyko selekcji szczepów o zmniejszonej wrażliwości oraz szansę na rozwój oporności związanej z mutacjami gyrB i transferem determinant od komensalnych *Neisseria*. Zoliflodacyna stanowi jedną z najbardziej obiecujących nowych opcji leczenia rzeżączki w erze narastającej antybiotykooporności gonokoków.

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, *Neisseria gonorrhoeae,* rzeżączka, zoliflodacyna

Abstract: Gonorrhea remains one of the most common bacterial sexually transmitted infections and, at the same time, one of the most serious therapeutic challenges in contemporary venereology. The increasing resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillins, tetracyclines, fluoroquinolones, macrolides, and cephalosporins limits the effectiveness of current treatment regimens and increases the risk of treatment failure. Zoliflodacin is a novel oral antimicrobial agent from the spiropyrimidinetrione class that acts by inhibiting the GyrB subunit of DNA gyrase, offering a mechanism distinct from that of fluoroquinolones and thereby retaining activity against many multidrug-resistant strains. The available results of in vitro studies as well as phase II and phase III clinical trials indicate high efficacy of the drug, particularly in the treatment of uncomplicated urogenital and rectal gonorrhea. In addition, zoliflodacin is characterized by a favorable safety profile and a convenient route of administration. However, important limitations must be taken into account, such as lower efficacy in pharyngeal infections, the risk of selecting strains with reduced susceptibility, and the potential for resistance development associated with gyrB mutations and the transfer of resistance determinants from commensal *Neisseria.* Zoliflodacin represents one of the most promising new treatment options for gonorrhea in the era of increasing gonococcal antimicrobial resistance.

Keywords: antimicrobial resistance, *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrhea, zoliflodacin

1. Wprowadzenie

Rzeżączka wywoływana przez *Neisseria gonorrhoeae* to jedno z najczęstszych bakteryjnych zakażeń przenoszonych drogą płciową na świecie. Rocznie dochodzi do około 86,9 milionów nowych zakażeń, choroba ta stanowi istotny problem dla zdrowia publicznego - to trwałe wyzwanie terapeutyczne i epidemiologiczne. Zakażenie wywołane przez *N. gonorrhoeae* może obejmować zarówno narządy układu moczowo-płciowego, jak i lokalizacje ekstragenitalne, takie jak gardło czy odbytnica - a jego przebieg bywa bezobjawowy, co utrudnia wczesne wykrycie choroby. [1]

Niebezpieczeństwo wynika także z wyjątkowej zdolności gonokoka do rozwijania oporności na kolejne grupy antybiotyków - początkowo od sulfonamidów, następnie po spadki skuteczności fluorochinolonów oraz zmniejszoną wrażliwość na ceftriakson. Narastająca antybiotykooporność sprawiła, że rozwój nowych leków stosowanych w leczeniu rzeżączki stał się jednym z priorytetów badawczych. [2] Zoliflodacyna należy do obiecujących kandydatów terapeutycznych, ponieważ działa na nowy cel molekularny, wykazuje aktywność wobec wielu szczepów wielolekoopornych oraz jest także lekiem doustnym. [3]

Celem niniejszej pracy jest ocena miejsca zoliflodacyny w leczeniu niepowikłanej rzeżączki w kontekście narastającej oporności *N. gonorrhoeae* - ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmu działania, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz ryzyka rozwoju oporności.

2. Rzeżączka – epidemiologia

Pomimo udoskonalenia metod służących do oceny globalnej zapadalności, dane epidemiologiczne dotyczące rzeżączki wciąż cechują się znaczną niepewnością - szczególnie w państwach, w których dostęp do rzetelnych systemów nadzoru epidemiologicznego jest ograniczony. Obciążenie epidemiologiczne rzeżączką jest nierównomiernie rozmieszczone między regionami geograficznymi oraz populacjami. [4] Częstość aktualnego zakażenia w obrębie układu moczowo-płciowego oszacowano na 1,0% populacji ogólnej, 3,2% wśród kobiet świadczących usługi seksualne oraz u 4,9% osób zgłaszających się do poradni chorób przenoszonych drogą płciową. [5]

Szczególne znaczenie epidemiologiczne ma wysoki odsetek zakażeń bezobjawowych, zwłaszcza w lokalizacji gardłowej, która może stanowić zarówno rezerwuar transmisji, jak i środowisko sprzyjające selekcji szczepów o zmniejszonej wrażliwości na antybiotyki. Obecność gonokoków w obrębie jamy ustnej i gardła sprzyja ich kontaktowi z komensalnymi gatunkami rodzaju *Neisseria*, co potencjalnie może ułatwiać poziomy transfer determinant oporności do *N. gonorrhoeae.* [6] Wysoki udział zakażeń bezobjawowych sprzyja utrzymywaniu się transmisji w populacji, opóźnia rozpoznanie oraz osłabia skuteczność strategii opartych wyłącznie na diagnostyce osób objawowych. [7]

3. Obraz kliniczny rzeżączki

Obraz kliniczny rzeżączki jest zróżnicowany i zależy przede wszystkim od lokalizacji zakażenia. *N. gonorrhoeae* może wywoływać zakażenia układu moczowo-płciowego, odbytnicy, gardła i spojówek, a w części przypadków także zakażenie rozsiane (ang. *disseminated gonococcal infection, DGI*). Z klinicznego punktu widzenia szczególnie istotne jest to, że znaczna część zakażeń przebiega skąpoobjawowo lub bezobjawowo, zwłaszcza u kobiet oraz w lokalizacjach pozagenitalnych - sprzyja to opóźnieniu rozpoznania i dalszej transmisji. [8, 9]

Siedlisko gardłowe jest trudniejsze do eradykacji i historycznie częściej wiązało się z niepowodzeniami leczenia dla niektórych schematów. [10] Dlatego skuteczność nowej terapii zoliflodacyną należy oceniać odrębnie w zakażeniach urogenitalnych, odbytniczych i gardłowych. Dane z badania III fazy, opublikowanego w 2026 roku w czasopiśmie *The Lancet*, wskazują na porównywalną skuteczność zoliflodacyny i leczenia porównawczego w zakażeniach odbytniczych i gardłowych, jednak lokalizacja gardłowa pozostaje szczególnie wymagająca z punktu widzenia oceny skuteczności terapii. [11]

4. *Neisseria gonorrhoeae* – patogeneza i charakterystyka drobnoustroju

N. gonorrhoeae to Gram-ujemna dwoinka, której jedynym naturalnym rezerwuarem jest człowiek. Patogen ten wykazuje dużą zdolność do kolonizacji błon śluzowych układu moczowo-płciowego, odbytnicy, gardła i spojówek, a jego sukces biologiczny wiąże się z obecnością licznych mechanizmów adhezji, inwazji oraz unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Kluczową rolę patogenezy odgrywają fimbrie typu IV, białka Opa, PorB, lipooligosacharyd (LOS) oraz inne struktury powierzchniowe, które umożliwiają przyleganie do komórek gospodarza; modulację szlaków sygnałowych; przechodzenie przez nabłonek oraz zaburzanie funkcji neutrofili, układu dopełniacza i odpowiedzi humoralnej. [1, 12]

Istotną cechą biologiczną *N. gonorrhoeae* jest także zdolność do zmienności fazowej i antygenowej, która sprzyja unikaniu odpowiedzi immunologicznej. Ponadto gonokoki mają naturalnie dużą umiejętność do pobierania materiału genetycznego z otoczenia - co ułatwia rekombinację oraz nabywanie determinant oporności. Duża plastyczność genetyczna tego drobnoustroju sprzyja zarówno zmienności fenotypowej, jak i szybkiemu narastaniu oporności na antybiotyki. Zjawiska te wynikają przede wszystkim z rekombinacji homologicznej, zmienności fazowej oraz horyzontalnego transferu genów. [13]

5. Narastająca antybiotykooporność *Neisseria gonorrhoeae*

Historia leczenia rzeżączki jest zarazem historią stopniowej utraty skuteczności kolejnych antybiotyków. Na tym tle rozwój zoliflodacyny należy postrzegać jako odpowiedź na narastający problem wielolekooporności *N. gonorrhoeae*. Nie oznacza to jednak, że nowy lek pozostanie niewrażliwy na presję selekcyjną - doświadczenie związane ze stosowaniem wcześniejszych klas antybiotyków wskazuje, że również wobec zoliflodacyny z czasem pojawią się mechanizmy zmniejszonej wrażliwości. W różnych okresach osłabieniu ulegała aktywność sulfonamidów, tetracyklin, makrolidów i fluorochinolonów, a obecnie największe obawy budzi utrata skuteczności ceftriaksonu - który pozostaje podstawą empirycznego leczenia rzeżączki w wielu wytycznych. [2]

Retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w *Lancet Microbe* obejmujące lata 2017-2018 pokazało, że zmniejszoną wrażliwość lub oporność na ceftriakson zgłosiło 31% krajów raportujących; na cefiksym 47%; na azytromycynę 84% - natomiast oporność na cyprofloksacynę odnotowano we wszystkich krajach raportujących. Problem oporności dotyczy nie tylko leków historycznie stosowanych

w leczeniu rzeżączki, ale również antybiotyków o kluczowym znaczeniu we współczesnych schematach terapeutycznych. [14] Z kolei globalna metaanaliza opublikowana w 2024 roku, obejmująca 225 badań i 432 880 izolatów *N. gonorrhoeae* wykazała ważoną skumulowaną oporność wynoszącą 51,6% dla ciprofloksacyny i 45,4% dla tetracykliny - potwierdza to trwałe utrwalenie oporności na starsze opcje terapeutyczne. [15] Uzupełnieniem tego obrazu są dane z badania obserwacyjnego z programu WHO EGASP (ang. *Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme*) z 2023 roku. Dane pochodzące z dziewięciu krajów wartowniczych pokazują, że pośród ocenionych izolatów stwierdzono oporność na ceftriakson u 3,8%, na cefiksym u 8,9%, na azytromycynę u 3,6%, a na ciprofloksacynę u 95,3% szczepów. [16]

6. Obecnie stosowane metody leczenia rzeżączki oraz ich ograniczenia

Obecnie leczenie niepowikłanej rzeżączki nadal opiera się przede wszystkim na ceftriaksonie, który mimo narastającego problemu oporności pozostaje podstawową i najskuteczniejsza opcją terapeutyczną w zakażeniach wywołanych przez *N. gonorrhoeae*. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami amerykańskimi z 2021 roku (CDC STI Treatment Guidelines), w leczeniu niepowikłanej rzeżączki urogenitalnej, odbytniczej i gardłowej stosuje się ceftriakson w dawce 500 mg domięśniowo jednorazowo, natomiast w przypadku braku wykluczenia współistniejącego zakażenia Chlamydia trachomatis zaleca się dodatkowo doksycyklinę. [17]

Opcją alternatywną pozostaje cefiksym w dawce 800 mg doustnie - w sytuacjach gdy zastosowanie ceftriaksonu jest niemożliwe lub utrudnione. Należy jednak podkreślić, że dostępne dane nie wskazują aby cefiksym rozwiązywał zasadniczy problem terapeutyczny - jakim jest potrzeba wygodnej i niezawodnej doustnej terapii o potwierdzonej skuteczności we wszystkich lokalizacjach anatomicznych.

W retrospektywnej analizie przeprowadzonej w Hanoi i opublikowanej w 2026 roku nie stwierdzono dodatnich posiewów kontrolnych po leczeniu cefiksymem 800 mg, ale jednak częściej testy NAAT (ang. *nucleic acid amplification tests*) pozostawały dodatnie. Należy jednak podkreślić, że utrzymująca się dodatniość testów amplifikacji kwasów nukleinowych po leczeniu nie musi oznaczać obecności żywych drobnoustrojów ani niepowodzenia terapii, ponieważ może odzwierciedlać przejściowe utrzymywanie się resztkowego materiału genetycznego *N. gonorrhoeae* - zwłaszcza w lokalizacji gardłowej. [18, 19]

Istotnym ograniczeniem współczesnych strategii terapeutycznych pozostaje niewielka liczba wiarygodnych schematów rezerwowych w przypadku niepowodzenia

leczenia pierwszej linii. W tym kontekście rozwój zoliflodacyny należy uznać za ważną próbę poszerzenia dostępnych opcji leczenia rzeżączki. Wyniki badania III fazy opublikowanego w 2026 roku w *The Lancet* wskazują na porównywalną skuteczność zoliflodacyny i leczenia porównawczego, jednak lokalizacja gardłowa nadal pozostaje szczególnie wymagająca z punktu widzenia oceny skuteczności terapii. [11]

7. Zoliflodacyna – mechanizm działania, budowa i przynależność chemiczna

Zoliflodacyna jest doustnym lekiem przeciwbakteryjnym należącym do klasy spiropirymidynotrionów i pierwszym przedstawicielem tej grupy zatwierdzonym przez FDA do leczenia niepowikłanej rzeżączki urogenitalnej. Pod względem farmakodynamicznym należy do niefluorochinolonowych inhibitorów bakteryjnych topoizomeraz typu II, działających na gyrazę DNA oraz topoizomerazę IV, przy czym jej aktywność wobec gyrazy jest większa niż wobec topoizomerazy IV. Zoliflodacyna wykazuje działanie bakteriobójcze oraz dużą aktywność in vitro wobec szczepów wielolekoopornych, z wartościami MIC mieszczącymi się w zakresie od ≤0,002 do 0,25 µg/ml. Połączenie nowej klasy chemicznej z odrębnym miejscem wiązania w obrębie kompleksu gyraza-DNA stanowi jedną z najważniejszych cech tego leku, ponieważ ogranicza ryzyko pełnej oporności krzyżowej z fluorochinolonami. [3, 20, 21]

W przeciwieństwie do fluorochinolonów, zoliflodacyna oddziałuje przede wszystkim z GyrB w obrębie domeny TOPRIM - nie wykorzystuje klasycznego mostka wodno-metalicznego, za pomocą którego fluorochinolony kontaktują się z GyrA. W strukturze krystalograficznej kompleksu z gyrazą DNA Staphylococcus aureus o rozdzielczości 2,8 Å wykazano, że zoliflodacyna wiąże się w miejscu cięcia DNA zajmowanym również przez fluorochinolony - jednak hamuje religację wskutek przeszkody sterycznej. Kluczowe znaczenie dla tego oddziaływania ma grupa pirymidynotrionowa, która tworzy bezpośrednie i pośrednie oddziaływania z resztami GyrB - w tym z Asp437, co podkreśla odrębność tego leku względem fluorochinolonów. [22, 23]

8. Farmakokinetyka, bezpieczeństwo terapii oraz aktywność in vitro zoliflodacyny

W badaniach I fazy, zoliflodacyna w pojedynczych dawkach szybko się wchłaniała - a średni okres półtrwania eliminacji pozostawał zasadniczo stały i wynosił pomiędzy 5 a 6 godzin w badanym zakresie dawek. W badaniu farmakokinetycznym (ADME) zoliflodacyny u zdrowych ochotników (O'Donnell et al.) po dawce

3 gramów główną drogą eliminacji leku było wydalanie z kałem, natomiast udział wydalania nerkowego był niewielki - co wskazuje, że kluczową rolę w klirensie leku odgrywają metabolizm i eliminacja pozanerkowa. [24]

Istotne znaczenie kliniczne ma wpływ pokarmu na farmakokinetykę zoliflodacyny. Podanie leku w formie granulatu - po posiłku wysokotłuszczowym opóźniało osiągnięcie Tmax, ale jednocześnie prowadziło do istotnego zwiększenia zarówno Cmax jak i ekspozycji całkowitej wyrażonej przez AUC. W badaniu I fazy oceniającym wpływ pokarmu 42% uczestników zgłosiło działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, jednak wszystkie miały charakter łagodny, a najczęściej obserwowanym objawem był ból głowy. [25]

Profil bezpieczeństwa zoliflodacyny po pojedynczej dawce doustnej oceniono również w badaniu typu thorough QT (TQT), które nie wykazało klinicznie istotnego wydłużenia QTcF ani po dawce terapeutycznej - ani po dawce supraterapeutycznej. Nie stwierdzono także klinicznie istotnych zmian częstości rytmu serca ani odstępów PR i QRS, a zgłaszane działania niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter przemijający. [26]

Mimo obecnie występujących wielu pożądanych cech leku należy zachować ostrożność interpretacyjną, ponieważ mutacje GyrB związane ze zmniejszoną wrażliwością na zoliflodacynę mogą być selekcjonowane u komensalnych gatunków *Neisseria* i następnie przenoszone do *N. gonorrhoeae* drogą transformacji - co wskazuje na potencjalne ryzyko szybkiego narastania oporności mimo początkowo korzystnej aktywności leku. [27]

9. Badania kliniczne zoliflodacyny – faza II i III

W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy oceniającym skuteczność pojedynczej dawki zoliflodacyny w leczeniu rzeżączki (Taylor et al.) uczestnikom przydzielano: pojedynczą dawkę doustną 2 g lub 3 g zoliflodacyny albo do 500 mg ceftriaksonu domięśniowo. W mikrobiologicznej populacji intention-to-treat (micro-ITT) mikrobiologiczne wyleczenie zakażenia urogenitalnego uzyskano u 55/57 chorych (96%) po dawce 2 g, u 54/56 (96%) po dawce 3 g oraz u 28/28 (100%) po ceftriaksonie. Wszystkie zakażenia odbytnicze uległy eradykacji, natomiast skuteczność w zakażeniach gardłowych była niższa i wyniosła odpowiednio 4/8 (50%) przy 2 g, 9/11 (82%) przy 3 g oraz 4/4 (100%) przy ceftriaksonie. Łącznie odnotowano 84 zdarzenia niepożądane - 21 uznano za związane z zoliflodacyną. Najczęściej miały one charakter żołądkowo-jelitowy. Wyniki te wskazują, że dawka 3 g jest najbardziej uzasadniona do dalszej oceny kliniczne. [28]

Badanie III fazy miało charakter międzynarodowy, randomizowany, kontrolowany i otwarty oraz zostało zaprojektowane jako badanie kliniczne typu non-inferiority u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat z klinicznym podejrzeniem niepowikłanej rzeżączki urogenitalnej. Uczestników losowano w stosunku 2:1 do pojedynczej dawki doustnej zoliflodacyny 3 g albo do leczenia porównawczego obejmującego ceftriakson 500 mg domięśniowo oraz 1 g doustnie azytromycyny. Badanie prowadzono w 17 poradniach umiejscowionych w Belgii, Holandii, Republice Południowej Afryki, Tajlandii oraz USA. Pierwotnym punktem końcowym był odsetek wyleczenia w lokalizacji urogenitalnej w 6 dobie po leczeniu (± 2 dni). Z 1011 osób sprawdzonych na początku badania, 930 zakwalifikowano i przydzielono losowo do leczenia: 621 dostało zoliflodacynę, a 309 leczenie porównawcze.

W populacji micro-ITT dla zakażeń urogenitalnych wyleczenie uzyskano u 460/506 chorych (90,9%) leczonych zoliflodacyną oraz u 229/238 chorych (96,2%) w leczeniu porównawczym. Różnica na niekorzyść zoliflodacyny wyniosła -5,3 punktu procentowego - jednak przy założonym marginesie non-inferiority wynoszącym 12% badanie spełniło kryterium nie mniejszej skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

W lokalizacjach ekstragenitalnych odsetki wyleczeń były zbliżone między grupami: dla gardła 42/53 (79,2%) w grupie zoliflodacyny i 22/28 (78,6%) w grupie porównawczej. Natomiast dla rzeżączki odbytnicy odpowiednio: 69/79 (87,3%) i 31/35 (88,6%) - jednak liczebność tych podgrup była ograniczona.

Profil bezpieczeństwa w badaniu III fazy był zbliżony w obu grupach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi po zoliflodacynie były: ból głowy, neutropenia i leukopenia. W grupie porównawczej był to ból w miejscu wstrzyknięcia, neutropenia i biegunka. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano.

Łącznie wyniki badań II i III fazy wskazują, że pojedyncza doustna dawka zoliflodacyny 3 g stanowi skuteczną opcję leczenia niepowikłanej rzeżączki urogenitalnej. Jednocześnie dane dotyczące zakażeń gardłowych należy interpretować ostrożniej niż dane odnoszące się do lokalizacji moczowo-płciowej, ponieważ zarówno w badaniu II fazy, jak i w analizach ekstragenitalnych badania III fazy liczebność odpowiednich podgrup była ograniczona. [11, 28]

10. Potencjalna oporność na zoliflodacynę oraz jej racjonalne wdrożenie

Każda nowa terapia przeciwko *N. gonorrhoeae* powinna być oceniana nie tylko pod kątem bieżącej skuteczności, lecz także ryzyka szybkiej utraty aktywności.

Badania farmakodynamiczne w modelu włókien kapilarnych (ang. *hollow-fiber*) wykazały, że dawka zoliflodacyny powinna zapewniać nie tylko eliminację bakterii, ale również tłumienie selekcji subpopulacji o zmniejszonej wrażliwości. Wyniki tych analiz propagowały stosowanie pojedynczej dawki doustnej większej niż 2 gramy. Dostępne dane sugerują, że niektóre rzadkie warianty genetyczne (w tym szczepy z określonymi wariantami gyrB) mogą być bardziej podatne na rozwój oporności podczas ekspozycji na lek. Jednocześnie badania populacyjne wskazują, że wśród współczesnych izolatów klinicznych cel molekularny zoliflodacyny pozostaje na ogół dobrze zachowany - nie zmienia to jednak potrzeby aktywnego monitorowania MIC, sekwencji gyrB oraz niepowodzeń terapeutycznych. [29, 30] Racjonalne wdrożenie zoliflodacyny powinno obejmować precyzyjne wskazania, monitorowanie skuteczności (zwłaszcza w zakażeniach gardłowych), wykonywanie posiewu i oznaczania MIC, a także analizę genetyczną izolatów pochodzących z niepowodzeń terapeutycznych. Takie podejście może ograniczyć ryzyko szybkiego narastania oporności i przedwczesnej utraty wartości klinicznej leku. [27, 29, 31]

11. Perspektywy wykorzystania zoliflodacyny

Zoliflodacyna została zatwierdzona przez FDA w grudniu 2025 r. do leczenia niepowikłanej rzeżączki urogenitalnej u dorosłych i młodzieży od 12. roku życia. W badaniach III fazy wykazała nie mniejszą skuteczność niż ceftriakson z azytromycyną przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Perspektywa szerszego wdrożenia zoliflodacyny powinna być jednak łączona z polityką racjonalnej antybiotykoterapii. W badaniu modelowym przeprowadzonym w populacji MSM (ang. *men who have sex with men*) w USA wykazano, że strategia równomiernej alokacji nowych leków może dorównywać lub przewyższać ich sekwencyjne wprowadzanie pod względem ograniczenia rozpowszechnienia wielolekooporności. Sugeruje to, że zoliflodacyna powinna być rozpatrywana nie tylko jako lek rezerwowy, lecz także jako element zaplanowanej dywersyfikacji terapii. [11, 32]

12. Podsumowanie

Zoliflodacyna jest obiecującą doustną opcją leczenia niepowikłanej rzeżączki - szczególnie w zakażeniach urogenitalnych, w których wykazano jej skuteczność kliniczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Odmienny od fluorochinolonów mechanizm działania to jej istotna zaleta i umożliwia aktywność wobec wielolekoopornych szczepów *N. gonorrhoeae*. Jednocześnie dostępne dane wskazują na mniejszą

skuteczność w zakażeniach gardłowych oraz na ryzyko rozwoju oporności - zwłaszcza przy niewłaściwym i zbyt szerokim stosowaniu. Z tego względu potencjalne wdrożenie zoliflodacyny powinno być ściśle powiązane z nadzorem mikrobiologicznym i racjonalną polityką antybiotykową.

Tabela 1. Porównanie zoliflodacyny do ceftriaksonu i cefiksymu [3, 11, 17, 18, 19]

Lek	Droga podania	Dawkowanie	Główne zalety	Główne ograniczenia	Znaczenie kliniczne
Ceftriakson	Domięśniowa	500 mg jednorazowo	Wysoka skuteczność;	Konieczność podania pozajelitowego, narastająca oporność	Aktualny standard leczenia, podstawowa opcja terapeutyczna w niepowikłanej rzeżączce
Cefiksym	Doustna	800 mg jednorazowo	Łatwa droga podania	Mniej pewna skuteczność	Alternatywa, gdy ceftriakson nie może być zastosowany
Zoliflodacyna	Doustna	3 g jednorazowo	Aktywność wobec wielu szczepów lekoopornych, wygodna droga podania	Mniejsza skuteczność w zakażeniach gardłowych	Obiecująca nowa opcja leczenia niepowikłanej rzeżączki, szczególnie urogenitalnej

Referencje

[1] Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. Nat Rev Dis Primers. 2019 Nov 21;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6. PMID: 31754194.

[2] Franco S, Hammerschlag MR. Alternative drugs for the treatment of gonococcal infections: old and new. Expert Rev Anti Infect Ther. 2024 Sep;22(9):753-759. doi: 10.1080/14787210.2024.2401560. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39243126.

[3] Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: An Oral Spiropyrimidinetrione Antibiotic for the Treatment of Neisseria gonorrheae, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. ACS Infect Dis. 2020 Jun 12;6(6):1332-1345. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00021. Epub 2020 May 12. PMID: 32329999.

[4] Sinka K. The global burden of sexually transmitted infections. Clin Dermatol. 2024 Mar-Apr;42(2):110-118. doi: 10.1016/j.clindermatol.2023.12.002. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38142791.

[5] Chidiac O, AlMukdad S, Harfouche M, Harding-Esch E, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of gonorrhoea: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions, World Health Organization European Region, 1949 to 2021. Euro Surveill. 2024 Feb;29(9):2300226. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.9.2300226. PMID: 38426239; PMCID: PMC10986664.

[6] Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev. 2014 Jul;27(3):587-613. doi: 10.1128/CMR.00010-14. PMID: 24982323; PMCID: PMC4135894.

[7] Harrison A, Harbottle J, Campbell M, O'Donnell K, Perry M, Sykes A, Nugent C, Bradley DT, Baraitser P, Igoe D, Lyons F, Coyle R. Oropharyngeal gonorrhoea infections among young heterosexual users of online sexual health services across the island of Ireland. Sex Transm Infect. 2025 Oct 16;101(7):436-440. doi: 10.1136/sextrans-2025-056487. PMID: 40360270.

[8] Agabawi S, Tran V, McEachern J, Walkty A. Gonococcal meningitis: An unusual presentation of disseminated gonococcal infection. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2019 Jun 17;4(2):116-120. doi: 10.3138/jammi.2018-0043. PMID: 36337739; PMCID: PMC9602952.

[9] Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):161-172. doi: 10.1001/jama.2021.23487. PMID: 35015033.

[10] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.

[11] Luckey A, Balasegaram M, Barbee LA, Batteiger TA, Broadhurst H, Cohen SE, Delany-Moretlwe S, de Vries HJC, Dionne JA, Gill K, Kenyon C, Kittiyaowamarn R, Lewis D, Mueller JP, Naicker V, O'Brien S, O'Donnell JP, Phanuphak N, Spooner E, Srinivasan S, Taylor SN, Unemo M, Zwane Z, Hook EW 3rd; Zoliflodacin Phase 3 Study Group. Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial. Lancet. 2026 Jan 10;407(10524):147-160. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01953-1. Epub 2025 Dec 11. PMID: 41391465; PMCID: PMC12784215.

[12] Walker E, van Niekerk S, Hanning K, Kelton W, Hicks J. Mechanisms of host manipulation by Neisseria gonorrhoeae. Front Microbiol. 2023 Feb 3;14:1119834. doi: 10.3389/fmicb.2023.1119834. PMID: 36819065; PMCID: PMC9935845.

[13] Kurzyp K, Harrison OB. Bacterium of one thousand and one variants: genetic diversity of Neisseria gonorrhoeae pathogenicity. Microb Genom. 2023 Jun;9(6):mgen001040. doi: 10.1099/mgen.0.001040. PMID: 37285200; PMCID: PMC10327513.

[14] Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, Ndowa F, Martin I, Dillon JR, Galas M, Ramon-Pardo P, Weinstock H, Wi T. WHO global antimicrobial resistance surveillance for Neisseria gonorrhoeae 2017-18: a retrospective observational study. Lancet Microbe. 2021 Nov;2(11):e627-e636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3. Epub 2021 Sep 2. PMID: 35544082.

[15] Hooshiar MH, Sholeh M, Beig M, Azizian K, Kouhsari E. Global trends of antimicrobial resistance rates in Neisseria gonorrhoeae: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2024 Jul 3;15:1284665. doi: 10.3389/fphar.2024.1284665. Erratum in: Front Pharmacol. 2024 Sep 03;15:1465628. doi: 10.3389/fphar.2024.1465628. PMID: 39035993; PMCID: PMC11258497.

[16] Maatouk I, Vumbugwa P, Cherdtrakulkiat T, Heng LS, Hoffman I, Palaypayon N, Kakooza F, Kittiyaowamarn R, Kyambadde P, Lahra MM, Lan PT, Maseko V, Matoga M, Machiha A, Müller E, Nguyen TTP, Doanh LH, Ouk V, Setiawaty V, Sia SB, Hartono TS, Virak M, Thuy Van NT, Unemo M, Wi T; WHO EGASP Study Group. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in nine sentinel countries within the World Health Organization Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP), 2023: a retrospective observational study. Lancet Reg Health West Pac. 2025 Aug 21;61:101663. doi: 10.1016/j.lanwpc.2025.101663. PMID: 40922809; PMCID: PMC12414356.

[17] https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf

[18] Adamson PC, David HM, Pham LQ, Bui HTM, Le HHL, Pham QH, Le DH, Giang LM, Klausner JD. Cefixime for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae Infections in a Setting With Increased Antimicrobial Resistance: A Retrospective Study in Hanoi, Vietnam. Clin Infect Dis. 2026 Jan 8;81(Supplement_5):S231-S237. doi: 10.1093/cid/ciaf607. PMID: 41504568; PMCID: PMC12781195.

[19] Allan-Blitz LT, Fifer H, Klausner JD. Managing treatment failure in Neisseria gonorrhoeae infection: current guidelines and future directions. Lancet Infect Dis. 2024 Aug;24(8):e532-e538. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00001-X. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38367636; PMCID: PMC11391204.

[20] Osheroff N. Gyrase and Topoisomerase IV as Antibacterial Targets for Gepotidacin and Zoliflodacin: Teaching Old Enzymes New Tricks. Int J Mol Sci. 2026 Jan 3;27(1):496. doi: 10.3390/ijms27010496. PMID: 41516368; PMCID: PMC12786190.

[21] Yurube T, Shigemura K, Kobayashi Y, Maeda T, Nishimura N, Yamada A, Kotani K, Horii S, Yoshida H, Osawa K. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Zoliflodacin and Quinolones in Hyogo Prefecture, Japan. Pathogens. 2025 Aug 21;14(8):831. doi: 10.3390/pathogens14080831. PMID: 40872341; PMCID: PMC12389086.

[22] Morgan H, Lipka-Lloyd M, Warren AJ, Hughes N, Holmes J, Burton NP, Mahenthiralingam E, Bax BD. A 2.8 Å Structure of Zoliflodacin in a DNA Cleavage Complex with *Staphylococcus aureus* DNA Gyrase. Int J Mol Sci. 2023 Jan 13;24(2):1634. doi: 10.3390/ijms24021634. PMID: 36675148; PMCID: PMC9865888.

[23] Collins JA, Basarab GS, Chibale K, Osheroff N. Interactions between Zoliflodacin and *Neisseria gonorrhoeae* Gyrase and Topoisomerase IV: Enzymological Basis for Cellular Targeting. ACS Infect Dis. 2024 Aug 9;10(8):3071-3082. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00438. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39082980; PMCID: PMC11320581.

[24] O'Donnell J, Lawrence K, Vishwanathan K, Hosagrahara V, Mueller JP. Single-Dose Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of Zoliflodacin, a Novel Spiropyrimidinetrione Antibiotic, in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Dec 21;63(1):e01808-18. doi: 10.1128/AAC.01808-18. PMID: 30373802; PMCID: PMC6325203.

[25] Luckey A, Alirol E, Delhomme S, O'Donnell J, Bettiol E, Mueller J, O'Brien S, Gillon JY. Effect of food on the pharmacokinetics of zoliflodacin granules for oral suspension: Phase I open-label randomized cross-over study in healthy subjects. Clin Transl Sci. 2023 May;16(5):770-780. doi: 10.1111/cts.13487. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36824016; PMCID: PMC10176008.

[26] Newman LM, Kankam M, Nakamura A, Conrad T, Mueller J, O'Donnell J, Osborn BL, Gu K, Saviolakis GA. Thorough QT Study To Evaluate the Effect of Zoliflodacin, a Novel Therapeutic for Gonorrhea, on Cardiac Repolarization in Healthy Adults. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Nov 17;65(12):e0129221. doi: 10.1128/AAC.01292-21. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34606332; PMCID: PMC8597722.

[27] Abdellati S, Laumen JGE, de Block T, De Baetselier I, Van Den Bossche D, Van Dijck C, Manoharan-Basil SS, Kenyon C. Gonococcal resistance to zoliflodacin could emerge via transformation from commensal Neisseria species. An in-vitro transformation study. Sci Rep. 2024 Jan 12;14(1):1179. doi: 10.1038/s41598-023-49943-z. PMID: 38216602; PMCID: PMC10786824.

[28] Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook EW 3rd, Seña AC, Long J, Wierzbicki MR, Kwak H, Johnson SM, Lawrence K, Mueller J. Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhea. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1835-1845. doi: 10.1056/NEJMoa1706988. PMID: 30403954.

[29] Jacobsson S, Golparian D, Oxelbark J, Alirol E, Franceschi F, Gustafsson TN, Brown D, Louie A, Drusano G, Unemo M. Pharmacodynamic Evaluation of Dosing, Bacterial Kill, and Resistance Suppression for Zoliflodacin Against Neisseria gonorrhoeae in a Dynamic Hollow Fiber Infection Model. Front Pharmacol. 2021 May 21;12:682135. doi: 10.3389/fphar.2021.682135. PMID: 34093206; PMCID: PMC8175963.

[30] Unemo M, Ahlstrand J, Sánchez-Busó L, Day M, Aanensen D, Golparian D, Jacobsson S, Cole MJ; European Collaborative Group. High susceptibility to zoliflodacin and conserved target (GyrB) for zoliflodacin among 1209 consecutive clinical Neisseria gonorrhoeae isolates from 25 European countries, 2018. J Antimicrob Chemother. 2021 Apr 13;76(5):1221-1228. doi: 10.1093/jac/dkab024. PMID: 33564854.

[31] Kenyon C, Laumen J, Manoharan-Basil S. Choosing New Therapies for Gonorrhoea: We Need to Consider the Impact on the Pan-Neisseria Genome. A Viewpoint. Antibiotics (Basel). 2021 May 1;10(5):515. doi: 10.3390/antibiotics10050515. PMID: 34062856; PMCID: PMC8147325.

[32] Kline MC, Roster KO, Helekal D, Rumpler E, Grad YH. Comparing Strategies to Introduce Two New Antibiotics for Gonorrhea: A Modeling Study. Medrxiv : the Preprint Server for Health Sciences. 2025 Jul:2025.07.01.25330638. DOI: 10.1101/2025.07.01.25330638. PMID: 40630587; PMCID: PMC12236890.

TERAPIA FOTODYNAMICZNA (PDT) JAKO NADZIEJA NA ERADYKACJĘ WIRUSA BRODAWCZKA LUDZKEIGO (HPV)

Julia Motyka

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

Abstrakt: Terapia fotodynamiczna (PDT, ang. *photodynamic therapy*) stanowi obiecującą, małoinwazyjną metodę leczenia zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz zmian przednowotworowych i nowotworowych szyjki macicy. HPV, szczególnie typy wysokiego ryzyka (np. 16 i 18), odgrywają kluczową rolę w patogenezie raka szyjki macicy, odpowiadając za większość przypadków tej choroby. Mechanizm działania PDT opiera się na zastosowaniu fotouczulacza (np. kwasu 5-aminolewulinowego), który po aktywacji światłem o określonej długości fali w obecności tlenu generuje reaktywne formy tlenu (ROS) prowadzące do selektywnego uszkodzenia komórek zakażonych wirusem i komórek nowotworowych, przy względnym oszczędzeniu zdrowych tkanek. Dodatkowo obserwuje się efekt immunomodulujący, który może wspierać eliminację wirusa z organizmu. W kontekście ograniczeń tradycyjnych metod leczenia (chirurgia, ablacja), PDT zyskuje znaczenie jako metoda pozwalająca na zachowanie integralności anatomicznej i funkcjonalnej narządu, co ma szczególne znaczenie u kobiet w wieku rozrodczym. Najnowsze doniesienia naukowe, w tym badania prowadzone przez dr Evę Ramón Gallegos w „Mexico's Instituto Politécnico Nacional" (IPN), wskazują na wysoką skuteczność PDT w eradykacji HPV. W badaniach klinicznych obejmujących 29 pacjentek wykazano eliminację wirusa u znacznego odsetka kobiet, w tym nawet do 100% przypadków u pacjentek zakażonych HPV bez współistniejących zmian przednowotworowych oraz istotną redukcję wirusa i regresję zmian u pacjentek z neoplazją śródnabłonkową szyjki macicy (CIN). Wyniki te sugerują potencjał PDT jako terapii przyczynowej, a nie jedynie objawowej.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego, terapia fotodynamiczna ALA (ALA-PDT), rak szyjki macicy

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a promising, minimally invasive treatment for human papillomavirus (HPV) infections and precancerous and neoplastic lesions of the cervix. HPV, particularly high-risk types (e.g., 16 and 18), which play a key role in the pathogenesis of cervical cancer, accounting for the majority of cases. The mechanism of action of PDT is based on the use of a photosensitizer (e.g., 5-aminolevulinic acid), which, when activated by light of a specific wavelength in the presence of oxygen, generates reactive oxygen species, leading to selective damage to virus-infected and neoplastic cells, while relatively sparing healthy tissue. Additionally, an immunomodulatory effect is observed, which may support the elimination of the virus from the body. Given the limitations of traditional treatment methods (surgery, ablation), PDT is gaining importance as a method for maintaining the anatomical and functional integrity of the organ, which is particularly important in women of reproductive age. Recent scientific reports, including research conducted by Eva Ramón Gallegos in "Mexico's Instituto Politécnico Nacional" (IPN), indicate the high effectiveness of PDT in HPV eradication. Clinical trials involving 29 patients demonstrated viral elimination in a significant percentage of women, including up to 100% of cases in HPV-infected patients without concomitant precancerous lesions, as well as significant viral reduction and lesion regression in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). These results suggest the potential of PDT as a causal, rather than merely symptomatic, therapy.

Keywords: human papilloma virus, ALA photodynamic therapy (ALA-PDT), cervical cancer

1. Wprowadzenie

Wirus brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* HPV) to heterogenna grupa ponad 200 genotypów bezotoczkowych wirusów DNA należących do rodziny *Papillomaviridae*, wykazujących tropizm do komórek nabłonkowych skóry i błon śluzowych [1]. W przypadku niewielkiego nasilenia replikacji wirusa, HPV ma zdolność do pozostania w stanie utajonym w organizmie osób zakażonych (tzw. zakażenie latentne). Natomiast w momencie dojrzewania i różnicowania się zakażonych komórek replikacja się nasila, w skutek czego komórki zakażonego organizmu ulegają transformacji, prowadząc do powstania egzofitycznych zmian będących manifestacją zakażenia HPV [2].

Z klinicznego punktu widzenia wyróżnia się typy niskiego ryzyka, czyli niskoonkogenne (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 oraz 72), które związane są głównie z łagodnymi zmianami brodawkowatymi, oraz typy wysokiego ryzyka, czyli wysokoonkogenne (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), które odgrywają kluczową rolę w onkogenezie, szczególnie raka szyjki macicy [1, 2].

Zakażenie HPV jest jedną z najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową na świecie. W większości przypadków infekcja ma charakter przejściowy i ulega samoistnej eliminacji dzięki odpowiedzi immunologicznej gospodarza, jednak

przetrwałe zakażenie onkogennymi typami HPV stanowi główny czynnik ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworów [1]. Około 90% nowotworów szyjki macicy przypisuje się infekcji HPV [3]. Wykazano również związek zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego z rozwojem nowotworów sromu, prącia, odbytu, pochwy, a także szyi i głowy (rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, gardła, krtani, zatok przynosowych). HPV może mieć również udział w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego przełyku i płuc [2].

Patogeneza zakażenia HPV związana jest z wnikaniem wirusa do komórek warstwy podstawnej nabłonka poprzez mikrourazy, a następnie integracją materiału genetycznego wirusa z genomem komórki gospodarza w przypadku infekcji przetrwałej. Kluczową rolę w transformacji nowotworowej odgrywają wirusowe onkoproteiny E6 i E7, które inaktywują supresorowe białka komórkowe p53 i pRb, prowadząc do deregulacji cyklu komórkowego, zahamowania apoptozy oraz niestabilności genetycznej. Proces ten sprzyja akumulacji mutacji i progresji zmian od łagodnych dysplazji do zmian śródnabłonkowych, a w konsekwencji do raka inwazyjnego [1, 4]. Zdolność HPV do unikania odpowiedzi immunologicznej, m.in. poprzez ograniczoną ekspresję antygenów oraz brak wiremii i stanu zapalnego, dodatkowo sprzyja jego przetrwałości i utrudnia eliminację wirusa przez organizm w początkowej fazie zakażenia [5].

Większość zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 lat, w wyniku kontroli immunologicznej zakażenia poniżej wykrywalnego poziomu (latencja). Niedobory odporności komórkowej sprzyjają namnażaniu się HPV, utrudniają całkowitą eradykację zakażenia. Mogą być również przyczyną oporności na leczenie przeciwwirusowe, nawrotów zmian chorobowych, a w przypadku zakażenia szczepem wysokoonkogennym, ryzyka rozwoju nowotworów [2].

Na chwilę obecną nie istnieje skuteczny lek przeciw HPV. Najczęściej stosowane jest leczenie miejscowe zmian chorobowych. Wyróżnia się leczenie inwazyjne (chirurgiczne, krioterapią, elektrokoagluacją lub laseroterapią) i zachowawcze (stosowanie immunomodulatorów, leków antyprofileracyjnych, keratolitycznych i sinekatechiny). Przy zmianach dysplastycznych oraz nowotworowych leki działające miejscowo są przeciwwskazane [2].

Główną i skuteczną formą profilaktyki pierwotnej zakażenia HPV stanowią szczepienia ochronne z rekombinowanym białkiem HPV. Do najpopularniejszych należą szczepionka 2-walentna (HPV-16 i HPV-18) oraz 9-walentna (HPV6, HPV-11, HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 oraz HPV58) [2].

1.1. Rak szyjki macicy i inne zmiany wywoływane przez HPV

Rak szyjki macicy (ang. *Cervical cancer,* CC) jest czwartą przyczyną zgonów kobiet na świecie z 348 874 zgonami w 2022 r. i jedną z częstych przyczyn zgonów kobiet w Polsce z 2 188 zgonami w roku 2022 (GLOBOCAN, 2022) [6]. Nowotwory szyjki macicy w większości posiadają pochodzenie nabłonkowe (ok. 80%). Raki gruczołowe z kolei stanowią 5-20% przypadków. Pozostałe warianty omawianego nowotworu (np. przerzuty, chłoniaki, mięsaki) występują w 1-2% przypadków [7]. Ze wszystkich czynników sprzyjających pojawieniu się raka szyjki macicy, najważniejszym jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego Wirus ten jest obecny w około 90% wszystkich diagnoz tego nowotworu. [3].

Stany przedrakowe w szyjce macicy określane są mianem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy, (ang. *cervical intraepithelial neoplasia,* CIN). Stany te mogą ulegać regresji, progresji lub utrzymywać się w niezmienionej postaci. W zależności od nasilenia zmian komórek oraz ryzyka przemiany w raka inwazyjnego wyróżnia się 3 stopnie CIN (I-III) [7]. HPV może generować pojawienie się zmian śródnabłonkowych płaskonabłonkowych niskiego stopnia (ang. *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion,* LSIL) i wysokiego stopnia (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*, HSIL), będących celem wczesnej diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy [8].

Wskaźniki nawrotu po leczeniu zmian są bardzo zmienne ze względu na rodzaj leczenia zastosowanego do ich usunięcia. Ograniczona precyzja zabiegów chirurgicznych wiąże się z ryzykiem wykonania niepełnych wycięć [8]. Najwyższą częstością występowania zmian przednowotworowych cechują się kobiety w wieku rozrodczym [6], co przyczynia się do obniżenia prawdopodobieństwa satysfakcjonującej ciąży. Leczenie inwazyjne może powodować dysfunkcję szyjki macicy, zwiększając ryzyko ciąż przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej [9,10]. Dlatego konieczne jest wdrożenie nowych strategii leczenia.

Obecne algorytmy postępowania w przypadku wystąpienia zmian śródnabłonkowych płaskonabłonkowych pozwalają uniknąć „nadmiernego leczenia". Zgodnie z wytycznymi WHO (*World Health Organization*) wszystkie zmiany śródnabłonkowe płaskonabłonkowe niskiego stopnia (LSIL) i proste zakażenia HPV wysokiego ryzyka, bez innych ustaleń, pozostają pod obserwacją przez co najmniej 12 miesięcy [11]. Według badań prowadzonych na przełomie lat 2018-2021, oprócz zwiększenia ryzyka transformacji komórkowej, może to znacząco wpływać na psychikę pacjentów i ich immunokompetencję [12, 13]. Obecnie w leczeniu LSIL, HSIL i HPV coraz częściej stosowane są strategie takie jak terapia fotodynamiczna [14-19].

2. Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (PDT – ang. *Photodynamic Therapy*) jest nieinwazyjną, selektywną formą leczenia, wykorzystującą nietoksyczne substancje fotouczulające m. in. kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) oraz wiązkę światła o określonej długości fali (630 nm). Niejednokrotnie terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem ALA (ALA--PDT) stanowi metodę alternatywną w stosunku do leczenia chirurgicznego zmian chorobowych i stanów przedrakowych m.in. wynikających z zakażenia HPV, gdyż pozwala na oszczędzenie zaatakowanych procesem chorobowym tkanek. [20, 21]

Mechanizm działania PDT opiera się podaniu substancji fotouczulającej, a następnie miejscowym naświetlaniu obszaru, który ma być poddany terapii, co prowadzi do jej aktywacji. Po podaniu 5-ALA, substancja ta ulega wewnątrzkomórkowej przemianie do protoporfiryny IX (PpIX), która akumuluje się w komórkach o zwiększonej aktywności metabolicznej, takich jak komórki zakażone wirusem np. HPV lub dysplastyczne. Ta właściwość PpIX warunkuje selektywność terapii [22].

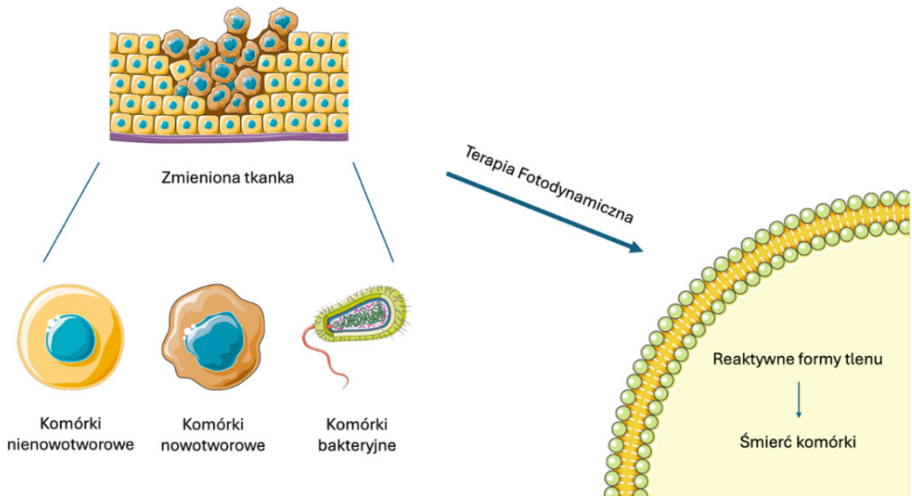
Aktywacja PpIX następuje pod wpływem światła o określonej długości fali (najczęściej około 630 nm). Podczas naświetlania wiązka światła nm wnika w tkanki na głębokość kilku milimetrów (najwyższa skuteczność odnotowywana jest na głębokości do 3,5-4 mm). To prowadzi do generowania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species,* ROS), w tym tlenu singletowego. Powstałe ROS wywołują uszkodzenia struktur komórkowych, takich jak błony lipidowe, mitochondria i DNA, prowadząc do śmierci komórki poprzez apoptozę, autofagię lub martwicę. Skuteczność PDT jest ściśle uzależniona od dostępności tlenu w tkankach, dlatego najlepsze efekty obserwuje się w dobrze unaczynionych obszarach [23,24].

Działanie przeciwnowotworowe PDT wynika z trzech powiązanych ze sobą mechanizmów: bezpośredniej cytotoksyczności wobec komórek nowotworowych, uszkodzenia naczyń krwionośnych guza oraz indukcji odpowiedzi zapalnej, która sprzyja rozwojowi odporności ogólnoustrojowej. Udział każdego z tych mechanizmów jest względny i zależy od: rodzaju i dawki zastosowanego fotosensybilizatora, czasu jaki upłynął od podania fotosensybilizatora do ekspozycji na światło, całkowitej dawki światła oraz stężenia tlenu w tkankach [25]. PDT powoduje również uszkodzenie śródbłonka, skurcz naczyń i powstawanie mikrozakrzepów w poddawanym terapii obszarze, co prowadzi do niedokrwienia i wtórnej śmierci komórek [26].

Przeciwwskazaniami do zastosowania PTD z użyciem 5-ALA są: porfirie, rak podstawnokomórkowy twardzinopodobny (i inne zmiany chorobowe oporne na PDT), nadwrażliwość na 5-ALA, niewydolność nerek, okres 2 tygodni po zastosowaniu jakichkolwiek innych leków fotouczulających. Należy także zachować ostrożność

w przypadku okresu ciąży i laktacji [27].

Istotną zaletą PDT jest jej wcześniej omawiana selektywność (dzięki zwiększonej zdolności wyłapywania i gromadzenia substancji fotouczulającej i jej metabolitów przez zmienione komórki) oraz minimalna inwazyjność w porównaniu z metodami chirurgicznymi. Pozwala to na zachowanie integralności tkanek i ograniczenie ryzyka powikłań. Dzięki tym właściwościom zaczęto rozważać użycie terapii fotodynamicznej z użyciem 5-ALA w badaniach dotyczących poszukiwania potencjalnych metod eradykacji HPV, szczególnie u pacjentek w wieku rozrodczym [4, 23].



Rycina 1. Uproszczony mechanizm działania terapii fotodynamicznej [28]

2.1. Immunomodulujące działanie PDT

Oprócz klasycznego działania polegającego na selektywnym niszczeniu komórek rakowych lub zmienionych, terapia fotodynamiczna ma także udokumentowane działanie immunomodulujące. Oznacza to, że wpływa ona na uwalnianie cząsteczek związanych z uszkodzeniem komórkowym (DAMP) oraz produkcję cytokin prozapalnych głównie interleukin IL-6 i IL-8 [29].

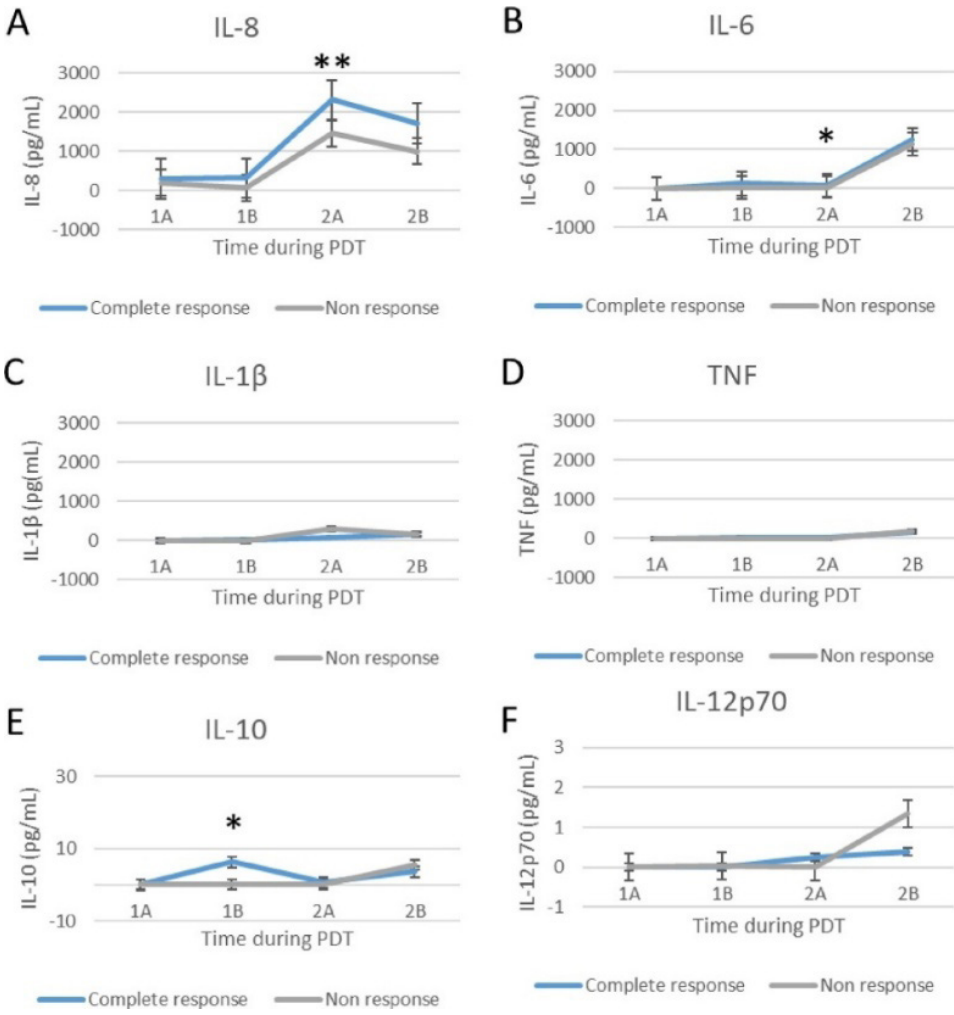
Interleukina 6 (IL-6) jest prozapalną cytokiną o funkcjonalnym plejotropizmie, produkowaną przez monocyty i makrofagi. Przyczynia się do usuwania czynników zakaźnych i regeneracji uszkodzonych tkanek poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej, hematologicznej i białek ostrej fazy [30]. W ostatnich latach badano rolę IL-6 w mikrośrodowisku guza (*tumor microenvironment* TME) w kontekście wpływu na proces nowotworzenia i odpowiedź immunoterapeutyczną. Wykazano,

że IL-6 odgrywa istotną rolę w tych interakcjach, zwiększając proliferację, przeżywalność i przerzuty komórek nowotworowych poprzez szlaki zapalne. Może więc pełnić funkcję miecza obosiecznego i podwójnie zwiększać lub zmniejszać skuteczność immunoterapii przeciwnowotworowej. [31].

Interleukina 8 (IL-8) stanowi mieszankę ser-IL-8 i ala-IL-8, które produkowane są przez monocyty, komórki śródbłonka, fibroblasty oraz keratynocyty. Pełni funkcję czynnika pobudzającego tworzenie się nowych naczyń krwionośnych, przyciąga i aktywuje neutrofile a także uczestniczy w procesie gojenia się ran [32]. Zwiększoną ekspresję IL-8 i/lub jej receptorów stwierdzono w komórkach nowotworowych, komórkach śródbłonka oraz naciekających neutrofilach i makrofagach towarzyszących guzom. IL-8 może dzięki temu pełnić funkcję istotnego czynnika regulacyjnego w TME [32, 33]. Badania eksperymentalne wykazują, że IL-8, dzięki obecności receptora CXRC2 może uwrażliwiać komórki raka na działanie m.in chemioterapii [34, 35].

W terapii fotodynamicznej IL-6 i interleukina-8 IL-8 działają jako kluczowe czynniki umożliwiające jej działanie immunomodulacyjne. Ich stężenie zmienia się w zależności od leczonej tkanki: w stanach zapalnych (np. przyzębia) PDT obniża ich poziom, natomiast w nowotworach lub infekcjach (np. HPV) stymuluje ich krótkoterminowy wzrost, mobilizując odpowiedź immunologiczną [29]. IL-6 nasila reakcję ostrej fazy i wspiera aktywację komórek odpornościowych w miejscu zabiegu, natomiast IL-8 odpowiada za przyciąganie neutrofili do naświetlonego obszaru [31, 32].

W kontekście zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego ma to szczególnie duże znaczenie, gdyż HPV potrafi unikać nadzoru immunologicznego gospodarza. ALA-PDT może zatem nie tylko bezpośrednio eliminować komórki zakażone, ale również wspomagać ich immunologiczną eliminację. W badaniu przeprowadzonym w 2021 roku obejmującym pacjentki z przetrwałą infekcją HPV, z LSIL lub bez, porównano osoby z pełną odpowiedzią (CR) i bez odpowiedzi (NR) na PDT. Wykazano, że po terapii (szczególnie w czasie płukania przed drugim napromieniowaniem 2A) stężenia różnych cytokin prozapalnych, szczególnie IL-6 i IL-8 były istotnie wyższe w grupie CR niż NR (IL-8: $p<0{,}001$; IL-6: $p\approx0{,}04$), niezależnie od liczby genotypów HPV. Wyniki tego badania zostały przedstawione na sześciu wykresach zawartych w Rycinie 2. Równocześnie obserwowano większy odsetek leukocytów i aktywację monocytów w CR. Wyniki wskazują, że PDT wiąże się z silniejszą indukcją odpowiedzi prozapalnej i aktywacją odporności miejscowej. Jednak, aby jednoznacznie potwierdzić pozytywny wpływ tej terapii na układ immunologiczny wymagane jest przeprowadzenie większej ilości prób klinicznych [29].



Rycina 2. Zmiana stężenia każdej cytokiny w czasie między grupami reagującymi. Na każdym wykresie przedstawiono stężenia cytokin indywidualnie, porównując ich stężenia w czasie i obserwując różnice między grupami reagującymi na PDT. 1A: płukanie przed pierwszym napromieniowaniem, 1B: płukanie po pierwszym napromieniowaniu. 2A: płukanie przed drugim napromieniowaniem, 2B: płukanie po drugim napromieniowaniu [29]

2.2. Możliwości terapeutyczne PDT w ginekologii

Obecnie terapia fotodynamiczna (PDT) jest sprawdzoną oraz coraz szerzej badaną metod**ą** terapeutyczną w ginekologii, zarówno w kontekście leczenia schorzeń łagodnych, jak i stanów przednowotworowych oraz wczesnych postaci nowotwor**ów** narząd**ów** rodnych. Dotychczasowe, udokumentowane wskazania do jej zastosowania obejmują m.in. liszaj twardzinowy, brodawki skóre, kłykciny kończyste

(*condylomata acuminata*) związane z zakażeniem HPV (szczególnie serotypami 6 i/lub 11), zakażenia grzybicze skóry, śródnabłonkow**ą** neoplazję śródnabłonkową sromu małego stopnia (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia* 1, VIN1), zmiany zanikowe sromu (atrofia), rozrost płaskonabłonkowy (*planoepithelial hyperplasia*), wulwodyni**ę**, przewlekłe zakażenia sromu wirusem opryszki pospolitej (HSV – *Herpes Simplex Virus*), zmiany śródnabłonkowe płaskonabłonkowe niskiego stopnia (LSIL) odpowiadającą CIN I szyjki macicy, wczesne stadia raka szyjki macicy oraz łuszczyc**ę** okolic intymnych [25, 36].

Terapia fotodynamiczna może by**ć** stosowana zarówno jako metoda radykalna w stanach przednowotworowych i wczesnych postaciach wybranych nowotworów, a także uzupełniająca, adiuwantowa metoda leczenia zaawansowanych raków, wykorzystywana tu jako metoda paliatywna [24, 37, 38]. Coraz częściej w onkologii podkreśla się rolę spersonalizowanej terapii nowotworów, będącej optymalną strategią wykorzystującą kojarzenie różnych metod leczenia onkologicznego (m.in. może być to PDT), i ich sekwencji, a dobór ten jest nie tylko uzależniony od typu raka, lecz także profilu immunologicznego pacjenta [39].

Największym problemem w leczeniu nowotworu jest jego nawrót związany z obecnością resztkowych komórek nowotworowych. Prowadzi to do akceleracji wzrostu guza i przerzutów poprzez wydzielane czynniki progresji. Terapia fotodynamiczna dzięki różnym, opisanym wcześniej mechanizmom działania, jest rozpatrywana jako metoda pozwalająca zapobiegać progresji zaawansowanej choroby nowotworowej [25, 40].

Kombinacje różnych metod terapeutycznych o nienakładających się na siebie toksycznościach należą do powszechnie stosowanych strategii poprawy wskaźnika terapeutycznego leczenia w nowoczesnej onkologii. Jednak dotychczas przeprowadzono jeszcze niewiele badań klinicznych nad skojarzeniem PDT ze standardowymi schematami leczenia przeciwnowotworowego. Według obecnie dostępnego piśmiennictwa, może być ona stosowana w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym jako leczenie neoadjuwantowe, adiuwantowe lub powtarzalne leczenie adiuwantowe, często **łączone** z wykorzystaniem obrazowania fluorescencyjnego, w celu ograniczenia naświetlenia jedynie do najbardziej podejrzanych zmian. Terapię fotodynamiczną z powodzeniem zaczęto **łącz**yć również z radioterapią i chemioterapią [39, 41].

3. Innowacje w leczeniu HPV metodą PDT

Terapia fotodynamiczna jest znana jako metoda leczenia zmian nowotworowych już od 1978 r. [42]. W przeglądach klinicznych dotyczących zmian szyjki

macicy podaje się, że pierwsze zastosowania tej terapii w leczeniu zmian przedrakowych szyjki macicy (obejmujące CIN I-III) związanych z HPV pojawiły się na końcu lat 90. XX wieku [43]. Z biegiem czasu PDT ciągle rozszerzało swój zakres zastosowań, a coraz nowsze badania pokazują, że w kontekście zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, ALA-PDT może mieć zastosowanie nie tylko jako leczenie objawowe [4, 23].

Pierwsze doniesienia o możliwej eradykacji HPV z użyciem terapii fotodynamicznej datują do badania przeprowadzonego w 2003 roku. Po trzech miesiącach od stosowania ALA-PDT, cytologia i biopsja celowana szyjki macicy wykazały regresję choroby u 28 (wskaźnik całkowitej remisji 90%) z 31 pacjentek, a DNA wirusa HPV nie było już wykrywalne w rozmazach szyjki macicy u 22 (76%) z 29 pacjentek HPV-dodatnich. Po 12 miesiącach u wszystkich 31 pacjentek uzyskano całkowitą remisję w biopsji, chociaż DNA HPV było nadal obecne w rozmazach szyjki macicy u 6 pacjentek. Jednak typy DNA HPV wykryte 12 mies. po PDT różniły się od tych obserwowanych przed PDT u każdej z 6 pacjentek. Wyniki te sprawiły, że autorzy sugerowali, iż mogło dojść do ponownego zakażenia innymi typami HPV po przebytej terapii PDT [44].

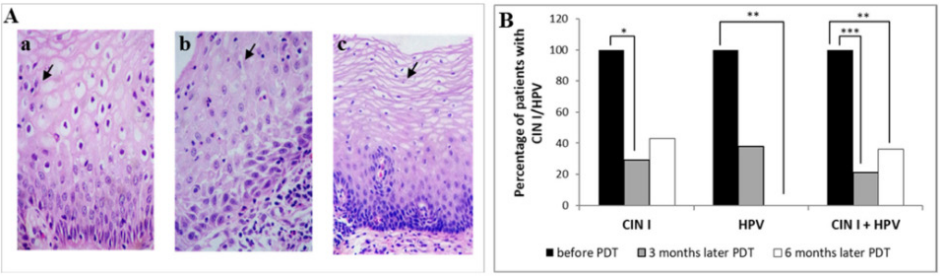
Najnowszy przełom w tej dziedzinie miał miejsce w roku 2023, dzięki badaniu opublikowanemu przez naukowców z „Mexico's Instituto Politécnico Nacional" (IPN). Badanie prowadzone pod kierownictwem dr Evy Ramón Gallegos z IPN, nie tylko powtórzyło sukces badań z początku XXI wieku, ale potwierdziło również tezę postawioną we wcześniejszym badaniu prowadzonym przez dr. Ramón Gallegos [4].

Badanie kliniczne z 2017 roku z udziałem około 30 Meksykanek (z HPV-16, HPV-18 i/lub CIN I) wykazało eradykację wirusa brodawczaka ludzkiego u 80% pacjentek z samym HPV i 83% z HPV i CIN I. Po 12 miesiącach obserwacji u 57% z nich zaobserwowano regresję CIN I, choć ten ostatni wynik nie osiągnął istotności statystycznej [23].

W 2023 roku zespół z IPN opisał eliminację HPV w próbie badawczej składającej się z 29 kobiet z miasta Meksyk z HPV i/lub **śródnabłonkową** neoplazja szyjki macicy stopnia pierwszego (CIN I). Sześć miesięcy po leczeniu PDT zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego zostało wyeliminowane u 100% pacjentek (P<0,01), czemu towarzyszyła częściowa regresja zmian przednowotworowych: 64,3% ustąpienia u pacjentek z CIN I i HPV (P<,001) i 57,2% ustąpienia u pacjentek z CIN I bez HPV (P>0,05). Wyniki badań zostały przedstawione w sposób przystępny na Rycinie 3. Warto dodać, że terapia ta wyeliminowała również mikroorganizmy patogenne: *Chlamydia trachomatis* u 81% kobiet (P<0,001) i *Candida albicans* u 80% (P<0,05), nie wpływając przy tym na prawidłową mikrobiotę (*Lacto-*

bacillus iners wyeliminowany tylko u 5,8% pacjentek, a oportunistyczna *Gardnerella vaginalis* u 20%) [4].

Po interpretacji wyników wyżej przytoczonych badań klinicznych można wnioskować iż terapia fotodynamiczna ma duży potencjał w eliminacji HPV i mikroorganizmów chorobotwórczych w ramach leczenia zakażeń narządów płciowych, szczególnie szyjki macicy. Dotychczas zgromadzone dowody mają jednak charakter wysoce eksperymentalny i opierają się na badaniach klinicznych prowadzonych głównie przez jeden ośrodek badawczy, co ogranicza możliwość formułowania jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności terapii w tym konkretnym zakresie [4, 23, 44].



Rycina 3. Utrzymywanie się CIN I/HPV po leczeniu PDT. (A) Reprezentatywne badanie histopatologiczne w celu określenia CIN u jednej z pacjentek przed PDT (a), 3 miesiące po PDT (b) i 6 miesięcy po PDT (c). (B) Odsetek pacjentów z obecnością CIN I, HPV lub CIN I plus HPV po 3 i 6 miesiącach leczenia PDT [4]

4. Dyskusja

Jeśli dalsze badania kliniczne na grupach badawczych o większej liczebności potwierdziłyby opisywaną wcześniej przez m.in. „Mexico's Instituto Politécnico Nacional" skuteczność tej terapii, mogłaby ona zrewolucjonizować podejście do leczenia HPV na całym świecie.

W przeciwieństwie do konwencjonalnych metod leczenia, takich jak chirurgia wycięcia szyjki macicy czy krioterapia, które mogą zagrażać integralności szyjki macicy i płodności, ALA-PDT jako alternatywna metoda leczenia charakteryzuje się małą inwazyjnością. Pozbawiona jest również poważnych skutków ubocznych. Jej profil bezpieczeństwa i selektywne działanie na zakażone komórki czynią ją szczególnie interesującym celem przyszłych badań w dziedzinie ginekologii [23].

Badania przedkliniczne oraz kliniczne wskazują, że ALA-PDT może skutecznie redukować zmiany związane z HPV oraz sprzyjać eliminacji wirusa z organizmu. Wykazano też, że terapia ta prowadzi do zwiększonej częstości apoptozy w komórkach

zakażonych HPV w porównaniu z komórkami zdrowymi [4, 23, 44]. Do zmian dochodzi także w lokalnym profilu cytokin, szczególnie cytokin prozapalnych, co przyczynia się do mobilizacji odpowiedzi immunologicznej pacjentów. Takie działanie immunomodulacyjne pozwala terapii fotodynamicznej na nie tylko bezpośrednią, ale także pośrednią eliminację białek oraz DNA wirusa z organizmu. Niemniej jednak mechanizmy immunologiczne determinujące skuteczność terapii nie są jeszcze w pełni poznane i wymagają dalszych prac badawczych [29].

Kolejne wyzwanie stanowi ograniczona zdolność światła do penetracji tkanek (obecnie najwyższa efektywność wiązki występuje na głębokości 3,5-4 mm) [23, 24]. Może wpływać to na efektywność leczenia zmian zlokalizowanych w głębszych partiach organizmu. Postęp w dziedzinie fotosensybilizatorów aktywowanych przy użyciu światła o dłuższej długości fali oraz rozwój technik wspomagających penetrację światła obiecują pokonanie tej przeszkody w przyszłości [28].

Wykorzystanie terapii fotodynamicznej w leczeniu powikłań, a także eradykacji wirusa brodawczaka ludzkiego wydaje się być obiecującą metodą, szczególnie dla kobiet w wieku rozrodczym. Do tej pory leczenie HPV odbywało się tylko w sposób objawowy i zachowawczy. Coraz to nowsze okrycia dają jednak nadzieję na odnalezienie metody leczenia przyczynowego [2, 34].

Podkreślenia wymaga fakt, że dotychczasowe dane pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na wysoce ograniczonej grupie osób (~30 2017 i 29 w 2023 roku), co zmniejsza moc statystyczną uzyskanych wyników oraz utrudnia ich uogólnienie na szerszą populację pacjentów. Brak jest także odpowiedniej liczby dużych wieloośrodkowych badań randomizowanych, które są niezbędne do otrzymania niepodważalnych dowodów na skuteczność ALA-PDT i opracowania jednoznacznych rekomendacji. Dodatkowo dostępne badania często różnią się pod względem kryteriów kwalifikacji, stosowanych protokołów terapeutycznych, oraz metod oceny skuteczności leczenia, co ogranicza możliwość bezpośredniego porównania wyników. Wszystkie wyżej przedstawione czynniki łącznie z zauważalnym brakiem długoterminowej walidacji wyników stanowią przyczyny, dla których mimo obiecujących wyników, ALA-PDT nie została dotychczas uwzględniona jako standard postępowania w obowiązujących wytycznych klinicznych [4,23].

W celu umożliwienia włączenia terapii fotodynamicznej do standardów postępowania w eradykacji zakażenia wirusem HPV potrzebna jest większa ilość prób klinicznych, aby dowieść skuteczności terapii i lepiej zrozumieć mechanizmy prowadzące do selektywnego niszczenia komórek zakażonych wirusem. Takie wyniki byłyby możliwe do uzyskania, dzięki prowadzeniu badań *in vitro* na liniach komórkowych lub *in vivo* na zwierzętach Pozwolą one na identyfikację szlaków sygnałowych

odpowiedzialnych za odpowiedź komórek na ALA-PDT, ocenę wpływu terapii na ekspresję onkoprotein wirusowych oraz optymalizację parametrów leczenia. [34].

Dalszy rozwój ALA-PDT koncentruje się na udoskonaleniu fotosensybilizatorów, aby zwiększyć ich efektywność w absorpcji światła, a dzięki temu skuteczność terapii. Kluczową rolę w tym procesie może odgrywać nanotechnologia. Wykorzystanie nanonośników, takich jak liposomy, micele, nanocząstki polimerowe czy kropki kwantowe, może zwiększać selektywność dostarczania fotosensybilizatorów do komórek zakażonych wirusem HPV i poprawiać ich biodostępność. Umożliwiłoby to opracowanie metody dostarczania fotosensybilizatorów w sposób, który maksymalizuje ich akumulację w tkankach docelowych i zwiększa penetrację światła w głąb tkanek. Kolejną metodą w trakcie rozwoju są zaawansowane systemy naświetlania, pozwalające na precyzyjne obieranie za cel uszkodzonych tkanek i optymalizację ekspozycji. Ma to duże znaczenie w leczeniu głębiej zlokalizowanych zmian [28, 45].

Inne innowacyjne podejścia obejmują łączenie terapii fotodynamicznej z innymi metodami terapeutycznymi, jak chemioterapia oraz immunoterapia, w celu przełamania oporności komórek na obecnie stosowane konwencjonalne leczenie oraz zwiększenie skuteczności całego procesu leczenia. [39, 41].

Referencje

[1] Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-608, doi:10.1080/01443615.2019.1634030.

[2] Leszczyszyn-Pynka M. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika 2025 – Podręcznik mały. Medycyna praktyczna. Pozyskano z: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.36.

[3] Elasbali, A. M. Human papillomavirus: present and future perspective in Saudi Arabia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;41(4): 497–502, doi:10.1080/01443615.2020.1737662.

[4] López-Cárdenas MT, Jiménez A, Espinosa-Montesinos A, et al. Elimination of Human Papillomavirus and Cervical Pathological Microbiota with Photodynamic Therapy in Women from Mexico City with Cervical Intraepithelial Neoplasia I. *Photochem Photobiol*. 2023;99(6):1468-1475, doi:10.1111/php.13791.

[5] Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasseri S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:65, doi:10.47176/mjiri.35.65.

[6] Global cancer observatory. https://gco.iarc.fr/ (dane z 2022 roku – ostatnia aktualizacja 08.02.2024).

[7] Krajowy Rejestr Nowotworów (2026). Nowotwór szyjki macicy, Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-szyjki-macicy-typy-morfologiczne

[8] Marc Arbyn, Charles W E Redman, Freija Verdoodt, Maria Kyrgiou, Menelaos Tzafetas, Sadaf Ghaem-Maghami, Karl-Ulrich Petry, Simon Leeson, Christine Bergeron, Pekka Nieminen, Jean Gondry, Olaf Reich, Esther L Moss, Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2017;Volume 18, Issue 12, doi:10.1016/S1470-2045(17)30700-3.

[9] Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PPL, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; Issue 11, doi:10.1002/14651858.CD012847.

[10] Maurizio Serati, Gabriele Siesto, Simona Carollo, Giorgio Formenti, Cristina Riva, Antonella Cromi, Fabio Ghezzi, Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;Volume 165, Issue 1:86-90, doi:10.1016/j.ejogrb.2012.06.026.

[11] World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1

[12] Nadav Michaan, Noa Loboda, Ifat Ochshorn, Yossi Tzur, Aviad Cohen, Dan Grisaru, Ido Laskov, The Effect of Cervical Conization on Women's' Sexual Function and Psychological Health, A Prospective Observational Study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2022; Volume 19, Issue 2: 257–262, doi:10.1016/j.jsxm.2021.11.006.

[13] Singh AK, Chatterjee U, MacDonald CR, Repasky EA, Halbreich U. Psychosocial stress and immunosuppression in cancer: what can we learn from new research? *BJPsych Advances*. 2021;27(3):187-197, doi:10.1192/bja.2021.9.

[14] Zhang, C., Wang, J., Chou, A., Gong, T., Devine, E.E. and Jiang, J.J. Photodynamic therapy induces antifibrotic alterations in primary human vocal fold fibroblasts. *The Laryngoscope*, 2018;128: E323-E331, doi:10.1002/lary.27219

[15] Huihui Cai, Tingting Ma, Yanci Che, Yankui Wang, Chunlian Wang, Guangjie Yin, Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020; Volume 29, doi:10.1016/j.pdpdt.2020.101650

[16] Zhang, Wenjia MDa; Zhang, Aijia MMb; Sun, Wende BDc; Yue, Ying MDa; Li, Hong MSd. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2018; 97(21):p e10864, doi: 10.1097/MD.0000000000010864.

[17] Yu Fu, Yingqiu Bao, Ying Hui, Xiaoman Gao, Min Yang, Jianmin Chang, Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016; Volume 13:29-33, doi:10.1016/j.pdpdt.2015.12.004.

[18] Barnett, A.A., Haller, J.C., Cairnduff, F., Lane, G., Brown, S.B. and Roberts, D.J.H. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer*. 2003;103: 829-832, doi:10.1002/ijc.10888.

[19] Soergel, P., Wang, X., Stepp, H., Hertel, H. and Hillemanns, P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg. Med.* 2008; 40: 611-615, doi:10.1002/lsm.20686.

[20] Choi, M.C., Jung, S.G., Park, H., Lee, S.Y., Lee, C., Hwang, Y.Y. and Kim, S.J. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg. Med.* 2013; 45: 564-572, doi:10.1002/lsm.22187.

[21] Li J, Huang Y, Tao J, Yang H, Zhu H. Evaluation of topical photodynamic therapy (PDT) with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for cervical intraepithelial neoplasia with human papillomavirus (HPV) infection: a retrospective comparative study versus loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025, doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104697.

[22] Chen Y, Guo P, Chen L, He D. 5-aminolevulinic acid induced photodynamic reactions in diagnosis and therapy for female lower genital tract diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1370396, doi:10.3389.

[23] Maldonado Alvarado E, Osorio Peralta MO, Moreno Vázquez A, et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy in Elimination of HPV-16 and HPV-18 Associated with CIN I in Mexican Women. *Photochem Photobiol*. 2017; 93(5):1269-1275, doi:10.1111/php.12769.

[24] Gunaydin G, Gedik ME and Ayan S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer – A Review of the Current Clinical Status. *Front. Chem*. 2021; 9:686303, doi: 10.3389/fchem.2021.686303.

[25] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(4):250-281, doi:10.3322/caac.20114.

[26] Suzuki T, Tanaka M, Sasaki M, Ichikawa H, Nishie H, Kataoka H. Vascular Shutdown by Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9):2369, doi:10.3390/cancers12092369.

[27] Owen Dan Luo, Bose R, Bawazir MA, Thusanth Thuraisingam, Ghazawi FM. A Review of the Dermatologic Clinical Applications of Topical Photodynamic Therapy. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2021;01, doi:10.1177/12034754231216969.

[28] Szlasa W. Nowoczesne podejścia w terapii światłem: Podstawy i perspektywy terapii fotodynamicznej. Wydane 5 kwietnia, 2024. Pozyskano z: Sektor Innowacji prowadzony przez Wrocławski Park Technologiczny. https://www.sektorinnowacji.pl/bazawiedzy/nowoczesne-podejscia-w-terapii-swiatlem-podstawy-i-perspektywy-terapii-fotodynamicznej/

[29] Lenin Saúl Muñoz-Mata, María Teresa López-Cárdenas, Araceli Espinosa-Montesinos, Sara Marbelodet Sosa-Delgado, Victor Hugo Rosales-García, Martha Cecilia Moreno-Lafont, Eva Ramón-Gallegos, Photodynamic therapy stimulates IL-6 and IL-8 in responding patients with HPV infection associated or not with LSIL, *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2022; Volume 11, doi:10.1016/j.jpap.2022.100137.

[30] Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 941:79-88, doi:10.1007/978-94-024-0921-5_4.

[31] Wu S, Cao Z, Lu R, Zhang Z, Sethi G, You Y. Interleukin-6 (IL-6)-associated tumor microenvironment remodelling and cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2025; 85:93-102, doi:10.1016/j.cytogfr.2025.01.001.

[32] Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(21):6735-6741, doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4843.

[33] Li A, Varney ML, Valasek J, Godfrey M, Dave BJ, Singh RK. Autocrine role of interleukin-8 in induction of endothelial cell proliferation, survival, migration and MMP-2 production and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2005 ;8(1):63-71, doi:10.1007/s10456-005-5208-4.

[34] Kaleta-Richter M. Działanie terapii fotodynamicznej z zastosowaniem hiperycyny na komórki raka jelita grubego badane in vitro, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, 2021, doi: 10.48745/ppm.mw5f-wx17.

[35] Ning Y, Lenz HJ, Targeting IL-8 in colorectal cancer. Expert Opin. *Ther Targets*. 2012; 16: 491-497, doi: 10.1517/14728222.2012.677440.

[36] Zhili Hu, Junpeng Li, Hui Liu, Lishi Liu, Lifen Jiang, Kang Zeng, Treatment of latent or subclinical Genital HPV Infection with 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2018; 23:362-364, doi:10.1016/j.pdpdt.2018.07.014.

[37] Shanazarov NA, Zare A, Mussin NM, et al. Photodynamic therapy of cervical cancer: a scoping review on the efficacy of various molecules. *Ther Adv Chronic Dis*. 2024;15: 1-21, doi:10.1177/20406223241233206.

[38] Zhili Hu, Lishi Liu, Wenjing Zhang, Hui Liu, Junpeng Li, Lifen Jiang, Kang Zeng. Dynamics of HPV viral loads reflect the treatment effect of photodynamic therapy in genital warts, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2018; 21: 86-90, doi:10.1016/j.pdpdt.2017.11.005.

[39] Songca SP. Combinations of Photodynamic Therapy with Other Minimally Invasive Therapeutic Technologies against Cancer and Microbial Infections. *Int Journal of Molecular Sci*ence. 2023; 24(13):10875, doi:10.3390/ijms241310875.

[40] Friedberg JS, Mick R, Stevenson JP, et al. Phase II trial of pleural photodynamic therapy and surgery for patients with non-small-cell lung cancer with pleural spread. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2192–2201, doi: 10.1200/JCO.2004.07.097.

[41] Kan D, Ding R, Yang H, et al. Synergistic strategies in photodynamic combination therapy for cancer: mechanisms, nanotechnology, and clinical translation. *Frontiers in Oncology*. 2025; 15:1607259, doi:10.3389/fonc.2025.1607259.

[42] Kato H. History of photodynamic therapy—past, present and future. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996; 23(1):8-15, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546474/

[43] Zhang Wenja, Zhang Aija, Sun Wende, Yue Ying, Li Hong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(21):e10864, doi:10.1097/MD.0000000000010864.

[44] Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol*. 2003; 8(5):322-325, doi:10.1007/s10147-003-0354-4.

[45] Chenyu Tong, Lei Zhou, Chenghua Wu et al. Application of nano-photosensitizers in photothermal and photodynamic therapy of tumors, *Materials Today Communications*. 2026;51. doi:10.1016/j.mtcomm.2026.114769

PEGZILARGINAZA – INNOWACYJNA METODA TERAPII NIEDOBORU ARGINAZY TYPU 1

Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak

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

Abstrakt: Niedobór arginazy typu 1 (ARG1-D) jest rzadką, dziedziczoną autosomalnie recesywnie chorobą metaboliczną, wynikającą z zaburzenia funkcjonowania enzymu - arginazy typu 1 (ARG1). Choroba charakteryzuje się podwyższonym stężeniem argininy w osoczu oraz epizodyczną hiperamonemią. Skutkuje to wystąpieniem ciężkich objawów, których początek przypada zwykle pomiędzy 1. a 3. rokiem życia. Należą do nich m.in. spastyczność (głównie dotycząca kończyn dolnych, prowadząca do rozwoju paraplegii), ograniczenie ruchomości, zaburzenia chodu, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia wzrostu i rozwoju, małogłowie, zaburzenia zachowania czy napady padaczkowe. Zgłaszano także pojedyncze przypadki zgonów związane z hiperamonemią. Dotychczasowe postępowanie terapeutyczne w ARG1-D koncentrowało się przede wszystkim na leczeniu objawowym. Obejmowało ono redukcję stężenia argininy w osoczu poniżej 200 µmol/l z wykorzystaniem metod dietetycznych, polegających na ograniczeniu podaży egzogennej argininy, a także leczenie wspomagające z zastosowaniem m.in. leków wiążących azot. Wraz z postępem nauki rozwijane są innowacyjne strategie lecznicze ukierunkowane na patomechanizm choroby. Za istotny przełom uznaje się opracowanie terapii enzymatycznej z wykorzystaniem pegzilarginazy - pegylowanej, podstawionej kobaltem rekombinowanej ludzkiej ARG1. Preparat zastępuje endogenną ARG1, katalizując rozkład nadmiaru argininy do ornityny i mocznika. Wyniki badania PEACE potwierdziły wysoką skuteczność terapii pegzilarginazą, wyrażającą się spadkiem średniego stężenia argininy w osoczu z 354,0 µmol/l do 86,4 µmol/l po 24 tygodniach leczenia. W grupie stosującej placebo zaobserwowano jedynie niewielką zmianę - z 464,7 µmol/l do 426,5 µmol/l. Potwierdzono także korzystny profil bezpieczeństwa leku, a charakter działań niepożądanych został określony jako łagodny lub umiarkowany oraz ustępujący samoistnie. Praca została przygotowana w oparciu o analizę aktualnej literatury naukowej i wyników badań klinicznych.

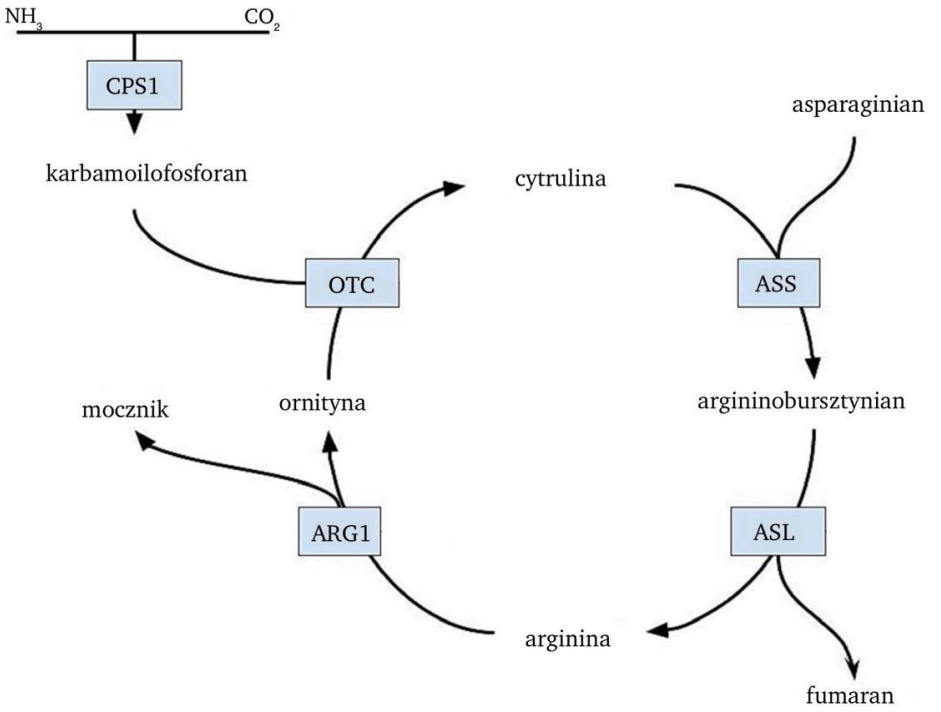
Słowa kluczowe: hiperargininemia, niedobór arginazy-1, pegzilarginaza

Abstract: Arginase type 1 deficiency (ARG1-D) is a rare, autosomal recessive inherited metabolic disorder resulting from a dysfunction of the enzyme arginase type 1 (ARG1). The condition is characterised by elevated plasma arginine levels and episodic hyperammonaemia. This results in severe symptoms, which usually first appear between the ages of 1 and 3. These include, among others, spasticity, mainly affecting the lower limbs, leading to the development of paraplegia, limited mobility, gait disturbances, intellectual disability, growth and developmental disorders, microcephaly, behavioural disorders and epileptic seizures. Isolated cases of death associated with hyperammonaemia have also been reported. To date, therapeutic management of ARG1-D has focused primarily on symptomatic treatment, involving the reduction of plasma arginine concentrations below 200 µmol/l through dietary measures such as limiting the intake of exogenous arginine and supportive care, including the use of nitrogen-binding agents. As science advances, innovative therapeutic strategies targeting the pathomechanism of the disease are being developed. The development of enzyme therapy using pegzilarginase – a pegylated, cobalt-substituted, recombinant human ARG1 – is considered a significant breakthrough. The preparation replaces endogenous ARG1, catalysing the breakdown of excess arginine into ornithine and urea. The results of the PEACE trial confirmed the high efficacy of pegzilarginase therapy, as evidenced by a reduction in the mean plasma arginine concentration from 354.0 µmol/l to 86.4 µmol/l after 24 weeks of treatment. In the placebo group, only a slight change was observed, from 464.7 µmol/l to 426.5 µmol/l. The favourable safety profile of the drug was also confirmed, and the nature of the adverse effects was described as mild or moderate, resolving spontaneously. This paper was prepared based on an analysis of the current scientific literature and the results of clinical trials.

Keywords: hyperargininemia, arginase-1 deficiency, pegzilarginase

1. Wprowadzenie

Metabolizm związków azotowych pełni istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu człowieka. Kluczowym szlakiem biochemicznym, zapobiegającym nagromadzeniu toksycznego dla komórek amoniaku jest cykl mocznikowy (rycina 1.) [1, 2]. Ten zachodzący w hepatocytach proces umożliwia przekształcenie toksycznego amoniaku w mocznik, który następnie jest usuwany z organizmu [2, 3]. Jednym z etapów wspomnianego cyklu jest hydroliza argininy do ornityny i mocznika, którą katalizuje enzym arginaza typu 1 (*ang. arginase 1*, ARG1) [4]. Zaburzenia funkcjonowania tego enzymu prowadzą do rzadkiej choroby metabolicznej zwanej niedoborem arginazy typu 1 (*ang. arginase 1 deficiency*, ARG1-D) [5]. Wspomniana choroba znana jest także jako hiperargininemia oraz argininemia [6].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono cykl mocznikowy. Wyjaśnienie skrótów: CPS1 – syntetaza karbamoilofosforanowa I, OTC – karbamoilotransferaza ornitynowa, ASS – syntetaza argininobursztynianowa, ASL – liaza argininobursztynianowa, ARG1 – arginaza I [7]

2. Niedobór arginazy typu 1

ARG1-D to rzadka choroba spowodowana mutacjami w genie kodującym wątrobowy enzym ARG1 (locus genu 6q23.2), biorący udział w hydrolizie argininy do ornityny oraz mocznika [5, 8]. Wspomniane schorzenie dziedziczone jest w sposób autosomalny recesywny [9]. Częstość występowania choroby na świecie szacowana jest na 1/800 000 – 1 000 000 osób [6]. ARG1-D dotyka w równym stopniu osób obojga płci [6]. Liczba nowych zachorowań w Polsce szacowana jest na 1 przypadek na 3 lata [10]. U większości chorych rozwój od okresu noworodkowego do niemowlęcego przebiega prawidłowo, a początek objawów klinicznych najczęściej przypada na czas między 1. a 3. rokiem życia [11, 12]. Obraz kliniczny choroby obejmuje przede wszystkim spastyczność (głównie kończyn dolnych), która z czasem może prowadzić do rozwoju paraplegii. Charakterystyczna jest także ograniczona ruchomość, zaburzenia chodu, niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie wzrostu i rozwoju, a nawet utrata kamieni milowych rozwoju [6, 11, 13]. W wielu przypadkach

występuje małogłowie. Mogą pojawić się również problemy z karmieniem dziecka, prowadzące do niedożywienia [12]. Często obserwowany jest zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) i zachowania agresywne [6]. Może dochodzić także do całkowitej utraty kontroli nad jelitami i pęcherzem [6, 12]. Część pacjentów zmaga się z napadami padaczkowymi, najczęściej toniczno – klonicznymi [12, 14]. Badania obrazowe mózgu często ujawniają zanik kory mózgowej [12]. Pojawiająca się podczas choroby epizodyczna hiperamonemia rzadko jest na tyle poważna, aby zagrażać życiu, jednak zgłaszano przypadki zgonów z tego powodu. Zwykle manifestuje się wymiotami, letargiem i zaburzeniami świadomości. Zdarza się, że hiperamonemia przebiega bezobjawowo [11, 12]. W przebiegu ARG1-D mogą występować również zaburzenia funkcji wątroby, obejmujące m.in. cholestazę noworodkową, ostrą niewydolność wątroby oraz jej zwłóknienie. Nierzadko występuje hepatomegalia, wydłużenie czasów krzepnięcia i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. U części pacjentów opisywano rozwój raka wątrobowokomórkowego [6, 12, 15]. Powyższe dolegliwości prowadzą do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów [16].

3. Diagnostyka ARG1-D

W przypadku ARG1-D istotne jest jak najszybsze postawienie diagnozy i sprawne wdrożenie leczenia, co wyraźnie poprawia rokowania. W tym kontekście szczególnie przydatne są badania przesiewowe [6]. Wprowadzenie „Rządowego programu badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015–2018" umożliwiło uwzględnienie ARG1-D w panelu badań przesiewowych, co znalazło kontynuację w kolejnej edycji programu obejmującej lata 2019–2026. Celem wspomnianego programu jest wykonywanie populacyjnych badań analitycznych dążących do identyfikacji chorób wrodzonych przed wystąpieniem objawów klinicznych [17]. U pacjentów z ARG1-D w badaniu suchej kropli krwi rejestruje się wyraźnie podwyższone stężenie argininy oraz nieznacznie podniesione poziomy cytruliny i kwasu glutaminowego [18]. Charakterystyczną cechą chorych jest znacznie podwyższony poziom argininy w osoczu, przy łagodnie lub umiarkowanie podwyższonym poziomie amoniaku [5, 18]. W analizie moczu uwidacznia się nasilone wydalanie kwasu orotowego [18, 19]. W przypadku dodatniego wyniku badań przesiewowych przeprowadzane są badania genetyczne, mające na celu ustalenie obecności biallelicznych patogennych wariantów genu ARG1. Istotne jest również badanie enzymatyczne, polegające na potwierdzeniu braku aktywności enzymu ARG1 w erytrocytach. U większości chorych osób nie stwierdza się żadnej aktywności ARG1 – zwykle jest to <1% normy.

Badanie to okazuje się szczególnie pomocne w sytuacji, gdy w badaniu genetycznym nie wykryto dwóch patogennych wariantów genu ARG1 [12].

4. Dotychczasowe leczenie ARG1-D

Postępowanie terapeutyczne w ARG1-D stanowi złożony proces, zawierający zarówno modyfikacje dietetyczne, leczenie farmakologiczne, a także nowoczesne metody ukierunkowane na przyczynę choroby [11]. Głównym założeniem terapii jest redukcja stężenia argininy w osoczu poniżej 200 µmol/l [20, 21]. Istotne jest również zmniejszenie poziomu metabolitów azotowych, zapobieganie hiperamonemii i ograniczenie postępu objawów neurologicznych [16, 20, 21]. Leczenie dietetyczne u pacjentów chorych na ARG1-D oparte jest na ograniczeniu spożycia białka. Zmniejszenie podaży egzogennej argininy prowadzi do obniżenia jej kumulacji w organizmie [11, 22]. Równocześnie konieczne jest wzbogacenie diety pacjenta o preparaty zawierające mieszanki niezbędnych aminokwasów, pozbawione argininy. Wymieniona suplementacja ma na celu ochronę pacjenta przed niedoborem białka, a także wsparcie jego prawidłowego funkcjonowania i rozwoju [16, 21, 23]. Warto również pamiętać o zapewnieniu bogatej w tłuszcze i węglowodany wysokokalorycznej diety, co ogranicza katabolizm endogennych białek [16]. Innym elementem terapii ARG1-D są leki wiążące azot, których mechanizm działania polega na alternatywnym usuwaniu nadmiaru azotu z organizmu (niezależnie od cyklu mocznikowego), co doprowadza do redukcji poziomu amoniaku we krwi [21, 24, 25]. Do wspomnianej grupy leków należą m. in. benzoesan sodu, fenylooctan sodu oraz fenylomaślan sodu. Stosowanie wymienionych substancji ma szczególne znaczenie w zapobieganiu epizodom hiperamonemii i ich leczeniu [16, 24 – 26]. W ostrych stanach hiperamonemii istotne jest także wdrożenie płynoterapii dożylnej [16]. Ze względu na przewagę objawów neurologicznych, istotną komponentą terapii jest leczenie objawowe [16, 27]. W leczeniu spastyczności stosowane są zarówno iniekcje toksyny botulinowej, jak i interwencje ortopedyczne [27, 28]. W przypadku napadów padaczkowych należy zastosować fenobarbital lub karbamazepinę. Przeciwwskazany jest natomiast walproinian, ponieważ jednym z jego działań niepożądanych jest ryzyko wystąpienia hiperamonemii [16, 27]. Przeszczep wątroby to metoda rozważana w ciężkich przypadkach, przy braku skuteczności standardowego leczenia. Zabieg prowadzi do trwałej korekcji defektu enzymatycznego, przez zastąpienie chorej wątroby organem z prawidłową aktywnością arginazy. Po transplantacji obserwuje się normalizację poziomu argininy we krwi i zahamowanie postępu choroby. Ze względu na ryzyko powikłań przeszczep wątroby nie jest standardową metodą postępowania w leczeniu ARG1-D [29, 30].

5. Pegzilarginaza

5.1. Historia rejestracji pegzilarginazy

Znaczący przełom w terapii ARG1-D wiąże się z wprowadzeniem na rynek innowacyjnej terapii enzymatycznej wykorzystującej lek – pegzilarginazę, znaną również jako AEB1102 [9, 31, 32]. Wspomniany lek dostępny jest pod nazwą handlową Loargys® [31, 32]. Preparat ten, został opracowany przez amerykańską firmę biotechnologiczną Aeglea BioTherapeutics, natomiast w 2023 roku globalne prawa do leku zostały przejęte przez szwedzką spółkę Immedica Pharma AB [33, 34]. W 2015 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration,* FDA) nadała pegzilarginazie status leku sierocego, który następnie został przyznany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2016 roku [33, 35]. Lekiem sierocym określa się preparat opracowany z myślą o terapii rzadkiej choroby, który ze względu na niewielką liczbę pacjentów jest nieatrakcyjny pod względem komercyjnym dla przemysłu farmaceutycznego. Należy podkreślić, że otrzymanie takiego statusu nie jest równe automatycznej rejestracji produktu leczniczego [36]. Pegzilarginaza została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15 grudnia 2023 roku, na podstawie decyzji EMA. W Stanach Zjednoczonych preparat został zatwierdzony przez FDA 23 lutego 2026 roku [33, 37].

5.2. Budowa i mechanizm działania pegzilarginazy

Terapia z wykorzystaniem pegzilarginazy jest pierwszą dostępną metodą leczenia ARG1-D ukierunkowaną na przyczynę choroby, modyfikującą jej przebieg, w przeciwieństwie do wcześniejszych metod, które miały wyłącznie charakter objawowy [38]. Pegzilarginaza to podstawiony kobaltem, rekombinowany ludzki enzym ARG1, wytwarzany w komórkach E. Coli, kowalencyjnie związany z glikolem metoksypolietylenowym (ang. *methoxypolyethylene glycol*, mPEG) o masie 5kDa i stopniu podstawienia 6 – 12 moli mPEG na mol białka [9, 31]. Masa cząsteczkowa takiego białka jest równa około 224 – 344 kDa [31]. Sprzężenie z mPEG ma na celu poprawę stabilności enzymu, wydłużenie jego okresu półtrwania we krwi do 50 godzin oraz zmniejszenie immunogenności [39, 40]. Zastąpienie jonu manganu kobaltem jest kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na funkcje enzymu, zwiększając jego stabilność i aktywność katalityczną w osoczu [40, 41]. Zastosowanie pegzilarginazy jest przykładem leczenia substytucyjnego, podczas którego brakujący enzym zastępuje się jego egzogenną, pegylowaną formą. Mechanizm działania opisywanego

leku jest analogiczny do endogennej ARG1 – preparat katalizuje rozkład nadmiaru argininy do ornityny i mocznika. Prowadzi to do szybkiej i trwałej redukcji patologicznie podwyższonego poziomu argininy w osoczu chorego, co obniża jej toksyczne działanie i przywraca równowagę metaboliczną [9, 31, 42].

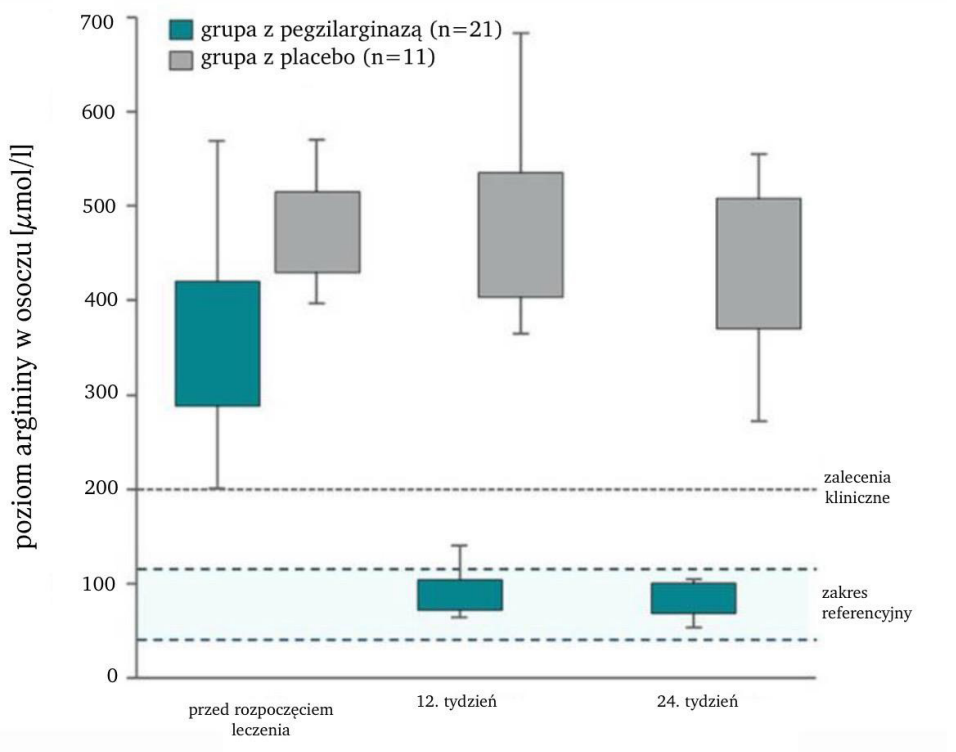
5.3. Charakterystyka stosowania klinicznego pegzilarginazy

Pegzilarginaza jest dostępna w postaci roztworu do wstrzykiwań/ wlewu o stężeniu 5 mg/ml. Produkt leczniczy Loargys® dostępny jest w dwóch objętościach: 0,4 ml – zawierający 2 mg pegzilarginazy oraz 1 ml – obejmujący 5 mg substancji czynnej. Preparat występuje w postaci bezbarwnego do lekko żółtawego lub lekko różowego, przejrzystego do lekko opalizującego płynu [31]. Produkt leczniczy stosuje się w terapii ARG1-D zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u młodzieży oraz dzieci od 2 roku życia [32, 43]. Terapia z wykorzystaniem pegzilarginazy jest długotrwałym procesem, stosowanym w skojarzeniu z indywidualnie dobraną terapią, obejmującą inne dotychczasowe metody leczenia ARG1-D, m. in. dietę ubogobiałkową, czy leki wiążące azot [31, 32]. Długi okres półtrwania leku umożliwia jego podawanie tylko raz w tygodniu w formie zastrzyku podskórnego w obrębie brzucha, uda lub ramienia (z zachowaniem rotacji miejsca iniekcji) lub wlewu dożylnego [31, 40]. Podczas badań klinicznych terapię inicjowano drogą dożylną, następnie kontynuując ją w postaci podskórnego stosowania leku [38]. Zalecana dawka początkowa preparatu to 0,1 mg/kg m.c./ tydzień [40]. Przed rozpoczęciem leczenia, a także po 4 tygodniach od podania pierwszej dawki, należy oznaczyć stężenie argininy we krwi [31]. W zależności od odpowiedzi na lek, dawkę można indywidualnie dostosowywać w zakresie 0,05 – 0,2 mg/ kg m.c./ tydzień [38]. Każda modyfikacja dawki wymaga kontrolnego pomiaru poziomu argininy we krwi dwukrotnie w ciągu dwóch tygodni. Przyjmuje się, że po określeniu odpowiedniej dla pacjenta dawki, stężenie argininy w osoczu powinno być badane co 3 – 6 miesięcy. Warto wspomnieć, że nie przeprowadzono badań klinicznych z dawkami przekraczającymi 0,2 mg/ kg m.c./ tydzień. Nie zaleca się stosowania leku u kobiet w ciąży oraz w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji. Brakuje danych dotyczących przenikania pegzilarginazy do mleka matki [31]. Istotnym przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest ciężka nadwrażliwość na substancję czynną i substancje pomocnicze [32].

5.4. Profil skuteczności pegzilarginazy

Przeprowadzone w latach 2019 – 2023 badanie PEACE (NCT03921541) to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pegzilarginazy [38, 44]. Uczestnikami badania były 32 osoby chore na ARG1-D, w wieku od 2 do 29 lat, które zostały przydzielone losowo, w stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup. W pierwszej grupie stosowano badany produkt leczniczy podskórnie lub dożylnie raz w tygodniu, druga grupa otrzymywała placebo w takiej samej częstotliwości [31, 38]. Dodatkowo, pacjenci z obu grup stosowali dotychczasowe metody leczenia choroby [38, 44]. Po 24 tygodniach zmierzono stężenie argininy w osoczu uczestników badania i porównano je do wartości wyjściowej [44]. Średnie stężenie argininy w osoczu w grupie stosującej lek zmniejszyło się z 354,0 µmol/l do 86,4 µmol/l w 24. tygodniu terapii (95% CI: -67,1%, -83,5%; $p < 0,0001$), natomiast w grupie stosującej placebo odnotowano minimalną zmianę z 464,7 µmol/l do 426,5 µmol/l (rycina 2.) [31, 38]. Podczas badania oceniono również sprawność ruchową pacjentów według Skali Funkcjonalnej Motoryki Dużej na poziomie E (*ang. Gross Motor Function Measure E,* GMFM-E). Wymieniony poziom obejmował takie umiejętności jak chodzenie, bieganie czy skakanie [38, 45]. W skali GMFM-E każde wykonanie zadania ruchowego przez dziecko oceniane jest w zakresie od 0 do 3 punktów. W przypadku braku inicjacji ruchu pacjent otrzymuje 0 punktów, ruch w minimalnym zakresie odpowiada 1 punktowi, częściowe wykonanie zadania ocenia się na 2 punkty, natomiast za jego pełną realizację dziecko otrzymuje 3 punkty. Uzyskane punkty są sumowane i przeliczane przy użyciu specjalnego oprogramowania, które przedstawia ostateczny wynik jako wartość procentową, wraz z 95% przedziałem ufności [45]. Po 24. tygodniach od rozpoczęcia badania PEACE odnotowano wzrost średniego wyniku w skali GMFM-E o 4,2 punktu w grupie stosującej pegzilarginazę, a także niewielki spadek o -0,4 punktu w grupie zażywającej placebo. Różnica między grupami wyniosła 4,6 punktu (95% CI: -1,1; 10,2) [38]. Wykorzystano także 2 – minutowy test marszu (*ang. 2-min walk test,* 2MWT), polegający na pomiarze dystansu pokonywanego przez pacjenta w ciągu 2 minut podczas marszu po płaskiej powierzchni [38, 44]. Średni dystans w 2MWT przed rozpoczęciem badania wynosił 109,0 m w grupie z pegzilarginazą oraz 99,0 m w grupie otrzymującej placebo. Po 24. tygodniu leczenia ponownie wykonano 2MWT i odnotowano, że średni dystans w grupie przyjmującej badany preparat wzrósł o 7,3 m (12,8%), natomiast w grupie stosującej placebo średni dystans podwyższył się tylko o 2,7 m (4,1%). Wyniki porównywanych grup różniły się o +5,5m (95% CI: -15,6; 26,7) [38]. Ocenę

skuteczności klinicznej preparatu uzupełniono o badanie pacjentów w skali GMFM na poziomie D, oceniającej sprawność ruchową związaną ze staniem [40, 45]. Schemat przyznawania punktów w skali GMFM-D jest analogiczny do skali GMFM-E [38, 45]. Początkowo wynik badania w skali GMFM-D wynosił średnio 28,0 punktów w grupie pegzilarginazy i 29,5 punktów w drugiej grupie, przy maksymalnej liczbie 39 punktów podczas 13 zadań ruchowych. Badania wykonano ponownie po 24 tygodniach, otrzymując średni wynik 30,5 punktów w grupie stosującej terapię enzymatyczną i 28,2 punktów w grupie placebo. Skorygowana różnica między grupami wyniosła 2,3 punktu (różnica średnich LS; 95% CI: 0,4; 4,2; p = 0,0208), co wskazuje na istotną statystycznie poprawę funkcji posturalnych [38]. Wyniki badania PEACE świadczą o wysokiej skuteczności pegzilarginazy w zakresie poprawy parametrów biochemicznych i funkcji motorycznych pacjentów cierpiących na ARG1-D [38, 40, 44].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono wpływ stosowania pegzilarginazy na stężenie argininy w osoczu w badaniu PEACE [38]

5.5. Profil bezpieczeństwa pegzilarginazy

W badaniu PEACE pegzilarginaza wykazała korzystny profil bezpieczeństwa. Lek był dobrze tolerowany, a obserwowane działania niepożądane określano jako łagodne lub umiarkowane, ustępujące samoistnie [38, 40]. Podczas badania działania niepożądane zgłoszono u 85,71% chorych otrzymujących pegzilarginazę oraz u 100% pacjentów przyjmujących placebo [44]. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących u osób stosujących pegzilarginazę należały: wymioty (28,57% [n = 6/21]) – u jednego pacjenta nasilone w stopniu poważnym, gorączka (19,05% [n = 4/21]), kaszel (19,05% [n = 4/21]), zaparcia (14,29% [n = 3/21]) oraz podwyższony poziom amoniaku we krwi (14,29% [n = 3/21]) [38, 44]. W przypadku leku podawanego drogą dożylną zauważono również reakcje nadwrażliwości na lek, określane jako łagodne lub umiarkowane (9,52% [n = 2/21]). Reakcje te leczono lekami przeciwhistaminowymi [38]. We wskazanej grupie odnotowano poważne zdarzenia niepożądane, takie jak hiperamonemia (9,52% [n = 2/21]), czy encefalopatia hiperamonowa (4,76% [n = 1/21]). W przypadku grupy otrzymującej placebo najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: nudności (36,36% [n = 4/11]), hiperamonemia (27,27% [n = 3/11]) – zaliczana do grupy poważnych działań niepożądanych, wymioty (27,27% [n = 3/11]) i ból brzucha (27,27% [n = 3/11]). Również w tej grupie wystąpiła poważna encefalopatia hiperamonowa (9,09% [n = 1/11]) [44]. Żadne ze zgłoszonych działań niepożądanych nie doprowadziło do zmniejszenia otrzymywanej dawki preparatu lub przerwania leczenia. W badaniu PEACE analizowano również immunogenność pegzilarginazy za pomocą oznaczania obecności przeciwciał przeciwlekowych (*ang. anti-drug antibodies*, ADA) [38, 40]. ADA zostały wykryte wśród 19% [n = 4/21] chorych przyjmujących pegzilarginazę oraz u 27% [n = 3/11] pacjentów z grupy stosującej placebo. Warto wspomnieć, że u części uczestników ADA były obecne także przed rozpoczęciem terapii. Oznaczone ADA występowały w niskim mianie i miały charakter przejściowy. Podczas długoterminowego badania nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ADA, a ich obecność nie wpłynęła na bezpieczeństwo oraz skuteczność leczenia. Odnotowane wyniki świadczą o niskim potencjale immunogenności leku [38].

6. Eksperymentalne terapie ARG1-D

W ostatnich latach obserwuje się intensywny postęp w opracowywaniu nowych metod terapii ARG1-D. Jedną z najbardziej innowacyjnych i dynamicznie rozwijających się metod leczenia przyczynowego ARG1-D są terapie genowe. Głównym

założeniem wskazanej metody jest dostarczenie prawidłowej kopii genu ARG1 do hepatocytów chorego, co ma umożliwić przywrócenie aktywności enzymu ARG1 i odtworzenie prawidłowego funkcjonowania cyklu mocznikowego [42]. W eksperymentalnych badaniach wykorzystywano wektory adenowirusowe (*ang. adeno-associated virus*, AAV). Wykazują one wysoki tropizm wątrobowy, a także optymalny profil bezpieczeństwa [46, 47]. Wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wskazują, że ekspresja transgenu ARG1 umożliwia poprawę parametrów biochemicznych, szczególnie obniżenia poziomu argininy w osoczu i redukcji toksycznego amoniaku [42]. Wśród nowych strategii terapeutycznych na szczególną uwagę zasługuje również metoda polegająca na dostarczaniu do komórek pacjenta syntetycznego mRNA, kodującego prawidłową postać enzymu ARG1. W celu efektywnego transportu syntetycznego materiału genetycznego do hepatocytów wykorzystuje się nanocząsteczki lipidowe tworzące ochronną otoczkę dla mRNA [23, 48]. W badaniach wykazano, że opisywana metoda prowadzi do zwiększenia aktywności ARG1 oraz poprawy przebiegu cyklu mocznikowego. Udowodniono także, że ze względu na ograniczony czas utrzymywania się ekspresji białka enzymatycznego, konieczne jest cykliczne podawanie leku [23]. Pomimo obiecujących wyników, wskazane metody znajdują się jeszcze na etapie badań eksperymentalnych i nie zostały jeszcze wprowadzone do praktyki klinicznej [23, 42].

7. Podsumowanie

Wprowadzenie pegzilarginazy do obrotu stało się momentem przełomowym w leczeniu rzadkiej choroby metabolicznej, jaką jest ARG1-D. Dotychczasowe metody terapeutyczne koncentrowały się jedynie na łagodzeniu objawów, nie eliminując przy tym źródła choroby. Pegzilarginaza stanowi pierwszą strategię terapeutyczną ukierunkowaną bezpośrednio na przyczynę metaboliczną choroby. Preparat ten wykazuje wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa, co potwierdzono m. in. w badaniu PEACE. Należy podkreślić, że równoczesny rozwój terapii eksperymentalnych daje nadzieję na opracowanie kolejnych innowacyjnych metod leczenia przyczynowego tej choroby.

Referencje

[1] Liu X, Wang H, Liang X, Roberts MS. Hepatic Metabolism in Liver Health and Disease. Liver Pathophysiology. Published online 2017:391-400. doi:10.1016/b978-0-12-804274-8.00030-8

[2] Mohiuddin SS, Khattar D. Biochemistry, Ammonia. Nih.gov. Published April 29, 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541039/

[3] Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? Metab Brain Dis. 2016;32(2):529-538. doi:10.1007/s11011-016-9938-3\

[4] Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders—update. J Hum Genet. 2019;64(9):833-847. doi:10.1038/s10038-019-0614-4

[5] Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. J of Inher Metab Disea. 2016;39(3):331-340. doi:10.1007/s10545-016-9928-y

[6] Orphanet: Argininemia. Orpha.net. Published 2025. https://www.orpha.net/en/disease/detail/90

[7] Werelusz P, Galiniak S, Mołoń M. Molecular functions of moonlighting proteins in cell metabolic processes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2024;1871(1):119598. doi:10.1016/j.bbamcr.2023.119598

[8] Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. Molecular Genetics and Metabolism. 2005;84(3):243-251. doi:10.1016/j.ymgme.2004.11.004

[9] Diaz GA, Schulze A, McNutt MC, et al. Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency. J of Inher Metab Disea. 2021;44(4):847-856. doi:10.1002/jimd.12343

[10] Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Loargys (pegzylarginaza) we wskazaniu: w leczeniu niedoboru arginazy-1 (ARG1-D), znanego również pod nazwą hiperargininemii, u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Data ukończenia: 23.02.2024r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2023%202023%20TLI%2

[11] Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, et al. Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. Molecular Genetics and Metabolism. 2022;137(1-2):153-163. doi:10.1016/j.ymgme.2022.08.005

[12] Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase Deficiency. 2004 Oct 21 [Updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/

[13] Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany). 2015;93(12):1287-1296. doi.org/10.1007/s00109-015-1354-3

[14] Chandra S, Christopher R, Ramanujam C, GanarajaValakunja Harikrishna. Hyperargininemia experiences over last 7 years from a tertiary care center. Journal of Pediatric Neurosciences. 2019;14(1):2-2. doi:10.4103/jpn.jpn_1_19

[15] Schlune A, vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. Amino Acids. 2015;47(9):1751-1762. doi.org/10.1007/s00726-015-2032-z

[16] Morales A, Sticco KIL. Arginase Deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.

[17] Minister Zdrowia. Program polityki zdrowotnej. Program badań przesiewowych noworodków w Rzeczpospolitej Polskiej na lata 2019 – 2026. Warszawa, 2022

[18] Minister Zdrowia. Program polityki zdrowotnej. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015 – 2018. Warszawa, 2017

[19] Habib A, Norashareena Mohamed Shakrin. Hyperargininemia Due to Arginase 1 Deficiency: Variability in Clinical and Biochemical Presentations in Malaysian children. *Clinical Pathology*. 2022;15. doi.org/10.1177/2632010x221093274

[20] Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7(1):32. doi.org/10.1186/1750-1172-7-32

[21] Burlina A, Ardissone A, Battini R, et al. Arginase 1 deficiency: a treatable form of spastic paraplegia. Neurological Sciences. 2025;46(9):4219-4228. doi.org/10.1007/s10072-025-08153-3

[22] Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Argininemia Presenting With Progressive Spastic Diplegia. Pediatric Neurology. 2011;44(3):218-220. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.003

[23] Asrani KH, Cheng L, Cheng CJ, Subramanian RR. Arginase I mRNA therapy – a novel approach to rescue arginase 1 enzyme deficiency. *RNA Biology*. 2018;15(7):914-922. doi.org/10.1080/15476286.2018.1475178

[24] Klassa S, Häberle J. Nitrogen Scavengers: History, Clinical Considerations and Future Prospects. J of Inher Metab Disea. 2025;48(6). doi:10.1002/jimd.70110

[25] Scaglia F. New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. Molecular Genetics and Metabolism. 2010;100:S72-S76. doi:10.1016/j.ymgme.2010.02.019

[26] Matsufuji M, Takeshita E, Nakashima M, et al. Sodium phenylbutyrate improved the clinical state in an adult patient with arginase 1 deficiency. Brain and Development. 2020;42(2):231-235. doi:10.1016/j.braindev.2019.09.002

[27] Nteli D, Nteli M, Konstantinidis K, et al. Argininemia: Pathophysiology and Novel Methods for Evaluation of the Disease. Applied Sciences. 2024;14(4):1647. doi:10.3390/app14041647

[28] Kelle B, Yavuz F. Arginiemia is not a contraindication for botulinum toxin injection. Journal of Pediatric Orthopaedics B. 2016;25(1):86-87. doi:10.1097/bpb.0000000000000234

[29] Cui B, Wei L, Sun LY, et al. The effect of liver transplantation for argininemia—the largest experiences in a single center. Transl Pediatr. 2022;11(4):495-504. doi:10.21037/tp-21-576

[30] Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E. Liver Transplantation Prevents Progressive Neurological Impairment in Argininemia. JIMD Reports. Published online 2013:25-30. doi:10.1007/8904_2013_218

[31] Charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community -register/2023/20231215160970/anx_160970_pl.pdf

[32] Drugs.com. Loargys (pegzilarginase-nbln) FDA Approval History. Drugs.com. Published 2026. Accessed April 7, 2026. https://www.drugs.com/history/loargys.html

[33] Search Orphan Drug Designations and Approvals. Fda.gov. Published 2026. Accessed April 7, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=466614

[34] Aeglea BioTherapeutics Announces Sale of Pegzilarginase to Immedica Pharma. Aeglea.com. Published 2020. Accessed April 8, 2026. https://ir.aeglea.com/press-releases/news-details/2023/Aeglea-BioTherapeutics-Announces-Sale-of-Pegzilarginase-to-Immedica-Pharma/default.aspx

[35] Loargys (Pegzylarginaza). Accessed April 7, 2026. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/loargys-epar-medicine-overview_pl.pdf

[36] Yoo HW. Development of orphan drugs for rare diseases. Clin Exp Pediatr. 2024;67(7):315-327. doi:10.3345/cep.2023.00535

[37] Loargys | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Published December 22, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/loargys

[38] Russo RS, Gasperini S, Bubb G, et al. Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. eClinicalMedicine. 2024;68:102405. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102405

[39] Tsui SM, Lam WM, Lam TL, et al. Pegylated derivatives of recombinant human arginase (rhArg1) for sustained in vivo activity in cancer therapy: preparation, characterization and analysis of their pharmacodynamics in vivo and in vitro and action upon hepatocellular carcinoma cell (HCC). Cancer Cell Int. 2009;9(1). doi:10.1186/1475-2867-9-9

[40] McNutt M, Rutsch F, Russo RS, et al. Long-Term Efficacy and Tolerability of Pegzilarginase in Arginase 1 Deficiency: Results of Two International Multicentre Open-Label Extension Studies. J of Inher Metab Disea. 2025;48(4). doi:10.1002/jimd.70066

[41] Agnello G, Alters SE, Rowlinson SW. Preclinical safety and antitumor activity of the arginine-degrading therapeutic enzyme pegzilarginase, a PEGylated, cobalt-substituted recombinant human arginase 1. Translational Research. 2020;217:11-22. doi:10.1016/j.trsl.2019.12.005

[42] Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD. The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. J of Inher Metab Disea. 2022;46(1):3-14. doi:10.1002/jimd.12564

[43] Rudebeck M, Braverman N, Chang R, et al. Clinical Characteristics of Arginase 1 Deficiency: Natural History Insights From International Clinical Trials. J of Inher Metab Disea. 2026;49(2). doi:10.1002/jimd.70156

[44] Efficacy and Safety of Pegzilarginase in Patients With Arginase 1 Deficiency Clinicaltrials.gov. Published 2026. Accessed April 9, 2026. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03921541?tab=study

[45] Sienkiewicz D, Kułak W, Buzalska A, Okurowska-Zawada B, Paszko-Patej G. Skale Funkcjonalne Stosowane U Dzieci Z Mózgowym Porażeniem Dziecięcym the Functional Scales Are Used in Children with Cerebral Palsy. Accessed April 9, 2026. https://child-neurology.eu/neurologia_35-73-78.pdf

[46] Lee EK, Hu C, Bhargava R, et al. AAV-based gene therapy prevents neuropathology and results in normal cognitive development in the hyperargininemic mouse. Gene Ther. 2013;20(8):785-796. doi:10.1038/gt.2012.99

[47] Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(5):358-378. doi:10.1038/s41573-019-0012-9

[48] Truong B, Allegri G, Liu XB, et al. Lipid nanoparticle-targeted mRNA therapy as a treatment for the inherited metabolic liver disorder arginase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(42):21150-21159. doi:10.1073/pnas.1906182116

INNOWACYJNE PODEJŚCIE DO REGENERACJI ROZSTĘPÓW Z WYKORZYSTANIEM BIODERMOGENEZY – ANALIZA MECHANIZMÓW KOMÓRKOWYCH I EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Michalina Wołkowska, Aleksandra Borowska, Michał Bartnik, Jan Bąkowski

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

Abstrakt: Niniejszy rozdział stanowi analizę innowacyjnej technologii biodermogenezy w kontekście regeneracji zmian atroficznych skóry w przebiegu rozstępów. Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tej metody jako nieinwazyjnej alternatywy dla klasycznych procedur terapeutycznych oraz charakterystyka mechanizmów komórkowych odpowiedzialnych za jej działanie. Zakres pracy obejmuje analizę etiopatogenezy rozstępów, ze szczególnym uwzględnieniem roli mechanotransdukcji, czynników hormonalnych i genetycznych oraz zaburzeń struktury macierzy zewnątrzkomórkowej. Przedstawiono również biofizyczne podstawy działania technologii V-EMF, opartej na synergii pola elektromagnetycznego, elektrostymulacji i podciśnienia. Opracowanie opiera się na analizie dostępnej literatury medycznej oraz danych klinicznych in vivo, w tym badań retrospektywnych obejmujących grupę 917 pacjentów. Z przeprowadzonej analizy wynika, że skuteczność biodermogenezy związana jest z indukcją procesów biostymulacyjnych na poziomie komórkowym, obejmujących m.in. reaktywację transportu jonowego, aktywację fibroblastów oraz nasilenie mechanizmów mechanotransdukcji. Prowadzi to do intensywnej neokolagenezy, przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej oraz neoangiogenezy. W badaniach histologicznych i obrazowych wykazano wzrost gęstości włókien kolagenowych i elastycznych oraz poprawę organizacji tkanki. Dodatkowo obserwuje się przywrócenie zdolności repigmentacji zmian, co wiąże się z reaktywacją melanogenezy. Wyniki analiz wskazują na wysoką skuteczność kliniczną metody, potwierdzoną m.in. średnim wskaźnikiem odbudowy zmian na poziomie 83,55% oraz poprawą parametrów biomechanicznych skóry

ocenianych w badaniach HFUS i kutometrii. Jednocześnie biodermogeneza charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, brakiem istotnych działań niepożądanych oraz brakiem okresu rekonwalescencji. Wnioski z pracy wskazują, że technologia V-EMF stanowi skuteczne narzędzie w terapii zmian atroficznych skóry, umożliwiające ich strukturalną i funkcjonalną regenerację. Metoda ta może stanowić istotny kierunek rozwoju nowoczesnej medycyny regeneracyjnej, szczególnie w kontekście terapii wymagających wysokiego bezpieczeństwa i minimalnej inwazyjności.

Słowa kluczowe: biodermogeneza, rozstępy, V-EMF, macierz zewnątrzkomórkowa, melanogeneza

Abstract: This chapter presents an analysis of Biodermogenesis technology in the context of regenerative treatment of atrophic skin lesions such as striae distensae. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of this method as a non-invasive alternative to conventional therapeutic approaches, as well as to characterize the cellular mechanisms underlying its action. The scope of the work includes an overview of the etiopathogenesis of stretch marks, with particular emphasis on the role of mechanotransduction, hormonal and genetic factors, and extracellular matrix disruption. The biophysical principles of V-EMF technology are also discussed, based on the synergistic action of electromagnetic fields, electrostimulation, and vacuum. The study is based on a review of available medical literature and clinical in vivo evidence, including retrospective analyses conducted on a cohort of 917 patients. The analysis demonstrates that the effectiveness of biodermogenesis is associated with cellular biostimulation processes, including ion transport reactivation, fibroblast activation, and mechanotransduction pathways. These mechanisms lead to enhanced neocollagenesis, ECM remodeling, and neoangiogenesis. Histological and imaging findings confirm an increase in collagen and elastic fiber density, as well as improved tissue organization. Additionally, restoration of pigmentation capacity has been observed, indicating reactivation of melanogenesis. The results indicate high clinical efficacy, with a mean tissue regeneration rate of 83.55%, and measurable improvement in biomechanical skin parameters assessed using HFUS and cutometry. Importantly, the method demonstrates a favorable safety profile, with no significant adverse effects and no required downtime. In conclusion, V-EMF technology represents an effective and safe therapeutic option for the treatment of atrophic skin lesions, enabling both structural and functional regeneration. This approach may play a significant role in the future development of regenerative medicine, particularly in therapies requiring high safety and minimal invasiveness.

Keywords: biodermogenesis, striae distensae, V-EMF, extracellular matrix, melanogenesis

1. Wprowadzenie

Rozstępy (łac. *striae distensae*, SD) stanowią jedną z najbardziej rozpowszechnionych patologii estetycznych ludzkiego ciała. W XX wieku utożsamiane były głównie z okresem ciąży, natomiast obecnie obserwuje się je również u adolescentów, niezależnie od płci [1,2]. Szacuje się, że w grupach o podwyższonej predyspozycji częstość występowania SD sięga nawet 88% [3]. W ujęciu klinicznym rozstępy dzieli się na dwie fazy: wczesną fazę zapalną (łac. *striae rubrae*, SR), charakteryzującą się czerwono-sinymi zmianami o linijnym kształcie z obrzękiem, oraz przewlekłą fazę zanikową (łac. *striae albae*, SA), w której zmiany są hipopigmentowane, atroficzne i słabiej unaczynione. U podłoża rozstępów leży nieodwracalne uszkodzenie skóry właściwej, wynikające z destrukcji strukturalnej i nieprawidłowej przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM). Proces ten manifestuje się atrofią naskórka oraz ubytkami włókien kolagenowych i elastycznych [4]. Zmiany te lokalizują się przeważnie w obrębie powłok brzusznych, piersi, pośladków oraz ud. Liczne badania wskazują na ogromny negatywny wpływ psychospołeczny SD, powodujący obniżenie samooceny, stany lękowe związane z wyglądem i znacząco obniżający jakość życia pacjentów [5].

Zaproponowano wiele metod leczenia SD [6]. Terapie takie jak mikrodermabrazja i terapia mikroigłowa cechują się znikomą skutecznością wobec SA, nierzadko wiążąc się ze znacznym dyskomfortem dla pacjenta [3,7,8]. Zastosowanie radiofrekwencji oraz laseroterapii zarówno ablacyjnej, jak i nieablacyjnej przynosi często niejednoznaczne rezultaty kliniczne, niosąc przy tym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak hiperpigmentacja, długotrwały rumień, a w niektórych przypadkach nawet miejscowa redukcja włókien elastycznych w tkance [3].

Celem niniejszego rozdziału jest zaprezentowanie biodermogenezy (ang. *vacuum-electromagnetic fields*, V-EMF) jako innowacyjnej i bezpiecznej metody regeneracji atrofii skórnej, pozwalającej na inicjację naturalnych procesów naprawczych bez wywoływania jatrogennych uszkodzeń struktury skóry [9].

2. Etiologia i patogeneza rozstępów na poziomie komórkowym

SD stanowią powszechny problem dermatologiczny i są definiowane w literaturze jako linijne, atroficzne blizny skórne, będące wynikiem przerwania ciągłości tkanki łącznej w obrębie skóry właściwej [2,10,11]. Mechanizm ich powstawania jest złożony, a jego rdzeniem pozostają patologie w obrębie ECM. W literaturze podkreślany jest fakt, iż formowanie się tych zmian jest wynikiem nakładania się

na siebie napięcia mechanicznego, nieprawidłowości hormonalnych, predyspozycji genetycznych oraz miejscowej odpowiedzi zapalnej [2,4,11].

2.1. Rola mechanotransdukcji, czynników hormonalnych i genetyki

Jednym z głównych czynników inicjujących powstawanie rozstępów jest nadmierne rozciąganie skóry, obserwowane m.in. w przebiegu ciąży (od 43 do 88% kobiet), gwałtownych zmian masy ciała (43% przypadków) czy okresów intensywnego wzrostu. Prowadzi to do kumulacji stresu mechanicznego przekraczającego fizjologiczną zdolność adaptacyjną skóry właściwej, co skutkuje aktywacją szlaków mechanosensorycznych fibroblastów i zaburzeniem homeostazy macierzy zewnątrzkomórkowej [10-13].

Mechanotransdukcja, rozumiana jako przekształcanie bodźców mechanicznych w sygnały biochemiczne w komórkach, odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji fibroblastów [1,14]. W warunkach nadmiernego obciążenia mechanicznego dochodzi do deregulacji tych procesów, co prowadzi do zaburzeń syntezy i organizacji kolagenu oraz włókien sprężystych, a w konsekwencji do utraty integralności strukturalnej skóry [14].

Istotnym elementem patogenezy są również czynniki hormonalne. Szczególną rolę przypisuje się glikokortykosteroidom, których podwyższony poziom lub zwiększona ekspresja receptorów prowadzi do zahamowania aktywności fibroblastów oraz ograniczenia syntezy kolagenu. W efekcie dochodzi do obniżenia wytrzymałości mechanicznej skóry i zwiększenia jej podatności na uszkodzenia w warunkach stresu mechanicznego [11]. Należy również uwzględnić potencjalny udział hormonów związanych z ciążą w patogenezie tych zmian [10]. Dodatkowo wykazano zmiany w ekspresji receptorów hormonalnych, w tym estrogenowych i androgenowych, co wskazuje na złożony wpływ gospodarki hormonalnej na rozwój SD [11].

Nie bez znaczenia pozostają uwarunkowania genetyczne. Obecność dodatniego wywiadu rodzinnego stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju rozstępów. W badaniach wskazuje się również na udział wariantów genetycznych związanych z funkcją białek macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak fibronektyna i elastyna, co może wpływać na zwiększoną podatność skóry na uszkodzenia oraz zaburzenia jej regeneracji [11].

2.2. Zaburzenia struktury i przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej

Powstawanie rozstępów ma charakter wieloetapowy. W początkowej fazie dochodzi do aktywacji odpowiedzi zapalnej, w której uczestniczą makrofagi oraz inne komórki układu immunologicznego, a także do nasilenia neoangiogenezy. Towarzyszy temu stopniowa dezorganizacja struktury ECM, obejmująca zarówno komponenty kolagenowe, jak i elastyczne [14]. Równocześnie obserwuje się zmniejszenie zawartości podstawowych składników macierzy, takich jak kolagen, elastyna, fibronektyna i fibrylina, co dodatkowo pogłębia zaburzenia integralności strukturalnej skóry. Istotną rolę w patogenezie odgrywa również utrzymujący się stan zapalny, związany m.in. z aktywacją receptorów TLR2 i TLR4 oraz szlaków sygnałowych zależnych od MyD88, prowadzących do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF-α. Mechanizmy te sprzyjają degradacji macierzy oraz zaburzają procesy jej prawidłowej odbudowy [11].

W miarę progresji zmian dochodzi do utrwalenia nieprawidłowej architektury ECM. Włókna kolagenowe ulegają reorganizacji w sposób chaotyczny, tracąc swoją uporządkowaną strukturę, natomiast włókna sprężyste ulegają degradacji i zastępowane są przez cienkie, nieprawidłowo ułożone struktury bogate w tropoelastynę. W późnym etapie obserwuje się również zmniejszenie unaczynienia, związane z postępującym procesem atroficznym, oraz utrzymującą się dezorganizację komponentów macierzy [14].

W efekcie opisanych procesów dochodzi do trwałego upośledzenia właściwości biomechanicznych skóry, w tym jej elastyczności i zdolności do regeneracji, co stanowi podstawę klinicznego obrazu rozstępów skórnych jako zmian o charakterze atroficznym [11].

3. Podstawy fizykalne i mechanizm działania biodermogenezy

Zgodnie z założeniami metody, proces leczenia realizowany jest w ściśle wyznaczonych odstępach czasowych, tworząc cykle zabiegowe, a czas trwania pojedynczego zabiegu wynosi zazwyczaj 25 min. Publikacje z zakresu dermatologii estetycznej wskazują na wysoką skuteczność schematów obejmujących od 6 do 9 sesji powtarzanych w interwałach cotygodniowych [2,3]. Badania wskazują, że średni stopień odbudowy bruzdy atroficznej jest wysoki, a na wystąpienie oczekiwanych efektów w przypadku zmian utrwalonych obserwuje się wydłużony okres latencji [14-16]. Zdolność tkanki do naturalnego opalania pod wpływem promieniowania UV pojawia się zazwyczaj po szóstej sesji zabiegowej [3,14,17].

3.1. Zjawisko diatermii i przepływ jonów

Podstawę biofizyczną technologii V-EMF stanowi skojarzone działanie fal elektromagnetycznych o charakterze pojemnościowym, elektrostymulacji oraz podciśnienia [18,19]. Zastosowanie głowicy próżniowej umożliwia uniesienie fałdu skórnego, co sprzyja lokalnemu oddziaływaniu bodźców fizycznych oraz inicjacji procesów mechanotransdukcji [1]. Zastosowanie radiofrekwencji pojemnościowej prowadzi do generowania endogennego ciepła w obrębie tkanek, co odpowiada zjawisku diatermii. Utrzymywanie temperatury w zakresie około 39-40°C sprzyja nasileniu procesów metabolicznych i regeneracyjnych w komórkach skóry. Mechanizm ten wynika z przemiany energii kinetycznej cząstek na energię cieplną w warunkach oddziaływania pola elektromagnetycznego [19].

Elektrostymulacja oparta na zmiennym polu elektromagnetycznym o częstotliwości w zakresie 0,5-2 MHz oraz kontrolowanej mocy oddziałuje na przepuszczalność błon komórkowych oraz dynamikę przepływu jonów [19]. Parametry te są kontrolowane przez system biofeedback, który umożliwia bieżącą ocenę absorpcji energii przez tkanki, zapewniając optymalizację efektu terapeutycznego oraz ograniczenie ryzyka nadmiernej ekspozycji [1]. W szczególności obserwuje się nasilenie transportu jonów sodu i potasu przez białka błonowe, co ma charakter cykliczny [1,19]. W początkowej fazie dochodzi do ich przemieszczania do wnętrza komórki, natomiast w kolejnej, do redystrybucji na zewnątrz, co umożliwia ponowne ich zaangażowanie w procesy transportowe przez błonę komórkową. Zmiany te sprzyjają poprawie warunków metabolicznych komórek, w tym zwiększeniu dostępności tlenu i składników odżywczych, co wspiera ich aktywność funkcjonalną [1].

Zgodnie z protokołami klinicznymi opisane mechanizmy biofizyczne indukowane są w uporządkowanej sekwencji obejmującej etapy: peelingu, elektrostymulacji, fazy aktywnej oraz drenażu limfatycznego, co umożliwia stopniowe przygotowanie tkanki i inicjację procesów przebudowy [18]. Współdziałanie bodźców elektromagnetycznych i mechanicznych prowadzi do aktywacji mechanotransdukcji, co sprzyja procesom naprawczym i proliferacji w obrębie skóry [1].

3.2. Neoangiogeneza i fizjologiczna regeneracja tkanki

Efektywność kliniczna terapii V-EMF związana jest ze wzrostem gęstości naczyń w tkance. Badania histologiczne wykazały nasilenie unaczynienia w obrębie leczonych zmian, co potwierdza aktywację procesów angiogenezy oraz zwiększenie aktywności metabolicznej i mikrokrążenia w obrębie leczonej tkanki [17].

Synergiczne działanie pola elektromagnetycznego i podciśnienia prowadzi do reaktywacji mikrokrążenia skórnego, co sprzyja poprawie wymiany metabolicznej między komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową [16,17]. Zwiększona dostępność tlenu oraz składników odżywczych stanowi istotny czynnik wspierający procesy naprawcze i regeneracyjne w obrębie skóry atroficznej [16]. W konsekwencji dochodzi do przebudowy struktury skóry, obejmującej zwiększenie gęstości włókien kolagenowych i elastycznych oraz poprawę organizacji tkanki, co przekłada się na polepszenie właściwości biomechanicznych i wyglądu skóry w obszarach objętych zmianami atroficznymi [17].

4. Analiza skuteczności klinicznej i ocena profilu bezpieczeństwa

Ewaluacja metody opiera się na korelacji między subiektywnym odczuciem pacjenta a obiektywnymi dowodami uzyskanymi w badaniach histopatologicznych oraz obrazowych [1,15]. Zastosowanie technologii V-EMF pozwala na uzyskanie rezultatów regeneracyjnych, które są trudne do osiągnięcia przy użyciu klasycznych metod ablacyjnych, szczególnie w przypadku utrwalonych zmian o charakterze striae albae [11,14,15].

4.1. Ocena skuteczności biodermogenezy w badaniach in vivo z uwzględnieniem parametrów histologicznych i biomechanicznych

Kluczowym wskaźnikiem skuteczności biodermogenezy jest stopień strukturalnej odbudowy ubytku skóry właściwej. Zgodnie ze zgromadzoną dokumentacją kliniczną, obejmującą analizę przypadków 917 pacjentów, technologia ta wykazuje zdolność do bezinwazyjnego oddziaływania na głębokie struktury tkankowe [1]. Badania retrospektywne zespołu prof. Bacciego dowodzą, że średni wskaźnik odbudowy bruzdy atroficznej wynosi 83,55% [1,15].

Obiektywna ocena zmian zachodzących w skórze pod wpływem terapii biodermogenezy możliwa jest dzięki zastosowaniu technik obrazowania, takich jak ultrasonografia wysokiej częstotliwości (ang. *high frequency ultrasound*, HFUS), która opiera się na analizie odbicia fal ultradźwiękowych od granic tkanek różniących się impedancją akustyczną, co pozwala na obrazowanie powierzchownych warstw skóry. Jest to szybka i bezpieczna metoda diagnostyczna, niewykorzystująca promieniowania jonizującego [20-23]. Uzupełnieniem oceny są pomiary elastyczności skóry, wykonywane przy użyciu kutometrii. Parametry takie jak R2 (elastyczność całkowita) oraz R7 (elastyczność biologiczna) odzwierciedlają zdolność skóry do odkształcania

i powrotu do stanu wyjściowego [24,25]. W obrazie histopatologicznym rozstępów obserwuje się atrofię naskórka z towarzyszącym spłaszczeniem sopli naskórkowych oraz zaburzenia organizacji włókien kolagenowych w skórze właściwej [6,12,17]. Zastosowanie technologii V-EMF wiąże się z efektami regeneracyjnymi skóry poprzez stymulację fibroblastów oraz przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej, co klinicznie manifestuje się zmniejszeniem różnic strukturalnych między rozstępem a skórą niezmienioną [1,2,10,14]. Istotnym aspektem klinicznym jest reaktywacja melanogenezy w obrębie ubytków. Dokumentacja badawcza wskazuje, że przywrócenie aktywności melanocytów w warstwie podstawnej pozwala na naturalną repigmentację zmiany, dzięki czemu upodabnia się ona do otaczającej ją zdrowej tkanki lub staje się z nią identyczna, co zazwyczaj uwidacznia się po szóstej sesji zabiegowej [2,3,14].

4.2. Profil bezpieczeństwa i długoterminowa skuteczność terapii

Biodermogeneza jest metodą nieinwazyjną, która zgodnie z dostępnymi badaniami klinicznymi nie powoduje istotnych działań niepożądanych ani uszkodzeń termicznych tkanek, co potwierdza jej korzystny profil bezpieczeństwa [19]. W porównaniu do laseroterapii, mogącej wywołać hiperpigmentację u pacjentów o ciemniejszej karnacji oraz bliznowacenie, zastosowanie V-EMF nie budzi takich obaw [3,26,27]. Badania kliniczne jednoznacznie potwierdzają brak okresu rekonwalescencji [18].

Stabilność efektów terapeutycznych jest dokumentowana w długoterminowych okresach obserwacji. Wykazano, że u pacjentów ze zmianami utrwalonymi od ponad 20 lat uzyskuje się wysoką skuteczność przy zastosowaniu wydłużonych protokołów terapeutycznych do 12 sesji [3]. Zastosowanie endogennego ciepła, czyli diatermii, oraz ukierunkowanej elektrostymulacji pozwala na bezbolesne przeprowadzenie procedury oraz uzyskanie trwałej repigmentacji [1,19]. Poprawa wyglądu zmian skórnych ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wykazano, że rozstępy mogą negatywnie wpływać na samoocenę oraz funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów [3,10,28].

5. Wnioski

Biodermogeneza stanowi nowoczesne podejście terapeutyczne w leczeniu zmian atroficznych skóry, którego skuteczność wynika z ukierunkowanej stymulacji fizjologicznych procesów regeneracyjnych bez indukowania uszkodzeń tkankowych. Przeprowadzona analiza wskazuje, że technologia V-EMF oddziałuje na poziomie

komórkowym poprzez aktywację fibroblastów, przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej oraz poprawy organizacji włókien kolagenowych i elastycznych, co przekłada się na odbudowę struktury skóry.

Istotnym elementem działania terapii jest również wpływ na mikrokrążenie oraz procesy metaboliczne w obrębie skóry właściwej, co sprzyja poprawie warunków regeneracyjnych i wspiera odbudowę tkanek. Obserwowana reaktywacja melanogenezy wskazuje dodatkowo na zdolność metody do przywracania funkcji skóry, w tym jej właściwości barwnikowych, co ma znaczenie nie tylko estetyczne, ale również funkcjonalne.

Zastosowanie metod obrazowych i pomiarowych, takich jak ultrasonografia wysokiej częstotliwości oraz kutometria, umożliwia obiektywną ocenę efektów terapii w warunkach in vivo, pozwalając na potwierdzenie poprawy parametrów strukturalnych i biomechanicznych skóry. Wyniki analiz klinicznych wskazują na wysoką skuteczność terapii, również w przypadku zmian utrwalonych, oraz na jej stabilność w długoterminowej obserwacji.

Biodermogeneza charakteryzuje się jednocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa, wynikającym z jej nieinwazyjnego charakteru, braku istotnych działań niepożądanych oraz eliminacji konieczności okresu rekonwalescencji. W kontekście ograniczeń i ryzyka związanego z metodami ablacyjnymi stanowi to istotną przewagę kliniczną.

Uwzględniając także negatywny wpływ rozstępów na samoocenę i funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów, należy podkreślić, że skuteczna redukcja zmian może mieć znaczenie nie tylko dermatologiczne, ale również psychologiczne. W związku z tym biodermogeneza może być rozpatrywana jako wartościowe narzędzie w kompleksowym podejściu do terapii zmian atroficznych skóry oraz istotny kierunek dalszego rozwoju medycyny regeneracyjnej.

Referencje

[1] Bacci P, Alberti G, Amuso D, et al. The synergy between vacuum and electromagnetic fields in the treatment of striae distensae: retrospective study on 917 patients. *J Appl Cosmetol.* 2021;39(1):43.

[2] Scarano A, Sbarbati A, Amore R, et al. A new treatment for stretch marks and skin ptosis with electromagnetic fields and negative pressure: a clinical and histological study. J Cutan Aesthet Surg. 2021;14(2):222-228. doi:10.4103/JCAS.JCAS_122_20

[3] Roberto A. A study on a non-invasive therapy with no side effects for the treatment of stretch marks. Int J Clin Stud Med Case Rep. 2025;54(1). doi:10.46998/ijcmcr.2025.54.001328

[4] Ud-Din S, McGeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;30(2):211-222. doi:https://doi.org/10.1111/jdv.13223

[5] Aşkın Ö, Özçakır EC, Uzunçakmak TK, et al. Evaluation of quality of life in children and adolescents diagnosed with striae distensae. Turk Arch Pediatr. 2021;56(5):447-450. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2021.21029

[6] Hague A, Bayat A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):559-568.e18. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.048

[7] Sarnoff DS. Therapeutic update on the treatment of striae distensae. J Drugs Dermatol. 2015;14(1):11-12.

[8] Adatto MA, Deprez P. Striae treated by a novel combination treatment—sand abrasion and trichloroacetic acid. J Cosmet Dermatol. 2003;2(2):61-67. doi:10.1111/j.1473-2130.2004.00023.x

[9] Marafioti S, Veronese S, Pecorella C, et al. Electromagnetic fields, electrical stimulation, and vacuum simultaneously applied for major burn scars. Bioengineering (Basel). 2025;12(2):179. doi:10.3390/bioengineering12020179

[10] Oakley AM, Patel BC. Stretch marks. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

[11] Wu Y, Wang H. Advances in the treatment of striae distensae. J Cosmet Dermatol. 2026;25(1):e70683. doi:10.1111/jocd.70683

[12] Al-Himdani S, et al. Striae distensae: a comprehensive review and evidence-based evaluation of prophylaxis and treatment. Br J Dermatol. 2014;170(3):527-547. doi:10.1111/bjd.12681

[13] Tung JY, Kiefer AK, Mullins M, Francke U, Eriksson N. Genome-Wide Association Analysis Implicates Elastic Microfibrils in the Development of Nonsyndromic Striae Distensae. Journal of Investigative Dermatology. 2013;133(11):2628-2631. doi:https://doi.org/10.1038/jid.2013.196

[14] Elbuluk N, et al. Differences in clinical features and risk factors for striae distensae in Black and White women. Arch Dermatol Res. 2025;317(1). doi:10.1007/s00403-025-04050-z

[15] Artigiani A, Cervadoro G, Loggini B, Paolicchi A. Biodermogenesi®: la soluzione non invasiva nel trattamento delle smagliature. La Medicina Estetica. [rok nieznany].

[16] Busoni M. VEMF therapy for the regeneration of stretch marks caused by post-oncological therapy. Int J Clin Stud Med Case Rep. 2025;55(2). doi:10.46998/ijcmcr.2025.55.001358

[17] Castro Zenia B, Roig VB, Benitez JB, et al. Biodermogenesi for striae distensae: a combined clinical and histopathological assessment. Fortune J Health Sci. 2025;8(4). doi:10.26502/fjhs.370

[18] Nicoletti G, Perugini P, Bellino S, et al. Scar Remodeling with the Association of Monopolar Capacitive Radiofrequency, Electric Stimulation, and Negative Pressure. Photomedicine and laser surgery. 2017;35(5):246-258. doi:https://doi.org/10.1089/pho.2016.4180

[19] Castro Zenia B, Roig Virginia B, Benitez Javier B, Maria Ines RM, Maurizio B. Biodermogenesi for Striae Distensae: A Combined Clinical and Histopathological Assessment. Fortune Journal of Health Sciences. 2025;08(04).

[20] Levy J, Barrett DL, Harris N, Jeong JJ, Yang X, Chen SC. High-frequency ultrasound in clinical dermatology: a review. The Ultrasound Journal. 2021;13(1). doi:https://doi.org/10.1186/s13089-021-00222-w

[21] Tao Y, Wei C, Su Y, Hu B, Sun D. Emerging High-Frequency Ultrasound Imaging in Medical Cosmetology. Frontiers in Physiology. 2022;13. doi:https://doi.org/10.3389/fphys.2022.885922

[22] Anil Kumar Bhatta, Uma Keyal, Liu Y. Application of High Frequency Ultrasound in Dermatology. Discovery Medicine. 2018;26(145):237-242. https://www.discoverymedicine.com/Anil-Kumar-Bhatta/2018/12/application-of-high-frequency-ultrasound-in-dermatology/

[23] Ning X, Jiang L, Yu R, et al. Advances in the Application of Noninvasive Skin Imaging Techniques in Acne Scars. American Journal of Clinical Dermatology. 2024;25(5):823-835. doi:https://doi.org/10.1007/s40257-024-00882-z

[24] Kołodziejczak A, Rotsztejn H. Efficacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region. Lasers in Medical Science. 2021;37. doi:https://doi.org/10.1007/s10103-021-03329-7

[25] Ahn S, Kim S, Lee H, Moon S, Chang I. Correlation between a Cutometer and quantitative evaluation using Moire topography in age-related skin elasticity. Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI). 2007;13(3):280-284. doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00224.x

[26] Duplechain JK. Ablative Laser Therapy of Skin. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2023;31(4):463-473. doi:https://doi.org/10.1016/j.fsc.2023.05.002

[27] Woolery-Lloyd H, Viera MH, Valins W. Laser Therapy in Black Skin. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2011;19(2):405-416. doi:https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.05.007

[28] Karhade K, Lawlor M, Chubb H, Johnson TRB, Voorhees JJ, Wang F. Negative perceptions and emotional impact of striae gravidarum among pregnant women. International Journal of Women's Dermatology. Published online November 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.10.015

SELEKTYWNA DESTRUKCJA GRUCZOŁÓW POTOWYCH JAKO INNOWACYJNY KIERUNEK LECZENIA NADPOTLIWOŚCI: TERMOLIZA MIKROFALOWA I RADIOFREKWENCJA MIKROIGŁOWA

Michał Bartnik, Michalina Wołkowska, Aleksandra Borowska, Julia Amelia Strzelczyk

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

Abstrakt: Nadpotliwość stanowi przewlekłe schorzenie o istotnym wpływie na jakość życia pacjentów, którego leczenie nadal opiera się głównie na metodach objawowych wymagających powtarzalnych interwencji. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie selektywnej destrukcji gruczołów potowych jako nowego, ukierunkowanego patofizjologicznie podejścia terapeutycznego oraz ocena znaczenia dwóch innowacyjnych technologii: termolizy mikrofalowej m.in. z użyciem systemu MiraDry oraz radiofrekwencji mikroigłowej (RFM). Rozdział opracowano w oparciu o krytyczną analizę aktualnej literatury naukowej dostępnej w bazie PubMed, obejmującej randomizowane badania kontrolowane, badania prospektywne oraz przeglądy systematyczne dotyczące metod opartych na energii w leczeniu nadpotliwości. Uwzględniono publikacje oceniające skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo terapii oraz ich rzeczywisty wpływ na wskaźniki jakości życia. Zakres pracy obejmuje szczegółową charakterystykę mechanizmów działania obu technologii, ze szczególnym uwzględnieniem selektywnego oddziaływania energii mikrofalowej na struktury bogate w wodę oraz kontrolowanego efektu termicznego generowanego przez radiofrekwencję mikroigłową. Przeanalizowano różnice w głębokości penetracji, selektywności uszkodzenia gruczołów potowych oraz w możliwościach indywidualizacji parametrów zabiegowych. Wyniki analiz wskazują, że termoliza mikrofalowa umożliwia trwałą redukcję aktywności gruczołów

potowych poprzez ich selektywne niszczenie, co przekłada się na długoterminową poprawę kliniczną. Radiofrekwencja mikroigłowa wykazuje natomiast wysoką skuteczność przy zachowaniu większej kontroli nad głębokością działania i potencjalnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, choć efekt terapeutyczny może być zależny od liczby i parametrów zabiegów. Wnioski wskazują, że technologie oparte na selektywnej destrukcji gruczołów potowych stanowią istotny krok w kierunku terapii celowanej, wykraczającej poza leczenie objawowe. Ich rosnące znaczenie kliniczne wskazuje na potencjał do redefinicji standardów postępowania w nadpotliwości, przy jednoczesnej potrzebie dalszych badań nad optymalizacją protokołów terapeutycznych i oceną długoterminowych efektów leczenia.

Słowa kluczowe: destrukcja gruczołów potowych, leczenie celowane, nadpotliwość, radiofrekwencja mikroigłowa, termoliza mikrofalowa

Abstract: Hyperhidrosis is a chronic condition with a significant impact on patients quality of life, the treatment of which still relies mainly on symptomatic methods requiring repeated interventions. The aim of this chapter is to present the selective destruction of sweat glands as a new, pathophysiologically targeted therapeutic approach and to evaluate the significance of two innovative technologies: microwave thermolysis e.g., using the MiraDry system and microneedle radiofrequency (RFM). The chapter was developed based on a critical analysis of current scientific literature available in the PubMed database, including randomized controlled trials, prospective studies, and systematic reviews concerning energy-based methods in the treatment of hyperhidrosis. Publications evaluating clinical efficacy, safety of therapies, and their actual impact on quality of life indicators were included. The scope of the work includes a detailed characterization of the mechanisms of action of both technologies, with particular emphasis on the selective effect of microwave energy on water-rich structures and the controlled thermal effect generated by microneedle radiofrequency. Differences in penetration depth, selectivity of sweat gland damage, and possibilities of individualizing treatment parameters were analyzed. The results of the analyses indicate that microwave thermolysis enables a permanent reduction in sweat gland activity through their selective destruction, which translates into long-term clinical improvement. Microneedle radiofrequency, on the other hand, demonstrates high efficacy while maintaining greater control over the depth of action and a potentially more favorable safety profile, although the therapeutic effect may depend on the number and parameters of the treatments. The conclusions indicate that technologies based on the selective destruction of sweat glands represent a significant step towards targeted therapy, going beyond symptomatic treatment. Their growing clinical significance indicates the potential to redefine the standards of management in hyperhidrosis, while highlighting the need for further research on the optimization of therapeutic protocols and the evaluation of long-term treatment effects.

Keywords: hyperhidrosis, microneedle radiofrequency, microwave thermolysis, sweat gland destruction, targeted therapy

1. Nadpotliwość jako wyzwanie kliniczne i społeczne

1.1. Definicja i obraz kliniczny: Charakterystyka nadpotliwości jako schorzenia o charakterze przewlekłym

Nadpotliwość (łac. *hyperhidrosis*) definiowana jest jako zaburzenie polegające na nadmiernej produkcji potu, która znacznie przekracza fizjologiczne zapotrzebowanie organizmu niezbędne do utrzymania prawidłowej termoregulacji [1]. Szacunki epidemiologiczne przez lata ulegały zmianom. Klasyczne badania m.in. przeprowadzone przez Struttona i wsp. początkowo wskazywały, że problem ten dotyczy około 2,8% populacji Stanów Zjednoczonych [2]. Nowsze, szeroko cytowane analizy epidemiologiczne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych dowodzą, że schorzenie to dotyka aż 4,8% amerykańskiej populacji [3]. Choć dokładne wskaźniki globalne różnią się w zależności od regionu i uwarunkowań demograficznych, dane z USA wyraźnie sugerują, że nadpotliwość jest problemem znacznie powszechniejszym, niż wcześniej sądzono. W obrazie klinicznym schorzenie to charakteryzuje się wybitną przewlekłością, a jego pierwsze symptomy, szczególnie w postaci dłoniowej czy podeszwowej, ujawniają się często już w dzieciństwie lub okresie dojrzewania, towarzysząc pacjentowi przez resztę życia [1].

1.2. Epidemiologia i klasyfikacja: Podział na nadpotliwość pierwotną i wtórną oraz miejscową i uogólnioną

Właściwe rozpoznanie i zaplanowanie ścieżki terapeutycznej w nadpotliwości wymaga w pierwszej kolejności precyzyjnej klasyfikacji schorzenia. Współczesne wytyczne medyczne opierają się na podwójnym podziale tej dolegliwości. Ze względu na etiologię wyróżnia się postać pierwotną (idiopatyczną) oraz wtórną. Ponadto, ze względu na obszar występowania nadmiernego pocenia, dzieli się je na uogólnione oraz ogniskowe [1,2].

Nadpotliwość pierwotna ogniskowa (ang. *Primary Hyperhidrosis*, PH) jest najczęściej diagnozowaną postacią tego zaburzenia, odpowiadającą za około 93% wszystkich rozpoznawanych przypadków [1]. Charakteryzuje się ona etiologią idiopatyczną, co oznacza, że występuje u pacjentów zdrowych, bez innej, uchwytnej choroby podstawowej wywołującej ten objaw [1,3]. Klinicznie objawia się obustronnym i symetrycznym, nadmiernym wydzielaniem potu w określonych, ograniczonych okolicach ciała: najczęściej w obrębie dłoni, stóp, dołów pachowych oraz twarzoczaszki [2,4].

Właściwa diagnoza nadpotliwości pierwotnej wymaga stwierdzenia konkretnych wyznaczników klinicznych. Należą do nich: początek choroby przed 25 rokiem życia, występowanie nawracających epizodów nadmiernego pocenia (co najmniej raz w tygodniu) oraz ich ewidentnie negatywny wpływ na codzienne funkcjonowanie chorego. Bardzo ważną wskazówką diagnostyczną, pozwalającą odróżnić tę postać od innych schorzeń, jest fakt, że uciążliwe pocenie ustępuje w nocy podczas snu [4,5]. Warto również zaznaczyć, że nadpotliwość pierwotna ma silne podłoże genetyczne. Szacuje się, że od 30 do 65% pacjentów ma w rodzinie bliskich, którzy zmagają się z tym samym problemem [3,5].

Odmiennym problemem klinicznym jest nadpotliwość wtórna (ang. *Secondary Hyperhidrosis*, SH), która nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej, lecz manifestację kliniczną innych procesów patologicznych lub zmienionej fizjologii organizmu, takiej jak menopauza czy ciąża lub jatrogennych skutków farmakoterapii w tym stosowania leków przeciwdepresyjnych, opioidów i wybranych antybiotyków [3,5]. W opozycji do idiopatycznej postaci pierwotnej, wariant wtórny najczęściej przybiera formę uogólnioną, obejmującą całą powierzchnię ciała. Należy jednak zaznaczyć, że w przebiegu niektórych schorzeń, zwłaszcza uszkodzeń układu nerwowego, wtórna nadpotliwość może przyjąć formę miejscową. Jej cechą charakterystyczną, odróżniającą ją od postaci pierwotnej, jest ewidentna asymetria objawów [3,4,6].

Wiek ujawnienia się pierwszych objawów nadpotliwości wtórnej jest z reguły wyższy niż w postaci pierwotnej. Ponadto charakterystycznym problemem, obniżającym jakość snu pacjentów, jest występowanie potów nocnych [5]. Etiologia tego stanu jest zróżnicowana i obejmuje m.in. schorzenia endokrynologiczne, takie jak: cukrzyca, nadczynność tarczycy, ale również choroby kardiologiczne, przewlekłe stany infekcyjne, zaburzenia psychiatryczne, a także procesy nowotworowe, w tym chłoniaki [1,5]. Z tego względu innowacyjne metody oparte na destrukcji gruczołów potowych, w tym termoliza mikrofalowa i radiofrekwencja mikroigłowa, są dedykowane pacjentom z nadpotliwością pierwotną. W przypadku postaci wtórnej stosowanie zabiegów miejscowych jest przeciwwskazane, ponieważ nadmierne pocenie stanowi jedynie objaw, a leczenie powinno być wymierzone w chorobę podstawową, a nie w same gruczoły. Dlatego każdy przypadek nagle występującej, uogólnionej nadpotliwości wymaga w pierwszej kolejności poszerzonej diagnostyki różnicowej, aby wykluczyć poważne choroby ogólnoustrojowe i nie opóźnić leczenia ratującego życie [1,4].

2. Od anatomii do leczenia objawowego, czyli dlaczego potrzebujemy nowych rozwiązań?

2.1. Anatomia i fizjologia gruczołów potowych

Skóra człowieka zawiera od 2 do 4 milionów gruczołów potowych, a na podstawie budowy histologicznej, rozmieszczenia oraz pełnionych funkcji dzieli się je na dwie główne populacje: ekrynowe i apokrynowe. Gruczoły ekrynowe są najliczniejsze i rozmieszczone niemal na całej powierzchni powłok skórnych, z największym zagęszczeniem na dłoniach i podeszwach stóp, gdzie ich liczba wynosi od 250 do 550 gruczołów potowych na cm2, a także na czole i w dołach pachowych [7]. Z kolei gruczoły apokrynowe występują endemicznie, głównie w dołach pachowych i okolicach anogenitalnych, a ich przewody wyprowadzające uchodzą bezpośrednio do mieszków włosowych, produkując lepką, bogatą w lipidy wydzielinę [8].

Fizjologiczna funkcja gruczołów ekrynowych opiera się na wydzielaniu potu, który w ponad 99% składa się z wody. Mechanizm ten odgrywa nadrzędną funkcję w procesie termoregulacji, pozostając pod ścisłą kontrolą układu współczulnego za pośrednictwem włókien cholinergicznych [7,9]. Ważnym odkryciem klinicznym okazał się fakt, że u osób z nadpotliwością pierwotną same gruczoły są w pełni zdrowe, a badania histopatologiczne nie wykazują ich powiększenia ani patologicznego namnożenia. Problem leży zatem nie w anatomii, lecz w neurologii: dochodzi do nieproporcjonalnej reakcji układu nerwowego, wyzwalanej przez stres lub emocje, zupełnie niezależnie od rzeczywistych potrzeb termoregulacyjnych organizmu [9,10].

Skuteczność innowacyjnych metod leczenia nadpotliwości wynika bezpośrednio z precyzyjnego celowania w kłębki wydzielnicze, zlokalizowane na głębokości od 2 do 5 mm, na granicy skóry właściwej i warstwy podskórnej [11]. Unikalne właściwości tego obszaru, różnica gęstości tkanek oraz silne uwodnienie samych gruczołów, pozwalają nowoczesnym urządzeniom działać w sposób selektywny [7,8]. Taka budowa anatomiczna umożliwia wykorzystanie termolizy mikrofalowej, która dzięki selektywnemu nagrzewaniu cząsteczek wody doprowadza do trwałego uszkodzenia gruczołów, przy jednoczesnej ochronie otaczających tkanek [11].

2.2. Terapie objawowe w nadpotliwości: aktualny stan wiedzy i standardy postępowania

Tradycyjne podejście do leczenia nadpotliwości wiąże się z jednym podstawowym problemem: wszystkie klasyczne metody przynoszą jedynie ulgę objawową, nie

rozwiązując problemu na stałe. Zazwyczaj pierwszą próbą walki z chorobą są antyperspiranty na bazie soli glinu, których zadaniem jest fizyczne zaczopowanie ujść gruczołów. Niestety, długotrwałe stosowanie tych preparatów jest dla pacjentów niezwykle uciążliwe. Powszechnym skutkiem ubocznym są bolesne podrażnienia i uporczywy świąd skóry, a w miejscach o pogrubiałej warstwie naskórka (takich jak dłonie i podeszwy stóp) terapia ta okazuje się mało skuteczna, co prowadzi do szybkiego porzucenia leczenia [10,12]. Alternatywą w trudniejszych przypadkach jest jonoforeza, która wykorzystuje prąd stały do czasowego hamowania aktywności gruczołów. Choć potrafi ona skutecznie redukować potliwość, obciąża pacjenta uciążliwą terapią. Sukces tej metody zależy od ciągłych i wysoce czasochłonnych zabiegów podtrzymujących, a każda pauza w leczeniu oznacza nagły nawrót objawów [10,13].

Na tle opisanych wyżej metod iniekcje z toksyny botulinowej (Botox), jawią się początkowo jako rozwiązanie przełomowe. Blokując uwalnianie neuroprzekaźników, preparat ten wywołuje chemiczne odnerwienie gruczołów, co skutecznie hamuje produkcję potu [14]. Dla pacjenta oznacza to uwolnienie od problemu, jednak rozwiązanie to jest z reguły krótkotrwałe. W wyniku fizjologicznego odtwarzania się zakończeń nerwowych, działanie toksyny wygasa w czasie od 4 do 9 miesięcy. W konsekwencji pacjent wpada w błędne koło. Aby utrzymać komfort, musi godzić się na dożywotnie, nierzadko bardzo bolesne serie zastrzyków, stanowiące ogromne wyzwanie zwłaszcza przy leczeniu dłoni, co wiąże się również z nieustannym obciążeniem finansowym [13,15].

2.3. Potrzeba zmiany paradygmatu: od leczenia objawowego do technologii celowanych

Biorąc pod uwagę uciążliwość i nietrwałość omówionych terapii zachowawczych, przez wiele lat jedyną metodą trwałego leczenia ciężkiej nadpotliwości pozostawała endoskopowa sympatektomia piersiowa (ETS), polegająca na chirurgicznym przecięciu pni nerwowych. Niestety, ten radykalny zabieg ingerujący w układ nerwowy skutkuje u niemal 98% pacjentów wystąpieniem nadpotliwości kompensacyjnej: patologicznym poceniem w innych partiach ciała [10]. Zestawienie krótkotrwałości metod objawowych z wysokim ryzykiem nieodwracalnych powikłań chirurgicznych, stworzyło potężną lukę terapeutyczną. Bezpośrednią odpowiedzią medycyny na to wyzwanie stał się rozwój innowacyjnych technologii celowanych, z termolizą mikrofalową m.in. z użyciem systemu MiraDry oraz radiofrekwencją mikroigłową (RFM) na czele, które pozwalają na trwałą destrukcję gruczołów potowych bez konieczności ingerencji chirurgicznej w układ nerwowy.

3. Termoliza mikrofalowa w leczeniu nadpotliwości

3.1. Podstawy termolizy mikrofalowej i mechanizm działania

Termoliza mikrofalowa (ang. *microwave thermolysis*, MWT) jest nieinwazyjną metodą terapeutyczną wykorzystującą energię mikrofalową do generowania energii cieplnej w tkankach. Mikrofale są falami elektromagnetycznymi o długości od 1 milimetra do 1 metra, co odpowiada częstotliwości od 300 MHz do 300 GHz. Systemy mikrofalowe o częstotliwości fal w granicach od 5,8 do 8 GHz znalazły zastosowanie w wielu obszarach dermatologii, w tym w leczeniu brodawek podeszwowych, rogowacenia słonecznego, dermatofibrozy czy odcisków (przy zastosowaniu częstotliwości 8 GHz). Poza szerokim zastosowaniem w dermatologii, mikrofale od lat cieszą się dużą popularnością między innymi w onkologii jako metoda terapeutyczna i diagnostyczna raka piersi oraz w leczeniu infekcji mikrobiologicznych poprzez techniki ablacyjne [16,17].

Głównym procesem fizycznym odpowiedzialnym za efekt terapeutyczny termolizy mikrofalowej jest generowanie ciepła w tkankach na skutek mechanizmu rotacji dipolowej cząsteczek, głównie wody oraz przewodnictwa jonowego. Prowadzi to do selektywnego podgrzewania i w konsekwencji termicznej destrukcji struktur bogatych w wodę, w tym gruczołów ekrynowych i apokrynowych [16].

Metoda ta została zatwierdzona w 2011 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) do leczenia pierwotnej nadpotliwości pachowej [18].

3.2. Zastosowanie kliniczne w leczeniu nadpotliwości pachowej

Najczęściej stosowanym systemem wykorzystującym energię mikrofalową w leczeniu nadpotliwości pachowej jest urządzenie medyczne MiraDry. Wykorzystuje ono fale o częstotliwości 5,8 GHz oraz umożliwia regulację poziomu energii w pięciostopniowej skali, co pozwala na indywidualizację parametrów odpowiednio do potrzeb pacjenta [16]. Użycie tego systemu wymaga wdrożenia odpowiedniego protokołu zabiegowego. Przed rozpoczęciem zabiegu wykonuje się specjalny test jodowo-skrobiowy, zwany również testem Minora (rycina 1.), umożliwia on precyzyjną identyfikację obszaru nadpotliwości. Na skórę pachy aplikuje się roztwór jodu, a następnie po jego wyschnięciu posypuje skrobią. W wyniku reakcji jodu ze skrobią w miejscach o wzmożonej potliwości skóra barwi się na ciemny kolor, co umożliwia precyzyjne oznaczenie obszaru zabiegowego - zabarwione miejsce zaznacza się

markerem. Kolejnym etapem jest podskórne podanie środka anestetycznego w celu znieczulenia miejscowego, co nie tylko poprawia komfort pacjenta, ale także prowadzi do uniesienia i pogrubienia tkanek. Następnie tymczasowy "tatuaż" nanoszony jest na uprzednio zaznaczone miejsce - powstaje siatka punktów, do której osoba wykonująca zabieg po kolei przykłada głowicę. Podczas zabiegu głowica przykładana jest punktowo wykorzystując podciśnienie, które izoluje tkankę docelową od struktur leżących głębiej. W trakcie aplikacji energii mikrofalowej do głębszych warstw skóry, w których znajdują się niszczone gruczoły potowe, urządzenie aktywnie chłodzi naskórek. Pod wpływem działania temperatury dochodzi do selektywnej destrukcji gruczołów potowych, a chłodzenie zapewnia pacjentowi większy komfort oraz zapobiega zniszczeniu naskórka. Na koniec naskórek jest ponownie chłodzony i zabezpieczany opatrunkiem, a pojedynczy zabieg trwa około jedną godzinę [19,20].

W 2024 roku Wimmer i wsp. opublikowali badanie na grupie 139 pacjentów, którzy poddali się procedurze MiraDry w latach 2019-2023. Badanie miało na celu retrospektywną analizę skuteczności i bezpieczeństwa tej metody. W ocenie skuteczności wykorzystano zarówno subiektywną skalę, jak i obiektywne badanie. Do subiektywnej oceny skuteczności użyto czterostopniowej skali nasilenia nadpotliwości (ang. *Hyperhidrosis Disease Severity Scale*, HDSS), w której stopień 1. oznacza pocenie pach nie wpływające na codzienne funkcjonowanie, a stopień 4. odpowiada nadpotliwości o nieakceptowalnym nasileniu, która znacząco utrudnia wykonywanie codziennych czynności [16,21]. Do obiektywnej oceny efektów leczenia wykorzystano opisany wyżej test Minora, wykonano go przed leczeniem i 6 miesięcy po leczeniu. Wyniki badania wykazały, że 84% pacjentów otrzymało satysfakcjonujący rezultat już po 1 sesji leczenia, a jedynie u 16% pacjentów wymagany był drugi zabieg. Testy Minora wykazały brak lub minimalne pocenie się u 95% pacjentów po zakończeniu terapii. Mediana wyniku w skali HDSS przed leczeniem wynosiła 4, natomiast po jego zakończeniu 2. W badaniu zaobserwowano zgodność poprawy subiektywnej oceny pacjentów z obiektywnymi wskaźnikami klinicznymi [21]. Wyniki te są spójne z danymi prezentowanymi w innych publikacjach klinicznych, które konsekwentnie przedstawiają termolizę mikrofalową jako skuteczną i trwałą metodę eliminowania nadpotliwości w satysfakcjonującym pacjenta stopniu [22]. W literaturze zwraca się również uwagę na fakt, iż skuteczna terapia nadpotliwości pachowej z wykorzystaniem termolizy mikrofalowej może wiązać się z poprawą w zakresie zdrowia psychicznego u młodych pacjentów [23].



Rycina 1. Test jodowo-skrobiowy (test Minora) umożliwiający precyzyjną identyfikację obszaru nadpotliwości [21]

3.3. Profil bezpieczeństwa, działania niepożądane i przyszłość terapii

Pomimo iż wiele badań naukowych wskazuje na skuteczność i względne bezpieczeństwo terapii termolizą mikrofalową, metoda ta wiąże się z istotną reakcją tkanek na ciepło. Wśród najczęściej wymienianych efektów ubocznych znajdują się wyczuwalne palpacyjnie guzki oraz obrzęk w okolicy pachowej, a także miejscowe obniżenie czucia. Objawy te mają zwykle charakter przejściowy i ustępują samoistnie w ciągu 3-6 miesięcy [21]. Większość badań nie stwierdza żadnych długoterminowych skutków ubocznych. W literaturze opisano jednak przypadek pacjentki, u której po zastosowaniu termolizy mikrofalowej doszło do uszkodzenia splotu ramiennego z towarzyszącymi zaburzeniami czuciowymi i ruchowymi, bez pełnej poprawy po 6 miesiącach rehabilitacji. Należy jednak podkreślić, że pacjentka charakteryzowała

się bardzo niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI 15,2), co mogło sprzyjać głębszej penetracji tkanki i uszkodzeniu struktur nerwowych. Sugeruje się więc rozważenie stosowania niższych poziomów energii u pacjentów z niedowagą i niewielką ilością tkanki podskórnej w okolicy pachowej, niezależnie od płci, ponieważ w tej grupie pacjentów występuje większa liczba komplikacji [24,25]. Z uwagi na stosowanie tej metody w praktyce klinicznej od ponad dekady oraz rosnące zainteresowanie jej potencjałem, pomimo dotychczasowych pozytywnych wyników, konieczne są dalsze badania obejmujące większą liczbę pacjentów oraz determinujące długofalowe skutki leczenia i trwałość efektów terapii [20].

4. Radiofrekwencja mikroigłowa

Mikronakłuwanie jest techniką minimalnie uszkadzającą naskórek. Zastosowanie technologii radiofrekwencji w połączeniu z mikronakłuwaniem (ang. *radiofrequency microneedling*, RFM) jest powszechnie stosowane w dermatologii [26,27]. W urządzeniach RFM wyróżnia się trzy główne typy: monopolarne, w których energia przepływa od elektrody aktywnej do elektrody uziemiającej, umożliwiając głęboką penetrację, bipolarne, gdzie prąd przepływa pomiędzy sąsiadującymi elektrodami, zapewniając bardziej kontrolowane, lecz płytsze oddziaływanie oraz multipolarne, wykorzystujące wiele elektrod emitujących energię w różnych kierunkach, co pozwala na jednoczesne działanie na różnych głębokościach tkanek [27-29].

4.1. Mechanizm działania RFM

Tradycyjne mikronakłuwanie indukuje kontrolowane uszkodzenie skóry właściwej poprzez tworzenie licznych mikroperforacji, co inicjuje kaskadę gojenia ran. Proces ten wiąże się z uwalnianiem kluczowych czynników wzrostu, takich jak VEGF, TGF-β oraz EGF [27,30]. Wzrost ekspresji izoform TGF-β, od TGF-β1 do TGF-β3, prowadzi do nasilenia syntezy czynnika wzrostu fibroblastów FGF oraz kolagenu typu I i III [27,31].

Radiofrekwencja opiera się na dostarczaniu do tkanek prądu zmiennego, który poprzez wywoływanie drgań naładowanych cząsteczek, generuje ciepło w wyniku oporu tkankowego. W odróżnieniu od technologii laserowych, wykorzystujących selektywną absorpcję światła przez chromofory, efekt termiczny radiofrekwencji zależy od parametrów prądu oraz właściwości fizycznych tkanki, co umożliwia jej szerokie zastosowanie niezależnie od fototypu skóry [27,32]. Urządzenia monopolarne i bipolarne umożliwiają nieinwazyjne przekazywanie energii przez naskórek

do głębszych warstw, powodując jednoczesne, objętościowe nagrzewanie różnych struktur skóry [27].

Zastosowanie radiofrekwencji w połączeniu z mikronakłuwaniem pozwala na precyzyjne dostarczanie energii na określoną głębokość, łącząc efekt kontrolowanego urazu mechanicznego i termicznego. Umożliwia to uzyskanie wyższych temperatur w skórze właściwej przy jednoczesnym ograniczeniu przegrzewania naskórka, co przekłada się na krótszy okres rekonwalescencji i mniejsze ryzyko powikłań termicznych [27,32]. Frakcyjny charakter tej technologii sprzyja zachowaniu integralności otaczających tkanek, co dodatkowo przyspiesza proces gojenia.

4.2. Przeciwwskazania, efekty zabiegu i działania niepożądane

Przeciwwskazaniami do zabiegu są m.in. obecność wszczepionych urządzeń elektronicznych lub elementów metalowych, aktywne infekcje, zaburzenia krzepnięcia oraz choroby, których przebieg może ulegać nasileniu pod wpływem temperatury [28].

Radiofrekwencyjne mikronakłuwanie ogranicza wydzielanie potu poprzez bezpośrednie uszkodzenie gruczołów ekrynowych. Potwierdzają to badania histopatologiczne wykazujące zmniejszenie ich liczby oraz wielkości [27]. Skuteczność tej metody została potwierdzona w badaniach kontrolowanych z zastosowaniem procedury pozorowanej. Wykazano w nich istotną redukcję objawów nadpotliwości w porównaniu z placebo [33,34]. W jednym z badań wykazano, że efekt terapeutyczny może utrzymywać się długotrwale, a brak nawrotu po 12 miesiącach zaobserwowano u 41,6% pacjentów [27,34].

Z dostępnych danych wynika, że po przeprowadzeniu procedury pacjenci najczęściej doświadczają jedynie łagodnych, odwracalnych symptomów w miejscu zabiegowym, takich jak dolegliwości bólowe, obrzęk czy rumień. Ten ostatni występował najpowszechniej u 68% badanych, a w 56% przypadków występowały punktowe krwawienia. Choć u części osób odnotowano pozapalne zmiany pigmentacyjne, ulegały one samoczynnej regresji na przestrzeni około dwóch miesięcy. Co istotne, zabieg jest wolny od ryzyka poważnych, trwałych następstw, w tym bliznowacenia i owrzodzeń. Należy jednak zaznaczyć, że w literaturze istnieją doniesienia o powstawaniu ziarniniaków [27]. Powikłania ze strony układu nerwowego należą do rzadkości, a w dokumentacji medycznej odnotowano zaledwie jeden przypadek parestezji. Specjalistyczna konsultacja neurologiczna potwierdziła jednak, że objawy te były w pełni odwracalne i ustąpiły bezpowrotnie w ciągu dwóch miesięcy od zakończenia terapii [33]

4.3. Postępowanie po zabiegu i zadowolenie pacjentów

Kanały powstałe w wyniku mikronakłuwania utrzymują drożność przez około 6-12 godzin po zabiegu, dlatego w tym okresie istotne jest zachowanie odpowiedniej higieny oraz ograniczenie ekspozycji na czynniki zwiększające ryzyko zakażenia, na przykład powstrzymanie od aplikacji makijażu do dnia następnego [27,32]. Jednocześnie odnotowano wysoki poziom satysfakcji z leczenia, a u 80% pacjentów uzyskano poprawę ocenianą na ponad 50% w końcowej ocenie terapii [33].

Tabela 1. Porównanie termolizy mikrofalowej i radiofrekwencji mikroigłowej w leczeniu nadpotliwości [opracowanie własne]

Cecha	Termoliza mikrofalowa (MWT)	Radiofrekwencja mikroigłowa (RFM)
Mechanizm działania i efekt terapeutyczny	Generowanie ciepła w tkankach poprzez rotację dipolową cząsteczek, głównie wody, oraz przewodnictwo jonowe; selektywna termiczna destrukcja struktur bogatych w wodę, w tym gruczołów potowych i trwała redukcja ich aktywności	Generowanie ciepła w tkankach w wyniku oporu tkankowego; połączenie działania termicznego i mechanicznego; bezpośrednie uszkodzenie gruczołów ekrynowych i ograniczenie wydzielania potu
Skuteczność kliniczna	U 84% pacjentów satysfakcjonujący rezultat po jednej sesji; u 95% pacjentów - brak lub minimalne pocenie w teście Minora po zakończeniu terapii	Istotna redukcja objawów nadpotliwości w badaniach kontrolowanych; u 80% pacjentów poprawa oceniania na ponad 50%
Trwałość efektu	Długoterminowa poprawa kliniczna; trwała redukcja aktywności gruczołów potowych	Brak nawrotu po 12 miesiącach u 41,6% pacjentów w jednym z badań
Profil bezpieczeństwa	Przejściowe guzki, obrzęk i miejscowe obniżenie czucia; opisany przypadek uszkodzenia splotu ramiennego	Ból, obrzęk, rumień i punktowe krwawienia; działania niepożądane o łagodnym i odwracalnym charakterze
Najważniejsze ograniczenia	Niskie BMI i niewielka ilość tkanki podskórnej - zwiększone ryzyko powikłań; konieczność zachowania szczególnej ostrożności	Możliwa zależność efektu terapeutycznego od liczby i parametrów zabiegów

5. Dyskusja

Przejście od objawowego zarządzania nadpotliwością do trwałej, celowanej destrukcji gruczołów potowych stanowi zasadniczą zmianę paradygmatu w dermatologii i medycynie estetycznej. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza literatury wskazuje, że technologie oparte na energii skutecznie wypełniają lukę między zachowawczymi, lecz nietrwałymi metodami (jak uciążliwe i wymagające ciągłych powtórzeń iniekcje toksyny botulinowej), a obarczoną wysokim ryzykiem powikłań chirurgiczną sympatektomią. Eliminacja konieczności dożywotniego leczenia objawowego nie tylko obniża długofalowe koszty ponoszone przez pacjentów, ale przede wszystkim drastycznie redukuje ich obciążenie psychologiczne, rozwiązując problem u jego anatomicznych podstaw.

Zestawiając ze sobą termolizę mikrofalową (MWT) i radiofrekwencję mikroigłową (RFM), można dostrzec wyraźny kompromis pomiędzy agresywnością terapii a jej profilem bezpieczeństwa. MWT, wykorzystując fizyczne powinowactwo fal do cząsteczek wody, niezwykle skutecznie niszczy uwodnione kłębki wydzielnicze, dając znakomite rezultaty już po pierwszym zabiegu. Generuje jednak obszerne pole termiczne, co – jak pokazały kazuistyczne doniesienia o uszkodzeniu splotu ramiennego u osób z bardzo niskim BMI – wymusza ogromną ostrożność przy cienkiej warstwie tkanki podskórnej. W takich sytuacjach klinicznych znacznie bezpieczniejszą, choć łagodniejszą alternatywą wydaje się RFM. Mechanizm ten, mimo mniejszej selektywności, pozwala na niezwykle precyzyjne, frakcyjne dostarczanie ciepła wyłącznie na zadaną głębokość, skutecznie chroniąc głębsze struktury nerwowe kosztem potencjalnej konieczności wykonania większej liczby sesji zabiegowych.

W świetle powyższych danych dylemat kliniczny nie powinien sprowadzać się do poszukiwania metody bezwzględnie lepszej, lecz do precyzyjnej personalizacji leczenia opartej na warunkach anatomicznych pacjenta. Głównym ograniczeniem wyciąganych obecnie wniosków pozostaje stosunkowo krótki horyzont czasowy dostępnych obserwacji. Aby ostatecznie ugruntować nowe standardy terapeutyczne, konieczne jest przeprowadzenie bezpośrednich badań porównawczych obu technologii oraz wieloletnich analiz długoterminowych, które wykluczą zjawisko ewentualnej późnej regeneracji gruczołów potowych i ostatecznie potwierdzą nieodwracalność osiągniętych efektów.

6. Podsumowanie i wnioski

Nadpotliwość to przewlekłe schorzenie, które poprzez swój uciążliwy charakter powoduje znaczące obniżenie jakości życia pacjentów. Przez lata, podstawową metodę leczenia stanowiło jedynie leczenie objawowe z zastosowaniem antyperspirantów, jonoforezy i iniekcji toksyny botulinowej. Takie postępowanie przynosiło jednak krótkotrwałą ulgę i wymuszało na pacjencie konieczność ciągłego powtarzania zabiegów do osiągnięcia chwilowej poprawy. Z kolei radykalna alternatywa chirurgiczna, w postaci endoskopowej sympatektomii piersiowej, ingerowała w układ nerwowy i niosła za sobą wysokie ryzyko wystąpienia trwałej nadpotliwości kompensacyjnej. W odpowiedzi na tę lukę terapeutyczną opracowano technologie celowane, które redefiniują podejście do leczenia poprzez fizyczną i trwałą destrukcję gruczołów potowych.

Jednym z wiodących rozwiązań technologicznych jest termoliza mikrofalowa zastosowana m.in. w systemie MiraDry, której mechanizm działania uwarunkowany jest fizycznym zjawiskiem rotacji dipolowej. Metoda ta odznacza się wysoką skutecznością kliniczną, aż 84% chorych deklaruje satysfakcjonującą poprawę już po pierwszej sesji, a testy obiektywne potwierdzają niemal całkowitą redukcję potliwości u 95% pacjentów po zakończeniu leczenia. Pomimo korzystnego profilu bezpieczeństwa z przejściowymi komplikacjami, procedura wymaga szczególnej ostrożności u osób z niskim wskaźnikiem BMI. Z uwagi na zredukowaną grubość tkanki podskórnej w tej grupie, wzrasta prawdopodobieństwo powikłań ze strony układu nerwowego, co determinuje konieczność obniżenia stosowanych poziomów energii.

Jako alternatywne, nowoczesne rozwiązanie problemu nadpotliwości jawi się radiofrekwencja mikroigłowa, która łączy kontrolowane mikronakłuwanie z precyzyjnym podgrzewaniem tkanek za pomocą prądu zmiennego. Ogromną zaletą RFM jest możliwość celowanego dostarczania ciepła na odpowiednią głębokość przy jednoczesnym oszczędzeniu naskórka. Mechanizm ten gwarantuje wysokie bezpieczeństwo pacjenta, a sam zabieg nie skutkuje powstawaniem trwałych blizn. Dominującym, przemijającym objawem jest rumień z niewielkim obrzękiem

Wdrożenie technologii opartych na selektywnej destrukcji gruczołów potowych stanowi przełom w kierunku terapii celowanej, dalece wykraczającej poza tymczasowe leczenie objawowe. Termoliza mikrofalowa gwarantuje długotrwałą poprawę kliniczną dzięki skutecznemu, trwałemu niszczeniu tych struktur, podczas gdy radiofrekwencja mikroigłowa wyróżnia się wysokim poziomem kontroli nad głębokością działania i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wzrost znaczenia tych

innowacji w codziennej praktyce jest ewidentny, jednakże ostateczne ustanowienie nowych standardów terapeutycznych musi zostać poparte kolejnymi badaniami, które ocenią długoterminowe efekty terapii oraz udoskonalą procedury leczenia.

Referencje

[1] Maazi M, Leung AK, Lam JM. Primary hyperhidrosis: an updated review. Drugs Context. 2025 Jun 16;14:2025-3-2. doi: 10.7573/dic.2025-3-2. Erratum in: Drugs Context. 2026 Feb 01;15:2026-1-6. doi: 10.7573/dic.2026-1-6. PMID: 40575073; PMCID: PMC12201942.

[2] Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2004 Aug;51(2):241-8. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.040. PMID: 15280843.

[3] Doolittle J, Walker P, Mills T, Thurston J. Hyperhidrosis: an update on prevalence and severity in the United States. Arch Dermatol Res. 2016 Dec;308(10):743-749. doi: 10.1007/s00403-016-1697-9. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27744497; PMCID: PMC5099353.

[4] McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. Am Fam Physician. 2018 Jun 1;97(11):729-734. PMID: 30215934.

[5] Nastase F, Verenca MC, Niculet E, Radaschin DS, Busila C, Vasile CI, Tatu AL. Primary Hyperhidrosis in Children-A Retrospective Study and a Short Review. Life (Basel). 2024 May 19;14(5):645. doi: 10.3390/life14050645. PMID: 38792665; PMCID: PMC11122639.

[6] Walling HW. Clinical differentiation of primary from secondary hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol. 2011 Apr;64(4):690-5. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.013. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21334095.

[7] Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. Temperature (Austin). 2019 Jul 17;6(3):211-259. doi: 10.1080/23328940.2019.1632145. PMID: 31608304; PMCID: PMC6773238.

[8] Hodge BD, Sanvictores T, Brodell RT. Anatomy, Skin Sweat Glands(Archived). 2022 Oct 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 29489179.

[9] Gagnon D, Crandall CG. Sweating as a heat loss thermoeffector. Handb Clin Neurol. 2018;156:211-232. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00013-8. PMID: 30454591.

[10] Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. J Am Acad Dermatol. 2019 Sep;81(3):669-680. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.066. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30710603.

[11] Jacob C. Treatment of hyperhidrosis with microwave technology. Semin Cutan Med Surg. 2013 Mar;32(1):2-8. PMID: 24049923.

[12] El-Agamy El-Samadony A, Hegab DS, El Maghraby GM, El-Maadawy IH. Topical Oxybutynin 3% Gel Versus Aluminum Chloride 15% Lotion in Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. Dermatol Pract Concept. 2023 Jul 1;13(3):e2023192. doi: 10.5826/dpc.1303a192. PMID: 37557105; PMCID: PMC10412026.

[13] Formosa C, Thorne CS, Gatt A. Effectiveness of Iontophoresis in Treating Plantar Hyperhidrosis. J Am Podiatr Med Assoc. 2023 Jan-Feb;113(1):21-003. doi: 10.7547/21-003. PMID: 36905622.

[14] Castiglione L, Murariu M, Boeriu E, Enatescu I. Assessing Botulinum Toxin Effectiveness and Quality of Life in Axillary Hyperhidrosis: A One-Year Prospective Study. Diseases. 2024 Jan 3;12(1):15. doi: 10.3390/diseases12010015. PMID: 38248366; PMCID: PMC10814778.

[15] Rashaan R, Arkoumanis PT. The Efficacy of Botulinum Toxin A in Treating Palmar Hyperhidrosis - a Literature Review. Maedica (Bucur). 2023 Dec;18(4):712-717. doi: 10.26574/maedica.2023.18.4.712. PMID: 38348073; PMCID: PMC10859206.

[16] Gupta AK, Venkataraman M, Joshi LT, Cooper EA. Potential use of microwave technology in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(7):2899-2910. doi:https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2089333

[17] Gartshore A, Kidd M, Joshi LT. Applications of Microwave Energy in Medicine. *Biosensors*. 2021;11(4):96. doi:https://doi.org/10.3390/bios11040096

[18] Parker M, Phillips M. Advances in the Management of Hyperhidrosis. *Skin Therapy Lett*. 2026;31(2):4-7.

[19] Tanzella U, Klaus Ueberreiter, Bell A, Krapohl MA, Krapohl BD. Patient satisfaction after miraDry. *PubMed*. 2024;13:Doc06-Doc06. doi:https://doi.org/10.3205/iprs000188

[20] Micu E, Fragkou Dragka M, Shayesteh A. Three-Year Results Following Microwave Therapy in Patients with Severe Primary Axillary Hyperhidrosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2026;50(5):2006-2011. doi:10.1007/s00266-025-05469-5

[21] Wimmer F, Ramic A, Nolte JP, Djedovic G, Dietl M. Evaluation of Efficacy and Safety of miraDry Procedure in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Aesthetic Plastic Surgery*. Published online January 3, 2025. doi:https://doi.org/10.1007/s00266-024-04558-1

[22] Lin MJ, Dubin DP, Genece J, Younessi S, Rai S, Khorasani H. A survey of long-term results with microwave energy device for treating axillary hyperhidrosis. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2021;23(3-4):49-51. doi:https://doi.org/10.1080/14764172.2021.1957115

[23] Parrish C, Waldbaum B, Coleman D, et al. Microwave Thermolysis Reduces Generalized and Social Anxiety in Young Adults With Axillary Hyperhidrosis. *Lasers Surg Med*. 2020;52(9):842-847. doi:10.1002/lsm.23229

[24] Chang CK, Chen CY, Hsu KF, et al. Brachial plexus injury after microwave-based treatment for axillary hyperhidrosis and osmidrosis. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(7):439-441. doi:10.1080/14764172.2017.1342039

[25] Kaminaka C, Mikita N, Inaba Y, et al. Clinical and histological evaluation of a single high energy microwave treatment for primary axillary hyperhidrosis in Asians: A prospective, randomized, controlled, split-area comparative trial. *Lasers Surg Med*. 2019;51(7):592-599. doi:10.1002/lsm.23073

[26] Robati RM, Hamedani B, Namazi N, Niknejad N, Gheisari M. Efficacy of microneedling versus fractional Er:YAG laser in facial rejuvenation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(6):1333-1340. doi:https://doi.org/10.1111/jocd.13440

[27] Kneiber D, Amin M, Thi T, Gharavi NM. Review of radiofrequency microneedling: history, devices and uses. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. Published online October 16, 2023:1-6. doi:https://doi.org/10.1080/14764172.2023.2268308

[28] Belenky I, Margulis A, Elman M, Bar-Yosef U, Paun SD. Exploring Channeling Optimized Radiofrequency Energy: a Review of Radiofrequency History and Applications in Esthetic Fields. *Advances in Therapy*. 2012;29(3):249-266. doi:https://doi.org/10.1007/s12325-012-0004-1

[29] Sadick N, Sorhaindo L. The Radiofrequency Frontier: A Review of Radiofrequency and Combined Radiofrequency Pulsed-Light Technology in Aesthetic Medicine. *Facial Plastic Surgery*. 2005;21(02):131-138. doi:https://doi.org/10.1055/s-2005-872414

[30] Juhasz ML, Cohen JL. Microneedling for the Treatment of Scars: An Update for Clinicians. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;Volume 13:997-1003. doi:https://doi.org/10.2147/ccid.s267192

[31] Chu S, Foulad DP, Atanaskova Mesinkovska N. Safety Profile for Microneedling: A Systematic Review. *Dermatologic Surgery*. 2021;47(9):1249-1254. doi:https://doi.org/10.1097/01.dss.0000790428.70373.f6

[32] Weiner SF. Radiofrequency Microneedling. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2019;27(3):291-303. doi:https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.002

[33] Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Pourazizi M, Nilforoushzadeh MA, Mirmohammadkhani M. Fractionated microneedle radiofrequency for treatment of primary axillary hyperhidrosis: A sham control study. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014;56(4):279-284. doi:https://doi.org/10.1111/ajd.12260

[34] Bahareh Abtahi-Naeini, Farahnaz Fatemi Naeini, Saffaei A, et al. Treatment of primary axillary hyperhidrosis by fractional microneedle radiofrequency: Is it still effective after long-term follow-up? *Indian Journal of Dermatology*. 2016;61(2):234-234. doi:https://doi.org/10.4103/0019-5154.177789

DRUK 3D W ZASTOSOWANIACH MEDYCZNYCH – PRZEGLĄD ZASTOSOWAŃ W ORTOPEDII, TORAKOCHIRURGII I KARDIOCHIRURGII Z ELEMENTAMI BADAŃ NA ZWIERZĘTACH

Przemysław Nowakowski[1], Maja Dreger[1, 2], Krzysztof Żerdziński[1], Daria Gliwa[1], Anna Łajczak[1]

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

2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rozległe ubytki kostne oraz uszkodzenia struktur układu sercowo-naczyniowego powstałe w wyniku urazów, resekcji onkologicznych lub powikłań infekcyjnych stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej chirurgii rekonstrukcyjnej. Tradycyjne metody rekonstrukcji, obejmujące przeszczepy autogenne, allogenne, syntetyczne substytuty kości, a w przypadku kardiochirurgii-protezy mechaniczne i biologiczne oraz przeszczepy naczyniowe, wiążą się z licznymi ograniczeniami. Celem niniejszej pracy było dokonanie kompleksowego przeglądu aktualnej literatury dotyczącej zastosowania technologii druku trójwymiarowego (3D) w rekonstrukcji kości po urazach oraz w chirurgii sercowo-naczyniowej, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowań w ortopedii, torakochirurgii oraz kardiochirurgii. Przeprowadzono przegląd literatury obejmujący badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych oraz doniesienia kliniczne dotyczące zastosowania implantów i modeli anatomicznych drukowanych metodą 3D. Analiza wykazała, że druk 3D oferuje istotne korzyści w porównaniu z tradycyjnymi metodami, obejmujące możliwość wytwarzania spersonalizowanych implantów precyzyjnie dopasowanych do anatomii pacjenta oraz skrócenie czasu zabiegu operacyjnego. W torakochirurgii spersonalizowane implanty tytanowe żeber i mostka umożliwiają

rekonstrukcję rozległych ubytków z zachowaniem funkcji oddechowej. W ortopedii zastosowania obejmują modele planistyczne, szablony chirurgiczne oraz złożone implanty rekonstrukcyjne. W kardiochirurgii modele anatomiczne drukowane 3D rewolucjonizują planowanie złożonych zabiegów, szczególnie we wrodzonych wadach serca, prowadząc do modyfikacji strategii operacyjnej w niemal połowie przypadków. Badania na modelach zwierzęcych potwierdziły doskonałą osteointegrację i biokompatybilność implantów drukowanych z różnych materiałów. Technologia druku 3D stanowi obiecujące narzędzie w chirurgii rekonstrukcyjnej, oferując rozwiązania niedostępne dla tradycyjnych technologii, a perspektywicznym kierunkiem pozostaje biodruk z wykorzystaniem żywych komórek.

Słowa kluczowe: druk 3D, wytwarzanie addytywne, rekonstrukcja kości, implanty spersonalizowane, ortopedia, torakochirurgia, kardiochirurgia, biodruk, biomateriały

Abstract: Extensive bone defects and cardiovascular structure damage resulting from trauma, oncological resections, or infectious complications represent a significant challenge for contemporary reconstructive surgery. Traditional reconstruction methods, including autogenous and allogenic grafts, synthetic bone substitutes, and in cardiac surgery-mechanical and biological prostheses as well as vascular grafts, are associated with numerous limitations. The aim of this study was to conduct a comprehensive review of current literature regarding the application of three-dimensional (3D) printing technology in bone reconstruction following trauma and in cardiovascular surgery, with particular emphasis on applications in orthopedics, thoracic surgery, and cardiac surgery. A literature review was conducted encompassing preclinical studies on animal models and clinical reports concerning the application of 3D-printed implants and anatomical models. The analysis demonstrated that 3D printing offers significant advantages compared to traditional methods, including the ability to manufacture personalized implants precisely matched to patient anatomy and reduction of operative time. In thoracic surgery, personalized titanium rib and sternal implants enable reconstruction of extensive defects while preserving respiratory function. In orthopedics, applications include planning models, surgical guides, and complex reconstructive implants. In cardiac surgery, 3D-printed anatomical models revolutionize planning of complex procedures, particularly in congenital heart defects, leading to modification of surgical strategy in nearly half of cases. Animal model studies confirmed excellent osseointegration and biocompatibility of implants printed from various materials. 3D printing technology represents a promising tool in reconstructive surgery, offering solutions unavailable through traditional technologies, while bioprinting utilizing living cells remains a prospective direction for future development.

Keywords: 3D printing, additive manufacturing, bone reconstruction, personalized implants, orthopedics, thoracic surgery, cardiac surgery, bioprinting, biomaterials

1. WSTĘP

Współczesna medycyna rekonstrukcyjna, mimo ogromnego postępu, wciąż mierzy się z jednym z najtrudniejszych wyzwań, jakim jest odbudowa rozległych ubytków kostnych. Nie mówimy tu o prostych złamaniach, które organizm z pomocą gipsu jest w stanie sam naprawić. Mowa tu o sytuacjach znacznie poważniejszych jak masywne zniszczenia kości po wypadkach komunikacyjnych, ubytki powstałe po usunięciu nowotworów czy te, które są skutkiem wyniszczających infekcji. Staje się to potężnym problemem klinicznym, który zmusza chirurgów i naukowców do nieustannego poszukiwania coraz lepszych metod leczenia [1].

W odpowiedzi na te ograniczenia, w ostatnich dekadach dynamicznie rozwinęła się dziedzina inżynierii tkankowej kości, oferująca szerokie spektrum technologii i materiałów mających na celu wsparcie lub zastąpienie uszkodzonej tkanki [2]. Jedną z nich, która w ostatnich latach zyskuje na znaczeniu w sposób szczególny, jest technologia druku 3D, znana też bardziej fachowo jako wytwarzanie addytywne. W ogromnym uproszczeniu polega ona na tworzeniu fizycznego, trójwymiarowego obiektu, warstwa po warstwie, na podstawie cyfrowego modelu, najczęściej pochodzącego z badań obrazowych pacjenta, takich jak tomografia komputerowa (TK) [3]. Takie podejście, swoją drogą zapożyczone z przemysłu, otworzyło przed medycyną zupełnie nowe, niedostępne wcześniej możliwości.

Technologia ta, jest niezwykle przełomowa ze względu na personalizację. Po raz pierwszy w historii medycyny zyskaliśmy narzędzie, które pozwala na stworzenie implantu będącego anatomicznym odzwierciedleniem tego, czego brakuje konkretnemu pacjentowi. Zamiast wybierać z ograniczonej gamy standardowych rozmiarów i dopasowywać implant w trakcie operacji, chirurg może otrzymać spersonalizowaną protezę, która pasuje idealnie co do milimetra [3].

Celem niniejszego rozdziału jest przegląd aktualnych i przyszłościowych zastosowań druku 3D w wybranych dziedzinach chirurgii. Przyjrzymy się, jak ta technologia zmienia oblicze ortopedii, torakochirurgii oraz wymagającej kardiochirurgii. Skupimy się również na kluczowym etapie, jakim są badania na modelach zwierzęcych, dzięki którym implanty stają się dziełem inżynierii ratującym zdrowie i życie.

2. METODOLOGIA

W celu zebrania literatury na potrzeby tej pracy skorzystaliśmy z trzech znanych baz danych: PubMed, Scopus i Embase. Do wyszukania artykułów użyliśmy słów kluczowych zgodnie ze strategią wyszukiwania: („3D Printing” OR „Additive

Manufacturing" OR „Bioprinting") AND (Orthopedics OR Cardiac OR Heart OR Thoracic OR „Chest Wall"). Wyniki wyszukiwania przedstawiają się następująco: w bazie PubMed (6526), w bazie Scopus (6275) i w bazie Embase (7358). Tak duża liczba wyników pokazuje jak interdyscyplinarnym i obszernym tematem jest druk 3D w medycynie. Co ważne, dotyka rozwiązań z zakresu wielu specjalizacji. Spoglądając na oś czasu w bazie PubMed dostrzeżemy, że w 2014 opublikowano tylko 46 prac, natomiast już w 2025, aż 1105-najwięcej jak do tej pory. Wskazuje to, że zainteresowanie tym tematem cały czas szybko rośnie wraz z rozwojem technologii druku 3D. W pracy uwzględniliśmy głównie badania oryginalne, przeglądy literatury, przeglądy systematyczne oraz opisy przypadków. Do wsparcia końcowej obróbki tekstu obejmującej ortografię i gramatykę wykorzystaliśmy Gemini 2.5 Pro.

3. TRADYCYJNE METODY REKONSTRUKCJI ORAZ ICH OGRANICZENIA

Zanim omówimy różne stosowane metody, materiały i sens druku 3D, musimy cofnąć się o krok i zrozumieć, z czym chirurdzy mierzyli się do tej pory. Przez dekady w wyposażeniu ortopedy, w walce z rozległymi ubytkami kości, dominował niepodzielnie jeden złoty standard jakim był przeszczep autogenny. Koncepcja jest prosta i z biologicznego punktu widzenia genialna. Pobieramy fragment kości z jednej części ciała pacjenta, najczęściej z talerza kości biodrowej, i przenosimy go w miejsce, gdzie jest potrzebny. To jedyna metoda, która za jednym razem dostarcza wszystkiego, czego potrzeba do gojenia. Ma właściwości osteogenne-zawiera żywe komórki zdolne do tworzenia nowej kości, osteoindukcyjne-uwalnia czynniki wzrostu, które stymulują komórki biorcy do różnicowania oraz osteokondukcyjne-tworzy idealne, naturalne rusztowanie. Organizm rozpoznaje tkankę jako własną, więc nie ma mowy o odrzuceniu. Niestety, ten złoty standard ma swoją drugą, ciemniejszą stronę, a jego cena jest często wyższa, niż mogłoby się wydawać [4].

Literatura ukazuje listę problemów, które generuje dodatkowa procedura pobrania materiału z miednicy. Ból w miejscu pobrania to nie jest kwestia kilku dni po operacji. Dla wielu pacjentów staje się on przewlekłą, dokuczliwą dolegliwością, trwającą miesiącami. Istnieje też realne ryzyko uszkodzenia nerwów, na przykład nerwu skórnego bocznego uda, co skutkuje nieprzyjemnym mrowieniem i zaburzeniami czucia na bocznej powierzchni uda. Do tego dochodzi ryzyko powstania trudnych do opanowania krwiaków czy, w skrajnych przypadkach, nawet wtórnego złamania osłabionej struktury miednicy. A to wszystko ograniczone ilością materiału, jaki można bezpiecznie pobrać. Próbując obrazowo to przedstawić, nie da się

odbudować dużej ściany domu, mając do dyspozycji tylko kilka cegieł. Właśnie dlatego ten materiał tak często okazuje się niewystarczający w praktyce klinicznej [5].

W poszukiwaniu rozwiązania tych problemów medycyna zwróciła się w stronę innych źródeł, dając początek całej gamie substytutów kości. Pierwszą alternatywą stały się przeszczepy allogenne, czyli kość pobrana od zmarłych dawców i przechowywana w bankach tkanek. Rozwiązują one problem dostępności materiału, ale wprowadzają zupełnie nowe dylematy. Procesy głębokiego mrożenia i sterylizacji, niezbędne dla bezpieczeństwa, niszczą niestety to, co w kości najcenniejsze-żywe komórki i większość delikatnych białek stymulujących wzrost. Przeszczep allogenny jest więc głównie martwym, choć wciąż naturalnym, rusztowaniem. Pozostaje też, mimo rygorystycznych badań, teoretyczne ryzyko przeniesienia chorób oraz wywołania odpowiedzi immunologicznej. Idąc o krok dalej, sięgnięto po przeszczepy ksenogenne, najczęściej pochodzenia bydlęcego, które ze względu na jeszcze większą odrębność gatunkową niosą ze sobą znacznie wyższe ryzyko immunologiczne i wymagają jeszcze bardziej intensywnej obróbki chemicznej [4].

Ostatnią, najszerszą grupą tradycyjnych materiałów są w pełni syntetyczne substytuty kości. Od różnego rodzaju ceramik na bazie fosforanów wapnia, po wchłanialne polimery. Ich niepodważalną zaletą jest nieograniczona dostępność i przewidywalność. Nie ma ryzyka przeniesienia chorób ani odrzucenia. Jednak ich rola w procesie gojenia jest najczęściej bierna. Działają jak rusztowanie dla komórek kostnych pacjenta. Niestety, ale same z siebie nie sprawią, że kość zacznie rosnąć szybciej. Brakuje im bowiem właściwości osteoindukcyjnych. W praktyce oznacza to, że tradycyjna chirurgia rekonstrukcyjna przez lata zmuszała lekarzy i pacjentów do trudnego wyboru z listy niedoskonałych opcji. Każda z nich miała swoje zalety, ale i poważne wady. W tej luce druk 3D może znaleźć zastosowanie jako potencjalna alternatywa, pozwalająca na tworzenie spersonalizowanych konstrukcji dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta [4, 5].

4. BADANIA NA ZWIERZĘTACH W WALIDACJI TECHNOLOGII DRUKU 3D

Celem badań na zwierzętach jest rygorystyczna ocena skuteczności wszczepienia materiału w kontrolowanym scenariuszu klinicznym. Szczegółowa analiza kluczowych prac z zakresu badań przedklinicznych pozwala odtworzyć logiczny proces, jaki musi przejść nowa technologia medyczna. Zespół Li dostarczył fundamentalnych wytycznych metodologicznych, jak tworzyć i oceniać zwierzęce modele ubytków kostnych. Ich praca podkreśla, że podstawą wiarygodnego eksperymentu jest stworzenie defektu o rozmiarze krytycznym-czyli uszkodzenia o takiej wielkości (np.

2-2.5x średnica kości długiej), która przekracza naturalne zdolności regeneracyjne danego gatunku. Wskazali oni również, jak istotny jest dobór lokalizacji defektu np. kość udowa, piszczelowa, kości czaszki czy żuchwa, gdyż każda z nich charakteryzuje się inną waskularyzacją i potencjałem gojenia, co wpływa na interpretację wyników. W ten sposób ich praca stała się fundamentem dla badaczy, standaryzującym podejście do testowania biomateriałów [6].

Przegląd autorstwa Pearce'a odpowiada na kolejne pytanie. W jakim organizmie należy przeprowadzić tak zdefiniowany eksperyment? Autorzy dokonali analizy, porównując małe i duże modele zwierzęce. Wykazali, że modele królików, wykazują najmniejsze podobieństwo do kości człowieka pod względem budowy. Ich odmienny metabolizm oraz, co kluczowe, brak wtórnego remodelingu osteonalnego, uniemożliwiają pełną ocenę odpowiedzi tkankowej na wszczepiony materiał. Dopiero duże modele zwierzęce takie jak psy, świnie, a zwłaszcza owce ze względu na zbliżony do ludzkiego rozkład sił, gęstość kości i architekturę systemu Haversa, pozwalają na rzetelną ocenę zachowania implantu pod obciążeniem i badanie procesu osteointegracji w warunkach fizjologicznych [7].

Właśnie na tym ostatnim modelu owcy, skupił się w swoim przeglądzie zespół Liebschnera. Praca idzie o krok dalej niż Pearce'a, analizując biomechaniczne podobieństwa między gatunkami. Liebschner wykazał, że owca przewyższa inne modele dzięki swoim porównywalnym z ludzką kością parametrom: modułowi Younga kości (ok. 19 GPa w zależności od badanej kości i kierunku obciążenia) oraz rozkładowi naprężeń w korze kostnej, co jest kluczowe dla testowania nośności implantów 3D. Najistotniejsze okazały się analogiczne wzorce odkształceń pod obciążeniem cyklicznym oraz tempo adaptacji mechanicznej tkanki kostnej do implantu. Wyniki umożliwiły realistyczną ocenę długoterminowej osteointegracji w warunkach fizjologicznych. Wynika z tego, że owca pozostaje optymalnym modelem do walidacji biomechanicznej ludzkich implantów kostnych [8].

Z kolei praktyczne podejście ilustruje praca eksperymentalna zespołu Fukunishiego. Naukowcy, wykorzystując właśnie model owczy, podjęli się jednego z największych wyzwań inżynierii tkankowej. Stworzyli drożną protezę naczyniową o małej średnicy <6 mm. W tym celu chirurgicznie zastąpili fragment tętnicy szyjnej owcy drukowanym, bezkomórkowym rusztowaniem z nanowłókien polikaprolaktonu (PCL) i chitozanu. Po 6 miesiącach od implantacji przeprowadzono analizę. Protezy zachowały pełną drożność, ale analiza histologiczna wykazała, że ich wewnętrzna powierzchnia została w pełni pokryta przez ciągłą warstwę komórek śródbłonka, a w ścianie pojawiły się komórki mięśni gładkich. Organizm owcy, wykorzystując proste rusztowanie jako szablon, samodzielnie zrekrutował odpowiednie komórki

i przebudował syntetyczny implant w żywą, funkcjonalną tkankę naczyniową. Eksperyment ten stanowił dowód *in vivo*, że odpowiednio zaprojektowany materiał może uruchomić w organizmie mechanizmy regeneracyjne [9].

5. MATERIAŁY STOSOWANE W DRUKU 3D DO REKONSTRUKCJI KOŚCI

Wybór odpowiedniego materiału do druku implantu kostnego jest bardzo ważną decyzją, która determinuje jego funkcję i trwałość. W świecie drukowanych implantów nośnych, które mają przenosić duże obciążenia i pozostać w ciele na lata, niekwestionowanym faworytem są stopy metali. Badania jednoznacznie wskazują, że najczęściej wykorzystywanym materiałem jest stop tytanu Ti6Al4V [10]. Jego dominacja wynika z unikalnego połączenia doskonałej biokompatybilności, wytrzymałości mechanicznej i odporności na korozję. Jednak całe sedno druku 3D w kontekście metali polega na możliwości tworzenia precyzyjnie zaprojektowanych, porowatych struktur wewnątrz implantu. Ta wewnętrzna architektura, przypominająca gąbkę, jest kluczowa dla procesu osteointegracji-pozwala tkance kostnej pacjenta wrastać w głąb implantu, tworząc z nim trwałe połączenie. Do wytwarzania tak złożonych geometrii wykorzystuje się technologie takie jak stapianie wiązką elektronów (EBM), które pozwalają na tworzenie nie tylko tytanowych, ale i bardziej wytrzymałych, choć sztywniejszych, implantów ze stopów kobaltowo-chromowych, przeznaczonych do najbardziej obciążonych stawów [11].

Pomimo to, nie zawsze celem jest stworzenie implantu na zawsze. W wielu przypadkach, zwłaszcza gdy ubytek nie jest krytycznie duży, ideałem byłoby jedynie wspomóc organizm, a następnie go usunąć. Tę filozofię realizuje druga wielka grupa materiałów, czyli ceramiki na bazie fosforanów wapnia. Materiały te, takie jak hydroksyapatyt (HA) będący głównym mineralnym składnikiem naszych kości, czy fosforany trójwapniowe (TCP), wykazują doskonałe właściwości osteokondukcyjne. Nie są tak wytrzymałe jak tytan, ale działają jak idealne, bioaktywne rusztowanie. Po implantacji w miejsce ubytku powierzchnia biomateriału sprzyja adhezji komórek tkanki kostnej. Komórki te migrują po powierzchni implantu, ulegają proliferacji oraz stopniowo kolonizują jego strukturę, inicjując syntezę macierzy pozakomórkowej i proces tworzenia nowej tkanki kostnej. Co więcej, niektóre z tych materiałów, jak TCP, są w pełni biodegradowalne. W miarę jak nowa kość się tworzy, ceramiczne rusztowanie ulega stopniowej resorpcji, aż w końcu całkowicie znika, pozostawiając po sobie zdrową, w pełni zregenerowaną kość [12].

Najbardziej zaawansowaną i wizjonerską koncepcją materiałową, która przenosi inżynierię tkankową na zupełnie nowy poziom, są biotusze (ang. *bioinks*)

wykorzystywane w biodruku 3D. Tutaj nie drukujemy już martwego rusztowania z metalu czy ceramiki, licząc na to, że komórki pacjenta je zasiedlą. Tutaj drukujemy materiałem, który już na starcie zawiera żywe komórki. Biotusz to najczęściej specjalistyczny hydrożel, a zatem substancja na bazie np. kolagenu czy żelatyny, w której zawieszone są komórki pacjenta, na przykład mezenchymalne komórki macierzyste. Drukarka 3D, zamiast topić proszek metalu, precyzyjnie układa biologiczny filament warstwa po warstwie, tworząc trójwymiarową, komórkową strukturę. Po wydrukowaniu taki produkt jest hodowany. Wtedy komórki się mnożą, tworząc funkcjonalny fragment tkanki. To już nie jest tylko wspomaganie regeneracji. To próba stworzenia w pełni żywej, spersonalizowanej części zamiennej dla organizmu, co stanowi ostateczny cel medycyny regeneracyjnej [13].

6. ZASTOSOWANIA W TORAKOCHIRURGII

Klatka piersiowa jest dynamiczną strukturą pełniącą kluczową funkcję ochronną i oddechową. Stawia to przed chirurgią rekonstrukcyjną ogromne wyzwania. Tradycyjne metody opierają się na siatkach lub standardowych elementach. Często nie są one w stanie odtworzyć złożonej, trójwymiarowej anatomii po rozległej resekcji onkologicznej. Druk 3D pozwala na stworzenie dopasowanego, tytanowego implantu na podstawie danych z TK pacjenta. Zespół Arandy zademonstrował skuteczność tego podejścia, odtwarzając u pacjenta ubytek mostkowo-żebrowy. Z kolei Simal i jego współpracownicy opisali przypadek udanej rekonstrukcji żeber po usunięciu guza o wymiarach 35x12x6 cm. Po jego resekcji wszczepiono tytanową protezę żeber. Po 9 miesiącach obserwacji badanie TK potwierdziło świetne położenie implantu, bez cech obluzowania czy migracji. W obu przypadkach kluczem było stworzenie implantu o idealnej krzywiźnie i punktach mocowania. Zapewniło to mechaniczną stabilność ściany klatki piersiowej [14, 15].

Potencjał tej technologii jest jednak najlepiej widoczny w jeszcze bardziej złożonych scenariuszach klinicznych, gdzie skala resekcji wykluczała zastosowanie jakichkolwiek standardowych rozwiązań. Zespół Wanga opisał przypadek 60-letniego pacjenta z rakiem płuca i guzem 13x12 cm naciekającym ścianę klatki piersiowej w zakresie żeber VI-X, u którego konieczne było rozległe usunięcie guza wraz z fragmentami żeber w trudnej, tylno-bocznej lokalizacji. Powstał w ten sposób duży defekt ściany klatki piersiowej, którego nie można było bezpiecznie pokryć standardowymi materiałami. Wykonano resekcję prawą dolnego płata i defektu 15x15 cm, wszczepiając 5 tytanowych żeber 3D. Tytanowa proteza drukowana 3D umożliwiła precyzyjną rekonstrukcję tego złożonego defektu, a badanie kontrolne po 6 miesiącach

potwierdziło doskonałą integrację implantu bez powikłań. Jeszcze bardziej imponujący przykład inżynierskiej precyzji przedstawili Goldsmith i jego zespół. U pacjenta z rozległym chrzęstniakomięsakiem stworzyli oni jeden, monolityczny implant zastępujący aż trzy żebra II-IV wraz z połową mostka (hemi-sternum). Monolityczny implant tytanowy natychmiast zapewnił stabilność mechaniczną bez paradoksalnego ruchu w 18-miesięcznej obserwacji, eliminując ryzyko wiotkiej klatki piersiowej (ang. *flail chest*) opisane dla metod tradycyjnych. Bez tak stabilnej rekonstrukcji, pacjent wymagałby długotrwałej wentylacji mechanicznej. We wszystkich opisanych przypadkach spersonalizowane implanty tytanowe nie tylko skutecznie zamknęły ubytek, ale przede wszystkim zapewniły natychmiastową stabilność szkieletu, co pozwoliło na zachowanie prawidłowej mechaniki oddechu i znaczące skrócenie czasu rekonwalescencji pacjenta [16, 17].

7. ZASTOSOWANIA W ORTOPEDII

Ortopedia, jako dziedzina opierająca się na mechanice i anatomii, stała się jednym z głównych beneficjentów technologii druku 3D. Jej zastosowania wykraczają daleko poza samo tworzenie modeli do planowania, wkraczając w dwie kluczowe dla wyniku leczenia sfery jakimi są wytwarzanie spersonalizowanych implantów zastępujących kości i chrząstki oraz drukowanie narzędzi ułatwiających chirurgowi jej precyzyjne usunięcie. Analiza konkretnych przypadków klinicznych najlepiej ilustruje potęgę i wszechstronność tego podejścia. [18]

W onkologii ortopedycznej standardem jest resekcja guza z marginesem zdrowych tkanek. Praca zespołu Lu opisuje przypadek pacjenta z chrzęstniakomięsakiem bliższej nasady kości piszczelowej. Po resekcji guza powstał masywny ubytek. Obejmował on powierzchnię stawową. Stworzono dla niego kompozytowy implant, który składał się z litego, tytanowego rdzenia, którego zadaniem było przenoszenie obciążeń. Posiadał też zewnętrzną, porowatą warstwę, która miała promować wrastanie tkanki kostnej łącząc w sobie dwie kluczowe cechy: natychmiastową stabilność mechaniczną i długoterminową integracją biologiczną. Po 12 miesiącach od operacji pacjent był w stanie obciążać kończynę w pełnym zakresie, bez bólu co stanowiło dowód na sukces tej spersonalizowanej strategii [19].

Prawdziwe możliwości technologii widać dopiero w sytuacjach, gdzie standardowe implanty po prostu nie istnieją. Zespół Wei podjął się jednego z najtrudniejszych wyzwań w chirurgii ortopedycznej, jaką była rekonstrukcja po całkowitej sakrektomii en bloc. Oznacza to usunięcie w jednym bloku całej kości krzyżowej wraz z guzem. Taki zabieg prowadzi do przerwania ciągłości obręczy miednicy, powodując

przy tym jej katastrofalną niestabilność. Problem rozwiązano, drukując spersonalizowaną tytanową protezę łączącą kręgosłup lędźwiowy (trzon L5) z obiema kośćmi biodrowymi. Proteza ta idealnie odtworzyła brakującą strukturę, ale przede wszystkim zapewniła pacjentowi natychmiastową stabilność. Na drugim końcu skali wielkości i złożoności znajduje się praca zespołu Acklanda. Zmierzyli się oni z problemem stawu skroniowo-żuchwowego (TMJ). Tutaj ponownie wykonano spersonalizowaną protezę. Jej powierzchnie doskonale odwzorowywały unikalną dla pacjenta anatomię głowy żuchwy i panewki stawowej. Ten przypadek dowodzi, że druk 3D to narzędzie o znacznej precyzji, zdolne do odtwarzania skomplikowanych, funkcjonalnych powierzchni stawowych [20, 21].

Równie rewolucyjną, choć mniej intuicyjną, koncepcją jest wykorzystanie druku 3D nie do tworzenia implantów, ale spersonalizowanych narzędzi chirurgicznych. Bardzo dobrze ilustruje to praca zespołu Ma. Skupili się oni na kluczowym dla onkologii problemie jakim jest precyzyjna resekcja kostniakomięsaka. Zamiast operować „na oko", dla każdego pacjenta wydrukowali indywidualny szablon chirurgiczny (Individual Guiding Templates). Ten szablon był stworzony na podstawie danych z TK. Świetnie przylegał do powierzchni kości i posiadał też precyzyjnie zaprojektowane szczeliny, które prowadziły piłę chirurga. W pracy zespołu Ma szablony 3D umożliwiły precyzyjną resekcję kostniakomięsaka z szerokimi marginesami we wszystkich 8 przypadkach. W porównaniu z metodami tradycyjnymi skrócono czas operacji z 300-420 minut do 180-250 minut oraz utratę krwi z 1000-2000 ml do 560-900 ml [22].

8. ZASTOSOWANIA W KARDIOCHIRURGII

W przeciwieństwie do ortopedii, gdzie druk 3D najczęściej służy do tworzenia twardych, nośnych implantów, w kardiochirurgii jego rola jest bardziej subtelna, ale równie rewolucyjna. Serce to organ o niezwykle złożonej, dynamicznej i unikalnej dla każdego pacjenta trójwymiarowej anatomii. Tradycyjne metody obrazowania, takie jak TK czy rezonans magnetyczny (MR), przedstawiają tę rzeczywistość na płaskim ekranie, zmuszając chirurga do wyobrażenia sobie przestrzennych relacji między poszczególnymi strukturami. Druk 3D pozwala chirurgowi wziąć do ręki dokładną, fizyczną kopię serca pacjenta na wiele dni przed operacją, co zmienia proces planowania i edukacji w zespole medycznym. Analiza konkretnych badań klinicznych pokazuje, jak ta prosta koncepcja przekłada się na realną poprawę wyników leczenia [23].

Zasadność tego podejścia jest najlepiej widoczna w leczeniu złożonych, wrodzonych wad serca. Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone przez zespół Valverde na grupie 40 pacjentów z takimi wadami, jak przełożenie wielkich pni tętniczych czy dwuujściowa prawa komora, dostarczyło twardych dowodów na kliniczną użyteczność drukowanych modeli. Analiza fizycznych modeli serc doprowadziła do zmiany planu operacyjnego w aż 19 z 40 przypadków (48%). W niektórych przypadkach modele 3D pozwoliły ocenić możliwość naprawy dwukomorowej zamiast łagodzenia jednokomorowego, zmniejszyć ryzyko zabiegu lub dostosować szczegóły techniczne operacji, takie jak ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) czy rekonstrukcja odpływu lewej komory do pnia płucnego. W innych przypadkach, model 3D ujawniał niebezpiecznie bliskie sąsiedztwo planowanej łaty zamykającej ubytek z tętnicami wieńcowymi lub aparatem zastawkowym, zmuszając do modyfikacji techniki szycia [24].

Podobne korzyści, choć w innej skali, obserwuje się w nowoczesnych, małoinwazyjnych procedurach. Zespół Ripleya udowodnił, że elastyczne, drukowane modele pierścienia aortalnego i ujść tętnic wieńcowych pozwalają na przeprowadzenie symulacji zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) *ex vivo*. Kardiolodzy interwencyjni mogli fizycznie wprowadzić do modelu próbną protezę. Oceniali jej interakcję z twardymi, zwapniałymi strukturami pierścienia przewidując również ryzyko powstania przecieku okołozastawkowego (ang. *paravalvular leak*). Co najważniejsze, mogli precyzyjnie zmierzyć odległość między wszczepionym implantem, a ujściami tętnic wieńcowych. Pozwalało to na obiektywną ocenę ryzyka ich zablokowania co jest jednym z najgroźniejszych powikłań tej procedury. Z drugiej strony praca zespołu Farooqiego pokazała, jak drukowane modele serca stają się atlasem 3D dla ekstremalnie trudnych przestrzeni anatomicznych. Do takowych zaliczają się serca dorosłych pacjentów po wielokrotnych operacjach wad wrodzonych. W takich przypadkach prawidłowe punkty orientacyjne są zatarte przez blizny i zrosty. Model 3D pozwalał wtedy na znalezienie optymalnej trasy dla kaniuli urządzenia wspomagającego pracę lewej komory (LVAD). Umożliwiało to zaplanowanie jej umiejscowienia tak, by nie kolidowała z aparatem zastawkowym. Zapewniało to również laminarny przepływ krwi. Jest to kluczowe dla długoterminowego, bezawaryjnego funkcjonowania pompy [25, 26].

Jednak planowanie operacji na plastikowych modelach to dopiero początek. Jednym z najbardziej przyszłościowych pomysłów zastosowania druku 3D w kardiologii jest biodruk. To tworzenie w pełni żywych, funkcjonalnych fragmentów serca. Przełomową pracę w tej dziedzinie przedstawił zespół Noora. Z biopsji tkanki tłuszczowej pacjenta wyizolowano komórki. Następnie przeprogramowano je do

postaci indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC). Komórki te zróżnicowano do kardiomiocytów i komórek śródbłonka. Z nich stworzono spersonalizowany biotusz. Ta personalizacja na poziomie komórkowym jest kluczowa. W teorii eliminuje problem odrzucenia przeszczepu. Co więcej, rozwiązano największy problem inżynierii tkankowej jakim jest brak unaczynienia. Do stworzenia sieci naczyń wykorzystano drugi, tymczasowy tusz z żelatyny. Po wydrukowaniu całej struktury został on wypłukany, co pozostawiło drożne kanały. W ten sposób po raz pierwszy wydrukowano całe, unaczynione serca z głównymi naczyniami krwionośnymi. Po hodowli w pożywce do wzrostu komórek śródbłonka (EGM-2) w inkubatorze wykazywało ono zdolność do skoordynowanego, rytmicznego skurczu. To dowodzi, że komórki utworzyły funkcjonalne połączenia elektryczne, tworząc prymitywne syncytium. Od tego eksperymentu do stworzenia pełnowymiarowego organu do przeszczepu jest jeszcze bardzo daleka droga. Stanowi on jednak niezwykle ważny dowód, iż koncepcja jest słuszna i, że marzenie o tworzeniu własnych serc „na zamówienie" przestało należeć do sfery science fiction, a staje się realnym, celem inżynierii tkankowej [27].

9. PODSUMOWANIE I KIERUNKI PRZYSZŁOŚCIOWE

Dostępne piśmiennictwo jest zróżnicowane pod względem rodzaju i siły dowodów. Wśród 30 wykorzystanych publikacji znalazło się: 11 prac przeglądowych, 3 przeglądy systematyczne (systematic reviews), 9 badań oryginalnych oraz 6 opisów przypadków (case reports) i 1 opis serii przypadków (case series). Szczególnie wartościowe są przeglądy systematyczne, które pozwalają zebrać i porównać wyniki wielu badań, choć ich jakość zależy od jakości prac uwzględnionych w analizie. Prace przeglądowe dostarczają natomiast szerszego kontekstu i przedstawiają aktualny stan wiedzy. Opisy przypadków, mimo że znajdują się na niższym poziomie hierarchii dowodów, pozwalają przedstawić ciekawe i często nietypowe zastosowania druku 3D. Najwięcej informacji dotyczących rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa dostarczają badania oryginalne, których wartość należy jednak oceniać z uwzględnieniem ich metodologii, liczebności badanej grupy, sposobu doboru pacjentów oraz możliwych czynników zakłócających. Z tego względu, mimo obiecujących wyników, dostępne dane należy interpretować z pewną ostrożnością, a dalszy rozwój tej dziedziny wymaga kolejnych dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.

Przegląd dotychczasowych zastosowań druku 3D w chirurgii ukazuje inspirujący wgląd we współczesną technologię. Już dziś, w zależności od dziedziny, realizuje ona dwie odmienne, choć równie rewolucyjne strategie. Z jednej strony, w ortopedii

i torakochirurgii, stała się narzędziem do bezpośredniej rekonstrukcji strukturalnej. Jak widzieliśmy na przykładach rozległych resekcji onkologicznych, drukowane na miarę, tytanowe implanty pozwalają na odtworzenie integralności mechanicznej szkieletu. W ten sposób ratują kończyny i przywracają funkcje życiowe [17, 20]. Z drugiej strony, w kardiochirurgii, jej główną siłą jest obecnie wsparcie procesu decyzyjnego i planowania. Fizyczne modele serc, zwłaszcza w przypadku złożonych wad wrodzonych, stały się sporym ułatwieniem i osobistym „skanem" każdego pacjenta, co jest przydatne dla chirurga. Pozwalają one na symulację operacji i wybór optymalnej strategii. Jak wykazały badania, prowadzi to do zmiany planu zabiegu w niemal połowie przypadków [24]. Niezależnie od specjalizacji, wspólnym mianownikiem jest personalizacja. Rosnąca liczba dowodów, w tym systematycznych przeglądów, potwierdza kliniczną skuteczność i efektywność tego podejścia [28].

Zanim jednak technologia ta stanie się standardem w każdym szpitalu, na jej drodze stoją poważne, wyzwania wdrożenia klinicznego. Pierwszą i być może największą barierą są ramy regulacyjne. Jak zauważają eksperci z amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA), spersonalizowane wyroby medyczne z definicji wymykają się tradycyjnym, populacyjnym modelom badań klinicznych [29]. Nie da się przeprowadzić randomizowanego badania na implancie, który jest unikalny dla każdego pacjenta, co zmusza agencje regulacyjne do fundamentalnej zmiany schematu. Zamiast certyfikować finalny produkt, muszą zacząć certyfikować cały proces, który obejmuje walidację oprogramowania, kalibrację drukarki, a także certyfikację samego materiału. Tylko wtedy można mieć pewność co do bezpieczeństwa i powtarzalności, nawet jeśli każdy implant jest inny. Drugim, równie istotnym ograniczeniem, są bariery ekonomiczno-logistyczne. Koszt i dostępność to dwa aspekty tego samego problemu. Zaawansowane drukarki 3D, zwłaszcza te do spiekania metali, to inwestycja rzędu milionów złotych. Co ważniejsze, wymagają one obsługi przez wysoko wyspecjalizowany zespół inżynierów biomedycznych, który musi potrafić przekształcić surowe dane z tomografu w gotowy do wszczepienia, zoptymalizowany biomechanicznie implant. To wszystko sprawia, że obecnie technologia ta jest zarezerwowana dla najbardziej złożonych przypadków w wysokospecjalistycznych ośrodkach z dużymi funduszami.

Mimo tych barier, rozwój technologiczny jest niezwykle obiecujący i rysuje on kierunki, które mogą zdefiniować medycynę przyszłości. Pierwszym z nich jest koncepcja druku 4D i materiałów inteligentnych. Określa ona czas jako czwarty wymiar w świecie, który jak wiadomo jest przecież zamknięty w ramach trzech wymiarów przestrzennych. Chodzi tu dokładniej o drukowanie z materiałów, które są zaprogramowane do zmiany swojego kształtu lub właściwości przy zaprogramowanej

podniecie. Mogą one reagować np. na bodziec fizjologiczny, tj. temperatura ciała, pH czy upływ czasu. W ortopedii mogłoby to rozwiązać problem naprężeń, który występuje przy sztywnych implantach tytanowych. Wyobraźmy sobie biodegradowalny implant. Początkowo jest on bardzo sztywny i zapewnia stabilizację, jednak w miarę gojenia się kości stopniowo mięknie. W ten sposób przekazuje obciążenia na regenerującą się tkankę i stymuluje ją do przebudowy zgodnie z prawem Wolffa. Kolejnym krokiem w tej ewolucji są implanty z wbudowanymi czujnikami. Przekształcają one pasywny kawałek metalu w aktywne narzędzie diagnostyczne. Integracja druku 3D z mikroelektroniką pozwoliłaby na tworzenie implantów wyposażonych w bezprzewodowe sensory będące zdolne do monitorowania w czasie rzeczywistym kluczowych parametrów, tj. lokalna temperatura jako wczesny wskaźnik infekcji, pH czy naprężenia mechaniczne. Dane te, przesyłane do lekarza, pozwoliłyby na bezprecedensowy wgląd w proces gojenia. Umożliwiłyby także wczesne reagowanie na powikłania, zanim jeszcze dadzą one objawy kliniczne.

Pomimo wielu wymienionych innowacji najbardziej porządanym wynalazkiem, zwłaszcza w kontekście kardiochirurgii, pozostaje biodruk. Jak widzieliśmy na przykładzie miniaturowego, bijącego serca, koncepcja jest słuszna [27]. Największym wyzwaniem, które stoi teraz przed naukowcami, jest jednak skalowanie, czyli dopasowywanie rozmiarów pod pacjenta. Praca zespołu Kanga koncentruje się właśnie na tym problemie. Opracowują oni systemy biodruku zdolne do wytwarzania konstruktów o ludzkiej skali i odpowiedniej integralności strukturalnej. Nie chodzi już tylko o to, by wydrukować żywą tkankę. Musi być ona na tyle duża i wytrzymała, by mogła zastąpić fragment ludzkiego organu. To wszystko wymaga ścisłej, interdyscyplinarnej współpracy chirurgów, inżynierów i biologów. Jednak jedno jest pewne: iż druk 3D, który jeszcze dekadę temu był technologiczną ciekawostką, na naszych oczach staje się fundamentalnym narzędziem medycyny, a jego najbardziej fascynujące rozdziały wciąż są rozwijane [30].

REFERENCJE

[1] Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson JT. Critical-Size Bone Defects: Is There a Consensus for Diagnosis and Treatment? J Orthop Trauma. 2018 Mar;32 Suppl 1:S7-S11. doi: 10.1097/BOT.0000000000001115. PMID: 29461395.

[2] Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. Acta Biomater. 2018 Oct 15;80:1-30. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.031. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30248515.

[3] Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. Biomed Eng Online. 2016 Oct 21;15(1):115. doi: 10.1186/s12938-016-0236-4. PMID: 27769304; PMCID: PMC5073919.

[4] Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. J Mater Sci Mater Med. 2014 Oct;25(10):2445-61. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2. Epub 2014 May 28. PMID: 24865980; PMCID: PMC4169585.

[5] Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoules AG, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. Injury. 2011 Sep;42 Suppl 2:S3-15. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.015. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21704997.

[6] Li Y, Chen SK, Li L, Qin L, Wang XL, Lai YX. Bone defect animal models for testing efficacy of bone substitute biomaterials. J Orthop Translat. 2015 Jun 16;3(3):95-104. doi: 10.1016/j.jot.2015.05.002. PMID: 30035046; PMCID: PMC5982383.

[7] Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. Eur Cell Mater. 2007 Mar 2;13:1-10. doi: 10.22203/ecm.v013a01. PMID: 17334975.

[8] Liebschner MA. Biomechanical considerations of animal models used in tissue engineering of bone. Biomaterials. 2004 Apr;25(9):1697-714. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00515-5. PMID: 14697871.

[9] Fukunishi T, Best CA, Sugiura T, Shoji T, Yi T, Udelsman B, Ohst D, Ong CS, Zhang H, Shinoka T, Breuer CK, Johnson J, Hibino N. Tissue-Engineered Small Diameter Arterial Vascular Grafts from Cell-Free Nanofiber PCL/Chitosan Scaffolds in a Sheep Model. PLoS One. 2016 Jul 28;11(7):e0158555. doi: 10.1371/journal.pone.0158555. PMID: 27467821; PMCID: PMC4965077.

[10] Wang X, Xu S, Zhou S, Xu W, Leary M, Choong P, Qian M, Brandt M, Xie YM. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. Biomaterials. 2016 Mar;83:127-41. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26773669.

[11] Murr LE, Gaytan SM, Martinez E, Medina F, Wicker RB. Next generation orthopaedic implants by additive manufacturing using electron beam melting. Int J Biomater. 2012;2012:245727. doi: 10.1155/2012/245727. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22956957; PMCID: PMC3432366.

[12] Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. Acta Biomater. 2013 Sep;9(9):8037-45. doi: 10.1016/j.actbio.2013.06.014. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23791671.

[13] Gungor-Ozkerim PS , Inci I , Zhang YS , Khademhosseini A , Dokmeci MR . Bioinks for 3D bioprinting: an overview. Biomater Sci. 2018 May 1;6(5):915-946. doi: 10.1039/c7bm00765e. PMID: 29492503; PMCID: PMC6439477.

[14] Aranda JL, Jiménez MF, Rodríguez M, Varela G. Tridimensional titanium-printed custom-made prosthesis for sternocostal reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Oct;48(4):e92-4. doi: 10.1093/ejcts/ezv265. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26242897.

[15] Simal I, García-Casillas MA, Cerdá JA, Riquelme Ó, Lorca-García C, Pérez-Egido L, Fernández-Bautista B, Torre M, de Agustín JC. Three-Dimensional Custom-Made Titanium Ribs for Reconstruction of a Large Chest Wall Defect. European J Pediatr Surg Rep. 2016 Dec;4(1):26-30. doi: 10.1055/s-0036-1593738. Epub 2016 Oct 20. PMID: 28018805; PMCID: PMC5177554.

[16] Wang L, Cao T, Li X, Huang L. Three-dimensional printing titanium ribs for complex reconstruction after extensive posterolateral chest wall resection in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jul;152(1):e5-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.02.064. Epub 2016 Mar 12. PMID: 27045041.

[17] Goldsmith I, Evans PL, Goodrum H, Warbrick-Smith J, Bragg T. Chest wall reconstruction with an anatomically designed 3-D printed titanium ribs and hemi-sternum implant. 3D Print Med. 2020 Sep 25;6(1):26. doi: 10.1186/s41205-020-00079-0. PMID: 32975713; PMCID: PMC7519505.

[18] Auricchio F, Marconi S. 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology. EFORT Open Rev. 2017 Mar 13;1(5):121-127. doi: 10.1302/2058-5241.1.000012. PMID: 28461938; PMCID: PMC5367547.

[19] Lu Y, Chen G, Long Z, Li M, Ji C, Wang F, Li H, Lu J, Wang Z, Li J. Novel 3D-printed prosthetic composite for reconstruction of massive bone defects in lower extremities after malignant tumor resection. J Bone Oncol. 2019 Jan 25;16:100220. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100220. PMID: 31044134; PMCID: PMC6479734.

[20] Wei R, Guo W, Ji T, Zhang Y, Liang H. One-step reconstruction with a 3D-printed, custom-made prosthesis after total en bloc sacrectomy: a technical note. Eur Spine J. 2017;26(7):1902-1909. doi:10.1007/s00586-016-4871-z

[21] Ackland DC, Robinson D, Redhead M, Lee PVS, Moskaljuk A, Dimitroulis G. A personalized 3D-printed prosthetic joint replacement for the human temporomandibular joint: From implant design to implantation. J Mech Behav Biomed Mater. 2017 May;69:404-411. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.01.048. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28199931.

[22] Ma L, Zhou Y, Zhu Y, Lin Z, Wang Y, Zhang Y, Xia H, Mao C. 3D-printed guiding templates for improved osteosarcoma resection. Sci Rep. 2016 Mar 21;6:23335. doi: 10.1038/srep23335. PMID: 26997197; PMCID: PMC4800413.

[23] Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D Printing and its Future Directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Feb;10(2):171-184. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.001. PMID: 28183437; PMCID: PMC5664227.

[24] Valverde I, Gomez-Ciriza G, Hussain T, Suarez-Mejias C, Velasco-Forte MN, Byrne N, Ordoñez A, Gonzalez-Calle A, Anderson D, Hazekamp MG, Roest AAW, Rivas-Gonzalez J, Uribe S, El-Rassi I, Simpson J, Miller O, Ruiz E, Zabala I, Mendez A, Manso B, Gallego P, Prada F, Cantinotti M, Ait-Ali L, Merino C, Parry A, Poirier N, Greil G, Razavi R, Gomez-Cia T, Hosseinpour AR. Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Dec 1;52(6):1139-1148. doi: 10.1093/ejcts/ezx208. PMID: 28977423.

[25] Ripley B, Kelil T, Cheezum MK, Goncalves A, Di Carli MF, Rybicki FJ, Steigner M, Mitsouras D, Blankstein R. 3D printing based on cardiac CT assists anatomic visualization prior to transcatheter aortic valve replacement. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Jan-Feb;10(1):28-36. doi: 10.1016/j.jcct.2015.12.004. Epub 2015 Dec 12. PMID: 26732862; PMCID: PMC5573584.

[26] Farooqi KM, Saeed O, Zaidi A, Sanz J, Nielsen JC, Hsu DT, Jorde UP. 3D Printing to Guide Ventricular Assist Device Placement in Adults With Congenital Heart Disease and Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016 Apr;4(4):301-11. doi: 10.1016/j.jchf.2016.01.012. PMID: 27033018.

[27] Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. Adv Sci (Weinh). 2019 Apr 15;6(11):1900344. doi: 10.1002/advs.201900344. PMID: 31179230; PMCID: PMC6548966.

[28] Diment LE, Thompson MS, Bergmann JHM. Clinical efficacy and effectiveness of 3D printing: a systematic review. BMJ Open. 2017 Dec 21;7(12):e016891. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016891. PMID: 29273650; PMCID: PMC5778284.

[29] Di Prima M, Coburn J, Hwang D, Kelly J, Khairuzzaman A, Ricles L. Additively manufactured medical products - the FDA perspective. 3D Print Med. 2016;2:1. doi: 10.1186/s41205-016-0005-9. Epub 2016 May 18. PMID: 29974058; PMCID: PMC6027614.

[30] Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. Nat Biotechnol. 2016 Mar;34(3):312-9. doi: 10.1038/nbt.3413. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26878319.

ROBOTYZACJA ZABIEGÓW STAWU KOLANOWEGO

Patryk Ostrowski [1], Adam Muszalski [1], Kamila Kotarska [2], Martyna Dyla [1]

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. Prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Celem niniejszego opracowania jest analiza zastosowania systemów robotycznych w chirurgii stawu kolanowego, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na precyzję zabiegu oraz ograniczenie powikłań pooperacyjnych. Praca ma charakter przeglądu literatury i obejmuje porównanie wybranych platform robotycznych wykorzystywanych w całkowitej endoprotezoplastyce stawu kolanowego (Total Knee Arthroplasty, TKA) oraz jednoprzedziałowej endoprotezoplastyce (Unicompartmental Knee Arthroplasty, UKA). Analizie poddano trzy systemy: MAKO, ROSA oraz NAVIO, zwracając uwagę na ich zasadę działania, wymagania dotyczące planowania przedoperacyjnego oraz stopień intraoperacyjnego wspomagania chirurga. Na podstawie dostępnych danych wskazano, że zastosowanie robotyki może przyczynić się do zwiększenia dokładności przygotowania łoża kostnego, poprawy osi kończyny oraz potencjalnej redukcji odsetka rewizji, choć wyniki kliniczne wciąż wymagają dalszych badań porównawczych.

Słowa kluczowe: staw kolanowy, robotyka chirurgiczna, MAKO, ROSA, NAVIO, TKA, UKA.

Abstract: The aim of this review is to analyze the application of robotic systems in knee joint surgery, with particular emphasis on their impact on procedural precision and the reduction of postoperative complications. The paper presents a literature-based comparison of selected robotic platforms used in total knee arthroplasty (TKA) and unicompartmental knee arthroplasty (UKA). Three systems—MAKO, ROSA, and NAVIO—are examined with regard to their operating principles, preoperative

planning requirements, and the extent of intraoperative surgeon assistance. Available evidence suggests that robotic technologies may enhance the accuracy of bone preparation, improve limb alignment, and potentially reduce revision rates. However, clinical outcomes remain inconclusive and require further high-quality comparative studies.

Keywords: knee joint, surgical robotics, MAKO, ROSA, NAVIO, TKA, UK

1. Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza, OA) stanowi jeden z głównych globalnych problemów zdrowotnych, będąc wiodącą przyczyną niepełnosprawności wśród osób dorosłych. W 2020 roku szacowano, że na chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego cierpi około 368 milionów ludzi na całym świecie, a prognozy wskazują na wzrost tej liczby o 74% do roku 2050 [1]. W samych Stanach Zjednoczonych w latach 2016-2018 diagnozę artretyzmu postawiono u około 58,5 miliona dorosłych, co stanowi blisko 24% populacji, przy czym liczba ta ma wzrosnąć do 78,4 miliona do roku 2040 [2]. Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych i kolanowych zajmuje 11. miejsce na świecie pod względem przyczyn niepełnosprawności, generując ogromne koszty społeczne i ekonomiczne [1, 2].

Całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego (Total Knee Arthroplasty, TKA) jest uznaną i wysoce skuteczną procedurą w leczeniu zaawansowanej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, przynoszącą ulgę w bólu i przywracającą mobilność pacjentom [3]. Przeżywalność implantów po 10–15 latach wynosi ponad 90%. Mimo to, tradycyjna chirurgia stawu kolanowego napotyka na pewne ograniczenia. Dane literaturowe wskazują, że nawet do 20% pacjentów pozostaje niezadowolonych z wyników zabiegu TKA, co może wynikać z suboptymalnego osiowania kończyny, niestabilności stawu lub niewłaściwego balansu tkanek miękkich [1, 4].

Tradycyjna technika operacyjna (konwencjonalna) w dużej mierze zależy od doświadczenia chirurga oraz jego oceny wizualnej podczas wykonywania osteotomii i osadzania implantu. Czynniki takie jak zmęczenie operatora, warunki oświetleniowe czy zmienność anatomiczna pacjenta mogą wpływać na precyzję zabiegu [3]. Niedokładne osiowanie (malalignment) oraz błędy w pozycjonowaniu komponentów są bezpośrednio powiązane z wczesnym obluzowaniem implantu, szybszym zużyciem polietylenu oraz koniecznością wykonania zabiegu rewizyjnego [4]. Ponadto konwencjonalne techniki często wymagają stosowania prowadnic wewnątrzszpikowych, co zwiększa inwazyjność procedury, a duże nacięcia niezbędne do pełnej wizualizacji

pola operacyjnego mogą prowadzić do rozleglejszych uszkodzeń tkanek miękkich i dłuższego okresu rekonwalescencji [3].

W odpowiedzi na te wyzwania, w ostatnich dekadach nastąpił dynamiczny rozwój technologii wspomagających chirurgię ortopedyczną, w tym nawigacji komputerowej (Computer-Assisted Surgery, CAS) oraz systemów robotycznych (Robotic-Assisted Surgery, RAS) [4]. Robotyka w chirurgii kolana ma na celu zwiększenie precyzji i dokładności wyników operacyjnych, zapewnienie powtarzalności procedur, zmniejszenie zmienności technicznej, zminimalizowanie dyskomfortu pacjenta oraz przyspieszenie powrotu do sprawności. Systemy robotyczne pomagają chirurgom w płynnym przejściu od planowania przedoperacyjnego do etapów śródoperacyjnych, co bez wątpienia zwiększa precyzję zabiegu [3].

Współczesne systemy obotyczne oferują możliwość tworzenia spersonalizowanych planów operacyjnych opartych na unikalnej anatomii pacjenta, co pozwala na optymalny dobór implantu i jego pozycjonowanie. Wyróżnia się trzy główne kategorie systemów robotycznych: autonomiczne, półautonomiczne oraz teleoperacyjne [3]. W chirurgii stawu kolanowego dominującą rolę odgrywają systemy półautonomiczne, które wymagają fizycznej manipulacji ze strony użytkownika (chirurga) w celu przeprowadzenia zabiegu, zapewniając jednocześnie informację zwrotną (haptyczną, wizualną lub dźwiękową) i zabezpieczenia przed błędem [3, 4].

Niniejsza monografia ma na celu szczegółowe omówienie i porównanie trzech wiodących systemów obotycznych wykorzystywanych w endoprotezoplastyce stawu kolanowego: MAKO, ROSA oraz NAVIO/CORI. Analiza obejmie ich historię, specyfikację techniczną, procedury operacyjne oraz dostępne dowody kliniczne dotyczące ich skuteczności i bezpieczeństwa.

2. Historia robotyzacji w ortopedii

Historia robotyki medycznej jest nierozerwalnie związana z postępem w dziedzinie robotyki przemysłowej. Za fundament współczesnego przemysłu robotycznego uważa się wynalezienie Unimate, pierwszego cyfrowo sterowanego i programowalnego robota [3]. W miarę rozwoju technologii, jej zastosowania wykroczyły poza tradycyjne domeny przemysłowe, obejmując szersze pole chirurgii.

Początki robotyki chirurgicznej datuje się na rok 1985, kiedy to wprowadzono system Puma 560. Był to przełomowy moment w historii, umożliwiający wykonywanie biopsji neurochirurgicznych pod kontrolą tomografii komputerowej (CT). To nowatorskie zastosowanie wprowadziło nowe koncepcje i metodologie do dziedziny chirurgii. W latach 90. XX wieku pojawiły się kolejne systemy, takie jak

Minerva (neurochirurgia) oraz dwa znaczące osiągnięcia w dziedzinie telesurgii: system ZEUS (Computer Motion, Inc.) oraz system da Vinci (Intuitive Surgical) [3]. Ten ostatni, zatwierdzony przez FDA w 2000 roku do ogólnej chirurgii laparoskopowej, zrewolucjonizował współczesną opiekę zdrowotną, choć jego zastosowanie w ortopedii jest ograniczone głównie do procedur na tkankach miękkich lub kręgosłupie, ze względu na specyfikę pracy z twardą tkanką kostną [3, 4]. Ortopedia była jedną z pierwszych specjalności chirurgicznych, która wdrożyła roboty do praktyki klinicznej. Pierwszym systemem dedykowanym ortopedii był ROBODOC (Integrated Surgical Systems, USA), który pojawił się w 1988 roku, a w 1992 roku został formalnie wprowadzony do opieki nad pacjentami [3]. ROBODOC był systemem w pełni autonomicznym (aktywnym), zaprojektowanym pierwotnie do całkowitej endoprotezoplastyki stawu biodrowego (THA). System ten składał się ze stacji roboczej ORTHODOC do planowania przedoperacyjnego opartego na tomografii komputerowej oraz ramienia robotycznego wykonującego frezowanie kości. Mimo że ROBODOC działał autonomicznie, chirurg musiał nadzorować procedurę i w razie potrzeby aktywować przycisk awaryjnego zatrzymania [3, 4].

Kolejnym wczesnym systemem był CASPAR (Computer-Assisted Surgical Planning and Robotic), opracowany przez OrthoMaquet/URS. Podobnie jak ROBODOC, był to autonomiczny system 6-stopniowy, wykorzystujący obrazy CT do planowania. Chociaż niektóre badania wskazywały na poprawę jakości przygotowania kości, CASPAR wiązał się z wydłużonym czasem operacji, większym krwawieniem oraz wyższym odsetkiem powikłań i rewizji, co doprowadziło do wycofania go ze współczesnej praktyki medycznej [3]. W odpowiedzi na ograniczenia systemów w pełni autonomicznych (kwestie bezpieczeństwa, brak elastyczności), nastąpił rozwój systemów półautonomicznych (haptycznych) i pasywnych. Przykładem wczesnego systemu półautonomicznego był ACROBOT (Active Constraint Robot), zaprojektowany do małoinwazyjnej jednoprzedziałowej endoprotezoplastyki kolana (UKA). ACROBOT wykorzystywał koncepcję „aktywnych ograniczeń" (active constraints), pozwalając chirurgowi na manipulację narzędziem, ale ograniczając ruchy do zdefiniowanego wcześniej obszaru bezpiecznego cięcia [3, 4].

Współczesna era robotyki ortopedycznej charakteryzuje się dominacją systemów półaktywnych, które łączą precyzję robota z decyzyjnością i kontrolą chirurga. Do najważniejszych kamieni milowych należy wprowadzenie systemów takich jak MAKO (Stryker), NAVIO (Smith & Nephew) oraz ROSA (Zimmer Biomet) [4].

System MAKO, początkowo wprowadzony do zabiegów UKA, a następnie rozszerzony o THA i TKA, zyskał popularność dzięki wykorzystaniu technologii haptycznej i planowania opartego na TK [3, 4]. Z kolei NAVIO (i jego następca

CORI) zrewolucjonizował rynek, oferując podejście bezobrazowe (imageless), eliminujące konieczność wykonywania przedoperacyjnej tomografii komputerowej na rzecz śródoperacyjnego mapowania powierzchni stawowych [4, 5]. Najnowszym graczem na rynku jest system ROSA Knee, zatwierdzony przez FDA w 2019 roku, który wprowadził innowacyjne podejście oparte na analizie zdjęć rentgenowskich (X-Atlas) oraz ramię robotyczne pozycjonujące bloki cięcia, zamiast bezpośredniego frezowania kości [3, 4].

Obecnie robotyzacja w chirurgii kolana obejmuje trzy główne typy zabiegów: całkowitą endoprotezoplastykę kolana (TKA), jednoprzedziałową endoprotezoplastykę kolana (UKA) oraz endoprotezoplastykę stawu pkowo-udowego (PFA). Ewolucja ta zmierza w kierunku miniaturyzacji urządzeń, zwiększenia ich autonomii przy zachowaniu bezpieczeństwa oraz integracji z technologiami sztucznej inteligencji (AI) i rzeczywistości rozszerzonej [3].

3. System ROSA (Robotic Surgical Assistant)

3.1. Charakterystyka ogólna i zasada działania

System ROSA Knee (Robotic Surgical Assistant), opracowany przez firmę Zimmer Biomet, jest półautonomicznym systemem robotycznym, który uzyskał aprobatę FDA do użytku w całkowitej endoprotezoplastyce stawu kolanowego (TKA) w styczniu 2019 roku [3, 4]. System ten został zaprojektowany, aby wspierać chirurgów w precyzyjnym wykonywaniu resekcji kostnych oraz balansowaniu tkanek miękkich, przy jednoczesnym zachowaniu naturalnego przepływu pracy na bloku operacyjnym [6].

Unikalną cechą systemu ROSA, odróżniającą go od systemów takich jak MAKO czy NAVIO, jest mechanizm działania ramienia robotycznego. ROSA nie wykonuje cięć kostnych samodzielnie ani nie używa frezu (burr) [4]. Zamiast tego, ramię robotyczne precyzyjnie pozycjonuje i utrzymuje prowadnicę (blok) cięcia w zaplanowanym miejscu, podczas gdy chirurg wykonuje cięcie za pomocą standardowej piły oscylacyjnej, prowadzonej manualnie przez szczeliny w bloku [4, 3]. Takie podejście pozwala chirurgowi zachować dotykową kontrolę nad narzędziem tnącym, jednocześnie korzystając z precyzji pozycjonowania robota.

System ROSA składa się z dwóch głównych jednostek umieszczonych na wózkach: jednostki z ramieniem robotycznym oraz jednostki optycznej z kamerą i ekranem dotykowym. System wykorzystuje technologię śledzenia optycznego (trackery) przymocowane do kości udowej i piszczelowej pacjenta, co pozwala na

monitorowanie ruchu kości w czasie rzeczywistym i dostosowywanie pozycji ramienia robota w przypadku poruszenia się pacjenta [4].

3.2. Planowanie przedoperacyjne i obrazowanie

ROSA Knee oferuje elastyczność w zakresie obrazowania, umożliwiając dwa tryby pracy: oparty na obrazowaniu (image-based) oraz bezobrazowy (imageless) [6, 4].

W trybie opartym na obrazowaniu, system wykorzystuje standardowe dwuwymiarowe (2D) zdjęcia rentgenowskie kończyny dolnej. Za pomocą autorskiego oprogramowania X-Atlas™, system przekształca te obrazy 2D w trójwymiarowy (3D) model kości pacjenta. Pozwala to na stworzenie szczegółowego planu przedoperacyjnego bez konieczności wykonywania tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI), co redukuje ekspozycję pacjenta na promieniowanie oraz obniża koszty procedury. Badania wykazały wysoką precyzję tej technologii – przewidywanie rozmiaru implantu na podstawie modeli z X-Atlas jest trafne w 93,1% przypadków [4]. Istnieje również możliwość planowania na podstawie badania MRI, choć jest to rzadziej stosowane w standardowej procedurze TKA.

3.3. Przebieg zabiegu i wspomaganie intraoperacyjne

Procedura z użyciem systemu ROSA rozpoczyna się od standardowego dostępu chirurgicznego i umieszczenia trackerów optycznych na kości udowej i piszczelowej. Następnie chirurg dokonuje rejestracji punktów anatomicznych (landmarking). W przypadku kości udowej obejmuje to m.in. środek głowy kości udowej (wyznaczany poprzez ruchy okrężne kończyną), kanał udowy, kłykcie tylne oraz nadkłykcie. Dla piszczeli rejestruje się m.in. środek stawu skokowego, guzowatość piszczeli oraz środek plateau piszczeli [4].

Kluczowym elementem procedury jest dynamiczna ocena kolana. Chirurg wykonuje serię ruchów w pełnym zakresie zgięcia i wyprostu, przykładając siły kośląwiące i szpotawiące. System ROSA kwantyfikuje i wyświetla w czasie rzeczywistym parametry takie jak zakres ruchu (ROM), oś kończyny oraz laksację (wiotkość) więzadeł [4]. Pozwala to na obiektywną ocenę stanu tkanek miękkich przed wykonaniem jakichkolwiek cięć kostnych.

Na podstawie zebranych danych system generuje wirtualny model 3D (lub aktualizuje model z planowania przedoperacyjnego) i pozwala chirurgowi

na modyfikację planu w zakresie resekcji kostnych, rotacji komponentów oraz balansu więzadłowego. ROSA umożliwia wybór różnych strategii osiowania, w tym:

1. **Mechanical Alignment (MA):** Tradycyjne dążenie do neutralnej osi mechanicznej [7].

2. **Kinematic Alignment (KA) / Restricted Kinematic Alignment (rKA):** Odtworzenie naturalnej, przedchorobowej anatomii pacjenta i osiowości stawu [7].

3. **Inverse Kinematic Alignment (iKA):** Nowoczesna strategia, w której dąży się do odtworzenia natywnej linii stawu poprzez resurfacing (wymianę powierzchni) piszczeli z zachowaniem jej naturalnego nachylenia, a balansowanie szczelin wyprostnych i zgięciowych odbywa się poprzez dostosowanie resekcji udowych [7, 1].

Badania nad protokołem iKA z użyciem systemu ROSA wskazują na możliwość precyzyjnego zdefiniowania „sweet spot" (celu osiowania) na podstawie śródoperacyjnej oceny otwarcia szczelin stawowych pod wpływem stresu, co pozwala na minimalizację konieczności uwalniania tkanek miękkich [1].

Podczas etapu resekcji (bone preparation), ramię robota automatycznie ustawia się w zaplanowanej płaszczyźnie cięcia. Chirurg wsuwa piłę w szczelinę bloku cięcia i wykonuje resekcję. System monitoruje pozycję kości – jeśli pacjent poruszy się, robot natychmiast koryguje pozycję prowadnicy, aby zapewnić dokładność cięcia [6].

3.4. Wyniki kliniczne i dowody naukowe

Mimo że system ROSA jest stosunkowo nowy na rynku, dostępne są już badania oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Precyzja i osiowanie: Badania kadawerowe oraz kliniczne potwierdzają wysoką precyzję systemu ROSA. Parratte i wsp. wykazali w badaniu na zwłokach, że średnie różnice między zaplanowanymi a zmierzonymi kątami resekcji były bliskie 0° (odchylenie standardowe < 1°) [4]. Badanie retrospektywne porównujące 182 zabiegi TKA wspomagane robotem ROSA (raTKA) z 144 zabiegami manualnymi (mTKA) wykazało, że system ROSA zapewnia lepszą precyzję w przywracaniu wysokości linii stawu (Joint Line Height) oraz tylnego offsetu kłykci (Posterior Condylar Offset - PCO) [8]. Różnica w wysokości linii stawu w grupie robotycznej wynosiła średnio -0,0001 mm w porównaniu do -0,951 mm w grupie manualnej (p=0,027) [8]. Jest to istotne, ponieważ prawidłowe odtworzenie linii stawu i offsetu wpływa na stabilność kolana i zakres ruchu.

Krzywa uczenia się (Learning Curve): Wprowadzenie nowej technologii często wiąże się z początkowym wydłużeniem czasu operacji. Badania wskazują jednak, że krzywa uczenia się dla systemu ROSA jest krótka. Bolam i wsp. w prospektywnym

badaniu kohortowym wykazali, że punkt zwrotny (inflexion point), po którym czas operacji stabilizuje się, następuje średnio po 8,7 przypadkach (zakres 5–15 w zależności od chirurga) [9]. Co istotne, nie zaobserwowano różnic w czasie operacji między fazą uczenia się a fazą biegłości, a czasy zabiegów z użyciem robota nie różniły się istotnie od konwencjonalnych TKA. Inne badania potwierdzają, że osiągnięcie biegłości czasowej zajmuje od 6 do 11 przypadków [4].

Wdrażanie w mniejszych ośrodkach: Easwaran i wsp. opisali pomyślne wdrożenie systemu ROSA w szpitalu powiatowym (District General Hospital - DGH) w Wielkiej Brytanii, w regionie geograficznie izolowanym. Mimo wyzwań logistycznych, udało się przeprowadzić serię zabiegów po krótkim szkoleniu na modelach kości (saw bone training), co sugeruje, że technologia ta jest dostępna nie tylko dla wysokospecjalistycznych ośrodków akademickich, ale również dla mniejszych jednostek [10].

Wyniki funkcjonalne i powikłania: Wczesne wyniki wskazują na brak istotnych różnic w częstości powikłań pooperacyjnych (takich jak infekcje, złamania okołoprotezowe czy zakrzepica) między grupą operowaną systemem ROSA a metodą konwencjonalną [9, 4]. Badania porównujące precyzję osiowania wskazują na mniejszą liczbę przypadków odstających od planu (outliers) w grupie robotycznej (5,2% vs 24,1% dla osiowania ±3°) [4]. Choć brakuje jeszcze długoterminowych badań porównawczych z innymi systemami robotycznymi, wstępne dane sugerują, że ROSA oferuje porównywalną lub wyższą precyzję niż techniki manualne i nawigacja komputerowa [8].

4. System NAVIO i CORI

4.1. Charakterystyka ogólna i ewolucja systemu

System NAVIO (Smith & Nephew, Andover, TX, USA) reprezentuje odmienne podejście do robotyzacji w ortopedii w porównaniu do systemów opartych na dużych ramionach robotycznych (jak MAKO czy ROSA). Jest to system półautonomiczny, bezobrazowy (imageless) oraz działający w oparciu o otwartą platformę (open-platform), co odróżnia go od systemów zamkniętych wymagających konkretnych implantów, choć najczęściej stosowany jest z implantami producenta [1,2]. Głównym elementem systemu jest ręczne narzędzie robotyczne (handheld robotic sculpting tool) kontrolowane bezpośrednio przez chirurga, które służy do precyzyjnego frezowania kości [3,4].

Pierwotnie system ten został wprowadzony do zabiegów jednoprzedziałowej endoprotezoplastyki kolana (UKA), gdzie zyskał uznanie dzięki możliwości precyzyjnego planowania i realizacji resekcji w ograniczonej przestrzeni stawu [5]. Z czasem jego zastosowanie rozszerzono o całkowitą endoprotezoplastykę kolana (TKA) oraz endoprotezoplastykę stawu rzepkowo-udowego (PFA) [5,6].

Ewolucją systemu NAVIO jest wprowadzony w 2020 roku system CORI (Core of Real Intelligence). CORI stanowi technologiczną kontynuację, oferując bardziej kompaktową budowę, szybsze kamery śledzące oraz ulepszone algorytmy, co przekłada się na szybszą resekcję i płynniejszy przebieg operacji [7,8].

4.2. Zasada działania i kontrola robotyczna

Unikalną cechą systemów z rodziny NAVIO/CORI jest brak konieczności wykonywania przedoperacyjnej tomografii komputerowej (CT). Zamiast tego system polega na śródoperacyjnym mapowaniu powierzchni stawowych i rejestracji punktów anatomicznych w celu stworzenia wirtualnego modelu 3D kolana pacjenta w czasie rzeczywistym [2,6]. Pozwala to na uniknięcie ekspozycji pacjenta na promieniowanie oraz redukcję kosztów i logistyki związanej z przedoperacyjnym obrazowaniem [9].

Narzędzie robotyczne (frez) trzymane przez chirurga jest śledzone przez system optyczny. System działa na zasadzie „aktywnej kontroli" w oparciu o dwa tryby:

1. **Kontrola ekspozycji (Exposure control):** System dynamicznie wysuwa i chowa osłonę frezu. Gdy narzędzie znajduje się nad obszarem kości przeznaczonym do usunięcia, osłona chowa się, odsłaniając frez. Gdy chirurg zbliża się do granicy zaplanowanej resekcji lub struktur chronionych (jak więzadła), osłona wysuwa się, fizycznie uniemożliwiając usunięcie tkanki [10,2].

2. **Kontrola prędkości (Speed control):** System reguluje prędkość obrotową frezu w zależności od pozycji względem planu, zatrzymując go całkowicie w przypadku wykrycia ryzyka naruszenia strefy bezpiecznej [2,6].

Takie rozwiązanie pozwala chirurgowi na swobodne „rzeźbienie" (sculpting) powierzchni stawowej, przy jednoczesnym zachowaniu mikromilimetrowej precyzji wyznaczonej przez cyfrowy plan operacji.

4.3. Procedura operacyjna: Jednoprzedziałowa endoprotezoplastyka (UKA)

W zabiegach UKA procedura rozpoczyna się od umieszczenia trackerów optycznych na kości udowej i piszczelowej oraz rejestracji punktów anatomicznych (m.in. środek stawu biodrowego, kostki, punkty na kłykciach) [9,10]

Kluczowym etapem jest bezobrazowe mapowanie powierzchni (surface mapping). Chirurg przesuwa specjalną sondą po powierzchni chrząstki i kości, tworząc cyfrowy model 3D. Następnie przeprowadza się ocenę kinematyki stawu, rejestrując zakres ruchu oraz luzy więzadłowe w wyproście i zgięciu przy zastosowaniu stresu koślawiącego lub szpotawiącego. Pozwala to na zaplanowanie pozycji implantu tak, aby uzyskać optymalny balans więzadłowy i odtworzyć naturalną linię stawu. Po zatwierdzeniu planu chirurg usuwa kość warstwami, obserwując na ekranie postęp prac – obszary do usunięcia zaznaczone są kolorami, które znikają w miarę frezowania [9].

4.4. Procedura operacyjna: Całkowita endoprotezoplastyka (TKA)

W przypadku TKA procedura jest bardziej złożona. Rejestracja obejmuje dodatkowe punkty, takie jak oś przeznadkłykciowa czy oś tylna kłykci. System umożliwia ocenę balansu więzadłowego w pełnym zakresie ruchu przed wykonaniem cięć, co pozwala na przewidywanie szczelin (gaps) i dostosowanie pozycji implantu w celu uniknięcia konieczności rozległych uwolnień tkanek miękkich [11].

Dla TKA system oferuje dwa tryby pracy przy resekcji kości:

1. **Tryb „All-burr”:** Cała powierzchnia resekcji jest opracowywana wyłącznie za pomocą ręcznego frezu robotycznego.

2. **Tryb hybrydowy (Cut guides):** Frez robotyczny wykorzystywany jest do precyzyjnego wywiercenia otworów stabilizujących dla standardowych bloków cięcia lub do opracowania powierzchni pod te bloki. Następnie główne cięcia wykonuje się standardową piłą oscylacyjną [11,12].

4.5. Wyniki kliniczne i dowody naukowe

Dokładność i precyzja: Badania potwierdzają wysoką dokładność systemu NAVIO w odwzorowaniu planu operacyjnego. W badaniu kadawerowym Casper i wsp. wykazali, że średni błąd resekcji dla TKA wynosił poniżej 2.0° dla zgięcia udowego i poniżej 0.5° dla pozostałych parametrów (varus/valgus, rotacja) [13]. Metaanaliza przeprowadzona przez Sun i wsp. (2025), obejmująca 2483 zabiegi TKA (NAVIO vs konwencjonalne), wykazała, że grupa NAVIO charakteryzowała się statystycznie istotnie mniejszą liczbą przypadków odstających od planu (outliers) w zakresie osi mechanicznej kończyny (HKA), kąta przyłożenia komponentu udowego i piszczelowego oraz nachylenia piszczeli [14, 15]. W przypadku UKA, Batailler i wsp. wykazali, że odsetek „outliers” (odchylenie osi > 2°) był znacząco niższy w grupie

robotycznej (16-26%) w porównaniu do grupy konwencjonalnej (32-61%), co przekłada się na lepsze odtworzenie biomechaniki stawu [16]. Collins i wsp. w analizie 72 zabiegów TKA potwierdzili, że w 93,3% przypadków udało się uzyskać osiowanie w granicach 3° od celu [17].

Wyniki funkcjonalne i rehabilitacja: Badania wskazują, że precyzja systemu przekłada się na wyniki kliniczne. Scaturro i wsp. w badaniu obserwacyjnym wykazali, że pacjenci operowani z użyciem systemu NAVIO, poddani intensywnej rehabilitacji, osiągali lepszą kontrolę bólu oraz lepszy zakres zgięcia w pierwszym miesiącu po zabiegu w porównaniu do grupy kontrolnej [18]. Metaanaliza Sun i wsp. sugeruje jednak, że w krótkim i średnim okresie obserwacji wyniki w skalach KSS czy FJS-12 mogą być zbliżone do metod konwencjonalnych, choć zauważalna jest redukcja utraty krwi w grupie robotycznej,.

Przeżywalność implantów: Wczesne wyniki przeżywalności są obiecujące. Battenberg i wsp. zaraportowali 99,2% przeżywalność implantów UKA po średnio 2,3 roku obserwacji [5]. Batailler i wsp. odnotowali niższy odsetek rewizji w grupie robotycznej UKA (5%) w porównaniu do konwencjonalnej (9%), przy czym w grupie robotycznej nie odnotowano rewizji związanych z błędem pozycjonowania implantu [16].

Krzywa uczenia się i czas operacji: Wdrożenie systemu NAVIO wiąże się z krzywą uczenia się. Bell i wsp. określili, że osiągnięcie stałego czasu operacji (steady-state) wymaga przeprowadzenia około 29 zabiegów TKA [19]. Czas operacji w fazie początkowej wynosił średnio 41,8 minuty (dla etapów robotycznych), spadając do 31,1 minuty w późniejszej fazie. Mimo dłuższego czasu operacji w porównaniu do metod manualnych, badanie Collinsa nie wykazało istotnego efektu krzywej uczenia się w odniesieniu do precyzji osiowania – wysoka dokładność była uzyskiwana już od pierwszych przypadków [17].

4.6. System CORI – nowa generacja

System CORI, będący następcą NAVIO, wprowadza istotne usprawnienia. Jest to system w pełni mobilny, przenośny między salami operacyjnymi i szybszy w działaniu dzięki nowym kamerom i algorytmom redukującym opóźnienia [7]. Badania sugerują, że CORI, mimo iż nadal wymaga dłuższego czasu operacji niż metody manualne, jest szybszy od systemu NAVIO, zachowując przy tym wysoką precyzję implantacji [7, 8]. Jest to obecnie jeden z najmniejszych i najbardziej mobilnych systemów robotycznych dostępnych na rynku [7].

5. System MAKO (Mako SmartRobotics™)

5.1. Charakterystyka ogólna i technologia haptyczna

System MAKO (Stryker, Kalamazoo, MI, USA), wprowadzony na rynek w 2006 roku (pierwotnie przez MAKO Surgical Corp.), jest jednym z najbardziej zaawansowanych i najszerzej przebadanych systemów robotycznych w ortopedii. Jest to system półautonomiczny (semi-active), oparty na obrazowaniu tomografii komputerowej (CT-based) oraz działający jako platforma zamknięta (closed platform), co oznacza, że jest kompatybilny wyłącznie z konkretnymi implantami producenta (np. system Triathlon dla TKA) [1, 2]. System MAKO znajduje zastosowanie w całkowitej endoprotezoplastyce stawu kolanowego (TKA), jednoprzedziałowej endoprotezoplastyce (UKA) oraz całkowitej endoprotezoplastyce stawu biodrowego (THA) [3].

Najbardziej charakterystyczną cechą systemu MAKO, odróżniającą go od systemów takich jak NAVIO czy wczesne wersje ROSA, jest wykorzystanie zaawansowanej technologii haptycznej (AccuStop™) [3, 4]. Technologia ta tworzy „wirtualne ściany" lub granice (virtual fixtures), które fizycznie ograniczają ruchy operatora. Podczas gdy chirurg manualnie prowadzi ramię robota wyposażone w piłę lub frez, system zapewnia dotykowe (wibracje, opór), wizualne i dźwiękowe sprzężenie zwrotne. Jeśli narzędzie zbliża się do granicy zaplanowanej resekcji, ramię robota stawia opór, a w przypadku próby przekroczenia strefy bezpiecznej – urządzenie automatycznie się wyłącza [3, 5]. Mechanizm ten ma na celu ochronę kluczowych struktur anatomicznych, takich jak więzadło poboczne piszczelowe (MCL), więzadło krzyżowe tylne (PCL) oraz pęczki naczyniowo-nerwowe, minimalizując ryzyko jatrogennych uszkodzeń tkanek miękkich [2, 6].

5.2. Rola tomografii komputerowej i planowanie przedoperacyjne

Fundamentem działania systemu MAKO jest precyzyjne planowanie oparte na trójwymiarowym modelu anatomii pacjenta. Procedura wymaga wykonania przedoperacyjnej tomografii komputerowej (CT). Uzyskane obrazy są segmentowane i przetwarzane w celu wygenerowania wirtualnego modelu 3D stawu kolanowego [7, 8, 5].

Model ten pozwala chirurgowi na wirtualne pozycjonowanie, wymiarowanie i dopasowanie implantów jeszcze przed wykonaniem nacięcia skóry. Chirurg może ocenić anatomię kostną, obecność osteofitów oraz specyficzne deformacje, co

umożliwia stworzenie spersonalizowanego planu operacyjnego [2, 5]. W przeciwieństwie do systemów bezobrazowych (imageless), które polegają wyłącznie na śródoperacyjnym mapowaniu, podejście oparte na CT pozwala na wcześniejszą identyfikację potencjalnych trudności anatomicznych, choć wiąże się z dodatkową ekspozycją pacjenta na promieniowanie jonizujące oraz kosztami badania [9].

5.3. Procedura operacyjna i modyfikacje śródoperacyjne

Procedura TKA z użyciem systemu MAKO przebiega w kilku kluczowych etapach:

1. **Rejestracja (Bone Registration):** Po wykonaniu standardowego dostępu operacyjnego, chirurg mocuje do kości udowej i piszczelowej anteny (trackery) śledzone przez system optyczny. Następnie dokonuje się rejestracji punktów anatomicznych (landmarking) oraz weryfikacji powierzchni kostnej (bone checkpoints) za pomocą specjalnej sondy. Dane te są nakładane na przedoperacyjny model CT (image-to-patient registration), co pozwala systemowi na precyzyjną lokalizację kolana w przestrzeni operacyjnej [10].

2. **Ocena tkanek miękkich (Intra-operative Planning/Balancing):** Przed wykonaniem cięć kostnych system umożliwia dynamiczną ocenę napięcia więzadłowego. Chirurg przeprowadza kolano przez zakres ruchu, a system rejestruje luki (gaps) w wyproście i zgięciu. Na tej podstawie chirurg może wirtualnie zmodyfikować pozycję implantu na ekranie (np. zmieniając rotację, varus/valgus, slope), aby uzyskać optymalny balans tkanek miękkich bez konieczności ich fizycznego uwalniania [10, 11, 12].

3. **Resekcja kości (Bone Preparation):** Po zatwierdzeniu planu, ramię robota zostaje uzbrojone w piłę. Chirurg prowadzi ramię, wykonując cięcia kostne. System aktywnie koryguje płaszczyznę cięcia i ogranicza jego głębokość zgodnie z planem (technologia haptyczna). Na ekranie wizualizowany jest postęp resekcji – obszary do usunięcia zaznaczone są kolorem zielonym, który znika w miarę postępu prac. Próba wykroczenia poza plan powoduje zmianę koloru na czerwony, wibrację urządzenia i zatrzymanie ostrza [10].

Dla zabiegów UKA procedura jest zbliżona, z tą różnicą, że zamiast piły używa się frezu (burr) do opracowania łoża implantu, a kluczowym elementem jest dynamiczna ocena napięcia więzadeł pod wpływem stresu koślawiącego lub szpotawiącego [13].

5.4. Wyniki kliniczne i dowody naukowe

System MAKO posiada bogatą literaturę potwierdzającą jego skuteczność kliniczną.

Precyzja implantacji i ochrona tkanek: Liczne badania potwierdzają wyższą precyzję systemu MAKO w porównaniu do metod konwencjonalnych. Badania kadawerowe wykazały, że system pozwala na wykonanie resekcji z dokładnością do 0,1 mm dla szczeliny wyprostnej i poniżej 1° dla rotacji komponentów [14]. Zhang i wsp. w metaanalizie wykazali, że MAKO-TKA zapewnia dokładniejsze osiowanie kończyny (HKA) oraz precyzyjniejsze pozycjonowanie komponentu udowego i piszczelowego w płaszczyźnie czołowej w porównaniu do technik manualnych [15]. Ponadto, zastosowanie barier haptycznych istotnie redukuje uszkodzenia tkanek miękkich [14].

Wyniki funkcjonalne i redukcja bólu: Badania kliniczne wskazują na korzyści w zakresie wczesnej rehabilitacji i kontroli bólu. Kayani i wsp. w prospektywnym badaniu wykazali, że pacjenci operowani systemem MAKO mieli mniejsze dolegliwości bólowe, zużywali mniej leków przeciwbólowych, mieli mniejszą utratę krwi oraz krótszy czas hospitalizacji (średnio o 26%) w porównaniu do grupy operowanej metodą konwencjonalną [16, 14]. Bhimani i wsp. potwierdzili te doniesienia, odnotowując, że pacjenci z grupy robotycznej rzadziej wymagali opioidów w 6. tygodniu po zabiegu [17]. Długoterminowe badanie Marchand i wsp. wykazało, że pacjenci po MAKO-TKA osiągali lepsze wyniki w skali WOMAC (ból, sztywność, funkcja fizyczna) oraz wyższą satysfakcję z zabiegu po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach obserwacji w porównaniu do grupy manualnej [18, 19, 20]. Co istotne, 83% pacjentów operowanych robotem określało swoje kolano jako „naturalne" lub z minimalnymi ograniczeniami [20].

Powikłania i przeżywalność: System MAKO wiąże się z niskim odsetkiem powikłań. Ma i wsp. w badaniu porównawczym nie odnotowali żadnych powikłań w grupie MAKO, podczas gdy w grupie konwencjonalnej wystąpiły przypadki sztywności kolana [21]. Analiza rejestru australijskiego (AOANJRR) wykazała, że skumulowany odsetek rewizji po 6 latach dla TKA wspomaganych robotem wynosił 2,4% w porównaniu do 3,1% dla metod tradycyjnych [22]. W przypadku UKA, system MAKO wykazał przeżywalność na poziomie 98,8% po 2,5 roku oraz 97% po 5,5 roku, co przewyższa wyniki dla technik manualnych raportowane w rejestrach [23].

5.5. Krzywa uczenia się i czas operacji

Podobnie jak w przypadku innych systemów robotycznych, wdrożenie systemu MAKO wiąże się z krzywą uczenia się, dotyczącą głównie czasu trwania zabiegu. Przegląd literatury przeprowadzony przez Pujol i wsp. wskazuje, że osiągnięcie biegłości (proficiency phase) zajmuje średnio 16 przypadków, a zrównanie czasu operacji z metodą manualną następuje średnio po 32 przypadkach [24]. Inne badania sugerują, że czas ten może być krótszy i wynosić około 12–20 przypadków [25, 26, 27]. Istotne jest jednak to, że w przeciwieństwie do czasu operacji, precyzja osiowania i pozycjonowania implantu jest wysoka już od pierwszych zabiegów i nie podlega efektowi krzywej uczenia się, co świadczy o bezpieczeństwie technologii dla pacjenta nawet w fazie wdrażania [24, 28]. Choć zabiegi robotyczne mogą trwać nieco dłużej (np. o 10–15 minut) w początkowej fazie, badania wskazują, że ten dodatkowy czas jest rekompensowany krótszym pobytem pacjenta w szpitalu i mniejszą liczbą wizyt kontrolnych [16, 28].

6. Podsumowanie

Robotyzacja chirurgii stawu kolanowego przestała być futurystyczną wizją, stając się integralną częścią współczesnej ortopedii. Przegląd systemów MAKO, ROSA i NAVIO/CORI ukazuje, że mimo różnic technologicznych, wszystkie one dążą do tego samego celu: poprawy wyników leczenia poprzez eliminację błędów ludzkich i personalizację zabiegu.

System MAKO (Stryker), jako pionier z najdłuższym stażem klinicznym i najbogatszą literaturą, wyznacza standardy w zakresie technologii haptycznej i planowania opartego na tomografii komputerowej. Jest to system „zamknięty", oferujący najwyższą ochronę tkanek dzięki wirtualnym barierom, co czyni go szczególnie atrakcyjnym dla ośrodków stawiających na maksymalną przewidywalność, mimo konieczności wykonywania przedoperacyjnych badań TK.

System NAVIO i jego następca CORI (Smith & Nephew) oferują unikalne podejście bezobrazowe, eliminując promieniowanie TK i redukując koszty logistyczne. Ręczne narzędzie frezujące (handheld robotics) daje chirurgowi dużą swobodę, a jednocześnie zapewnia precyzję dzięki aktywnej kontroli prędkości i ekspozycji wiertła. Jest to rozwiązanie idealne dla mniejszych ośrodków lub chirurgów cenących mobilność i brak konieczności polegania na zewnętrznych badaniach obrazowych, choć wymaga nieco dłuższej krzywej uczenia się związanej z techniką „rzeźbienia" kości.

System ROSA (Zimmer Biomet) stanowi rozwiązanie hybrydowe, łączące zalety nawigacji i robotyki. Wykorzystanie standardowych zdjęć RTG do planowania 3D (X-Atlas) oraz ramienia robotycznego, które pozycjonuje bloki cięcia dla standardowej piły, sprawia, że system ten jest intuicyjny dla chirurgów przyzwyczajonych do metod konwencjonalnych. ROSA wyróżnia się krótką krzywą uczenia się i elastycznością w wyborze filozofii osiowania (w tym kinematycznego), co czyni go wszechstronnym narzędziem w rękach doświadczonego operatora.

Przyszłość robotyzacji w endoprotezoplastyce kolana zmierza w kierunku dalszej miniaturyzacji urządzeń, integracji z algorytmami sztucznej inteligencji (AI) oraz jeszcze większej personalizacji zabiegów. Roboty przestają być tylko narzędziami wykonawczymi, a stają się inteligentnymi asystentami analizującymi dane śródoperacyjne w celu optymalizacji balansu stawu i kinematyki.

Referencje

[1] Easwaran A, Jones R, Easwaran P, Kincaid R. Implementation of the ROSA Robot in a DGH. *BJS*. 2022;109(Suppl 1):znac039.180. doi:10.1093/bjs/znac039.180

[2] Chandanani V, Sahoo A, Salman M, Shienh P, Tiku A. The Use of MAKO CT-Based Robotic-Assisted System for Total Knee Arthroplasty Compared to Conventional Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *BJS*. 2025;112(Suppl 10):znaf128.029. doi:10.1093/bjs/znaf128.029

[3] Battenberg AK, Netravali NA, Lonner JH. A novel handheld robotic-assisted system for unicompartmental knee arthroplasty: surgical technique and early survivorship. *J Robot Surg*. 2020;14(1):55-60. doi:10.1007/s11701-018-00907-w

[4] Casper M, Mitra R, Khare R, et al. Accuracy assessment of a novel image-free handheld robot for Total Knee Arthroplasty in a cadaveric study. *Comput Assist Surg (Abingdon)*. 2018;23(1):14-20. doi:10.1080/24699322.2018.1519038

[5] Ma N, Sun P, Xin P, Zhong S, Xie J, Xiao L. Comparison of the efficacy and safety of MAKO robot-assisted total knee arthroplasty versus conventional manual total knee arthroplasty in uncomplicated unilateral total knee arthroplasty a single-centre retrospective analysis. *Int Orthop*. 2024;48(9):2351-2358. doi:10.1007/s00264-024-06234-0

[6] Jeong BO, Kim TY, Baek JH, Jung H, Song SH. Following the correction of varus deformity of the knee through total knee arthroplasty, significant compensatory changes occur not only at the ankle and subtalar joint, but also at the foot. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(11):3230-3237. doi:10.1007/s00167-018-4840-7

[7] Fan X, Wang Y, Zhang S, et al. Orthopedic surgical robotic systems in knee arthroplasty: a comprehensive review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13:1523631. doi:10.3389/fbioe.2025.1523631

[8] Eijking HM, Dorling IM, van Haaren EH, et al. Image-based robotic (ROSA® knee system) total knee arthroplasty with inverse kinematic alignment compared to conventional total knee arthroplasty: Study protocol and the inverse kinematic alignment in 8-steps using the ROSA® Knee system for knee balancing technique explained. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):47. doi:10.1186/s13018-024-05427-y

[9] Sun C, Ma Q, Zhang X, Li H, Yang X, Cai X. Improved alignment accuracy but similar early clinical outcomes with NAVIO imageless robotic-assisted vs. conventional total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):619. doi:10.1186/s13018-025-06013-6

[10] Batailler C, White N, Ranaldi FM, Neyret P, Servien E, Lustig S. Improved implant position and lower revision rate with robotic-assisted unicompartmental knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(4):1232-1240. doi:10.1007/s00167-018-5081-5

[11] Collins K, Agius PA, Fraval A, Petterwood J. Initial Experience with the NAVIO Robotic-Assisted Total Knee Replacement-Coronal Alignment Accuracy and the Learning Curve. *J Knee Surg*. 2022;35(12):1295-1300. doi:10.1055/s-0040-1722693

[12] Bolam SM, Tay ML, Zaidi F, et al. Introduction of ROSA robotic-arm system for total knee arthroplasty is associated with a minimal learning curve for operative time. *J Exp Orthop*. 2022;9(1):86. doi:10.1186/s40634-022-00524-5

[13] Pujol O, Minguell J, Pijoan J, et al. Learning curve of robotic-assisted total knee arthroplasty: a literature review. *J Robot Surg*. 2025;19(1):411. doi:10.1007/s11701-025-02597-7

[14] Llombart-Blanco R, Mariscal G, Barrios C, Vera P, Llombart-Ais R. MAKO robot-assisted total hip arthroplasty: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):698. doi:10.1186/s13018-024-05199-5

[15] Marchand RC, Sodhi N, Anis HK, et al. One-Year Patient Outcomes for Robotic-Arm-Assisted versus Manual Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2019;32(11):1063-1068. doi:10.1055/s-0039-1683977

[16] Adams JE, Sems SA, Steinmann SP. Open Treatment of Olecranon Fractures with Plate Fixation. *JBJS Essent Surg Tech*. 2018;8(1):e1. doi:10.2106/JBJS.ST.15.00012

[17] Khlopas A, Sodhi N, Hozack WJ, et al. Patient-Reported Functional and Satisfaction Outcomes after Robotic-Arm-Assisted Total Knee Arthroplasty: Early Results of a Prospective Multicenter Investigation. *J Knee Surg*. 2020;33(7):685-690. doi:10.1055/s-0039-1684014

[18] Lustig S, Sappey-Marinier E, Fary C, Servien E, Parratte S, Batailler C. Personalized alignment in total knee arthroplasty: current concepts. *SICOT J*. 2021;7:19. doi:10.1051/sicotj/2021021

[19] Motesharei A, Batailler C, De Massari D, Vincent G, Chen AF, Lustig S. Predicting robotic-assisted total knee arthroplasty operating time: benefits of machine-learning and 3D patient-specific data. *Bone Jt Open*. 2022;3(5):383-389. doi:10.1302/2633-1462.35.BJO-2022-0014.R1

[20] Zimmer Biomet. ROSA® Knee System. Zimmer Biomet Website. Dostępne na: https://www.zimmerbiomet.com.

[21] Scaturro D, Vitagliani F, Caracappa D, et al. Rehabilitation approach in robot assisted total knee arthroplasty: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):140. doi:10.1186/s12891-023-06230-2

[22] Khlopas A, Sodhi N, Sultan AA, Chughtai M, Molloy RM, Mont MA. Robotic Arm-Assisted Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(7):2002-2006. doi:10.1016/j.arth.2018.01.060

[23] Cantivalli A, Cottino U, Bonasia DE, Rosso F, Rossi R. Robotic Systems in Knee Surgery: Current Concepts and Future Perspectives. *Prosthesis*. 2023;5(4):1257-1274. doi:10.3390/prosthesis5040086

[24] Roche M. The MAKO robotic-arm knee arthroplasty system. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141(12):2043-2047. doi:10.1007/s00402-021-04208-0

[25] Gamie Z, Paparoidamis G, Milonakis N, Kenanidis E, Tsiridis E. The ROSA knee robotic system demonstrates superior precision in restoring joint line height and posterior condylar offset compared to conventional manual TKA: a retrospective case-control study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024;34(5):2449-2455. doi:10.1007/s00590-024-03942-6

[26] St Mart JP, Goh EL. The current state of robotics in total knee arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2021;6(4):270-279. doi:10.1302/2058-5241.6.200052

[27] Bell C, Grau L, Orozco F, et al. The successful implementation of the Navio robotic technology required 29 cases. *J Robot Surg*. 2022;16(3):495-499. doi:10.1007/s11701-021-01254-z

[28] Jaramaz B, Nikou C, Casper M, Grosse S, Mitra R. Accuracy validation of semi-active robotic application for patellofemoral arthroplasty. *Blue Belt Technologies, Inc.* CAOS International 2015 Paper (34). Dostępne na: https://www.caos-international.org/2015/papers/CAOS%202015%20-%20Paper%20%20%2834%29.pdf

INNOWACJE W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWU KOLANOWEGO

Adam Muszalski[1], Patryk Ostrowski[1], Martyna Dyla[1], Kamila Kotarska[2]

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

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

Abstrakt: Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego charakteryzuje się postępującą utratą chrząstki stawowej, zapaleniem błony maziowej, tworzeniem się osteofitów, podchrzęstnym stwardnieniem kości oraz postępem procesów zapalnych i włóknieniowych, które prowadzą do zwyrodnienia samego stawu. Choroba ta związana z ograniczeniem funkcjonalnym stawu i bólem negatywnie wpływa na więzi społeczne i dobrostan psychiczny obniżając jakość życia pacjentów. W dobie progresywnego starzenia się populacji gonartoza stanowi istotne obciążenie kliniczne i społeczne, determinując poszukiwanie efektywnych strategii terapeutycznych. W niniejszym opracowaniu scharakteryzowano innowacyjne oraz powszechnie stosowane metody terapeutyczne (mezenchymalne komórki macierzyste – MSC, osocze bogatopłytkowe – PRP, kwas hialuronowy – HA oraz ćwiczenia fizyczne) ukierunkowane na poprawę jakości życia pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.

Słowa kluczowe: ćwiczenia fizyczne, gonartoza, HA, MSC, PRP

Abstract: Knee osteoarthritis is characterized by progressive loss of articular cartilage, synovial inflammation, osteophyte formation, subchondral bone sclerosis, and the progression of inflammatory and fibrotic processes leading to joint degeneration. The disease, associated with functional limitations and pain, negatively affects social relationships and mental well-being, thereby reducing patients' quality of life. In an era of progressive population aging, gonarthrosis constitutes a significant clinical and social burden, driving the search for effective therapeutic strategies. This paper presents both innovative and commonly used therapeutic approaches (mesenchymal stem cells – MSCs, platelet-rich plasma – PRP, hyaluronic acid – HA, and physical exercise) aimed at improving the quality of life of patients with knee osteoarthritis.

Keywords: physical exercise, gonarthrosis, HA, MSC, PRP

1. WSTĘP

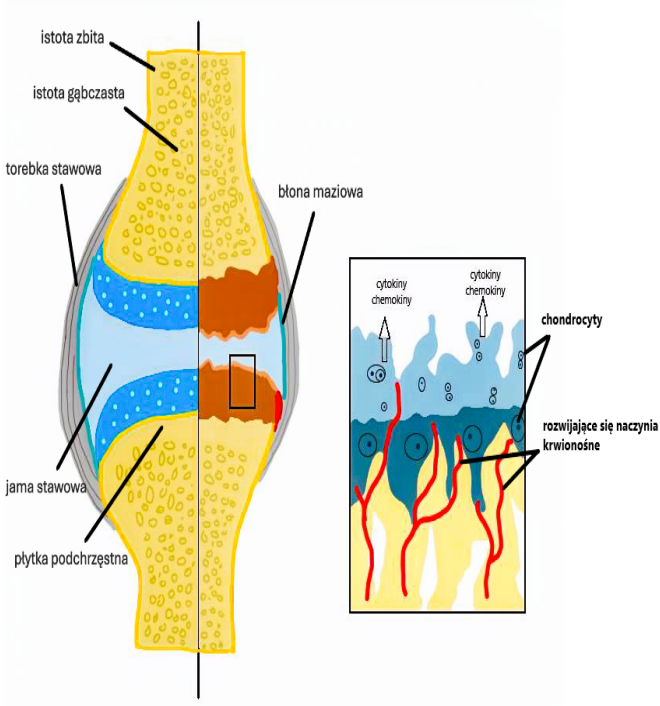
Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego (gonartroza) jest jedną z najczęstszych postaci choroby zwyrodnieniowej stawów i stanowi istotny problem zdrowotny w starzejących się społeczeństwach. Analizy Global Burden of Disease wskazują, iż schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego, w tym gonartroza, stanowią kluczowy czynnik determinujący globalny wskaźnik niepełnosprawności [1]. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, a kobiety – zwłaszcza po menopauzie – są bardziej narażone na rozwój choroby niż mężczyźni [2].

Etiologia choroby jest wieloczynnikowa. Do głównych czynników ryzyka zalicza się wiek, nadwagę, urazy stawu kolanowego, predyspozycje genetyczne oraz zaburzenia metaboliczne. Otyłość odgrywa szczególną rolę, zarówno jako czynnik mechaniczny zwiększający obciążenie stawu, jak i metaboliczny, nasilający procesy zapalne [3]. Zmiany hormonalne, zwłaszcza spadek poziomu estrogenów, mogą wpływać na strukturę chrząstki i kości podchrzęstnej [2, 4]. Profilaktyka gonartrozy obejmuje modyfikację stylu życia – utrzymanie prawidłowej masy ciała, regularną aktywność fizyczną oraz unikanie przeciążeń stawów. Wczesna interwencja, zarówno farmakologiczna, jak i niefarmakologiczna, może znacząco opóźnić progresję choroby. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie terapiami regeneracyjnymi, takimi jak komórki macierzyste czy osocze bogatopłytkowe, które mają potencjał nie tylko łagodzenia objawów, ale także odbudowy uszkodzonych tkanek [5, 6].

2. MECHANIZM POWSTAWANIA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWU KOLANOWEGO

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego (OA) rozwija się w wyniku złożonych interakcji między czynnikami biomechanicznymi, zapalnymi i molekularnymi. Proces rozpoczyna się od mikrouszkodzeń chrząstki szklistej pokrywającej powierzchnie stawowe, których przyczynami mogą być urazy, nadmierne obciążenie stawu (np. w otyłości) oraz predyspozycje genetyczne [4, 7, 8]. W warunkach fizjologicznych chondrocyty utrzymują równowagę między syntezą a degradacją składników macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen typu II i proteoglikany. W OA dochodzi do zakłócenia tej równowagi – komórki chrząstki zaczynają produkować cytokiny prozapalne (IL-1β, TNF-α), które indukują ekspresję enzymów degradujących macierz, takich jak metaloproteinazy (MMP-1, MMP-13) oraz aggrekanazy (ADAMTS) [2, 9, 10]. W wyniku tych zmian odnotowuje się progresywne ścieńczenie oraz utratę właściwości wiskoelastycznych tkanki chrzęstnej. Przewlekły, niski stan zapalny utrzymujący się w stawie jest napędzany przez cytokiny produkowane nie tylko przez chondrocyty, ale również przez komórki błony maziowej [3, 11]. Cytokiny te nasilają degradację chrząstki, wpływają na rozwój obrzęku i bólu, a także stymulują neoangiogenezę – proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych w kości podchrzęstnej [12]. Neowaskularyzacja umożliwia penetrację naczyń do obszarów chrząstki, która w warunkach fizjologicznych pozostaje nieunaczyniona (awaskularna), a wraz z nimi wnikają włókna nerwowe bólowe (nociceptory), co stanowi wyjaśnienie patomechanizmu dolegliwości bólowych o charakterze spoczynkowym. W zdrowej chrząstce nie występują zakończenia nerwowe, dlatego ich obecność w OA jest patognomoniczna dla zaawansowanego stadium choroby [6]. Neoangiogeneza jest stymulowana przez czynniki wzrostu, takie jak VEGF *(z ang. vascular endothelial growth factor),* które jednocześnie umożliwiają migrację komórek zapalnych, tworząc błędne koło zapalenia i degradacji [6, 10, 12].

W miarę postępu choroby dochodzi do przebudowy kości podchrzęstnej – sklerotyzacji, powstawania osteofitów na brzegach stawu, mikrofraktur oraz torbieli podchrzęstnych. Zmiany te prowadzą do zwężenia szpary stawowej i deformacji osi kończyny dolnej, co pogłębia nierównomierne rozłożenie sił w stawie [11, 13]. Dodatkowo często obserwuje się rozdarcie lub zanik łąkotek, osłabienie mięśnia czworogłowego uda oraz przerost błony maziowej, która produkuje nadmierną ilość płynu stawowego, prowadząc do wysięku i niestabilności [4, 7, 14]. Wszystkie te zmiany przyczyniają się do pogłębiania objawów klinicznych i progresji choroby.



Rycina 1. Zmiany zachodzące w stawie kolanowym dotkniętym chorobą zwyrodnieniową. Po lewej stronie zdrowy fragment stawu, po prawej objęty chorobą [opracowanie własne]

3. METODY LECZENIA

3. MEZENCHYMALNE KOMÓRKI MACIERZYSTE

Konwencjonalne metody leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (OA) koncentrują się głównie na łagodzeniu bólu i poprawie funkcji (farmakoterapia, rehabilitacja, iniekcje dostawowe), ale nie zatrzymują postępu procesu degeneracyjnego ani nie odbudowują wiarygodnie chrząstki. W zaawansowanych stadiach standardem pozostaje endoprotezoplastyka stawu kolanowego, co podkreśla niezaspokojoną potrzebę terapii modyfikujących przebieg choroby. W tym kontekście mezenchymalne komórki macierzyste MSC *(z ang. mesenchymal stem cells*) wyłoniły się jako obiecująca strategia medycyny regeneracyjnej w OA, ukierunkowana zarówno na modulację zapalenia, jak i na naprawę tkanek [15-17].

MSC to multipotentne komórki zdolne do różnicowania m.in. w chondrocyty, adipocyty i osteoblasty. Mogą być pozyskiwane z wielu źródeł: szpiku kostnego,

tkanki tłuszczowej (w tym z poduszeczki tłuszczowej podrzepkowej, ang. Infrapatellar Fat Pad - IFP), błony maziowej, płynu stawowego oraz krwi pępowinowej/pępowiny. W praktyce klinicznej stosuje się zarówno przeszczepy autologiczne, jak i allogeniczne. Ich efekt terapeutyczny w OA wynika z kilku komplementarnych mechanizmów: potencjału chondrogennego, działania immunomodulacyjnego, właściwości przeciwzapalnych oraz rozbudowanej funkcji parakrynnej, w której kluczową rolę odgrywają pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (egzosomy) przenoszące mikroRNA i czynniki troficzne [16, 18, 19].

Zdolność MSC do różnicowania chondrogennego pozostaje intensywnie badana. Część prac wskazuje, że podane dostawowo MSC mogą integrować się z tkanką i przyjmować fenotyp chondrocytów, wspierając naprawę ubytków. Jednocześnie liczne analizy transkryptomiczne sugerują, że fenotyp MSC po indukcji chondrogenezy istotnie różni się od profilu dojrzałych chondrocytów – różnice obejmują setki genów, co może przekładać się na inne właściwości biomechaniczne wytworzonej tkanki. Opisywano, że nowo formowana chrząstka bywa bardziej włóknista i mniej sprężysta, co rodzi pytania o jej długoterminową trwałość mechaniczno-funkcjonalną [15, 16, 18]. Coraz częściej podkreśla się więc, że dominujący wkład MSC w stawie może mieć charakter pośredni: hamowanie kaskad zapalnych (np. osi IL1β/TNFα), reprogramowanie fenotypu synowiocytów i makrofagów oraz pobudzanie rezydujących progenitorów chrząstki do endogennej naprawy [16].

Dowody kliniczne są obiecujące, chociaż zróżnicowane. Systematyczne przeglądy i metaanalizy randomizowanych badań wskazują, że MSC przewyższają placebo w łagodzeniu bólu i poprawie funkcji do 12 miesięcy, a część badań wykazuje także sygnały poprawy w obrazowaniu (np. MRI). Równocześnie zwraca się uwagę na heterogeniczność protokołów (źródło komórek, dawki, liczba iniekcji, przygotowanie), relatywnie krótki okres obserwacji oraz umiarkowane do wysokiego ryzyko bias, co ogranicza pewność wniosków. Profil bezpieczeństwa w obserwacjach do kilku lat oceniano jako korzystny, bez ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcją MSC [16, 19, 20].

Coraz większe znaczenie w OA przypisuje się komórkom macierzystym lub progenitorowym rezydującym w obrębie stawu. Do najczęściej badanych należą: MSC z poduszeczki tłuszczowej podrzepkowej (IFPMSC), komórki progenitorowe chrząstki (CPSC), MSC błony maziowej (SMMSC) oraz MSC płynu stawowego (SFMSC) [21, 22]. Szczególnie CPSC budzą duże nadzieje w inżynierii tkankowej ze względu na wysoki potencjał chondrogenny i zdolność do osadzania się w środowisku chrząstki. W badaniach przedklinicznych wykazano, że CPSC hodowane na rusztowaniach hydrożelowych mogą wypełniać ubytki pełnej grubości i wytwarzać

tkankę o właściwościach zbliżonych do chrząstki hialinowej, także w modelach dużych zwierząt, co wspiera ich dalszy rozwój translacyjny [19-24]. Integracja MSC z inżynierią rusztowań, prekondycjonowaniem (np. hipoksja) oraz wykorzystaniem pochodnych MSC (egzosomy) to aktualne kierunki, które mają szansę zwiększyć trwałość efektu i zbliżyć terapię do modyfikacji przebiegu choroby – nie tylko łagodzenia objawów [15, 16, 25, 26].

3.2. OSOCZE BOGATOPŁYTKOWE

Osocze bogatopłytkowe - PRP (z ang. *platelet-rich plasma*) to autologiczny preparat krwi zawierający skoncentrowaną ilość płytek krwi oraz czynników wzrostu, takich jak TGF-β, PDGF, VEGF i IGF-1, które odgrywają istotną rolę w procesach regeneracyjnych, angiogenezie oraz modulacji zapalenia [27-29]. W minionej dekadzie odnotowano znaczący wzrost wykorzystania preparatów PRP jako istotnego elementu medycyny regeneracyjnej leczenie choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (OA), szczególnie w jej wczesnych i umiarkowanych stadiach, gdzie klasyczne leczenie nie przynosi trwałej poprawy [30, 31].

Mechanizm działania PRP polega na wpływie na środowisko zapalne stawu oraz stymulacji chondrocytów do produkcji składników macierzy pozakomórkowej. PRP hamuje aktywność cytokin prozapalnych (IL-1β, TNF-α), zmniejsza ekspresję metaloproteinaz (MMP-1, MMP-13) a jednocześnie zwiększa syntezę proteoglikanów i kolagenu typu II [28, 32, 33]. W badaniach in vitro wykazano, że PRP może również wpływać na migrację i proliferację komórek progenitorowych chrząstki oraz poprawiać jakość płynu stawowego [29, 34].

W badaniach klinicznych PRP wykazało skuteczność w redukcji bólu i poprawie funkcji stawu kolanowego, ocenianych m.in. za pomocą skali WOMAC, IKDC i VAS. W porównaniu z kwasem hialuronowym (HA), PRP często wykazuje lepsze wyniki w zakresie komfortu pacjenta i długości utrzymywania się efektu terapeutycznego, szczególnie w okresie do 12 miesięcy po podaniu [30, 35, 36]. Kilka raportów zidentyfikowało terapeutyczny efekt PRP, który może utrzymywać się od kilku miesięcy do roku. Oznacza to, że chociaż wstrzyknięte składniki komórkowe pozostają tylko przez kilka dni (czas życia płytek krwi ok. 10 dni), znaczna liczba uwolnionych cząsteczek bioaktywnych może wywołać zmiany skutkujące długotrwałą ulgą w objawach [37, 38]. Co istotne, PRP charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa – działania niepożądane są rzadkie, łagodne i samoograniczające, a ryzyko reakcji immunologicznych jest minimalne ze względu na autologiczne pochodzenie preparatu [31, 39].

Istnieje kilka typów PRP, różniących się zawartością leukocytów *(z ang. leukocyte-rich vs leukocyte-poor PRP*), co wpływa na ich właściwości biologiczne. PRP ubogoleukocytowe wykazuje mniejszy potencjał prozapalny, co może być korzystne w OA, gdzie przewlekły stan zapalny odgrywa kluczową rolę w patogenezie [32, 40]. Badania wykazały, że zarówno PRP bogate jak i ubogie w leukocyty mają proliferacyjny wpływ na chondrocyty, co zaobserwowano w hodowlach komórkowych i na poziomie chrząstki. Efekt ten jest zależny od stężenia, przy czym zauważalny wzrost szybkości proliferencji wzrasta wraz ze wzrostem stężenia roztworu do 10% (powyżej tej wartości wzrost jest nieznaczny) [41]. Różnice w metodach przygotowania, dawkowaniu i liczbie iniekcji utrudniają jednak porównywanie wyników badań, dlatego konieczne są dalsze randomizowane badania kontrolowane z dłuższym okresem obserwacji [33, 42].

Istnieje wciąż wiele pytań i niedoskonałości odnośnie tej metody. Wciąż nie ustalono jednoznacznie, jaki typ PRP (bogaty czy ubogi w leukocyty) jest najskuteczniejszy w leczeniu OA. Brakuje również konsensusu co do optymalnej liczby iniekcji, odstępów czasowych między nimi oraz sposobu przygotowania preparatu. Dodatkowo, skuteczność PRP może zależeć od stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta, jego stylu życia oraz obecności innych schorzeń współistniejących [39, 40]. W związku z tym, mimo obiecujących wyników, PRP pozostaje terapią eksperymentalną, wymagającą dalszych badań klinicznych o wysokiej jakości metodologicznej [42].

3.3. KWAS HIALURONOWY

W odpowiedzi na rosnącą liczbę pacjentów z KOA, dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego HA *(z ang. hyaluronic acid*) stały się jedną z najczęściej stosowanych niechirurgicznych metod leczenia. Jako małoinwazyjna terapia, są uznawane za bezpieczne i skuteczne, szczególnie w łagodnych i umiarkowanych stadiach choroby [43].

HA to glukozaminoglikan o dużej masie cząsteczkowej, naturalnie produkowany przez chondrocyty, synowiocyty i fibroblasty. Odpowiada za lepkosprężystość płynu stawowego, smarowanie powierzchni stawowych oraz amortyzację obciążeń mechanicznych. Wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie cytokin prozapalnych i zmniejszenie aktywności metaloproteinaz [44, 45]. W kolanach dotkniętych KOA stężenie i masa cząsteczkowa endogennego HA są znacznie obniżone, co prowadzi do pogorszenia właściwości reologicznych płynu stawowego [46].

W zdrowym stawie kolanowym HA występuje w stężeniu 2–4 mg/ml i ma średnią masę cząsteczkową od 6000 do 7000 kDa. Składa się z naprzemiennych reszt N-acetylo-D-glukozaminy i kwasu D-glukuronowego, połączonych wiązaniami ß (1-4) i ß (1-3) [47]. Dostawowe iniekcje HA mają na celu przywrócenie tych parametrów, poprawiając właściwości biomechaniczne płynu stawowego i zmniejszając tarcie w stawie [48].

Badania kliniczne wykazały, że HA może poprawić funkcję stawu, złagodzić ból oraz zmniejszyć zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe. Iniekcje kwasu hialuronowego mogą wykazywać potencjał hamujący w stosunku do procesu apoptozy chondrocytów, co przekłada się na ochronę chrząstki stawowej [49, 50]. W metaanalizach porównujących HA z innymi terapiami, takimi jak osocze bogatopłytkowe (PRP), HA wykazuje korzystne efekty kliniczne, choć jak to zostało już wspomniane niektóre badania wskazują na przewagę PRP w zakresie długoterminowej redukcji bólu [44, 45].

Preparaty HA różnią się metodą produkcji, masą cząsteczkową, strukturą oraz obecnością wiązań krzyżowych, co wpływa na ich właściwości reologiczne i czas działania. Badania porównawcze wskazują, że preparaty o wysokiej masie cząsteczkowej wykazują lepsze właściwości biomechaniczne i dłuższy efekt terapeutyczny niż preparaty o niskiej masie cząsteczkowej [51]. Jednoczesne stosowanie HA z kortykosteroidami (IAA) staje się coraz popularniejsze, ponieważ może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, takich jak pseudoseptyka, oraz poprawić wyniki leczenia w krótkim i długim okresie [50].

W praktyce klinicznej stosuje się różne schematy dawkowania – od pojedynczych iniekcji po serie 3–5 zastrzyków w odstępach tygodniowych. Niektóre badania sugerują, że wielokrotne dawki o niższej koncentracji mogą być skuteczniejsze niż pojedyncze iniekcje o wysokiej dawce [48]. Wybór preparatu i schematu leczenia powinien być dostosowany do stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz jego indywidualnych potrzeb.

Pomimo szerokiego zastosowania HA w leczeniu KOA, wyniki badań są zróżnicowane. Systematyczne przeglądy i metaanalizy wskazują na umiarkowaną skuteczność HA w redukcji bólu i poprawie funkcji stawu, szczególnie w porównaniu z placebo. W metaanalizie z 2024 roku, obejmującej 3851 pacjentów, porównano skuteczność kwasu hialuronowego (HA) z placebo. Wyniki pokazały, że w ciągu 2–4 tygodni po podaniu HA dochodzi do wyraźnej redukcji bólu i sztywności stawów. Choć początkowe działanie nie jest bardzo silne, największe korzyści obserwuje się właśnie w pierwszych tygodniach po iniekcji, po czym efekt stopniowo słabnie [52]. Efektywność terapii może zależeć od wielu czynników, takich jak masa cząsteczkowa

preparatu, stadium choroby, technika podania oraz cechy pacjenta [53, 54]. U większości pacjentów działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez około sześć miesięcy. Badanie podsumowujące (systematyczny przegląd 17 artykułów, zarówno RCT, jak i badania kohortowe) wykazało, że wielokrotne cykle terapii kwasem hialuronowym są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne. Pierwsza seria zastrzyków przynosi zauważalną ulgę, a kolejne cykle często pozwalają utrzymać lub nawet zwiększyć efekt terapeutyczny. W części badań pacjentom podawano HA co około pół roku przez ponad dwa lata, obserwując stopniowe zmniejszenie nasilenia bólu aż do 55% w porównaniu do stanu początkowego. Wykazano także, że im mniej zaawansowane stadium choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, tym lepszą odpowiedź na leczenie przynosi terapia HA. Preparat ten jest na ogół dobrze tolerowany, a najczęstsze działania niepożądane – takie jak ból, obrzęk czy tkliwość w miejscu wstrzyknięcia – są zazwyczaj łagodne i ustępują w ciągu kilku dni [55]. Najsilniejszy efekt występuje najczęściej po ok. 6-8 tygodniach przy czym różne schematy podania – pojedynczy zastrzyk lub seria kilku (np. 3-5) co tydzień wydają się nie mieć większego znaczenia [56].

3.4. ĆWICZENIA FIZYCZNE

Regularna aktywność fizyczna odgrywa kluczową rolę w leczeniu i profilaktyce choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, a różne formy ćwiczeń, takie jak trening aerobowy, ćwiczenia w wodzie, joga czy tradycyjne chińskie ćwiczenia (TCE), wykazują udokumentowane korzyści kliniczne. Według aktualnego stanu wiedzy ćwiczenia fizyczne mają ogromne znaczenie profilaktyczne i terapeutyczne. TCE, wywodzące się z ponad trzytysiącletniej tradycji medycyny chińskiej, łączą elementy terapii ruchowej z praktykami angażującymi zarówno ciało, jak i umysł. Do tej grupy należą m.in. Tai Chi, Baduanjin i Wuqinxi – formy charakteryzujące się powolnymi, płynnymi i harmonijnymi ruchami, które wspierają rozciąganie mięśni i stawów, sprzyjają odprężeniu fizycznemu i psychicznemu oraz wykorzystują głębokie oddychanie przeponowe. Coraz więcej badań potwierdza, że tego rodzaju ćwiczenia poprawiają ogólną kondycję fizyczną, zmniejszają ból i łagodzą sztywność stawów [57-59].

Ćwiczenia aerobowe, takie jak marsz, jazda na rowerze czy ćwiczenia o umiarkowanej intensywności, przynoszą wiele korzyści zdrowotnych. Zwiększają wydolność układu sercowo-płucnego, redukują stres oksydacyjny, wspierają metabolizm tkanki tłuszczowej i zapobiegają zanikowi mięśni wynikającemu z braku aktywności [60, 61]. Wyniki badań porównujących różne poziomy intensywności wskazują, że

ćwiczenia aerobowe o niskiej intensywności są szczególnie korzystne dla pacjentów z cięższą postacią KOA, ponieważ są lepiej tolerowane i skuteczniej redukują objawy. Co więcej, wykazano, że chodzenie wsteczne może zmniejszyć ból, poprawić funkcję stawu oraz zwiększyć siłę i wydolność mięśnia czworogłowego [62]. Regularne ćwiczenia aerobowe wspierają również kontrolę masy ciała, co ma istotne znaczenie w redukcji obciążeń mechanicznych działających na staw kolanowy, a dodatkowo mogą modulować procesy zapalne, obniżając poziom cytokin prozapalnych i poprawiając ogólną jakość życia pacjentów [63].

Ćwiczenia w środowisku wodnym są szczególnie polecane osobom starszym i z nadwagą, ponieważ wyporność wody zmniejsza obciążenie stawów, umożliwiając wykonywanie ruchów z mniejszym bólem. Badania porównawcze wskazują, że regularne programy hydroterapii poprawiają ból i funkcję stawu, a w niektórych przypadkach mogą być skuteczniejsze niż ćwiczenia na lądzie. Co istotne, korzyści kliniczne utrzymują się przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu interwencji [64, 65]. Na podstawie literatury można sformułować praktyczne zalecenia: optymalny czas trwania programu to 6–12 tygodni, z częstotliwością 2–3 sesji tygodniowo; zalecane są różne formy aktywności, takie jak chodzenie w wodzie, ćwiczenia wzmacniające, rozciągające, równoważne czy aerobowe (np. aqua-aerobik). Realizacja programów usprawniania w środowisku wodnym (hydroterapia) indukuje efekt relaksacji mięśniowej oraz redukcję dolegliwości bólowych. Środowisko wodne zmniejsza także ryzyko kontuzji i przeciążeń, co czyni tę formę terapii szczególnie korzystną dla osób z nadwagą, bólem przy chodzeniu czy ograniczoną ruchomością [66-69].

Tak jak w przypadku innych ćwiczeń fizycznych, również joga prowadzi do zmniejszenia bólu, poprawy mobilności i zakresu ruchu, a także zwiększenia siły mięśniowej, szczególnie mięśni otaczających kolano. Dodatkowo korzystnie wpływa na psychikę, redukując stres i poprawiając samopoczucie. Kluczowa jest jednak regularność – sesje powinny odbywać się co najmniej 2–3 razy w tygodniu przez minimum 8–12 tygodni, aby uzyskać zauważalne efekty. Wybór stylu jogi powinien być ostrożny: najlepiej sprawdza się łagodna joga, np. hatha, przy jednoczesnym unikaniu głębokich zgięć kolana i ruchów wymagających dużego obciążenia stawów. Ważne jest także, aby ćwiczenia były dostosowane do możliwości pacjenta, a przynajmniej początkowo prowadzone pod okiem instruktora lub fizjoterapeuty [70, 71].

Tai chi, tradycyjna chińska forma ćwiczeń oparta na powolnych, płynnych ruchach, jest rekomendowana jako bezpieczna i skuteczna metoda wspomagająca leczenie. Regularne praktykowanie tai chi poprawia równowagę, siłę mięśniową i elastyczność, a także zmniejsza ból i sztywność stawów [72]. Ćwiczenia te

mają również pozytywny wpływ na zdrowie psychiczne, redukując stres i poprawiając samopoczucie pacjentów [73]. Tai chi, podobnie jak joga, łączy elementy fizyczne i mentalne, co czyni je wartościowym uzupełnieniem terapii niefarmakologicznej [74].

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy wskazują, że zarówno metody biologiczne (MSC, PRP, HA), jak i interwencje niefarmakologiczne, takie jak ćwiczenia fizyczne, mogą odgrywać istotną rolę w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Należy jednak podkreślić, że skuteczność poszczególnych terapii jest zróżnicowana i zależy od wielu czynników, w tym stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz zastosowanego protokołu terapeutycznego. Terapie z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych wykazują potencjał regeneracyjny oraz immunomodulacyjny, jednak ich skuteczność kliniczna pozostaje ograniczona przez dużą heterogeniczność badań oraz brak standaryzacji procedur. Podobnie w przypadku PRP obserwuje się korzystny wpływ na redukcję bólu i poprawę funkcji stawu, jednak brak jednoznacznych wytycznych dotyczących przygotowania preparatu oraz schematów podania utrudnia interpretację wyników. Kwas hialuronowy, mimo szerokiego zastosowania, wykazuje umiarkowaną skuteczność, a jego działanie ma głównie charakter objawowy. W porównaniu z PRP może oferować krótszy czas utrzymywania się efektu terapeutycznego. Z kolei ćwiczenia fizyczne pozostają jedną z najlepiej udokumentowanych i najbezpieczniejszych metod leczenia, wpływając zarówno na redukcję bólu, jak i poprawę funkcji oraz jakości życia pacjentów. Istotnym ograniczeniem analizowanych badań jest ich niejednorodność metodologiczna, różnice w populacjach pacjentów oraz stosunkowo krótki okres obserwacji. W związku z tym konieczne są dalsze badania o wysokiej jakości metodologicznej, które pozwolą na jednoznaczne określenie skuteczności poszczególnych terapii oraz ich miejsca w algorytmie leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. W celu syntetycznego porównania omawianych metod przedstawiono je w Tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie metod leczenia gonartrozy [**o**pracowanie własne]

Metoda	Mechanizm działania	Skuteczność	Czas działania	Ograniczenia
MSC	regeneracja oraz immunomodulacja	umiarkowana	do 12 mies.	brak standaryzacji
PRP	czynniki wzrostu, redukcja zapalenia	dobra	6–12 mies.	różne protokoły

Metoda	Mechanizm działania	Skuteczność	Czas działania	Ograniczenia
HA	poprawa lepkości płynu stawowego	umiarkowana	~6 mies.	efekt objawowy
Ćwiczenia	poprawa funkcji, redukcja bólu	wysoka	długoterminowa	wymaga systematyczności

Wraz z rozwojem medycyny systematycznie poszerza się wachlarz metod terapeutycznych, które mogą być wykorzystane w leczeniu tak powszechnego problemu, jakim jest choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego. Choć istnieją różne sposoby postępowania, to jednak endoprotezoplastyka stawu kolanowego wciąż pozostaje obecnie najskuteczniejszą metodą w zaawansowanych stadiach choroby. W opracowaniu poddano analizie cztery kluczowe kierunki terapeutyczne wykazujące wysoki potencjał w leczeniu gonartrozy. W ostatnich latach dużą popularność zyskały dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego, które stosowane są w celu poprawy funkcji stawu i redukcji bólu. Jednak wyniki metaanaliz wskazują, że osocze bogatopłytkowe (PRP) może przewyższać skutecznością kwas hialuronowy. Badania wykazały, że wstrzyknięcia PRP zapewniają lepsze efekty w krótkoterminowej regeneracji funkcjonalnej, a także przewyższają HA w długoterminowej redukcji bólu i poprawie sprawności stawu. Co istotne, terapia PRP nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z HA, co czyni ją obiecującą alternatywą w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Mimo dynamicznego rozwoju biotechnologii, sformułowanie uniwersalnego algorytmu leczenia pozostaje wyzwaniem ze względu na heterogeniczność wyników klinicznych oraz złożoną etiologię schorzenia. Wyniki wielu badań są bowiem niejednolite, a część z nich wzajemnie sobie przeczy. Dlatego też nie istnieje jedna, uniwersalna strategia terapeutyczna odpowiednia dla wszystkich pacjentów. Dobór właściwego postępowania powinien być zawsze indywidualny, oparty na stanie klinicznym chorego, jego potrzebach oraz najbardziej wiarygodnych dowodach naukowych.

REFERENCJE

[1] Liu M, Rong J, An X, et al. Global, regional, and national burden of musculoskeletal disorders, 1990–2021: an analysis of the global burden of disease study 2021 and forecast to 2035. Front Public Health. 2025;13:1562701. doi:10.3389/fpubh.2025.1562701.

[2] Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2007;213(3):626–634. doi:10.1002/jcp.21258.

[3] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(1):33–42. doi:10.1038/nrrheum.2010.196.

[4] Walsh DA, McWilliams DF. Pain in osteoarthritis. Rheumatology. 2014;53(9):1630–1637. doi:10.1093/rheumatology/ket302.

[5] Bernetti A, Agostini F, Paoloni M, et al. Could hyaluronic acid be considered as a senomorphic agent in knee osteoarthritis? A systematic review. Biomedicines. 2023;11(10):2858. doi:10.3390/biomedicines11102858.

[6] Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. Bone. 2012;51(2):204–211. doi:10.1016/j.bone.2012.02.015.

[7] Liu W, Guo NY, Wang JQ, Xu BB. Osteoarthritis: mechanisms and therapeutic advances. MedComm (2020). 2025;6(8):e70290. doi:10.1002/mco2.70290.

[8] Huang K, Cai H. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis pathogenesis and therapeutic implications. Exp Gerontol. 2025;208:112828. doi:10.1016/j.exger.2025.112828.

[9] Welhaven HD, Welfley AH, June RK. Osteoarthritis year in review 2024: molecular biomarkers of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2025;33(1):67–87. doi:10.1016/j.joca.2024.10.003.

[10] Abu-Amer Y. Cross-regulation of inflammation and metabolic mechanisms in osteoarthritis: recent advances bridging the gap to novel treatments. Connect Tissue Res. 2025;66(5):339– 344. doi:10.1080/03008207.2025.2500530.

[11] Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? Int J Mol Sci. 2023;24(7):6405. doi:10.3390/ijms24076405.

[12] Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(5):573– 578. doi:10.1097/BOR.0b013e3283088f0e.

[13] Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(11):665–673. doi:10.1038/nrrheum.2012.130.

[14] Englund M, Guermazi A, Gale D, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle- aged and elderly persons. N Engl J Med. 2008;359(11):1108–1115. doi:10.1056/NEJMoa0800777.

[15] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis: pathogenesis and current treatment options. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):695–710. doi:10.1038/nrrheum.2016.193.

[16] Rodríguez-Merchán EC. Intraarticular injections of mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: mechanisms and efficacy. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14953. doi:10.3390/ijms232314953.

[17] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet. 2019;393(10182):1745–1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9.

[18] Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2619. doi:10.3390/ijms22052619.

[19] Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Osteoarthritis year in review 2019: pathogenesis and pharmacological therapies. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(3):284–289. doi:10.1016/j.joca.2019.11.009.

[20] Wiggers TGH, Winters M, van den Boom NAC, et al. Autologous stem cell therapy in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Sports Med. 2021;55(20):1161–1169. doi:10.1136/bjsports-2020-103894.

[21] Dowthwaite GP, Bishop JC, Redman SN, et al. The surface of articular cartilage contains a progenitor cell population. J Cell Sci. 2004;117(Pt 6):889–897. doi:10.1242/jcs.00912.

[22] Xu X, Xu L, Xia J, et al. Harnessing knee joint resident mesenchymal stem cells in cartilage tissue engineering. Acta Biomater. 2023;168:372–387. doi:10.1016/j.actbio.2023.07.024.

[23] Somoza RA, Welter JF, Correa D, et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells: challenges and unfulfilled expectations. Tissue Eng Part B Rev. 2014;20(6):596–608. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0771.

[24] Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(1):10– 15. doi:10.1016/j.joca.2012.09.012.

[25] Tian X, Qu Z, Cao Y, et al. Relative efficacy and safety of mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Endocrinol. 2024;15:1366297. doi:10.3389/fendo.2024.1366297.

[26] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(11):625–635. doi:10.1038/nrrheum.2010.159.

[27] Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. Am J Sports Med. 2015;43(7):1575–1582. doi:10.1177/0363546515582027.

[28] Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(12):721–730. doi:10.1038/nrrheum.2013.141.

[29] Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. Am J Sports Med. 2014;42(1):35–41. doi:10.1177/0363546513507766.

[30] Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthroscopy. 2017;33(3):659–670. doi:10.1016/j.arthro.2016.09.024.

[31] Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. Am J Sports Med. 2013;41(2):356–364. doi:10.1177/0363546512471299.

[32] Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, et al. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. Am J Sports Med. 2016;44(3):792–800. doi:10.1177/0363546515580787.

[33] Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2015;49(10):657–672. doi:10.1136/bjsports-2014-094036.

[34] Wu Q, Luo X, Xiong Y, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a meta-analysis. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020;28(1):2309499019887660. doi:10.1177/2309499019887660.

[35] Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. Am J Sports Med. 2012;40(12):2822–2827. doi:10.1177/0363546512461902.

[36] Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. Arthroscopy. 2013;29(12):2037–2048. doi:10.1016/j.arthro.2013.09.006.

[37] Anil U, Markus DH, Hurley ET, et al. Intra-articular injections in knee osteoarthritis: network meta-analysis. Knee. 2021;32:173–182. doi:10.1016/j.knee.2021.08.008.

[38] Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Acosta-Olivo CA. PRP for knee osteoarthritis: evidence review. Drugs Aging. 2023;40(7):585–603. doi:10.1007/s40266-023-01040-6.

[39] Sánchez M, Fiz N, Azofra J, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis. Arthroscopy. 2012;28(8):1070– 1078. doi:10.1016/j.arthro.2012.05.011.

[40] Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. Am J Sports Med. 2012;40(6):1274–1281. doi:10.1177/0363546512442334.

[41] Asjid R, Faisal T, Qamar K, et al. PRP-induced inhibition of chondrocyte apoptosis in osteoarthritis. Cureus. 2019;11(11):e6050. doi:10.7759/cureus.6050.

[42] Zhang M, Chew K, Goh P, et al. Clinical efficacy of platelet-rich plasma and hyaluronic acid versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis with MRI analysis: a randomized controlled trial. J Clin Med. 2025;14(10):3553. doi:10.3390/jcm14103553.

[43] Zhang HF, Wang CG, Li H, et al. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2018;12:445–453. doi:10.2147/DDDT.S156724.

[44] Tan J, Chen H, Zhao L, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials. Arthroscopy. 2021;37(1):309–325. doi:10.1016/j.arthro.2020.07.011.

[45] Li Q, Qi X, Zhang Z. Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2018;58:3–10. doi:10.1016/j.ijsu.2018.08.007.

[46] Xu H, Shi W, Liu H, et al. Comparison of hyaluronic acid and platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2025;26:236. doi:10.1186/s12891-025-08474-6.

[47] Martin-Alarcon L, Schmidt TA. Rheological effects of macromolecular interactions in synovial fluid. Biorheology. 2016;53(2):49–67. doi:10.3233/BIR-15104.

[48] Glinkowski WM, Tomaszewski W. Intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic umbrella review. J Clin Med. 2025;14(4):1272. doi:10.3390/jcm14041272.

[49] Migliorini F, Maffulli N, Simeone F, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Jeyaraman M. Intra- articular Hyaluronic Acid Injections May Be Beneficial in Patients with Less Advanced Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. Sports Med. 2025;55(8):1953-1969. doi:10.1007/s40279-025-02265-8.

[50] Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008;15(4):318–324. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012.

[51] Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, et al. Rheological properties of commercially available hyaluronic acid products in the United States for the treatment of osteoarthritis knee pain. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2018;11:1179544117751622. doi:10.1177/1179544117751622.

[52] Migliorini F, Maffulli N, Schäfer L, Kubach J, Betsch M, Pasurka M. Less Pain with Intra- Articular Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis Compared to Placebo: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(11):1557. Published 2024 Nov 20. doi:10.3390/ph17111557.

[53] Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. Biomolecules. 2021;11(10):1518. Published 2021 Oct 15. doi:10.3390/biom11101518.

[54] Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. Int J Biol Macromol. 2020;151:1012-1029. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066.

[55] Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Repeated hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(2):168–175. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.01.009.

[56] Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Intra-articular hyaluronic acid in knee osteoarthritis: systematic review. Cureus. 2022;14(4):e24503. doi:10.7759/cureus.24503.

[57] Wang X, Pi Y, Chen B, et al. Effect of traditional Chinese exercise on quality of life and depression for chronic diseases: a meta-analysis of randomised trials. Sci Rep. 2015;5:15913. doi:10.1038/srep15913.

[58] Guo Y, Xu M, Wei Z, et al. Beneficial effects of Qigong Wuqinxi in chronic diseases: evidence from a systematic review. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:3235950. doi:10.1155/2018/3235950.

[59] Ye J, Simpson MW, Liu Y, et al. Effects of Baduanjin Qigong on postural stability and symptoms in knee osteoarthritis. Front Med (Lausanne). 2020;6:307. doi:10.3389/fmed.2019.00307.

[60] Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD004376. doi:10.1002/14651858.CD004376.pub3.

[61] Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Efficacy and determinants of exercise therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med. 2019;62(5):356–365. doi:10.1016/j.rehab.2019.04.006.

[62] Alghadir AH, Anwer S, Sarkar B, et al. Effect of 6-week retro or forward walking program in knee osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20:159. doi:10.1186/s12891-019-2537- 9.

[63] Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: moving from prescription to adherence. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(1):93–117. doi:10.1016/j.berh.2014.01.009.

[64] Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD005523. doi:10.1002/14651858.CD005523.pub3.

[65] Waller B, Ogonowska-Slodownik A, Vitor M, et al. Effect of therapeutic aquatic exercise on lower limb osteoarthritis. Phys Ther. 2014;94(10):1383–1395. doi:10.2522/ptj.20130417.

[66] Lim JY, Tchai E, Jang SN. Aquatic exercise in obese patients with knee osteoarthritis. PM R. 2010;2(8):723–731. doi:10.1016/j.pmrj.2010.04.004.

[67] Dias JM, Cisneros L, Dias R, et al. Hydrotherapy improves pain and function in knee osteoarthritis. Braz J Phys Ther. 2017;21(6):449–456. doi:10.1016/j.bjpt.2017.06.012.

[68] Xu Z, Wang Y, Zhang Y, et al. Aquatic exercise in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil. 2023;37(3):330–347. doi:10.1177/02692155221134240.

[69] Ma J, Chen X, Xin J, et al. Aquatic physical therapy in knee osteoarthritis: meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2022;17:190. doi:10.1186/s13018-022-03069-6.

[70] Moonaz SH, Bingham CO 3rd, Wissow L, Bartlett SJ. Yoga in arthritis: randomized trial. J Rheumatol. 2015;42(7):1194–1202. doi:10.3899/jrheum.141129.

[71] Kuntz AB, Chopp-Hurley JN, Brenneman EC, et al. Yoga program in knee osteoarthritis: randomized controlled trial. PLoS One. 2018;13(4):e0195653. doi:10.1371/journal.pone.0195653.

[72] Wang C, Schmid CH, Rones R, et al. Tai chi for knee osteoarthritis: randomized trial. Arthritis Rheum. 2009;61(11):1545–1553. doi:10.1002/art.24832.

[73] Lee MS, Ernst E. Systematic reviews of tai chi: overview. Br J Sports Med. 2012;46(10):713– 718. doi:10.1136/bjsports-2011-090486.

[74] Zou L, Zhang Y, Yang L, et al. Mindful exercises for knee osteoarthritis: meta-analysis. J Clin Med. 2019;8(5):693. doi:10.3390/jcm8050693.

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty trzeci tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje najnowsze osiągnięcia współczesnej medycyny, obejmujące rozwój terapii opartych na RNA, sztucznej inteligencji, medycyny personalizowanej, nowoczesnych metod neurostymulacji oraz innowacyjnych technologii wspierających diagnostykę i leczenie.

Trzydziesty trzeci tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych rozwojem nowoczesnych technologii medycznych. Mamy nadzieję, że przedstawione opracowania będą cennym źródłem wiedzy oraz inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-69024-07-3