INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXIV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku

Tom 34

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLAD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXIV

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. Piotr Jóźwiak, prof.SWPS
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Marcin Rojek
Lek. Dent. Kamila Kuśpiel
Lek. Dominika Kaczyńska
Lek. Adam Mastalerz
Lek. Iga Paszkiewicz
Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-69024-08-0

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, WRZESIEŃ 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa 9

Ewolucja prawno-społeczna pojęcia zgody a wyzwania dla procedur zarządczych w ochronie zdrowia 11
Krzysztof Lewandowski

Sztuczna inteligencja w leczeniu bólu: narracyjny przegląd mapujący aktualne zastosowania, dojrzałość dowodów i luki wdrożeniowe 27
Krzysztof Żerdziński, Daria Gliwa, Anna Łajczak, Przemysław Nowakowski, Maja Dreger

Zastosowanie sztucznej inteligencji w prognostyce, diagnozowaniu i leczeniu napadów padaczkowych 43
Marek Doniec, Dominika Lis, Dawid Kolanko

Diagnostyka czerniaka przy pomocy sztucznej inteligencji – przegląd literatury 58
Martyna Sitek, Kamila Siemek, Natalia Stankowska, Maria Starosta, Amelia Stręk, Dorota Porzucek

Zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego w predykcji powikłań sercowo-naczyniowych po chirurgicznym leczeniu złamań okołoprotezowych 106
Piotr Sobków, Daria Kłaczka-Sobków, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka

Inteligentna bezprzewodowa soczewka kontaktowa teranostyczna do monitorowania i regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego 122
Justyna Zientek, Piotr Ziobro, Patryk Mroczka, Gabriela Najdek, Klaudia Zinkowska, Julia Molenda

Egzoszkielety rehabilitacyjne – przyszłość terapii neurologicznej **135**
Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Aleksandra Hakało

Leczenie biologiczne jako przyszłość terapii Miastenii Gravis **149**
Rafał Wąsek, Adrianna Sobolewska, Alicja Suchocka, Martyna Szlenk

Nowy wymiar leczenia bólu przewlekłego: tanezumab i blokada NGF jako przyszłość terapii choroby zwyrodnieniowej stawów **167**
Maja Pawłowska, Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski

Personalizowane implanty ortopedyczne drukowane w technologii 3D: Przegląd technologii i wyników klinicznych **183**
Michał Azierski, Łukasz Jaworecki ,Aleksandra Achtelik, Milena Domagała, Kaja Sobieszczuk, Kinga Golemo, Michał Musiał

Zastosowanie druku 3D w ortopedii onkologicznej. Spersonalizowane implanty tytanowe w rekonstrukcjach miednicy i kości długich **206**
Maciej Kuś, Anna Konicka, Natalia Kula

Orforglipron jako nowa doustna opcja farmakoterapii otyłości **224**
Mateusz Gołębiowski, Nina Jankowska, Maja Pawłowska

Immunoterapia cukrzycy typu I **239**
Andrzej Skrzypiec, Marcin Fyrla, Małgorzata Wachowicz, Maciej Baron, Bartosz Bula

Osilodrostat – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu choroby Cushinga **254**
Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur, Dominik Futa, Anna Mróz

Alternatywa dla terapii hormonalnej w leczeniu objawów menopauzy **270**
Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur, Dominik Futa,

Anna Mróz, Anna Adamczyk
Histydynian miedzi (Zycubo) – nowa nadzieja w leczeniu Choroby Menkesa **281**
Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek, Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska

Celowana senoliza i reprogramowanie fenotypu SASP: nowy paradygmat w terapii wielonarządowego włóknienia **295**
Emilia Podoba, Szymon Pasionek, Dominika Olborska, Konrad Pohl, Mateusz Paszek

Nanocząstki jako precyzyjne systemy dostarczania leków w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit **314**
Dawid Kolanko, Marek Doniec, Dominika Lis

Terapia fagowa w leczeniu zakażeń wielolekoopornych – analiza możliwości i ograniczeń **342**
Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Dominika Kaczyńska

Sztuczne nośniki tlenu jako alternatywa dla transfuzji preparatów krwiopochodnych **359**
Mateusz Paszek, Dominika Olborska, Konrad Pohl, Emilia Podoba, Szymon Pasionek

Bez kontaktu z krwią: bezpośrednia kompresja serca jako innowacyjna metoda mechanicznego wspomagania krążenia **375**
Natalia Stankowska, Iga Siatka, Kacper Jaros, Armin Pietruczuk

Innowacje w tamponadach stosowanych w leczeniu krwotoków poporodowych **391**
Klaudia Zinkowska, Justyna Zientek, Gabriela Najdek, Patryk Mroczka, Anna Häcker

Ferroptoza jako potencjalny i innowacyjny cel terapii nowotworowych **402**
Gabriela Najdek, Patryk Mroczka, Klaudia Zinkowska, Maria Zimoń, Julia Molenda

TTFields (Tumor Treating Fields) – innowacyjna metoda leczenia wykorzystująca pole elektryczne **414**
Antoni Kiszka, Maria Orzechowska, Aleksandra Hakało

Zolbetuksymab jako nowa opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia zaawansowanego gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją CLDN18.2 **427**
Antoni Kiszka, Maria Orzechowska, Aleksandra Hakało, Damian Mazur, Dominik Futa, Anna Mróz, Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz

Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (FMT) jako metoda przełamywania oporności na immunoterapię w zaawansowanym czerniaku **445**
Wiktoria Nowojewska, Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Dominika Kaczyńska

Kwas acetylosalicylowy w prewencji nawrotów oraz leczeniu raka jelita grubego **460**
Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska, Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Alicja Pluta

Penpulimab jako innowacyjny inhibitor PD-1 w leczeniu raka nosogardła – nowe perspektywy immunoterapii onkologicznej **473**
Kinga Banak, Magdalena Trólka, Nadia Trąbczyńska, Hanna Słota, Stanisław Skowysz, Maciej Białek

Inhibitory meniny w terapii ostrych białaczek z rearanżacją genu KMT2A oraz mutacją gemu NPM1 **490**
Tymoteusz Borowski, Amelia Piwowarska, Maria Zimoń

Mogamulizumab w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego: nowoczesne podejście terapeutyczne oparte na immunomodulacji **502**
Aleksandra Achtelik, Łukasz Jaworecki, Maria Starosta, Amelia Stręk

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty czwarty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Niniejsze wydanie prezentuje szerokie spektrum współczesnych innowacji – od sztucznej inteligencji i zaawansowanych urządzeń medycznych, przez terapie biologiczne i spersonalizowaną farmakoterapię, po nowe kierunki immunoterapii i leczenia onkologicznego.

Tom otwierają zagadnienia dotyczące prawnych i społecznych uwarunkowań zgody na świadczenia zdrowotne oraz coraz szerszego zastosowania sztucznej inteligencji w medycynie. Omówiono wykorzystanie algorytmów w leczeniu bólu, diagnostyce padaczki i czerniaka oraz predykcji powikłań sercowo-naczyniowych. Przedstawiono także innowacyjne rozwiązania technologiczne, takie jak inteligentne soczewki teranostyczne i egzoszkielety rehabilitacyjne.

Kolejne części publikacji koncentrują się na nowych możliwościach terapeutycznych w neurologii, ortopedii, endokrynologii i chorobach metabolicznych. Czytelnik znajdzie rozdziały dotyczące biologicznego leczenia miastenii, blokady NGF w terapii bólu, personalizowanych implantów drukowanych w technologii 3D, doustnej terapii otyłości orforglipronem, immunoterapii cukrzycy typu 1 oraz nowych metod leczenia choroby Cushinga, objawów menopauzy i choroby Menkesa.

Istotne miejsce zajmują również technologie o potencjale zastosowania w wielu dziedzinach medycyny. Omówiono celowaną senolizę i modyfikację fenotypu SASP w terapii włóknienia, nanocząstki jako systemy dostarczania leków, terapię fagową zakażeń wielolekoopornych oraz sztuczne nośniki tlenu. Przedstawiono ponadto innowacyjne rozwiązania w medycynie ratunkowej i położnictwie, obejmujące mechaniczne wspomaganie krążenia poprzez bezpośrednią kompresję serca oraz nowoczesne tamponady stosowane w krwotokach poporodowych.

Znaczną część tomu poświęcono onkologii. Autorzy przedstawiają ferroptozę jako potencjalny cel terapeutyczny, zastosowanie pól elektrycznych TTFields, nowe terapie celowane i immunologiczne, w tym zolbetuksymab, penpulimab, inhibitory meniny oraz mogamulizumab. Uzupełnieniem tej tematyki są rozdziały dotyczące wykorzystania przeszczepienia mikrobioty jelitowej w przełamywaniu oporności na immunoterapię czerniaka oraz potencjalnej roli kwasu acetylosalicylowego w leczeniu i prewencji nawrotów raka jelita grubego.

Trzydziesty czwarty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia będą źródłem aktualnej wiedzy, a zarazem inspiracją do dalszych badań i poszukiwania nowych rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych.

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

EWOLUCJA PRAWNO-SPOŁECZNA POJĘCIA ZGODY A WYZWANIA DLA PROCEDUR ZARZĄDCZYCH W OCHRONIE ZDROWIA

Krzysztof Lewandowski

Katedra Stosowanych Nauk Społecznych, Wydział Organizacji i Zarządzania, Politechnika Śląska

Abstrakt: W polskim prawie karnym zmienia się definicja gwałtu. Teraz to pojęcie zostało rozszerzone także o „brak zgody". Jak interpretowano podobną zmianę legislacyjną w Szwecji, w której dokonano jej kilka lat wcześniej, a w jakim kierunku pójdzie praktyka orzecznicza w Polsce? Nowa regulacja budzi szereg wątpliwości, zwłaszcza, że stosunki intymne są niezwykle wrażliwe i często zgoda nie niektóre zachowania wyrażana jest „nie wprost". Zmiana w znacznym stopniu dotyczy także relacji lekarz – pacjent. Pewną wskazówką będzie sam proces legislacyjny. Początkowo chciano, by kryminalizacją objąć zachowania polegające na doprowadzeniu kogoś do czynności seksualnej bez wcześniejszego wyrażenia świadomej i dobrowolnej zgody przez tę osobę. Ostatecznie pozostało tylko „obcowanie płciowe mimo zgody drugiej osoby". Czy należy zatem interpretować, że owa zgoda nie musi być świadoma i dobrowolna? Będzie to dość wątpliwe. W Kodeksie Karnym w art. 193 dotyczącym zakłócania miru domowego użyto określenia „wbrew żądaniu osoby uprawnionej". Zastosowanie podobnej formuły w przypadku gwałtu byłoby łatwiejsze w interpretacji. A być może różnica polega tylko na ciężarze dowodowym? Oznacza to, że należy wprowadzać konkretne procedury, który pozwolą ograniczyć ryzyko zarzutu o przekraczanie granic intymności, a zgoda pacjenta powinna być wyraźna i najlepiej pisemna.

Słowa kluczowe: gwałt, czynność seksualna, zgoda na seks

Abstract: In Polish criminal law, the definition of rape is undergoing a change. The term has now been expanded to include "lack of consent." How was a similar legislative change interpreted in Sweden, where it was implemented several years earlier, and in what direction will judicial practice in Poland head? The new regulation raises several concerns, particularly because intimate relations are highly sensitive, and consent for certain behaviours is often expressed "indirectly."The legislative process itself may offer some insight. Initially, the goal was to criminalize behavior that involved coercing someone into a sexual act without prior explicit, conscious, and voluntary consent. Ultimately, the provision was narrowed down to "sexual intercourse despite the consent of the other person." Does this imply that such consent need not be conscious and voluntary? This seems rather doubtful. In the Criminal Code, Article 193 concerning the violation of domestic peace uses the term "against the demand of the entitled person." Applying a similar formula in the case of rape would make interpretation easier. Or perhaps the difference lies solely in the burden of proof?

Keywords: rape, sexual act, consent to sex

1. Wstęp

Nowe przepisy dotyczące gwałtu i innych przestępstw na tle seksualnym stały się faktem. Same zapisy wiele nie zmienią, ważniejsza jest linia orzecznicza, która także będzie ewoluować. To ona da odpowiedź na pytanie, jak interpretować przepisy. Czy wystarczy, że owa „zgoda" na seks będzie oświadczona raz, czy ma być wyrażana za każdym razem. No i jak ma być ona wyrażana. Zmiany, które zostały wprowadzone w Polsce są ogólnoeuropejską tendencją. A jak to wygląda w procederach medycznych? Czy nowe regulacje coś tu zmieniają? Dotyczą przecież „zgody", a zatem procedury. Czy należy wprowadzić nowe procedury zarządcze, tak by zarówno organizacji, jak i jej pracowników nie narażać na żadne oskarżenia o przekraczanie granic intymności, a co za tym idzie totalnego jego zniszczenia. Są to sprawy niezwykle delikatne, ale w naszej kulturze wywołują ogromne emocje.

Spraw o podłożu wykorzystywania seksualnego w relacji pomocowej było wiele i miały one różny charakter – od nadużyć podczas badań i procedur medycznych po przekraczanie granic w psychoterapii. W Polsce głośnym przykładem była sprawa ginekologa z Zabrza (M. M.), prawomocnie skazanego za przestępstwa seksualne wobec pacjentek popełniane w trakcie badań ginekologicznych. W wyroku sądowym podkreślono znaczenie nadużycia relacji zależności lekarz–pacjent oraz brak medycznego uzasadnienia części czynności[1].

Podobny charakter miały inne postępowania karne wobec lekarzy, m.in. sprawa chirurga-onkologa z Gdańska (M. Ł.), skazanego za molestowanie pacjentek podczas

badań lekarskich, a także sprawa byłego ordynatora urologii z Buska-Zdroju, wobec którego zapadł prawomocny wyrok za czyny seksualne popełnione w trakcie procedur medycznych[2].

Równie szerokim echem odbiły się sprawy ze środowiska terapeutycznego. Jedną z najbardziej medialnych była sprawa psychologa i terapeuty A. S., osoby bardzo znanej publicznie i często występującej w telewizji, oskarżonej o wykorzystywanie seksualne pacjentów nieletnich[2]. Podobnie głośna była sprawa psychologa i seksuologa L. G., prawomocnie skazanego za molestowanie pacjentek podczas terapii[3].

Przypadki te pokazują, że kluczowym problemem nie jest sama forma procedury medycznej czy terapeutycznej, lecz wykorzystanie relacji zaufania, brak transparentności oraz instrumentalne traktowanie zgody osoby korzystającej z pomocy.

Granice dopuszczalnych czynności medycznych w kontekście odpowiedzialności karnej lekarza

Orzecznictwo sądów polskich konsekwentnie wskazuje, że relacja lekarz–pacjent ma charakter asymetryczny, oparty na zaufaniu i zależności. W konsekwencji zgoda pacjentki na określone czynności medyczne nie ma charakteru absolutnego i nie legalizuje działań lekarza, jeżeli doszło do nadużycia autorytetu lub braku rzetelnej informacji[4,5].

Sądy podkreślają, że badania ingerujące w sferę intymną pacjenta muszą spełniać kryteria celowości, proporcjonalności oraz zgodności ze sztuką medyczną. Przekroczenie tych granic, zwłaszcza w sytuacji braku wskazań diagnostycznych lub terapeutycznych, może prowadzić do odpowiedzialności karnej z art. 199 § 1 k.k., penalizującego nadużycie stosunku zależności.

Istotnym punktem odniesienia pozostają standardy międzynarodowe, w szczególności Deklaracja Lizbońska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, która gwarantuje pacjentowi prawo do poszanowania godności, intymności oraz do pełnej i zrozumiałej informacji o każdym badaniu[6].

Analiza orzecznictwa prowadzi do wniosku, że granica między legalną czynnością medyczną a naruszeniem wolności seksualnej pacjentki nie przebiega na poziomie technicznym, lecz na poziomie relacyjnym i komunikacyjnym. Brak transparentności, nadmiarowość czynności oraz instrumentalne traktowanie zgody pacjentki stanowią najczęstsze podstawy przypisania lekarzowi odpowiedzialności karnej i zawodowej.

2. Zasady ogólne

Co to są „przemoc", „groźba bezprawna" lub „podstęp" w odniesieniu do starego art. 197 k.k.[7] wiedzieliśmy dość dokładnie. Przepis obowiązywał na tyle długo, że praktyka orzecznicza i doktryna rozwiązała większość dylematów. A dziś? Czym jest gwałt w polskim systemie prawnym? Pewnie precyzyjniejszy i łatwiejszy do interpretacji był przepis Starego Testamentu, który mówił, że gdy kobieta w mieście wolała o pomoc, to znaczy, że była gwałcona. Tak oto zrobiliśmy tego odwrotność. Kiedyś, gdy protestowała, znaczy, że jest gwałcona, dziś, gdy nie wyraża zgody to jest gwałcona.

Przyjęliśmy w Polsce przepisy, które obowiązują już innych krajach. Szczególnie komentowane są przypadki szwedzkie. I tak oto dwoje ludzi postanowiło razem spędzić noc. Spali w tym samym łóżku. W nocy mężczyzna zaczął dotykać kobietę i zainicjował stosunek – kobieta uprawiała z nim seks i w jego trakcie niczym nie zdradzała, że coś dzieje się wbrew jej woli, ale nie wyraziła wyraźnej zgody. Dodatkowym obciążeniem oskarżonego było to, że kobieta miała mu wspomnieć na początku spotkania, że nie uprawa seksu na pierwszej randce i chociaż w nocy, gdy spali razem mógł wywnioskować, że zmieniła zdanie, a na dodatek w żaden sposób nie zasygnalizowała tego już w trakcie stosunku, że chce go przerwać, to sąd uznał, że miał miejsce gwałt[8].

Albo inna sytuacja. Mężczyzna włożył palce do pochwy swojej dziewczyny, aby „sprawdzić", czy nie była niewierna. Chciał wiedzieć, czy nie znajduje się tam nasienie jakiegoś innego mężczyzny. Sąd Najwyższy skazał mężczyznę za gwałt. Przyznał, że kobieta dobrowolnie uczestniczyła w czynnościach seksualnych ze swoim chłopakiem, ale nie zgodziła się, aby mężczyzna włożył palce do jej pochwy, aby sprawdzić, czy była z kimś innym. Dopiero po tym, jak to zrobił, wyjaśnił, jaki był jego zamiar, a ona na takie zachowanie, by się nie zgodziła. Palec mógł włożyć, ale nie w tym celu. A zatem gwałt[9]?

„Chodziło o czynność, na którą nie była w ogóle przygotowana. Ponadto ustalono, że oskarżony zrozumiał, że pokrzywdzona nie chciała być poddana takiej kontroli, ale mimo to ją przeprowadził" – uzasadniał Sąd Najwyższy.

Mężczyzna został skazany na 1,5 roku więzienia. Został również skazany za ciężkie naruszenie nietykalności cielesnej kobiety. Dwóch sędziów było odmiennego zdania i chciało uniewinnić mężczyznę od zarzutu gwałtu.

2.1. Kierunki interpretacyjne

A jak będziemy to interpretować w Polsce? Pewną wskazówką będzie sam proces legislacyjny. Początkowo chciano, by kryminalizacją objąć zachowania polegające na doprowadzeniu kogoś do czynności seksualnej bez wcześniejszego wyrażenia świadomej i dobrowolnej zgody przez tę osobę. Ostatecznie pozostało tylko „obcowanie płciowe mimo zgody drugiej osoby"[10]. Czy należy zatem interpretować, że owa zgoda nie musi być świadoma i dobrowolna? Będzie to dość wątpliwe. W Kodeksie Karnym w art. 193 dotyczącym zakłócania miru domowego użyto określenia „wbrew żądaniu osoby uprawnionej". Zastosowanie podobnej formuły w przypadku gwałtu byłoby łatwiejsze w interpretacji. A być może różnica polega tylko na ciężarze dowodowym? Jeśli mam mieć na coś zgodę, to ja musze udowodnić, że była ona wyrażona, a jeśli mam żądać zaniechania określonego zachowania, to ja muszę to wykazać. To właśnie różnica pomiędzy Starym Testamentem, a naszym rozwiązaniem.

Jak ta zgoda ma być wyrażana? W prawie cywilnym umowy zawieramy w formie ustnej, pisemnej, dorozumianej i szczególnej, np. przed notariuszem. Czy w tym wypadku owa zgoda może być dorozumiana? Czy owa „zgoda" na seks wystarczy, że będzie oświadczona raz, przed kierownikiem Urzędu Stanu Cywilnego, czy ma być np. w małżeństwie wyrażana za każdym razem?

Kiedy w Polsce komentowano szwedzkie przepisy zwracano uwagę, że przepisy te obejmą także małżeństwa. Mężowie będą potrzebowali „wyraźnej zgody" żony przed współżyciem, inaczej będą mogli zostać oskarżeni o gwałt. Na czym ma polegać taka zgoda? Musi to być wyraźny gest lub słowo. W szwedzkiej prasie żartowano: "Ustna zgoda wystarczy. Kto chce być jednak pewien powinien zdobyć zgodę pisemną" – zaznacza „Augsburger Allgemeine"[11].

Czy interpretując daną sytuację można się odnieść do przepisów prawa cywilnego? Zgodnie z art. 60 k.c.[12] oświadczenie woli może być wyrażone przez każde zachowanie, które ujawnia wolę osoby w sposób dostateczny, także przez czynność dorozumianą. W komentarzach zwraca się uwagę, że milczenie w zasadzie nie stanowi dorozumianego oświadczenia woli, ale w niektórych sytuacjach, które należy uznać za odstępstwo od reguły, milczenie może wywołać skutki prawne[13]. W orzecznictwie stwierdzono, że milczenie może być wyjątkowo uznane za zgodę, jeśli w połączeniu z innymi elementami danego zdarzenia wola podmiotu milczącego może być jednoznacznie ustalona[14]. W przypadku „zgody na seks" ma to sens. Czy taka będzie linia orzecznicza?

Pojęcie „zgody" występuje także w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty[15]. Art. 32 ust. 1 mówi o tym, że lekarz może podjąć leczenie pacjenta wyłącznie

za jego zgodą. Zgoda pacjenta może być wyrażona ustnie, pisemnie lub w sposób dorozumiany (np. przez zachowanie pacjenta). Orzecznictwo w tym zakresie jest dość bogate.

Ustawa określa i drugą sytuację. W przypadku zabiegu operacyjnego albo stosowania metody leczenia lub diagnostyki stwarzającą podwyższone ryzyko dla pacjenta, zgoda powinna być wyrażona na piśmie, a przed wyrażeniem zgody lekarz ma obowiązek udzielenia pacjentowi informacji o swoim zamiarze.

Orzecznictwo zauważyło, że w wypadku braku zgody pisemnej to na lekarzu spoczywa ciężar dowodu wykonania ustawowego obowiązku udzielenia pacjentowi informacji[16]. Tym samym uznano, że obwiązek informacyjny występuje w każdy wypadku, choć w tym drugim wprost nie wyrażono tego w przepisie.

Stwierdzono w nim np., że warunkiem legalności działania lekarza jest zgoda pacjenta odpowiednio poinformowanego - tak zwana zgoda uświadomiona (objaśniona). Chodzi o zgodę, którą musi poprzedzać odpowiednie poinformowanie pacjenta. Informacja udzielana przez lekarza przed przeprowadzeniem zabiegu powinna obejmować dane pozwalające pacjentowi podjąć decyzję co do zabiegu z pełną świadomością tego, na co się godzi i czego może się spodziewać[17]. Gdybyśmy więc tą interpretacje przenieśli na relacje o charakterze seksualnym, to wówczas doszlibyśmy do wniosku, że owa zgoda musi być uświadomiona. Przecież w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty z przepisu to także wprost nie wynika. A zatem nie tylko powinno się uzyskać zgodę na seks, ale także dokładnie uświadomić, cóż się w jego ramach zamierza robić.

W innym orzeczeniu stwierdzono, że na lekarzu prowadzącym proces leczenia ciąży obowiązek przekazywania pacjentowi informacji zrozumiałych, gdyż tylko takie stanowią gwarancję zapewnienia pacjentowi rzeczywistej możliwości udziału w procesie leczenia. W konsekwencji przekazywana informacja zawsze musi być dostosowana do konkretnego przypadku, do danego pacjenta, do jego możliwości percepcyjnych, wykształcenia, stanu psychicznego, wieku[18]. Wynika z tego, że samo mrugnięcie okiem raczej tu nie wystarcza.

Miarodajna, legalizująca działanie lekarza zgoda pacjenta na wykonanie zabiegu leczniczego to taka zgoda, która stanowi wyraz jego własnej, świadomej (zarówno od strony zdolności psychofizycznej udzielającego zgody, jak i rozważenia niezbędnych jej przesłanek) oraz swobodnej i dobrowolnej (nieobciążonej wadą błędu czy przymusu) decyzji. Respektowanie przez lekarza opisywanej zgody możliwe jest tylko wówczas, gdy wola poddania się proponowanym czynnościom medycznym zostanie mu przez pacjenta w sposób niebudzący wątpliwości ujawniona[19].

Czy ta zgoda jest bezwarunkowa? Zgodziła się i tyle? Na co wyrażona została zgoda?

W przypadku zabiegów leczniczych w orzecznictwie zauważono, że żadna zgoda pacjenta nie powoduje uchylenia bezprawności w przypadku zabiegu przeprowadzonego niezgodnie ze sztuką medyczną[20]. A co z seksem? Pewnie podobnie. Zgoda jest na tradycyjny seks zgodny ze sztuką, a gdzie są jej granice? Czy zatem jeśli w trakcie seksu zacznie dochodzić do sytuacji wykraczających poza tradycyjny seks i zaczną się działania zmierzające do stosunku analnego, czy taka zgoda powinna być ponownie wyrażona?

Pewnie jakąś wskazówką w tych kwestiach powinno być także prawo cywilne. W art. 65 k.c. stwierdzono, że oświadczenie woli należy tak tłumaczyć, jak tego wymagają ze względu na okoliczności, w których zostało złożone, zasady współżycia społecznego oraz ustalone zwyczaje. Problem polega na tym, że te zwyczaje i zasady współżycia społecznego akurat w tej materii bardzo szybko się zmieniają, a dodatkowo żyjemy w świecie mocno mieszających się kultur, co dodatkowo wpływa na to, że trudno się odnosić do tak ogólnych stwierdzeń.

W doktrynie podkreśla się, że chodzi o taki zwyczaj, który zważywszy w szczególności na czas, osobę, profesję, miejsce, charakter, a także tradycję nie może być pominięty w ustalaniu znaczenia treści oświadczenia woli[13]. Problem polega jednak na tym, że w stosunkach intymnych trudno się odnieść, co w danej społeczności jest zwyczajem. Nawet jeśli powszechnie wiadomo, co jakie zachowanie może oznaczać, to wcale nie przesądza, że dla wszystkich jest to jasne i oczywiste. Jeżeli na spotkaniu klubowym, wśród młodych ludzi, pada propozycja wspólnego pójścia do toalety, w sytuacji, gdy są ona oznaczone płciowo, a kobieta i mężczyzna wchodzą do jednej kabiny, czy to oznacza, że oboje zgadzają się na seks, bo wynika to z przyjętych zwyczajów w danej grupie?

A może pomocny powinien być art. 69 kodeksu cywilnego? Jeśli jest propozycja seksu, a druga strona milczy, ale przystępuje do czynności, to oznacza, że wyraziła zgodę?

Głośna była sprawa w Szwecji. Do gwałtu doszło w październiku 2016 roku w mieszkaniu Irakijczyka w Göteborgu, choć nie wiadomo do końca, w jaki sposób znalazła się tam 14-latka. Nie dość, że Irakijczyk zgwałcił dziewczynkę, to w dodatku wszystko nagrał telefonem komórkowym, zaś później szantażował ofiarę i próbował zastraszyć rodzinę 14-latki, która zdecydowała się wnieść sprawę do sądu. Na nagraniu widać jednak wyraźnie, że 14-latka broniła się przed zbliżeniem, a także, że wielokrotnie powtarzała słowo „nie".

Ostatecznie szwedzki sąd uznał, że sprzeciw dziewczynki odnosił się tylko do wymuszonego seksu analnego, co gwałtem nie jest i uniewinnił sprawcę od zarzutu przestępstwa gwałtu[21].

Nie ulega wątpliwości, że orzecznictwo będzie ewoluować, tak jak to było dotychczas w przypadku przestępstw seksualnych, podobnie zresztą jak legislacja. Statystycznie Szwecja góruje w ilości gwałtów, ale faktycznie, nie można porównywać danych, gdyż zupełnie inne są definicje tego przestępstwa w poszczególnych krajach. Aż 40 proc. gwałtów w 2016 roku tym kraju to przypadki, gdzie nie używano przemocy, a w Hiszpani jeszcze do 2020 roku było to niezbędne, żeby czyn zakwalifikować jako przestępstwo[22].

Początkowo obcowanie płciowe definiowano jako penetracja, czyli sytuacja, gdy penis wchodzi w kontakt z pochwą, nawet jeśli nie dojdzie do pełnej penetracji lub wytrysku. Dziś to pojęcie rozumiemy już szerzej. W jednym z wyroków sąd zauważył, że jego elementem nie musi być *immisio* penis; może to być też *coitus in ore* (seks oralny), coitus *per anum* (seks analny) lub stosunek przedsionkowy, a nawet surogaty stosunku płciowego[23], a Sąd Najwyższy dodał, że jest nim także wkładanie placów do pochwy oraz penetrowanie członkiem warg sromowych[24].

3. Czynność seksualna

Natomiast tzw. inne czynności seksualne obejmują wszelkie inne zachowania o charakterze seksualnym niż obcowanie płciowe. Także stopniowo zakres tego pojęcia jest rozszerzany. Sąd Apelacyjny w Łodzi stwierdził, że jest nim aktywność związana z szeroko rozumianym życiem płciowym człowieka, polegające na kontakcie cielesnym sprawcy z pokrzywdzonym lub przynajmniej na cielesnym i mającym charakter seksualny zaangażowaniu ofiary, co obejmuje m.in. i takie sytuacje, w których sprawca, zmierzając do pobudzenia lub zaspokojenia swojego popędu, np. dotyka narządów płciowych pokrzywdzonego (choćby przez bieliznę lub odzież)[25].

Takim przykładem może być sytuacja, w której sprawca, bez zgody pokrzywdzonego, wykorzystując jego zaskoczenie sytuacją i dokonuje ściągnięcia odzieży wierzchniej i bielizny, a następnie dotyka jego intymnych narządów ciała[26].

Trudno się z tym zgodzić. W moim przekonaniu wcale nie musi dochodzić do cielesnego kontaktu, wystarczający będzie głosowy czy wzrokowy, np. w tzw. seksie wirtualnym, czy przez telefon.

W orzecznictwie pojawia się także stwierdzenie, że przesłanką „innej czynności seksualnej" jest „seksualne zaangażowanie ofiary", które zdefiniowano jako uczynienie ciała ofiary przedmiotem zabiegów seksualnych ze strony sprawcy. W żadnym

wypadku wykładnia ta nie wskazuje na jakikolwiek element podmiotowego zaangażowania ofiary[27]. Moim zdaniem to zaangażowanie ciała wcale nie jest przesłanką konieczną. Raczej uważam, że jest nim zaangażowanie osoby, a nie jego ciała.

Także w żaden sposób ustawodawca nie zaznaczył w tym przepisie, aby czynność seksualna miała być podejmowana z motywacji seksualnej. Żeby ją za taką uznać, wystarczy, że będzie miała obiektywnie charakter seksualny. Dla przyjęcia, że sprawca wyczerpał znamiona przestępstwa nie jest istotne, w jakim celu działał, ale czy dopuścił się zamachu na wolność seksualną ofiary. Przedmiotem ochrony w przypadku przestępstwa z art. 197 k.k. jest wolność seksualna człowieka, a zatem chodzi o swobodę decydowania w sferze seksualnej. Istotna zatem jest perspektywa ofiary, a nie sprawcy tego przestępstwa[28]. To stwierdzenie jest szczególnie ważne w odniesieniu do procedur medycznych. Nie jest ważne „co myśli" lekarz dotykający osobę w miejscach intymnych, ale „co myśli" pacjent. Czy on czuje się komfortowo, czy jak obiekt seksualny. Jest taki stary żart, który warto tu przypomnieć, bo on w jakiejś mierze obrazuje tą sytuacje. „Przychodzi kobieta do lekarza z córką. Ten zwraca się do córki. Proszę się rozebrać. Matka protestuje – ale to ja jestem chora. Lekarz odpowiada – w takim razie proszę pokazać gardło." Czy zatem samo obnażenie pacjenta, bez wyraźnego wymogu medycznego, a nawet pomimo niego, może być uznane za akt seksualny? Oczywiście. Czy pacjent w gabinecie może czuć, że wykorzystuje się sytuację i rodzaj zależności? Oczywiście.

Podkreślić tez trzeba, że nie jest konieczne, by sprawca wykazywał podniecenie seksualne, albo by jego działania zmierzały do zaspokojenie lub pobudzenie jego popędu płciowego[29]. Będzie zatem inną czynnością seksualną doprowadzenie innej osoby do masturbacji, nawet, gdy sprawca nie będzie wykonywał żadnych czynności seksualnych i nie będzie dążył do jakiegokolwiek własnego fizycznego zaspokojenia seksualnego.

Wypełniać znamiona tego przestępstwa będą także zachowania „zdalne", poprzez Internet. Czynnością seksualną będzie zatem np. prezentowanie nagiego ciała lub jego fragmentów, a także stymulacja samym głosem w celu zaspokojenia seksualnego innej osoby[30].

Dotychczas szwedzkie sądy nie uznawały za przemoc seksualną czynności polegającej na nakłanianiu na odległość ofiary do rozbierania się i dotykania stref intymnych przed kamerą. Przyczyną jest ustawodawstwo, w którym zapisano, że warunkiem zaistnienia gwałtu jest fizyczny kontakt napastnika z osobą poszkodowaną[31]. W przypadku lekarze ten właśnie kontakt najczęściej występuje.

Co ciekawe w Szwecji, w procedurze odwoławczej, doszło do uniewinnienia mężczyzny, który bezspornie dotykał sromu 10 letniej dziewczynki, ale wątpliwe

pozostało czy wkładał jej palec do pochwy i jak głęboko. Dziewczynka zeznawała, że palce skazanego były „głęboko w środku", ale nie potrafiła określić, jak daleko. W tej sytuacji sąd apelacyjny uznał, że nie może ustalić ponad wszelką wątpliwość, że mężczyzna wkładał palce do pochwy, co jest warunkiem koniecznym do uznania w Szwecji przestępstwa za gwałt. W związku z tym podważony został wyrok skazujący mężczyznę, a ponieważ prokurator oskarżał go jedynie o gwałt, sąd apelacyjny uznał, że nie może rozważyć innych potencjalnych przestępstw, takich jak wykorzystywanie seksualne lub molestowanie. Tym samym 51-letni mężczyzna został oczyszczony ze wszystkich zarzutów[32].

Szwecja jest interesującym przykładem zderzenia różnych kultur seksualnych i totalnego niezrozumienia się każdej ze społeczności – islamskiej i postprotestanckiej. Ciekawa była sprawa nauczycielki zgwałconej w sali lekcyjnej przez ucznia. 19-latek zabarykadował drzwi i zmusił kobietę do stosunku seksualnego. Z informacji przekazanych przez śledczych wynika, że uczeń przez kilka tygodni molestował nauczycielkę i groził jej gwałtem. W prywatnych wiadomościach na Snapchacie ostrzegał, że gdy nie zgodzi się na seks, porwie jej członka rodziny. 19-latek urodzony w syryjskim Damaszku przybył do Szwecji kilka lat temu. Rodzina nastolatka broni go w lokalnych mediach, twierdząc, że gwałt „mógł być nieporozumieniem między nim a nauczycielką"[33]. Właśnie w prywatnych rozmowach groził jej, że jeśli „się nie zgodzi". Pewnie jej zachowanie w jego kulturze oznaczało zgodę. Sprawa zakończyła się wyrokiem skazującym[34]. Te różnice kulturowe w sferze seksualnej prowadzą do wielu nieporozumień, a imigranci z państw islamskich bardzo trudno asymilują się w europejskich normach w tym zakresie. Prorok Mahomet sam daje przykład, a jego pedofilskie czynności są udokumentowanie w Koranie. Muzułmanom daje to moralne zielone światło, aby gwałcić do woli[35]. Prawo moralne i państwowe są w tym przypadku ze sobą w sprzeczności. Tymczasem różnica pomiędzy Starym Testamentem, a obecnymi przepisami różni się w niuansach….

3.1. Molestowanie seksualne, a „inna czynność seksualna"

Należy sądzić, że dopóki nie będzie ustawowej definicji „innej czynności seksualnej" będzie ona cały czas rozszerzana i w zasadzie każde molestowanie seksualne może zostać tak zakwalifikowane. Trudno moim zdaniem obronić tezę, że „molestowanie seksualnie" nie jest „inną czynnością seksualną", zwłaszcza, że mamy tu definicję legalną. Kodeks pracy w art. 18[36] definiuje molestowanie seksualne jako „każde niepożądane zachowanie o charakterze seksualnym lub odnoszące się do płci pracownika, którego celem lub skutkiem jest naruszenie godności pracownika,

w szczególności stworzenie wobec niego zastraszającej, wrogiej, poniżającej, upokarzającej lub uwłaczającej atmosfery. Za takie zachowanie pracownikowi przysługuje odszkodowanie. Jest już jednak tylko o krok od tego, by takie zachowania uznać za przestępcze. A gdybyśmy to odnieśli do relacji pacjent – lekarz? Czy jeśli ten pierwszy poczuje się upokorzony ze względu na obnażenie się, czy to już będzie inna „czynność seksualna"? Jest to tylko kwestia interpretacji, którą w tym akurat zakresie można bardzo rozszerzać.

Formy molestowania seksualnego mogę być bardzo różnorodne, w tym werbalne (niewłaściwe komentarze np. o stroju, sprośne dowcipy, sugestie, insynuacje o charakterze seksualnym), fizyczne (niechciany dotyk, całowanie, pieszczenie), niewerbalne (np. gesty seksualne), psychologiczne (propozycja awansu w zamian za seks, wytwarzanie atmosfery seksualnej w pracy, np. poprzez prezentowanie treści pornograficznych).

Aby mówić o molestowaniu seksualnym, konieczne jest spełnienie określonych przesłanek, a więc: braku zgody, naruszenie godności (osoba czuje się upokorzona, zawstydzona lub zagrożona), istnieje stosunek zależności. Molestowanie, inaczej niż mobbing, nie musi mieć charakteru wielokrotnego.

Delikatna jest granica pomiędzy molestowaniem, a działaniem przestępczym określonym w kodeksie karnym, a być może tej różnicy nie ma?

4. Karanie za seks pomimo zgody

Należy pamiętać, że owa „zgoda" sama w sobie nie wyklucza zachowań o charakterze kryminalnym. W stosunkach zależności seks nawet pomimo jej jest kryminalizowany, tj. w art. 199 k.k. Nie ważne czy była zgoda, podstęp, groźba, czy przemoc. Często są to bardzo delikatne sprawy i trudne do jednoznacznego osądu. Bezsporne pozostaje, że każdy akt seksualny w relacji przełożony – podwładny może zostać uznany za przestępczy. Wystarczającą przesłanką jest tu świadome wykorzystanie relacji służbowej. W zasadzie zatem każda sytuacja seksualna, która została zainicjowana przez przełożonego ma taki właśnie charakter. W tej sferze jednak zawsze trudno orzec, które zachowanie faktycznie ją zainicjowało, czy wystarczające jest samo spojrzenie, sugestia, gest?

Sąd Najwyższy doprecyzował, że stosunek zależności to taki stosunek prawny lub faktyczny, który daje jednej osobie możliwość wywierania określonego wpływu bezpośredniego lub pośredniego na losy i położenie prawne, społeczne i ekonomiczne innej osoby. Istotą stosunku zależności jest to, że osoba zależna pozostaje w takiej relacji ze sprawcą, że konflikt z nim grozi jej interesom materialnym lub

niematerialnym. Osoba zależna musi zatem unikać wchodzenia w konflikt z osobą, od której jest zależna. Osoba zależna ma świadomość konieczności podporządkowania się żądaniom czy życzeniom osoby, od której zależy[37]. I dalej w tym samym orzeczeniu wyjaśnia, że nadużycie stosunku zależności to świadome wykorzystanie relacji pomiędzy osobami, jako czynnik oddziaływania na psychikę, tak aby pokrzywdzony wyraził zgodę na obcowanie płciowe lub inną czynność seksualną.

Wątpliwości pojawiają się także w związku z seksem zbiorowym. Jeśli gwałt został dokonany wspólnie z inna osobą, to jest on inaczej penalizowany. A co, jeśli pokrzywdzona wyraziła zgodę na seks z jedną osoba, a z drugą już nie. Czy oboje wówczas dopuścili się gwałtu? A może jest to tylko współudział albo pomocnictwo?

Sprawcą jest nie tylko ten, kto realizuje znamiona typu czynu zabronionego, ale także osoba z nim współdziałająca, jednakże nie każdy współsprawca musi osobiście realizować wszystkie znamiona strony przedmiotowej. Współsprawca zachowuje się jak typowy wykonawca przestępstwa, który utożsamia swoją rolę i zaangażowanie z całością przestępstwa, podczas gdy pomocnik z reguły kończy swoją aktywność przed rozpoczęciem realizacji przestępstwa[38].

Współsprawcą zgwałcenia zbiorowego z art. 197 § 3 pkt 1 k.k. jest zarówno ten, kto w działaniu wspólnym z inną osobą (osobami) wykonuje wszystkie znamiona czynu zabronionego, jak i ten, kto w ramach porozumienia zawartego choćby w sposób milczący, dorozumiany, jest wykonawcą choćby jednego z tych znamion[39].

W Szwecji doszło na tym tle do wielkiego skandalu. Oto sprawcy współżycia z kobietą na klatce schodowej zostali uniewinnieni, gdyż wykazali, że ona zgodziła się na seks. Był on brutalny, co jednoznacznie stwierdzono w obdukcji lekarskiej. Z drugiej strony zeznania pokrzywdzonej nie były spójne, różniły się w trakcie postępowania przygotowawczego, natomiast mężczyźni zgodnie twierdzili, że wszystko odbyło się za zgodą kobiety[40]. Przecież kluczowym dowodem na to, czy ta przesłanka uprawiania seksu została spełniona są zeznania świadków…, a ich było kilku.

A co z wycofaniem zgody? Kiedy można ją wycofać? Może także powinniśmy się odnieść do regulacji cywilnych? W art. 61 k.c. odwołanie oświadczenia woli jest możliwe, gdy doszło z tym oświadczeniem równocześnie lub wcześniej… Można z tego wnioskować, że w relacji intymnej praktycznie odwołać się owej zgody nie da.

Jak więc żyć? W Szwecji po wprowadzeniu tego rozwiązania legislacyjnego, w ciągu tylko dwóch lat liczba wyroków skazujących za gwałt wzrosła aż o 75 proc[41]. I to jest wielki paradoks. Oto idee liberalizmu obyczajowego doprowadziły do totalnie konserwatywnego skutku. Owa „zgoda", która jest elementem walki o prawa kobiet, doprowadza do sytuacji, że bezpieczny seks, tzn. taki, który nie jest zagrożony kryminalizacją, może się dokonać tylko w trwałym, kochającym się związku,

opartym na wzajemnym szacunku i głębokiej trosce o wzajemne dobro. Tymczasem każda przygoda staje się niezwykle niebezpieczna, bo nawet niewinna zabawa może zostać uznana za gwałt. Cóż, ludzie mówią, nie ma ryzyka, nie ma zabawy, ale tu już chyba lepiej wspinać się na ferraty.

5. Innowacje zarządcze i proceduralne w erze ewoluującej definicji zgody

Zmiany prawno-społeczne w definiowaniu przestępstw seksualnych i pojęcia „zgody" nie mogą pozostać bez echa w gabinetach lekarskich. Dla placówek ochrony zdrowia nie są to już tylko akademickie rozważania, lecz twarde wyzwania z zakresu zarządzania ryzykiem klinicznym. Wymuszają one wdrożenie innowacji proceduralnych, które z jednej strony ochronią godność i intymność pacjenta, a z drugiej – zabezpieczą lekarza i samą placówkę przed rujnującymi oskarżeniami.

5.1 Wdrożenie instytucji asystenta medycznego (Medical Chaperone)

Rozwiązaniem, które w systemach anglosaskich funkcjonuje od lat, a w Polsce wciąż stanowi innowację organizacyjną, jest instytucja tzw. asystenta medycznego (z ang. *chaperone*). Wytyczne brytyjskiej Naczelnej Izby Lekarskiej (General Medical Council) wprost wskazują, że pacjentowi zawsze należy zaoferować obecność bezstronnego obserwatora podczas badań intymnych[42]. Podobne, restrykcyjne standardy dotyczące zapobiegania nadużyciom i rutynowego wykorzystywania asystentów zaleca Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (ACOG)[43]. Obecność dodatkowej osoby z personelu medycznego zapewnia pacjentowi komfort psychiczny, a dla lekarza stanowi obiektywne zabezpieczenie dowodowe na wypadek ewentualnych roszczeń. Placówki medyczne powinny wypracować procedury, w których pacjent jest aktywnie informowany o prawie do obecności asystenta, a ewentualna odmowa jest rzetelnie dokumentowana[42].

5.2 Modularna zgoda i rozwiązania cyfrowe (Smart Consent)

Standardowe, ogólnikowe formularze zgody na leczenie stają się niewystarczające w obliczu rygorystycznych interpretacji prawa. Innowacją zarządczą staje się przejście na uświadomioną zgodę cyfrową (z ang. *digital informed consent*). Jak wskazują najnowsze przeglądy literatury, cyfryzacja procesu zgody znacząco poprawia zrozumienie przez pacjenta procedur klinicznych, potencjalnych ryzyk oraz samego przebiegu badania[44]. Pacjent przed zabiegiem musi być nie tylko poinformowany o tym,

że jego granice intymności mogą zostać przekroczone, ale powinien dokładnie wiedzieć, w jaki sposób i dlaczego wymaga tego diagnostyka. Nowoczesne placówki mogą wdrażać multimedialne formularze wypełniane przed wizytą, co pozwala na oddzielenie procesu odbierania zgody od presji autorytetu w bezpośredniej interakcji z lekarzem[44]. Zgoda staje się w ten sposób w pełni dobrowolna i uświadomiona.

5.3 Protokoły komunikacyjne jako narzędzie zarządzania ryzykiem

Najwięcej oskarżeń o przekroczenie granic wcale nie wynika ze złych intencji personelu, lecz z deficytów komunikacyjnych. Wprowadzanie tzw. protokołów narracyjnych (lekarz na bieżąco, krok po kroku, opisuje, co zamierza zrobić i upewnia się o braku sprzeciwu) powinno stać się obligatoryjnym elementem szkoleń wewnętrznych w placówkach. Komunikacja w ochronie zdrowia przestaje być wyłącznie „umiejętnością miękką", a staje się twardą procedurą medyczną.

Podsumowując, nowe ramy prawne dotyczące gwałtu i wykorzystania seksualnego wymuszają na menedżerach ochrony zdrowia przedefiniowanie dotychczasowych rutyn. Innowacyjna medycyna to dziś nie tylko nowoczesne technologie terapeutyczne, ale przede wszystkim bezpieczne i transparentne środowisko relacji międzyludzkich, chronione przez mądre i udokumentowane procedury.

Referencje

[1] Ginekolog miał wykorzystać 26 kobiet. Grozi mu do 20 lat więzienia. Accessed 18.04.2026, https://www.polsatnews.pl/wiadomosc/2019-04-18/ginekolog-mial-wykorzystac-26-kobiet-grozi-mu-do-20-lat-wiezienia/

[2] Drabikowska A, Nowak Z. Przez pięć lat nikt nie zauważył, że ordynator molestuje pacjentki? „Myślałam tylko o jednym: żeby stamtąd uciec". Gazeta Wyborcza. Accessed 18.04.2026, https://kielce.wyborcza.pl/kielce/7,164483,24449436,przez-piec-lat-nikt-nie-zauwazyl-ze-ordynator-molestuje-pacjentki.html

[3] Psycholog L. Gapik prawomocnie skazany za molestowanie pacjentek. Accessed 18.04.2026, https://www.prawo.pl/zdrowie/psycholog-l-gapik-prawomocnie-skazany-za-molestowanie-pacjentek,256872.html

[4] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z 18.04.2013 r. II AKa 55/13

[5] Budyn-Kulik M, Kozłowska-Kalisz P, Kulik M, Mozgawa M. Kodeks karny. Komentarz. Wolters Kluwer; 2026.

[6] WMA Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. 2005;

[7] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 grudnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Kodeks karny Dz.U. 2024 poz. 17.

[8] Grot S. Pierwsza ofiara idotycznego prawa. 27-latek pójdzie do więzienia za gwałt, bo przed stosunkiem nie zapytał wyraźnie o zgodę. Accessed 18.04.2026, https://nczas.com/2019/07/12/pierwsza-ofiara-idotycznego-prawa-27-latek-pojdzie-do-wiezienia-za-gwalt-bo-przed-stosunkiem-nie-zapytal-wyraznie-o-zgode/

[9] Man döms för våldtäkt efter „otrohetskontroll". Accessed 18.04.2026, https://www.aftonbladet.se/nyheter/a/P4Kwne/man-doms-for-valdtakt-efter-otrohetskontroll

[10] Rudak O. Nowa definicja gwałtu (czytajcie dalej, bo jest inaczej, niż miało być). Czasopismo Lege Artis. 2024;

[11] Grzymowicz G. Szwedzka ustawa o „zgodzie seksualnej". Accessed 18.04.2026, https://publicystyczny.pl/szwedzka-ustawa-o-zgodzie-seksualnej/

[12] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 21 czerwca 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Kodeks cywilny Dz.U.2024.1061.

[13] Safjan M. Kodeks cywilny, Komentarz, t. I. 1997.

[14] Uchwała Sądu Najwyższego z dnia 5 lutego 1992 r. III CZP 134/92.

[15] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 19 sierpnia 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty Dz.U. 2024 poz. 1287.

[16] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Katowicach z dnia 11 lipca 2018 r. I ACa 54/18.

[17] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 6 grudnia 2023 r. II CSKP 804/22.

[18] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Lublinie z dnia 11 grudnia 2019 r. I ACa 762/18.

[19] Postanowienie Sądu Najwyższego z dnia 10 kwietnia 2015 r. III KK 14/15

[20] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 21 stycznia 2016 r. VI ACa 322/15

[21] Szwecja: Imigrant zgwałcił dziewczynkę, ale nie trafi do więzienia, bo nie zrozumiał odmowy. Accessed 19.04.2026, https://dorzeczy.pl/swiat/27814/szwecja-imigrant-zgwalcil-ale-nie-trafi-do-wiezienia.html

[22] Gwałty w Szwecji i innych krajach – różnice statystyczne. Accessed 19.04.2026, https://skandynawiainfo.pl/gwalty-w-szwecji-i-innych-krajach-roznice-statystyczne/

[23] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 4 października 2022 r. II AKa 152/22

[24] Postanowienie Sądu Najwyższego z dnia 11 maja 2022 r. V KK 147/22.

[25] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Łodzi z dnia 5 marca 2019 r. II AKa 217/18.

[26] Postanowienie Sądu Najwyższego z dnia 13 maja 2020 r. V KK 140/20.

[27] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 15 października 2015 r. WA 14/15.

[28] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Gdańsku z dnia 9 stycznia 2018 r. II AKa 411/17.

[29] Postanowienie Sądu Najwyższego z dnia 23 lipca 2015 r. II KK 194/15

[30] Sewastianowicz M. Zgwałcenie możliwe również przez internet. Accessed 19.04.2026, https://www.prawo.pl/prawnicy-sady/skazanie-za-wirtualny-gwalt,528499.html

[31] Zyśk D. Szwecja chce karać za tzw. wirtualny gwałt. Gazeta Prawna. 2016;

[32] „Obrzydliwe" uniewinnienie skazanego za gwałt na 10-latce. Przez spór o nazwę żeńskich genitaliów. Accessed 19.04.2026, https://tvn24.pl/swiat/szwecja-skazany-za-gwalt-na-10-latce-uniewinniony-przez-spor-o-nazwe-zenskich-genitaliow-st6781727

[33] Zabarykadował drzwi sali i zgwałcił nauczycielkę. Teraz usłyszał wyrok. Accessed 19.04.2026, https://wiadomosci.radiozet.pl/swiat/Szwecja.-Gwalt-na-nauczycielce.-Uczen-skazany-na-dwa-lata-wiezienia

[34] Szwecja: Dwa lata więzienia za gwałt na nauczycielce. https://www.rp.pl/przestepczosc/art1609311-szwecja-dwa-lata-wiezienia-za-gwalt-na-nauczycielce

[35] Malik M. M. Malik: GWAŁT NA SZWECJI. Accessed 19.04.2026, https://wprawo.pl/m-malik-gwalt-na-szwecji/

[36] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 16 czerwca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Kodeks pracy Dz.U. 2023 poz. 1465.

[37] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 29 września 2021 r. V KK 222/21.

[38] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 21 maja 2019 r. II AKa 43/19.

[39] Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 7 listopada 2012 r. II AKa 185/12.

[40] Jastrzębski A. Niewinni gwałtu zbiorowego. „Zażenowanie" po wyroku w Szwecji. Accessed 19.04.2026, https://wiadomosci.wp.pl/niewinni-gwaltu-zbiorowego-zazenowanie-po-wyroku-w-szwecji-6200112240310401a

[41] Nowa definicja gwałtu w szwedzkim prawie doprowadziła do większej liczby wyroków sądowych. Accessed 19.04.2026, https://skandynawiainfo.pl/nowa-definicja-gwaltu-w-szwedzkim-prawie-doprowadzila-do-wiekszej-liczby-wyrokow-sadowych/

[42] General Medical Council (GMC). Intimate examinations and chaperones. (Wytyczne brytyjskiej Naczelnej Izby Lekarskiej dotyczące badań intymnych i obecności asystentów). Accessed 19.04.2026, https://www.gmc-uk.org/professional-standards/the-professional-standards/intimate-examinations-and-chaperones/intimate-examinations-and-chaperones

[43] Sexual Misconduct: ACOG Committee Opinion, Number 796. Obstetrics & Gynecology. 2020;135(1):e43–e50. doi:10.1097/aog.0000000000003608

[44] Goldschmitt M, Gleim P, Mandelartz S, Kellmeyer P, Rigotti T. Digitalizing informed consent in healthcare: a scoping review. BMC Health Serv Res. Jul 2 2025;25(1):893. doi:10.1186/s12913-025-12964-7

SZTUCZNA INTELIGENCJA W LECZENIU BÓLU: NARRACYJNY PRZEGLĄD MAPUJĄCY AKTUALNE ZASTOSOWANIA, DOJRZAŁOŚĆ DOWODÓW I LUKI WDROŻENIOWE

Krzysztof Żerdziński, Daria Gliwa, Anna Łajczak, Przemysław Nowakowski, Maja Dreger

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

Abstrakt: Wprowadzenie: Sztuczna inteligencja może wspierać bardziej precyzyjne leczenie bólu, lecz gotowość poszczególnych rozwiązań do użycia klinicznego pozostaje niejednorodna. Celem pracy było narracyjne zmapowanie zastosowań AI w medycynie bólu, ocena rodzaju dostępnych dowodów oraz identyfikacja luk wdrożeniowych. **Materiały i metody:** Przeprowadzono narracyjny przegląd piśmiennictwa z użyciem PubMed/MEDLINE, Embase i ręcznego przeszukiwania bibliografii. Syntezę tematyczną ukierunkowano na zadania kliniczne, typy danych i algorytmów, charakter dowodów oraz bariery translacji. **Wyniki:** Zastosowania AI skupiają się wokół predykcji i stratyfikacji ryzyka, optymalizacji leczenia, wspomagania procedur, monitorowania i oceny bólu oraz systemów wspomagania decyzji klinicznych. Najwięcej danych dotyczy opieki okołooperacyjnej. W większości obszarów dominują badania retrospektywne, jednocentryczne, prototypowe lub przeglądy heterogenicznych badań. Dane o wpływie na wyniki istotne dla pacjenta, bezpieczeństwo i organizację opieki są ograniczone. **Wnioski:** AI w medycynie bólu ma duży potencjał, lecz wysokie parametry techniczne modeli nie stanowią samodzielnego dowodu użyteczności klinicznej. Priorytetami pozostają walidacja zewnętrzna, badania prospektywne, ocena wpływu na decyzje i wyniki leczenia oraz bezpieczna integracja z praktyką kliniczną.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, leczenie bólu, ból przewlekły, ból pooperacyjny, uczenie maszynowe

Abstract: Introduction: Artificial intelligence may support more precise pain management, but the clinical readiness of individual solutions remains heterogeneous. This narrative review mapped AI applications in pain medicine, the nature of available evidence, and key implementation gaps. **Materials and methods:** PubMed/MEDLINE, Embase, and reference lists were searched for a narrative thematic synthesis focused on clinical tasks, data and algorithm types, evidence characteristics, and translational barriers. **Results:** AI applications cluster around prediction and risk stratification, treatment optimization, procedural support, pain monitoring and assessment, and clinical decision support. Perioperative care is the most represented setting. Most evidence derives from retrospective, single-center, prototype studies or reviews of heterogeneous reports. Evidence of effects on patient-important outcomes, safety, and healthcare delivery remains limited. **Conclusions:** AI has substantial potential in pain medicine, but technical performance alone does not establish clinical utility. External validation, prospective evaluation, assessment of clinical impact, and safe integration into clinical practice are the current priorities.

Keywords: artificial intelligence, pain management, chronic pain, postoperative pain, machine learning

1. Wprowadzenie

Ból ostry i przewlekły pozostaje częstą przyczyną korzystania z opieki medycznej oraz istotnym źródłem obciążenia funkcjonalnego i psychospołecznego. W postępowaniu przeciwbólowym celem jest nie tylko zmniejszenie nasilenia objawów, lecz także poprawa funkcji chorego i bezpieczeństwa terapii. Szczególne znaczenie ma opieka okołooperacyjna, gdzie analgezja multimodalna, techniki regionalne i rozważne użycie opioidów powinny być dostosowane do potrzeb pacjenta [1-7].

Sztuczna inteligencja obejmuje metody umożliwiające identyfikację wzorców w złożonych danych klinicznych i wspieranie klasyfikacji, prognozowania oraz decyzji terapeutycznych. W medycynie bólu narzędzia te wykorzystują dane kliniczne, elektroniczną dokumentację medyczną, wyniki zgłaszane przez pacjentów, obrazowanie oraz sygnały fizjologiczne [8-12]. Dotychczasowe przeglądy opisują zastosowania od automatycznej oceny bólu po personalizację leczenia, ale wskazują również na ograniczoną walidację i dużą heterogeniczność badań [13-15].

Celem niniejszej pracy było narracyjne zmapowanie aktualnych zastosowań AI w medycynie bólu, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju dostępnych dowodów, dojrzałości translacyjnej oraz luk istotnych dla bezpiecznego wdrożenia klinicznego.

2. Materiały i metody

Przeprowadzono narracyjny przegląd literatury ukierunkowany na mapowanie zastosowań AI w diagnostyce, monitorowaniu i leczeniu bólu. Wyszukiwanie objęło PubMed/MEDLINE i Embase, a identyfikację istotnych publikacji uzupełniono ręcznym przeszukiwaniem piśmiennictwa referencyjnego (16.04.2026). Stosowano kombinacje terminów związanych z AI i uczeniem maszynowym oraz bólem, leczeniem bólu i terapią.

Uwzględniono anglojęzyczne badania oryginalne, przeglądy i wybrane źródła kontekstowe dotyczące praktyki klinicznej oraz metodologii. Selekcja miała charakter celowy i iteracyjny. Bibliografia obejmuje zarówno publikacje stanowiące bezpośrednią podstawę syntezy tematycznej, jak i źródła wprowadzające lub metodologiczne. W tabelach 1 i 2 wskazano publikacje stanowiące podstawę poszczególnych wniosków klinicznych.

Syntezę przeprowadzono jakościowo, porządkując piśmiennictwo według zadania klinicznego, kontekstu bólowego, stosowanych danych i algorytmów oraz ograniczeń metodologicznych i wdrożeniowych. Nie wykonywano metaanalizy ani formalnej oceny ryzyka błędu systematycznego. Do wsparcia redakcyjnego i językowego wykorzystano narzędzia generatywnej AI: Claude (Anthropic, model Sonnet 5, Opus 5) oraz ChatGPT (OpenAI, GPT-5.6 Luna, Terra, Sol). Autorzy zweryfikowali całość tekstu i ponoszą pełną odpowiedzialność za jego treść.

3. Wyniki

3.1. Główne domeny zastosowań klinicznych

W analizowanym piśmiennictwie zastosowania AI można uporządkować w pięciu częściowo nakładających się domenach. Najbardziej rozwinięta pozostaje opieka okołooperacyjna, jednak nawet w tym obszarze rodzaj dowodów jest zróżnicowany, a wysokie parametry modeli nie przesądzają o wpływie na wyniki istotne dla pacjenta.

Tabela 1. Mapa zastosowań AI w medycynie bólu i charakter dostępnych dowodów.

Domena	Typowe zadania i dane	**Charakter dowodów**	**Wniosek kliniczny i piśmiennictwo**
Predykcja i stratyfikacja ryzyka	Ból pooperacyjny, użycie opioidów, zdarzenia okołooperacyjne, odpowiedź na leczenie. Dane kliniczne, EHR, dane zgłaszane przez pacjenta.	Przeważają badania retrospektywne oraz przeglądy. Walidacja zewnętrzna jest rzadka.	Modele mogą wspierać identyfikację ryzyka, lecz ich przenośność między populacjami wymaga potwierdzenia [18,21,23,25,26,47].

Domena	Typowe zadania i dane	**Charakter dowodów**	**Wniosek kliniczny i piśmiennictwo**
Optymalizacja leczenia	Dobór analgezji, sterowanie analgezją okołooperacyjną, interwencje behawioralne, przewidywanie odpowiedzi na leczenie.	Dane obejmują przeglądy i pojedyncze badania interwencyjne. Wyniki kliniczne są niespójne.	Najwięcej doświadczeń dotyczy opieki okołooperacyjnej. Dane w onkologii mają głównie charakter wstępny [20,33-35].
Wspomaganie procedur	Ultrasonografia regionalna i neuraksjalna, identyfikacja struktur anatomicznych, szkolenie operatorów.	Przeglądy zakresowe i badania techniczne, z ograniczoną liczbą badań oceniających wyniki pacjentów.	To jedna z najbliższych praktyce domen, ale wymaga oceny wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność procedur [16,36-39].
Monitorowanie i ocena bólu	Mimika twarzy, obraz wideo, sygnały fizjologiczne, monitory nocycepcji.	Badania są heterogeniczne pod względem populacji, standardu odniesienia i metryk. Szczególnie wczesne są dane pediatryczne.	Rozwiązania mają potencjał u chorych z ograniczoną komunikacją, ale nie zastępują oceny klinicznej [15,40-42,53].
Wspomaganie decyzji klinicznych	Analiza tekstu, fenotypowanie bólu, wsparcie planowania postępowania, opieka paliatywna.	Dane są wczesne i obejmują przeglądy, systemy prototypowe oraz preprinty.	Obszar jest obiecujący, lecz nie ma jeszcze podstaw do rutynowego stosowania w decyzjach terapeutycznych [31,43-45].

3.2 Wybrane wyniki ilościowe

Najbardziej porównywalne dane liczbowe pochodzą z metaanalizy 20 badań z zakresu anestezjologii. Zbiorcze AUROC wyniosło 0,81 dla predykcji hipotensji i 0,81 dla predykcji hipoksemii. W podgrupie modeli uczenia maszynowego AUROC dla hipotensji wyniosło 0,93, natomiast dla pooperacyjnych nudności i wymiotów 0,68 [24]. Są to wskaźniki dyskryminacji zadań okołooperacyjnych, a nie bezpośredni dowód poprawy kontroli bólu.

W przeglądzie systematycznym dotyczącym bólu pooperacyjnego opisano redukcję nasilenia bólu o 33% przy analgezji prowadzonej z użyciem indeksu NOL względem standardowej opieki oraz redukcję zużycia opioidów o 36,5% przy zautomatyzowanych interwencjach psychologicznych. Autorzy podkreślili jednak heterogeniczność metod i małe próby, od 12 do 201 uczestników [20].

W jednym z badań podsumowanych w przeglądzie dotyczącym ultrasonografii regionalnej modele AI poprawnie identyfikowały strukturę anatomiczną w 93,5% przypadków, czyli w 1519 z 1624 ocen. Odsetek wyników fałszywie ujemnych wynosił 3,0%, a fałszywie dodatnich 3,5% [37]. W systematycznym przeglądzie

pediatrycznym obejmującym 4470 dzieci raportowano accuracy modeli od 79% do 85,62% oraz wartości AUC od 0,84 do 0,94, przy czym heterogeniczność badań uniemożliwiła metaanalizę [42].

W opiece paliatywnej należy rozdzielać punkty końcowe. W jednym modelu raportowano AUROC 0,861 dla predykcji 365-dniowej śmiertelności, a w odrębnym modelu wykrywania potrzeb specjalistycznej opieki paliatywnej AUC 0,89, czułość 95,8% i swoistość 71,9% [44]. Wyniki te nie są miarą skuteczności analgezji i nie powinny być przedstawiane jako dowód poprawy kontroli bólu.

3.3. Zastosowania według kontekstu klinicznego

Dojrzałość zastosowań zależy bardziej od kontekstu klinicznego niż od samej klasy algorytmu. Obszary z dobrze zdefiniowanym punktem czasowym i relatywnie uporządkowanymi danymi, przede wszystkim opieka okołooperacyjna, są reprezentowane częściej niż złożone zespoły bólu przewlekłego lub onkologicznego.

Tabela 2. Zastosowania AI w najważniejszych kontekstach bólowych.

Kontekst	Najczęstsze zastosowania	Stan dowodów	Najważniejsza luka i piśmiennictwo
Ból okołooperacyjny i ostry	Predykcja bólu i użycia opioidów, monitorowanie nocycepcji, wspomaganie ultrasonografii regionalnej, personalizacja analgezji.	Najliczniejsza baza piśmiennictwa, ale z przewagą badań retrospektywnych i małych badań interwencyjnych.	Potrzebne są badania oceniające korzyść kliniczną ponad standardową opiekę [17,18,20,21,36,50,51,55].
Ból przewlekły i mięśniowo-szkieletowy	Klasyfikacja, predykcja odpowiedzi na leczenie, narzędzia wspomagania decyzji.	Duża różnorodność danych i algorytmów. Większość modeli jest na etapie rozwojowym.	Brakuje zewnętrznej walidacji i badań prowadzących do zmiany postępowania [14,29,30,48].
Bóle głowy i migrena	Klasyfikacja oraz predykcja odpowiedzi farmakologicznej.	Obiecujące wyniki modeli, zwykle z walidacją wewnętrzną.	Walidacja zewnętrzna i potwierdzenie użyteczności klinicznej pozostają rzadkie [26,27].
Ból nowotworowy i opieka paliatywna	Wsparcie decyzji, przewidywanie potrzeb opieki paliatywnej, modelowanie odpowiedzi na leczenie.	Baza dowodów jest ograniczona. Część danych ma charakter abstraktów konferencyjnych lub analiz retrospektywnych.	Nie należy utożsamiać wczesnych wyników technicznych z potwierdzoną poprawą kontroli bólu [28,34,44,49].
Dzieci i noworodki	Automatyczna ocena bólu z obrazu twarzy i sygnałów fizjologicznych.	Potencjał kliniczny jest duży, lecz badania są metodologicznie niejednorodne.	Konieczna jest standaryzacja danych, punktów odniesienia i walidacja wieloośrodkowa [42].

3.3. Algorytmy i dane wejściowe

W zadaniach predykcyjnych dominują klasyczne algorytmy uczenia maszynowego, w tym regresja logistyczna, random forest, gradient boosting oraz modele regularyzacyjne. Deep learning jest częstszy w analizie obrazowania ultrasonograficznego, mimiki twarzy i sygnałów fizjologicznych. Zastosowania przetwarzania języka naturalnego obejmują analizę dokumentacji klinicznej i fenotypowanie bólu, ale pozostają mniej dojrzałe niż klasyczne modele predykcyjne [14,21,23,30,36,40,43,54].

Różnorodność danych jest jednocześnie atutem i źródłem ryzyka. Dane EHR i kliniczne są relatywnie łatwe do pozyskania, lecz mogą przenosić lokalne praktyki i błędy dokumentacji. Dane obrazowe i fizjologiczne wymagają porównywalnego sprzętu, jakości sygnału oraz jasno określonego standardu odniesienia. W systemach wielomodalnych dochodzą problemy synchronizacji danych i wdrożenia w rzeczywistym przepływie pracy klinicznej [13,29,40,42,52].

3.4. Dojrzałość translacyjna i bariery wdrożeniowe

Wysoka trafność dyskryminacyjna nie jest równoznaczna z użytecznością kliniczną. W wielu publikacjach raportowano wyłącznie miary techniczne, podczas gdy rzadziej oceniano bezpieczeństwo, zmianę decyzji klinicznych, wyniki istotne dla pacjentów lub koszty. Dotyczy to również obszarów okołooperacyjnych, które są najlepiej reprezentowane w obecnym piśmiennictwie [20,21,50].

Tabela 3. Główne bariery translacji AI w medycynie bólu.

Warstwa	Problem	Konsekwencja dla wdrożenia	Kierunek poprawy i piśmiennictwo
Walidacja	Ocena w jednej kohorcie lub ośrodku, częste ryzyko przeuczenia.	Niepewna przenośność modelu do innych populacji i warunków opieki.	Zewnętrzna i czasowa walidacja oraz raportowanie kalibracji [21,25,26,46].
Dane	Małe, jednorodne lub niedostatecznie opisane zbiory danych. Niejednolity standard odniesienia.	Ryzyko błędu systematycznego i ograniczona reprezentatywność.	Wieloośrodkowe zbiory, transparentne kryteria i ocena sprawiedliwości modelu [29,30,42].
Wyniki kliniczne	Dominacja AUC, accuracy i innych miar technicznych nad wynikami pacjentów.	Brak dowodu, że model poprawia leczenie lub bezpieczeństwo.	Prospektywne badania interwencyjne z punktami końcowymi istotnymi klinicznie [20,50].
Integracja i governance	Problemy interoperacyjności, infrastruktury, interpretowalności, odpowiedzialności i akceptacji personelu.	Nawet skuteczny model może nie nadawać się do bezpiecznego użycia klinicznego.	Projektowanie z udziałem użytkowników, nadzór kliniczny i testowanie w rzeczywistym środowisku [19,22,24,32,38].

3.5. Dyskusja

Niniejsze mapowanie wskazuje, że AI w medycynie bólu rozwija się nierównomiernie. Najwięcej badań pochodzi z opieki okołooperacyjnej, gdzie dane są łatwiej dostępne, a zadania kliniczne można precyzyjniej zdefiniować. Szczególnie obiecujące pozostają narzędzia wspomagające ultrasonografię regionalną oraz modele predykcyjne, jednak ich praktyczna wartość zależy od tego, czy poprawiają decyzje i wyniki ponad aktualny standard opieki [16-18,21,36].

W bólu przewlekłym, migrenie i onkologii AI może wspierać fenotypowanie, przewidywanie odpowiedzi na leczenie i organizację opieki, ale heterogeniczność populacji, mechanizmów bólu i punktów końcowych ogranicza porównywalność wyników. Szczególnej ostrożności wymagają twierdzenia o skuteczności oparte na abstraktach konferencyjnych, preprintach lub pojedynczych kohortach. Takie źródła są wartościowe jako sygnał kierunku rozwoju, lecz nie jako podstawa silnych rekomendacji klinicznych [26,34,43,44].

Najważniejsza luka nie dotyczy już wyłącznie budowy dokładniejszego modelu. Chodzi o pokazanie, że narzędzie działa w nowym ośrodku, jest bezpieczne, rozumiane przez użytkownika, zintegrowane z praktyką i poprawia wynik istotny dla chorego. Bez tej sekwencji nawet bardzo dobre metryki techniczne pozostają dowodem wykonalności, a nie gotowości do rutynowego wdrożenia.

4. Ograniczenia niniejszego przeglądu

Przegląd ma charakter narracyjny, a celowy i iteracyjny dobór piśmiennictwa wiąże się z ryzykiem subiektywności selekcji. Nie zastosowano z góry zarejestrowanego protokołu, pełnego procesu dwuosobowego screeningu ani formalnej oceny ryzyka błędu systematycznego. Z tego powodu praca nie ma ambicji ilościowego oszacowania efektu ani kompletnego zestawienia wszystkich publikacji w tym polu.

W syntezie wykorzystano źródła o różnej randze metodologicznej, od metaanaliz i przeglądów systematycznych po badania retrospektywne, abstrakty konferencyjne i preprint. Część przeglądów mogła obejmować te same badania pierwotne, co zwiększa ryzyko nakładania się dowodów. Wnioski należy zatem interpretować jako mapę pola i jego luk, a nie jako podstawę do rekomendowania konkretnych interwencji AI.

5. Wnioski

Sztuczna inteligencja znajduje zastosowanie w predykcji, monitorowaniu, wspomaganiu procedur, optymalizacji leczenia i systemach wspomagania decyzji w medycynie bólu. Najwięcej danych dotyczy opieki okołooperacyjnej, lecz w większości domen dowody pozostają wczesne i metodologicznie niejednorodne. Dalszy rozwój powinien koncentrować się na walidacji zewnętrznej, prospektywnej ocenie korzyści klinicznych, bezpieczeństwie i integracji z rzeczywistą praktyką, nie wyłącznie na poprawie metryk modelu.

Oświadczenie o wykorzystaniu AI

Narzędzia generatywnej AI (Claude, Anthropic, model Sonnet 5, Opus 5; ChatGPT, OpenAI, GPT-5.6 Luna, Terra, Sol) wykorzystano do wsparcia redakcyjnego, organizacji struktury i korekty językowej. Nie użyto ich do tworzenia danych, analizy danych ani podejmowania decyzji naukowych. Autorzy zweryfikowali treść pracy i ponoszą za nią pełną odpowiedzialność.

Referencje

[1] Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of chronic pain on patients' quality of life: a comparative mixed-methods study. J Patient Exp. 2019;6(2):133-141.

[2] Lucas JW, Sohi I. Chronic pain and high-impact chronic pain in U.S. adults, 2023. NCHS Data Brief. 2024.

[3] Viderman D, Tapinova K, Aubakirova M, Abdildin YG. The prevalence of pain in chronic diseases: an umbrella review of systematic reviews. J Clin Med. 2023;12(23):7302.

[4] Dowell D. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain - United States, 2022. MMWR Recomm Rep. 2022;71.

[5] El-Boghdadly K, Levy NA, Fawcett WJ, et al. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement. Anaesthesia. 2024;79(11):1220-1236.

[6] George SZ, Fritz JM, Silfies SP, et al. Interventions for the management of acute and chronic low back pain: revision 2021. J Orthop Sports Phys Ther. 2021;51(11):CPG1-60.

[7] Zaina F, Côté P, Cancelliere C, et al. Clinical practice guidelines for non-specific low back pain: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2023;104(11):1913-1927.

[8] Habehh H, Gohel S. Machine learning in healthcare. Curr Genomics. 2021; 22(4):291-300.

[9] Hagedorn JM, George TK, Aiyer R, et al. Artificial intelligence and pain medicine: an introduction. J Pain Res. 2024;17:509-518.

[10] Lötsch J, Ultsch A. Machine learning in pain research. Pain. 2018;159(4):623-630.

[11] Rashidi P, Edwards DA, Tighe PJ. Primer on machine learning for individualized pain management. Curr Opin Anaesthesiol. 2019;32(5):653-660.

[12] Matsangidou M, Liampas A, Pittara M, et al. Machine learning in pain medicine: a systematic review. Pain Ther. 2021;10(2):1067-1084.

[13] Antel R, Whitelaw S, Gore G, Ingelmo P. Moving towards the use of artificial intelligence in pain management. Eur J Pain. 2025;29(3):e4748.

[14] Zhang M, Zhu L, Lin SY, et al. Using artificial intelligence to improve pain assessment and management: a scoping review. J Am Med Inform Assoc. 2022;30(3):570-587.

[15] Cascella M, Schiavo D, Cuomo A, et al. Artificial intelligence for automatic pain assessment. Pain Res Manag. 2023;2023:6018736.

[16] Bowness JS, Metcalfe D, El-Boghdadly K, et al. Artificial intelligence for ultrasound scanning in regional anaesthesia: a scoping review. Br J Anaesth. 2024;132(5):1049-1062.

[17] Dost A, Alaraj R, Mayet R, Agrawal DK. Reshaping anesthesia with artificial intelligence. Anesth Crit Care. 2025;7(3):77-90.

[18] Langford DJ, Reichel JF, Zhong H, et al. Machine learning to predict postoperative pain and opioid use: a narrative review. Reg Anesth Pain Med. 2025;50(2):102-109.

[19] Ahmed MI, Spooner B, Isherwood J, et al. Barriers to the implementation of artificial intelligence in healthcare: a systematic review. Cureus. 2023;15(10):e46454.

[20] Agrawal S, Rupavath RVS, Jalaja PP, et al. AI-driven approaches to manage postoperative pain: a systematic review. Cureus. 2025.

[21] Dávila-Sánchez M, Barroso-González A. Artificial intelligence in perioperative pain management: a systematic review. Indian J Clin Anaesth. 2026;13(1):13-33.

[22] Ridhoka ER, Nurdiansyah E. Impact of artificial intelligence on anesthesia decision-making: a systematic review. Int J Med Sci Health Res. 2025;15(7):1-16.

[23] Reichel JF, Zhong H, Liu J, Langford D. Machine learning to predict postoperative pain and opioid outcomes. Reg Anesth Pain Med. 2023;48(Suppl 1):A226.

[24] Zaki HA, Elmelliti H, Shaban EE, et al. Artificial intelligence in anesthesiology: systematic review and meta-analysis. J Emerg Med Trauma Acute Care. 2025;2025(2):22.

[25] Gupta P, Richards S, Farid SD, Paul G. Artificial intelligence for predicting clinical outcomes in interventional pain medicine for spine disorders: a systematic review. Pain Pract. 2026;26(3):e70129.

[26] Giacon A, Terrazzino S. Predicting pharmacological treatment response in migraine using AI/ML: a scoping review of the evidence and future directions. Pharmacotherapy. 2026;46:e70085.

[27] Espinoza-Vinces C, Martínez MC, Atorrasagasti-Villar A, et al. Artificial intelligence in headache medicine: a systematic review. J Headache Pain. 2025;26(1):192.

[28] Carrillo-de-la-Peña MT, Fernandes C, Castro C, et al. Predicting oncological chronic pain: a study protocol. BMC Cancer. 2024;24(1):705.

[29] Tagliaferri SD, Angelova M, Zhao X, et al. Artificial intelligence to improve back pain outcomes: systematic reviews. NPJ Digit Med. 2020;3(1):93.

[30] Giaccone P, D'Antoni F, Russo F, et al. AI-based decision support in lumbar spine disorders: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2025;26(1):126.

[31] Gadhia S, Richards GC, Marriott T, Rose J. Artificial intelligence and opioid use: a narrative review. BMJ Innov. 2023;9(2).

[32] Kim J, Lui B, Goldstein PA, et al. Multi-agent systems in perioperative care. J Pers Med. 2025;15(11):540.

[33] Gołdyn MJ, Lichoń JM, Kras M, et al. Artificial intelligence in anesthetic drug delivery. Int J Innov Technol Soc Sci. 2026;(1):5039.

[34] Soto CA. Artificial intelligence in cancer-related pain management. Reg Anesth Pain Med. 2023;48(Suppl):A116.

[35] Gudin J, Mavroudi S, Korfiati A, et al. Personalized pain therapy using artificial intelligence. Anesth Pain Res. 2021;5(1).

[36] Viderman D, Dossov M, Seitenov S, Lee MH. AI in ultrasound-guided regional anesthesia: a scoping review. Front Med. 2022;9:994805.

[37] Fitrisyah A, Hizbullah AI. Recent evidence of artificial intelligence in ultrasound-guided regional anesthesia: a review. Blantika: Multidisciplinary Journal. 2025;6(11):1735-1748.

[38] Lopes S, Rocha G, Guimarães-Pereira L. Artificial intelligence in anesthesiology: a systematic review. J Clin Monit Comput. 2024;38(2):247-259.

[39] Shashikala BVS, Ampeti S, Srivastava M, et al. Artificial intelligence driven innovation in anesthesia for personalized perioperative care. medtigo J Anesth Pain Med. 2025;1(2).

[40] Cascella M, Esposito D, Muzio MR, et al. AI for pain assessment via facial recognition: a systematic review. Explor Med. 2025;6:1001370.

[41] De Grauwe T, Ghit M, Copot D, et al. AI for pain classification with Anspec-Pro. Acta Anaesthesiol Belg. 2022;73(Suppl 1):45-52.

[42] Kasundra A, Chanchlani R, Lal B, et al. AI in pediatric postoperative pain assessment: a systematic review. Cureus. 2025;17(1).

[43] Rajwal S. Natural language processing in chronic pain: a systematic review. arXiv. 2024.

[44] Botía Pinzón SM, Leal Arenas FA, Molina Arteta BM. AI in oncologic palliative care: a systematic review. Palliat Med Pract. 2025.

[45] Pombo N, Araújo P, Viana J. Clinical decision support systems for pain management: a systematic review. Artif Intell Med. 2014;60(1):1-11.

[46] Karlsen APH, Sunde PB, Rasmussen IH, et al. External validation of opioid guidance algorithm. Acta Anaesthesiol Scand. 2025;69(6):e70071.

[47] Kovacheva VP, Burns ML. Artificial intelligence and predictive analytics in obstetric anesthesia: early warning for maternal complications. Curr Opin Anaesthesiol. 2026.

[48] Jenssen MDK, Bakkevoll PA, Ngo PD, et al. Machine learning in chronic pain research: a scoping review. Appl Sci. 2021;11(7):3205.

[49] Ghane G, Karimi R, Chekeni AM, et al. Pain management in cancer patients with artificial intelligence: narrative review. Scientifica. 2025;2025:6888213.

[50] Shimada K, Inokuchi R, Ohigashi T, et al. AI-assisted perioperative anesthetic management: systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2024;24(1):306.

[51] Le L, Elvir-Lazo OL, Wong R. A scoping review of artificial intelligence in perioperative anesthesia: current applications, challenges, and roadmap for the future. J Surg Res. 2025;8(4):507-511.

[52] Lu C, Zhu M, She Q. Artificial intelligence-based biomechanical models for predicting postoperative pain. Mol Cell Biomech. 2025;22(4):1341.

[53] Sadik O, Schaffer JD, Land W, et al. A Bayesian network concept for pain assessment. JMIR Biomed Eng. 2022;7(2):e35711.

[54] Sankaran R, Kumar A, Parasuram H. AI and machine learning in pain prediction: a scoping review. Proc Inst Mech Eng H. 2022;236(10):1478-1491.

[55] Yoon HK, Yang HL, Jung CW, Lee HC. Artificial intelligence in perioperative medicine: a narrative review. Korean J Anesthesiol. 2022;75(3):202-215.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PROGNOSTYCE, DIAGNOZOWANIU I LECZENIU NAPADÓW PADACZKOWYCH

Marek Doniec, Dominika Lis, Dawid Kolanko

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

Abstrakt: Epilepsja to ciężkie zaburzenie neurologiczne, którego etiologia często jest trudna do określenia ze względu na różnorodne przyczyny. Diagnostyka i leczenie stanowią istotne wyzwanie dla lekarzy i naukowców zajmujących się tym zagadnieniem. Wsparciem w diagnostyce i leczeniu może być dynamicznie rozwijająca się dziedzina technologii, jaką jest sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence*, AI), która poprawia możliwości diagnostyczne oraz wspiera proces leczenia. Rozwój metod głębokiego uczenia (ang. *deep learning*, DL) oraz uczenie maszynowe (ang. *machine learning,* ML*)* pozwalają na bardziej precyzyjną analizę danych diagnostycznych, jak np. zapisy EEG, obrazy MRI czy dane genetyczne. Sztuczna inteligencja umożliwia wczesne wykrywanie zmian w czynności elektrycznej mózgu, a także identyfikację specyficznych dla napadów padaczkowych biomarkerów w okresach międzynapadowych, co daje możliwość szybszego czasu reakcji na ewentualny napad padaczkowy. Ponadto AI wspiera podejmowanie decyzji dotyczących terapii, kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, czy też wyboru odpowiednich leków. Istnieją też obiecujące badania dotyczące tzw. neuromorficznych urządzeń przenośnych oraz systemów monitorujących, co pozwalałoby na całodobowe monitorowanie stanu pacjenta, a to przekładałoby się na efektywniejszy dostęp do danych i większe możliwości lekarzy w leczeniu epilepsji. Taka spersonalizowana diagnostyka i leczenie oparte na AI z pewnością mają potencjał do rozwoju, niestety konieczne są ciągłe badania w tym kierunku, zwiększanie dostępnych baz danych do trenowania modeli, a także zrozumienie toku rozumowania np. sztucznych sieci neuronowych (ang. *artificial neural networks*, ANN). Niniejszy rozdział przedstawia

aktualne prace naukowe dotyczące zastosowania sztucznej inteligencji w diagnozowaniu, leczeniu oraz terapii napadów padaczkowych. Pragniemy także podkreślić, jak istotne jest rozwijanie technologii, która mogłaby ulżyć pacjentom dotkniętym epilepsją, jednakże warto zaznaczyć, że wkład lekarzy nie może być przez nią zastąpiony.

Słowa kluczowe: diagnostyka, epilepsja, leczenie, sztuczna inteligencja

Abstract: Epilepsy is a severe neurological disorder whose etiology is often difficult to determine due to its diverse underlying causes. Diagnosis and treatment remain significant challenges for clinicians and researchers working in this field. The rapidly developing field of artificial intelligence (AI) may provide valuable support in both diagnosis and treatment by enhancing diagnostic capabilities and facilitating clinical decision-making and therapeutic management. In particular, advances in machine learning (ML) and deep learning (DL) have enabled increasingly sophisticated analyses of complex diagnostic datasets, including electroencephalography (EEG) recordings, magnetic resonance imaging (MRI) data, and genetic information. AI enables the earlier detection of abnormalities in brain electrical activity, as well as the identification of seizure-specific biomarkers during interictal periods, thereby potentially allowing for earlier recognition and response to epileptic seizures. In addition, AI supports clinical decision-making processes, including therapy selection, qualification for surgical treatment, and the choice of appropriate medications. Promising research has also focused on neuromorphic wearable devices and systems, which may enable continuous, long-term monitoring of patients. Such solutions could facilitate more efficient access to clinically relevant data and provide physicians with greater opportunities to improve the diagnosis and management of epilepsy. Despite the considerable potential of AI-based personalized diagnosis and treatment, further research is necessary, particularly with regard to expanding available datasets for model training and improving the interpretability and transparency of models such as artificial neural networks (ANNs). This chapter reviews current scientific evidence concerning the application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of epilepsy, as well as in the detection and management of epileptic seizures. We also aim to emphasize the importance of developing technologies that could improve the quality of life of patients affected by epilepsy. Nevertheless, AI-based technologies should support, rather than replace the clinical judgment and expertise of physicians.

Keywords: artificial intelligence, diagnostics, epilepsy, treatment

1. Wstęp

Padaczka jest chorobą neurologiczną charakteryzującą się trwałą predyspozycją do występowania napadów padaczkowych, wynikających z nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej aktywności neuronalnej, co prowadzi do wystąpienia napadu padaczkowego u pacjenta [1]. Padaczkę rozpoznaje się i klasyfikuje według zaleceń Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. International League

Against Epilepsy, ILAE). Chorobę można stwierdzić, gdy wystąpią co najmniej dwa nieprowokowane napady w odstępie przekraczającym 24 godziny albo jeden taki napad, jeśli istnieje wysokie ryzyko jego powtórzenia, ocenione na podstawie badań neuroobrazowych, zapisu EEG lub odległych przyczyn objawowych [3]. W diagnostyce padaczki zastosowanie znajdują techniki sztucznej inteligencji, które analizują dane pozyskane przy pomocy EEG (elektroencefalografii), MRI (ang. magnetic resonance imaging), czy PET (ang. positron emission tomography) i następnie korygują uzyskane pomiary przez identyfikację i filtrację szumów i artefaktów [4]. Sztuczna inteligencja przyczyniła się do automatyzacji diagnostyki i prognozowania napadów drgawek, klasyfikacji i wczesnego rozpoznania napadów, optymalizacji leczenia farmakologicznego i chirurgicznego, a także ułatwiania codziennego funkcjonowania osobom z padaczką [5]. Wszystkie te tematy zostaną przybliżone w niniejszym rozdziale.

2. Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce padaczki na podstawie EEG

2.1 Zastosowanie AI w analizie EEG

Diagnostyka epilepsji opiera się na analizie zapisów elektrycznej czynności mózgu przy pomocy badania EEG, które umożliwia wykrycie charakterystycznych wzorców rozpoznawanych przez ekspertów. Podczas EEG rejestruje się aktywność elektryczną mózgu za pomocą elektrod na skórze głowy. W napadach uogólnionych zmiany widoczne są w większości kanałów, a w ogniskowych tylko w wybranych. Niestety analiza taka bywa czasochłonna, zawiera szumy i artefakty, a sami eksperci nie są nieomylni [6, 7]. W tym zakresie zastosowanie znajdują różne techniki sztucznej inteligencji. Systemy służące do przewidywania napadów padaczkowych obejmują uporządkowany ciąg etapów, rozpoczynający się od akwizycji danych, a kończący oceną uzyskanych wyników. Kluczowe znaczenie ma w tym procesie wstępne przetwarzanie sygnałów EEG, którego celem jest poprawa jakości rejestrowanych danych poprzez eliminację zakłóceń, identyfikację nieprawidłowych kanałów oraz odpowiednie odniesienie sygnału [5, 7, 8]. Cyfrowa analiza EEG opiera się zasadniczo na trzech filarach: przygotowaniu danych, ekstrakcji cech oraz klasyfikacji. Pierwszy z nich obejmuje oczyszczanie i wzmacnianie sygnału w celu uzyskania możliwie wiarygodnych danych. Następnie przeprowadza się ekstrakcję cech, której zadaniem jest wyodrębnienie istotnych informacji oraz wzorców mogących wskazywać

na występowanie napadów. W niektórych przypadkach stosuje się również selekcję cech, pozwalającą ograniczyć ich liczbę do najbardziej reprezentatywnych [5]. Wyodrębnione cechy mogą odnosić się do dziedziny czasu, częstotliwości lub stanowić ich połączenie, a także przyjmować formę zależności liniowych bądź nieliniowych [8]. Ostatnim etapem jest klasyfikacja, w ramach której dane przypisywane są do określonych kategorii przy użyciu odpowiednich modeli obliczeniowych, takich jak kNN, SVM, sieci CNN oraz maszyny uczenia ekstremalnego [5]. W diagnostyce napadów padaczkowych najczęściej wykorzystuje się modele głębokiego uczenia się (DL) tj. 2D-CNN oraz 1D-CNN. W pierwszym przypadku sygnały EEG przekształca się w obrazy i analizuje, natomiast w drugim trafiają one bezpośrednio do sieci po wstępnym oczyszczeniu [9]. Modele 2D-CNN analizują reprezentacje obrazu uzyskane z sygnału EEG, natomiast 1D-CNN operują bezpośrednio na przebiegach czasowych. Sieci splotowe automatycznie uczą się istotnych cech sygnałów EEG, tworząc hierarchiczne reprezentacje i skutecznie rozpoznając wzorce napadów [1, 10]. Dzięki temu podejścia głębokiego uczenia przewyższają tradycyjne metody ML, które wymagają ręcznej ekstrakcji cech [1, 11]. Choć głębokie sieci są skuteczne, wymagają dużych zbiorów danych, których pozyskanie bywa trudne, zwłaszcza w analizie EEG [9, 10, 11]. W niektórych podejściach wykorzystuje się CNN do tworzenia reprezentacji EEG, które następnie analizują np. sieci LSTM, jednak skuteczne trenowanie takich modeli wymaga dużych zbiorów danych, ze względu na konieczność rozbicia zapisu EEG na fragmenty napadowe i nienapadowe [9,13]. Ponadto u pacjentów z padaczką napady są rzadsze i krótsze niż okresy beznapadowe, co prowadzi do nierównowagi między danymi EEG dotyczącymi napadów i ich braku, a taka nierównowaga przyczynia się do stronniczej klasyfikacji zapisów, których jest nadmiar w czasie treningu [9, 10]. Zbiory danych EEG są kluczowe do uczenia technik deep learningu, o czym świadczy powstanie takich baz danych jak: Freiburg, CHB-MIT, Kaggle, Bonn, Flint-Hills, Bern-Barcelona, Hauz Khas i Zenodo [4, 9, 12]. Niestety do wykorzystania pełni możliwości narzędzi sztucznej inteligencji jest ich wciąż zbyt mało [6, 10, 13]. Oprócz niedoboru zbiorów danych, wdrożenie kliniczne technik opierających się na CNN jest utrudnione ze względu na to, że funkcjonują one jako tzw. „czarne skrzynki". Ich sposób działania jest skomplikowany i trudny do interpretacji, co utrudnia klinicystom podejmowanie decyzji diagnostycznych [7, 10, 11].

2.2 Wykrywanie IED

Międzynapadowe wyładowania padaczkowe IED (ang. *interictal epileptiform discharges*) to krótkotrwałe zdarzenia widoczne w EEG, występujące między napadami [15]. Ich wykrywanie w EEG jest kluczowe dla diagnozy i opieki nad pacjentami z padaczką [16]. Tradycyjna analiza wizualna zależy w dużej mierze od doświadczenia klinicystów, a różnorodność IED wymaga długiego stażu w ich analizie. Automatyczne systemy wykrywania IED mogą wspomagać klinicystów, ułatwiając precyzyjne określanie liczby wyładowań. Mimo obiecujących możliwości sztucznej inteligencji (AI), wiele modeli nie zostało przetestowanych na dużych i niezależnych zestawach danych [10, 13]. Przeglądy systematyczne wskazują, że tylko niewielka część badań spełnia kryteria walidacji zewnętrznej i obejmuje próbki powyżej 50 pacjentów, co podkreśla ograniczoną dostępność oznaczonych danych medycznych [10, 16]. Skuteczny detektor IED powinien równoważyć wysoką czułość i swoistość, gdyż zbyt niska czułość ogranicza wykrywalność, a niska swoistość zwiększa liczbę fałszywych alarmów [10]. Interesujące wyniki uzyskano przy zastosowaniu hybrydowych sieci głębokiego uczenia (DNN), trenowanych zarówno na rutynowych, jak i ambulatoryjnych nagraniach EEG, co poprawia wykrywalność IED i zwiększa odporność systemów na różne warunki nagrań [13, 15].

2.3 Wykrywanie HFO

Międzynapadowe oscylacje o wysokiej częstotliwości (ang. *high frequency oscillations*, HFO) są jednym z istotnych biomarkerów związanych z epileptogenezą i aktywnością sieci epileptogennej [5]. Metody DL (ang. *deep learning*) pomagają w interpretacji zapisów EEG pod kątem odczytu HFO, co wykazali T. Monsoor i in. Wykorzystali oni dwa detektory: STE i MNI na podstawie których wyróżniono trzy zestawy HFO: wykryte przez oba detektory (zestaw przecięcia), wykryte tylko przez MNI i wykryte tylko przez STE. Następnie wytrenowano model DL ResNet-18 do przewidywania eHFO. Model UnionHFO (przecięcia + tylkoMNI + tylkoSTE), detektor MNI eHFO (przecięcia + tylkoMNI), detektor eSTE (przecięcia + tylkoSTE). Następnie ocenili przewidywanie przez ich modele napadów po operacji przy pomocy pola pod krzywą (AUC). W badaniu Monsoor i wsp., obejmującym 15 dzieci z lekooporną padaczką ogniskową, zastosowanie głębokiego uczenia do klasyfikacji patologicznych HFO pozwoliło uzyskać dla stosunku resekowanych eHFO AUC = 0,89 w predykcji wyniku pooperacyjnego. Wynik ten jest obiecujący, jednak należy interpretować go z uwzględnieniem małej liczebności badanej grupy. Pokazuje to, że

standardowe detektory STE i MNI różnią się klasyfikacją HFO, a klasyfikacja przy pomocy metod DL skutecznie oczyszcza zapisy danych [17]. Z kolei K. Burelo i in. wykazali, że długoterminowe monitorowanie padaczki przy użyciu urządzeń noszonych stanowi obiecującą strategię. Porównali oni swoją sieć SNN EEG z detektorem Spectrum w celu sprawdzenia, czy częstotliwość HFO może służyć jako wskaźnik ciężkości padaczki i częstości napadów u pacjentów. Oba detektory osiągnęły wysoką skuteczność w klasyfikowaniu ciężkości padaczki (Spectrum – 85%, SNN – 80%), choć nie zawsze klasyfikowały identycznie poszczególnych pacjentów. Ponadto stwierdzono istotną korelację częstotliwości HFO z częstością napadów [18]. Ich detektor HFO oparty na technologii neuromorficznej przekształca surowy sygnał EEG w „zdarzenia" przez asynchroniczny modulator delta (ADM), a przetwarzanie sygnału odbywa się tylko w momencie pojawienia się HFO, co oszczędza energię urządzenia. Informacje o wykrytych HFO mogą być przesyłane do urządzeń pamięci masowej, np. smartfonów [18]. W związku z korelacją częstości HFO z częstością napadów, ich wykrywanie w zapisach EEG może znacząco poprawić monitorowanie aktywności padaczkowej w praktyce klinicznej [18]. Należy przy tym zaznaczyć, że sztuczna inteligencja nie zastąpi lekarzy i ma ona za zadanie ułatwienie im pracy w kwestii żmudnych i niejasnych interpretacji danych [6].

3. Diagnoza epilepsji przy pomocy metod obrazowania

3.1 Ogólny zarys AI w diagnostyce obrazowej epilepsji

W celu zwiększenia czułości wykrywania zmian u pacjentów z podejrzeniem padaczki, Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ILAE) zaleca wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MRI) w pierwszych dniach po wystąpieniu pierwszego napadu [14, 19]. Preferowany jest standaryzowany protokół HARNESS-MRI, który obejmuje trójwymiarowe obrazy T1-zależne o izotropowej rozdzielczości milimetrowej, obrazy FLAIR oraz wysokorozdzielcze, dwuwymiarowe obrazy T2-zależne o submilimetrowej dokładności. Badanie powinno być wykonywane na skanerze o polu 3T, a w przypadku jego braku na urządzeniu 1,5T [19]. Współczesne zastosowania sztucznej inteligencji w analizie MRI umożliwiają przeprowadzanie analizy objętościowej oraz automatycznej segmentacji struktur mózgowych [7]. Metody głębokiego uczenia znajdują również zastosowanie w analizie zaawansowanych danych neuroobrazowych, w tym obrazowania dyfuzyjnego oraz funkcjonalnego MRI [31, 32, 33]. Przykładem jest wykorzystanie uczenia maszynowego do analizy diffusion kurtosis imaging (DKI) w celu identyfikacji cech związanych z padaczką

[32]. Z kolei modele głębokiego uczenia stosowane do spoczynkowego fMRI mogą wspierać proces lateralizacji ogniska padaczki skroniowej [33]. Metody neuroobrazowania, w tym MRI, odgrywają istotną rolę w wykrywaniu ogniska epileptogennego, a ich skuteczność diagnostyczna zależy m.in. od rodzaju zastosowanej techniki obrazowania i charakterystyki zmian patologicznych [14]. Istotnym przykładem jest wieloośrodkowa inicjatywa MELD, której celem jest gromadzenie i analiza danych klinicznych oraz obrazowych od dużej liczby pacjentów z padaczką [7, 19].

3.2 Wykrywanie ogniskowej dysplazji korowej FCD

Większość metod AI w obrazowaniu padaczki koncentruje się na wykrywaniu zmian strukturalnych mózgu, zwłaszcza ogniskowej dysplazji korowej (ang. *focal cortical dysplasia*, FCD) [19]. FCD bywa trudna do wykrycia, ponieważ nawet ok. 21% przypadków typu II nie jest widocznych w MRI, a analiza wizualna pomija do 31% zmian. Metody automatyczne oparte na uczeniu maszynowym mogą jednak osiągać wysoką skuteczność: czułość do 92%, swoistość do 96% [5]. FCD jest istotna klinicznie, ponieważ stanowi częstą przyczynę padaczki lekoopornej i występuje u dużej części pacjentów kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego [4]. W badaniu Lennart N. Kersting i in. porównano nowe modele głębokiego uczenia (2D i 3D nnU-Net oraz FastSurferCNN) z najpopularniejszymi modelami (MAP18, MELD i deepFCD), na niezależnym zbiorze obejmującym 126 pacjentów z FCD i 85 zdrowych kontroli. Uzyskano następujące wyniki: 20 minut dla MAP18, 7–9 godzin dla MELD (6–8 godzin rekonstrukcji FreeSurfer, 45–60 minut ekstrakcji i harmonizacji cech oraz 5–10 minut wnioskowania), 2 godzin dla DeepFCD (<5 minut wstępnego przetwarzania i 120 minut wnioskowania), 8 minut dla FastSurferCNN, a 6 minut dla obu sieci nnU-Net [20]. 3D nnU-net miał najwyższą F1 = 0.58 (miara szacunkowa określająca średnią harmoniczną precyzję i czułość), współczynnik podobieństwa Dice'a 0.36, wykrywalność 55% i swoistość 86%. DeepFCD miał najlepszy współczynnik wykrywalności (82%), ale też najniższą swoistość 0% i F1 = 0.07. Ukazuje to, że ich model 3D nnU-Net daje najlepsze perspektywy uwzględniając czas działania i wysokie czułość i precyzję [20]. Dynamiczny rozwój metod uczenia maszynowego i głębokiego uczenia, wspierany przez duże zbiory danych oraz projekty wieloośrodkowe (np. MELD), znacząco zwiększył możliwości detekcji FCD w warunkach klinicznych [19].

4. Leczenie

Leczenie padaczki obejmuje farmakoterapię oraz zabiegi chirurgiczne, a w przypadku pacjentów lekoopornych, którzy nie kwalifikują się do klasycznej chirurgii resekcyjnej, opcję terapeutyczną stanowią VNS (stymulacja nerwu błędnego) lub DBS (głęboka stymulacja mózgu). Mimo dostępności wielu leków przeciwpadaczkowych (ASM), u około 30% pacjentów występuje padaczka lekooporna, co skutkuje poszukiwaniem nowych metod terapeutycznych [21]. Szczególny nacisk kładzie się na personalizację terapii oraz optymalizację wyboru leków, w czym coraz większą rolę odgrywa sztuczna inteligencja (AI).

4.1 Nowoczesna farmakoterapia

Na przestrzeni ostatnich lat w Unii Europejskiej wprowadzono szereg nowych leków przeciwpadaczkowych (ASM) stosowanych u pacjentów z padaczką, u których wcześniejsze leczenie nie zapewniło wystarczającej kontroli napadów [21, 30]. Modele uczenia maszynowego mogą wspierać predykcję odpowiedzi na leki przeciwpadaczkowe, jednak ich dotychczasowa skuteczność pozostaje umiarkowana i wymaga dalszej walidacji przed szerokim zastosowaniem klinicznym [2, 22, 29]. Preparaty te oferują unikalne mechanizmy działania:

- Kannabidiol (Epidyolex) - zarejestrowany do leczenia wspomagającego w zespole Dravet, Lennoxa-Gastauta oraz stwardnieniu guzowatym (TSC). Wpływa na receptory GPR55 i kanały TRPV-1, redukując pobudliwość neuronalną [23, 24].
- Fenfluramina (Fintepla) - również stosowana w zespołach Dravet i Lennoxa-Gastauta, działa przede wszystkim poprzez modulację układu serotoninergicznego, w tym receptorów serotoninowych, co przyczynia się do jej działania przeciwpadaczkowego [21].
- Cenobamat – u 21% pacjentów leczonych najwyższą zatwierdzoną dawką 400 mg/dobę uzyskano całkowite ustąpienie napadów w 12-tygodniowym okresie podtrzymującym, w populacji dorosłych z lekooporną padaczką ogniskową. Ze względu na podwójny mechanizm działania: silnie blokuje tzw. ,,stały prąd" kanałów wapniowych bramkowanych napięciem oraz działa jako słaby pozytywny modulator allosteryczny receptorów GABA-A [30].
- Ganaksolon - jest pozytywnym modulatorem allosterycznym (PAM) receptora GABA-A, wzmacnia hamowanie synaptyczne i pozasynaptyczne

receptorów GABA. W przeciwieństwie do tradycyjnych agonistów, ganaksolon zapewnia skuteczność przeciwdrgawkową, niwelując ryzyko rozwoju tolerancji czy uzależnienia przy długim stosowaniu [24].

4.2 Leczenie operacyjne

Sztuczna inteligencja odgrywa istotną rolę w procesie przedoperacyjnej kwalifikacji pacjentów oraz precyzyjnej lokalizacji strefy epileptogennej (*ang. epileptogenic zone*, EZ). Modele AI wspierają analizę EEG oraz obrazów MRI, umożliwiając dokładniejsze wyznaczenie obszarów odpowiedzialnych za generowanie napadów [19, 22]. Precyzyjna lokalizacja ognisk padaczkowych:

- Zaawansowane modele, takie jak SEEG-Net, automatyzują identyfikację aktywności patologicznej w inwazyjnej stereoelektroencefalografii (SEEG) [25]. Pozwala to klinicystom na dokładniejsze wyznaczenie granic resekcji chirurgicznej, co jest kluczowe dla powodzenia zabiegu.
- Modele AI wspierają radiologów w detekcji subtelnych zmian patologicznych, takich jak ogniskowa dysplazja korowa (FCD) czy stwardnienie hipokampa, które często pozostają niewidoczne w standardowej ocenie wizualnej MRI. Przykładowo, projekt MELD wykorzystuje sieć neuronową do analizy tysięcy obrazów w celu poprawy czułości wykrywania zmian przedoperacyjnych [19].
- Algorytmy ML trenowane na danych międzynapadowych (interictal) potrafią automatycznie wykrywać biomarkery, takie jak oscylacje o wysokiej częstotliwości (HFO), co może wspierać klasyfikację i planowanie leczenia chirurgicznego [5,17].

4.3 Alternatywa dla resekcji

Stymulacja nerwu błędnego (VNS) stanowi ważną metodę leczenia padaczki lekoopornej. Metodę tę można podzielić na formę inwazyjną (iVNS), wymagającą chirurgicznego wszczepienia generatora impulsów podskórnie w okolicy klatki piersiowej oraz elektrody wokół lewego nerwu błędnego na szyi, a także techniki nieinwazyjne (nVNS), takie jak stymulacja przezskórna gałęzi usznej (taVNS) lub szyjnej (tcVNS). Mechanizm terapeutyczny opiera się na fakcie, że około 80% włókien nerwu błędnego stanowią włókna aferentne, które przekazują sygnały sensoryczne z narządów wewnętrznych bezpośrednio do struktur mózgowych. Mechanizm

działania wiąże się z modulacją układu monoaminergicznego, w szczególności ze zwiększeniem uwalniania noradrenaliny poprzez stymulację miejsca sinawego. Ponadto wykazano, że VNS sprzyja neuroplastyczności, co objawia się zwiększeniem ekspresji czynnika BDNF oraz gęstości kolców synaptycznych w hipokampie [26]. Zastosowanie AI, w tym uczenia maszynowego (ML) i głębokiego (DL), może zwiększać możliwości personalizacji i automatyzacji terapii VNS, przekształcając ją z systemów zaprogramowanych (open-loop) w inteligentne systemy zamkniętej pętli (closed-loop) [22]. Kluczowym zastosowaniem AI w tym obszarze jest automatyczna detekcja napadów w czasie rzeczywistym, oparta na analizie sygnałów fizjologicznych, takich jak tachykardia napadowa, która występuje u ponad 75% pacjentów z padaczką [26]. Algorytmy wbudowane w nowoczesne urządzenia iVNS potrafią wykryć nagły wzrost tętna i automatycznie wyzwolić dodatkową stymulację, co może zwiększać skuteczność redukcji napadów w porównaniu do tradycyjnych modeli stymulacji okresowej [5].

Głęboka stymulacja mózgu (DBS) jest metodą neurochirurgiczną, którą można zastosować u pacjentów z padaczką lekooporną (DRE), którzy nie kwalifikują się do klasycznej operacji resekcyjnej. Stymulacja DBS jest metodą neuromodulacji, której parametry można modyfikować po implantacji elektrod.

Wybór celu zależy od rodzaju padaczki:

- Jądro przednie wzgórza stanowi jeden z celów DBS w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej. W długoterminowej obserwacji badania SANTÉ mediana redukcji częstości napadów wyniosła 69% po 5 latach [34].
- Hipokamp (obszary CA1 i CA3): możliwy cel stymulacji w wybranych przypadkach padaczki skroniowej [27].
- Nowe i potencjalne cele (na podstawie badań i modeli zwierzęcych): Analizuje się skuteczność stymulacji takich struktur jak subiculum (podpora), kora śródwęchowa, jądro ogoniaste, ciało migdałowate czy spoidło hipokampa [27].

Metody te mogą jednak powodować działania niepożądane. VNS może prowadzić do chrypki, kaszlu czy duszności, natomiast DBS wiąże się z ryzykiem powikłań chirurgicznych, takich jak infekcje lub krwawienia.

5. Dyskusja

Integracja sztucznej inteligencji w epileptologii otwiera nowe możliwości w zakresie precyzyjnej diagnostyki, prognozowania oraz personalizacji leczenia napadów

padaczkowych. Jak wskazują źródła, tradycyjna analiza zapisów EEG jest procesem czasochłonnym i obarczonym ryzykiem błędu ludzkiego [9, 31]. Dlatego zastosowanie modeli uczenia maszynowego (ML) oraz głębokiego uczenia (DL), w szczególności sieci konwolucyjnych (CNN – 1D i 2D) oraz rekurencyjnych (LSTM), stanowi istotny przełom. Modele te umożliwiają automatyczną ekstrakcję cech i klasyfikację sygnałów, co umożliwia skuteczne wykrywanie napadów padaczkowych oraz identyfikację biomarkerów, takich jak międzynapadowe wyładowania padaczkowe (IED) [15, 16] czy oscylacje o wysokiej częstotliwości (HFO) [17, 18]. Istotnym osiągnięciem jest wysoka skuteczność modeli AI w klasyfikacji ciężkości choroby oraz przewidywaniu wyników leczenia, w tym efektów pooperacyjnych. Przykładowo, detektor UnionHFO osiąga wysoką wartość pola pod krzywą (AUC = 0,89), co wskazuje na dobrą zdolność dyskryminacyjną w badanej populacji [17]. Wykazano również istotną korelację między częstością występowania HFO a częstością napadów, co czyni ten biomarker szczególnie użytecznym w monitorowaniu aktywności choroby, zwłaszcza przy wykorzystaniu urządzeń noszonych (ang. *wearables*) [18]. W obszarze neuroobrazowania AI znacząco wspiera wykrywanie ogniskowej dysplazji korowej (FCD), która często pozostaje niewidoczna w standardowej analizie MRI. Nowoczesne modele, takie jak sieci 3D nnU-Net, oferują korzystny kompromis między czasem analizy (około 6 minut) a wysoką precyzją detekcji zmian [19, 20]. Jednocześnie podkreśla się znaczenie standaryzacji protokołów obrazowania, takich jak HARNESS-MRI, które zapewniają wysoką jakość danych wejściowych dla algorytmów [14, 19]. W kontekście terapeutycznym AI może istotnie zmienić podejście do pacjentów lekoopornych. Modele predykcyjne mogą wspierać przewidywanie odpowiedzi na leczenie przeciwpadaczkowe, jednak ich skuteczność pozostaje umiarkowana. W badaniu Hakeem i wsp. model Transformer osiągnął AUROC 0,65 w zbiorze testowym, natomiast w walidacji zewnętrznej wartości AUROC wynosiły 0,52–0,60 [2]. Wyniki te wskazują na potencjał AI w personalizacji farmakoterapii, ale jednocześnie podkreślają konieczność dalszej walidacji modeli. Dodatkowo rozwój systemów zamkniętej pętli (closed-loop), stosowanych m.in. w VNS czy DBS, umożliwia automatyczną reakcję na objawy napadu (np. tachykardię), potencjalnie zwiększając skuteczność terapii w porównaniu do klasycznych metod [26].

Pomimo licznych zalet, zastosowanie AI w praktyce klinicznej wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Jednym z głównych wyzwań jest problem tzw. „czarnej skrzynki", czyli brak przejrzystości działania modeli głębokiego uczenia, co utrudnia interpretację wyników i może ograniczać zaufanie klinicystów [6, 9, 10]. Dodatkowo, skuteczność modeli DL jest silnie uzależniona od dostępu do dużych, zrównoważonych zbiorów danych (takich jak bazy CHB-MIT czy Freiburg), których wciąż brakuje w odniesieniu do rzadszych form napadów [3, 8, 11].

6. Wnioski

Podsumowując, sztuczna inteligencja stanowi jedno z najbardziej dynamicznie rozwijających się narzędzi współczesnej neurologii. Może zwiększać efektywność analizy danych EEG i MRI oraz wspierać proces diagnostyczny, umożliwia prognozowanie przebiegu choroby oraz personalizację terapii. Należy jednak podkreślić, że AI nie zastępuje lekarza, lecz pełni funkcję narzędzia wspomagającego jego pracę. Kluczowe pozostaje zachowanie równowagi między automatyzacją a kontrolą kliniczną oraz dalszy rozwój metod zwiększających wiarygodność i transparentność tych technologii.

- Sztuczna inteligencja stanowi cenne narzędzie wspierające pracę klinicystów, usprawniając analizę złożonych i zaszumionych danych diagnostycznych, szczególnie w badaniach EEG i MRI, bez zastępowania roli lekarza.
- Wykorzystanie modeli głębokiego uczenia, w tym sieci CNN oraz architektur takich jak 3D nnU-Net, może zwiększać skuteczność wykrywania zmian patologicznych, m.in. ogniskowej dysplazji korowej, co ma istotne znaczenie dla planowania leczenia operacyjnego.
- Automatyczna identyfikacja biomarkerów padaczkowych, takich jak HFO i IED, umożliwia długoterminowe i efektywne monitorowanie pacjentów, także poza środowiskiem klinicznym.
- Modele AI mogą wspierać personalizację farmakoterapii poprzez przewidywanie prawdopodobnej odpowiedzi na wybrane leki przeciwpadaczkowe, jednak ich zastosowanie kliniczne wymaga dalszej walidacji.
- Integracja AI z technologiami neurostymulacyjnymi (VNS, DBS) umożliwia rozwój systemów działających w czasie rzeczywistym, które adaptacyjnie dostosowują terapię do aktualnego stanu pacjenta i mogą stanowić opcję neuromodulacji u wybranych pacjentów, zwłaszcza gdy resekcja nie jest możliwa lub nie jest odpowiednia.
- Kluczowym wyzwaniem pozostaje niska interpretowalność modeli („czarna skrzynka"), co ogranicza ich pełne wdrożenie kliniczne i podkreśla potrzebę rozwoju metod explainable AI.
- Dalszy postęp w tej dziedzinie wymaga zarówno rozbudowy publicznych baz danych medycznych, jak i opracowania bardziej przejrzystych oraz wiarygodnych algorytmów.

REFERENCJE

[1] M. Alkhaldi, L. A. Joudeh, Y. B. Ahmed, i K. S. Husari, „Artificial intelligence and telemedicine in epilepsy and EEG: A narrative review", Seizure - Eur. J. Epilepsy, t. 121, s. 204–210, paź. 2024, doi: 10.1016/j.seizure.2024.08.024.

[2] H. Hakeem et al., „Development and Validation of a Deep Learning Model for Predicting Treatment Response in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy", JAMA Neurol., t. 79, nr 10, s. 986–996, paź. 2022, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2514.

[3] R. S. Fisher et al., „ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy", Epilepsia, t. 55, nr 4, s. 475–482, kwi. 2014, doi: 10.1111/epi.12550.

[4] S. Adler i K. Wagstyl, „AI in epilepsy neuroimaging", Curr. Opin. Neurol., t. 39, nr 2, s. 131–137, kwi. 2026, doi: 10.1097/WCO.0000000000001465.

[5] P. P. Nair, R. Aghoram, i M. L. Khilari, „Applications of Artificial Intelligence in Epilepsy", Int. J. Adv. Med. Health Res., t. 8, nr 2, s. 41–48, lip. 2021, doi: 10.4103/ijamr.ijamr_94_21.

[6] T. Kaur et al., „Artificial Intelligence in Epilepsy", Neurol. India, t. 69, nr 3, s. 560, cze. 2021, doi: 10.4103/0028-3886.317233.

[7] A. Singh, V. R. Velagala, T. Kumar, R. R. Dutta, i T. Sontakke, „The Application of Deep Learning to Electroencephalograms, Magnetic Resonance Imaging, and Implants for the Detection of Epileptic Seizures: A Narrative Review", Cureus, t. 15, nr 7, s. e42460, doi: 10.7759/cureus.42460.

[8] M. Zurdo-Tabernero, Á. Canal-Alonso, F. de la Prieta, S. Rodríguez, J. Prieto, i J. M. Corchado, „An overview of machine learning and deep learning techniques for predicting epileptic seizures", J. Integr. Bioinforma., t. 20, nr 4, grud. 2023, doi: 10.1515/jib-2023-0002.

[9] A. Shoeibi et al., „Epileptic Seizures Detection Using Deep Learning Techniques: A Review", Int. J. Environ. Res. Public. Health, t. 18, nr 11, maja 2021, doi: 10.3390/ijerph18115780.

[10] C. da Silva Lourenço, M. C. Tjepkema-Cloostermans, i M. J. A. M. van Putten, „Machine learning for detection of interictal epileptiform discharges", Clin. Neurophysiol., t. 132, nr 7, s. 1433–1443, lip. 2021, doi: 10.1016/j.clinph.2021.02.403.

[11] M. Kołodziej, A. Majkowski, i A. Rysz, „Implementation of Machine Learning and Deep Learning Techniques for the Detection of Epileptic Seizures Using Intracranial Electroencephalography", Appl. Sci., t. 13, nr 15, lip. 2023, doi: 10.3390/app13158747.

[12] S. Srinivasan, S. Dayalane, S. kumar Mathivanan, H. Rajadurai, P. Jayagopal, i G. T. Dalu, „Detection and classification of adult epilepsy using hybrid deep learning approach", Sci. Rep., t. 13, s. 17574, paź. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-44763-7.

[13] Y. G. Chung, Y. Jeon, S. Yoo, H. Kim, i H. Hwang, „Big data analysis and artificial intelligence in epilepsy – common data model analysis and machine learning-based seizure detection and forecasting", Clin. Exp. Pediatr., t. 65, nr 6, s. 272–282, lis. 2021, doi: 10.3345/cep.2021.00766.

[14] M. S. Alhasan et al., „Diagnostic performance of neuroimaging modalities for epileptogenic focus localization: A systematic review", Epilepsia Open, t. 11, nr 1, s. 29–52, lut. 2026, doi: 10.1002/epi4.70178.

[15] B. Abdi-Sargezeh et al., „A review of signal processing and machine learning techniques for interictal epileptiform discharge detection", Comput. Biol. Med., t. 168, s. 107782, sty. 2024, doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.107782.

[16] J. B. C. Diniz et al., „Advancing epilepsy diagnosis: A meta-analysis of artificial intelligence approaches for interictal epileptiform discharge detection", Seizure - Eur. J. Epilepsy, t. 122, s. 80–86, lis. 2024, doi: 10.1016/j.seizure.2024.09.019.

[17] T. Monsoor et al., „Optimizing Detection and Deep Learning-based Classification of Pathological High-Frequency Oscillations in Epilepsy", Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol., t. 154, s. 129–140, paź. 2023, doi: 10.1016/j.clinph.2023.07.012.

[18] K. Burelo, G. Ramantani, G. Indiveri, i J. Sarnthein, „A neuromorphic spiking neural network detects epileptic high frequency oscillations in the scalp EEG", Sci. Rep., t. 12, s. 1798, lut. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-05883-8.

[19] M. Berger, R. Licandro, K.-H. Nenning, G. Langs, i S. B. Bonelli, „Artificial intelligence applied to epilepsy imaging: Current status and future perspectives", Rev. Neurol. (Paris), t. 181, nr 5, s. 420–424, maja 2025, doi: 10.1016/j.neurol.2025.03.006.

[20] L. N. Kersting et al., „Detection of focal cortical dysplasia: Development and multicentric evaluation of artificial intelligence models", Epilepsia, t. 66, nr 4, s. 1165–1176, kwi. 2025, doi: 10.1111/epi.18240.

[21] N. Chmielewska i J. Szyndler, „Innovations in epilepsy treatment: pharmacological strategies and machine learning applications", Neurol. Neurochir. Pol., t. 59, nr 3, s. 199–209, cze. 2025, doi: 10.5603/pjnns.103446.

[22] M. A. AbuAlrob, A. Itbaisha, i B. Mesraoua, „Unlocking new frontiers in epilepsy through AI: From seizure prediction to personalized medicine", Epilepsy Behav., t. 166, s. 110327, maja 2025, doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110327.

[23] O. Devinsky et al., „Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome", N. Engl. J. Med., t. 376, nr 21, s. 2011–2020, maja 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

[24] S. Ghosh et al., „Pharmacological and Therapeutic Approaches in the Treatment of Epilepsy", Biomedicines, t. 9, nr 5, s. 470, kwi. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9050470.

[25] Y. Wang et al., „SEEG-Net: An explainable and deep learning-based cross-subject pathological activity detection method for drug-resistant epilepsy", Comput. Biol. Med., t. 148, s. 105703, wrz. 2022, doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105703.

[26] C. W. Austelle, S. S. Cox, K. E. Wills, i B. W. Badran, „Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions", Clin. Auton. Res., t. 34, nr 6, s. 529–547, grud. 2024, doi: 10.1007/s10286-024-01065-w.

[27] H. Lili i V. L. Gilles, „Search for New Targets of Deep Brain Stimulation for Epilepsy Treatment", J. Neurol. Res. Ther., t. 1, nr 2, s. 23–33, 2016, doi: 10.14302/issn.2470-5020.jnrt-15-800.

[28] M. Manford, „Recent advances in epilepsy", J. Neurol., t. 264, nr 8, s. 1811–1824, sie. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8394-2.

[29] C. L. Gunasekera, J. I. Sirven, i A. M. Feyissa, „The evolution of antiseizure medication therapy selection in adults: Is artificial intelligence -assisted antiseizure medication selection ready for prime time?", J. Cent. Nerv. Syst. Dis., t. 15, s. 11795735231209209, sie. 2023, doi: 10.1177/11795735231209209.

[30] W. Löscher i P. Klein, „The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond", CNS Drugs, t. 35, nr 9, s. 935–963, wrz. 2021, doi: 10.1007/s40263-021-00827-8.

[31] K. B. García-Ramó, C. A. Sanchez-Catasus, i G. P. Winston, „Deep learning in neuroimaging of epilepsy", Clin. Neurol. Neurosurg., t. 232, s. 107879, wrz. 2023, doi: 10.1016/j.clineuro.2023.107879.

[32] Kang L, Chen J, Huang J, Zhang T, Xu J. Identifying epilepsy based on machine-learning technique with diffusion kurtosis tensor. CNS Neurosci Ther. 2022; 28: 354–363. doi:10.1111/cns.13773

[33] P. H. Luckett et al., „Deep learning resting state functional magnetic resonance lateralization of temporal lobe epilepsy", Epilepsia, t. 63, nr 6, s. 1542–1552, cze. 2022, doi: 10.1111/epi.17233.

[34] V. Salanova et al., „Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy", Neurology, t. 84, nr 10, s. 1017–1025, mar. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001334.

[35] C. M. Feigen i E. N. Eskandar, „Responsive Thalamic Neurostimulation: A Systematic Review of a Promising Approach for Refractory Epilepsy", Front. Hum. Neurosci., t. 16, s. 910345, lip. 2022, doi: 10.3389/fnhum.2022.910345.

DIAGNOSTYKA CZERNIAKA PRZY POMOCY SZTUCZNEJ INTELIGENCJI – PRZEGLĄD LITERATURY

Martyna Sitek, Kamila Siemek, Natalia Stankowska, Maria Starosta, Amelia Stręk, Dorota Porzucek

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

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (ang. Artificial Intelligence AI) może stanowić obiecujące narzędzie wspomagające diagnostykę czerniaka złośliwego, jednego z najbardziej agresywnych nowotworów skóry, którego wysoka śmiertelność może wynikać z opóźnionego rozpoznania. Celem pracy jest przegląd aktualnych zastosowań AI w diagnostyce czerniaka oraz ocena jej potencjału klinicznego. Klasyczne metody diagnostyczne, obejmujące badanie kliniczne, dermatoskopię oraz ocenę histopatologiczną jako złoty standard, pozostają obarczone istotnymi ograniczeniami, w tym zależnością od doświadczenia lekarza oraz zmiennością interpretacyjną. Rozwój metod uczenia maszynowego (*ang. machine learning ML*), zwłaszcza głębokiego uczenia (*ang. Deep Learning DL*) z wykorzystaniem konwolucyjnych sieci neuronowych (*ang. Convolutional Neural Network CNN*), umożliwił automatyczną analizę obrazów dermatoskopowych, makroskopowych i histopatologicznych, prowadząc do potencjalnej poprawy parametrów diagnostycznych. W licznych badaniach wykazano, że systemy AI mogą osiągać czułość i swoistość porównywalną lub przewyższającą wyniki dermatologów, a ich zastosowanie w modelu wspomagania decyzji klinicznych może zwiększać trafność diagnostyczną, szczególnie w przypadku mniej doświadczonych lekarzy. Istotnym kierunkiem rozwoju jest wdrażanie metod wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (*ang. Explainable Artificial Intelligence XAI*), które mogą zwiększać przejrzystość procesów decyzyjnych modeli oraz ich akceptację w praktyce klinicznej. AI znajduje zastosowanie nie tylko w analizie pojedynczych zmian skórnych, lecz także w badaniach przesiewowych, wstępnej selekcji pacjentów oraz analizie danych multimodalnych, obejmujących informacje kliniczne, obrazowe i molekularne. Pomimo znaczącego potencjału, wdrożenie AI w codziennej praktyce klinicznej napotyka istotne ograniczenia, takie jak problem stronniczości danych, niedostateczna reprezentatywność populacji,

brak standaryzacji oraz ograniczona liczba badań prospektywnych w warunkach rzeczywistych. Podsumowując, AI może stanowić wartościowe uzupełnienie tradycyjnych metod diagnostycznych, przyczyniając się do poprawy wczesnego wykrywania czerniaka i optymalizacji ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej, jednak jej pełna integracja kliniczna wymaga dalszych badań walidacyjnych oraz rozwoju odpowiednich regulacji i standardów wdrożeniowych.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, diagnostyka dermatologiczna, głębokie uczenie, sztuczna inteligencja, wyjaśnialna sztuczna inteligencja

Abstract: Artificial intelligence (AI) may represent a promising tool supporting the diagnosis of malignant melanoma, one of the most aggressive skin cancers, whose high mortality may be associated with delayed detection. The aim of this study is to review current applications of AI in melanoma diagnostics and to evaluate its clinical potential. Conventional diagnostic methods, including clinical examination, dermatoscopy, and histopathological assessment as the gold standard, remain limited by interobserver variability and dependence on clinician experience. The development of machine learning (ML) techniques, particularly deep learning (DL) using convolutional neural networks (CNNs), has enabled automated analysis of dermoscopic, macroscopic, and histopathological images, leading to potential improvements in diagnostic performance. Numerous studies have demonstrated that AI systems may achieve sensitivity and specificity comparable to or exceeding those of dermatologists, and their integration into clinical decision support systems and may enhance diagnostic accuracy, especially among less experienced clinicians. An important direction of development is the implementation of explainable artificial intelligence (XAI), which may improve the transparency of model decision-making processes and facilitate their acceptance in clinical practice. AI has been investigated not only for the analysis of individual skin lesions but also in screening, patient triage, and multimodal data integration, including clinical, imaging, and molecular information. Despite its considerable potential, the implementation of AI in routine clinical practice faces significant challenges, including data bias, limited population representativeness, lack of standardization, and a shortage of prospective real-world validation studies. In conclusion, AI may constitute a valuable complement to traditional diagnostic methods, with the potential to support earlier detection of melanoma and optimization of aspects of the diagnostic and therapeutic pathway, however, its full clinical integration requires further validation studies and the development of appropriate regulatory frameworks and implementation standards.

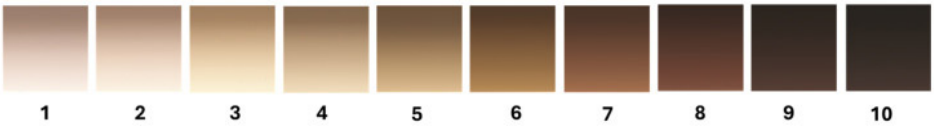
Keywords: artificial intelligence, deep learning, dermatological diagnostics, explainable artificial intelligence, malignant melanoma

1. Wstęp

Czerniak złośliwy, mimo że stanowi jedynie około 4% wszystkich nowotworów skóry, odpowiada za blisko 75% zgonów związanych z tą grupą chorób. Podkreśla to jego wysoką agresywność i znaczenie kliniczne. Jednocześnie częstość jego

występowania systematycznie wzrasta na świecie, szczególnie w populacjach o jasnym fototypie skóry - typ I i II (rycina 1.). Według danych Światowej Organizacji Zdrowia rocznie rozpoznaje się około 132 000 nowych przypadków. Wysoka śmiertelność czerniaka może wynikać z późnego rozpoznania, dlatego wczesne wykrycie i diagnostyka mogą mieć kluczowe znaczenie dla rokowania i przeżycia pacjentów [1, 2, 3].

Istotnym elementem ograniczania śmiertelności czerniaka jest dokładne różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz dokładna klasyfikacja nowotworów skóry. Może to zmniejszyć liczbę zarówno przeoczonych przypadków, jak i niepotrzebnych interwencji chirurgicznych. W tym kontekście coraz większe znaczenie przypisuje się wykorzystaniu biomarkerów cyfrowych oraz nowoczesnych metod analizy obrazów, które mogą wspierać identyfikację cech diagnostycznych i mogą przewidywać rokowanie. Szczególnie obiecujące są techniki oparte na sztucznej inteligencji (*ang. artificial intelligence AI*), które mogą zwiększać dokładność diagnostyczną oraz umożliwiać wcześniejsze i bardziej precyzyjne interwencje, stanowiąc istotny element współczesnych strategii diagnostycznych czerniaka [1, 2].



Rycina 1. Fototypy skóry wg. Fitzpatricka [4]

2. Klasyczne podejście do diagnostyki czerniaka

2.2. Badanie kliniczne i dermatoskopia

Badanie kliniczne stanowi podstawowy etap diagnostyki czerniaka i opiera się na ocenie całej powierzchni skóry w celu identyfikacji zmian spełniających kryteria ABCDE. Typowe cechy makroskopowe, ujęte w regule ABCDE, obejmują asymetrię, nieregularne brzegi, zróżnicowanie barwy oraz średnicę przekraczającą 5 mm, przy czym zmiany te często wykazują progresję w postaci wzrostu oraz zmiany kształtu i koloru. Należy jednak podkreślić, że obraz kliniczny czerniaka jest zróżnicowany w zależności od podtypu, a postacie takie jak czerniak guzkowy czy bezbarwnikowy mogą nie wykazywać typowych cech. W takich przypadkach zastosowanie znajduje reguła EFG (*ang. Elevated Firm Growing*), opisująca zmiany wyniosłe, twarde i rosnące, które mogą wskazywać na bardziej agresywny charakter nowotworu. Pomimo

znaczenia badania klinicznego, jego czułość szacowana jest na około 70%, co podkreśla potrzebę stosowania metod uzupełniających.

Kluczowym narzędziem wspomagającym diagnostykę jest dermatoskopia, która powinna być rutynowo stosowana w ocenie zmian skórnych. Metoda ta umożliwia dokładniejszą analizę struktur morfologicznych, takich jak asymetria, wielobarwność czy obecność atypowych elementów, które mogą nie być widoczne w badaniu makroskopowym. Wykazano, że zastosowanie dermatoskopii przez doświadczonych lekarzy istotnie zwiększa dokładność diagnostyczną w porównaniu z samym badaniem klinicznym, osiągając czułość na poziomie 89% oraz swoistość 79%. W związku z tym dermatoskopia stanowi niezbędny element nowoczesnej diagnostyki czerniaka i istotnie wspiera proces wczesnego wykrywania zmian nowotworowych [5].

2.2. Wytyczne towarzystw dermatologicznych

Wytyczne towarzystw dermatologicznych podkreślają, że rozpoznanie czerniaka może być wstępnie postawione na podstawie badania klinicznego, jednak wymaga obligatoryjnego potwierdzenia dermatoskopowego oraz histopatologicznego. Dermatoskopia powinna być rutynowo stosowana w ocenie zarówno zmian barwnikowych, jak i niebarwnikowych. Jej skuteczność diagnostyczna jest ściśle związana z doświadczeniem badającego, co uzasadnia konieczność odpowiedniego szkolenia w tym zakresie. Rekomenduje się również wykonywanie dokumentacji fotograficznej zmian skórnych, zarówno klinicznej, jak i dermatoskopowej, przed ich usunięciem, co umożliwia dokładniejszą ocenę dynamiki zmian oraz wspiera proces diagnostyczny.

Szczególną uwagę zwraca się na pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których zaleca się stosowanie sekwencyjnej fotografii całego ciała oraz cyfrowej dermatoskopii w celu wczesnego wykrywania czerniaka i ograniczenia liczby niepotrzebnych wycięć. W sytuacji wysokiego podejrzenia klinicznego, nawet przy braku możliwości wykonania dermatoskopii, nie należy opóźniać wycięcia zmiany i dalszej diagnostyki histopatologicznej. Dodatkowo, w celu prawidłowej oceny stopnia zaawansowania choroby i planowania leczenia, wytyczne rekomendują wykonanie biopsji węzła wartowniczego u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, w tym odpowiednią grubością guza oraz obecnością niekorzystnych cech histologicznych [5, 6].

2.3. Diagnostyka histopatologiczna jako złoty standard

Diagnostyka histopatologiczna stanowi złoty standard w rozpoznawaniu czerniaka i jest niezbędna w każdym przypadku jego klinicznego podejrzenia. Każda podejrzana zmiana skórna powinna zostać usunięta chirurgicznie i poddana badaniu histologicznemu. Preferowaną metodą jest biopsja wycinająca z wąskim marginesem (1-3 mm), umożliwiająca uzyskanie optymalnego materiału do oceny. W celu prawidłowej analizy architektury zmiany czerniakowej zaleca się całkowite wycięcie zmiany, a uzyskany materiał powinien być oceniany przez doświadczonego dermatopatologa, co zwiększa wiarygodność diagnostyki.

Kluczowe znaczenie w ocenie histopatologicznej mają czynniki prognostyczne, w szczególności grubość guza według Breslowa oraz obecność owrzodzenia. Należy podkreślić, że biopsje wycinkowe (częściowe) nie są zalecane, jeżeli możliwe jest wykonanie biopsji wycinającej, ponieważ mogą prowadzić do błędów diagnostycznych wynikających z niepełnego pobrania materiału oraz utrudniać ocenę architektury zmiany i dokładne określenie jej grubości [5, 6].

2.4. Ograniczenia klasycznych metod

Rozpoznanie czerniaka może być utrudnione w przypadku postaci nietypowych, takich jak zmiany bezbarwnikowe czy czerniak guzkowy, które nie wykazują charakterystycznych cech klinicznych i dermatoskopowych. Dodatkowo trudności diagnostyczne mogą występować także na poziomie histopatologicznym, a niepełne pobranie materiału może prowadzić do błędów oraz utrudniać ocenę zmiany. Ograniczeniem klasycznych metod może być również ich zależność od doświadczenia specjalisty oraz dostępności narzędzi diagnostycznych [5].

W tym kontekście AI może stanowić obiecujące narzędzie wspomagające diagnostykę, ponieważ może ograniczać problemy związane z subiektywną oceną i zmiennością interpretacji. Należy jednak podkreślić, że jej skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być niższa niż w badaniach eksperymentalnych, co wymaga ostrożnej interpretacji wyników [1, 7].

3. Podstawy AI w diagnostyce czerniaka

Diagnostyka raka skóry, w tym czerniaka, opiera się na metodach takich jak badanie kliniczne, dermatoskopia oraz biopsja, jednak mimo postępu w tych technikach nadal stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne. Szczególnie trudność wynika

z faktu, że rozpoznanie często bazuje na subiektywnej interpretacji obrazów klinicznych i dermatoskopowych. W związku z tym wykrywanie raka skóry stało się atrakcyjnym obszarem zastosowania AI. Rozwój metod uczenia maszynowego (*ang. Machine Learning ML*), a zwłaszcza głębokiego uczenia wykorzystującego konwolucyjne sieci neuronowe (a*ng. Convolutional Neural Network CNN*), umożliwił automatyczną analizę obrazów i wyodrębnianie cech bezpośrednio z danych wejściowych, co mogło wpłynąć pozytywnie na dokładność diagnostyczną. Integracja tych technologii z systemami wspomagania decyzji klinicznych (*ang. Computer-Aided Diagnosis CAD*) może przyczyniać się do skuteczniejszego wykrywania zmian nowotworowych, szczególnie we wczesnych stadiach choroby a także może usprawniać proces badań przesiewowych oraz kierowanie pacjentów z podstawowej opieki zdrowotnej do specjalistów dermatologii [7, 8, 9].

Narastająca liczba badań wskazuje, że AI i ML mogą wspierać lekarzy w podejmowaniu decyzji diagnostycznych, a w niektórych przypadkach osiągać wyniki porównywalne lub nawet przewyższające skuteczność dermatologów. Zastosowanie AI w analizie obrazów pojedynczych zmian skórnych może być szczególnie obiecujące, ponieważ może wykorzystywać dane pozyskiwane rutynowo w praktyce klinicznej bez istotnego zwiększenia kosztów czy czasu diagnostyki. Przykładowo modele uczone na danych z teledermatologicznych skierowań z podstawowej opieki zdrowotnej osiągały w analizowanych badaniach wysoką dokładność (93%) i swoistość (83%), a uzyskiwane wyniki były porównywalne z wynikami dermatologów oraz, w niektórych analizach, wyższe niż w grupie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i pielęgniarek. Jednocześnie należy podkreślić, że mimo dużego potencjału, liczba badań klinicznych w tym obszarze pozostaje ograniczona, a istotne znaczenie ma także porównywanie modeli trenowanych na różnych zbiorach danych w celu rzetelnej oceny ich przydatności klinicznej. W przypadku potwierdzenia skuteczności tych rozwiązań w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, systemy AI mogą istotnie wpłynąć na organizację i efektywność diagnostyki nowotworów skóry [9, 10, 11].

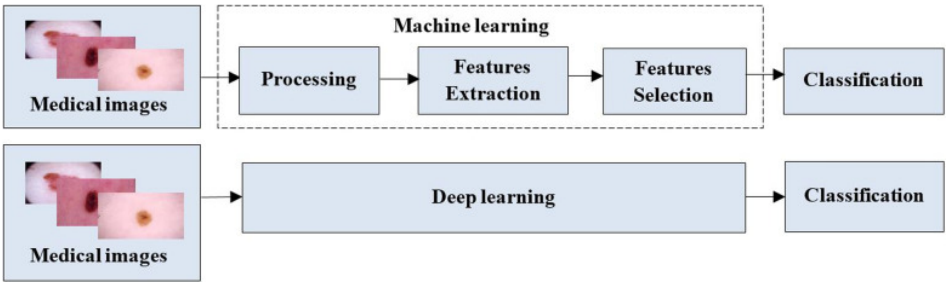
3.1. Machine learning i deep learning

Uczenie maszynowe stanowi dziedzinę AI umożliwiającą modelom uczenie się na podstawie danych. Głębokie uczenie (*ang. Deep Learning DL*) jest jego podzbiorem wykorzystującym wielowarstwowe sieci neuronowe (rycina 2.). W kontekście diagnostyki czerniaka szczególne znaczenie mogą mieć CNN, wyspecjalizowane w analizie obrazów i zdolne do automatycznego wykrywania cech takich jak kształt czy kolor zmian skórnych. Współczesne podejścia opierają się na dużych zbiorach

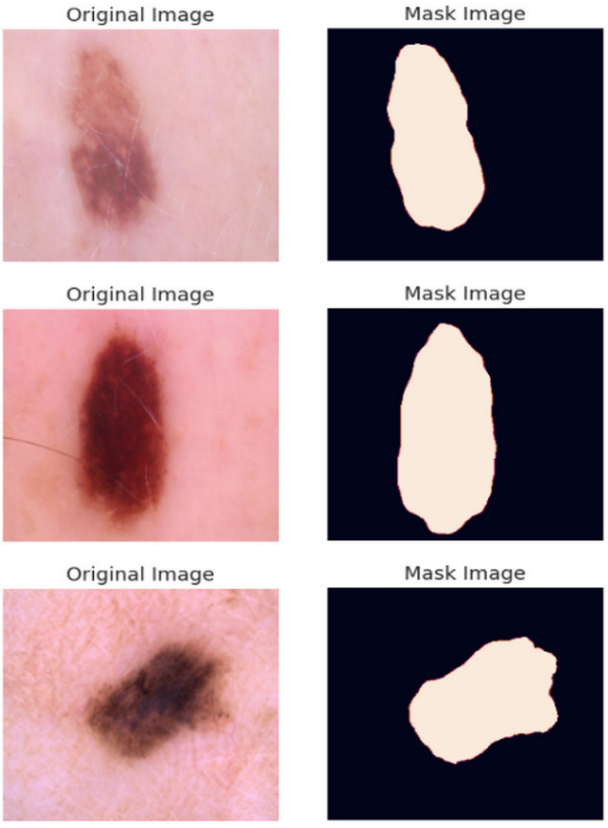
danych, co umożliwia identyfikację wzorców przydatnych w klasyfikacji zmian skórnych, a rozwój metod opartych na danych doprowadził do dominacji podejść AI nad systemami regułowymi. Algorytmy ML oferują również bardziej obiektywne i mierzalne podejście do interpretacji obrazów, w tym obrazowania RCM (*ang. Reflectance Confocal Microscopy*). W diagnostyce obrazowej czerniaka kluczową rolę mogą odgrywać metody DL, które pozwalają na automatyczne wykrywanie złożonych cech bez konieczności ich ręcznego wyodrębniania [7].

Chociaż koncepcje ML i sieci neuronowych znane są od lat 60. XX wieku, ich zastosowanie kliniczne rozwinęło się dopiero w XXI wieku wraz ze wzrostem dostępności danych i mocy obliczeniowej. Szczególny wzrost wykorzystania metod uczenia nadzorowanego, głównie opartych na DL, obserwuje się od około 2016 roku. Najczęstszym zastosowaniem algorytmów AI/ML w dermatologii jest różnicowanie czerniaka od zmian łagodnych (~37%), a także klasyfikacja zmian do określonych kategorii diagnostycznych (~11%) oraz oceny wskazań do biopsji (~2%). Pomimo wysokich wartości parametrów diagnostycznych, większość badań pozostaje na wczesnym etapie rozwoju, z ograniczoną walidacją w rzeczywistych warunkach klinicznych oraz niewielką liczbą analiz dotyczących wdrożenia tych rozwiązań w praktyce [10].

Dynamiczny rozwój DL doprowadził do powstania zaawansowanych architektur i metod mogących wspomagać diagnostykę czerniaka. Wykorzystanie modeli takich jak ResNet, VGG czy DenseNet umożliwia tworzenie hierarchicznych reprezentacji cech i skuteczną analizę złożonych obrazów dermatoskopowych. Nowoczesne podejścia obejmują również techniki takie jak YOLO do wykrywania w czasie rzeczywistym, Mask R-CNN do precyzyjnej segmentacji zmian (rycina 3.) oraz generatywne sieci przeciwstawne (*ang. Generative Adversarial Networks GAN*), które mogą poprawiać jakość diagnostyki. Dodatkowo rozwijane są strategie takie jak uczenie federacyjne, zwiększające ochronę danych i umożliwiające współpracę między ośrodkami. Wraz z rosnącym znaczeniem klinicznym tych metod rozwijane są także podejścia wytłumaczalnego AI (*ang. Explainable AI XAI*), obejmujące zarówno algorytmy post-hoc (wyjaśniające decyzję po jej podjęciu), jak i modele z natury interpretowalne, co ma na celu zwiększenie przejrzystości i akceptacji klinicznej systemów AI [9, 12, 13].



Rycina 2. Schemat działania machine i deep learning [8]



Rycina 3. Technika Mask R-CNN [3]

3.2. Sieci neuronowe (CNN) w analizie obrazów

Konwolucyjne sieci neuronowe (CNN) stanowią wyspecjalizowaną architekturę DL. Umożliwia to automatyczne wykrywanie oraz hierarchiczne uczenie się cech w obrazach dermatoskopowych, co znajduje zastosowanie w diagnostyce czerniaka. Ich działanie opiera się głównie na uczeniu nadzorowanym, co wiąże się z koniecznością wykorzystania danych oznaczonych etykietami diagnostycznymi (*ang. ground truth*), kluczowymi dla odwzorowania relacji między obrazem a rozpoznaniem. Współczesne podejścia uwzględniają także informacje o lokalizacji zmian skórnych w trakcie uczenia, wykraczając poza klasyfikację całego obrazu i zwiększając dokładność analizy [7, 12, 14].

W badaniach wykorzystuje się duże zbiory danych, takie jak ISIC 2019, jednak istotnym wyzwaniem pozostaje niezrównoważenie klas, wpływające na skuteczność modeli. W celu jego ograniczenia stosuje się metody ponownego próbkowania oraz podejścia algorytmiczne, w tym niestandardowe funkcje strat i zmodyfikowaną logikę mini-wsadową. W literaturze opisano zastosowanie różnych architektur CNN, takich jak InceptionV3, ResNet50 oraz DenseNet169, a także modeli segmentacyjnych i klasyfikacyjnych wspomagających diagnostykę czerniaka. W niektórych modelach uwzględnia się dane kliniczne, takie jak wiek, płeć, lokalizacja anatomiczna zmiany oraz rozmiar obrazu [11, 14].

Rozwój metod opartych na AI może przyczyniać się do wsparcia lekarzy w diagnostyce oraz planowania leczenia licznych chorób skóry [10].

3.3. XAI wytłumaczalna sztuczna inteligencja

XAI stanowi rozwinięcie metod AI ukierunkowane na zwiększenie przejrzystości i interpretowalności procesów decyzyjnych modeli, w szczególności modeli DL określanych jako „czarne skrzynki" (*ang. black box*). Celem XAI jest umożliwienie zrozumienia, dlaczego model generuje określone przewidywanie, poprzez identyfikację wzorców i cech istotnych dla klasyfikacji. W praktyce wykorzystuje się m.in. techniki wizualizacji, takie jak mapy istotności czy metoda Grad-CAM, które pozwalają na lokalizację obszarów obrazu mających największy wpływ na decyzję modelu. Wyróżnia się dwie główne grupy metod XAI: algorytmy post-hoc, służące do retrospektywnego wyjaśniania decyzji modeli, oraz algorytmy z natury interpretowalne, których struktura umożliwia bezpośrednie zrozumienie procesu decyzyjnego [8, 12, 16, 17].

W diagnostyce czerniaka zastosowanie XAI umożliwia nie tylko poprawę przejrzystości modeli, ale także zwiększenie ich użyteczności klinicznej poprzez wskazywanie obszarów zmian skórnych istotnych diagnostycznie oraz dostarczanie uzasadnień przewidywania. Wykazano, że techniki XAI mogą pozostawać w istotnej zgodności z cechami klinicznymi wykorzystywanymi przez dermatologów, co może sprzyjać lepszemu zrozumieniu działania modelu i zwiększa zaufanie użytkowników. Jednocześnie systemy wspomagania diagnostycznego wymagają wyjaśnień dostosowanych do potrzeb lekarzy, umożliwiających ocenę jakości rekomendacji w odniesieniu do pojedynczego przypadku. Pomimo tych zalet, metody XAI mogą niekiedy dostarczać niewystarczająco precyzyjnych wyjaśnień, a ich interpretacja może wiązać się z ryzykiem stronniczości poznawczej [8, 12, 16, 18].

Istotnym wyzwaniem pozostaje tzw. luka interpretacyjna (*ang. interpretability gap*), wynikająca z trudności w jednoznacznym powiązaniu wyjaśnień generowanych przez model z rzeczywistym procesem decyzyjnym. Jej przezwyciężenie ma kluczowe znaczenie dla zwiększenia skuteczności diagnostycznej oraz poprawy wyników leczenia pacjentów. Badania wskazują, że zastosowanie XAI może prowadzić do wzrostu zaufania i pewności diagnostycznej dermatologów, a także do poprawy dokładności diagnostycznej w porównaniu z klasycznymi systemami AI. Zwiększone zaufanie obserwuje się szczególnie w sytuacjach, gdy sposób wnioskowania modelu jest zgodny z rozumowaniem klinicznym lekarza, co podkreśla znaczenie dalszego rozwoju metod wyjaśnialności w praktyce medycznej [12, 18].

3.4. Źródła danych (bazy dermatoskopowe, histopatologiczne)

Rozwój metod AI w diagnostyce czerniaka jest ściśle uzależniony od dostępności wysokiej jakości danych, obejmujących przede wszystkim obrazy dermatoskopowe oraz dane histopatologiczne. Nowoczesne techniki ML wymagają dużych, zróżnicowanych zbiorów danych, które umożliwiają identyfikację wzorców istotnych dla klasyfikacji zmian skórnych. Kluczowym elementem jest odpowiednie oznaczenie danych, które najczęściej opiera się na wyniku badania histopatologicznego jako złotym standardzie diagnostycznym. W praktyce badawczej wykorzystywane są zarówno dane dermatoskopowe, jak i obrazy histologiczne, a najlepsze wyniki osiąga się przy współpracy systemów AI z ekspertami klinicznymi [7].

Wśród najczęściej wykorzystywanych źródeł danych dominują publiczne bazy obrazów dermatoskopowych, takie jak zbiory International Skin Imaging Collaboration (ISIC) czy HAM10000, które zawierają od kilku do kilkudziesięciu tysięcy obrazów zmian skórnych. Po 2016 roku obserwuje się wyraźny wzrost wykorzystania

dużych, niezależnych baz danych, szczególnie ISIC, obejmujących szerokie spektrum jednostek chorobowych. W większości badań stosuje się obrazy dermatoskopowe (ok. 68% analiz), natomiast dane histopatologiczne pełnią funkcję referencyjną lub są łączone z oceną kliniczną specjalistów. Przykładowo, zestawy danych mogą obejmować zarówno obrazy zmian skórnych poddanych biopsji, jak i dane pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, co zwiększa ich wiarygodność i użyteczność w procesie uczenia modeli [10, 11, 12].

Istotnym kierunkiem rozwoju jest także tworzenie bardziej zróżnicowanych i reprezentatywnych zbiorów danych, uwzględniających różnice fenotypowe, takie jak odcień skóry. Przykładem jest zbiór Stanford Diverse Dermatology Images (DDI), obejmujący szeroki zakres typów skóry Fitzpatricka, co umożliwia bardziej wiarygodną ocenę modeli w różnych populacjach. Oprócz tego wykorzystywane są liczne inne bazy danych, takie jak PH2, DERMNET czy MED-NODE, różniące się wielkością, poziomem adnotacji oraz zakresem diagnostycznym (Tabela 1.). Dostępność tych zasobów stanowi fundament rozwoju algorytmów diagnostycznych, umożliwiając ich trening, walidację oraz optymalizację, a tym samym przyczyniając się do poprawy dokładności i wczesnego wykrywania czerniaka [4, 8, 9].

Tabela 1. Porównanie baz obrazów dermatologicznych [9]

Nazwa zestawu danych	**Dostępność**	**Liczba obrazów**	**Liczba czerniaków**
PH2	dostępny publicznie	200	40
ISIC 2016	dostępny publicznie	900	273
ISIC 2017	dostępny publicznie	2000	374
ISIC 2018 (HAM10000)	dostępny publicznie	10015	1113
ISIC 2019	dostępny publicznie	25333	4522
ISIC 2020	dostępny publicznie	33126	584
DERMQUEST	dostępny publicznie	126	66
MED-NODE	dostępny publicznie	170	100
DERMNET	dostępny publicznie	22500	635
DERMIS	dostępny publicznie	397	146
DERMOFIT	wymagany zakup	1300	76
ISIC 2024	dostępny publicznie	401059	>10000

3.5. Problem stronniczości

Problem uprzedzeń (*ang. bias*) w rozpoznawaniu czerniaka z wykorzystaniem AI ma swoje źródło przede wszystkim na etapie konstrukcji zbiorów danych. Publicznie dostępne bazy obrazów dermatologicznych często nie zawierają informacji o kolorze skóry lub są zdominowane przez przypadki osób o jasnym fototypie. Taka nierównomierna reprezentacja prowadzi do powstawania modeli, które wykazują wyższą skuteczność diagnostyczną w wybranych populacjach, przy jednoczesnym obniżeniu jakości rozpoznania u pacjentów o ciemniejszej pigmentacji. Konsekwencją tego zjawiska są realne dysproporcje kliniczne - czerniak u osób z ciemniejszym odcieniem skóry jest częściej rozpoznawany w bardziej zaawansowanych stadiach, a jego lokalizacja bywa nietypowa, co dodatkowo utrudnia wczesną diagnostykę [4].

Na poziomie działania algorytmów skutkiem powyższych ograniczeń jest obniżona wydajność modeli rozpoznawania obrazów w analizie zmian skórnych u osób o ciemniejszej karnacji. Wskaźniki takie jak czułość, swoistość czy dokładność diagnostyczna ulegają pogorszeniu, co potwierdzono zarówno w klasycznych modelach konwolucyjnych, jak i w nowoczesnych narzędziach opartych na AI (np. ChatGPT-4o). Dysproporcje te mogą prowadzić do opóźnionych lub pominiętych rozpoznań, szczególnie w populacjach niedostatecznie reprezentowanych w danych treningowych [19, 20].

W odpowiedzi na zidentyfikowane ograniczenia rozwijane są strategie mające na celu redukcję stronniczości i poprawę uogólniania modeli. Jednym z podejść jest wykorzystanie technik przetwarzania obrazu, takich jak nienadzorowane tłumaczenie obrazów, umożliwiające symulację ciemniejszych odcieni skóry przy zachowaniu cech zmian patologicznych, w badaniach wiązało się z poprawą wybranych parametrów diagnostycznych modeli. Równolegle wdrażane są nowe metody klasyfikacji koloru skóry, takie jak skala Monk Skin Tone (MST) oraz algorytmy MST-AI (wykorzystanie skali MST w oparciu o bazę danych ISIC), które mogą umożliwiać bardziej obiektywną charakterystykę danych. Dodatkowo rozwijane architektury sieci neuronowych, takie jak SkinWiseNet (SWNet) (wielościeżkowe wyodrębnianie i fuzja cech zwiększająca wydajność oraz redukująca uprzedzenia mające na celu poprawę wydajności modeli i redukcję uprzedzeń), integrują dane z różnych źródeł w celu ograniczenia uprzedzeń i mogą przyczyniać się do zwiększenia skuteczności diagnostycznej modeli w zróżnicowanych populacjach pacjentów [4, 8, 19].

4. AI w diagnostyce czerniaka

4.1. Analiza obrazów dermatoskopowych

Tradycyjna diagnostyka czerniaka opiera się na ocenie wizualnej zmian skórnych przez dermatologa, a w przypadku podejrzenia zmian złośliwych wykonywana jest analiza histopatologiczna [22]. Dokładne rozróżnienie zmian melanocytowych jest trudne ze względu na różnorodność skóry, artefakty (włoski, pęcherzyki, nierównomierne oświetlenie) oraz subtelne różnice między zmianami łagodnymi a złośliwymi [16].

Systemy AI, zwłaszcza CNN, automatycznie uczą się cech wizualnych i wykrywają subtelne różnice w strukturze i kolorze zmian trudne do uchwycenia dla oka. Nowsze architektury, takie jak ViT, mogą poprawić rozpoznawanie złożonych zmian dzięki analizie zależności przestrzennych w obrazie [23].

Skuteczność modeli zwiększa przetwarzanie wstępne obrazów (usuwanie artefaktów, poprawa kontrastu, normalizacja, skalowanie) oraz augmentacja danych (obracanie, skalowanie, odbicia), co pozwala modelom uczyć się uniwersalnych cech przy ograniczonych zbiorach treningowych [16]. Modele hybrydowe (np. CNN + ANN lub Random Forest) poprawiają dokładność klasyfikacji trudnych zmian [24].

Dodatkowo, systemy XAI umożliwiają wizualizację istotnych obszarów skóry, zwiększając przejrzystość działania modelu i wspierając dermatologów w weryfikacji decyzji AI, dzięki czemu mogą stać się one interaktywnym wsparciem w praktyce klinicznej [22].

4.1.1. Wykrywanie zmian podejrzanych

Wykrywanie zmian podejrzanych o czerniaka w obrazach dermatoskopowych jest jednym z kluczowych zastosowań AI w dermatologii. Tradycyjnie ocena zmian melanocytowych wymaga doświadczenia dermatologa, a nawet eksperci mogą mieć trudności w przypadku subtelnych, atypowych zmian lub zmian na skórze o nietypowej pigmentacji [14, 24].

Systemy oparte na DL mogą umożliwić automatyczną segmentację i klasyfikację zmian skórnych. Najczęściej wykorzystywane są CNN, które uczą się rozpoznawać cechy morfologiczne zmian, charakterystyczne dla czerniaka. Modele te w określonych warunkach mogą wychwycić subtelne różnice między zmianami łagodnymi a złośliwymi, które mogą być trudne do uchwycenia nawet dla doświadczonego dermatologa [22, 23].

W praktyce stosuje się również modele hybrydowe, które łączą CNN z innymi metodami, np. sztucznymi sieciami neuronowymi (*ang. Artificial Neural Networks ANN*) lub algorytmami Random Forest (RF). Takie połączenia mogą zwiększyć dokładność klasyfikacji, szczególnie w przypadku zmian trudnych diagnostycznie, gdzie pojedynczy model może popełniać błędy. Dzięki temu możliwe może być uzyskanie wysokiej czułości i swoistości. [23, 24].

Równie istotne jest przetwarzanie wstępne obrazów, obejmujące usuwanie artefaktów, normalizację kolorów, poprawę kontrastu oraz skalowanie obrazów. Tak przygotowane dane mogą sprzyjać uczeniu się przez modele cech bardziej uniwersalnych oraz poprawiać ich działanie przy ograniczonej liczbie obrazów w bazach treningowych. Wzbogacanie danych, polegające na obracaniu, odbijaniu, skalowaniu lub przesuwaniu obrazów, dodatkowo może zwiększać różnorodność zbioru treningowego, co jest szczególnie istotne przy rzadkich typach zmian melanocytowych [16, 24].

Systemy AI pozwalają również na wizualizację obszarów kluczowych dla decyzji diagnostycznej (XAI), co umożliwia dermatologom zrozumienie, które cechy zmiany wpłynęły na klasyfikację modelu. Dzięki temu możliwa jest bardziej świadoma weryfikacja wyników AI i wspieranie decyzji klinicznych. [12, 16].

4.1.2. Porównanie AI vs. dermatolog

W ostatnich latach badania wykazały, że systemy AI, zwłaszcza oparte na CNN, w niektórych badaniach osiągały wyniki porównywalne z wynikami doświadczonych dermatologów, a w wybranych analizach uzyskiwały wyższe wartości niektórych parametrów diagnostycznych w analizie obrazów dermatoskopowych. W badaniach porównawczych AI osiągała wysoką dokładność w klasyfikacji zmian melanocytowych, zarówno w przypadku zestawów danych szkoleniowych, jak i w warunkach klinicznych [22].

Na przykład w badaniu Mevorach i współpracowników porównano trzy systemy klasyfikacyjne: system AI DEXI, eksperta dermatologa oraz laika. DEXI osiągnął czułość 0,936, zbliżoną do wyniku eksperta, i uzyskał wyższą swoistość niż obaj pozostali oceniający w identyfikowaniu zmian łagodnych (DEXI: 0,704 vs ekspert: 0,328, laik: 0,286). Model osiągnął także najwyższe wyniki w zakresie swoistości, czułości i wartości F1, co wskazuje na korzystne wyniki modelu w analizowanym badaniu. Takie wyniki sugerują, że AI może potencjalnie ograniczać liczbę fałszywych alarmów i wspierać dermatologów w ocenie zmian podejrzanych [22].

W badaniach Marchetti i współpracowników wykazano, że ekspozycja dermatologów na wyniki algorytmu open-source (*ang. All Data Are Ext ADAE*) poprawiała ich zdolność do odróżniania czerniaka od zmian łagodnych. Średni wskaźnik AUC (*ang. Area Under the Curve*) wzrósł z 0,7798 do 0,8161 po zastosowaniu wsparcia AI, co sugeruje, że wykorzystanie wyników algorytmu może wspierać poprawę wybranych parametrów diagnostycznych lekarzy [11].

Porównanie wydajności w różnych badaniach wskazuje, że AI w niektórych analizach wykazywała wysoką czułość, niekiedy wyższą niż obserwowana u dermatologów, co może sprzyjać wykrywaniu zmian złośliwych. Jednakże w niektórych przypadkach algorytmy mogą mieć niższą swoistość, prowadząc do większej liczby fałszywych alarmów. Z tego względu AI jest często postrzegana jako narzędzie wspomagające, które może pomagać dermatologom w identyfikacji zmian wymagających dalszej diagnostyki, ale nie powinna być traktowana jako całkowity substytut oceny klinicznej [22, 24, 25].

Dodatkowym atutem AI jest możliwość pracy z dużymi zbiorami danych oraz potencjalna standaryzacja procesu oceny. Doświadczeni dermatolodzy mają efektywniejsze wzorce przeszukiwania wizualnego, co może przekładać się na większą precyzję oceny, jednak systemy AI, wspierane technikami XAI, mogą uzupełniać te umiejętności, wskazując krytyczne regiony zmian oraz dostarczając uzasadnienia dla swoich przewidywań. W ten sposób współpraca człowieka z systemem AI może wspierać skuteczność diagnostyczną oraz budowanie zaufania do wyników systemu [12, 21].

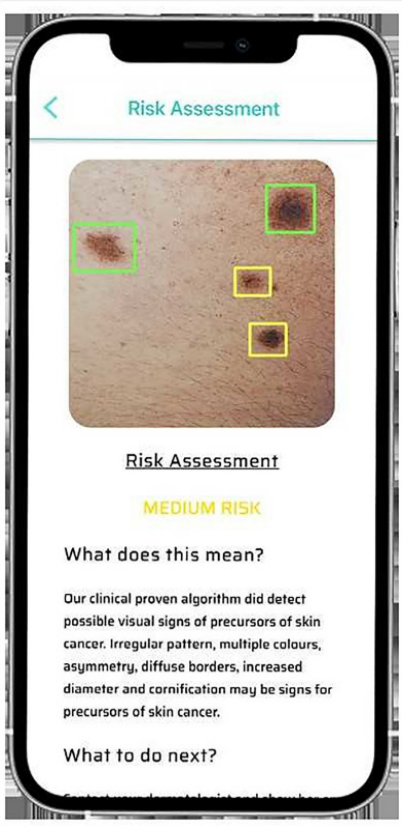
4.2. Analiza obrazów makroskopowych – zastosowanie w aplikacjach mobilnych

W ostatnich latach powstało wiele rozwiązań AI opartych na zdjęciach dermatoskopowych i makroskopowych wykonanych smartfonami. Systemy te obejmują m.in. aplikacje analizujące ryzyko zmian skórnych z wykorzystaniem CNN, sieci region proposal (*ang. Region Proposal Networks RPN*) oraz transformatorów wizji (*ang. Vision Transformer ViT*). W badaniach klinicznych wykazano, że proste algorytmy działające na telefonach mogą osiągać wysoką dokładność diagnostyczną, porównywalną z oceną dermatologów, przy zachowaniu szybkości działania i niskich kosztów [26, 27].

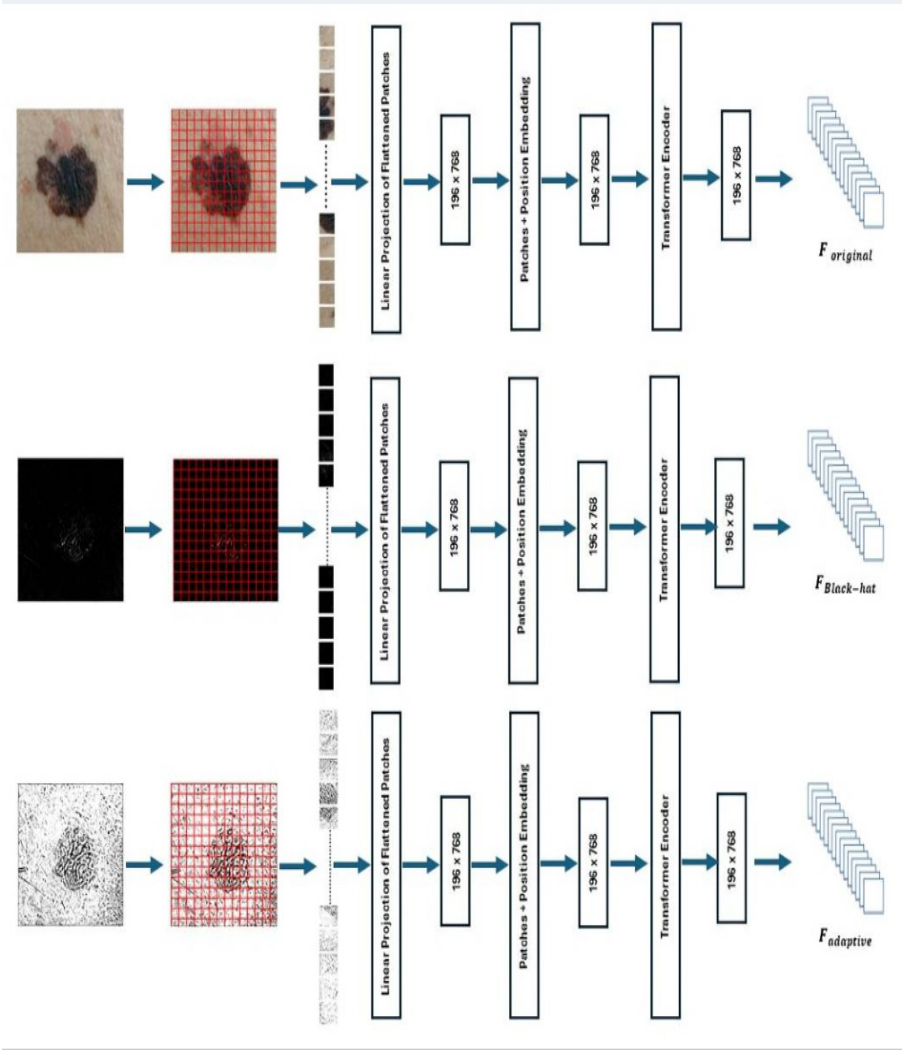
Praktyczna procedura analizy obrazów w aplikacjach mobilnych obejmuje kilka etapów. Najpierw zdjęcia zmian skórnych są pozyskiwane przy użyciu kamer smartfonów, często w połączeniu z dermatoskopami mobilnymi, i przesyłane do

oprogramowania AI. Obrazy mogą mieć różną rozdzielczość w zależności od używanego sprzętu, oświetlenia i umiejętności użytkownika. Następnie wstępne przetwarzanie obejmuje m.in. zmianę rozmiaru obrazu, adaptacyjne progowanie oraz transformację "Black-Hat", co może poprawiać widoczność istotnych cech i ułatwiać ich ekstrakcję [26, 28].

Wyodrębnianie cech w nowoczesnych systemach często opiera się na modelach ViT, które dzielą obrazy na fragmenty i wykorzystują mechanizmy uwagi, umożliwiając analizę zależności między elementami obrazu. Wyniki analizy różnych wariantów obrazu, oryginalnego, poddanego transformacji Black-Hat i progowaniu adaptacyjnemu, są łączone w celu uzyskania końcowej klasyfikacji (rycina 4.). Końcowa klasyfikacja powstaje poprzez integrację wyników modeli obrazowych z danymi klinicznymi, co może zwiększać dokładność diagnostyczną [26].



Rycina 4. Przykład działania algorytmu RPN (*ang. Region Proposal Network*) w aplikacji mobilnej do analizy obrazów makroskopowych [27]



Rycina 5. Schemat procesu wyodrębniania cech przez model Vision Transformer (ViT). Przedstawiono trzy warianty tego samego obrazu: oryginalny, poddany transformacji Black-Hat i adaptacyjnemu progowaniu. Algorytm przetwarza każdy wariant niezależnie, a wyniki są łączone w celu uzyskania końcowej klasyfikacji zmiany skórnej [26]

Zastosowanie aplikacji mobilnych w praktyce klinicznej obejmuje zarówno wsparcie specjalistów, jak i wstępną selekcję pacjentów w warunkach populacyjnych. Systemy oparte na AI mogą wspomagać identyfikację zmian wymagających konsultacji dermatologicznej, potencjalnie przyczyniając się do wcześniejszego wykrywania zmian podejrzanych o złośliwość i ograniczenia opóźnień diagnostycznych.

Równocześnie badania wskazują na ograniczenia takich aplikacji - podatność na fizyczne ataki na kamerę, różnorodność typów skóry czy zmienną jakość obrazów mogą wpływać na wiarygodność analizy [26, 27, 29].

W badaniach klinicznych porównujących AI mobilną z ekspertami wykazano, że nowoczesne algorytmy mogą osiągać wysoką czułość i swoistość w rozpoznawaniu zmian łagodnych i złośliwych, przy czym algorytm oparty na RPN w wybranym badaniu uzyskał lepsze wyniki niż klasyczny klasyfikator obrazów.w wybranym badaniu uzyskał lepsze wyniki niż klasyczny klasyfikator obrazów. Podobnie, AI oparte na ViT i adaptacyjnym przetwarzaniu obrazów wykazywało obiecującą skuteczność diagnostyczną przy zachowaniu krótkiego czasu analizy, co czyni je przydatnym narzędziem wspierającym dermatologów (rycina 5.) [26, 27].

Pomimo rosnącej skuteczności technologii, badania wskazują, że aplikacje mobilne nie mogą całkowicie zastąpić specjalisty. Istotne jest, aby systemy AI były stosowane jako wsparcie diagnostyczne, a nie samodzielny wzorzec decyzji klinicznych, szczególnie w kontekście złożonych przypadków lub zmian atypowych [26, 27].

4.3. Analiza obrazów histopatologicznych

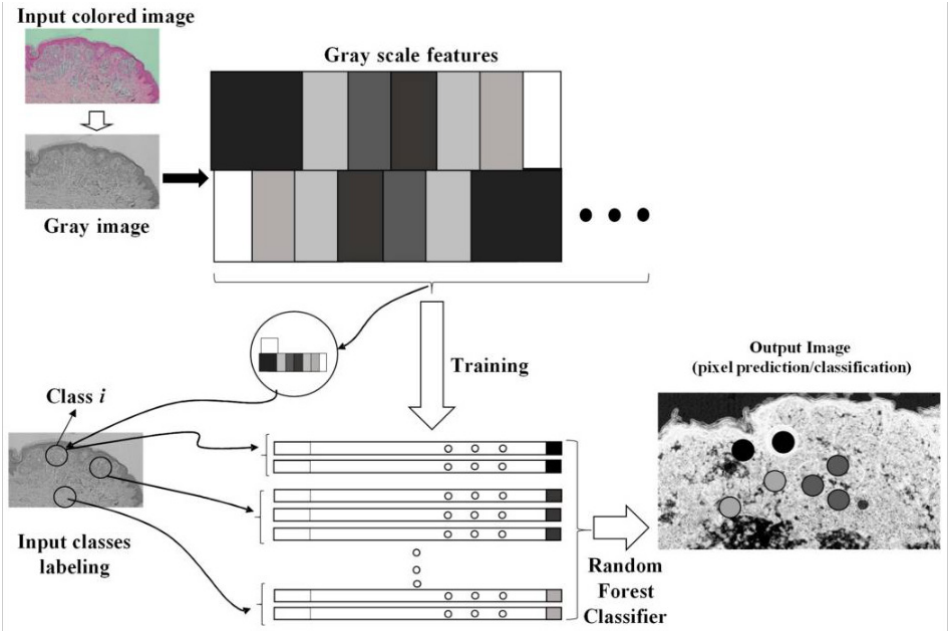
Analiza obrazów histopatologicznych z wykorzystaniem AI i DL staje się coraz istotniejszym elementem rozwoju współczesnej diagnostyki patomorfologicznej. Modele DL mogą przetwarzać duże zbiory danych obrazowych, w tym całe preparaty w wysokiej rozdzielczości (*ang. Whole Slide Images WSI*), wspomagając identyfikację subtelnych wzorców morfologicznych, które mogą być trudne do oceny w rutynowej analizie. Dzięki temu możliwe jest wspomaganie wykrywania zarówno cech cytologicznych, jak i architektonicznych zmian nowotworowych, a także ich klasyfikacji w sposób bardziej powtarzalny i ustandaryzowany. W dermatopatologii, gdzie różnice między zmianami łagodnymi, atypowymi i złośliwymi bywają bardzo subtelne, takie narzędzia mogą stanowić wartościowe wsparcie procesu diagnostycznego i potencjalnie ograniczać ryzyko błędów interpretacyjnych [30, 31].

4.3.1. Wsparcie patomorfologów

DL może stanowić istotne wsparcie dla patomorfologów, zarówno w zakresie dokładności, jak i efektywności pracy. Modele AI mogą wskazywać obszary zainteresowania (*ang. Regions of Interest ROIs*), które wymagają szczegółowej analizy, ułatwiając patomorfologom skoncentrowanie się na bardziej złożonych decyzjach diagnostycznych. Mapy uwagi (*ang. attention heat maps*) generowane przez algorytmy

pozwalają wizualnie zidentyfikować obszary obrazu, które miały największy wpływ na wynik modelu, co może ułatwiać interpretację działania systemu i wspierać zaufanie do jego wyników [30, 32].

Dodatkowo, metody takie jak Random Forest z wizualizacją prawdopodobieństwa defektów (*ang. Fast Random Forest FRF*) umożliwiają automatyczne wykrywanie nieprawidłowości w preparatach oraz pomiar ich udziału w całym obrazie. FRF umożliwia uwzględnienie niejednoznacznych obszarów, wskazując zmiany, które mogą wymagać dodatkowej oceny patomorfologa. Takie podejście może ograniczać subiektywność interpretacji oraz potencjalnie skracać czas analizy dużych preparatów histopatologicznych, co wskazuje na możliwość usprawnienia organizacji pracy laboratorium (rycina 6.) [31].



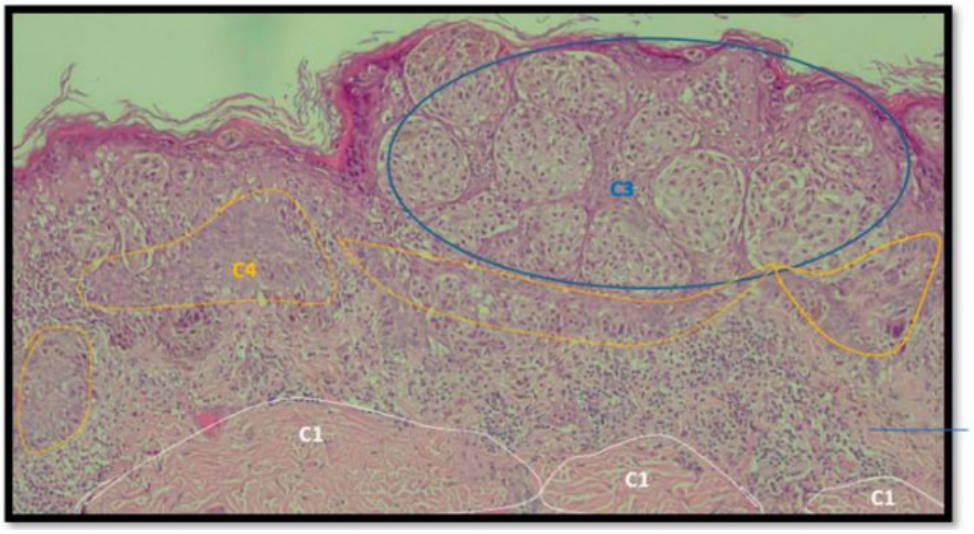
Rycina 6. Schemat procesu FRF - od identyfikacji klastrów pikseli, przez trening modelu, po klasyfikację obszarów obrazu [31]

4.3.2. Automatyczna klasyfikacja zmian

Automatyczna klasyfikacja zmian w preparatach histopatologicznych jest możliwa dzięki zastosowaniu CNN. Modele oparte na architekturach ResNet, U-Net czy Mask-R-CNN umożliwiają segmentację tkanek oraz klasyfikację zmian zarówno na

poziomie całego preparatu, jak i poszczególnych fragmentów obrazu. Dzięki uczeniu na danych z etykietami ustalonymi przez patomorfologów, algorytmy te mogą przewidywać, czy zmiana jest łagodna, atypowa, czy złośliwa, oraz generować wizualizacje cech uwzględnianych przez model podczas klasyfikacji [30, 31].

W badaniach wykazano, że algorytmy DL mogą osiągać wyniki porównywalne z oceną patomorfologów, a w niektórych warunkach badawczych uzyskiwać wyższą dokładność, przy czym ich wyniki charakteryzują się wysoką powtarzalnością i mniejszą podatnością na zmienność subiektywnej oceny. Mapy uwagi umożliwiają identyfikację potencjalnie istotnych cech cytologicznych i architektonicznych, co może ułatwiać interpretację trudnych przypadków, np. zmian spitzoidalnych, gdzie klasyfikacja manualna jest szczególnie wymagająca [32]. Dzięki takim narzędziom można również wizualizować niejednoznaczne obszary preparatów, mierzyć procent powierzchni zajętej przez defekty i wspomagać decyzje diagnostyczne patomorfologa w sposób bardziej systematyczny (rycina 7.) [31].



Rycina 7. Przykład analizy i selekcji defektów w obrazie czerniaka z oznaczeniem zmian architektonicznych i cytologicznych przez model FRF [31]

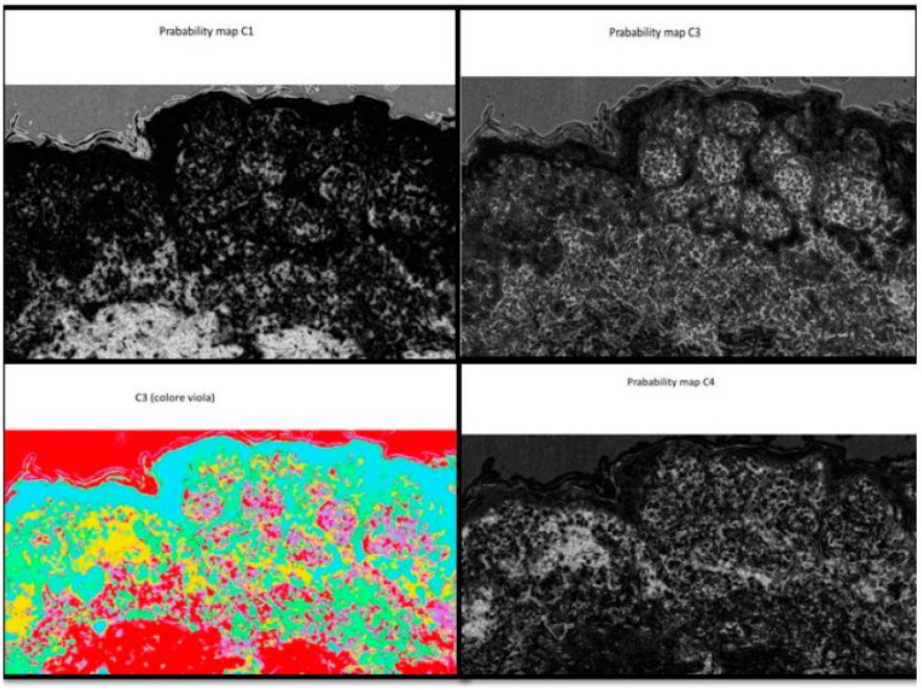
4.3.3. Identyfikacja cech prognostycznych i obszarów zainteresowania (ROIs)

Współczesne modele DL umożliwiają także identyfikację cech prognostycznych oraz segmentację obszarów zainteresowania. W badaniach wykazano możliwość wykorzystania takich modeli do przewidywania obecności mutacji

molekularnych, np. BRAF V600E, na podstawie obrazów histopatologicznych, co wskazuje na ich potencjał jako narzędzi uzupełniających tradycyjne metody diagnostyki molekularnej [32].

Interpretowalne modele DL generują mapy uwagi i prawdopodobieństwa przynależności obrazów do poszczególnych klas, które wizualnie przedstawiają ryzyko obecności defektów w poszczególnych fragmentach obrazu. Dzięki temu patomorfolog może ocenić, które cechy cytologiczne i architektoniczne mogły mieć istotny wpływ na wynik klasyfikacji, a także zidentyfikować obszary istotne prognostycznie, np. obecność limfocytów naciekających guz (*ang. Tumor-Infiltrating Lymphocytes TIL*) czy zmiany w układzie podścieliskowym. Takie podejście może wspierać integrację danych obrazowych z informacjami klinicznymi oraz potencjalnie poprawiać prognozowanie przeżycia swoistego dla choroby (*ang. Disease-Specific Survival DSS*) oraz ryzyka nawrotu nowotworu (rycina 8.) [30, 32]

.



Rycina 8. Przykładowa wizualizacja zmian histopatologicznych, pokazująca rozkład prawdopodobieństwa występowania defektów w obrazie [31]

4.3.4. Zastosowanie w praktyce klinicznej

Wdrożenie algorytmów DL w codziennej diagnostyce histopatologicznej może przynosić konkretne korzyści: może zwiększać dokładność klasyfikacji zmian, skracać czas analizy preparatów oraz pozwalać na lepszą identyfikację przypadków trudnych diagnostycznie. Dzięki mapom uwagi umożliwiającym interpretację działania modelu patomorfolog może zweryfikować decyzje algorytmu, a także uzyskać dodatkowe informacje prognostyczne. Takie podejście może umożliwiać również stosowanie systemów AI w telepatologii, w laboratoriach o ograniczonych zasobach oraz w sytuacjach wymagających szybkiej oceny dużych zbiorów preparatów [30, 31].

Integracja AI w proces diagnostyczny nie zastępuje patomorfologa, lecz może zwiększać jego możliwości decyzyjne, redukować subiektywizm interpretacji oraz pozwalać na szybsze wykrycie subtelnych zmian patologicznych.

4.4. Skuteczność sztucznej inteligencji w diagnostyce nowotworów skóry

Rozwój algorytmów AI w dermatologii może wspierać wczesne wykrywanie nowotworów skóry dzięki analizie dużych zbiorów danych i automatycznej klasyfikacji obrazów klinicznych oraz dermatoskopowych. Wyniki poszczególnych badań sugerują, że szczególnie korzystne może być połączenie pracy AI z lekarzami, łączące możliwości obliczeniowe systemów z doświadczeniem klinicznym specjalistów [33]. Takie hybrydowe podejście może wspierać wykrywanie zmian nowotworowych i potencjalnie ograniczać ryzyko błędów diagnostycznych [2, 7, 34].

Mimo obiecujących wyników w warunkach badawczych, praktyczne zastosowanie AI w codziennej diagnostyce klinicznej pozostaje ograniczone, głównie z powodu niedostatku badań prospektywnych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Oznacza to, że choć algorytmy mogą osiągać wysoką skuteczność w kontrolowanych zbiorach danych, ich skuteczność w typowej praktyce, wśród pacjentów z różnorodnymi objawami i zmianami skórnymi, nadal wymaga weryfikacji. Systemy AI mogą wykazywać wysoką skuteczność w różnicowaniu zmian nowotworowych i łagodnych, osiągając w wielu badaniach czułość powyżej 90% i swoistość powyżej 85% w klasyfikacji czerniaka, raka podstawnokomórkowego i raka kolczystokomórkowego, co wskazuje na ich potencjał jako narzędzi wspierających wczesną diagnostykę [7, 35].

4.4.1. Czułość i swoistość

Czułość i swoistość pozostają kluczowymi wskaźnikami skuteczności algorytmów AI. Analizy porównawcze wykazały zróżnicowane wyniki w zależności od typu badanej zmiany oraz ustawień eksperymentalnych. W badaniach nad aplikacjami mobilnymi opartymi na AI odnotowano czułość w wynoszącą 7-96,4% i swoistość od 37 do 94,9%, co wskazuje na znaczne zróżnicowanie wyników oraz możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Tak szerokie rozpiętości wyników podkreślają, że skuteczność algorytmów może być silnie uzależniona od jakości obrazów, sposobu przetwarzania danych i charakterystyki pacjentów w badaniu [2, 7, 10].

W badaniach obejmujących klasyfikację zmian w formie dwuklasowej (łagodne i złośliwe) AI osiągała czułość wynoszącą 81-97% i swoistość 80-95%, natomiast przy klasyfikacji wieloklasowej skuteczność spadała do 43-93% [36]. Może to sugerować, że algorytmy osiągają wyższe wyniki w prostych zadaniach rozróżniania zmian łagodnych od złośliwych, natomiast w przypadku bardziej złożonej klasyfikacji ich skuteczność może być bardziej ograniczona i wymagać dalszej optymalizacji. Wsparcie AI może poprawiać również wyniki diagnostyczne dermatologów, szczególnie tych o mniejszym doświadczeniu w dermatoskopii, mogąc zwiększać zarówno czułość, jak i swoistość, co wskazuje na potencjalną praktyczność wartości AI jako narzędzia edukacyjnego i wspomagającego decyzje kliniczne [2, 7, 10].

Badania wskazują także na ograniczenia algorytmów w przypadku zmian nieczerniakowych oraz w populacjach o ciemniejszej karnacji, gdzie wyniki mogą być mniej przewidywalne, podkreślając potrzebę dalszych badań i dostosowania algorytmów do różnorodnych danych demograficznych. Uwzględnienie tych czynników jest niezbędne, aby zapewnić bezpieczeństwo i równość diagnostyki w różnych grupach pacjentów [10].

4.4.2. Wyniki badań porównawczych

Liczne badania porównawcze wskazują na potencjalną przydatność AI w diagnostyce zmian skórnych [10]. Esteva i wsp. (2017) wykazali, że sieć neuronowa CNN osiągała wyniki porównywalne z wynikami dermatologów w różnicowaniu zmian złośliwych i łagodnych. Wyniki te zostały potwierdzone przez kolejne badania Haenssle'a (2020) i Tschandla (2019), obejmujące różne zbiory obrazów i typy zmian, co może wskazywać na możliwość uzyskiwania zbliżonych wyników przez algorytmy w różnych kontekstach diagnostycznych [7].

W testach porównawczych z udziałem dermatologów i lekarzy pierwszego kontaktu algorytmy AI uzyskiwały wyniki wyższe niż mniej doświadczeni lekarze oraz wyniki zbliżone do ekspertów w klasyfikacji zmian pigmentowych. Ponadto w zadaniach wieloklasowych, w części badań obserwowano lepsze wyniki AI w różnicowaniu szerokiego spektrum diagnoz, choć wciąż wymaga nadzoru i integracji z decyzjami klinicznymi, aby ograniczyć błędy w przypadkach skomplikowanych lub rzadkich zmian. Takie wyniki podkreślają znaczenie współpracy między człowiekiem a maszyną, zwłaszcza w złożonych i krytycznych przypadkach klinicznych [7, 33].

W badaniach wykorzystujących RCM AI wiązała się z poprawą czułości i swoistości diagnostycznej, umożliwiając automatyczne wykrywanie artefaktów, segmentację i klasyfikację zmian melanocytowych oraz wspomagając decyzje kliniczne w przypadku czerniaka i atypowych zmian. Algorytmy oparte na głębokich sieciach neuronowych, takich jak ResNet, DenseNet czy VGG16, osiągały dokładność 80-97% w różnych zadaniach klasyfikacji zmian, a w części badań uzyskiwały wyniki wyższe niż oceniający eksperci [35]. Takie zastosowania pokazują, że AI może wspierać nie tylko standardową dermatoskopię, ale również zaawansowane techniki obrazowania, potencjalnie zwiększając dokładność i powtarzalność oceny diagnostycznej [33].

Podsumowując, chociaż AI wykazuje obiecujące wyniki w diagnostyce nowotworów skóry i może wspierać pracę lekarzy, ograniczenia związane z jakością danych, różnorodnością populacji oraz interpretowalnością algorytmów wymagają ostrożności przy jej wdrażaniu w praktyce klinicznej. Najbardziej efektywne wykorzystanie AI może opierać się na podejściu hybrydowym, gdzie systemy komputerowe uzupełniają wiedzę i doświadczenie lekarzy, a nie je zastępują. Takie rozwiązanie może pozwolić na wykorzystanie potencjalnych korzyści diagnostycznych przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka błędów i nadmiernej liczby nieprawidłowych rozpoznań [7, 33].

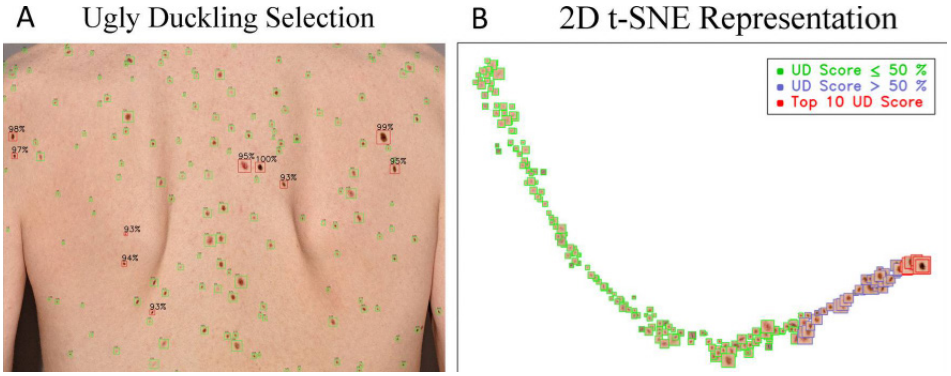
5. AI w ścieżce diagnostyczno-terapeutycznej czerniaka

5.1. Wczesne wykrywanie i badania przesiewowe

Wczesne wykrywanie nowotworów skóry, w szczególności czerniaka, jest kluczowe dla poprawy przeżywalności pacjentów. Nowotwór ten, będący jednym z najbardziej agresywnych nowotworów skóry, wykazuje wysoki wskaźnik śmiertelności przy późnym wykryciu, podczas gdy wczesne rozpoznanie wiąże się ze znacznie korzystniejszym rokowaniem - odsetek przeżyć w stadium I może sięgać 100%, podczas gdy w stadium IV wynosi około 53%. Wczesne wykrycie pozwala również

ograniczyć liczbę niepotrzebnych biopsji i skierowań do specjalistów, co poprawia komfort pacjenta i zmniejsza obciążenie systemu opieki zdrowotnej [10].

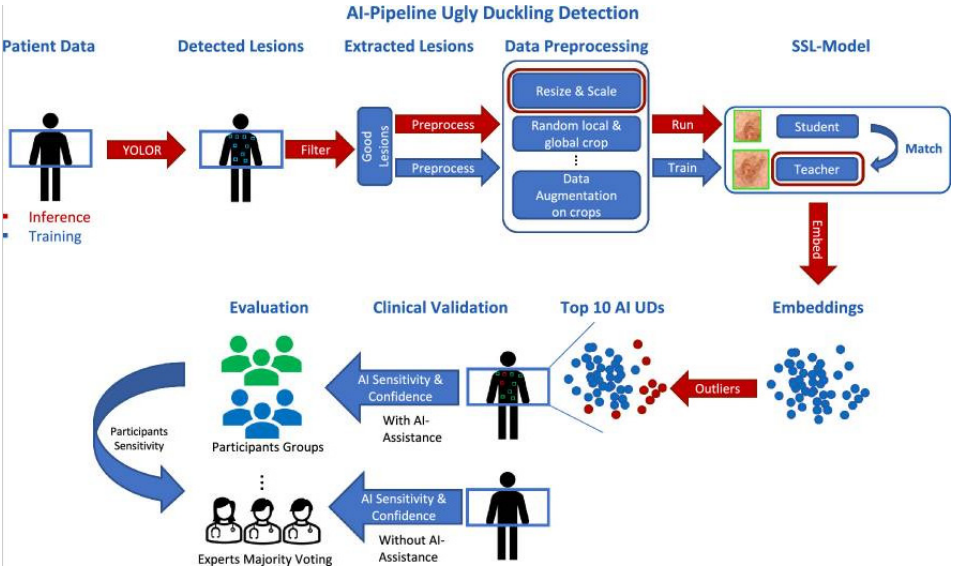
Tradycyjne metody badań przesiewowych, takie jak badanie skóry całego ciała (*ang. Total Body Screening TBS*) czy identyfikacja "brzydkich kaczątek" (*ang. Ugly Ducklings UDs*) (rycina 9.), wymagają specjalistycznej wiedzy i są czasochłonne. Ich skuteczność zależy od doświadczenia dermatologa, a korzyści diagnostyczne uzyskane przez szkolenia lekarzy pierwszego kontaktu są często krótkotrwałe. Ponadto ręczne oznaczanie zmian jest kosztowne i trudne do upowszechniania w codziennej praktyce klinicznej [37].



Rycina 9. (A) Identyfikacja 10 najbardziej podejrzanych zmian skórnych („ugly ducklings") przez AI z najwyższymi wynikami UD (czerwone ramki). Nad każdą zmianą widoczny jest wynik UD, odzwierciedlający pewność algorytmu. (B) Wizualizacja 2D t-SNE osadzonych reprezentacji w przestrzeni latentnej. Zielone ramki: zmiany z UD ≤50%, niebieskie: UD >50%, czerwone: top-10 zmian o najwyższym wyniku UD [37]

5.1.1. Rola sztucznej inteligencji w wczesnym wykrywaniu zmian

W ostatnich latach technologie AI i ML stały się istotnym narzędziem wspierającym wczesną diagnostykę. Liczne badania wykazały, że algorytmy AI/ML mogą osiągać wyniki porównywalne, a w niektórych przypadkach przewyższające dermatologów. Systemy te mogą wspierać lekarzy w ocenie zmian skórnych, zwiększając dokładność i przyspieszając proces diagnostyczny (rycina 10.) [10].



Rycina 10. Przegląd proponowanego procesu AI do samodzielnego wykrywania najbardziej podejrzanych zmian skórnych („ugly ducklings") na obrazach całego ciała (część górna) oraz oceny klinicznej (część dolna) [37]

Algorytmy AI są stosowane w różnych kontekstach: od wspomagania dermatologów w ocenie dermatoskopowej, po wykorzystanie w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej. Modele komputerowe generują raporty z przewidywanym prawdopodobieństwem złośliwości zmiany oraz mapy istotności (ang. HeatMap) wskazujące kluczowe obszary obrazu. Badania wykazały wysoką skuteczność systemów CAD dla obrazów klinicznych i dermatoskopowych, z dokładnością w zakresie 84-89%, czułością około 90% i swoistością 83-89% [17].

W szczególności algorytmy oparte na CNN, modele hybrydowe łączące cechy wielu architektur (AlexNet, GoogLeNet, VGG16) oraz techniki super-resolution (SRGAN, MELIIGAN) pozwalają na wydobycie drobnych cech morfologicznych zmian pośrednich i wczesnych, które są trudne do zauważenia gołym okiem [23]. Takie podejścia umożliwiają nieinwazyjną diagnozę oraz mogą wspierać szybkie i precyzyjne decyzje kliniczne [38].

5.1.2. Wyzwania i ograniczenia

Pomimo obiecujących wyników, wdrożenie AI w rutynowych badaniach przesiewowych wiąże się z licznymi ograniczeniami. Większość badań wykorzystuje dane pochodzące z populacji o wysokiej częstości występowania czerniaka lub

ze specjalistycznych klinik, co może prowadzić do efektu spektrum, wynikającego z różnic w charakterystyce populacji badanej i populacji ogólnej. Ponadto, istnieje niewiele danych obejmujących różne typy skóry, co może ograniczać skuteczność algorytmów w populacjach o ciemniejszej karnacji [10]. Kolejnym wyzwaniem jest integracja AI z rzeczywistymi procesami diagnostyczno-terapeutycznymi, zapewnienie zrozumienia wyników przez lekarzy oraz unikanie nadmiernego polegania na systemach komputerowych [17].

5.1.3. Przyszłość i perspektywy

Integracja AI z tradycyjnymi metodami dermatoskopowymi i systemami komputerowego wspomagania diagnostyki otwiera perspektywy dla bardziej efektywnego i dostępnego wczesnego wykrywania nowotworów skóry. Systemy te mogą poprawiać dokładność diagnostyczną, optymalizować czas konsultacji i umożliwiać wczesną interwencję terapeutyczną, co jest szczególnie istotne w populacjach z ograniczonym dostępem do specjalistów. Stosowanie technik XAI może zwiększać przejrzystość decyzji algorytmów i sprzyjać większemu zaufaniu lekarzy do wyników systemów AI [9, 10, 16].

W kontekście przyszłych badań konieczne jest uwzględnienie różnorodności populacji, poprawa jakości danych treningowych, prowadzenie badań prospektywnych oraz rozwój metod integrujących dane multimodalne (obraz dermatoskopowy, dane kliniczne, markery genetyczne) w celu dalszego zwiększenia dokładności i niezawodności wczesnego wykrywania czerniaka [9].

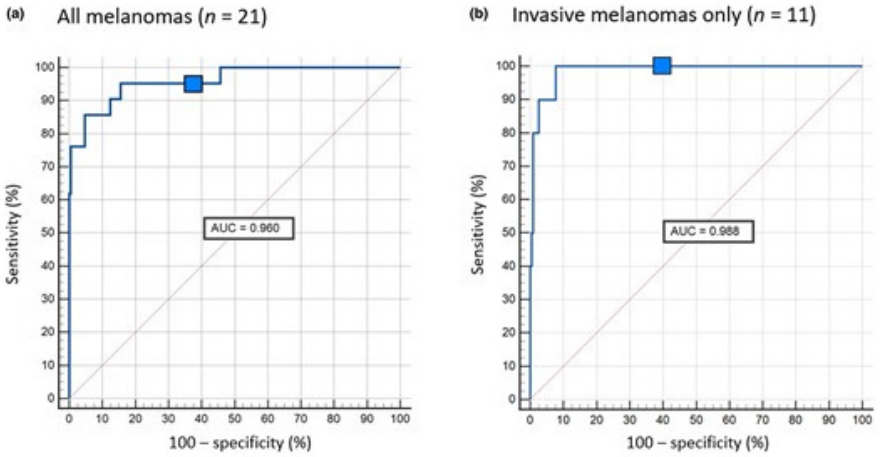
5.2. Triaging pacjentów

Wczesne wykrycie zmian skórnych, w tym czerniaka, ma kluczowe znaczenie dla rokowania i przeżycia pacjenta. W podstawowej opiece zdrowotnej (POZ) ocena zmian często odbywa się bez pomocy specjalisty dermatologa, co może utrudniać rozróżnienie zmian łagodnych od potencjalnie złośliwych oraz wymaga dużego doświadczenia klinicznego. Dodanie dermatoskopii do badania gołym okiem znacząco zwiększa dokładność diagnostyczną, zwłaszcza przy zastosowaniu ustrukturyzowanych algorytmów rozpoznawania wzorców [39].

Badania wykazały, że dermatolodzy osiągają wyższą czułość i swoistość w wykrywaniu czerniaków w porównaniu z lekarzami POZ (73-96% vs. 50-84% czułości; 73-98% vs. 71-89% swoistości). W przypadkach niepewności diagnostycznej konieczna jest analiza histopatologiczna lub monitorowanie zmiany. W konsekwencji,

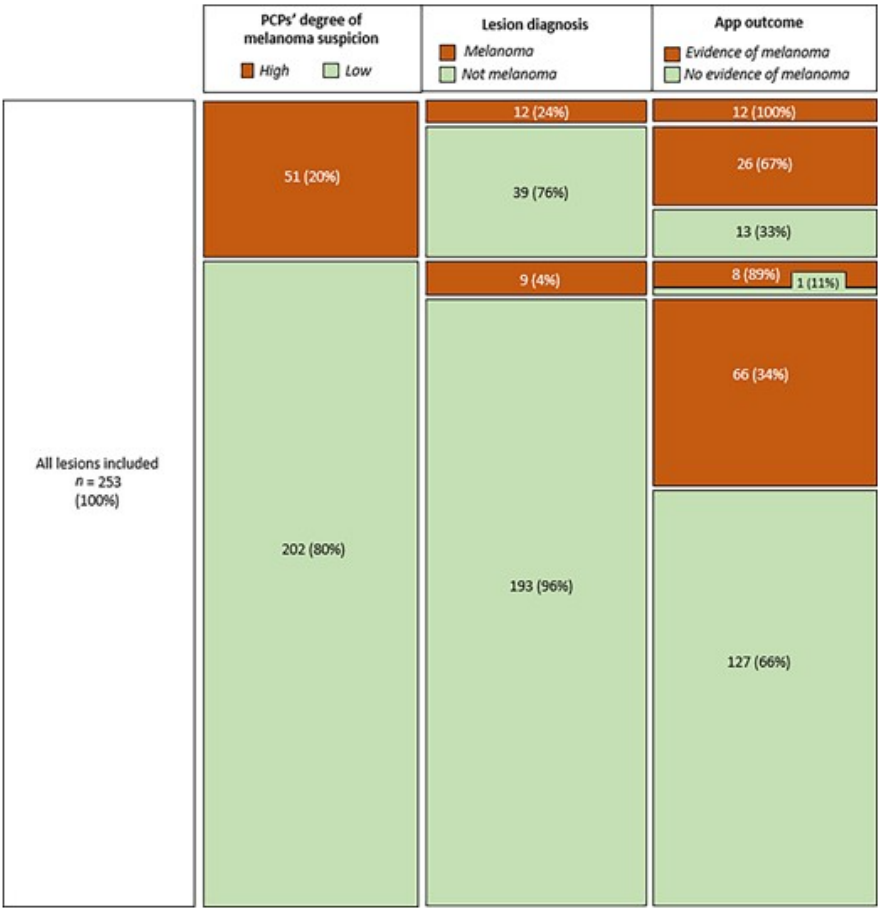
część zmian łagodnych może być usuwana chirurgicznie lub kierowana do daleszej oceny dermatologicznej, często z wykorzystaniem teledermatoskopii [39].

Prospektywne badanie Papachristou i wsp. objęło 138 lekarzy w 36 ośrodkach podstawowej opieki w Szwecji, oceniających 253 zmiany u 228 pacjentów. Spośród nich 21 okazało się czerniakami (11 inwazyjnych, 10 in situ). Narzędzie oparte na AI, używane w formie aplikacji mobilnej, wykazało wysoką czułość i swoistość (AUROC 0,960; czułość 95,2%, swoistość 84,5%) dla wszystkich czerniaków oraz jeszcze lepsze wyniki dla czerniaków inwazyjnych (AUROC 0,988; czułość 100%, swoistość 92,6%) (rycina 11.) [39].



Rycina 11. Krzywe ROC pokazujące czułość i swoistość aplikacji AI w wykrywaniu czerniaków in situ i inwazyjnych [39]

Wysoka wartość predykcyjna ujemna (NPV 99,5%) może wskazywać na możliwość zastosowania narzędzia do ograniczenia liczby niepotrzebnych interwencji. Stosowanie AI w połączeniu z oceną lekarza zwiększało wartość predykcyjną dodatnią (*ang. Positive Predictive Value PPV*) z 17,9% do 31,6%, przy utrzymaniu wysokiej NPV (99,2%). W praktyce 55,3% ocenianych zmian mogło nie wymagać dalszej diagnostyki, gdyby lekarze stosowali wskazania aplikacji (rycina 12.) [39].

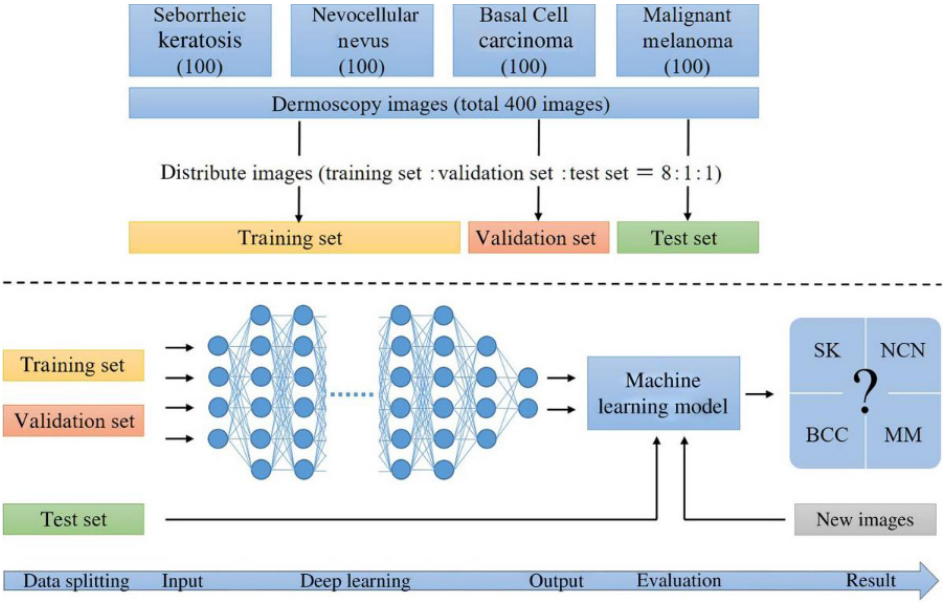


Rycina 12. Zależność między podejrzeniem lekarza POZ, ostateczną diagnozą a wynikiem aplikacji AI [39]

Podobnie, Miller i wsp. wykazali, że w populacjach o wysokim narażeniu na promieniowanie UV, takich jak osoby aktywne na świeżym powietrzu, wczesna diagnostyka z wykorzystaniem AI może wspierać wstępną selekcję pacjentów wysokiego ryzyka, umożliwiając ustalenie kolejności wykonywania badań [41]. Wywiad dotyczący chorób skóry, wywiad rodzinny i wywiad dotyczący przebytych oparzeń słonecznych były stosowane do określenia, które zmiany należy badać pilniej.

W kontekście ograniczonych zasobów, dostęp do darmowych narzędzi AI, takich jak Vertex AI czy AutoML, umożliwia personelowi medycznemu klasyfikację zmian skórnych bez zaawansowanej wiedzy dermatologicznej [40]. Modele AI oparte na DL, wykorzystujące CNN, ViT oraz metody łączenia modeli (*ang. stacking*),

integrujące dane kliniczne i obrazowe, mogą wspierać klasyfikację zmian i ustalanie kolejności pacjentów w procesie triage (rycina 13.) [26].



Rycina 13. Schemat przepływu danych i treningu modelu AI w procesie triage pacjentów w warunkach ograniczonych zasobów [40]\

W praktyce wstępna selekcja pacjentów może wyglądać następująco:

1. Zbieranie danych klinicznych i wywiadu pacjenta.
2. Ocena wizualna zmian skórnych z użyciem dermatoskopii i zdjęć mobilnych.
3. Analiza przez modele AI w celu oceny ryzyka (niski, średni, wysoki).
4. Decyzja o dalszej diagnostyce, monitorowaniu lub pilnej konsultacji specjalistycznej lub interwencji chirurgicznej, zależnie od wyniku oceny klinicznej [41].

Warto zaznaczyć, że skuteczność AI w rzeczywistej praktyce może być niższa niż w warunkach kontrolowanych - np. w badaniu australijskim wykazano czułość 53,33% i swoistość 54,44%, co sugeruje potrzebę ostrożności przed pełnym wdrożeniem AI jako narzędzia triage [41].

Integracja AI w procesie wstępnej selekcji pacjentów może przyczyniać się do zwiększenia wykrywalności zmian wysokiego ryzyka, ograniczenia liczby niepotrzebnych biopsji zmian łagodnych oraz wsparcia decyzji lekarzy w warunkach ograniczonych zasobów lub utrudnionego dostępu do specjalistów. Może również stanowić

narzędzie wspierające edukację i rozwój umiejętności diagnostycznych personelu medycznego [40].

5.3. Wsparcie decyzji klinicznych w diagnostyce i prognozie czerniaka

W ostatnich latach rozwój technologii AI otworzył nowe perspektywy w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu czerniaka, umożliwiając tworzenie zaawansowanych systemów wspomagania decyzji klinicznych (*ang. Clinical Decision Support Systems CDSS*) [42]. Wczesne wykrycie czerniaka oraz dokładne określenie ryzyka progresji choroby są ważne dla personalizacji leczenia i poprawy przeżycia pacjentów. Systemy oparte na AI, integrujące dane obrazowe, kliniczne, serologiczne i histopatologiczne mogą wspomóc nie tylko na szybszą i dokładniejszą diagnozę, ale również przewidywanie ryzyka przerzutów i czasu wolnego od choroby [43].

Przykładem takiego narzędzia jest Melanoma Clinical Decision Support System opisany przez Diaz-Ramóna i wsp. (2023). System ten wykorzystuje analizę obrazów dermatoskopowych przy użyciu CNN oraz algorytmy ML do oceny biomarkerów serologicznych i histopatologicznych, takich jak IL-4, IL-6, GM-CSF czy limfocyty naciekające guz L-BCL2+, w połączeniu z danymi demograficznymi i wskaźnikiem Breslowa. Modele przewidywania wykazały wysoką skuteczność - najlepszy model drzew decyzyjnych osiągnął wynik F1 81%, czułość 74% i dokładność 88%. Analiza danych pozwoliła zidentyfikować najważniejsze czynniki ryzyka progresji choroby, takie jak grubość guza, obecność L-BCL2+ oraz podwyższone stężenia IL-4 i IL-6, a także spadek GM-CSF we wczesnych stadiach choroby, który wskazuje na gorsze rokowanie. Dzięki integracji danych klinicznych, obrazowych i molekularnych, Melanoma CDSS może wspierać klasyfikację pacjentów w grupy wysokiego i niskiego ryzyka oraz wspiera decyzje dotyczące ewentualnego zastosowania terapii adiuwantowej [43].

Równie istotne jest zastosowanie AI-CDSS w praktyce POZ. Helenason i wsp. (2024) ocenili system Dermalyser, platformę webową opartą na CNN, przeszkoloną na ponad 6700 obrazach dermatoskopowych. Badanie wykazało, że dostęp do wsparcia AI w interpretacji obrazów zwiększa dokładność diagnostyczną lekarzy POZ poprawiając zarówno czułość, jak i swoistość rozpoznania czerniaka. Użytkownicy docenili przede wszystkim szybkość i praktyczność systemu, możliwość uzyskania natychmiastowego wsparcia diagnostycznego oraz intuicyjny interfejs. Kluczowym elementem warunkującym zaufanie do CDSS okazały się dowody naukowe potwierdzające dokładność diagnostyczną oraz rekomendacje uznanych specjalistów [42].

Wdrożenie systemów wspomagania ścieżki diagnostycznej w dermatologii wymaga nie tylko zaawansowanych narzędzi analitycznych, ale także zapewnienia ich wyjaśnialności i przejrzystości. Giavina-Bianchi i wsp. (2023) wykazali, że techniki wizualnej wyjaśnialności, takie jak Grad-CAM czy Grad-CAM++, pozwalają specjalistom na weryfikację, które cechy obrazu były decydujące dla klasyfikacji, potencjalnie zwiększając zaufanie do wyników AI. Interpretowalność modeli jest szczególnie istotna w kontekście podejmowania decyzji klinicznych, gdyż może umożliwiać lekarzom zrozumienie i weryfikację zaleceń systemu, a tym samym może zwiększać bezpieczeństwo pacjenta [17].

Podsumowując, rozwój systemów AI-CDSS w diagnostyce czerniaka pozwala na integrację różnorodnych źródeł danych, potencjalnie zwiększając precyzję diagnozy i trafność prognozowania przebiegu choroby. W połączeniu z wyjaśnialnością algorytmów oraz wysoką użytecznością w praktyce klinicznej, systemy te mogą stanowić istotne wsparcie decyzji klinicznych, zarówno w środowisku szpitalnym, jak i w POZ. Ich zastosowanie może przyczynić się do wcześniejszego wykrywania czerniaka, zmniejszenia ryzyka przerzutów oraz lepszego dostosowania strategii leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów [42, 43].

5.4. Monitorowanie zmian w czasie

Wczesne wykrywanie zmian w obrębie znamion melanocytowych jest kluczowe dla poprawy rokowania i przeżywalności pacjentów z czerniakiem. W związku z tym obserwacja dynamiki zmian skórnych, zwłaszcza u osób z grup podwyższonego ryzyka, stanowi istotny element profilaktyki onkologicznej. Tradycyjne metody monitorowania obejmują fotografię całego ciała (*ang. total body photography TBP*) oraz sekwencyjną dermatoskopię cyfrową (*ang. digital follow-up DFU*), które umożliwiają dokumentację skóry pacjenta i porównanie zmian w kolejnych badaniach [44].

W ostatnich latach coraz większe znaczenie zyskują systemy wspomagane AI, w tym CAD, umożliwiające automatyczne wykrywanie i klasyfikację zmian skórnych podejrzanych o złośliwość. W dermatologii narzędzia te są szczególnie przydatne w monitorowaniu pacjentów z licznymi atypowymi znamionami, pozwalając na wykrycie subtelnych zmian oraz obiektywną ocenę ich znaczenia klinicznego [44, 45].

Przykładem takiego systemu jest ATBM Master (FotoFinder), który umożliwia wykonanie dermatoskopii całego ciała (*ang. total body dermoscopy TBD)*. Procedura ta obejmuje automatyczne fotografowanie całego ciała pacjenta oraz uporządkowane prezentowanie znamion na ekranie komputera w tzw. widoku mozaikowym, z podziałem na zmiany nowe, zmienione i niezmienione. Opcjonalny moduł

Moleanalyzer Pro, oparty na CNN, pozwala dodatkowo oszacować prawdopodobieństwo złośliwości poszczególnych zmian. Takie podejście realizuje w sposób automatyczny zasadę dwustopniowej metody DFU, wspierając lekarza w monitorowaniu zmian skórnych w czasie [44].

Dane z badań prospektywnych wskazują na wysoką skuteczność automatycznych systemów w wykrywaniu zmian klinicznie istotnych. W badaniu Winkler i wsp. (2024) dermatolodzy podczas badania wyjściowego zidentyfikowali 1075 zmian klinicznie istotnych, z czego 999 (92,9%) zostało wykrytych przez oprogramowanie automatyczne. Podczas wizyt kontrolnych w grupie 55 pacjentów spośród 334 zmian 323 (96,7%) zostały również prawidłowo zidentyfikowane. Wszystkie zmiany nowe (n = 13) lub zmienione (n = 24) w trakcie obserwacji zostały wykryte przez algorytm. Wyniki te sugerują, że automatyczne monitorowanie jest możliwe i może być wykorzystane do wspierania lekarzy w obserwacji zmian w czasie [45].

Jednocześnie badania wskazują na ograniczenia systemów AI. W przybliżeniu 60% niewykrytych zmian w badaniu Winkler i wsp. wynikało z cech samych znamion, takich jak słabe zabarwienie, zmiany typu lentigo, duże lub skupione znamiona, a także niewielkie zmiany na dłoniach i stopach. Pozostałe zmiany nie były widoczne na zdjęciach TBP z powodu zakrycia włosami, ubraniem lub trudnej lokalizacji (fałdy skórne, kąt fotografowania). Te ograniczenia wskazują na konieczność odpowiedniego przygotowania pacjenta oraz dalszego rozwoju algorytmów segmentacji zmian [45].

Poziom akceptacji pacjentów dla monitorowania wspomaganego AI jest wysoki. Badani podkreślali poczucie bezpieczeństwa, zaufanie do technologii i możliwość obiektywnego śledzenia subtelnych zmian, choć nadal oczekują interpretacji wyników przez lekarza. Systemy AI traktowane są raczej jako narzędzia inteligencji wspomagającej (*ang. augmented intelligence*), a nie zastępujące specjalistę [44, 45].

Oprócz skuteczności diagnostycznej istotne są również aspekty organizacyjne. Wdrożenie TBD wymaga strategii obejmującej szkolenie personelu, organizację czasu konsultacji i wyznaczenie odpowiedzialnych osób. Brak wytycznych oraz presja czasowa stanowią istotne bariery w codziennej praktyce klinicznej [44].

Podsumowując, monitorowanie zmian w czasie przy użyciu AI i automatycznej fotografii całego ciała umożliwia szybkie, obiektywne i powtarzalne śledzenie znamion, wspierać wykrywanie zmian klinicznie istotnych i potencjalnie złośliwych. W połączeniu z oceną lekarza może stanowić wartościowe narzędzie w profilaktyce i wczesnym wykrywaniu czerniaka, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka [44, 45].

6. Porównanie: AI vs klasyczna diagnostyka czerniaka

6.1. Skuteczność diagnostyczna

Współczesne badania wskazują, że AI, w tym modele XAI, mogą wspierać skuteczność diagnostyczną w dermatologii, szczególnie w rozpoznawaniu zmian nowotworowych skóry - czerniaka. Zastosowanie XAI może prowadzić do zwiększenia zbalansowanej dokładności diagnostycznej dermatologów w porównaniu do standardowych systemów AI, osiągając wartości rzędu 86,5% w zbiorach wewnętrznych oraz 76,9% w zbiorach zewnętrznych. W analizach porównawczych wykazano, że wsparcie XAI zwiększa średnią dokładność diagnostyczną lekarzy z 79,9% do 82,7%, co stanowi statystycznie istotną poprawę. Efekt ten nie jest jednak jednorodny - część dermatologów odnotowuje znaczącą poprawę wyników, podczas gdy u innych nie obserwuje się zmian lub dochodzi do niewielkiego pogorszenia skuteczności. Co istotne, nie wykazano zależności pomiędzy poziomem doświadczenia klinicznego lekarza a skalą korzyści wynikających z zastosowania XAI. Jednocześnie obserwacje wskazują, że systemy XAI wpływają na proces podejmowania decyzji poprzez zwiększenie koncentracji uwagi lekarzy w przypadkach diagnostycznie trudnych [12].

Algorytmy AI/ML mogą osiągać wysoką skuteczność diagnostyczną w rozpoznawaniu nowotworów skóry, w tym czerniaka, z dokładnością sięgającą około 89,5%. Warto jednak podkreślić, że skuteczność ta może zależeć od charakterystyki zbioru danych, a w populacjach z większym odsetkiem zmian złośliwych doświadczeni lekarze mogą osiągać wyniki porównywalne lub wyższe niż algorytmy [10].

Zaawansowane modele, takie jak ADAE, wykazują bardzo wysoką zdolność różnicowania zmian skórnych, osiągając wartości AUC na poziomie około 0,857, wyższe niż wyniki oceny klinicznej przed zastosowaniem systemu. Co więcej, ekspozycja lekarzy na wyniki generowane przez AI prowadzi do istotnej poprawy ich zdolności diagnostycznych. Należy jednak zauważyć, że niektóre modele, mimo wysokiej czułości, mogą cechować się niższą swoistością [11].

W badaniach porównawczych modele DL w niektórych przypadkach osiągały wyniki wyższe niż dermatolodzy pod względem parametrów takich jak AUC, czułość i swoistość, osiągając wartości AUC nawet powyżej 94% [14]. Analizy zbiorcze wskazują, że systemy klasyfikacyjne oparte na sieciach neuronowych mogą osiągać wyniki porównywalne z wynikami lekarzy, a w części analiz również wyższe [1]. W metaanalizach wykazano, że AI osiąga średnią czułość około 87% i swoistość około 77%, przy czym w części analiz uzyskiwała wyniki wyższe niż ogół lekarzy, szczególnie niespecjalistów [46].

AI odgrywa szczególnie istotną rolę w diagnostyce czerniaka, zwiększając czułość wykrywania oraz umożliwiając identyfikację zmian na wczesnych etapach rozwoju choroby. Modele DL analizujące obrazy dermatoskopowe w niektórych badaniach przewyższały lekarzy pod względem zdolności różnicowania zmian barwnikowych, co znajduje odzwierciedlenie w wyższych wartościach AUC. Dodatkowo wykorzystanie AI jako narzędzia wspomagającego decyzje kliniczne może poprawić trafność rozpoznań, szczególnie w przypadkach diagnostycznie niejednoznacznych [10, 11, 12].

Podsumowując, AI może stanowić istotne wsparcie w diagnostyce dermatologicznej, a wyniki badań wskazują na możliwość uzyskiwania przez systemy AI skuteczności porównywalnej z oceną lekarską. Największą wartość kliniczną może mieć jednak model współpracy człowieka z algorytmem, który pozwala na optymalizację procesu diagnostycznego oraz potencjalną poprawę wyników leczenia pacjentów [1, 7].

6.2. Czas i dostępność

Zastosowanie AI w dermatologii może wiązać się z istotnymi korzyściami w zakresie czasu diagnostyki oraz dostępności świadczeń medycznych. Wykorzystanie AI do analizy obrazów zmian skórnych może odbywać się na podstawie rutynowo wykonywanych zdjęć klinicznych, bez konieczności wydłużania czasu badania. Dzięki temu możliwe jest szybkie wdrożenie tej technologii w codziennej praktyce klinicznej [11].

Nowoczesne algorytmy działają z bardzo dużą wydajnością obliczeniową, a proces podejmowania decyzji diagnostycznych może trwać zaledwie milisekundy. Umożliwia to niemal natychmiastową ocenę zmian skórnych, co może być istotne w diagnostyce chorób nowotworowych. Dodatkowo możliwość regulacji progów decyzyjnych pozwala na elastyczne dostosowanie czułości i swoistości do potrzeb klinicznych [14].

Rozwój technologii mobilnych umożliwia wdrożenie algorytmów AI w aplikacjach na smartfony, co może zwiększać dostępność diagnostyki dermatologicznej. Pacjenci mogą samodzielnie wykonywać zdjęcia zmian skórnych i uzyskiwać wstępną ocenę bez konieczności natychmiastowej wizyty u specjalisty. Jest to szczególnie istotne w regionach o ograniczonym dostępie do dermatologów [22, 47].

6.3. Rola lekarza w erze AI

W erze rozwoju AI rola lekarza w diagnostyce dermatologicznej ulega istotnej transformacji, jednak nadal pozostaje kluczowa w procesie podejmowania decyzji

klinicznych. AI i algorytmy ML w niektórych badaniach osiągały wyniki porównywalne z wynikami dermatologów, a w części analiz również wyższe, co zmienia tradycyjny model diagnostyczny. Pomimo tego, technologia ta jest przede wszystkim narzędziem wspomagającym, a nie zastępującym ocenę kliniczną lekarza [10, 22].

W praktyce klinicznej lekarz nadal odpowiada za wstępną ocenę zmian skórnych oraz decyzję o dalszej diagnostyce, w tym o konieczności wykonania badania histopatologicznego. AI może wspierać ten proces poprzez dostarczanie dodatkowej opinii diagnostycznej oraz potencjalne zwiększenie trafności rozpoznań. Szczególnie istotne jest to w przypadkach trudnych diagnostycznie, gdzie niepewność kliniczna jest największa [14, 22, 24].

W sytuacjach rozbieżności między oceną lekarza a wynikiem AI dochodzi do pogłębionej analizy przypadku, co świadczy o zwiększonym zaangażowaniu poznawczym medyka. Lekarz musi wówczas krytycznie ocenić oba źródła informacji i podjąć ostateczną decyzję diagnostyczną. Takie podejście podkreśla nadrzędną rolę człowieka w interpretacji danych medycznych [12, 49].

Istotnym aspektem roli lekarza jest również komunikacja z pacjentem w kontekście wykorzystania AI. Lekarz powinien wyjaśnić pacjentowi zasadę działania algorytmu, jego znaczenie w procesie diagnostycznym oraz ograniczenia. Konieczne jest także uzyskanie świadomej zgody pacjenta oraz zapewnienie ochrony danych medycznych [49].

AI ma również potencjał do wspierania lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej poprzez poprawę jakości wstępnej diagnostyki oraz decyzji o skierowaniu do specjalisty. Może to przyczynić się do wcześniejszego wykrywania nowotworów skóry oraz optymalizacji ścieżki diagnostycznej. Jednocześnie wdrożenie tych technologii wymaga dalszych badań w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej [10, 46].

Zastosowanie AI może również odciążyć system ochrony zdrowia poprzez usprawnienie procesów diagnostycznych i wstępnej selekcji pacjentów. Jest to szczególnie istotne w warunkach niedoboru specjalistów dermatologii. Niemniej jednak konieczne jest uwzględnienie ograniczeń technologicznych, takich jak ryzyko błędów wynikających z różnic w populacjach danych [10, 49].

Podsumowując, rola lekarza w erze AI ewoluuje w kierunku integracji wiedzy klinicznej z analizą algorytmiczną. Lekarz pozostaje ostatecznym decydentem diagnostycznym, odpowiedzialnym za interpretację wyników oraz bezpieczeństwo pacjenta. Potencjalne korzyści kliniczne mogą wynikać ze współpracy człowieka i AI, która może wspierać dokładność diagnostyczną oraz jakość opieki medycznej [10, 22, 49].

7. Ograniczenia i wyzwania AI w diagnostyce czerniaka

7.1. Jakość danych

Jakość danych stanowi fundamentalne ograniczenie w rozwoju i zastosowaniu systemów AI w diagnostyce czerniaka, ponieważ wiele zbiorów danych pochodzi z wyspecjalizowanych ośrodków dermatologicznych, co ogranicza ich reprezentatywność dla populacji ogólnej. W takich warunkach rozkład zmian skórnych różni się istotnie od tego obserwowanego w podstawowej opiece zdrowotnej, co może wpływać na skuteczność modeli w praktyce klinicznej. Dodatkowo, wiele badań opiera się na stosunkowo niewielkich zbiorach danych, co zwiększa ryzyko nadmiernego dopasowania modeli i zawyżania wyników diagnostycznych. Brak jednoznacznego podziału danych na zbiory treningowe, walidacyjne i testowe dodatkowo pogłębia ten problem [10].

Istotnym ograniczeniem jest także niedostateczna reprezentacja różnych fototypów skóry, szczególnie typów IV-VI według Fitzpatricka, co może zwiększać ryzyko błędów diagnostycznych w populacjach niedostatecznie reprezentowanych w zbiorach danych. W wielu przypadkach brak jest również szczegółowych informacji o pochodzeniu danych, kryteriach ich włączenia oraz charakterystyce demograficznej pacjentów. Zmienność jakości obrazów, w tym różnice w oświetleniu, powiększeniu czy obecności artefaktów, takich jak włosy lub oznaczenia skórne, może wpływać negatywnie na wydajność modeli. Dodatkowo modele są wrażliwe na nawet niewielkie zmiany parametrów obrazu, co może prowadzić do błędnych klasyfikacji [1, 7, 10, 16].

Problemem jest także retrospektywny charakter wielu zbiorów danych, który nie odzwierciedla rzeczywistych warunków klinicznych. W niektórych badaniach brakowało informacji o wieku i płci pacjentów, co może ograniczać możliwość oceny powszechności wyników. Wyzwania obejmują również przechowywanie i przetwarzanie dużych zbiorów obrazów medycznych, co wymaga odpowiedniej infrastruktury. Złożoność optymalizacji modeli rośnie wraz z wielkością danych, co utrudnia ich efektywne trenowanie. Wreszcie, skuteczność modeli zależy od zastosowanych metod wstępnego przetwarzania danych, których ograniczenia mogą negatywnie wpływać na wyniki końcowe [8, 25, 36].

7.2. Brak standaryzacji

Brak standaryzacji w zakresie pozyskiwania i przetwarzania obrazów dermatoskopowych stanowi istotne ograniczenie dla rozwoju systemów AI. W wielu

badaniach nie określono dokładnie sposobu pozyskiwania danych, co utrudnia porównywanie wyników między różnymi modelami. Często brakuje informacji dotyczących rozdzielczości obrazów, użytego sprzętu czy warunków oświetleniowych [10]. W konsekwencji utrudnione może być ustalenie jednolitego standardu referencyjnego dla oceny jakości danych. Brak metadanych dotyczących parametrów obrazowania ogranicza możliwość analizy wpływu czynników zakłócających [4].

Dodatkowo wykorzystanie niepublicznych baz danych oraz zamkniętych algorytmów utrudnia niezależną walidację wyników. Wiele badań nie przeprowadza walidacji zewnętrznej, co może ograniczać wiarygodność uzyskanych rezultatów [11]. Istnieją także różnice w stosowanych protokołach diagnostycznych i klasyfikacyjnych, co może wpływa na spójność wyników [12]. Brak jednolitych standardów raportowania wyników badań AI utrudnia ich interpretację i porównywanie [10]. W praktyce klinicznej różnice w technice wykonywania zdjęć, takie jak kąt, oświetlenie czy obecność artefaktów, mogą wpływać na skuteczność modeli [7].

Ponadto brak standaryzacji dotyczy również definicji i klasyfikacji zmian skórnych, co utrudnia tworzenie uniwersalnych modeli [12]. W wielu przypadkach algorytmy są trenowane na danych o określonym rozkładzie, co może ograniczać ich zdolność do adaptacji do innych warunków [25]. Problemem pozostaje także brak jednolitych ontologii opisujących cechy dermatoskopowe [12]. W efekcie modele mogą być trudniejsze do wdrożenia w różnych ośrodkach klinicznych [50]. Standaryzacja procesów zbierania i analizy danych jest istotnym elementem dla poprawy jakości i wiarygodności systemów AI w dermatologii.

7.3. Interpretowalność modeli

Interpretowalność modeli AI stanowi jedno z istotnych wyzwań w ich zastosowaniu klinicznym. Modele DL są często określane mianem „czarnych skrzynek", ponieważ ich proces decyzyjny jest trudny do zrozumienia dla użytkownika [7]. Brak przejrzystości może ograniczać zaufanie lekarzy do wyników generowanych przez algorytmy [12]. W wielu badaniach nie analizowano interpretowalności modeli ani nie przedstawiano metod wyjaśniania decyzji [10]. Dodatkowo brak jest jednolitej definicji interpretowalności w kontekście ML. Różne podejścia do wyjaśniania utrudniają porównywanie modeli i ich ocenę [17].

W praktyce klinicznej istotne jest, aby lekarz mógł zrozumieć, które cechy obrazu wpłynęły na decyzję algorytmu. Brak takiej możliwości może prowadzić do błędnej interpretacji wyników lub ich odrzucenia. W związku z tym rozwój metod XAI staje się kluczowy dla ich wdrożenia [12, 17].

Dodatkowo poziom zrozumienia wyjaśnień może różnić się w zależności od doświadczenia lekarza [12]. W badaniach wykazano również zmienny poziom zaufania dermatologów do systemów AI [11]. Brak spójnych standardów oceny interpretowalności utrudnia ich integrację z praktyką kliniczną [17]. W efekcie interpretowalność może stanowić istotną barierę dla szerokiego zastosowania AI w diagnostyce czerniaka.

7.4. Problemy wdrożeniowe

Wdrożenie systemów AI w diagnostyce czerniaka wiąże się z licznymi wyzwaniami organizacyjnymi i technologicznymi. Integracja algorytmów z istniejącymi systemami elektronicznej dokumentacji medycznej jest procesem złożonym i kosztownym. Wymaga zaawansowanej infrastruktury informatycznej oraz współpracy między różnymi działami [51].

Dodatkowo konieczne jest przeszkolenie personelu medycznego w zakresie korzystania z nowych technologii. Brak doświadczenia użytkowników może wpływać na efektywność wykorzystania systemów AI [11, 51].

Istotnym problemem jest również ograniczona liczba badań prospektywnych i randomizowanych, które pozwalałyby na pełniejszą ocenę skuteczności tych narzędzi w warunkach rzeczywistych [50]. Wiele systemów testowanych jest w warunkach laboratoryjnych, które nie odzwierciedlają codziennej praktyki klinicznej [12]. Różnice między środowiskiem badawczym a klinicznym mogą prowadzić do spadku skuteczności modeli [11].

Wyzwania obejmują również ochronę danych pacjentów, zgodność z regulacjami prawnymi oraz zapewnienie interoperacyjności z istniejącymi systemami informatycznymi [51]. Ponadto istnieje ryzyko nierównego dostępu do technologii AI, co może pogłębiać nierówności w opiece zdrowotnej [7]. Wdrożenie wymaga także oceny kosztów, efektywności oraz długoterminowej opłacalności stosowania tych technologii [51]. Wszystkie te czynniki sprawiają, że wdrożenie AI w diagnostyce czerniaka pozostaje procesem złożonym i wymagającym dalszych badań oraz optymalizacji.

8. Przyszłość AI w diagnostyce czerniaka

8.1. Teledermatologia

Teledermatologia opiera się w dużej mierze na obrazowaniu dermatoskopowym, które umożliwia wysokorozdzielczą wizualizację oraz dokumentację zmian skórnych [7]. Chociaż jej czułość jest porównywalna z oceną bezpośrednią, swoistość może być niższa, co wpływa na dokładność diagnostyczną [17]. Model ten jest szczególnie korzystny dla pacjentów zamieszkujących obszary o ograniczonym dostępie do opieki dermatologicznej, jednak bez wsparcia technologicznego może być czasochłonny [52]. Systemy wspomagania decyzji klinicznych oparte na AI umożliwiają szybsze uzyskanie informacji zwrotnej niż tradycyjna teledermatologia, co może usprawnić proces diagnostyczny i organizację opieki [42]. Współczesny rozwój technologii AI może wskazywać na jej rosnącą rolę jako narzędzia potencjalnie wspomagającego lekarzy, mogącego zwiększać skuteczność diagnostyczną i wspierającego wykrywanie czerniaka [53].

Integracja AI z teledermatologią ma potencjał do istotnego zwiększenia efektywności oraz dokładności procesu kwalifikacji i kierowania pacjentów poprzez przekazywanie informacji o pilności konsultacji wraz z danymi klinicznymi i obrazami. Jednocześnie kluczowe pozostaje zachowanie odpowiednio wysokiej swoistości diagnostycznej w celu ograniczenia liczby nieuzasadnionych skierowań do specjalistów dermatologii [7].

Dynamiczny rozwój technologii smartfonów umożliwia ich szerokie zastosowanie w medycynie, szczególnie w zakresie samodzielnego monitorowania zmian skórnych oraz teledermatologii. Urządzenia takie jak DermLite i MoleScope poprawiają jakość obrazowania, umożliwiając monitorowanie zmian skórnych oraz przesyłanie wysokiej jakości obrazów do zdalnej oceny. Wprowadzenie CNN przyczyniło się do zwiększenia dokładności klasyfikacji zmian skórnych, w tym czerniaka [2]. Modele AI trenowane na danych dotyczących skierowań, w niektórych badaniach, wykazują skuteczność diagnostyczną porównywalną z dermatologami oraz wyższą niż w przypadku lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [9]. Ponadto systemy ML mogą wykazywać wysoką skuteczność we wspomaganiu diagnostyki w teledermatologii [54].

8.2. Medycyna spersonalizowana

AI odgrywa coraz większą rolę w rozwoju medycyny spersonalizowanej w diagnostyce i leczeniu czerniaka, potencjalnie umożliwiając bardziej precyzyjne

i spersonalizowane podejście do pacjenta [48]. Integracja danych multimodalnych, obejmujących obrazy dermatoskopowe, dane kliniczne oraz markery genetyczne, może zwiększać trafność diagnostyczną oraz wspierać dobór strategii terapeutycznych [9]. Wykorzystanie symulacji progresji zmian skórnych w połączeniu z analizą optycznego przepływu umożliwia szczegółowe monitorowanie dynamiki ich rozwoju. Metody te pozwalają nie tylko na wizualizację zmian, ale również na ich ilościową ocenę, co może mieć szczególne znaczenie we wczesnym wykrywaniu czerniaka. Wprowadzenie takich narzędzi do praktyki klinicznej może przyczynić się do wcześniejszej interwencji oraz opracowania spersonalizowanych schematów monitorowania pacjentów [55].

Istotnym elementem medycyny spersonalizowanej jest również stratyfikacja ryzyka, która umożliwia klasyfikację pacjentów do grup o różnym rokowaniu i dostosowanie leczenia do indywidualnego profilu chorego. W tym kontekście modele prognostyczne, takie jak nomogramy, pozwalają na przewidywanie przeżycia oraz wspierają podejmowanie decyzji terapeutycznych [56]. Analiza czynników klinicznych i histopatologicznych odgrywa ważną rolę w określaniu rokowania i wyborze odpowiedniej terapii [43]. Rozwój algorytmów ML, takich jak XGBoost, umożliwia generowanie spersonalizowanych prognoz dla poszczególnych pacjentów [26].

AI znajduje również zastosowanie w identyfikacji podtypów czerniaka, co może mieć znaczenie dla doboru odpowiedniego leczenia [16]. Wprowadzenie podejścia łączącego dane molekularne, obrazowe i kliniczne może przyczynić się do dalszego rozwoju personalizacji terapii oraz potencjalnego ograniczenia działań niepożądanych [57]. Dodatkowo integracja danych z urządzeń, takich jak czujniki temperatury skóry czy tętna, może umożliwiać ciągłe monitorowanie stanu pacjenta i wspierać dostosowanie leczenia w czasie rzeczywistym [3].

Nowoczesne techniki, takie jak wielokrotna immunohistochemia w połączeniu z patologią cyfrową, pozwalają na szczegółową analizę mikrośrodowiska guza, co może wspierać podejmowanie spersonalizowanych decyzji terapeutycznych. W praktyce klinicznej coraz większą rolę odgrywają także interdyscyplinarne zespoły, takie jak Molecular Tumor Board, które integrują dane kliniczne, patologiczne i molekularne w celu optymalizacji leczenia [58]. Ponadto rozwijane są narzędzia edukacyjne oparte na AI, takie jak chatboty, które mogą wspierać lekarzy w doskonaleniu umiejętności diagnostycznych [59]. W rezultacie rozwój AI może przyczyniać się do transformacji opieki nad pacjentem z czerniakiem w kierunku bardziej precyzyjnej, przewidywalnej i spersonalizowanej medycyny.

8.3. Integracja z systemami ochrony zdrowia

Integracja systemów sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego (AI/ML) z systemami ochrony zdrowia stanowi istotny kierunek rozwoju współczesnej medycyny. Dostępne dane wskazują, że algorytmy AI/ML, w niektórych badaniach, mogą wykazywać skuteczność diagnostyczną porównywalną, a nawet przewyższającą lekarzy specjalistów, co stwarza potencjał ich szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej, również w podstawowej opiece zdrowotnej. Jednakże wdrożenie tych technologii do systemów opieki zdrowotnej wymaga solidnych dowodów naukowych dotyczących ich dokładności diagnostycznej w populacjach rzeczywistych, co jest kluczowe dla decydentów oraz organizatorów systemu ochrony zdrowia [10].

Istotnym wyzwaniem w integracji AI z praktyką kliniczną pozostaje konieczność walidacji modeli na różnorodnych zbiorach danych, które często są niedostatecznie opisane w dostępnych bazach danych. Dodatkowo, ograniczona interpretowalność modeli AI stanowi jedną z głównych barier ich wdrożenia, ponieważ brak przejrzystości w podejmowaniu decyzji może utrudniać budowanie zaufania wśród lekarzy [54].

W kontekście integracji międzyinstytucjonalnej istotną rolę odgrywa federacyjne uczenie maszynowe (*ang. Federated Learning FL*), które umożliwia współpracę pomiędzy ośrodkami medycznymi przy jednoczesnym zachowaniu wysokich standardów ochrony danych osobowych. Takie podejście może sprzyjać tworzeniu bardziej reprezentatywnych modeli oraz przyspieszać rozwój innowacyjnych narzędzi diagnostycznych na skalę globalną [13].

Analizy ekonomiczne wskazują, że zastosowanie AI w systemach ochrony zdrowia może prowadzić do niewielkich oszczędności kosztowych przy zachowaniu porównywalnych efektów zdrowotnych, mierzonych m.in. wskaźnikiem QALY (*ang. quality-adjusted life year*), jednak opłacalność tych rozwiązań jest silnie zależna od kosztów wdrożenia oraz modeli finansowania świadczeń [48].

9. Podsumowanie

Diagnostyka czerniaka z wykorzystaniem AI stanowi dynamicznie rozwijający się obszar współczesnej dermatologii i onkologii, uzupełniający klasyczne metody diagnostyczne, takie jak badanie kliniczne, dermatoskopia oraz ocena histopatologiczna. Przedstawione w pracy dane wskazują, że metody oparte na ML i DL, w szczególności CNN, umożliwiają precyzyjną analizę obrazów dermatoskopowych, makroskopowych i histopatologicznych, osiągając wysoką czułość i swoistość, często

porównywalną z wynikami uzyskiwanymi przez dermatologów. Zastosowanie AI w analizie obrazów, wykrywaniu zmian podejrzanych oraz wspomaganiu decyzji klinicznych może istotnie zwiększać skuteczność wczesnego wykrywania czerniaka, a także wspierać proces wstępnej selekcji pacjentów i optymalizację ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej. Dodatkowo rozwój metod XAI zwiększa przejrzystość działania modeli i ich użyteczność kliniczną.

Jednocześnie należy podkreślić, że pomimo wysokiej skuteczności uzyskiwanej w warunkach badawczych, wdrożenie systemów AI w praktyce klinicznej wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Należą do nich przede wszystkim problem stronniczości danych, wynikający z niedostatecznej reprezentatywności różnych fototypów skóry, zmienność jakości danych obrazowych oraz ograniczona liczba badań prospektywnych prowadzonych w rzeczywistych warunkach klinicznych. Ponadto skuteczność algorytmów może być zależna od jakości zbiorów treningowych oraz zastosowanych metod walidacji. W związku z tym najbardziej efektywnym podejściem pozostaje model współpracy człowieka i systemów AI, w którym technologia wspiera, lecz nie zastępuje decyzji klinicznych, przyczyniając się do zwiększenia dokładności diagnostycznej i poprawy organizacji opieki nad pacjentem.

Referencje

[5] Haggenmüller S, Maron RC, Hekler A, et al. Skin cancer classification via convolutional neural networks: systematic review of studies involving human experts. Eur J Cancer. 2021;156:202-216. doi:10.1016/j.ejca.2021.06.049

[6] Kalidindi S. The Role of Artificial Intelligence in the Diagnosis of Melanoma. Cureus. 2024;16(9):e69818. Published 2024 Sep 20. doi:10.7759/cureus.69818

[7] Yao Y, Lilhore UK, Simaiya S, et al. Advancing skin cancer diagnosis with deep learning and attention mechanisms. Sci Rep. 2025;16(1):3610. Published 2025 Dec 23. doi:10.1038/s41598-025-33597-0

[8] Khalkhali V, Lee H, Nguyen J, et al. MST-AI: Skin Color Estimation in Skin Cancer Datasets. J Imaging. 2025;11(7):235. Published 2025 Jul 13. doi:10.3390/jimaging11070235

[9] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2024. Eur J Cancer. 2025;215:115152. doi:10.1016/j.ejca.2024.115152

[10] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2024. Eur J Cancer. 2025;215:115153. doi:10.1016/j.ejca.2024.115153

[11] Brancaccio G, Balato A, Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Kittler H. Artificial Intelligence in Skin Cancer Diagnosis: A Reality Check. J Invest Dermatol. 2024;144(3):492-499. doi:10.1016/j.jid.2023.10.004

[12] Abdulredah AA, Fadhel MA, Alzubaidi L, Duan Y, Kherallah M, Charfi F. Towards unbiased skin cancer classification using deep feature fusion. BMC Med Inform Decis Mak. 2025;25(1):48. Published 2025 Jan 31. doi:10.1186/s12911-025-02889-w

[13] Liu Y, Li C, Li F, Lin R, Zhang D, Lian Y. Advances in computer vision and deep learning-facilitated early detection of melanoma. Brief Funct Genomics. 2025;24:elaf002. doi:10.1093/bfgp/elaf002

[14] Jones OT, Matin RN, van der Schaar M, et al. Artificial intelligence and machine learning algorithms for early detection of skin cancer in community and primary care settings: a systematic review. Lancet Digit Health. 2022;4(6):e466-e476. doi:10.1016/S2589-7500(22)00023-1

[15] Marchetti MA, Cowen EA, Kurtansky NR, et al. Prospective validation of dermoscopy-based open-source artificial intelligence for melanoma diagnosis (PROVE-AI study). NPJ Digit Med. 2023;6(1):127. Published 2023 Jul 12. doi:10.1038/s41746-023-00872-1

[16] Chanda T, Haggenmueller S, Bucher TC, et al. Dermatologist-like explainable AI enhances melanoma diagnosis accuracy: eye-tracking study. Nat Commun. 2025;16(1):4739. Published 2025 May 21. doi:10.1038/s41467-025-59532-5

[17] Haggenmüller S, Schmitt M, Krieghoff-Henning E, et al. Federated Learning for Decentralized Artificial Intelligence in Melanoma Diagnostics. JAMA Dermatol. 2024;160(3):303-311. doi:10.1001/jamadermatol.2023.5550

[18] Pham TC, Luong CM, Hoang VD, Doucet A. AI outperformed every dermatologist in dermoscopic melanoma diagnosis, using an optimized deep-CNN architecture with custom mini-batch logic and loss function. Sci Rep. 2021;11(1):17485. Published 2021 Sep 1. doi:10.1038/s41598-021-96707-8

[19] Huang H-Y, Hsiao Y-P, Karmakar R, Mukundan A, Chaudhary P, Hsieh S-C, Wang H-C. A Review of Recent Advances in Computer-Aided Detection Methods Using Hyperspectral Imaging Engineering to Detect Skin Cancer. Cancers. 2023; 15(23):5634.

[20] Mahmud MAA, Afrin S, Mridha MF, Alfarhood S, Che D, Safran M. Explainable deep learning approaches for high precision early melanoma detection using dermoscopic images. Sci Rep. 2025;15(1):24533. Published 2025 Jul 8. doi:10.1038/s41598-025-09938-4

[21] Giavina-Bianchi M, Vitor WG, Fornasiero de Paiva V, Okita AL, Sousa RM, Machado B. Explainability agreement between dermatologists and five visual explanations techniques in deep neural networks for melanoma AI classification. Front Med (Lausanne). 2023;10:1241484. Published 2023 Aug 31. doi:10.3389/fmed.2023.1241484

[22] Aggarwal P, Papay FA. Artificial intelligence image recognition of melanoma and basal cell carcinoma in racially diverse populations. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):2257-2262. doi:10.1080/09546634.2021.1944970

[23] Patel Housley P, Samia AM, Motaparthi K. Ocena wydajności ChatGPT-4o w diagnozach dermatologicznych w typach skóry Fitzpatrick. Cureus. 2025;17(7):e87368. Opublikowano 2025 Lip 6. doi:10.7759/cureus.87368

[24] Kim CI, Hwang SM, Park EB, Won CH, Lee JH. Computer-Aided Diagnosis Algorithm for Classification of Malignant Melanoma Using Deep Neural Networks. Sensors (Basel). 2021;21(16):5551. Published 2021 Aug 18. doi:10.3390/s21165551

[25] Arshad M, Khan MA, Almujally NA, Alasiry A, Marzougui M, Nam Y. Multiclass skin lesion classification and localziation from dermoscopic images using a novel network-level fused deep architecture and explainable artificial intelligence. BMC Med Inform Decis Mak. 2025;25(1):215. Published 2025 Jul 1. doi:10.1186/s12911-025-03051-2

[26] Mevorach L, Farcomeni A, Pellacani G, Cantisani C. A Comparison of Skin Lesions' Diagnoses Between AI-Based Image Classification, an Expert Dermatologist, and a Non-Expert. Diagnostics (Basel). 2025;15(9):1115. Published 2025 Apr 28. doi:10.3390/diagnostics15091115

[27] Olayah F, Senan EM, Ahmed IA, Awaji B. AI Techniques of Dermoscopy Image Analysis for the Early Detection of Skin Lesions Based on Combined CNN Features. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1314. Published 2023 Apr 1. doi:10.3390/diagnostics13071314

[28] Heinlein L, Maron RC, Hekler A, et al. Prospective multicenter study using artificial intelligence to improve dermoscopic melanoma diagnosis in patient care. Commun Med (Lond). 2024;4(1):177. Published 2024 Sep 11. doi:10.1038/s43856-024-00598-5

[29] Combalia M, Codella N, Rotemberg V, et al. Validation of artificial intelligence prediction models for skin cancer diagnosis using dermoscopy images: the 2019 International Skin Imaging Collaboration Grand Challenge. Lancet Digit Health. 2022;4(5):e330-e339. doi:10.1016/S2589-7500(22)00021-8

[30] El Mertahi A, Ezzine H, Douzi S, Douzi K. AI-driven skin cancer detection from smartphone images: A hybrid model using ViT, adaptive thresholding, black-hat transformation, and XGBoost. PLoS One. 2025;20(7):e0328402. Published 2025 Jul 28. doi:10.1371/journal.pone.0328402

[31] Kränke T, Tripolt-Droschl K, Röd L, Hofmann-Wellenhof R, Koppitz M, Tripolt M. New AI-algorithms on smartphones to detect skin cancer in a clinical setting-A validation study. PLoS One. 2023;18(2):e0280670. Published 2023 Feb 15. doi:10.1371/journal.pone.0280670

[32] Menzies SW, Sinz C, Menzies M, et al. Comparison of humans versus mobile phone-powered artificial intelligence for the diagnosis and management of pigmented skin cancer in secondary care: a multicentre, prospective, diagnostic, clinical trial. Lancet Digit Health. 2023;5(10):e679-e691. doi:10.1016/S2589-7500(23)00130-9

[33] Oda J, Takemoto K. Mobile applications for skin cancer detection are vulnerable to physical camera-based adversarial attacks. Sci Rep. 2025;15(1):18119. Published 2025 May 24. doi:10.1038/s41598-025-03546-y

[34] Mosquera-Zamudio A, Launet L, Tabatabaei Z, et al. Deep Learning for Skin Melanocytic Tumors in Whole-Slide Images: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2022;15(1):42. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/cancers15010042

[35] Cazzato G, Massaro A, Colagrande A, et al. Dermatopathology of Malignant Melanoma in the Era of Artificial Intelligence: A Single Institutional Experience. Diagnostics (Basel). 2022;12(8):1972. Published 2022 Aug 15. doi:10.3390/diagnostics12081972

[36] Rao VR, Nguyen V, Phung TL, Sukhadia SS. Interpreting Deep Learning-Based Prediction of the BRAF V600E Mutation Using Diagnostic Whole Slide Images in Skin Cutaneous Melanoma. Am J Pathol. 2026;196(3):716-730. doi:10.1016/j.ajpath.2025.11.004

[37] von Schuckmann L, Banney L, Soyer HP. Melanoma imaging and diagnosis: What does the future hold?. Aust J Gen Pract. 2024;53(9):633-634. doi:10.31128/AJGP-02-24-7156

[38] Kaur R, GholamHosseini H, Lindén M. Advanced Deep Learning Models for Melanoma Diagnosis in Computer-Aided Skin Cancer Detection. Sensors (Basel). 2025;25(3):594. Published 2025 Jan 21. doi:10.3390/s25030594

[39] İsmail Mendi B, Kose K, Fleshner L, et al. Artificial Intelligence in the Non-Invasive Detection of Melanoma. Life (Basel). 2024;14(12):1602. Published 2024 Dec 4. doi:10.3390/life14121602

[40] Liu Y, Primiero CA, Kulkarni V, Soyer HP, Betz-Stablein B. Artificial Intelligence for the Classification of Pigmented Skin Lesions in Populations with Skin of Color: A Systematic Review. Dermatology. 2023;239(4):499-513. doi:10.1159/000530225

[41] Useini V, Tanadini-Lang S, Lohmeyer Q, et al. Automatized self-supervised learning for skin lesion screening. Sci Rep. 2024;14(1):12697. Published 2024 Jun 3. doi:10.1038/s41598-024-61681-4

[42] Veeramani N, Jayaraman P. A promising AI based super resolution image reconstruction technique for early diagnosis of skin cancer. Sci Rep. 2025;15(1):5084. Published 2025 Feb 11. doi:10.1038/s41598-025-89693-8

[43] Papachristou P, Söderholm M, Pallon J, et al. Evaluation of an artificial intelligence-based decision support for the detection of cutaneous melanoma in primary care: a prospective real-life clinical trial. Br J Dermatol. 2024;191(1):125-133. doi:10.1093/bjd/ljae021

[44] Kaneko R, Akaishi S, Ogawa R, Kuwahara H. Machine Learning-based Complementary Artificial Intelligence Model for Dermoscopic Diagnosis of Pigmented Skin Lesions in Resource-limited Settings. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2025;13(7):e7004. Published 2025 Jul 28. doi:10.1097/GOX.0000000000007004

[45] Miller IJ, Stapelberg M, Rosic N, et al. Implementation of artificial intelligence for the detection of cutaneous melanoma within a primary care setting: prevalence and types of skin cancer in outdoor enthusiasts. PeerJ. 2023;11:e15737. Published 2023 Aug 8. doi:10.7717/peerj.15737

[46] Helenason J, Ekström C, Falk M, Papachristou P. Exploring the feasibility of an artificial intelligence based clinical decision support system for cutaneous melanoma detection in primary care - a mixed method study. Scand J Prim Health Care. 2024;42(1):51-60. doi:10.1080/02813432.2023.2283190

[47] Diaz-Ramón JL, Gardeazabal J, Izu RM, et al. Melanoma Clinical Decision Support System: An Artificial Intelligence-Based Tool to Diagnose and Predict Disease Outcome in Early-Stage Melanoma Patients. Cancers (Basel). 2023;15(7):2174. Published 2023 Apr 6. doi:10.3390/cancers15072174

[48] Haugsten ER, Vestergaard T, Trettin B. Experiences Regarding Use and Implementation of Artificial Intelligence-Supported Follow-Up of Atypical Moles at a Dermatological Outpatient Clinic: Qualitative Study. JMIR Dermatol. 2023;6:e44913. Published 2023 Jun 23. doi:10.2196/44913

[49] Winkler JK, Kommoss KS, Toberer F, et al. Performance of an automated total body mapping algorithm to detect melanocytic lesions of clinical relevance. Eur J Cancer. 2024;202:114026. doi:10.1016/j.ejca.2024.114026

[50] Salinas MP, Sepúlveda J, Hidalgo L, et al. A systematic review and meta-analysis of artificial intelligence versus clinicians for skin cancer diagnosis. NPJ Digit Med. 2024;7(1):125. Published 2024 May 14. doi:10.1038/s41746-024-01103-x

[51] Crawford ME, Kamali K, Dorey RA, et al. Using Artificial Intelligence as a Melanoma Screening Tool in Self-Referred Patients. J Cutan Med Surg. 2024;28(1):37-43. doi:10.1177/12034754231216967

[52] Gomez Rossi J, Rojas-Perilla N, Krois J, Schwendicke F. Cost-effectiveness of Artificial Intelligence as a Decision-Support System Applied to the Detection and Grading of Melanoma, Dental Caries, and Diabetic Retinopathy. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e220269. Published 2022 Mar 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0269

[53] Verma KK, Grabow KM, Koch RS, Friedmann DP, Tarbox MB. Artificial intelligence in melanoma diagnosis: ethical considerations and clinical implementation. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2025;38(4):577-578. Published 2025 May 5. doi:10.1080/08998280.2025.2489873

[54] Potluru A, Arora A, Arora A, Aslam Joiya S. Automated Machine Learning (AutoML) for the Diagnosis of Melanoma Skin Lesions From Consumer-Grade Camera Photos. Cureus. 2024;16(8):e67559. Published 2024 Aug 23. doi:10.7759/cureus.67559

[55] Zhang M, Chu R, Liu C, Zhang S, Ren X. Navigating the AI tide: challenges, opportunities, and future directions for early-career dermatologists. Front Med (Lausanne). 2025;12:1684035. Published 2025 Oct 1. doi:10.3389/fmed.2025.1684035

[56] Felmingham C, MacNamara S, Cranwell W, et al. Improving Skin cancer Management with ARTificial Intelligence (SMARTI): protocol for a preintervention/postintervention trial of an artificial intelligence system used as a diagnostic aid for skin cancer management in a specialist dermatology setting. BMJ Open. 2022;12(1):e050203. Published 2022 Jan 4. doi:10.1136/bmjopen-2021-050203

[57] Górecki S, Tatka A, Brusey J. Artificial Intelligence and New Technologies in Melanoma Diagnosis: A Narrative Review. Cancers (Basel). 2025;17(24):3896. Published 2025 Dec 5. doi:10.3390/cancers17243896

[58] Rammal R, Mohy U Din A, Alam T. Revolutionizing dermatopathology using AI in skin diagnostics: scoping review. Front Med (Lausanne). 2026;13:1614681. Published 2026 Feb 19. doi:10.3389/fmed.2026.1614681

[59] Jütte L, González-Villà S, Quintana J, Steven M, Garcia R, Roth B. Integrating generative AI with ABCDE rule analysis for enhanced skin cancer diagnosis, dermatologist training and patient education. Front Med (Lausanne). 2024;11:1445318. Published 2024 Oct 3. doi:10.3389/fmed.2024.1445318

[60] Xu C, Yu X, Ding Z, et al. Artificial intelligence-assisted metastasis and prognosis model for patients with nodular melanoma. PLoS One. 2024;19(8):e0305468. Published 2024 Aug 7. doi:10.1371/journal.pone.0305468

[61] Higgins H, Nakhla A, Lotfalla A, et al. Recent Advances in the Field of Artificial Intelligence for Precision Medicine in Patients with a Diagnosis of Metastatic Cutaneous Melanoma. Diagnostics (Basel). 2023;13(22):3483. Published 2023 Nov 20. doi:10.3390/diagnostics13223483

[62] Venturi F, Veronesi G, Gualandi A, et al. From Slide to Insight: The Emerging Alliance of Digital Pathology and AI in Melanoma Diagnostics. Cancers (Basel). 2025;17(22):3696. Published 2025 Nov 18. doi:10.3390/cancers17223696

[63] Karampinis E, Toli O, Georgopoulou KE, et al. Can Artificial Intelligence „Hold" a Dermoscope?-The Evaluation of an Artificial Intelligence Chatbot to Translate the Dermoscopic Language. Diagnostics (Basel). 2024;14(11):1165. Published 2024 May 31. doi:10.3390/diagnostics14111165

ZASTOSOWANIE ALGORYTMÓW UCZENIA MASZYNOWEGO W PREDYKCJI POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH PO CHIRURGICZNYM LECZENIU ZŁAMAŃ OKOŁOPROTEZOWYCH

Piotr Sobków, Daria Kłaczka-Sobków, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka

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

Abstrakt: Wraz z progresywnym starzeniem się społeczeństwa oraz rosnącą liczbą pierwotnych artroplastyk, złamania okołoprotezowe (PPF) stają się istotnym wyzwaniem dla współczesnej ortopedii. W przeciwieństwie do zabiegów planowych, PPF stanowią drastyczne obciążenie dla układu sercowo-naczyniowego, wiążąc się z wysoką śmiertelnością i rzadkimi, lecz katastrofalnymi powikłaniami, takimi jak zawał mięśnia sercowego (MI) oraz nagłe zatrzymanie krążenia (CA). Niniejsze opracowanie stanowi przegląd i analizę najnowszych doniesień dotyczących skuteczności algorytmów uczenia maszynowego (ML) w przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka u pacjentów poddawanych chirurgicznemu leczeniu PPF, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badania Sampsona i wsp. Na podstawie danych obejmujących kohortę 3805 pacjentów oceniono wydolność modeli: lasu losowego (RF), sztucznych sieci neuronowych (ANN), wzmacniania gradientowego (HGB) oraz K-najbliższych sąsiadów (KNN). Wyniki wykazały wyjątkową zdolność predykcyjną algorytmów, ze szczególnym uwzględnieniem modelu ANN dla CA (AUC=0,94) oraz HGB dla MI (AUC=0,91). Jako kluczowe determinanty ryzyka zidentyfikowano przedoperacyjne stężenie kreatyniny, zaawansowany wiek, niskie wartości wskaźnika BMI oraz parametry hematologiczne (hematokryt i leukocytozę). Zastosowanie modeli ML pozwala na precyzyjną identyfikację pacjentów wymagających intensywnej optymalizacji kardiologicznej przed interwencją. Integracja tych narzędzi z dokumentacją medyczną stanowi fundament nowoczesnej strategii poprawy przeżywalności w tej grupie wysokiego ryzyka, umożliwiając przejście od subiektywnej oceny klinicznej do zautomatyzowanej, opartej na danych analizy prognostycznej.

Słowa kluczowe: algorytmy, biomarkery, uczenie maszynowe, zawał mięśnia sercowego, złamania okołoprotezowe

Abstract: With the progressive aging of the population and the increasing number of primary arthroplasties, periprosthetic fractures (PPF) are becoming a significant challenge for modern orthopedics. Unlike elective procedures, PPF impose a drastic burden on the cardiovascular system, being associated with high mortality and rare but catastrophic complications, such as myocardial infarction (MI) and cardiac arrest (CA). This review paper evaluates the effectiveness of machine learning (ML) algorithms in preoperative risk stratification for patients undergoing surgical treatment for PPF, focusing on the findings by Sampson et al. Based on a primary cohort analysis of 3,805 patients, performance of Random Forest (RF), Artificial Neural Networks (ANN), Histogram-based Gradient Boosting (HGB), and K-Nearest Neighbors (KNN) models was examined. The results demonstrated exceptional predictive ability of the algorithms, particularly the ANN model for CA (AUC=0.94) and HGB for MI (AUC=0.91). Preoperative creatinine levels, advanced age, low BMI, and hematological parameters (hematocrit and leukocyte count) were identified as key risk determinants. The implementation of ML models enables the precise identification of patients requiring intensive cardiac optimization prior to intervention. The integration of these tools into medical records forms the foundation of a modern strategy to improve survival in this high-risk group, allowing for a transition from subjective clinical assessment to automated, data-driven prognostic analysis.

Key words: algorithms, biomarkers, machine learning, myocardial infarction, periprosthetic fractures

1. Wstęp

1.1. Dynamika demograficzna a eskalacja liczby zabiegów rewizyjnych i rekonstrukcyjnych narządu ruchu

Dzięki wysokiej skuteczności nowoczesna endoprotezoplastyka stawów stała się najpopularniejszym zabiegiem w ortopedii. W ciągu ostatnich dziesięcioleci liczba wykonywanych operacji tego typu gwałtownie wzrosła. Według analiz epidemiologicznych, zapotrzebowanie na endoprotezoplastykę wykazuje silną tendencję wzrostową. Analizy danych z lat 2000–2014, przewidują, że do 2030 roku liczba operacji biodra (THA) wzrośnie o 71% (do 635 tys.), a kolana (TKA) o 85% (do 1,26 mln). Co istotne, nowsze modele oparte na danych z lat 2008–2014 sugerują spowolnienie tego trendu, wskazując na wzrost liczby zabiegów kolana do poziomu jedynie 935 tys. w tym samym terminie. Z kolei prognozy Singha są znacznie bardziej radykalne i zakładają, że do 2040 roku w samych Stanach Zjednoczonych nastąpi wzrost o 401% w przypadku stawu kolanowego (1,34 mln procedur) oraz o 284% w przypadku biodra (1,43 mln). [1–3] Pomimo spadku średniego wieku pacjentów poddawanych plastyce stawu kolanowego do około 67 lat, zabieg ten staje się coraz powszechniejszy również w młodszych grupach. Takie podejście budzi

kontrowersje, z jednej strony TKA oferuje znacznie lepsze efekty niż fizjoterapia czy zastrzyki z kortykosteroidów, które rzadko dają trwałą ulgę. Z drugiej strony, wyższa aktywność młodych osób przyspiesza zużycie implantów, co znacząco zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia trudnych operacji rewizyjnych w przyszłości. [4] Wynika to ze znacznej poprawy jakości życia pacjentów poddających się tym zabiegom. W badaniu obejmującym 46 322 pacjentów po endoprotezoplastyce stawu kolanowego lub biodrowego, w ciągu 30 dni od zabiegu powikłania kardiologiczne wystąpiły u 0,33% osób (n = 153). Warto zauważyć, że u 79% pacjentów zdarzenia te miały miejsce w ciągu pierwszego tygodnia po operacji. [5]. Z kolei badanie oparte na danych z holenderskiego rejestru szpitalnego (2015–2021) wykazało, że ogólne ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 90 dni po THA i TKA jest niskie i zazwyczaj nie przekracza 1%. Wśród zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pochodzenia tętniczego (ATE), zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u 0,15% pacjentów po operacji biodra oraz u 0,20% pacjentów po operacji kolana. Choć odsetki te wydają się niewielkie, ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, osiągając u mężczyzn powyżej 80. roku życia poziom nawet 3% dla wszystkich powikłań łącznie. Rosnąca liczba zabiegów w starzejącej się populacji przełoży się na większą bezwzględną liczbę incydentów kardiologicznych. Do powikłań tych również należą żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), zatorowość płucna (PE) oraz krwawienie. [6]

1.2. Specyfika złamań okołoprotezowych jako czynnika obciążającego układ sercowo-naczyniowy

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania złamań okołoprotezowych (PPF) w obrębie kończyn dolnych. Zjawisko to wynika zarówno z coraz większej liczby wykonywanych zabiegów wszczepienia endoprotez stawu biodrowego i kolanowego, jak i z zaawansowanego wieku operowanych pacjentów. Według danych literaturowych ryzyko wystąpienia PPF po THA szacuje się na 0,6%–1,0%, podczas gdy w przypadku TKA wskaźnik ten jest bardziej zróżnicowany i wynosi od 0,3% do 5,5%. [7]

W diagnostyce biodra i kolana najczęściej wykorzystuje się klasyfikacje Vancouver oraz Lewisa-Rorabecka. System Vancouver (Tabela 1.) ocenia stabilność implantu, lokalizację urazu i jakość kości udowej, wówczas, gdy klasyfikacja Lewisa-Rorabecka (Tabela 2.) została sporządzona dla złamań w obrębie kolana. [7,8]

Tabela 1. System Vancouver [7]

Typ	**Opis**
A	złamania w obrębie krętarzy
B1	implant stabilny
B2	niestabilny przy dobrej jakości kości
B3	ze znacznym ubytkiem kostnym
C	zlokalizowany poniżej protezy

Tabela 2. Klasyfikacja Lewisa-Rorabecka [8]

Klasyfikacja Lewisa-Rorabecka	Opis
typ I	złamania nieprzemieszczone przy stabilnym implancie
typ II	złamania przemieszczone z zachowaną stabilnością protezy
typ III	przypadki z poluzowaniem komponentów endoprotezy

System klasyfikacji Vancouver doczekał się wielokrotnej weryfikacji, przeprowadzonej zarówno przez jego twórców, jak i zewnętrzne zespoły badawcze. W przypadku klasyfikacji Lewisa-Rorabecka wciąż brakuje w literaturze dowodów na podobną, niezależną walidację. Mimo tego deficytu metodologicznego, system ten pozostaje standardem powszechnie uznanym i stosowanym w codziennej praktyce klinicznej. [7]

Po endoprotezoplastyce stawu biodrowego złamania okołoprotezowe najczęściej dotyczą komponentu udowego, podczas gdy uszkodzenia w obrębie panewki zdarzają się rzadko. Incydenty te występują u ok. 1% pacjentów po zabiegach pierwotnych oraz u 7,8% po operacjach rewizyjnych, przy czym PPF jest przyczyną 2,8% wszystkich reoperacji biodra. W przypadku stawu kolanowego najczęstszą postacią jest złamanie nadkłykciowe kości udowej, a rzadziej kości piszczelowej lub rzepki, przy ogólnej częstości występowania w granicach 0,3%–2,5%. [9]

Złamania okołoprotezowe stanowią znacznie większe obciążenie kliniczne niż planowa artroplastyka, ponieważ są zdarzeniami nagłymi, narzucającymi organizmowi gwałtowny stres fizjologiczny w warunkach braku przygotowania przedoperacyjnego. [6,10] Podczas gdy w chirurgii planowej ryzyko zgonu w ciągu 90 dni wynosi zazwyczaj poniżej 1%, w przypadku PPF śmiertelność roczna drastycznie wzrasta, osiągając poziom od 11% do nawet 20%. [6,11] Badania porównawcze wykazują, że pacjenci z PPF są obciążeni znacznie większą liczbą chorób współistniejących oraz wyższym wskaźnikiem kruchości niż osoby kwalifikowane do pierwotnych zabiegów.

[12,13] Co więcej, operacje naprawcze w przebiegu złamań są technicznie trudniejsze i trwają dłużej, co przekłada się na istotnie wyższą śródoperacyjną utratę krwi oraz częstszą konieczność transfuzji. [12] Intensywna odpowiedź zapalna wywołana urazem i rozległą rewizją sprzyja destabilizacji układu krążenia, co skutkuje wyższym odsetkiem MI oraz ATE. Statystyki wskazują, że w grupie PPF powikłania kardiologiczne są główną przyczyną zgonów wczesnooperacyjnych. [6,10]Częstość występowania zawału mięśnia sercowego u pacjentów po operacjach PPF szacuje się na poziomie od 2% do 5%, co stanowi odsetek nawet dwudziestokrotnie wyższy niż w przypadku planowej artroplastyki (0,15–0,20%). [6,12] Wskaźniki śmiertelności bezpośrednio powiązane z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego po złamaniach okołoprotezowych stawu kolanowego i biodrowego wynoszą odpowiednio 3,70% oraz 3,40%. [14,15] Choć brakuje szczegółowych danych dotyczących przeżywalności po zatrzymaniu krążenia konkretnie w grupie pacjentów z PPF, śmiertelność w przypadkach operacji pierwotnych sięga 43,24% dla stawu kolanowego i 48,2% dla biodrowego. [16,17] Dodatkowo, niska jakość tkanki kostnej u seniorów z PPF wymusza stosowanie bardziej agresywnych metod fiksacji, co potęguje ogólnoustrojowy zespół reakcji zapalnej. Ostatecznie PPF nie jest jedynie problemem mechanicznym, lecz stanem krytycznym, który trwale obniża jakość życia i mobilność pacjentów w stopniu znacznie większym niż standardowa wymiana stawu. [11–13]

2. Patofizjologia i profil ryzyka kardiologicznego w ortopedii rekonstrukcyjnej

Zdarzenia sercowo-naczyniowe, z MI na czele, stanowią najpoważniejszą grupę powikłań po operacjach endoprotezoplastyki stawów. [18] Choć nowoczesne techniki operacyjne i anestezjologiczne skłaniają część chirurgów do bagatelizowania ryzyka MI i promowania wczesnych wypisów, dane kliniczne nakazują dużą ostrożność. Postęp w leczeniu choroby wieńcowej (CAD) sprawił, że operacjom poddawana jest coraz liczniejsza grupa pacjentów wysokiego ryzyka, u których rezerwa kardiologiczna jest skrajnie niska. [19] Należy podkreślić, że skrócenie hospitalizacji, choć atrakcyjne ekonomicznie, może być ryzykowne – szacuje się, że nawet 83% zawałów serca u pacjentów po TJA rozpoznaje się w szpitalu dzięki przedłużeniu obserwacji do trzech dni. [20]

Najczęstsze groźne powikłania ogólnoustrojowe obejmują zatrzymanie krążenia wymagające resuscytacji (0,36%), zatorowość płucną (0,31%) oraz tachyarytmie, które mogą dotyczyć blisko 19% pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. [21] W perspektywie 90-dniowej odsetek powikłań sercowych może wzrosnąć

nawet do 6,9%, co uwidacznia potrzebę długoterminowego monitorowania pacjenta. [20] Szczególne wyzwania patofizjologiczne wiążą się z techniką operacyjną, zwłaszcza w przypadku stosowania cementowych elementów udowych o długim trzpieniu. Proces cementowania kanału śródszpikowego może prowadzić do nagłego niedociśnienia i zatorów tłuszczowych, co w skrajnych przypadkach kończy się śródoperacyjnym zatrzymaniem akcji serca. [22,23] Analizy wykazują, że niezależnymi czynnikami ryzyka MI są cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz klasyfikacja ASA III lub IV. [20] Osobnym, krytycznym zagadnieniem jest choroba zakrzepowo-zatorowa, będąca główną przyczyną zgonów okołooperacyjnych. Bez właściwej profilaktyki śmiertelna zatorowość płucna może dotyczyć nawet 2-3% operowanych. [24] Ryzyko to potęgują czynniki takie jak otyłość (BMI >25 kg/m^2), płeć żeńska, przebyte epizody zakrzepowe oraz obecność żylaków lub zastoinowej niewydolności serca. [25] Współczesna ortopedia rekonstrukcyjna staje przed trudnym wyzwaniem precyzyjnego bilansowania ryzyka zakrzepowego i krwotocznego, gdzie każda dodatkowa choroba współistniejąca drastycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. [20]

3. Ewaluacja efektywności modeli ML w stratyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka

Głównym celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie przydatności nowoczesnych algorytmów uczenia maszynowego (ML) w przewidywaniu rzadkich, lecz katastrofalnych powikłań kardiologicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamań okołoprotezowych. Modele ML generują prognozy na podstawie analizy rozbudowanych zbiorów danych, przy czym ich precyzja wzrasta wraz z objętością materiału szkoleniowego. [26]Dotychczasowe badania dowodzą, że algorytmy te wykazują wyższą skuteczność niż tradycyjne narzędzia oceny ryzyka, takie jak wskaźnik CARDE-B, zmodyfikowane wskaźniki kruchości (MFI) czy powszechnie stosowany kalkulator ryzyka ACS-NSQIP. [27,28]artificial intelligence and machine learning (ML Współczesne modele ML z powodzeniem wykorzystuje się już do prognozowania takich wyników po endoprotezoplastykach, jak przedłużona hospitalizacja, niepowodzenie reoperacji czy ryzyko uzależnienia od opioidów, gdzie częstość zdarzeń waha się od 7,2% do 24,1%. [29–31] Wyzwaniem pozostaje jednak predykcja zdarzeń rzadkich, takich jak zawał mięśnia sercowego (MI) czy zatrzymanie krążenia (CA). W przypadku chirurgicznego zaopatrzenia złamań okołoprotezowych częstość tych powikłań jest relatywnie niska (0,15%–0,90%), co naraża klasyczne narzędzia predykcyjne na błąd tzw. „nadmiernego dopasowania" (overfitting),

ograniczający ich przydatność kliniczną. [16,32–34] Opracowane przez badaczy modele stwarzają możliwości precyzyjnej identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krytycznych zdarzeń sercowych po rewizyjnej artroplastyce lub stabilizacji wewnętrznej (ORIF). [16]

4. Metodologia opracowania i walidacji algorytmów uczenia maszynowego w predykcji medycznej

Sampson i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę danych pochodzących z bazy ACS-NSQIP z lat 2016–2022, obejmującą pacjentów operowanych w USA z powodu złamań okołoprotezowych. Badacze wyselekcjonowali wstępnie z bazy ACS-NSQIP grupę 3974 pacjentów, z której po zastosowaniu kryteriów wykluczenia i usunięciu rekordów z brakującymi danymi do ostatecznej analizy zakwalifikowano 3805 chorych (1869 w grupie rewizji oraz 1936 w grupie ORIF). Wykorzystując kody ICD-10 (M97) oraz kody proceduralne CPT, autorzy precyzyjnie wyodrębnili dwie kohorty: chorych poddanych rewizyjnej endoprotezoplastyce stawów (TJA) oraz osoby leczone metodą otwartej stabilizacji wewnętrznej (ORIF). W ramach przygotowania danych do analizy kardiologicznej, zmienne ciągłe zostały znormalizowane, a kategoryczne zakodowane numerycznie, co umożliwiło śledzenie 30-dniowych wyników pooperacyjnych w zakresie zawału mięśnia sercowego oraz zatrzymania krążenia. [16]

W procesie tworzenia modeli predykcyjnych zespół podzielił zgromadzony materiał na zbiór treningowy i testowy w proporcji 80:20. [16,37–39]"URL":"https://www.arthroplastyjournal.org/article/S0883-5403(26 W celu wyłonienia parametrów o największej wartości diagnostycznej zastosowano rekurencyjną eliminację cech, na bazie której skonstruowano cztery zaawansowane modele uczenia maszynowego: sztuczną sieć neuronową (ANN), las losowy (RF), wzmacnianie gradientu oparte na histogramie (HGB) oraz algorytm K-najbliższych sąsiadów (KNN). [37–39] W celu optymalizacji narzędzi badacze precyzyjnie dostroili hiperparametry oraz zastosowali pięciokrotną walidację krzyżową. [16]

Wydajność opracowanych modeli była oceniana wielokierunkowo, biorąc pod uwagę ich zdolność dyskryminacyjną, kalibrację oraz realną użyteczność kliniczną. Kluczowym wskaźnikiem trafności prognoz był obszar pod krzywą ROC (AUC), przy czym za wiarygodne uznano wyniki przekraczające poziom 0,70. Dodatkowo, aby uczynić działanie algorytmów zrozumiałym dla praktyków, autorzy przygotowali interpretacje globalne i lokalne, wizualizujące wagę poszczególnych zmiennych klinicznych w procesie oceny ryzyka dla każdego pacjenta. [16,40–42]

5. Wyniki i analiza zdolności predykcyjnej modeli

W analizowanym badaniu źródłowym Sampsona i wsp. uwzględniono łącznie 3805 pacjentów, u których leczono złamania okołoprotezowe biodra i kolana. Spośród badanych 1869 osób poddano rewizji endoprotezy, a 1936 zabiegowi ORIF. Podczas gdy w ogólnej literaturze wskaźniki MI po PPF sięgają 2–5%, w ściśle wyselekcjonowanej kohorcie Sampsona i wsp. pooperacyjny zawał mięśnia sercowego odnotowano u 1,89% pacjentów (n=72), a nagłe zatrzymanie krążenia u 0,81% (n=31). Statystyczna analiza częstości tych zdarzeń wykonana przez autorów nie wykazała istotnych różnic między grupą poddaną rewizji a grupą leczoną metodą ORIF. Sugeruje to, że sam typ procedury chirurgicznej nie różnicuje znacząco ryzyka kardiologicznego w tej populacji. [16]

Istotne korelacje zaobserwowano natomiast w obszarze danych demograficznych oraz parametrów klinicznych. Pacjenci z zawałem serca byli statystycznie starsi, osiągając średnio 77 lat, a ryzyko to rosło wraz z wyższą klasą klasyfikacji ASA, osiągając najwyższe wartości w grupie ASA 4. W przypadku zatrzymania krążenia kluczowym obciążeniem okazała się współistniejąca zastoinowa niewydolność serca, która występowała trzykrotnie częściej u pacjentów dotkniętych tym zdarzeniem w porównaniu do grupy stabilnej. Analiza zmiennych metabolicznych wskazała również na cukrzycę jako istotny czynnik predysponujący do zawału mięśnia sercowego. [16]

Wyniki laboratoryjne dostarczyły precyzyjnych danych dotyczących profilu ryzyka. Zaobserwowano, że pacjenci z powikłaniami kardiologicznymi mieli przed operacją wyższe stężenia azotu mocznikowego oraz kreatyniny, co wskazuje na gorszą wydolność nerek jako istotny biomarker. Dodatkowo w grupie z zawałem odnotowano podwyższoną liczbę białych krwinek (WBC) oraz niższe wartości hematokrytu (HCT), co mogło odzwierciedlać stan zapalny i gorszą rezerwę tlenową organizmu przed zabiegiem. Podsumowując, dane te sugerują, że predykcja katastrofalnych zdarzeń sercowych powinna opierać się przede wszystkim na zaawansowanym wieku, niewydolności nerek oraz chorobach współistniejących, a nie na samym wyborze techniki operacyjnej. [16]

5.1. Charakterystyka modeli prognostycznych dla zawału mięśnia sercowego

Analiza wydajności algorytmów uczenia maszynowego w przewidywaniu pooperacyjnego MI wykazała wysoką skuteczność wszystkich testowanych modeli, których wskaźniki AUC przekroczyły próg 0,70. Szczególną precyzją wyróżnił się model

HGB, który osiągnął wynik AUC na poziomie 0,91, co klasyfikuje go jako narzędzie o wyjątkowej zdolności dyskryminacyjnej. Model ten cechował się również optymalnymi parametrami kalibracji, z nachyleniem krzywej wynoszącym 0,81 i punktem przecięcia 0,159, a także najniższym wynikiem Briera (0,031), co potwierdza wysoką trafność generowanych prognoz. Pozostałe algorytmy, takie jak ANN, RF i KNN, również wykazały satysfakcjonujące wyniki, osiągając wartości AUC w przedziale od 0,82 do 0,85 oraz niskie błędy predykcji. [16]

Zidentyfikowanie kluczowych zmiennych przedoperacyjnych pozwoliło na wskazanie parametrów o największej mocy predykcyjnej dla zawału mięśnia sercowego. Według hierarchii ważności przedstawionej w badaniu, najważniejszym czynnikiem wpływającym na wystąpienie MI po zabiegach rewizyjnych i ORIF było przedoperacyjne stężenie kreatyniny przekraczające 1,02 mg/dl, co bezpośrednio wskazuje na wydolność nerek jako krytyczny element oceny ryzyka. Kolejnymi istotnymi biomarkerami okazały się parametry morfologiczne, w tym podwyższona liczba leukocytów (WBC) powyżej 9330 komórek/µl oraz obniżona liczba płytek krwi (PLT) poniżej 222 643/µl. [16]

Dodatkowe zmienne o istotnym znaczeniu rokowniczym obejmowały parametry fizjologiczne i demograficzne pacjenta. Modele wykazały, że ryzyko katastrofalnych zdarzeń sercowych wzrasta znacząco przy hematokrycie (HCT) poniżej 33,3% oraz u osób powyżej 75,8 roku życia. Co istotne, wskaźnik masy ciała (BMI) poniżej 24,8 również znalazł się wśród istotnych czynników prognostycznych, co może wiązać się z ogólnym stanem odżywienia i rezerwami biologicznymi pacjenta. [16]

5.2. Skuteczność algorytmów w przewidywaniu nagłego zatrzymania krążenia

Analiza modeli dedykowanych predykcji pooperacyjnego zatrzymania krążenia (CA) wykazała ich wysoką trafność diagnostyczną, przy czym wartości AUC mieściły się w przedziale od 0,76 do 0,94. Aż trzy z czterech badanych algorytmów osiągnęły wyniki na poziomie 0,90 lub wyższym, co świadczy o ich doskonałej zdolności do identyfikacji pacjentów zagrożonych tym zdarzeniem. Najwyższą skuteczność wykazała ANN z wynikiem AUC równym 0,94, charakteryzująca się jednocześnie optymalnymi parametrami kalibracji oraz bardzo niskim błędem predykcji mierzonym wynikiem Briera. Bardzo dobre rezultaty uzyskały również modele RF (0,92) oraz HGB (0,90), podczas gdy algorytm KNN wykazał najsłabszą, choć wciąż akceptowalną zdolność dyskryminacyjną. [16]

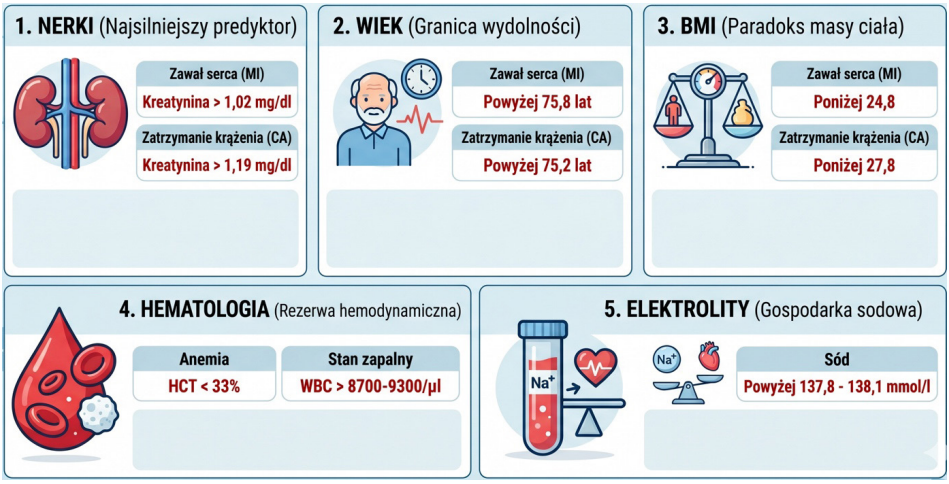
Badacze ustalili, że prognozy dotyczące zatrzymania krążenia opierały się w głównej mierze na przedoperacyjnym stężeniu kreatyniny przekraczającym 1,19 mg/dl oraz wskaźniku BMI poniżej 27,8. Analiza macierzy korelacji pozwoliła na precyzyjne określenie kierunku wpływu poszczególnych zmiennych na ryzyko wystąpienia incydentu kardiologicznego. Zaobserwowano istotną ujemną korelację w przypadku hematokrytu, liczby płytek krwi oraz wskaźnika BMI, co wskazuje, że obniżenie tych wartości wiązało się bezpośrednio ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zatrzymania akcji serca. Z kolei parametry takie jak wiek powyżej 75 lat, podwyższone stężenie sodu, wysokie WBC oraz wzrost poziomu kreatyniny wykazywały korelację dodatnią, stanowiąc kluczowe czynniki obciążające w przedoperacyjnym profilu pacjenta. [16]

W tabeli 3. przedstawiono podsumowanie kluczowych czynników ryzyka oraz wydajności modeli predykcyjnych. Natomiast Rycina 1. przedstawia kluczowe predyktory ryzyka sercowo naczyniowego w PPF. [16]

Tabela 3. Podsumowanie kluczowych czynników ryzyka oraz wydajności modeli predykcyjnych [16]

Kategoria i Parametr	Zawał mięśnia sercowego (MI)	Zatrzymanie krążenia (CA)	Kliniczna interpretacja i znaczenie
Najlepszy model ML	HGB (Gradient Boosting)	ANN (Sieć neuronowa)	Algorytmy te najlepiej radzą sobie z nieliniowymi zależnościami w danych.
Wartość AUC (Dyskryminacja)	0,91 (Wyjątkowa)	0,94 (Doskonała)	Wysoka zdolność modelu do odróżnienia pacjenta z powikłaniem od zdrowego.
Wynik Briera (Kalibracja)	0,031 (Wysoka precyzja)	0,024 (Wysoka precyzja)	Im wynik bliższy zeru, tym dokładniej przewidywane prawdopodobieństwo odpowiada rzeczywistości.
Kluczowy predyktor: Nerki	Kreatynina > 1,02 mg/dl	Kreatynina > 1,19 mg/dl	Funkcja nerek jest ważonym czynnikiem ryzyka, silniejszym niż w tradycyjnych skalach.
Kluczowy predyktor: Wiek	>75,8 lat	>75,2 lat	Ryzyko gwałtownie rośnie po przekroczeniu 75. roku życia (zmiany inwolucyjne serca).
Kluczowy predyktor: BMI	<24,8 (korelacja ujemna)	<27,8 (korelacja ujemna)	Niższe BMI u seniorów sugeruje kruchość (frailty) i sarkopenię, a nie mniejsze ryzyko.
Parametry krwi (Hematologia)	HCT < 33,3%; WBC > 9330/µl	HCT < 33,0%; WBC > 8754/µl	Anemia i stan zapalny drastycznie obniżają rezerwę hemodynamiczną organizmu.

Gospodarka elektrolitowa	Na > 137,8 mmol/l	Na > 138,1 mmol/l	Hipernatremia koreluje z metabolicznym uszkodzeniem mięśnia sercowego.
Wpływ procedury (TJA vs ORIF)	Brak istotnych różnic (p = 0,27)	Brak istotnych różnic (p = 0,92)	Wybór techniki operacyjnej ma mniejsze znaczenie niż stan biologiczny pacjenta.



Rycina 1. Kluczowe predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego w PPF

6. Dyskusja

Gwałtowny wzrost liczby wykonywanych pierwotnych zabiegów endoprotezoplastyki, napędzany m.in. rosnącą popularnością tych procedur wśród osób młodszych, bezpośrednio przekłada się na przyszłe wyzwania kliniczne. Choć u pacjentów w wieku około 67 lat i młodszych plastyka stawu przynosi znaczną poprawę jakości życia, ich wyższa aktywność fizyczna przyspiesza zużycie implantów. Zjawisko to, w połączeniu ze starzeniem się społeczeństwa, generuje wzrost liczby trudnych operacji rewizyjnych oraz złamań PPF, które stanowią drastycznie większe obciążenie dla organizmu niż zabiegi pierwotne. [4,7]

Złamania okołoprotezowe są zdarzeniami nagłymi, narzucającymi gwałtowny stres fizjologiczny pacjentom często obciążonym licznymi chorobami współistniejącymi i wysokim wskaźnikiem kruchości. Podczas gdy w chirurgii planowej ryzyko zgonu w ciągu 90 dni zazwyczaj nie przekracza 1%, w przypadku PPF roczna śmiertelność drastycznie wzrasta do poziomu 11–20%. Kluczowym zagrożeniem pozostają rzadkie, lecz katastrofalne powikłania kardiologiczne. Częstość występowania MI

u pacjentów po operacjach PPF (2-5%) może być nawet dwudziestokrotnie wyższa niż w przypadku rutynowej artroplastyki. W obliczu tak wysokiego ryzyka, precyzyjna predykcja zdarzeń sercowo-naczyniowych staje się priorytetem dla bezpieczeństwa pacjenta. [6,10–13]

Przedstawione przez Sampsona i wsp. zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego (ML) stanowi obiecujący krok w kierunku precyzyjniejszej stratyfikacji ryzyka kardiologicznego u pacjentów ze złamaniami okołoprotezowymi. Modele te wykazały wyższą zdolność dyskryminacyjną w porównaniu do tradycyjnych narzędzi, takich jak kalkulator ACS-NSQIP czy wskaźniki MFI, co wynika z ich umiejętności identyfikowania złożonych, nieliniowych zależności między wieloma zmiennymi klinicznymi. W analizowanym badaniu szczególną precyzją wyróżnił się model HGB w predykcji zawału serca (AUC = 0,91) oraz ANN w prognozowaniu zatrzymania krążenia (AUC = 0,94). Kluczowe okazało się uwzględnienie biomarkerów narządowych i fizjologicznych – przede wszystkim przedoperacyjnego stężenia kreatyniny (>1,02 mg/dl dla MI i >1,19 mg/dl dla CA), zaawansowanego wieku, niskiego wskaźnika BMI (wskazującego na zespół kruchości i sarkopenię) oraz parametrów hematologicznych. [16,27]

Pomimo obiecujących wskaźników statystycznych, wdrażanie modeli ML do codziennej praktyki klinicznej wiąże się z istotnymi ograniczeniami, które wymagają krytycznego ujęcia. Przede wszystkim, omówione algorytmy zostały opracowane i zweryfikowane w oparciu o pojedynczy, retrospektywny zbiór danych (ACS-NSQIP). Brak walidacji zewnętrznej (*external validation*) na niezależnych kohortach pacjentów z innych ośrodków lub krajów stanowi kluczowe ograniczenie i stwarza ryzyko nadmiernego dopasowania modeli (*overfitting*) do specyfiki bazy treningowej. Zjawisko to może powodować, że wysoka skuteczność predykcyjna (wysokie wartości AUC) nie znajdzie odzwierciedlenia w zróżnicowanej populacji rzeczywistych oddziałów ortopedycznych. [16,35,36]

Dodatkowo należy podkreślić, że wykazanie doskonałej trafności diagnostycznej modelu in silico nie jest równoznaczne z potwierdzeniem jego realnej użyteczności klinicznej. W aktualnym piśmiennictwie wciąż brakuje prospektywnych badań oceniających wpływ wdrożenia algorytmów ML na twarde punkty końcowe, takie jak faktyczny odsetek powikłań czy śmiertelność okołooperacyjna (*impact studies*). [34] Wątpliwości budzi również tzw. problem „czarnej skrzynki" (*black box*), właściwy dla skomplikowanych struktur, takich jak sieci neuronowe, który może ograniczać zaufanie klinicystów do generowanych prognoz. Ostatecznie, zautomatyzowane narzędzia predykcyjne zintegrowane z elektroniczną dokumentacją medyczną powinny być traktowane jedynie jako system pomocniczy i wczesnego ostrzegania,

który nie zastępuje oceny klinicznej, lecz wspiera multidyscyplinarny zespół medyczny w podejmowaniu decyzji o kwalifikacji i optymalizacji kardiologicznej pacjenta przed zabiegiem. [16]

Bibliografia

[1] Shichman I, Roof M, Askew N, et al. Projections and Epidemiology of Primary Hip and Knee Arthroplasty in Medicare Patients to 2040-2060. JBJS Open Access. 2023;8(1):e22.00112. doi:10.2106/JBJS.OA.22.00112

[2] Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. JBJS. 2018;100(17):1455. doi:10.2106/JBJS.17.01617

[3] Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020–2040 Using the National Inpatient Sample. The Journal of Rheumatology. 2019;46(9):1134-1140. doi:10.3899/jrheum.170990

[4] Bergstein VE, Weinblatt AI, Taylor WL, Long WJ. Total knee arthroplasty survivorship and outcomes in young patients: a review of the literature and 40-year update to a longitudinal study. Arch Orthop Trauma Surg. 2024;144(9):4077-4083. doi:10.1007/s00402-024-05198-5

[5] Belmont PJJ, Goodman GP, Kusnezov NA, et al. Postoperative Myocardial Infarction and Cardiac Arrest Following Primary Total Knee and Hip Arthroplasty: Rates, Risk Factors, and Time of Occurrence. JBJS. 2014;96(24):2025. doi:10.2106/JBJS.N.00153

[6] Smeets MJR, Gademan MGJ, Nelissen RGHH, Cannegieter SC, Nemeth B. Age- and Sex-Specific Risks of Major Cardiovascular Complications and All-Cause Mortality Following Elective Hip and Knee Arthroplasty in the Netherlands: A Dutch Hospital Data Registry Study. Arthroplast Today. 2025;31:101597. doi:10.1016/j.artd.2024.101597

[7] Smolle MA, Hörlesberger N, Maurer-Ertl W, Puchwein P, Seibert FJ, Leithner A. Periprosthetic fractures of hip and knee–A morbidity and mortality analysis. Injury. 2021;52(11):3483-3488. doi:10.1016/j.injury.2021.01.015

[8] Rorabeck CH, Taylor JW. CLASSIFICATION OF PERIPROSTHETIC FRACTURES COMPLICATING TOTAL KNEE ARTHROPLASTY. Orthopedic Clinics. 1999;30(2):209-214. doi:10.1016/S0030-5898(05)70075-4

[9] Luzzi A, Lakra A, Murtaugh T, Shah RP, Cooper HJ, Geller JA. The Effect of Periprosthetic Fractures Following Total Hip and Knee Arthroplasty on Long-Term Functional Outcomes and Quality of Life. Arthroplast Today. 2024;29:101418. doi:10.1016/j.artd.2024.101418

[10] Mortality after Periprosthetic Femur Fractures : Journal of Knee Surgery. Ovid. doi:10.1055/s-0033-1333905

[11] Shields E, Behrend C, Bair J, Cram P, Kates S. Mortality and Financial Burden of Periprosthetic Fractures of the Femur. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2014;5(4):147-153. doi:10.1177/2151458514542281

[12] Haughom BD, Basques BA, Hellman MD, Brown NM, Valle CJD, Levine BR. Do Mortality and Complication Rates Differ Between Periprosthetic and Native Hip Fractures? The Journal of Arthroplasty. 2018;33(6):1914-1918. doi:10.1016/j.arth.2018.01.046

[13] Scalici G, Boncinelli D, Zanna L, et al. Periprosthetic femoral fractures in Total Hip Arthroplasty (THA): a comparison between osteosynthesis and revision in a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2022;23:200. doi:10.1186/s12891-022-05159-2

[14] Nasser AAHH, Prakash R, Handford C, et al. Predictors of mortality in periprosthetic fractures of the hip: Results from the national PPF study. Injury. 2023;54(12):111152. doi:10.1016/j.injury.2023.111152

[15] Nasser AAHH, Sidhu M, Prakash R, Mahmood A. The characteristics and predictors of mortality in periprosthetic fractures around the knee: results from the national PPF study. The Bone & Joint Journal. 2024;106-B(2):158-165. doi:10.1302/0301-620X.106B2.BJJ-2023-0700.R1

[16] Sampson WT, Freeman IA, Shimizu MR, Kwon OJ, Xiao P, Kwon YM. Utility of Machine Learning in Predicting Catastrophic Cardiac Complications Following Hip and Knee Periprosthetic Fracture Surgery Using Preoperative Parameters. The Journal of Arthroplasty. 2026;0(0). doi:10.1016/j.arth.2026.04.007

[17] Bemenderfer TB, Rozario NL, Moore CG, Karunakar MA. Morbidity and Mortality in Elective Total Knee Arthroplasty Following Surgical Care Improvement Project Guidelines. The Journal of Arthroplasty. 2016;31(9, Supplement):202-206. doi:10.1016/j.arth.2016.02.072

[18] Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. Anesthesiology. 2002;96(5):1140-1146. doi:10.1097/00000542-200205000-00017

[19] Gandhi R, Petruccelli D, Devereaux PJ, Adili A, Hubmann M, Beer J de. Incidence and Timing of Myocardial Infarction After Total Joint Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2006;21(6):874-877. doi:10.1016/j.arth.2005.10.007

[20] Taheriazam A, Saeidinia A, Keihanian F. Total hip arthroplasty and cardiovascular complications: a review. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:685-690. doi:10.2147/TCRM.S155918

[21] Belmont PJ, Goodman GP, Hamilton W, Waterman BR, Bader JO, Schoenfeld AJ. Morbidity and mortality in the thirty-day period following total hip arthroplasty: risk factors and incidence. J Arthroplasty. 2014;29(10):2025-2030. doi:10.1016/j.arth.2014.05.015

[22] Fallon KM, Fuller JG, Morley-Forster P. Fat embolization and fatal cardiac arrest during hip arthroplasty with methylmethacrylate. Can J Anesth. 2001;48(7):626-629. doi:10.1007/BF03016194

[23] Patterson BM, Healey JH, Cornell CN, Sharrock NE. Cardiac arrest during hip arthroplasty with a cemented long-stem component. A report of seven cases. J Bone Joint Surg Am. 1991;73(2):271-277.

[24] Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2008;90(12):2764-2780.

[25] Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2015;135(6):759-772. doi:10.1007/s00402-015-2208-8

[26] Bini SA. Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care? The Journal of Arthroplasty. 2018;33(8):2358-2361. doi:10.1016/j.arth.2018.02.067

[27] Haeberle HS, Helm JM, Navarro SM, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Lower Extremity Arthroplasty: A Review. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(10):2201-2203. doi:10.1016/j.arth.2019.05.055

[28] Pean CA, Buddhiraju A, Shimizu MR, Chen TLW, Esposito JG, Kwon YM. Prediction of 30-Day Mortality Following Revision Total Hip and Knee Arthroplasty: Machine Learning Algorithms Outperform CARDE-B, 5-Item, and 6-Item Modified Frailty Index Risk Scores. The Journal of Arthroplasty. 2024;39(11):2824-2830. doi:10.1016/j.arth.2024.05.056

[29] Klemt C, Harvey MJ, Robinson MG, Esposito JG, Yeo I, Kwon YM. Machine learning algorithms predict extended postoperative opioid use in primary total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2022;30(8):2573-2581. doi:10.1007/s00167-021-06812-4

[30] Chen TLW, Buddhiraju A, Costales TG, Subih MA, Seo HH, Kwon YM. Machine Learning Models Based on a National-Scale Cohort Identify Patients at High Risk for Prolonged Lengths of Stay Following Primary Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2023;38(10):1967-1972. doi:10.1016/j.arth.2023.06.009

[31] Klemt C, Cohen-Levy WB, Robinson MG, et al. Can machine learning models predict failure of revision total hip arthroplasty? Arch Orthop Trauma Surg. 2023;143(6):2805-2812. doi:10.1007/s00402-022-04453-x

[32] Abram SGF, Sabah SA, Alvand A, Price AJ. Differences in mortality and complication rates following revision knee arthroplasty performed for urgent versus elective indications. The Bone & Joint Journal. 2021;103-B(10):1578-1585. doi:10.1302/0301-620X.103B10.BJJ-2020-2590.R1

[33] Chowdary AR, Wukich DK, Sambandam S. Complications of periprosthetic fracture revision vs aseptic revision of total knee arthroplasty. Journal of Orthopaedics. 2024;53:20-26. doi:10.1016/j.jor.2024.02.033

[34] Groot OQ, Ogink PT, Lans A, et al. Machine learning prediction models in orthopedic surgery: A systematic review in transparent reporting. Journal of Orthopaedic Research. 2022;40(2):475-483. doi:10.1002/jor.25036

[35] Onishchenko D, Rubin DS, van Horne JR, Ward RP, Chattopadhyay I. Cardiac Comorbidity Risk Score: Zero-Burden Machine Learning to Improve Prediction of Postoperative Major Adverse Cardiac Events in Hip and Knee Arthroplasty. Journal of the American Heart Association. 2022;11(15):e023745. doi:10.1161/JAHA.121.023745

[36] Oeding JF, Lu Y, Pareek A, et al. Understanding risk for early dislocation resulting in reoperation within 90 days of reverse total shoulder arthroplasty: extreme rare event detection through cost-sensitive machine learning. Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2023;32(9):e437-e450. doi:10.1016/j.jse.2023.03.001

[37] Klemt C, Yeo I, Cohen-Levy WB, Melnic CM, Habibi Y, Kwon YM. Artificial Neural Networks Can Predict Early Failure of Cementless Total Hip Arthroplasty in Patients With Osteoporosis. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2022;30(10):467. doi:10.5435/JAAOS-D-21-00775

[38] Klemt C, Laurencin S, Alpaugh K, et al. The Utility of Machine Learning Algorithms for the Prediction of Early Revision Surgery After Primary Total Hip Arthroplasty. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2022;30(11):513. doi:10.5435/JAAOS-D-21-01039

[39] Yeo I, Klemt C, Melnic CM, Pattavina MH, De Oliveira BMC, Kwon YM. Predicting surgical operative time in primary total knee arthroplasty utilizing machine learning models. Arch Orthop Trauma Surg. 2023;143(6):3299-3307. doi:10.1007/s00402-022-04588-x

[40] Klemt C, Tirumala V, Barghi A, Cohen-Levy WB, Robinson MG, Kwon YM. Artificial intelligence algorithms accurately predict prolonged length of stay following revision total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2022;30(8):2556-2564. doi:10.1007/s00167-022-06894-8

[41] Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. Diagn Progn Res. 2019;3(1):18. doi:10.1186/s41512-019-0064-7

[42] Ferro CAT. Comparing Probabilistic Forecasting Systems with the Brier Score. Weather and Forecasting. 2007;22(5):1076-1088. doi:10.1175/WAF1034.1

INTELIGENTNA BEZPRZEWODOWA SOCZEWKA KONTAKTOWA TERANOSTYCZNA DO MONITOROWANIA I REGULACJI CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO

Justyna Zientek[1], Piotr Ziobro[1], Patryk Mroczka[1], Gabriela Najdek[1], Klaudia Zinkowska[1], Julia Molenda[1]

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

Abstrakt: Inteligentne, bezprzewodowe soczewki kontaktowe o charakterze teranostycznym stanowią obiecującą platformę badawczą dla ciągłego monitorowania ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure) oraz kontrolowanego dostarczania leków przeciwjaskrowych. Opisywane rozwiązania integrują czujniki oparte na rezonansowych obwodach LCR (ang. inductor–capacitor–resistor, układach składających się z cewki, kondensatora i rezystora) z systemami bezprzewodowego przesyłu energii (WPT, ang. wireless power transfer), co w wybranych prototypach umożliwia aktywację procesów jonoforezy i realizację terapii w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego.Należy jednak podkreślić, że rozwiązania te pozostają przede wszystkim na etapie badań przedklinicznych, a ich zastosowanie kliniczne wymaga dalszej walidacji. Zaproponowane konstrukcje, w tym dwuwarstwowe układy WTCL (ang. wireless teranostic contact lens, bezprzewodowa soczewka kontaktowa o charakterze teranostycznym), charakteryzują się wysoką czułością pomiarową, zaawansowaną miniaturyzacją oraz zachowaniem przezierności optycznej, co jest kluczowe dla komfortu użytkownika. Jednocześnie ich rozwój wiąże się z istotnymi wyzwaniami bioinżynieryjnymi, takimi jak zapewnienie długoterminowej biokompatybilności, stabilności sygnału pomiarowego oraz ograniczenie wpływu biofoulingu (osadzania się makrocząsteczek biologicznych) na funkcjonalność systemu. Dodatkowo konieczna jest optymalizacja integracji komponentów elektronicznych oraz eliminacja interferencji między modułami diagnostycznymi i terapeutycznymi. Postęp w zakresie nanotechnologii, elastycznej

elektroniki oraz metod sztucznej inteligencji stwarza perspektywy rozwoju autonomicznych systemów diagnostyczno-terapeutycznych w okulistyce, umożliwiających bardziej precyzyjne i spersonalizowane podejście do leczenia jaskry. Obecnie należy jednak traktować autonomiczne, zamknięte pętle diagnostyczno-terapeutyczne jako kierunek rozwoju technologii, a nie jako rozwiązanie o potwierdzonej skuteczności klinicznej. Celem niniejszej pracy jest analiza działania oraz potencjału klinicznego inteligentnej soczewki kontaktowej typu WTCL, ze szczególnym uwzględnieniem integracji funkcji diagnostycznych i terapeutycznych oraz identyfikacji kluczowych wyzwań technologicznych ograniczających jej wdrożenie kliniczne.

Słowa kluczowe: ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra, soczewka kontaktowa teranostyczna

Abstract: Intelligent, wireless theranostic contact lenses represent a promising research platform for the continuous monitoring of intraocular pressure (IOP) and the controlled delivery of antiglaucoma drugs. The described solutions integrate sensors based on resonant LCR circuits (inductor–capacitor–resistor circuits, consisting of an inductor, capacitor, and resistor) with wireless power transfer (WPT) systems, which, in selected prototypes, enable the activation of iontophoresis processes and the implementation of closed-loop therapy. However, it should be emphasized that these solutions remain primarily at the preclinical research stage, and their clinical application requires further validation. The proposed designs, including double-layer WTCL (wireless theranostic contact lens) systems, are characterized by high measurement sensitivity, advanced miniaturization, and preservation of optical transparency, which is essential for user comfort. At the same time, their development involves significant bioengineering challenges, such as ensuring long-term biocompatibility, maintaining measurement signal stability, and minimizing the impact of biofouling (the deposition of biological macromolecules) on system functionality. In addition, optimization of the integration of electronic components and elimination of interference between diagnostic and therapeutic modules are necessary. Advances in nanotechnology, flexible electronics, and artificial intelligence methods offer prospects for the development of autonomous diagnostic and therapeutic systems in ophthalmology, enabling a more precise and personalized approach to glaucoma treatment. At present, however, autonomous closed-loop diagnostic and therapeutic systems should be regarded as a direction for technological development rather than as solutions with clinically established efficacy. The aim of this study is to analyze the operation and clinical potential of an intelligent WTCL-type contact lens, with particular emphasis on the integration of diagnostic and therapeutic functions and the identification of key technological challenges limiting its clinical implementation.

Keywords: intraocular pressure, glaucoma, theranostic contact lens

1. Wstęp

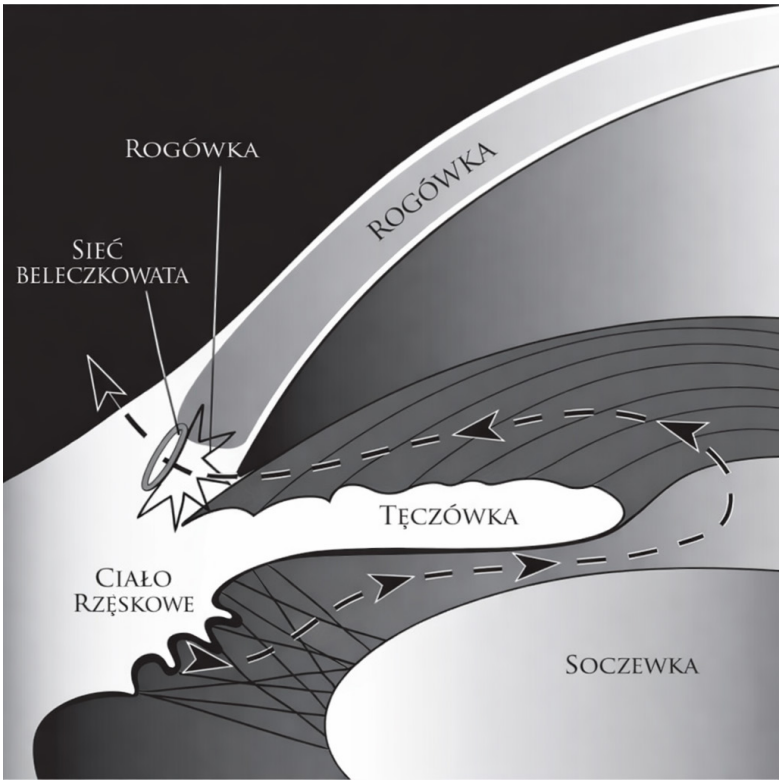
Jaskra jest przewlekłą neuropatią nerwu wzrokowego, która może prowadzić do nieodwracalnej utraty widzenia [1,3]. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka progresji choroby, jednak zależność między IOP a uszkodzeniem nerwu wzrokowego jest indywidualna. IOP zmienia się w zależności od aktywności, pozycji ciała i rytmu dobowego, dlatego ciągłe lub długotrwałe monitorowanie może dostarczać informacji niedostępnych podczas pojedynczych pomiarów gabinetowych [2,10]. Współczesne metody tonometryczne pozostają jednak podstawą oceny klinicznej, a inteligentne soczewki kontaktowe należy obecnie traktować jako rozwijającą się technologię uzupełniającą, a nie zastępującą standardową diagnostykę. Ich potencjalną zaletą jest możliwość rejestrowania zmian IOP poza gabinetem i wspierania bardziej spersonalizowanego monitorowania [5,10].

2. Anatomia funkcjonalna struktur odpowiedzialnych za dynamikę cieczy wodnistej

Złożona architektura struktur zaangażowanych w produkcję oraz eliminację cieczy wodnistej stanowi fundament fizjologicznej homeostazy ciśnienia wewnątrzgałkowego. Kluczową rolę w regulacji dynamiki płynu wewnątrzgałkowego odgrywa ciało rzęskowe oraz dwa główne systemy drenażu: konwencjonalna droga odpływu (siateczka beleczkowa i kanał Schlemma) oraz droga niekonwencjonalna (naczyniówkowo-twardówkowa).

Ciało rzęskowe (łac. corpus ciliare), zakotwiczone solidnie w ostrodze twardówki, przyjmuje w przekroju poprzecznym charakterystyczny kształt zbliżony do trójkąta, stanowiąc kluczowy element odpowiedzialny za homeostazę płynów wewnątrzgałkowych. Jego przednia, silnie pofałdowana część, określana jako pars plicata, obejmuje około 70 wyrostków rzęskowych, które pełnią funkcję głównego locus aktywnej produkcji cieczy wodnistej. Wyrostki te charakteryzują się wysoko wyspecjalizowaną ultrastrukturą, w której skład wchodzą liczne mitochondria oraz rozbudowana szorstka siateczka śródplazmatyczna, co bezpośrednio odzwierciedla ich intensywny metabolizm wydzielniczy. Integralność bariery krew-ciecz wodna zapewniona jest przez system połączeń międzykomórkowych typu tight junctions, zlokalizowanych w obrębie dwuwarstwowego nabłonka. Warstwa wewnętrzna, niebarwnikowa, skierowana jest ku komorze tylnej i odpowiada za aktywny transport jonów, natomiast warstwa zewnętrzna, barwnikowa, przylega do bogato unaczynionego zrębu. Obie

te warstwy stykają się ze sobą powierzchniami szczytowymi, co stanowi embriologiczną pozostałość po świetle pierwotnego pęcherzyka ocznego. Dalsza, gładka część ciała rzęskowego, znana jako pars plana, przechodzi w naczyniówkę na poziomie rąbka zębatego. Całość struktury jest bogato unerwiona autonomicznie i czuciowo, co umożliwia precyzyjną neuromodulację tempa sekrecji płynu w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne.



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono schemat konwencjonalnej drogi odpływu cieczy wodnistej. Ciecz wodnista, produkowana w ciele rzęskowym, przepływa z komory tylnej przez źrenicę do komory przedniej. Następnie odpływa przez siateczkę beleczkową do kanału Schlemma, skąd poprzez kanały zbiorcze trafia do żył nadtwardówkowych [4]

Równolegle do procesów produkcji, aparat filtracyjny zlokalizowany w rąbku rogówki odpowiada za drenaż cieczy wodnistej. Rąbek stanowi strefę przejścia między rogówką a twardówką i zawiera bruzdę twardówki, której tylną granicę wyznacza ostroga twardówki, będąca punktem podparcia dla siateczki beleczkowej (ang. trabecular meshwork, TM). Siateczka ta jest porowatą, wielowarstwową strukturą tkanki łącznej pokrytej śródbłonkiem, którą w ujęciu funkcjonalnym dzieli się na trzy

kluczowe segmenty. Najbardziej wewnętrzna siateczka naczyniówkowa posiada szerokie przestrzenie międzybeleczkowe, podczas gdy siateczka rogówkowo-twardówkowa stanowi główną masę aparatu filtracyjnego i zbudowana jest z gęstych blaszek kolagenowych oraz elastycznych. Najbardziej zewnętrzna część, określana jest jako siateczka przykanalikowa, przylega bezpośrednio do kanału Schlemma i odgrywa decydującą rolę w patogenezie jaskry, ponieważ to właśnie w tym obszarze generowany jest największy opór dla odpływającej cieczy wodnistej. Kanał Schlemma, morfologicznie zbliżony do naczynia żylnego, łączy się z systemem kanałów zbiorczych, umożliwiając ostateczne odprowadzenie cieczy do żył nadtwardówkowych i spojówkowych, co zamyka pełny cykl dynamiki płynu wewnątrzgałkowego (rycina 1.) [4].

3. Koncepcja inteligentej soczewki teranostatycznej

3.1. Rozwój technologii soczewek kontaktowych do monitorowania i regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego

Bezpośredni kontakt soczewki kontaktowej z powierzchnią gałki ocznej czyni ją unikalną platformą biomedyczną, predysponowaną do ciągłego, nieinwazyjnego monitorowania parametrów fizjologicznych. W ostatnich latach obserwuje się intensywny postęp w dziedzinie sensorów typu wearable integrowanych z soczewkami, których kluczowym zadaniem jest monitorowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego - głównego czynnika ryzyka rozwoju jaskry [5].

W literaturze opisano liczne zaawansowane rozwiązania technologiczne, obejmujące m.in. sensory oparte na obwodach rezonansowych, układach mikroprzepływowych, strukturach piezorezystancyjnych oraz kryształach fotonicznych [5-7,10]. Przykładowo, Maeng i wsp. opracowali soczewkę kolorymetryczną wykorzystującą fotoniczny czujnik kryształowy sprzężony z układem mikrohydraulicznym; jej działanie zweryfikowano w modelu sztucznego oka oraz ex vivo na oku świńskim [6]. Z kolei Kim i wsp. zaproponowali system wykorzystujący przezroczysty czujnik odkształcenia oparty na nanodrutach srebrnych [7]. Rozwiązania te pokazują różnorodność podejść do monitorowania IOP, ale różnią się stopniem dojrzałości, sposobem kalibracji i zakresem walidacji.

Równolegle do rozwoju funkcji diagnostycznych, soczewki kontaktowe są intensywnie badane jako nośniki leków okulistycznych. W tym kontekście wykorzystuje się głównie matryce hydrożelowe, systemy dyfuzji wielowarstwowej oraz nanonośniki umożliwiające kontrolowane uwalnianie substancji czynnych. Niemniej jednak, skuteczność terapeutyczna tych systemów pozostaje ograniczona przez

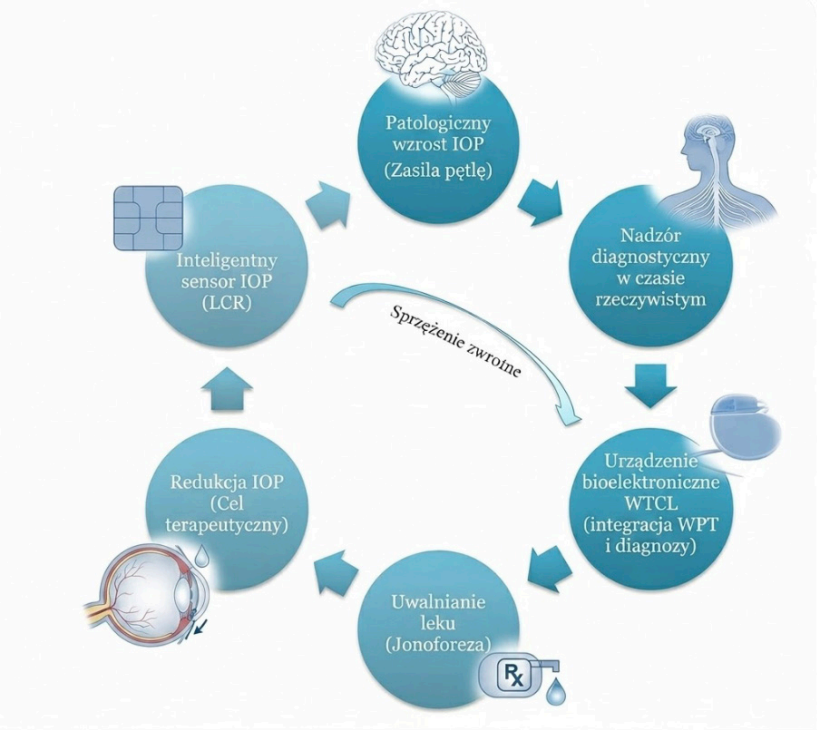
naturalne bariery biologiczne oka, takie jak dynamiczny klirens filmu łzowego oraz wysoka oporność nabłonka rogówki, co prowadzi do niskiej biodostępności leków w komorze przedniej oka [8].

Istotnym kierunkiem rozwoju jest integracja funkcji diagnostycznych i terapeutycznych w jednym urządzeniu. Prace nad WTCL pokazują, że możliwe jest połączenie bezprzewodowego monitorowania IOP z wyzwalanym elektrycznie dostarczaniem leku, jednak takie rozwiązania pozostają rzadkie i mają głównie charakter przedkliniczny [2,11]. Nie należy zatem utożsamiać obecnych prototypów z ugruntowaną klinicznie klasą autonomicznych systemów closed-loop.

Implementacja zintegrowanych rozwiązań w soczewkach kontaktowych wiąże się z ograniczoną powierzchnią roboczą, sferyczną geometrią, koniecznością zachowania elastyczności, przezierności i przepuszczalności tlenu oraz z wymaganiami dotyczącymi bezprzewodowego zasilania i komunikacji [5,10]. Dodatkowo trzeba zapewnić, aby moduł terapeutyczny nie zakłócał pomiaru diagnostycznego i aby parametry pracy urządzenia pozostawały stabilne w warunkach mrugania, ruchów gałki ocznej i zmiennego środowiska filmu łzowego.

3.2. Implanty typu closed-loop

Urządzenia bioelektroniczne można klasyfikować na podstawie ich mechanizmu działania i układu pętli. Systemy z otwartą pętlą działają poprzez stymulację toniczną opartą na z góry określonych parametrach, a nie na sprzężeniu zwrotnym wynikającym z konsekwencji stymulacji. Jednak zmiany w tkankach otaczających implanty i ruch pacjenta mogą je uczynić nieskutecznymi (rycina 2.). Natomiast w systemie z zamkniętą pętlą urządzenia pobierają dane wejściowe od pacjenta, które modyfikują ustawienia stymulacji. Taki system z zamkniętą pętlą wykorzystuje sygnały neuronowe organizmu jako biomarkery, wskazujące, kiedy, gdzie i jak podać stymulację, czyli działa jako system sprzężenia zwrotnego, dając stosunkowo lepsze rezultaty niż systemy z otwartą pętlą [11].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono mechanizm działania układów zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego, [11]

3.3. Zintegrowana soczewka kontaktowa teranostyczna (WTCL)

Współczesna inżynieria biomedyczna dąży do integracji funkcji diagnostycznych i terapeutycznych w ramach jednego urządzenia typu wearable. Przykładem takiego podejścia jest koncepcja zintegrowanej, bezprzewodowej soczewki kontaktowej o charakterze teranostycznym. W przypadku WTCL Yang i wsp. przedstawili prototyp przeznaczony do monitorowania IOP i wyzwalanego dostarczania leku; badania obejmowały przede wszystkim modele ex vivo i zwierzęce [2]. Niezależnie od tego rozwiązania, podobną koncepcję monitorowania i kontroli IOP zaprezentowali Kim i wsp. w innym prototypie badanym na modelach króliczych [11].

Kluczowym wyzwaniem konstrukcyjnym w przypadku WTCL jest zwarta architektura komponentów elektronicznych. Dzięki rozmieszczeniu modułów na obwodowej części zakrzywionej soczewki możliwe jest ograniczenie przesłaniania pola widzenia. Rozwiązanie opisane przez Yang i wsp. wykorzystuje dwuwarstwową konstrukcję, w której moduły sensoryczny i terapeutyczny są integrowane w ograniczonej

przestrzeni [2]. Należy jednak podkreślić, że zachowanie przezierności i prawidłowych właściwości mechanicznych w prototypie nie oznacza jeszcze potwierdzonego bezpieczeństwa długoterminowego u ludzi.

Sercem modułu pomiarowego jest wspornikowa konfiguracja obwodu rezonansowego LCR. Mechanizm detekcji opiera się na zmianie pojemności elektrycznej: płytki czujnika oddzielone ultramiękką warstwą powietrza reagują na deformację soczewki związaną ze zmianą geometrii obwodowej części rogówki. Zmiana odległości między płytkami prowadzi do przesunięcia częstotliwości rezonansowej, które może być odczytane bezprzewodowo [2]. Jest to jednak pomiar pośredni: sensor nie mierzy IOP bezpośrednio, lecz wnioskuje o jego wartości na podstawie odpowiedzi mechanicznej oka. Dlatego kluczowe znaczenie ma kalibracja względem wiarygodnego pomiaru referencyjnego oraz ocena wpływu właściwości rogówki, dopasowania soczewki i ruchu oka na wynik.

Terapeutyczny komponent soczewki opiera się na technologii bezprzewodowego przesyłu energii (ang. wireless power transfer, WPT) [2]. W prototypie Yang i wsp. energia ta służyła do aktywacji jonoforezy, która miała zwiększać transport leku przez rogówkę. Jonoforeza okulistyczna jest badaną metodą wspomagania dostarczania leków za pomocą niewielkiego prądu elektrycznego, ale jej skuteczność i bezpieczeństwo zależą m.in. od właściwości substancji, gęstości prądu, czasu ekspozycji i konstrukcji aplikatora [12,13].

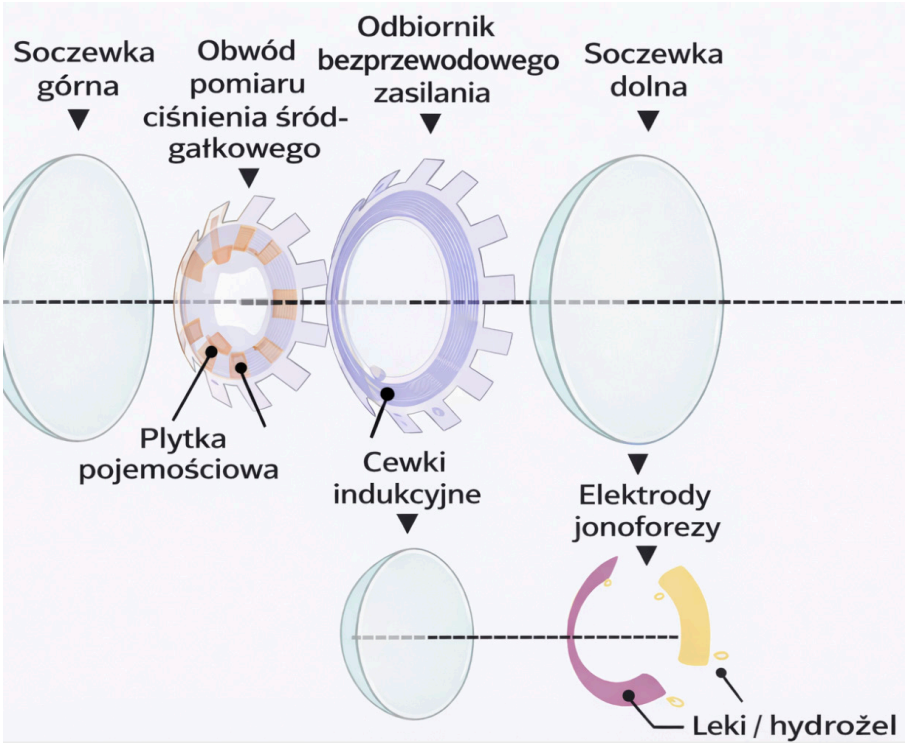
Istotnym aspektem inżynieryjnym w systemach dualnych jest ograniczenie interferencji między modułem diagnostycznym a terapeutycznym. W konstrukcji Yang i wsp. zastosowano rozdzielenie częstotliwości pracy — około 3,8 GHz dla toru pomiarowego oraz około 850 kHz dla WPT — co w badaniach laboratoryjnych ograniczało wzajemne sprzężenie [2]. Jest to rozwiązanie techniczne dla prototypu i nie powinno być interpretowane jako dowód pełnej niezawodności systemu w warunkach klinicznych.

3.4. Budowa soczewki WTCL

Soczewka WTCL wykonana jest w konstrukcji dwuwarstwowej, typowej dla soczewek kontaktowych, umożliwiającej integrację obwodu pomiarowego i modułu dostarczania leków na ograniczonej powierzchni. Miękka soczewka, przylegająca konformalnie do rogówki, może odkształcać się wraz ze zmianami ciśnienia wewnątrzgałkowego, przekazując deformacje do zintegrowanego czujnika.

Układ monitorowania IOP składa się z sześciu płytek pojemnościowych ułożonych w konfiguracji wspornikowej, umieszczonych nad warstwą ultramiękkiego

powietrza między górną a dolną warstwą soczewki. Górna soczewka zawiera płytki odniesienia oraz cewki indukcyjności, natomiast zwisające płytki czujnikowe stykają się z dolną warstwą (rycina 1). Z kolei moduł dostarczania leków oparto na układzie w kształcie kwiatu, który mechanicznie łączy elastyczny obwód z dolną soczewką, a elektrody jonoforetyczne pokryte hydrożelem umożliwiają bezpośredni kontakt z rogówką [2] (rycina 3.).



Rycina 3. Na rycinie przedstawionobudowę soczewki WTCL, [2]

3.5. Zasada działania i funkcjonalność

Fundamentem konstrukcyjnym modułu diagnostycznego jest wspornikowa konfiguracja elektrod pojemnościowych, tworząca kondensator o zmiennej pojemności. W połączeniu z elementem indukcyjnym układ tworzy rezonansowy obwód LCR do bezprzewodowego monitorowania zmian IOP. Fluktuacje IOP mogą powodować odkształcenie obwodowej części rogówki i soczewki, prowadząc do zmiany odległości między elektrodami, a następnie do przesunięcia częstotliwości

rezonansowej [2]. W badaniu Yang i wsp. zależność tę oceniano m.in. na oczach świńskich ex vivo, a uzyskane wyniki wymagały kalibracji względem pomiaru referencyjnego [2].

W prototypie Yang i wsp. przyjęto wartość IOP >21 mmHg jako warunek uruchomienia dostarczania leku [2]. Wartość ta powinna być jednak przedstawiana jako parametr zastosowany w konkretnym eksperymencie, a nie jako uniwersalny kliniczny próg interwencji. W praktyce docelowe IOP jest ustalane indywidualnie dla każdego oka z uwzględnieniem m.in. stopnia zaawansowania jaskry, wartości wyjściowego IOP, tempa progresji oraz innych czynników ryzyka [9]. Sama wartość 21 mmHg jest historycznym/statystycznym punktem odniesienia i nie stanowi uniwersalnego celu terapeutycznego [9].

Kluczowym aspektem konstrukcyjnym WTCL jest bezprzewodowa integracja obu modułów oraz ich rozdzielenie częstotliwościowe. W prototypie wykorzystano około 3,8 GHz dla sensora IOP oraz około 850 kHz dla systemu WPT [2]. Separacja ta ograniczała interferencję w warunkach eksperymentalnych. Określenie „autonomia" powinno być jednak stosowane ostrożnie: demonstracja automatycznie wyzwalanego dostarczania leku w modelu przedklinicznym nie jest równoznaczna z pełną autonomią kliniczną, która wymagałaby walidacji dokładności pomiaru, bezpieczeństwa dawkowania, niezawodności komunikacji i długoterminowej biokompatybilności.

Analogiczną procedurę zastosowano w module terapeutycznym. Na podłożu PI formowane są cewki odbiorcze WPT oraz miedziane elektrody jonoforetyczne, połączone elektrycznie poprzez system mikrowierteł. Całość układu zostaje osadzona w dolnej warstwie PDMS. Warstwa kontaktowa, przylegająca do powierzchni oka, zostaje pokryta biokompatybilnym hydrożelem nasyconym substancją leczniczą [7,14].

3.6. Wyzwania ograniczenia i perspektywy rozwoju inteligentnych soczewek teranostycznych

Rozwój inteligentnych, bezprzewodowych soczewek kontaktowych o charakterze teranostycznym stanowi obiecujący kierunek badań, ale obecny poziom dowodów nie uzasadnia jeszcze traktowania WTCL jako technologii klinicznie dojrzałej. Dostępne prototypy demonstrują możliwość integracji monitorowania IOP i dostarczania leków, jednak ich walidacja obejmuje głównie modele laboratoryjne, ex vivo i zwierzęce [2,11]. Przejście do zastosowań klinicznych będzie wymagało badań

na ludziach, standaryzacji kalibracji i oceny dokładności pomiaru w szerokim zakresie warunków fizjologicznych.

Równolegle do aspektów biologicznych istotną barierę stanowią artefakty ruchowe, mruganie, zmiany dopasowania soczewki oraz interferencje elektromagnetyczne, które mogą wpływać na sygnał sensora. Wyniki uzyskiwane przez sensory kontaktowe są zależne od mechanicznej odpowiedzi rogówki, dlatego należy uwzględnić różnice anatomiczne, właściwości biomechaniczne rogówki oraz sposób osadzenia soczewki [2,10]. W badaniach prototypów konieczna jest kalibracja względem pomiaru referencyjnego, a jej stabilność w czasie powinna być zweryfikowana przed zastosowaniem klinicznym.

W obszarze zasilania urządzeń teranostycznych dąży się do ograniczenia lub wyeliminowania tradycyjnych baterii na rzecz bezprzewodowego przesyłu energii. Rozwiązanie takie może poprawiać komfort, ale jednocześnie wprowadza wymagania dotyczące odległości, ustawienia nadajnika i odbiornika, stabilności transferu energii oraz bezpieczeństwa ekspozycji. Trwałość operacyjna systemu może być również ograniczana przez biofouling, czyli osadzanie składników filmu łzowego na powierzchni soczewki, a także przez degradację materiałów i zmiany właściwości hydrożelu [5,8,15].

Przyszłość inteligentnych soczewek teranostycznych jest związana z integracją z cyfrowymi platformami medycznymi i analizą trendów IOP. Algorytmy uczenia maszynowego mogą w przyszłości wspierać wykrywanie wzorców i personalizację decyzji terapeutycznych, jednak obecnie nie należy zakładać, że sama analiza danych umożliwi bezpieczne automatyczne dawkowanie leków. Wymagane są walidacja kliniczna, określenie odpowiednich reguł decyzyjnych, kontrola ryzyka nadmiernego lub niedostatecznego leczenia oraz zgodność z wymaganiami regulacyjnymi [5,16]

4. Podsumowanie

Warto również podkreślić, że wartość 21 mmHg wykorzystana w jednym z prototypów jako warunek uruchomienia terapii nie jest uniwersalnym klinicznym progiem leczenia. Docelowe IOP powinno być ustalane indywidualnie dla każdego oka, a przyszłe systemy closed-loop powinny opierać decyzję terapeutyczną na zwalidowanych, spersonalizowanych parametrach, a nie na pojedynczym stałym progu [9]. Z tego względu WTCL należy obecnie postrzegać jako obiecującą platformę badawczą, której potencjalna wartość kliniczna wymaga dalszych badań przedklinicznych i klinicznych.

W niniejszej pracy przedstawiono przegląd zasad działania inteligentnych, bezprzewodowych soczewek kontaktowych o charakterze teranostycznym, ze szczególnym uwzględnieniem rozwiązania WTCL opisanego przez Yang i wsp. [2]. Prototyp integruje rezonansowy sensor LCR do monitorowania zmian IOP z bezprzewodowym przesyłem energii i jonoforezą służącą do wyzwalanego dostarczania leku. Wyniki badań wskazują na wykonalność takiej integracji, jednak obecny stan technologii pozostaje przede wszystkim przedkliniczny. Szczególnie istotne są ograniczenia związane z pośrednim charakterem pomiaru IOP, koniecznością kalibracji, wpływem biomechaniki rogówki i ruchów oka oraz bezpieczeństwem długotrwałego stosowania.

Referencje

[1] Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. Indian Journal of Ophthalmology. 2022;70(6):1920-1930. doi:10.4103/ijo.ijo_2239_21

[2] Yang C, Wu Q, Liu J, et al. Intelligent wireless theranostic contact lens for electrical sensing and regulation of intraocular pressure. Nat Commun. 2022;13:2556. doi:10.1038/s41467-022-29860-x.

[3] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. Med Clin North Am. 2021;105(3):493-510. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.004.

[4] Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. Open Ophthalmol J. 2010;4:52-59. doi:10.2174/1874364101004010052.

[5] Fardoost A, Karimi K, Singh J, Patel H, et al. Enhancing glaucoma care with smart contact lenses: an overview of recent developments. Biomed Microdevices. 2025;27:18. doi:10.1007/s10544-025-00740-7.

[6] Maeng B, Chang H-K, Park J. Photonic crystal-based smart contact lens for continuous intraocular pressure monitoring. Lab Chip. 2020;20(10):1740-1750. doi:10.1039/C9LC01268K.

[7] Kim TY, Shin S, Choi H, et al. Smart contact lenses with a transparent silver nanowire strain sensor for continuous intraocular pressure monitoring. ACS Appl Bio Mater. 2021;4(5):4532-4541. doi:10.1021/acsabm.1c00267.

[8] Peral A, Martinez-Aguila A, Pastrana C, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, Carracedo G. Contact lenses as drug delivery system for glaucoma: a review. Appl Sci. 2020;10(15):5151. doi:10.3390/app10155151.

[9] European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options. Br J Ophthalmol. 2017;101(4):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003.

[10] Zhang J, Kim K, Kim HJ, et al. Smart soft contact lenses for continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma care. Nat Commun. 2022;13:5518. doi:10.1038/s41467-022-33254-4.

[11] Kim TY, Mok JW, Hong SH, et al. Wireless theranostic smart contact lens for monitoring and control of intraocular pressure in glaucoma. Nat Commun. 2022;13:6801. doi:10.1038/s41467-022-34597-8.

[12] Wei D, Pu N, Li S-Y, Wang Y-G, Tao Y. Application of iontophoresis in ophthalmic practice: an innovative strategy to deliver drugs into the eye. Drug Deliv. 2023;30(1):2165736. doi:10.1080/10717544.2023.2165736.

[13] Thakur A, et al. Basic principles and current status of transcorneal and transscleral iontophoresis. Expert Opin Drug Deliv. 2017;14(9):1099-1110. doi:10.1080/17425247.2017.1266334.

[14] Park J, Kim J, Kim SY, et al. Soft, smart contact lenses with integrations of wireless circuits, glucose sensors, and displays. Sci Adv. 2018;4(1):eaap9841. doi:10.1126/sciadv.aap9841.

[15] Sartini F, Menchini M, Posarelli C, Casini G, Figus M. In vivo efficacy of contact lens drug-delivery systems in glaucoma management: a systematic review. Appl Sci. 2021;11(2):724. doi:10.3390/app11020724.

[16] Carvalho IM, Marques CS, Oliveira RS, Coelho PB, Costa PC, Velho S. Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment—a review. J Control Release. 2015;202:76-82. doi:10.1016/j.jconrel.2015.01.023

EGZOSZKIELETY REHABILITACYJNE – PRZYSZŁOŚĆ TERAPII NEUROLOGICZNEJ

Maria Orzechowska, Antoni Kiszka, Aleksandra Hakało

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

Abstrakt: Współczesna neurologia i fizjoterapia stają przed wyzwaniem dużej liczby pacjentów z deficytami motorycznymi wynikającymi z, między innymi, udarów mózgu czy chorób neurodegeneracyjnych. Tradycyjne metody terapeutyczne są ograniczone wydolnością fizyczną terapeuty, ilością rehabilitantów czy trudnością w zapewnieniu wysokiej powtarzalności i precyzji ruchu. Egzoszkielety rehabilitacyjne, takie jak Lokomat, ReWalk czy Egzoszkielet Wilmington (WREX), ułatwiają proces neurorehabilitacji przez możliwości osiągnięcia dużej dokładności ruchu i wsparcie pacjenta bez zwiększania potrzeb na powiększenie personelu medycznego zajmującego się pacjentem. Do oceny postępu terapii może posłużyć na przykład badanie elektromiograficzne (EMG), sześciominutowy test marszowy, czy miara niezależności funkcjonalnej (FIM). Głównym celem pracy jest analiza roli wymienionych systemów robotycznych w nowoczesnej terapii neurologicznej z uwzględnieniem aktualnie stosowanych technologii. Pomimo wyzwań, robotyzacja stanowi jeden z obiecujących kierunków rozwoju neurorehabilitacji, oferując szansę na powrót do sprawności wielu pacjentom.

Słowa kluczowe: zaburzenia motoryki, udar, rehabilitacja, roboty

Abstract: Modern neurology and physiotherapy face the challenge of a large number of patients with motor deficits resulting from, among others, strokes and neurodegenerative diseases. Traditional therapeutic methods are limited by the therapist's physical capacity, the number of rehabilitators, or the difficulty in ensuring high repeatability and precision of movement. Rehabilitation exoskeletons such as the Lokomat, ReWalk, and Wilmington Exoskeleton (WREX) facilitate the neurorehabilitation process by enabling high movement accuracy and patient support without increasing the need to expand the medical staff caring for the patient. For

example, an electromyographic (EMG) test, a six-minute walk test, or a measure of functional independence (FIM) can be used to assess the progress of therapy. The main aim of the work is to analyze the role of the above-mentioned. The main aim of the work is to analyze the role of the above-mentioned robotic systems in modern neurological therapy, taking into account currently used technologies. Despite the challenges, robotization is one of the promising directions for the development of neurorehabilitation, offering the opportunity for many patients to recover.

Keywords: mobility disorders, stroke, rehabilitation, robots

1. Wprowadzenie

Rehabilitacja jako oddzielna gałąź medycyny powstała dopiero w połowie XX wieku. Niedługo potem nastąpił jej intensywny rozwój, zaczęły powstawać miejsca zajmujące się z założenia rehabilitacją pacjentów - jednym z pierwszych, jakie powstały, był polski ośrodek stworzony z udziałem Polaka Wiktora Degi, który jest określany pionierem tej dziedziny medycyny. Według jego słów: "Rehabilitacja ma wkraczać w leczenie podstawowe i być jego integralną częścią", dlatego starał się popularyzować pojęcie rehabilitacji w kraju. Po 1970 roku rehabilitacja została prawnie ustanowiona jako istotny element ogólnej terapii pacjentów [1]. Zarówno kiedyś, jak i obecnie pojęcie rehabilitacji oznacza formę terapii umożliwiającą przyspieszenie procesu regeneracji oraz redukcję następstw choroby - zarówno fizycznych i psychicznych [2, 3]. Niestety, głównymi ograniczeniami rehabilitacji jest ilość rehabilitantów oraz kwestia kosztów, a według szacunków WHO, około 2,4 miliarda osób na świecie doświadcza choroby, która może wymagać wdrożenia rehabilitacji. Wyzwaniem jest również brak zasobów, w tym technologii wspomagających, sprzętu i zbyt mała ilość badań i danych, między innymi do tworzenia algorytmów [3, 4]. Jeśli chodzi o zakres wykorzystania metod rehabilitacji, jest to między innymi poprawianie siły mięśniowej i sprawności osób z chorobą Parkinsona czy po udarze, ćwiczenia zwiększające ruchomość w zaburzeniach motorycznych takich jak spastyczność (szczególnie wśród dzieci) - niewątpliwą zaletą jest możliwość indywidualizacji terapii poprzez dostosowywania jej na bieżąco do pacjenta [4]. Fizjoterapia jest pojęciem bliskim rehabilitacji, ponieważ definiuje się ją jako działania mające na celu rozwijanie, utrzymywanie i maksymalizację potencjału ruchowego i zdolności funkcjonalnych przez cały okres życia - w obu dziedzinach głównym celem jest sprawność potencjalnego pacjenta. Jeśli chodzi o problemy współczesnej fizjoterapii - ilość specjalistów w krajach Europy o niskich i średnich dochodach jest

mocno ograniczona. Przez to około 50% osób nie otrzymuje niezbędnej pomocy. Ze względu na takie czynniki jak starzenie się społeczeństwa oraz stale zwiększająca się liczba osób z chorobami przewlekłymi (takimi jak cukrzyca czy otyłość), coraz częściej spotykamy się z problemami ograniczeń motoryki pacjentów, które nie są związane bezpośrednio z chorobami neurodegeneracyjnymi i udarami - w związku z tym potrzeba świadomości istnienia skutecznej rehabilitacji i systemowe rozwiązania ułatwiające pacjentom korzystanie z niej, wydaje się obecnie bardzo istotnym, wręcz kluczowym krokiem w kierunku poprawy zdrowia w populacji. Istnieje również potrzeba zwiększenia świadomości społeczeństwa, że możliwość skorzystania z rehabilitacji czy fizjoterapii nie jest ograniczona do osób z ciężkimi zaburzeniami motoryki, po rozległych zawałach czy cierpiących na inne choroby przewlekłe, ale również dla drobnych urazów czy umiarkowanego bólu [3, 4].

2. Zaburzenia motoryki i choroby neurodegradacyjne

Jednym z wielu problemów, z którymi zmagają się rehabilitanci jest rosnąca liczba pacjentów cierpiących na zaburzenia motoryki oraz następstwa chorób neurologicznych, w tym neurodegeneracyjnych. Jednym z głównych objawów fizycznych zaburzeń ruchowych na tle chorób neurologicznych są zaburzenia chodu. Występują one u ponad połowy osób powyżej 80. roku życia i są częstą przyczyną upadków, które szczególnie u starszych osób mogą skutkować złamaniami lub innymi poważnymi urazami [5]. Natomiast wiele uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do, między innymi, zespołu zniekształcającego niedowładu spastycznego. Sama spastyczność to nasilenie reakcji zależnych od prędkości na rozciąganie fazowe mierzone w spoczynku, dystonia spastyczna definiowana jest jako mimowolna i niepożądana aktywność mięśni w spoczynku, przy braku jakiegokolwiek rozciągania fazowego lub wysiłku dowolnego, ale wrażliwa na rozciąganie toniczne [6]. Z kolei w przypadku chorób neurologicznych, udar jest jednym z głównych problemów współczesnej neurorehabilitacji, ponieważ mimo, że około 85% pacjentów przeżywa udar, u dwóch trzecich utrzymują się trudności z funkcjonowaniem kończyn górnych, co czyni udar główną przyczyną niepełnosprawności [7]. Istotnym zagadnieniem z pogranicza tematu zaburzeń motoryki oraz chorób neurologicznych jest choroba Parkinsona. Jest to schorzenie mózgu, które powoduje problemy z poruszaniem się, zdrowiem psychicznym, bólem, a nawet snem. Choroba postępuje z czasem, jednak nie da się jej wyleczyć całkowicie - najskuteczniejsza terapia objawowa z użyciem lewodopy nie jest dostępna w wielu krajach o niskich i średnich dochodach.

Tutaj z pomocą przychodzi rehabilitacja, która może wpłynąć pozytywnie na jakość życia chorych i poprawić ich funkcjonowanie [8].

3. Tradycyjna rehabilitacja

Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia następujące metody rehabilitacji: trening mowy i języka, aby poprawić komunikację u osób po urazie mózgu, trening fizyczny mający na celu poprawę siły mięśni, ruchów dowolnych i równowagi u osób po udarze lub chorobie Parkinsona, przygotowanie osoby po amputacji do korzystania z protezy oraz wykonywanie, dopasowywanie i przerabianie protezy, przepisywanie leków zmniejszających spastyczność u dzieci z, między innymi, mózgowym porażeniem dziecięcym a także szkolenie osoby z wadą wzroku w zakresie korzystania z laski [4]. Rehabilitacja wymaga stałego i skoordynowanego wysiłku dużego zespołu, w skład którego powinien wchodzić zarówno personel medyczny, jak i rodzina pacjenta, co przekłada się na duże koszty [4, 9]. Kolejnym ograniczeniem tej dziedziny okazuje się być fakt istnienia czynników predykcyjnych szybkości powrotu do zdrowia - takie jak wiek czy płeć, a także konieczność wielodyscyplinarnego i holistycznego charakter rehabilitacji [10, 11].

4. Roboty rehabilitacyjne

Roboty rehabilitacyjne zostały stworzone w celu ułatwienia powrotu pełni funkcji motorycznych, mobilności, a także poprawie poziomu życia pacjenta [12]. Jednym z wielu rodzajów stosowanych obecnie robotów w rehabilitacji są egzoszkielety, które zapewniają wsparcie i mobilność osobom z niepełnosprawnościami fizycznymi. Spośród nich wyróżniamy egzoszkielety aktywne oraz pasywne, zależnie od występowania zewnętrznego źródła zasilania. Pasywne egzoszkielety wykorzystując elementy sprężyste lub elementy mechaniczne do wspierania i wspomagania ruchów użytkownika, a ich niewątpliwą zaletą jest mniejsza waga [13]. Pomimo wielu niewątpliwych zalet, przed robotyką w rehabilitacji stoją liczne wyzwania, takie jak konieczność szkolenia specjalistów rehabilitacji i pacjentów w zakresie korzystania z technologii, dostępność zasobów, komunikacja między członkami zespołu interdyscyplinarnego, a co wyjątkowo istotne - kwestia zarządzania oczekiwaniami pacjentów, dlatego ważne są realistyczne cele terapeutyczne. Jeśli chodzi o rehabilitację w pediatrii najważniejsza jest funkcjonalność, ze względu na specyfikę rozwoju psychomotorycznego dzieci, za czym urządzenie powinno nadążyć, co równie ważne - minimalizacja wagi robota, żeby nie utrudniał on poruszania się, a przez to nie zwiększał zużycia energii.

Kolejną kwestia jest bezpieczeństwo użytkowania - mechanizmy zabezpieczające wydają się niezbędną częścią robotów pediatrycznych [14, 15]. Z kolei korzyści z wykorzystanie egzoszkieletów w neurorehabilitacji to między innymi możliwość ilościowej oceny, mniejszy wysiłek terapeuty oraz co najważniejsze osiągnięcie powtarzalnych ruchów specyficznych dla danego zadania. Z tej racji zastosowanie robotów może być bardzo szerokie: zarówno w rehabilitacji dzieci, szczególnie z mózgowym porażeniem dziecięcym i udarami mózgu, jak i u dorosłych w przypadku zaburzeń chodu, urazów rdzenia kręgowego, udarów oraz urazów mózgu, czy nawet w chorobie Parkinsona [15, 16].

4.1. Lokomat

Lokomat (Hocoma AG, Volketswil, Switzerland) to egzoszkielet rehabilitacyjny, wyposażony w napędy liniowe w obrębie stawów biodrowych i kolanowych. Jego zadaniem jest wspomaganie lokomocji podczas chodu na bieżni poprzez prowadzenie kończyn dolnych pacjenta po zaprogramowanej wcześniej trajektorii ruchu [17]. Wykorzystywany jest w połączeniu z częściowym obciążeniem masy ciała [18].

Lokomat jest egzoszkieletem aktywnym, który umożliwia odtworzenie symetrycznego, obustronnego wzorca chodu, nawet przy ograniczonym udziale pacjenta. Poprzez kontrolę ruchów stawów, równomierne rozłożenie obciążenia oraz dostarczanie bodźców proprioceptywnych, umożliwia odwzorowanie fizjologicznego cyklu chodu. Sprzyja również aktywacji generatorów ruchu oraz indukcji neuroplastyczności na poziomie rdzenia kręgowego i struktur nadrdzeniowych, dzięki zapewnieniu regularnego, rytmicznego charakteru ruchu i aktywnego obciążenia kończyn [19].

W licznych badaniach dowiedziono skuteczności terapii za pomocą robotycznie wspomaganego treningu chodu. Zaobserwowano poprawę funkcji chodu u dorosłych pacjentów po udarze mózgu, urazach mózgu i rdzenia kręgowego, a także w innych schorzeniach neurologicznych, wśród których można wymienić chorobę Parkinsona czy stwardnienie rozsiane. Korzystne efekty osiągano w zakresie prędkości oraz dystansu chodu, a także zakresu ruchu, siły mięśniowej oraz ogólnej mobilności. Dodatkowo odnotowano pozytywny wpływ terapii na postawę ciała, wydolność sercowo-naczyniową, metabolizm mięśniowy, funkcję jelit oraz ogólną jakość życia pacjentów. U dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym zaobserwowano również poprawę wyników testów funkcjonalnych, pokonywanego dystansu, a także liczby kroków [18, 20, 2, 21].

W badaniu wykonanym przez Ilies et al. wykazano, że terapia przy użyciu Lokomatu cechuje się wysokim stopniem symetrii funkcjonalnej, a także spójności

biomechanicznej u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. W systemie stosowane jest uczenie maszynowe, które umożliwia zespołowi terapeutycznemu zbieranie oraz analizę informacji na temat terapii, co ułatwia jej dostosowywanie do potrzeb pacjentów [23]. Połączenie Lokomatu z przeskórną stymulacją rdzenia kręgowego również wiązało się z poprawą funkcji motorycznych i zdolności chodu u pacjentów z niekompletnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego [24].

W meta-analizie Baronchelli et al., obejmującej 13 badań i 445 pacjentów po udarze, wykazano korzyści ze stosowania systemu Lokomat w zakresie równowagi ocenianej za pomocą testów Time Up and Go oraz Rivermead Mobility Index. Z kolei wyniki uzyskane przy użyciu Berg Balance Scale były niejednoznaczne. Co istotne, większość włączonych do analizy prac wykazywała, że wyniki systemu Lokomat były zbliżone do efektów treningów z użyciem terapii konwencjonalnej [19]. Podobnie w badaniu pacjentów z hemiparezą nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą poddaną terapii robotycznej a grupą leczoną konwencjonalnie [25].

Atkinson et al. oceniali bezpieczeństwo, wykonalność oraz skuteczność zastosowania systemów robotycznych Lokomat oraz Armeo Spring u dzieci, młodzieży oraz młodych dorosłych w rehabilitacji w trakcie lub bezpośrednio po leczeniu onkologicznym. Wstępne wyniki wykazały poprawę w zakresie wydolności tlenowej (VO_2peak), parametrów chodu, siły mięśniowej, elastyczności tułowia oraz jakości życia i funkcjonowania pacjentów [26].

Ograniczeniem wykorzystania systemu Lokomat pozostaje brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących optymalnych parametrów treningu, takich jak czas trwania, intensywność, czy waga obciążenia [21]. Co więcej, analiza wzorców aktywacji mięśniowej wykazała, chód uzyskany podczas treningu z wykorzystaniem Lokomatu różni się od chodu na bieżni. Zaobserwowano zwiększoną aktywację mięśnia prostego uda oraz mięśnia obszernego przyśrodkowego, przy jednoczesnym obniżeniu aktywności mięśnia brzuchatego łydki i półścięgnistego, co wpływało na zmniejszenie podobieństwa chodu do fizjologicznego [27].

4.2. ReWalk

ReWalk (Argo Medical Technologies Ltd., Yokneam Ilit, Israel) to egzoszkielet robotyczny drugiej generacji umożliwiający chód w pozycji wyprostowanej, w którym sterowanie odbywa się poprzez ruchy własne użytkownika [28, 29]. W przeciwieństwie do systemów bieżniowych, ReWalk umożliwia użytkownikowi poruszanie się w rzeczywistym środowisku [29].

Egzoszkielet wyposażony jest w silniki zlokalizowane w obrębie stawów biodrowych i kolanowych. Takie rozwiązanie umożliwia pacjentom wykonanie podstawowych czynności dnia codziennego, takich jak wstawanie, siadanie, chodzenie po płaskim podłożu oraz pokonywanie schodów. Stabilizacja podczas chodu wymaga jednak wykorzystania kul łokciowych oraz wystarczającej siły kończyn górnych. Sterowanie urządzeniem odbywa się poprzez zmianę pochylenia tułowia - pochylenie do przodu inicjuje chód, natomiast odchylenie do tyłu powoduje jego zatrzymanie. System umożliwia również poruszanie się po schodach [29, 30].

Badania kliniczne wykazały, że ReWalk umożliwia osobom z paraplegią, szczególnie w przebiegu uszkodzenia rdzenia kręgowego (SCI), odzyskanie zdolności chodu, zwłaszcza w warunkach domowych i środowiskowych. Pacjenci, u których zdiagnozowano całkowite uszkodzenie rdzenia kręgowego na poziomie piersiowym byli w stanie, po odpowiednim treningu, bezpiecznie stać, przemieszczać się oraz pokonywać krótkie dystanse [29].

W badaniu Zeilig i wsp. oceniano bezpieczeństwo oraz tolerancję użytkowania systemu ReWalk u sześciu pacjentów z całkowitym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Analizowano m.in. ryzyko upadków, stan skóry, układu kostno-stawowego, parametry hemodynamiczne oraz odczucia bólu i zmęczenia. W trakcie badania nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, a terapia była dobrze tolerowana, nie stwierdzono również wzrostu dolegliwości bólowych, poza umiarkowanym zmęczeniem po treningu. Pacjenci byli w stanie przejść dystans 100 metrów już po około 13–14 sesjach treningowych, przy czym lepsze wyniki osiągały osoby z niższym poziomem [28].

Poprawa zdolności lokomocyjnych znajduje potwierdzenie w danych uzyskanych dzięki metaanalizie obejmującej różne systemy egzoszkieletów, w tym ReWalk. Badanie wykazało, że 76% pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego było w stanie poruszać się bez fizycznej pomocy po zakończeniu programu treningowego. Średni dystans w teście 6-minutowego marszu wynosił około 98 metrów, a intensywność wysiłku odpowiadała umiarkowanemu poziomowi aktywności fizycznej. Dodatkowo odnotowano poprawę w zakresie spastyczności oraz regularności wypróżnień. Nie stwierdzono poważnych zdarzeń niepożądanych, a ryzyko upadków i złamań było niskie i uległo dalszemu zmniejszeniu w nowszych generacjach urządzeń [31].

Trening z wykorzystaniem ReWalk może również wpływać na jakość życia pacjentów. W badaniu obejmującym 8-tygodniowy program treningowy (24 sesje) u pacjentów z przewlekłym, całkowitym uszkodzeniem rdzenia kręgowego wykazano istotną poprawę jakości życia, w szczególności w zakresie odczuwanego bólu, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego oraz ogólnej percepcji zdrowia.

Zaobserwowano również poprawę satysfakcji z kontroli funkcji pęcherza moczowego, choć nie odnotowano istotnych zmian w zakresie spastyczności czy zakresu ruchu [32].

Analizy retrospektywne wskazują, że zastosowanie ReWalk jest wykonalne i bezpieczne, choć nie wszyscy pacjenci są w stanie ukończyć pełny program treningowy [33]. W przeglądach systematycznych wykazano, że ReWalk może przyczyniać się do poprawy wtórnych parametrów zdrowotnych, takich jak ból czy jakość życia, jednak jego wpływ na bezpośrednie parametry lokomocji może być mniej wyraźny w porównaniu z bardziej zaawansowanymi systemami aktywnie sterowanymi [34].

W badaniu Awad et a., obejmującym 44 pacjentów po udarze mózgu, nie stwierdzono żadnych związanych z urządzeniem upadków czy też innych działań niepożądanych. U wszystkich pacjentów odnotowano poprawę średniej prędkości chodu, zarówno przy użyciu systemu ReWalk, jak i bez niego[35].

W badaniu Thurston et al. obejmującym pacjentów pediatrycznych z mózgowym porażeniem dziecięcym (11-16 lat) wykazano, że egzoszkielet może zwiększać zgięcie grzbietowe stawu skokowego w fazie przenoszenia, co prowadzi do redukcji opadania stopy po stronie bardziej zajętej, obserwowanego podczas chodu wyjściowego. Podczas gdy stosowane przez w terapii konwencjonalnej ortezy ograniczają zgięcie podeszwowe w fazie wybicia, zastosowanie exosuitu umożliwiało bardziej fizjologiczny przebieg tej fazy, zachowując prawidłowy wzorzec ruchu. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w zakresie kosztu energetycznego chodu ani aktywności mięśniowej. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał ReWalk jako narzędzia umożliwiającego natychmiastową poprawę parametrów kinematycznych chodu. Jednocześnie ograniczenia egzoszkieletu w zakresie szybkiej modyfikacji innych istotnych klinicznie wskaźników, takich jak aktywność mięśniowa czy efektywność energetyczna chodu, wciąż powinny być przedmiotem badań oraz polem do dalszego rozwoju [36].

4.3. Egzoszkielet robota Wilmington (WREX)

Jest to egzoszkielet pasywny, składający się z dwóch segmentów. Znajduje zastosowanie przy montażu na wózkach inwalidzkich lub kamizelce kuloodpornej. Wykorzystuje liniowe elementy sprężyste do równoważenia grawitacji [13]. Jego zastosowanie to również wrodzona sztywność stawów - jak podaje Babik I. et al podczas obserwacji 8-miesięcznego dziecka z artrogrypozą, u którego co dwa tygodnie przeprowadzano kontrolę przez okres pięciu miesięcy, zaobserwowano więcej czasu spędzanego na kontaktowaniu się z przedmiotami obiema rękami i patrzeniu na

przedmioty podczas noszenia P-WREX (*pediatric Wilmington Robotic Exoskeleton*) [37]. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród 55 pacjentów w kwestii funkcjonalności ortezy kończyny górnej WREX - 27 cierpiało na artrogrypozę, 9 na rdzeniowy zanik mięśni 8 na dystrofię mięśniową, 5 na MPD, a 6 na inne niepełnosprawności - wykazano, że WREX znacząco poprawia funkcjonowanie ramion użytkowników podczas wykonywania codziennych czynności [38]. W 2025 roku Carnevale A. et al przeprowadzili przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności i możliwości zastosowania egzoszkieletów w rehabilitacji kończyn górnych u pacjentów po udarze mózgu i z pooperacyjnymi powikłaniami neurologicznymi. Wybrano pięć badań, które obejmowało 70 pacjentów, oceniano między innymi Wilmington Robotic Exoskeleton (WREX). Zastosowanie tych egzoszkieletów spowodowały istotną poprawę motoryki pacjentów i redukcji spastyczności, a dodatkowo wykazano odpowiednią przyczepność i brak poważnych działań niepożądanych urządzeń [40].

5. Ocena postępu terapii

Monitorowanie stanu fizjologicznego pacjenta ma duże znaczenie w procesie rehabilitacji fizycznej, żeby ocenić efekty - można wykorzystać czujniki biologiczne, takie jak elektromiografia (EMG). Dwoma głównymi metodami wykorzystywanymi do interpretacji sygnału EMG są rozpoznawanie wzorców oraz rejestracja intensywności sygnału, przy czym pierwsze podejście wykazuje się wyższą dokładnością. Jednak w przypadku drobnych ruchów kończyn samo badanie EMG może okazać się niewystarczające - w takich przypadkach lepiej sprawdza się analiza wieloczujnikowa. Metoda ta sprawdza się między innymi w chorobie Parkinsona [41]. W celu ewaluacji rehabilitacji z udziałem terapeuty użytecznym narzędziem jest Międzynarodowa Klasyfikacja Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF), między innymi przy terapii fizykalnej po udarze [42]. Dla oceny postępu terapii z wykorzystaniem egzoszkieletów mogą służyć między innymi sześciominutowy test marszowy, wizualna skala analogowa, miara niezależności funkcjonalnej (FIM), kwestionariusz dotyczący niepełnosprawności ramienia, barku i dłoni (DASH) [14]. Skuteczność urządzeń w kwestii poprawy motoryki w obrębie kończyny górnej można wykorzystać za z użyciem modułu Performance of the Upper Limb-PUL, skali samooceny kwestionariusza Abilhanda), a także skali użyteczności [43].

6. Podsumowanie

Systemy robotyczne, takie jak egzoszkielety, mogą poprawić wyniki terapeutyczne pacjentów, na przykład poprzez gromadzenie danych na temat indywidualnych postępów. Szczególnie, że coraz więcej urządzeń staje się bardziej przystępna cenowo, przez co zostają włączane do tradycyjnych sesji rehabilitacyjnych. Integracja terapii rehabilitacyjnej z robotyką może wprowadzić wiele usprawnień w terapii fizykalnej. Egzoszkielety umożliwiają poprawę jakości rehabilitacji poprzez kontrolę, możliwość prowadzenia intensywnego, powtarzalnego treningu, co jest istotne dla neuroplastyczności i przywróceniu (częściowo lub całkowicie) lub poprawieniu motoryki pacjenta [13]. Przykładem korzyści z wprowadzenia elementów robotyki do terapii jest rehabilitacja kończyn dolnych - obserwujemy poprawę postawy, zwiększenie siły mięśniowej, redukcję spastyczności i bólu czy poprawę snu [16]. Istotnym zagadnieniem odnośnie przewagi terapii robotycznej nad konwencjonalną rehabilitacją jest kwestia wydolności terapeuty oraz koszty, a także możliwość dokładnej powtarzalności ruchów, a co najważniejsze - możliwości dokładniejszej oceny skuteczności terapii [4]. Warto również zaznaczyć istotne ograniczenia badań na temat rehabilitacji z wykorzystaniem egzoszkieletów, takie jak nieliczne próby badawcze, znaczne zróżnicowanie pacjentów pod względem klinicznym, a także brak ujednoliconych schematów treningowych i mierzonych efektów końcowych. Przede wszystkim brakuje jednak jednoznacznych standardów określających optymalny czas trwania oraz poziom intensywności takich ćwiczeń [44, 45, 46].

Referencje

[1] Lubecki M. Polski model rehabilitacji medycznej zaakceptowany i zalecany przez WHO. Hygeia Public Health. 2011;46(4):506-515.

[2] Grabowska A. Narodziny i rozwój rehabilitacji. Arch Hist Filoz Med. 2015;78:40-50.

[3] World Health Organization. Factsheet. Sustainable Development Goals: Health Targets. WHO; 2019.

[4] World Health Organization. Rehabilitation. Published May 24, 2023. Accessed April 15, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation

[5] Thayssen G, Püschel K. Einfluss neurologischer Erkrankungen auf Beweglichkeit und Fahreignung [Influence of neurological diseases on mobility and ability to drive]. Bundesgesundheitsblatt, 2024;67(8):890-895. doi:10.1007/s00103-024-03920-7

[6] lBaude M, Nielsen JB, Gracies JM. The neurophysiology of deforming spastic paresis: A revised taxonomy. Ann Phys Rehabil Med. 2019;62(6):426-430. doi:10.1016/j.rehab.2018.10.004

[7] Morrow C, Woodbury M, Simpson AN, Almallouhi E, Simpson KN. Differences in rehabilitation evaluation access for rural and socially disadvantaged stroke survivors. Top Stroke Rehabil. 2024;31(6):625-631. doi:10.1080/10749357.2024.2312638

[8] World Health Organization. Parkinson disease. Published June 13, 2022. Accessed April 15, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease

[9] 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. Stroke. 2016;47(6):e98-e169. doi:10.1161/STR.0000000000000098

[10] Joseph C, Rhoda A. Activity limitations and factors influencing functional outcome of patients with stroke following rehabilitation at a specialised facility in the Western Cape. Afr Health Sci. 2013;13(3):646-654. doi:10.4314/ahs.v13i3.18

[11] International Social Security Association. Rehabilitation: Challenges for ageing societies – need for a holistic approach. Accessed April 15, 2026. https://www.issa.int/analysis/rehabilitation-challenges-ageing-societies-need-holistic-approach

[12] Laut J, Porfiri M, Raghavan P. The present and future of robotic technology in rehabilitation. Curr Phys Med Rehabil Rep. 2016;4(4):312-319. doi:10.1007/s40141-016-0139-0

[13] Physiopedia contributors. Robotic devices used in rehabilitation. Physiopedia. Updated June 8, 2025. Accessed April 14, 2026. https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Robotic_Devices_used_in_Rehabilitation&oldid=369572

[14] Physiopedia contributors. Emerging technologies in rehabilitation for complex injuries and conditions. Physiopedia. Updated July 26, 2024. Accessed April 14, 2026. https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Emerging_Technologies_in_Rehabilitation_for_Complex_Injuries_and_Conditions&oldid=356625

[15] Physiopedia contributors. Paediatric robotic rehabilitation. Physiopedia. Updated August 30, 2023. Accessed April 14, 2026. https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Paediatric_Robotic_Rehabilitation&oldid=340713

[16] Physiopedia contributors. Robotic rehabilitation for the lower extremity. Physiopedia. Updated December 16, 2022. Accessed April 14, 2026. https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Robotic_Rehabilitation_for_the_Lower_Extremity&oldid=323416

[17] Wu L, Xu G, Wu Q. The effect of the Lokomat® robotic-orthosis system on lower extremity rehabilitation in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2023;14:1260652. doi:10.3389/fneur.2023.1260652

[18] Zhang L, Lin F, Sun L, Chen C. Comparison of efficacy of Lokomat and wearable exoskeleton-assisted gait training in people with spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis. Front Neurol. 2022;13:772660. doi:10.3389/fneur.2022.772660

[19] Baronchelli F, Zucchella C, Serrao M, Intiso D, Bartolo M. The effect of robotic assisted gait training with Lokomat® on balance control after stroke: systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2021;12:661815. doi:10.3389/fneur.2021.661815

[20] Błażkiewicz M, Hadamus A. Assessing the efficacy of Lokomat training in pediatric physiotherapy for cerebral palsy: a progress evaluation. J Clin Med. 2024;13(21):6417. doi:10.3390/jcm13216417

[21] Pawłowski M, Gąsior J, Mrozek P, Bonikowski M, Błaszczyk J, Dąbrowski M. Evaluation of training using Lokomat (Hocoma)® in physiotherapy process of children and adolescents with cerebral palsy – preliminary report. Neurologia Dziecięca. 2014;23(47):35-40. doi:10.5603/cnne.108554

[22] Alashram AR, Annino G, Padua E. Robot-assisted gait training in individuals with spinal cord injury: A systematic review for the clinical effectiveness of Lokomat. J Clin Neurosci. 2021;91:260-269. doi:10.1016/j.jocn.2021.07.019

[23] Ilies AB, Cheregi C, Thowayeb HH, et al. Lokomat-assisted robotic rehabilitation in spinal cord injury: A biomechanical and machine learning evaluation of functional symmetry and predictive factors. Bioengineering (Basel). 2025;12(7):752. doi:10.3390/bioengineering12070752

[24] Comino-Suárez N, Moreno JC, Megía-García Á, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation combined with robotic-assisted body weight-supported treadmill training enhances motor score and gait recovery in incomplete spinal cord injury: a double-blind randomized controlled clinical trial. J Neuroeng Rehabil. 2025;22(1):15. doi:10.1186/s12984-025-01545-8

[25] Potašová M, Mačej P, Moraučíková E, Baňárová PS, Kutiš P. Lokomat vs. conventional therapy-impact on gait symmetry in hemiparetic patients: preliminary clinical study. Healthcare (Basel). 2025;13(8):929. doi:10.3390/healthcare13080929

[26] Atkinson M, Tully A, Maher CA, et al. Safety, feasibility and efficacy of Lokomat® and Armeo®Spring training in deconditioned paediatric, adolescent and young adult cancer patients. Cancers (Basel). 2023;15(4):1250. doi:10.3390/cancers15041250

[27] Cherni Y, Hajizadeh M, Dal Maso F, Turpin NA. Effects of body weight support and guidance force settings on muscle synergy during Lokomat walking. Eur J Appl Physiol. 2021;121(11):2967-2980. doi:10.1007/s00421-021-04762-w

[28] Zeilig G, Weingarden H, Zwecker M, Dudkiewicz I, Bloch A, Esquenazi A. Safety and tolerance of the ReWalk™ exoskeleton suit for ambulation by people with complete spinal cord injury: a pilot study. J Spinal Cord Med. 2012;35(2):96-101. doi:10.1179/2045772312Y.0000000003

[29] Lee SH, Ko MJ, Lee YS, et al. State-of-the-art in robotic rehabilitation for spinal cord injury patients: a literature review. Korean J Neurotrauma. 2025;21(4):278-292. doi:10.13004/kjnt.2025.21.e34

[30] Peterson B, Daniel M, Subra Mani V, et al. Team IHMC at the 2020 Cybathlon: a user-centered approach towards personal mobility exoskeletons. J Neuroeng Rehabil. 2022;19(1):103. doi:10.1186/s12984-022-01074-8

[31] Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. Med Devices (Auckl). 2016;9:455-466. doi:10.2147/MDER.S103102

[32] van Nes IJW, van Dijsseldonk RB, van Herpen FHM, Rijken H, Geurts ACH, Keijsers NLW. Improvement of quality of life after 2-month exoskeleton training in patients with chronic spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2024;47(3):354-360. doi:10.1080/10790268.2022.2052502

[33] Asai N, Yokoyama O, Murata T. Feasibility and safety of training with an exoskeletal robotic device for Japanese individuals with spinal cord injuries: a retrospective study. J Phys Ther Sci. 2026;38(3):83-88. doi:10.1589/jpts.38.83

[34] Chiu KIA, Taylor C, Saha P, et al. Actively controlled exoskeletons show improved function and neuroplasticity compared to passive control: a systematic review. Global Spine J. 2025;15(8):3933-3952. doi:10.1177/21925682251343529

[35] Awad LN, Esquenazi A, Francisco GE, Nolan KJ, Jayaraman A. The ReWalk ReStore™ soft robotic exosuit: a multi-site clinical trial of the safety, reliability, and feasibility of exosuit-augmented post-stroke gait rehabilitation. J Neuroeng Rehabil. 2020;17(1):80. doi:10.1186/s12984-020-00702-5

[36] Thurston M, Piitulainen H, Vujaklija I, Avela J, Kulmala JP. Acute effects of ankle exosuit on biomechanics, muscle activity, and energy cost of walking in adolescents with unilateral cerebral palsy. Clin Biomech (Bristol). 2025;130:106665. doi:10.1016/j.clinbiomech.2025.106665

[37] Babik I, Kokkoni E, Cunha AB, Galloway JC, Rahman T, Lobo MA. Feasibility and effectiveness of a novel exoskeleton for an infant with arm movement impairments. Pediatr Phys Ther. 2016;28(3):338-346. doi:10.1097/PEP.0000000000000271

[38] Gunn M, Shank TM, Eppes M, Hossain J, Rahman T. User evaluation of a dynamic arm orthosis for people with neuromuscular disorders. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2016;24(12):1277-1283. doi:10.1109/TNSRE.2015.2492860

[39] Sanchez RJ, Liu JY, Rao S, et al. Automating arm movement training following severe stroke: functional exercises with quantitative feedback in a gravity-reduced environment. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2006;14(3):378-389. doi:10.1109/TNSRE.2006.881553

[40] Carnevale A, Nicodemi G, Pisani MG, et al. Portable exoskeletons for upper limb rehabilitation: A systematic review. J Exp Orthop. 2025;12(3):e70416. doi:10.1002/jeo2.70416

[41] Fang C, He B, Wang Y, Cao J, Gao S. EMG-centered multisensory based technologies for pattern recognition in rehabilitation: state of the art and challenges. Biosensors (Basel). 2020;10(8):85. doi:10.3390/bios10080085

[42] Schepers VP, Ketelaar M, van de Port IG, Visser-Meily JM, Lindeman E. Comparing contents of functional outcome measures in stroke rehabilitation using the International Classification of Functioning, Disability and Health. Disabil Rehabil. 2007;29(3):221-230. doi:10.1080/09638280600756257

[43] Longatelli V, Antonietti A, Biffi E, et al. User-centred assistive SystEm for arm Functions in neUromuscuLar subjects (USEFUL): a randomized controlled study. J Neuroeng Rehabil. 2021;18(1):4. doi:10.1186/s12984-020-00794-z

[44] Hebb ALO, Erjavec N, Morris DP, et al. Quality of life related to symptomatic outcomes in patients with vestibular schwannomas: A Canadian Centre perspective. Am J Otolaryngol. 2019;40(2):236-246. doi:10.1016/j.amjoto.2018.11.004

[45] Bloomstone JA, Haddad T. Optimal perioperative blood pressure management-the jury is still out. Ir J Med Sci. 2021;190(3):1251-1252. doi:10.1007/s11845-020-02436-8

[46] Chriki S, Ellies-Oury MP, Fournier D, Liu J, Hocquette JF. Analysis of Scientific and Press Articles Related to Cultured Meat for a Better Understanding of Its Perception. Front Psychol. 2020;11:1845. Published 2020 Aug 25. doi:10.3389/fpsyg.2020.01845

LECZENIE BIOLOGICZNE JAKO PRZYSZŁOŚĆ TERAPII MIASTENII GRAVIS

Rafał Wąsek, Adrianna Sobolewska, Alicja Suchocka, Martyna Szlenk

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

Abstrakt: Miastenia gravis *(ang. Myasthenia gravis-MG)* jest chorobą autoimmunologiczną układu nerwowego. Czynnikiem etiologicznym MG są autoprzeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetocholinowym *(ang. acetylcholine receptor–AChR),* bądź receptorom dla kinazy tyrozynowej mięśniowo specyficznej *(ang. muscle specific tyrosine kinase–MuSK)* w złączach nerwowo-mięśniowych. Aktualne terapie MG skupiają się na zmniejszeniu nasilenia objawów choroby. Główne kierunki terapii objawowej obejmują zwiększenie ilości acetylocholiny w złączu nerwowo-mięśniowym, immunosupresje oraz plazmaferezę. Aktualne terapie wiążą się z wieloma działaniami niepożądanymi. Wysoka częstość występowania powikłań skutkuje trudnością w dobraniu odpowiedniej dawki leków, aby osiągnąć efekt terapeutyczny. Ze względu na trudności w leczenia MG za pomocą aktualnych terapii, zaczęto poszukiwać nowych terapii MG. Komponenta autoimmunologiczna w MG dała możliwość na opracowanie leczenia biologicznego skierowanego na autoprzeciwciała. Nowymi punktami uchwytu dla terapii MG stały się receptory CD20, receptory CD19, receptor FcRn oraz białko dopełniacza C5. Do obecnie badanych nowych leków biologicznych zaliczane są efgartigimod, eculizumab, rytuksymab oraz inebilizumab, które wykazały się znaczącą skutecznością w poprawie przebiegu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z MG. Jednakże mała ilość badań na temat długotrwałego wpływu na przebieg kliniczny oraz bezpieczeństwa leczenia biologicznego MG uniemożliwia wprowadzenie tych terapii w ogólnej praktyce i wymaga prowadzenia dalszych badań.

Słowa kluczowe: Leczenie biologiczne, Miastenia gravis, neuroimmunologia

Abstract: Myasthenia gravis *(MG)* is an autoimmune disease of nervous system. Etiological factor in MG are autoantibodies targeting acetylcholine receptors *(AChR)* or muscle specific tyrosine kinase *(MuSK)* in neuromuscular junctions. Current therapies of MG are focused on reducing intensity of symptoms accompanying MG. The main therapeutic directions of symptomatic therapy include increasing amount of acetylcholine in neuromuscular junction, immunosuppression and plasmapheresis. Current therapies comes with many side effects. High frequency of adverse reactions results in difficulty in adjusting dose to achieve a therapeutic effect. Because of difficulty in treatment of MG, search for new therapeutic options has begun. Autoimmune component in MG gave possibility to develop biological treatment targeting autoantibodies. New therapeutic agents for MG treatment targets CD20 receptors, CD19 receptors, FcRn receptors and complement protein C5. New biological drug under investigation are efgartigimod, eculizumab, rituximab, inebilizumab, which presents significant improvement in clinical presentation and quality of life in patients with MG. However small number of research on long-term effect on clinical presentation and safety of biological treatment of MG prevents introduction of those therapies in general practice and require conducting more research.

Key words: Biological treatment, Myasthenia gravis, neuroimmunology

1. Wstęp

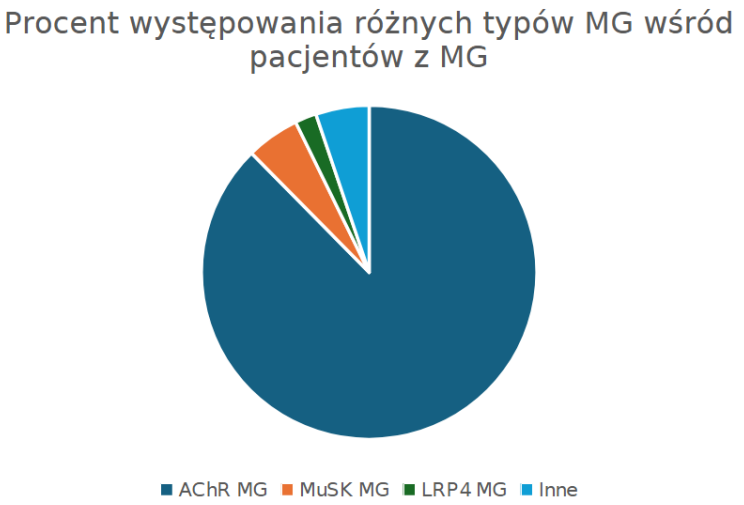
Choroby autoimmunologiczne stanowią jeden z największych problemów współczesnej medycyny. Patofizjologa chorób autoimmunologicznych opiera się na wytwarzaniu autoprzeciwciał skierowanych na białka występujące fizjologicznie w organizmie człowieka [1,2]. W konsekwencji autoprzeciwciała aktywują drogę dopełniacza z ukierunkowaniem na zdrowe komórki organizmu. W wyniku aktywacji drogi dopełniacza dochodzi do zapalenia, które w przypadku chorób autoimmunologicznych najczęściej ma charakter przewlekły [3,4]. Przewlekły stan zapalny koreluje z wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego, co skutkuje uszkodzeniem, bądź nawet śmiercią komórek objętych stanem zapalnym [5,6]. Choroby autoimmunologiczne mogą dotyczyć każdego układu w organizmie człowieka włącznie z układem nerwowym. Pomimo obecności bariery krew-mózg autoprzeciwciała, głównie klasy IgG, mogą przedostawać się do ośrodkowego układu nerwowego [7]. Aktywacja drogi dopełniacza przez autoprzeciwciała również zwiększa przepuszczalność bariery krew-mózg [8]. Do autoimmunologicznych chorób układu nerwowego zalicza się m.in.: stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, autoimmunologiczna encefalopatia, zespół Guillaina-Barre oraz neuropatie IgM [3]. Jednymi z bardziej charakterystycznych chorób autoimmunologicznych układu nerwowego są jednak choroby złącza nerwowo-mięśniowego, gdzie główną jednostką chorobą jest miastenia gravis [9].

2. Miastenia gravis

Miastenia gravis *(ang. Myasthenia gravis–MG)* jest chorobą autoimmunologiczną układu nerwowego. Czynnikiem etiologicznym MG są autoprzeciwciała skierowane przeciwko receptorom acetocholinowym *(ang. acetylcholine receptor–AChR),* bądź receptorom dla kinazy tyrozynowej mięśniowo specyficznej *(ang. muscle specific tyrosine kinase–MuSK)* w złączach nerwowo-mięśniowych [10,11,12]. Częstość występowania MG jest szacowana na od 15 do 179 przypadków na milion osób dla MG z przeciwciałami przeciw AChR. W przypadku MG z przeciwciałami przeciw MuSK częstość występowania wynosi od 1,9 do 2,9 przypadków na milion osób [13]. Istnieją przesłanki, że rzeczywista liczba pacjentów z MG może być większa od wcześniejszych szacunków. Wiąże się to ze wzrostem liczby specjalistów i dostępnością badań diagnostycznych w kierunku MG w ostatnich latach [13,14].

Ze względu na typ autoprzeciwciał obecny w przebiegu MG dzieli się tą jednostkę chorobową na poszczególne postacie. Dwiema głównymi postaciami MG są odpowiednio AChR oraz MuSK [12]. W literaturze również opisywana jest postać z autoprzeciwciałami przeciw białku receptor-podobnemu 4 z rodziny lipoprotein o niskiej gęstości *(ang. low-density lipoprotein receptor-related protein 4–LRP4)*. Znaczenie patofizjologiczne autoprzeciwciał LRP4 w przebiegu MG nie jest do końca poznane. Wykazano obecność autoprzeciwciał LRP4 również w innych jednostkach chorobowych takich jak w stwardnieniu zanikowym bocznym. Z tego względu wyodrębnienie postaci LRP4 MG pozostaje tematem budzącym wątpliwości [15,16,17].

Najczęściej występującą postacią MG jest postać AChR. Szacuje się, że 85% przypadków MG jest związanych występowaniem autoprzeciwciał AChR. Procentowy rozkład poszczególnych typów MG został przedstawiony na rycinie numer 1 [18]. Postać AChR można podzielić, ze względu na wiek pojawienia się pierwszych objawów na MG z wczesnym początkiem *(ang. Early Onset Myastenia gravis – EOMG)* oraz na MG z późnym początkiem *(ang. Late Onset Myastenia Gravis – LOMG).* EOMG odnosi się do pacjentów z początkiem choroby przed 50 rokiem życia, a LOMG do pacjentów z pierwszymi objawami po 50 roku życia [19]. Wykazano, że EOMG oraz LOMG różnią się sposobem aktywacji układu immunologicznego. EOMG jest związany z aktywacją ścieżki sygnałowej toll-podobnych receptorów poprzez receptory TNIP1 oraz TRAF3. Aktywacja limfocytów T poprzez receptory CD28 oraz CTLA4 była zaobserwowana w LOMG [12,20].



Rycina 1. Rycina przedstawia wykres kołowy prezentujący procent występowania różnych typów MG wśród pacjentów z MG [opracowanie własne], [18]

Dwiema szczególnymi postaciami MG są MG związane z grasiczakiem oraz potrójnie seronegatywny MG *(ang. Triple Seronegative Myastenia Gravis – SNMG)* [19]. MG współistniejącej z grasiczakiem jest zaliczane jako zespół paraneoplastyczny. Szacuje się, że od 10% do 20% pacjentów z MG ma współistniejącego grasiczaka. W przypadku pacjentów z grasiczakiem częstość występowania MG wynosi od 30% do 50% [21]. W większości przypadków MG związanego z grasiczakiem wykrywa się autoprzeciwciała AChR [22]. SNMG charakteryzuje się brakiem obecności autoprzeciwciał AChR, MuSK oraz LRP4. SNMG stanowi ok. 10% pacjentów cierpiących na MG. Rozpoznanie SNMG opiera się na obrazie klinicznym oraz badaniu histologicznym [23,24]. Spekuluje się nad rolą mało swoistych przeciwciał klasy IgG1 w patogenezie SNMG. Miałyby one zachowywać się podobnie jak autoprzeciwciała AChR oraz pobudzać klasyczną drogę dopełniacza poprzez wiązanie C1q [25].

2.1 Obraz kliniczny i rozpoznanie Miastenii Gravis

Na obraz kliniczny MG składają się objawy wynikające z osłabienia funkcji mięśni szkieletowych. Najczęstszym objawem jest zwiększona męczliwość mięśni, który równocześnie jest jednym z pierwszych objawów choroby [26]. Osłabienie mięśni w części proksymalnej kończyny dolnej stanowi pierwszy objaw choroby u 80% pacjentów [27]. Osłabienie może postępować w kierunku dystalnym.

Męczliwość mięśni w trakcie progresji choroby będzie również obejmować kończynę górną [26,27]. W późniejszym okresie choroby mogą wykształcić się zespół opuszkowy oraz objawy oczne. Do objawów ocznych w MG zaliczamy ptosis oraz diplopie. W MG najczęściej występującymi objawami z zespołu opuszkowego są dyzartria oraz dysfagia. Częstość wykształcenia objawów ocznych wynosi od 80% do 86%, a dla zespołu opuszkowego mieści się w zakresie od 76% do 80% [26,28]. W przebiegu MG pacjenci mogą również prezentować objawy wegetatywne. Zaburzenia układu autonomicznego dotyczą od 80% do 96% pacjentów, gdzie najczęściej manifestują się jako zaparcia oraz suchość w jamie ustnej [29]. Najcięższym powikłaniem MG jest osłabienie mięśni oddechowych, które może prowadzić do przełomu miastenicznego. Konsekwencją przełomu miastenicznego jest ostra niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej. Niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z MG. Szacuje się śmiertelność przełomu miastenicznego wynosi 28% [10,26,30]. Wystąpienie przełomu miastenicznego obserwuje się u około 20% pacjentów z zaawansowanym MG [10].

Rozpoznanie i postawienie diagnozy MG opiera się na obrazie klinicznym pacjenta, badaniu serologicznym na obecność autoprzeciwciał oraz badaniu elektromiograficznym [31]. W badaniu elektromiograficznym w MG wykorzystuje się elektromiografię pojedynczych włókien mięśniowych *(ang. single-fiber electromyography – SFEMG)* oraz powtarzalne pobudzenia nerwowe *(ang. repetitive nerve stimulation – RNS).* W przebiegu RNS o małej częstotliwości można zaobserwować u pacjentów z MG brak pobudzenia na płytce nerwowej *(ang. end-plate potential – EPP)*, co skutkuje brakiem skurczu mięśnia. W przypadku spadku amplitudy potencjału płytki nerwowej w ciągu badania o 10% lub większym mówi się o pozytywnym wyniku badania RNS. U zdrowych osób nie obserwuje się spadku amplitudy pobudzenia w trakcie badania RNS [31,32]. SFEMG jest bardziej czułym badaniem niż RNS w diagnostyce MG. W SFEMG sprawdza się pobudzenie dwóch różnych włókien mięśniowych zaopatrywanych przez ten sam nerw. Wykorzystuje się tutaj fakt, że pobudzenie czynnościowe porusza się dystalnie i u zdrowego człowieka powinno powodować skurcz mięśni w podobnym czasie. U pacjentów z MG w SFEMG będzie można zaobserwować różnice w czasie pobudzenia włókien mięśniowych o tym samym unerwieniu [31,33].

3. Aktualne terapie Miastenii Gravis

Aktualne terapie MG skupiają się na zmniejszeniu nasilenia objawów choroby. Główne kierunki terapii objawowej obejmują zwiększenie ilości acetylocholiny

w złączu nerwowo-mięśniowym, immunosupresje oraz plazmaferezę [34]. Modulacja poziomu acetylocholiny opiera się na stosowaniu inhibitorów aceylocholinoesterazy. Podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy zmniejszy tempo rozkładu acetylocholiny w złączu nerwowo-mięśniowym, co umożliwi osiągnięcie odpowiednio wysokiego stężenia acetylocholiny do pobudzenia płytki nerwowej u pacjenta z MG. Najczęściej stosowanym inhibitorem acetylocholinoesteraz w MG jest pirydostygmina oraz neostygmina [19,35]. W MG MuSK inhibitory acetolocholinoesterazy wykazują mniejszy efekt terapeutyczny oraz większą częstość występowania działań niepożądanych [36]. W większości przypadków inhibitory acetylocholinoesterazy są dobrze tolerowane i znacząco poprawiają jakość życia pacjentów we wczesnych stadiach MG. Jednak ich dawka musi być odpowiednio dobrana do każdego pacjenta. Źle dobrana dawka spowoduje występowanie działań niepożądanych związanych z pobudzeniem receptorów muskarynowych oraz nikotynowych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zwiększona potliwość, bradykardia, tachypnoe oraz fascykulacje [19,37]. Pomimo dobrej tolerancji inhibitorów acetolocholinoesterazy u większości pacjentów w czasie terapii obserwuje się działania niepożądane [38].

Brak poprawy klinicznej po zastosowaniu inhibitorach acetylocholinoesterazy wymaga równoległego włączenia leczenia immunosupresyjnego. Lekami immunosupresyjnymi używanymi w terapii MG są glikokortykosteroidy (głównie prednizolon i prednizon), takrolimus, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklosporyna A oraz cyklofosfamid. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych wiąże się ze znaczną ilością ciężkich działań niepożądanych. Z tego względu bardzo dużą rolę w ustalaniu dawki leków immunosupresyjnych odgrywa zachowanie równowagi między potencjalnym efektem terapeutycznym, a możliwością wystąpienia działań niepożądanych. W czasie terapii, po poprawie stanu klinicznego pacjenta, należy zmniejszać dawkę leków do jak najniższych dawek z zachowaniem efektu terapeutycznego [37,39,40]. Alternatywą dla leków immunosupresyjnych jest dożylne podawanie immunoglobulin *(ang. intravenous immunoglobulin–IVIG).* Mechanizm działania IVIG w MG nie jest do końca poznany, ale spekuluje się, że modulują one ekspresje receptora Fc na powierzchni makrofagów i zmniejszają produkcję przeciwciał. IVIG pomimo skuteczności w zmniejszeniu nasilenia objawów MG, wykazuje działania niepożądane z zakresu kardiotoksyczności oraz nefrotoksyczności. W czasie terapii IVIG odnotowano przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Również dane na temat skuteczności terapii IVIG są niewystarczające do wprowadzenia IVIG jako rutynową terapię MG [40,41,42]. Ostatnią opcją terapeutyczną jaka jest stosowana w leczeniu MG jest plazmafereza. Celem terapii

jest zmniejszenie liczby krążących autoprzeciwciał u pacjentów z MG [43,44]. Pozytywny efekt na obraz kliniczny w trakcie plazmaferezy może wynikać ze zmniejszenia ilości prozapalnych cytokin oraz autoprzeciwciał [45]. Do powikłań plazmaferezy zalicza się zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia krzepnięcia krwi, hipotonia, krwawienia oraz zakażenia w miejscach iniekcji [43].

Aktualne terapie MG wykazują skuteczność w zmniejszaniu nasilenia objawów u pacjentów z MG. Jednak każda terapia wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi. Wysoka częstość występowania powikłań skutkuje trudnością w dobraniu odpowiedniej dawki leków, aby osiągnąć efekt terapeutyczny. Ze względu na trudności w leczenia MG za pomocą aktualnych terapii, zaczęto poszukiwać nowych terapii MG [34,38,40].

4. Nowy kierunek terapii Miastenii Gravis

Autoimmunologiczny charakter MG mediowany przez limfocyty B oraz T w ostatnich latach zwrócił uwagę naukowców jako potencjalny kierunek prac nad nowymi terapiami MG. Szczególną uwagę zwrócił fakt, że autoprzeciwciała w MG są przeciwciałami o klasach IgG1, IgG2 oraz IgG3. Wykazują one działanie prozapalne poprzez aktywację drogę dopełniacza. Poprzez związanie białka C5 można zmniejszyć nasilenie stanu zapalnego w płytkach nerwowo-mięśniowych, co zmniejszy ich uszkodzenia w przebiegu MG. Innym punktem uchwytu terapii MG są inhibitory noworodkowego receptora Fc *(ang. neonatal Fc receptor–FcRn),* które u osób dorosłych odgrywają rolę w regulacji poziomu krążących receptorów klasy IgG. Wykazano, że inhibicja tego receptora zmniejsza ilość krążących przeciwciał klasy IgG, w tym również autoprzeciwciał. Ze względu na szeroki, niewykorzystany potencjał terapeutyczny w modulacji aktywności układu immunologicznego zaczęto pracę nad terapiami biologicznymi ukierunkowanymi na limfocyty B, limfocyty T, białko dopełniacza C5 oraz FcRn [46,47,48].

4.1 Inhibitory białka dopełniacza C5

Najlepiej przebadanym inhibitorem białka dopełniacza C5 jest eculizumab. Eculizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z białkiem dopełniacza C5. Dzięki związaniu białka dopełniacza C5 przez eculizumab, nie dochodzi do powstania białka dopełniacza C5a oraz C5b [49].

Skuteczność leczenia MG za pomocą eculizumabu została oceniona w badaniu 3 fazy klinicznej. Badanie miało charakter randomizowanego, podwójnie ślepego,

placebo–kontrolnego badania wieloośrodkowego. Pacjenci poddani badaniu chorowali na MG AChR. Grupa badana składała się z 125 pacjentów, gdzie 62 otrzymało eculizumab, a 63 pacjentów placebo. Eculizumab oraz placebo były podawane drogą dożylną przez 26 tygodni. Do końca badania grupa badana zmniejszyła się do 118 pacjentów. Najczęstszym powodem przerwania badania były działania niepożądane. Dwoma głównymi parametrami służącymi do porównania codzienna aktywność pacjenta z MG *(ang. Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living-MG-ADL)* oraz ocena pacjenta w Ilościowej Skali MG *(ang. Quantitive Myasthenia Gravis-QMG).* Wyniki dla zmian punktacji MG-ADL w porównaniu pacjentów leczonych eculizumabem a pacjentami, którzy otrzymali placebo nie wykazały istotności statystycznej. Wartość współczynnika p była równa 0,0698. Z kolei wyniki w ocenie pacjenta w skali QMG wykazały znaczącą poprawę pacjentów leczonych eculizumabem w porównaniu z placebo. Współczynnik p był równy 0,0129. Badacze w dalszych analizach z równoczesnym wykorzystaniem wyników dla QMG oraz MG-ADL wykazali, że eculizumab znacząco poprawia przebieg kliniczny MG w porównaniu do placebo [50].

Innym badaniem dającym pogląd na skuteczność eculizumabu zostało przeprowadzone przez Katyl Nakul z współautorami w 2021r. Było to badanie retrospektywne. Dane do badania były zbierane co 3 miesiące przez 12 miesięcy przed i po terapii eculizumabem. Liczebność grupy wynosiła 15 pacjentów z MG AChR. Wyniki terapii były oceniane przy pomocy oceny w skali MG-ADL, QMD oraz test odliczania na pojedynczym oddechu *(ang. Single-breath count test–SBCT).* SBCT miał na celu ocenę zdolności oddechowych pacjenta na podstawie funkcji mięśni oddechowych. Badacze zaobserwowali stopniową poprawę w ocenie MG-ADL w każdym punkcie badania u wszystkich pacjentów. W teście SBCT odnotowali poprawę w czasie trwania badania u każdego pacjenta. Również w ocenie w skali QMG badacze zaobserwowali, że ocena była stała przed leczeniem eculizumabem, a po terapii nastąpiła poprawa w QMG u każdego pacjenta [51].

Eculizumab wykazuje skuteczność w poprawie przebiegu klinicznego pacjentów cierpiących na MG. Terapia eculizumabem wykazuje działania niepożądane, które obejmują najczęściej infekcje górnych dróg oddechowych o umiarkowanie ciężkim przebiegu oraz bóle głowy [50,51]. Jednak mogą one obejmować dużą cześć pacjentów w czasie terapii [51]. Brak danych na temat częstości występowania działań niepożądanych oraz niepewne dane na temat stopnia poprawy klinicznej po terapii eculizumabem pozostają dalszym kierunkiem badań nad tą terapią [50,51].

4.2 Inhibitory FcRn

Do inhibitorów FcRn zaliczamy efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab oraz batoclimab [48]. Najbardziej obiecującym lekiem z tej grupy jest efgartigimod, który zachowuje wiązanie zależne od pH. Zachowanie tego wiązania zwiększa okres połowicznego półtrwania efgartigimodu. Sam efgartigimod jest humanizowanym fragment Fc przeciwciała klasy IgG1 z wysokim powinowactwem do FcRn [52].

Badanie 3 fazy klinicznej efgartigimodu miało na celu dostarczyć informacji na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności efgartigimodu w terapii MG. Było to badanie randomizowane, podwójnie ślepe, placebo-kontrolne oraz wieloośrodkowe. Czas trwania badania obejmował 26 tygodni, gdzie jeden cykl iniekcji efgartigimodu, bądź placebo składał się z 4 iniekcji raz w tygodniu. Grupa badana składała się z 167 pacjentów, gdzie 84 pacjentów było poddanych terapii efgartigimodu, a w grupie placebo znajdywało 83 pacjentów. 77% pacjentów miało przebieg MG z autoprzeciwciałami AChR. 6 pacjentów, stanowiąc 4% grupy badanej, chorowało na MG o typie MuSK. U pozostałych 19% pacjentów nie wykryto żadnych autoprzeciwciał. Analizy dokonano głównie z wykorzystaniem MG-ADL oraz QMG. Po pierwotnym punkcie końcowym badania, którym było zakończeniem podawania pierwszego cyklu, badacze odnotowali znaczącą poprawę zarówno w ocenie MG-ADL oraz QMG w grupie leczonej efgartigimodem w porównaniu do placebo. Wartości p wynosiły odpowiednio dla MG-ADL p=0,0001 oraz dla QMG p=0,0001. Znaczącą poprawę stanu klinicznego w ocenie MG-ADL zaobserwowano przez 48,7% czasu trwania badania w grupie leczonej efgartigmodem, gdzie w grupie placebo poprawę odnotowano przez 26,6% czasu badania. Wartość p wynosiła 0,0001. Również znacząco większa ilość pacjentów uzyskała znaczącą poprawę w ocenie w skali MG-ADL oraz QMG w grupie leczonej efgartigimodem w porównaniu do grupy placebo w 4 tygodniu badania. Istotność statystyczną podkreśla współczynnik p mniejszy niż 0,0001 [53].

Z efgartigimodem przeprowadzono również badanie kohortowe o charakterze retrospektywnym na Klinice Neurologii Uniwersytetu Stanford. Grupa badana składa się z 37 pacjentów z MG z autoprzeciwciałami AChR. Głównymi porównywanymi parametrami było MG-ADL oraz QMG. Poprawa w zakresie MG-ADL była znacząca u 72% pacjentów. Brak zmian odnotowano u 5 pacjentów, a u 4 pacjentów nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego w ocenie MG-ADL. Również w QMG odnotowano poprawę pacjentów, jednak analizy dokonano na danych jedynie od 6 pacjentów. Dodatkowym parametrem, który był poddany analizie był wpływ terapii efgartigimodem na poziom przeciwciał klasy IgG. Dane do

analizy stężenia przeciwciał IgG pochodziły od 10 pacjentów. Badacze zaobserwowali redukcję poziomu przeciwciał klasy IgG o 61% po pierwszym cyklu iniekcji efgartigimodem [54].

Wyniki terapii efgartigimodem są obiecujące i pokazują, że terapia efgartigimodem może być jedną z bezpiecznych i preferowanych terapii pacjentów z MG. Działania niepożądane terapii były o umiarkowanym nasileniu i obejmowały bóle głowy oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Brak danych na temat długofalowego wpływu na przebieg kliniczny oraz działań niepożądanych stanowią duże ograniczenia dla wprowadzenia terapii inhibitorami FcRn, w tym efgartigimodem [53,54].

4.3 Terapie skierowane na limfocyty B

Limfocyty B odgrywają znaczącą rolę w patofizjologii MG, głównie poprzez produkcję autoprzeciwciał. Wykazano, że zmniejszenie ilości autoprzeciwciał w przebiegu MG poprawia stan kliniczny pacjentów z MG. Głównym punktem uchwytu terapii ukierunkowanej na limfocyty B są receptory CD20 oraz CD19 na powierzchni limfocytów B. Leki ukierunkowanymi na CD20 są rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab. Na receptor CD19 ukierunkowany jest inebulizumab [46,55].

4.3.1 Rytuksymab

Rytuksymab jest jedynym lekiem z tej grupy, który jest stosowany w praktyce klinicznej w terapii off-label MG. Jego skuteczność była oceniona w metaanalizie przeprowadzonej przez Zhao Cong z współautorami. Analizie poddano 24 artykuły, z których badacze uzyskali grupę badaną o liczebności 417 pacjentów. Badacze dokonywali oceny skuteczność terapii rytuksymabem w oparciu o QMG oraz osiągnięcie przez pacjenta poziomu minimalnej manifestacji MG *(ang. minimal manifestation status–MMS).* W grupie badanej znajdowało się 242 pacjentów z MG AChR, 155 pacjentów z MG MuSK oraz 20 pacjentów bez autoprzeciwciał przeciw AChR lub MuSK. MMS osiągnięto u 64% pacjentów. W poszczególnych podtypach MG badacze zaobserwowali, że MMS osiągnięto na poziomie 51% w grupie MG AChR, w grupie MuSK 79% pacjentów uzyskało MMS w ocenie końcowej, a w grupie bez autoprzeciwciał AChR lub MuSK 40% osiągnęło MMS. Wyniki do analizy wpływu rytuksymabu na ocenę pacjenta w skali QMG pochodziły z 5 prac. Autorzy wykazali, że QMG ulega poprawie w trakcie terapii rytuksymabem. Ze względu na brak wystarczającej ilości danych badacze nie dokonali analizy wpływu rytuksymabu na ocenę w skali QMG w poszczególnych typach MG [56].

W ramach prób wprowadzenia rytuksymabu jako terapie MG przeprowadzono badania 2 fazy klinicznej. Było to badanie randomizowane, podwójnie ślepe, placebo-kontrolne, wieloośrodkowe. Grupa badana składała się z 52 pacjentów. Rytuksymab podano 25 pacjentom, a placebo otrzymało 27 pacjentów. Około połowa pacjentów była wykluczona w trakcie badania, a dokładniej 40% w grupie leczonej rytuksymabem, a 44% w grupie placebo. Powodem wykluczenia tych pacjentów przez badaczy był brak poprawy klinicznej, bądź brak redukcji dawki stosowanych glikokortykosteroidów. Z otrzymanych danych badacze wykazali, że rytuksymab poprawia ocenę pacjenta w skali QMG. Zmiany w skali MG-ADL nie wykazały istotności statystycznej [57].

Rytuksymab wydaje się mieć istotny wpływ na przebieg kliniczny pacjentów z MG, ale brakuje danych potwierdzających jego skuteczność w terapii MG. Aktualne dowody są zbyt rozbieżne, aby móc postawić jednoznaczną konkluzje. Wiele autorów wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań, aby dokładnie ocenić skuteczność rytuksymabu w terapii MG [46,47,48,56,57].

4.3.2 Inebilizumab

Ocenę skuteczności terapii inebilizumabem wykonano w badaniu 3 fazy badań klinicznych, gdzie wyniki opublikowano w 2025 roku. Było to badanie z randomizacją, podwójnie ślepe, placebo-kontrolne, wieloośrodkowe. Grupa badana obejmowała pacjentów z MG AChR oraz MuSK. Liczebność grupy wynosiła 238 pacjentów. W grupie placebo znajdowało się 119 pacjentów, a w grupie leczonej inebilizumabem znajdowało się 119 pacjentów. Główne parametry poddane analizę obejmowały MG-ADL oraz QMG. Naukowcy zaobserwowali znaczącą poprawę w ocenie pacjenta w skali MG-ADL w grupie pacjentów leczonych inebilizumabem w porównaniu do grupy placebo. Istotność statystyczną wskazuje współczynnik p mniejszy niż 0,001. Badacze również wykazali znaczną poprawę oceny pacjenta w skali QMG w grupie w trakcie terapii inebilizumabu w porównaniu do grupy placebo. Współczynnik p dla tego porównania był mniejszy niż 0,001. Najczęstsze działania niepożądane inebilizumabu obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz zakażenia dróg moczowych. Badacze zaobserwowali brak znaczącej korelacji między leczeniem inebilizumabem, a zwiększoną częstość działań niepożądanych o cięższym przebiegu [58].

Obiecujące wyniki inebilizumabu stanowią dowód na to, że terapie ukierunkowane na receptor CD19 limfocytów B mają potencjał być skutecznymi opcjami terapeutycznymi MG. Udowodnienie skuteczności inebilizumabu oraz częstości

i nasilenia działań niepożądanych wymaga prowadzenia dalszych badań nad tym lekiem [58].

5. Podsumowanie

MG jest ciężką chorobą autoimmunologiczną obejmującą złącza nerwowo-mięśniowe. Pacjenci cierpiący na MG doświadczają drastycznego spadku jakości życia. Również MG cechuje się bardzo wysoką śmiertelnością, ze względu na możliwość wystąpienia przełomu miastenicznego [10,26]. Współczesne terapie MG opierają się na leczeniu objawowym oraz jak najwcześniejszym zdiagnozowaniu choroby. Jednakże nadal brakuje skutecznych terapii wpływających na przebieg choroby dla pacjentów z MG. Dodatkowo różne typy MG wykazują różną odpowiedź na aktualne metody leczenia MG, co jest widoczne w przypadku różnic skuteczności terapii inhibitorami acetylocholinoesterazy u pacjentów z AChR MG oraz MuSK MG [34,36]. Terapia inhibitorami acetylocholinoesterazy czy glikogortykosteroidami pomimo swojej skuteczności w leczeniu objawów, wymaga ciągłego monitorowania stosowanej dawki, aby uniknąć działań niepożądanych i utrzymać efekt terapeutyczny [19,37,40]. Komponenta autoimmunologiczna w MG dała możliwość na opracowanie leczenia biologicznego skierowanego na autoprzeciwciała. Nowymi punktami uchwytu dla terapii MG stały się receptory CD20, receptory CD19, receptor FcRn oraz białko dopełniacza C5 [46,47,48]. Do obecnie badanych nowych leków biologicznych zaliczane są efgartigimod, eculizumab, rytuksymab oraz inebulizumab. Każdy z tych leków wykazał znaczącą poprawę przebiegu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z MG w skali QMG. Ograniczeniem tych terapii jest fakt małej ilości danych udowodniających ich skuteczność kliniczną. W literaturze są jedynie pojedyncze badania, głównie badania 3 fazy klinicznej, oceniające wykorzystanie tych leków biologicznych w leczeniu MG. Autorzy tych prac zwracają uwagę na brak możliwości oceny długotrwałych efektów terapii oraz długofalowej częstości i nasilenia działań niepożądanych w związku z względnie krótkim czasem trwania badania. Również brakuje danych na temat wpływu na przebieg kliniczny terapii łączonych obejmujących aktualne terapie oraz leczenie biologiczne. Jednakże wstępne dane otrzymane z tych badań ukazują obiecujące rezultaty terapii biologicznych jako nowej drogi terapeutycznej MG w przyszłości. Wskazuje na to znacząca poprawa stanu klinicznego pacjentów z MG oraz podobna skuteczność terapii niezależnie od typu MG. W porównaniu do aktualnych terapii, leczenie biologiczne na tym etapie badań, nie prezentuje wymogu ciągłego monitorowania dawki co może być znacznym ułatwieniem w prowadzeniu terapii pacjentów z MG. Również zakres

prezentowanych w badaniach działań niepożądanych oraz ich potencjalnego nasilenia jest mniejszy w porównaniu do znanych działań niepożądanych aktualnych terapii MG. To wszystko świadczy o dużym potencjale leczenia biologicznego jako przyszłej terapii MG, ale wymaga prowadzenia dalszych badań w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tych terapii [19,37,50-58].

Referencje

[1] Mu S, Wang W, Liu Q, Ke N, Li H et.al. Autoimmune disease: a view of epigenetics and therapeutic targeting. Front Immunol. 2024 Nov 13;15:1482728. doi: 10.3389/fimmu.2024.1482728. PMID: 39606248; PMCID: PMC11599216.

[2] Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. Kidney Int. 2020 May;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32229095.

[3] Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. Nat Rev Neurol. 2020 Nov;16(11):601-617. doi: 10.1038/s41582-020-0400-0. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33005040; PMCID: PMC7528717.

[4] Alexander JJ, Anderson AJ, Barnum SR, Stevens B, Tenner AJ. The complement cascade: Yin-Yang in neuroinflammation--neuro-protection and -degeneration. J Neurochem. 2008 Dec;107(5):1169-87. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05668.x. Epub 2008 Oct 24. PMID: 18786171; PMCID: PMC4038542.

[5] Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. Cell Mol Immunol. 2022 Oct;19(10):1079-1101. doi: 10.1038/s41423-022-00902-0. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36056148; PMCID: PMC9508259.

[6] Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. Signal Transduct Target Ther. 2025 Jun 11;10(1):190. doi: 10.1038/s41392-025-02253-4. PMID: 40500258; PMCID: PMC12159213.

[7] Jacob A, Alexander JJ. Complement and blood-brain barrier integrity. Mol Immunol. 2014 Oct;61(2):149-52. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.039. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25041699.

[8] Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System. Front Immunol. 2019 Mar 4;10:362. doi: 10.3389/fimmu.2019.00362. PMID: 30886620; PMCID: PMC6409326.

[9] Gerischer L, Doksani P, Hoffmann S, Meisel A. New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making. BioDrugs. 2025 Mar;39(2):185-213. doi: 10.1007/s40259-024-00701-1. Epub 2025 Jan 27. PMID: 39869260; PMCID: PMC11906560.

[10] Koneczny I, Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. Cells. 2019 Jul 2;8(7):671. doi: 10.3390/cells8070671. PMID: 31269763; PMCID: PMC6678492.

[11] Iorio, R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. Nat Rev Neurol 20, 84–98 (2024). https://doi.org/10.1038/s41582-023-00916-w

[12] Masi G, O'Connor KC. Novel pathophysiological insights in autoimmune myasthenia gravis. Curr Opin Neurol. 2022 Oct 1;35(5):586-596. doi: 10.1097/WCO.0000000000001088. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35942663; PMCID: PMC9458626.

[13] Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885; PMCID: PMC2905354.

[14] Cetin, H., Fülöp, G., Zach, H. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Austria: rising prevalence in an ageing society. Wien Klin Wochenschr 124, 763–768 (2012). https://doi.org/10.1007/s00508-012-0258-2

[15] Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J et.al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013 Dec;123(12):5190-202. doi: 10.1172/JCI66039. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24200689; PMCID: PMC3859418.

[16] Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):418-22. doi: 10.1002/ana.22312. PMID: 21387385.

[17] Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Zouvelou V et.al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. Ann Clin Transl Neurol. 2014 Feb;1(2):80-7. doi: 10.1002/acn3.26. Epub 2013 Dec 30. PMID: 25356387; PMCID: PMC4212481.

[18] Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:143-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24530233.

[19] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.

[20] Handunnetthi L, Knezevic B, Kasela S, Burnham KL, Milani L et.al.Genomic Insights into Myasthenia Gravis Identify Distinct Immunological Mechanisms in Early and Late Onset Disease. Ann Neurol. 2021 Sep;90(3):455-463. doi: 10.1002/ana.26169. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34279044; PMCID: PMC8581766.

[21] Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. Autoimmun Rev. 2013 Jul;12(9):875-84. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.007. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23535159.

[22] Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, Martínez E, Segovia S, Arribas-Velasco M et.al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. Eur J Neurol. 2021 Jun;28(6):2083-2091. doi: 10.1111/ene.14820. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33721382.

[23] Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, Tzartos J, Mantegazza R et.al. Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis--A new role for an old antigen. J Neuroimmunol. 2016 Mar 15;292:108-15. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.018. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26943968.

[24] Rodrigues PRDVP, Kay CSK, Ducci RD, Utiumi MAT, Fustes OJH, Werneck LC, Lorenzoni PJ, Scola RH. Triple-seronegative myasthenia gravis: clinical and epidemiological characteristics. Arq Neuropsiquiatr. 2024 Jan;82(1):1-7. doi: 10.1055/s-0044-1779052. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38316426; PMCID: PMC10843919.

[25] Leite, M. I., Jacob, S., Viegas, S., Cossins, J., Clover, L., Morgan, B. P., ... & Vincent, A. (2008). IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative'myasthenia gravis. Brain, 131(7), 1940-1952. https://doi.org/10.1093/brain/awn092

[26] Maarten J et al. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategiesTitulaer, The Lancet Neurology, Volume 10, Issue 12, 1098 – 1107 https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70245-9

[27] Titulaer, M. J., Wirtz, P. W., Kuks, J. B. M., Schelhaas, H. J., Van Der Kooi et.al. The Lambert–Eaton myasthenic syndrome 1988–2008: a clinical picture in 97 patients. Journal of neuroimmunology, 2008 201, 153-158. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.05.025

[28] de Meel, R. H., Tannemaat, M. R., & Verschuuren, J. J. (2019). Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis. Neuromuscular Disorders, 29(9), 664-670 doi: 10.1016/j.nmd.2019.07.006

[29] Pellkofer HL, Armbruster L, Linke R, Schumm F, Voltz R. Managing non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical characteristics in 25 German patients. J Neuroimmunol. 2009 Dec 10;217(1-2):90-4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.09.017. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19833394.

[30] Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Neurology. 2021 Apr 20;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.0000000000011795. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653902.

[31] Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):261-274. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.010. PMID: 29655449.

[32] Abraham, A., Alabdali, M., Alsulaiman, A., Breiner, A., Barnett, C., Katzberg, H.D., Lovblom, L.E. and Bril, V. (2017), Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle Nerve, 55: 166-170. https://doi.org/10.1002/mus.25214

[33] Bromberg, M. B., & Scott, D. M. (1994). Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. Muscle & NerveVolume 17 (7) 820-821 doi: 10.1002/mus.880170720

[34] Crisafulli S, Boccanegra B, Carollo M, Bottani E, Mantuano P, Trifirò G, De Luca A. Myasthenia Gravis Treatment: From Old Drugs to Innovative Therapies with a Glimpse into the Future. CNS Drugs. 2024 Jan;38(1):15-32. doi: 10.1007/s40263-023-01059-8. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38212553.

[35] Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134. doi: 10.1177/1756285617749134. Erratum in: Ther Adv Neurol Disord. 2018 Mar 21;11:1756286418765591. doi: 10.1177/1756286418765591. PMID: 29403543; PMCID: PMC5791553.

[36] Guptill, J. T., Sanders, D. B., & Evoli, A. (2011). Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle & nerve, 44(1), 36-40. https://doi.org/10.1002/mus.22006

[37] Skeie, G. O., Apostolski, S., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Harms, L., ... & Horge, H. W. (2010). Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European journal of neurology, 17(7), 893-902. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x

[38] Remijn-Nelissen, L., Verschuuren, J. J., & Tannemaat, M. R. (2022). The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study. Neuromuscular Disorders, 32(10), 790-799 doi: 10.1016/j.nmd.2022.09.002

[39] Hart, I. K., Sathasivam, S., & Sharshar, T. (2007). Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane database of systematic reviews, (4). doi: 10.1002/14651858.CD005224.pub2

[40] Randall AJ, Post DJ. A comprehensive review of the treatment options in myasthenia gravis. Dis Mon. 2025 Aug;71(8):101970. doi: 10.1016/j.disamonth.2025.101970. Epub 2025 Jun 20. PMID: 40544117.

[41] Alcantara, M., Sarpong, E., Barnett, C., Katzberg, H. and Bril, V. (2021), Chronic immunoglobulin maintenance therapy in myasthenia gravis. Eur J Neurol, 28: 639-646. https://doi.org/10.1111/ene.14547

[42] Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. Trends Immunol. 2008 Dec;29(12):608-15. doi: 10.1016/j.it.2008.08.004. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18926775.

[43] Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. Ther Apher. 2000 Aug;4(4):280-6. doi: 10.1046/j.1526-0968.2000.004004280.x. PMID: 10975474.

[44] Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. Neurology. 1978 Mar;28(3):266-72. doi: 10.1212/wnl.28.3.266. PMID: 564482.

[45] Yeh JH, Wang SH, Chien PJ, Shih CM, Chiu HC. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. Eur J Neurol. 2009 Dec;16(12):1318-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02729.x. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19614971.

[46] Gerischer L, Doksani P, Hoffmann S, Meisel A. New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making. BioDrugs. 2025 Mar;39(2):185-213. doi: 10.1007/s40259-024-00701-1. Epub 2025 Jan 27. PMID: 39869260; PMCID: PMC11906560.

[47] Uzawa A, Utsugisawa K. Biological therapies for myasthenia gravis. Expert Opin Biol Ther. 2023 Mar;23(3):253-260. doi: 10.1080/14712598.2023.2184257. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36852951.

[48] Cavalcante P, Mantegazza R, Antozzi C. Targeting autoimmune mechanisms by precision medicine in Myasthenia Gravis. Front Immunol. 2024 Jun 6;15:1404191. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404191. PMID: 38903526; PMCID: PMC11187261.

[49] Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. 2007 Nov;25(11):1256-64. doi: 10.1038/nbt1344. Erratum in: Nat Biotechnol. 2007 Dec;25(12):1488. PMID: 17989688.

[50] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ et.al. REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):976-986. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20. Erratum in: Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):954. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30377-0. PMID: 29066163.

[51] Katyal N, Narula N, Govindarajan R. Clinical Experience with Eculizumab in Treatment-Refractory Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis. J Neuromuscul Dis. 2021;8(2):287-294. doi: 10.3233/JND-200584. PMID: 33325394; PMCID: PMC8075396.

[52] Kuo TT, Baker K, Yoshida M, Qiao SW, Aveson VG, Lencer WI, Blumberg RS. Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics. J Clin Immunol. 2010 Nov;30(6):777-89. doi: 10.1007/s10875-010-9468-4. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20886282; PMCID: PMC2970823.

[53] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S et.al. ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: Lancet Neurol. 2021 Aug;20(8):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00216-7. PMID: 34146511.

[54] Katyal N, Halldorsdottir K, Govindarajan R, Shieh P, Muley S et.al. Safety and outcomes with efgartigimod use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. Muscle Nerve. 2023 Nov;68(5):762-766. doi: 10.1002/mus.27974. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37695277.

[55] Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve. 2017 Aug;56(2):185-196. doi: 10.1002/mus.25597. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28164324.

[56] Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, Zhang G. Effectiveness and Safety of Rituximab for Refractory Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. Front Neurol. 2021 Oct 13;12:736190. doi: 10.3389/fneur.2021.736190. PMID: 34721267; PMCID: PMC8548630.

[57] Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M et.al. NeuroNEXT NN103 BeatMG Study Team. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. Neurology. 2022 Jan 25;98(4):e376-e389. doi: 10.1212/WNL.0000000000013121. PMID: 34857535; PMCID: PMC8793103.

[58] Nowak RJ, Benatar M, Ciafaloni E, Howard JF Jr, Leite MI, Utsugisawa K, Vissing J, Rojavin M, Li Q, Tang F, Wu Y, Rampal N, Cheng S; MINT Investigators. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2025 Jun 19;392(23):2309-2320. doi: 10.1056/NEJMoa2501561. Epub 2025 Apr 8. PMID: 40202593.

NOWY WYMIAR LECZENIA BÓLU PRZEWLEKŁEGO: TANEZUMAB I BLOKADA NGF JAKO PRZYSZŁOŚĆ TERAPII CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

Maja Pawłowska, Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski

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

Abstrakt: Pomimo postępu medycyny choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) pozostaje jedną z głównych przyczyn bólu przewlekłego i niepełnosprawności osób dorosłych i populacji geriatrycznej. Jej patogeneza ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje postępującą degradację chrząstki stawowej, przebudowę kości podchrzęstnej oraz wtórny stan zapalny błony maziowej. Procesom tym towarzyszą przewlekły ból, ograniczenie funkcji stawu oraz obniżenie jakości życia. Dostępne metody leczenia, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz opioidy, mają działanie objawowe i wiążą się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych, co ogranicza ich długoterminowe zastosowanie. W ostatnich latach czynnik wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor*, NGF) uznano za kluczowy mediator procesów odpowiedzialnych za zwiększoną pobudliwość włókien nocyceptywnych oraz utrwalanie patologicznej transmisji bodźców bólowych w przebiegu OA. Blokada NGF stanowi nową strategię terapeutyczną ukierunkowaną na molekularne mechanizmy generowania i przewodzenia bólu, której przykładem jest tanezumab. To humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-NGF było przedmiotem licznych badań klinicznych fazy II i III. Dostępne dane wskazują na istotną redukcję natężenia bólu oraz poprawę funkcji stawów w porównaniu z placebo i wybranymi terapiami standardowymi, szczególnie u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim bólem opornym na leczenie konwencjonalne. Tanezumab wykazuje istotny potencjał terapeutyczny w leczeniu bólu przewlekłego o podłożu zwyrodnieniowym, jednak jego przyszłe zastosowanie kliniczne wymaga dalszych badań nad długoterminowym bezpieczeństwem, precyzyjną identyfikacją populacji pacjentów odnoszących największą korzyść terapeutyczną oraz oceną wpływu blokady NGF na progresję zmian strukturalnych w stawach.

Słowa kluczowe: anty-NGF, ból, osteoartroza, przeciwciało, tanezumab

Abstract: Despite advances in medicine, osteoarthritis (OA) remains one of the leading causes of chronic pain and disability among adults and the geriatric population. Its pathogenesis is multifactorial and involves progressive degradation of articular cartilage, remodeling of the subchondral bone, and secondary inflammation of the synovial membrane. These processes are accompanied by persistent pain, impaired joint function, and reduced quality of life. Currently available treatment options, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, provide primarily symptomatic relief and are associated with a significant risk of adverse effects, which limits their long-term use. In recent years, nerve growth factor (NGF) has been recognized as a key mediator of processes responsible for increased excitability of nociceptive fibers and the maintenance of pathological pain signaling in OA. Targeting NGF represents a novel therapeutic strategy aimed at the molecular mechanisms underlying pain generation and transmission, with tanezumab serving as a representative example. This humanized anti-NGF monoclonal antibody has been investigated in numerous phase II and III clinical trials. Available evidence indicates a significant reduction in pain intensity and improvement in joint function compared with placebo and selected standard therapies, particularly in patients with moderate to severe pain refractory to conventional treatment. Tanezumab demonstrates considerable therapeutic potential in the management of chronic pain associated with osteoarthritis; however, its future clinical application requires further investigation into long-term safety, precise identification of patient populations most likely to benefit, and evaluation of the effects of NGF blockade on the progression of structural joint changes.

Keywords: antibody, anti-NGF, osteoarthritis, pain, tanezumab

1. Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) stanowi jedno z najistotniejszych wyzwań współczesnej medycyny, będąc jedną z głównych przyczyn przewlekłego bólu oraz niepełnosprawności. Schorzenie to prowadzi do postępującego ograniczenia sprawności ruchowej, co istotnie obniża jakość życia zarówno u osób dorosłych, jak i w populacji geriatrycznej. Wzrost częstości OA wynika z nasilających się trendów demograficznych i cywilizacyjnych, przede wszystkim ze starzenia się społeczeństwa. Istotną rolę odgrywa tu również większa ekspozycja na czynniki ryzyka, takie jak otyłość i siedzący tryb życia, co przekłada się na zwiększoną zapadalność na tę chorobę [1, 2].

OA jest schorzeniem wieloczynnikowym, obejmującym zarówno procesy degeneracyjne chrząstki stawowej oraz zmiany w obrębie kości podchrzęstnej, jak i wtórne reakcje zapalne błony maziowej. Składowe te prowadzą do powstania i utrzymywania się dolegliwości poprzez złożoną interakcję różnych mechanizmów bólowych, w tym nocyceptywnych, nocyplastycznych oraz, w mniejszym stopniu, neuropatycznych.

Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym ich chronifikacji jest przewlekła stymulacja neuronów czuciowych, prowadząca do sensytyzacji obwodowej oraz zmian plastycznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co skutkuje utrwaleniem patologicznej percepcji tych bodźców [3].

Pomimo postępu medycyny oraz dostępności licznych metod terapeutycznych, leczenie OA ma nadal w dużej mierze charakter objawowy. Podstawę farmakoterapii bólu stanowią NLPZ oraz opioidy, jednak ich długotrwałe stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych. W przypadku NLPZ może być to zarówno gastrotoksyczność, jak i powikłania sercowo-naczyniowe. Natomiast długotrwałe przyjmowanie opioidów niesie za sobą ryzyko rozwoju uzależnienia wraz ze zwiększeniem tolerancji na lek [4, 5].

Obecnie dostrzega się wyraźne zapotrzebowanie na nowe strategie terapeutyczne, ukierunkowane na molekularne mechanizmy powstawania bólu, mające na celu zwiększenie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia pacjentów z OA.

NGF stanowi jeden z kluczowych mediatorów bólu w osteoartrozie, regulując funkcjonowanie neuronów czuciowych. Poprzez oddziaływanie na receptory kinazy tropomiozyny A (ang. *Tropomyosin receptor kinase A*, TrkA) oraz neutrofiny p75 (ang. *p75 neurotrophin receptor*, p75NTR) uczestniczy w modulowaniu transmisji bodźców bólowych. Wzrost ekspresji tego mediatora obserwuje się w tkankach objętych przewlekłym procesem zapalnym oraz po urazach. Zjawisko to jest w dużej mierze wynikiem działania cytokin prozapalnych, które indukują produkcję NGF, prowadząc do zwiększenia pobudliwości włókien nocyceptywnych oraz rozwoju sensytyzacji obwodowej i centralnej [6]. Z tego też powodu NGF staje się obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu bólu przewlekłego.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój terapii biologicznych, który umożliwił opracowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko NGF, stanowiących nowy kierunek badań nad lekami przeciwbólowymi. Jednym z przykładów takich leków jest tanezumab, będący humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2. Lek ten blokuje przyłączenie się NGF do jego receptorów, w wyniku czego dochodzi do zahamowania transdukcji nocyceptywnej, dzięki zdolności tego przeciwciała do wiązania się z NGF [7].

Bezpośrednia ingerencja tanezumabu w procesy patofizjologiczne związane z mechanizmem generowania i przewodzenia bólu pozwala wyraźnie odróżnić go od klasycznych leków analgetycznych, które oddziałują głównie na percepcję czuciową, nie wpływając na jego molekularne podłoże

2. Charakterystyka i epidemiologia choroby zwyrodnieniowej stawów

W obrazie morfologicznym OA obserwuje się zwężenie szpary stawowej na skutek degeneracji chrząstki, rozwój wyrośli kostnych, przerost błony maziowej oraz towarzyszące jej cechy zapalenia. Ból w OA jest niejednorodny - początkowo może występować jedynie przy obciążeniach mechanicznych stawów, jednak wraz z progresją choroby może być odczuwalny nawet przy braku aktywności fizycznej i odpoczynku. Charakterystyka kliniczna dolegliwości omawianego schorzenia wynika z nakładania się różnych mechanizmów, w tym nocyceptywnych (skorelowanych z degradacją struktur stawowych) oraz nocyplastycznych (wynikających z dysfunkcji przetwarzania bodźców bólowych). Ponadto u części pacjentów obserwuje się również komponentę neuropatyczną. OA jest patologią przewlekłą i postępującą, ze względu na swoją złożoność nie jest już definiowana wyłącznie jako choroba degeneracyjna, lecz jako wieloczynnikowy proces obejmujący komponenty zapalne, biochemiczne i metaboliczne.

Na świecie obserwuje się wzrost zapadalności na OA, a jej znaczenie epidemiologiczne systematycznie wzrasta. Aktualne analizy z 2021 roku wskazują, że OA dotyczy obecnie ponad 606 milionów osób na świecie, co odpowiada około 7 - 8% globalnej populacji. Prognozy demograficzne wskazują na dalszy dynamiczny wzrost liczby chorych w nadchodzących dekadach [8].

Ważnym aspektem epidemiologii OA są różnice płciowe. Dane epidemiologiczne wskazują, że choroba ta występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie w okresie postmenopauzalnym. Przedstawiona obserwacja sugeruje możliwą korelację zarówno z czynnikami hormonalnymi, jak i różnicami w strukturze tkanki mięśniowo-szkieletowej. W niektórych lokalizacjach stawowych, takich jak stawy rąk i stawy kolanowe, częstość występowania osteoartrozy u kobiet może być nawet 2-3 krotnie wyższa niż u mężczyzn [9].

Częstość występowania OA wykazuje silną zależność od wieku, dlatego też omawiane schorzenie zwykle ujawnia się u dorosłych po 50. roku życia, jednak może wystąpić wcześniej, szczególnie u osób obciążonych wieloma determinantami. Do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia osteoartrozy należą urazy stawów, przeciążenia mechaniczne, sarkopenia czy też predyspozycje genetyczne [10].

Pod względem lokalizacji, zmiany chorobowe najczęściej obejmują staw kolanowy (gonartroza), który odpowiada za największy odsetek przypadków i stanowi główną przyczyną niesprawności funkcjonalnej. Kolejno często obserwuje się zajęcie stawów rąk, szczególnie w populacji kobiet oraz stawów biodrowych (koksartroza), które częściej wiążą się z obciążeniami mechanicznymi i czynnikami strukturalnymi.

Zmiany zwyrodnieniowe mogą również obejmować kręgosłup, prowadząc do przewlekłych dolegliwości bólowych i ograniczenia sprawności [11].

Dane epidemiologiczne wskazują, że do roku 2050 liczba osób dotkniętych OA znacząco wzrośnie, szczególnie w odniesieniu do gonartrozy, która pozostaje najczęstszą postacią choroby. Prognozowany wzrost będzie wynikał nie tylko ze zmian struktury wiekowej społeczeństwa, ale również z narastającego wpływu czynników środowiskowych i stylu życia, takich jak brak aktywności fizycznej oraz otyłość [8].

3. Patogeneza OA

Czynniki ryzyka oraz zmiany strukturalne stawu maziowego w OA zostały szeroko opisane, jednak złożone mechanizmy patogenetyczne tej choroby wciąż nie są w pełni poznane. Patogeneza OA ma charakter wieloczynnikowy, a jednym z jej kluczowych elementów jest zaburzenie homeostazy między procesami anabolicznymi a katabolicznymi w obrębie chrząstki stawowej. W warunkach fizjologicznych chondrocyty odpowiadają za syntezę i utrzymanie macierzy zewnątrzkomórkowej, m.in. poprzez produkcję kolagenu typu II i proteoglikanów. Obciążenia mechaniczne stawów oraz towarzyszący im stan zapalny prowadzą do zmiany fenotypu chondrocytów, skutkującej zwiększoną ekspresją enzymów degradujących macierz zewnątrzkomórkową (ang. *extracellular matrix*, ECM), takich jak metaloproteinazy macierzy (ang. *matrix metalloproteinases*, MMP) i agrekanazy należące do rodziny ADAMTS (ang. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*). Dowody naukowe wskazują, że MMP pośredniczą w degradacji kolagenu typu II, natomiast ADAMTS odpowiadają za degradację agrekanu [12].

W badaniu mającym na celu zbadanie roli metaloproteinazy macierzy 13 (ang. *matrix metalloproteinase 13*, MMP-13) potwierdzono, iż MMP-13 jest kluczową kolagenazą w OA. Transgeniczne myszy z nadmierną ekspresją MMP-13 w chrząstce wykazywały zwiększoną degradację kolagenu w wieku 5 miesięcy, wraz ze wzmożoną erozją chrząstki i patologią stawów. Z kolei u myszy pozbawionych genu MMP13 zaobserwowano znacząco mniejszą erozję chrząstki 8 tygodni po chirurgicznej indukcji OA [13, 14]. Opisane zmiany prowadzą do utraty właściwości amortyzacyjnych chrząstki oraz zwiększenia ryzyka urazów mechanicznych stawu. Istotnym elementem patogenezy OA jest również przewlekły stan zapalny. W jego przebiegu dochodzi do produkcji mediatorów zapalnych przez błonę maziową, która w prawidłowych warunkach produkuje maź stawową, będącą źródłem substancji odżywczych dla chrząstki. Synwiocyty oraz infiltrujące komórki układu odpornościowego wytwarzają cytokiny prozapalne, takie jak interleukina 1β (IL-1β), interleukina 6

(IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) oraz chemokiny. Mediatory te nasilają procesy kataboliczne w stawie, stymulują syntezę enzymów degradacyjnych oraz podtrzymują reakcję zapalną. Jednym z przykładów działania IL-1β jest indukowanie degradacji chrząstki stawowej poprzez sygnalizację kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases*, MAPK) [15]. Natomiast TNF-α ma zdolność do blokowania syntezy składników proteoglikanów i kolagenu typu II wytwarzanych przez chondrocyty. Dodatkowo czynnik ten ma właściwości stymulowania kolagenaz i agrekanaz, w tym MMP-1, MMP-3, MMP-13 i ADAMTS-4 w wyniku czego dochodzi do degradacji ECM [16]. Równolegle zachodzi remodeling kości podchrzęstnej w wyniku zaburzonej homeostazy aktywności osteoblastów i osteoklastów. We wczesnych etapach obserwuje się zwiększoną przebudowę kości, która inicjuje proces utraty masy kostnej sprawiając, że kość na początku staje się słabsza i bardziej podatna na uszkodzenia. W późniejszych stadiach dochodzi do wtórnego zagęszczenia kości oraz osteofitozy [17].

4. Patofizjologia bólu w OA

Ból jest głównym objawem OA i wynika ze złożonych interakcji zachodzących zarówno miejscowo w obrębie stawu, jak i w strukturach OUN. Chrząstka stawowa nie jest unerwiona ani unaczyniona, dlatego nie stanowi bezpośrednio źródła dolegliwości bólowych. W OA ból pochodzi z innych struktur stawu, takich jak błona maziowa, więzadła, torebka stawowa oraz kość podchrzęstna, które są bogato unerwione i reagują na zmiany zapalne oraz mechaniczne [18]. Struktury te zawierają liczne obwodowe zakończenia nerwowe czuciowe, w tym nocyceptory znajdujące się na obwodzie. Ich zadaniem jest rozpoznawanie szkodliwych lub zagrażających uszkodzeniem czynników o naturze chemicznej, termicznej i mechanicznej. Opisany proces opiera się na wykorzystaniu wielu specyficznych receptorów i kanałów. Po pobudzeniu nocyceptorów impulsy przekazywane są do OUN poprzez zwoje korzeni grzbietowych, do rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie tworzą synapsy obwodowych neuronów aferentnych z neuronami pośrednimi lub wtórnymi. W kolejnym etapie impulsy przesyłane są szlakami wstępującymi przez pień mózgu do wyższych struktur OUN, w tym wzgórza i kory mózgowej, gdzie następuje integracja i percepcja bodźca bólowego, obejmująca jego lokalizację oraz intensywność [18]. W stawie zmienionym chorobowo istotną rolę pełnią mediatory zapalne, które aktywują nocyceptory na poziomie obwodowym. Pobudliwość neuronów aferentnych jest modulowana przez cytokiny prozapalne, takie jak IL-1β oraz TNF-α, a także prostaglandyny,

leukotrieny i chemokiny w wyniku oddziaływania na aktywność kanałów jonowych oraz receptorów błonowych [19]. Szczególne znaczenie w mechanizmach sensytyzacji obwodowej przypisuje się kanałom jonowym zlokalizowanym na zakończeniach włókien nocyceptywnych, w tym kanałowi TRPV1 (ang. *transient receptor potential vanilloid 1*) oraz napięciozależnym kanałom sodowym. Kanał TRPV1 jest aktywowany przez bodźce termiczne, chemiczne (np. kapsaicyna, protony) oraz mediatory zapalne obecne w środowisku stawu objętego procesem chorobowym. W warunkach zapalenia jego ekspresja oraz aktywność ulegają zwiększeniu, co prowadzi do nasilenia depolaryzacji błony komórkowej neuronów aferentnych [20]. Równocześnie cytokiny prozapalne oraz mediatory lipidowe, w tym prostaglandyny, wpływają na funkcjonowanie napięciozależnych kanałów sodowych, zwiększając ich przewodnictwo jonowe oraz wydłużając ich aktywność. Nadmierna ekspresja tych kanałów przyczynia się do zwiększenia pobudliwości neuronów oraz częstszego generowania impulsów, nawet przy słabszych bodźcach [21]. Długotrwała aktywacja nocyceptorów prowadzi do zmian w obrębie OUN określanych jako sensytyzacja centralna. Dochodzi do zwiększenia aktywności neuronów drugiego rzędu w rogach tylnych rdzenia kręgowego, nasilenia transmisji glutaminergicznej oraz aktywacji receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA). Jednocześnie dochodzi do osłabienia zdolności układu nerwowego do wygaszania sygnałów nocyceptywnych, w tym zaburzeń w funkcjonowaniu układów opioidowych i GABA-ergicznych. W wyniku czego próg bólowy ulega obniżeniu, a odczuwany dyskomfort pogłębia i rozszerza się poza obszar początkowo zajętego stawu, co może skutkować uogólnieniem dolegliwości [22]. Przewlekły charakter omawianego stanu prowadzi do wtórnych zmian funkcjonalnych i psychospołecznych, takich jak ograniczenie aktywności fizycznej, zaburzenia snu oraz pogorszenie jakości życia. Czynniki te mogą wtórnie nasilać percepcję bodźców, tworząc mechanizm błędnego koła, w którym ból nasila dysfunkcję, a dysfunkcja pogłębia odczuwanie dolegliwości. W badaniu przeprowadzonym przez Goodin i zespół zauważono, iż koncentrowanie się na negatywnych emocjach wiązało się z silniejszym reagowaniem na odczuwane bodźce oraz z obniżeniem lokalnej tolerancji, lecz bez jednoczesnych zmian w obrębie rdzeniowego odruchu obronnego zginania. Wykazano, że wyższy poziom optymizmu wiąże się z mniejszą skłonnością do katastrofizowania i wyolbrzymiania zagrożenia, co bezpośrednio przekłada się na słabsze odczuwanie czasowej sumacji bólu cieplnego (ang. *Temporal Summation of heat pain*, TS of heat pain) [23, 24]. U części pacjentów obserwuje się również rozwinięcie komponenty neuropatycznej, związanej z uszkodzeniem lub dysfunkcją struktur nerwowych, która objawia się pieczeniem, parestezjami czy uczuciem kłucia. Taka postać bolesności może występować u znacznej części chorych na OA,

co dodatkowo komplikuje obraz kliniczny i utrudnia leczenie. Współwystępowanie opisanych mechanizmów prowadzi ostatecznie do utrwalenia przewlekłego zespołu bólowego, który staje się istotnym problemem klinicznym. Omawiana dolegliwość jest wynikiem dynamicznych zmian w obrębie układu nerwowego i tkanek stawowych, co podkreśla konieczność wielokierunkowego podejścia terapeutycznego uwzględniającego zarówno komponent zapalny, jak i neurobiologiczny. W zaprezentowanych mechanizmach nocyceptywnych w tym schorzeniu czynnik wzrostu nerwów NGF odgrywa rolę centralnego mediatora. Wpływa on na aktywność nocyceptorów oraz oddziałuje na procesy neuroplastyczne, co w rezultacie czyni go istotnym celem w leczeniu bólu przewlekłego w OA [25].

5. NGF jako cel terapeutyczny w leczeniu bólu OA

NGF stanowi jeden z najlepiej poznanych neurotrofin, biorący udział w patofizjologii bólu w OA. Jego rola biologiczna zmienia się w trakcie rozwoju osobniczego. W okresie rozwoju zarodkowego jest czynnikiem troficznym, który umożliwia prawidłowe różnicowanie, wzrost i przeżycie neuronów aferentnych. Jego funkcja ulega zmianie wraz z pełnym rozwinięciem układu nerwowego. Staje się on głównym modulatorem procesów nocyceptywnych i plastyczności układu nerwowego [25].

W przebiegu klinicznym OA dochodzi do gwałtownej syntezy NGF oraz jego uwolnienia przez różne populacje komórek, takie jak: synowiocyty, fibroblasty, komórki śródbłonka oraz makrofagi i mastocyty. NGF wiąże się z dwoma głównymi typami receptorów: receptorem p75NTR o niskim powinowactwie, wspólnym dla neurotrofin, oraz receptorem TrkA o wysokim powinowactwie, względnie selektywnym wobec NGF. Receptor TrkA jest selektywny wobec NGF w obecności innych neurotrofin i występuje na zakończeniach wolno przewodzących, bezmielinowych włókien typu C oraz cienkomielinowych włókien A-delta. Dostępne dane wskazują, że pronocyceptywne działanie NGF jest w dużej mierze zależne od aktywacji receptora TrkA [26]. Aktywacja szlaku NGF-TrkA uruchamia dwufazową odpowiedź. Szybka faza polega na natychmiastowej fosforylacji białek wewnątrzkomórkowych, co prowadzi do uwrażliwienia receptorów TRPV1 oraz kanałów sodowych w błonie komórkowej. Prowadzi to do natychmiastowego obniżenia progu pobudliwości nocyceptorów, a w konsekwencji do sensytyzacji obwodowej. Natomiast w długoterminowej fazie odpowiedź jest wynikiem endocytozy kompleksu NGF-TrkA, który następnie jest transportowany drogą wsteczną wzdłuż aksonu, aż do ciała komórki nerwowej w zwoju korzeni grzbietowych (ang. *dorsal root ganglia*, DRG). Tam kompleks ten zmienia ekspresję genów, stymulując produkcję neuropeptydów zapalnych,

takich jak: substancja P czy peptyd zależny od genu kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) oraz kanałów jonowych typowych dla nocyceptorów. W wyniku całego procesu dochodzi do utrwalenia stanu nadwrażliwości nocyceptywnej [25]. Identyfikacja szlaku NGF-TrkA pozwala na zrozumienie powstania przewlekłych dolegliwości oraz umożliwia opracowanie nowych terapii celowanych. Farmakologiczny mechanizm tej blokady opiera się na zastosowaniu zaawansowanych technologicznie przeciwciał monoklonalnych. Ważnym aspektem tej metody jest brak bezpośredniej inhibicji samego receptora TrkA, co mogłoby zaburzyć inne, fizjologiczne funkcje komórek. Przeciwciało wiąże wolny NGF obecny w tkankach obwodowych, ograniczając jego interakcję z receptorami. Prowadzi to do radykalnego przerwania zarówno szybkiej, jak i długoterminowej kaskady przesyłania bodźców. W obrazie klinicznym blokada ta może prowadzić do zmniejszenia sensytyzacji obwodowej. Długoterminowe zahamowanie aktywności NGF zapobiega patologicznemu pączkowaniu włókien nerwowych (ang. *nerve sprouting*), które często wrastają w uszkodzone struktury kostno-stawowe u pacjentów z zaawansowaną osteoartrozą, stanowiąc niezależne źródło uporczywego bólu [25, 27].

Dotychczasowa, klasyczna farmakoterapia objawowa OA była oparta głównie na stosowaniu NLPZ, analgetyków z grupy opioidów czy też pośrednio na stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS). Przyjmowanie tych leków wiąże się często z działaniami niepożądanymi takimi jak, zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, depresja ośrodka oddechowego oraz immunosupresja. W tym kontekście celowana terapia oparta na modulacji szlaku NGF wyznacza całkowicie nowy paradygmat leczenia. Zamiast nieswoiście tłumić odpowiedź zapalną lub blokować centralną percepcję czuciową, leki anty-NGF oddziałują bezpośrednio na neurobiologiczne mechanizmy odpowiedzialne za generowanie i utrwalanie bólu. Stworzenie humanizowanych przeciwciał monoklonalnych, takich jak fulranumab, fasinumab i tanezumab to możliwa przyszłość w leczeniu chronicznych symptomów w OA. Niemniej, najlepiej ocenionym i przebadanym w badaniach klinicznych III fazy z powyższych leków biologicznych był tanezumab, a uzyskane wyniki stanowią punkt wyjścia do omówienia jego skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa [28].

6. Skuteczność oraz bezpieczeństwo tanezumabu

Tanezumab jest wysoce selektywnym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 skierowanym przeciwko NGF. Badania kliniczne III fazy nad tanezumabem dostarczyły dowodów na skuteczność tej terapii w leczeniu bólu związanego z OA, szczególnie w obrębie stawu biodrowego i kolanowego.

W badaniu przeprowadzonym przez Ekmana i wsp. porównano stosowanie tanezumabu w dawce 5 mg i 10 mg oraz naproksenu na skuteczność leczenia bólu związanego z OA w stawie kolanowym. Zaobserwowano, iż w okresie 16 tygodni obie dawki przeciwciała monoklonalnego, podawane w odstępach 8-tygodniowych, doprowadziły do znacznego złagodzenia dolegliwości bólowych w porównaniu z placebo. Z kolei naproksen podawany w dawce 500 mg dwa razy dziennie (maksymalna dawka w leczeniu OA stawu kolanowego) nie wykazał wymiernych korzyści analgetycznych w porównaniu z placebo. Nie wykazano również, iż wyższa dawka tanezumabu 10 mg jest skuteczniejsza niż dawka 5 mg [29].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównano skuteczność NLPZ i tanezumabu w OA. Pacjenci otrzymywali doustnie naproksen, celekoksyb lub diklofenak dwa razy dziennie lub tanezumab w dawce 2,5 lub 5 mg podskórnie co 8 tygodni. Leczenie trwało 56 tygodni oraz występował okres obserwacji po leczeniu (24 tygodnie). Wyniki badania potwierdziły, iż tanezumab w dawce 5 mg istotnie łagodził dolegliwości czuciowe i poprawiał sprawność fizyczną, jednak nie odnotowano istotnej poprawy w ogólnej ocenie pacjenta (ang. *Patient Global Assessment*, PtGA) w porównaniu z grupą stosującą NLPZ. Natomiast nie wystąpiły statystycznie istotne różnice pomiędzy dawkowaniem tanezumabu 2,5 mg a lekami z grupy NLPZ [30].

Kolejnym istotnym badaniem oceniającym skuteczność leczenia bólu związanego z OA stawu kolanowego była próba kliniczna typu proof-of-concept (PoC). Polegała na ocenie działania tanezumabu, podawanego w dawkach od 10 do 200 μg na kilogram masy ciała, w odstępie 8 tygodni. Zauważono istotne zmniejszenie bólu kolana, sztywności i ograniczeń sprawności fizycznej u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych. Wpisy w dziennikach samoobserwacji wskazywały, że różnice między terapią tanezumabem a placebo były widoczne w ciągu kilku dni po pierwszym wstrzyknięciu preparatu. Skuteczność utrzymywała się przez cały 4-miesięczny okres leczenia. Efekt analgetyczny wahał się od 45% do 62% w przypadku tanezumabu. Zastosowanie leczenia obniżyło ból do poziomu równego lub niższego niż podczas badania przesiewowego, gdy pacjenci stosowali wcześniej przepisane klasyczne leki przeciwbólowe [31].

Tabela 1. Charakterystyka wybranych badań dotyczących skuteczności tanezumabu w leczeniu OA - opracowanie własne, [29, 30, 31].

Nazwa oraz rodzaj badania	Terapia oceniana	Komparator	Okres leczenia	Najważniejsze wyniki
Ekman et al. randomizowane badanie kliniczne	Tanezumab 5 mg i 10 mg, podawany co 8 tyg.	Naproksen 500mg 2 razy dziennie oraz placebo	16 tyg.	Obie dawki tanezumabu istotnie zmniejszały ból w porównaniu z placebo. Naproksen nie wykazał istotnych korzyści analgetycznych względem placebo
Hochberg et al. randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne	Tanezumab 2,5 mg lub 5 mg, co 8 tyg.	Naproksen, celekoksyb lub diklofenak	56 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji	Tanezumab w dawce 5 mg istotnie zmniejszył dolegliwości bólowe. Natomiast dawka 2,5 mg nie wykazała istotnej przewagi nad NLPZ
Lane et al. randomizowane badanie proof-of-concept	Tanezumab 10-200 µg/kg masy ciała, co 8 tyg.	Placebo	4 miesiące	Badany lek redukował ból kolana (45-62%) oraz sztywność

W metaanalizie obejmującej randomizowane kontrolowane badania fazy III, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo tanezumabu w leczeniu OA stawu kolanowego lub biodrowego wykazano, że pacjenci otrzymujący tanezumab odczuwali istotnie większą redukcję bólu w porównaniu z grupą kontrolną. Poprawę stanu klinicznego potwierdziły zarówno subiektywne skale bólu, jak i wskaźnik PtGA. Terapia prowadziła również do wyraźnej poprawy funkcji ruchowej, co miało bezpośrednie przełożenie na zdolność wykonywania codziennych czynności oraz ogólną jakość życia pacjentów. Efekty te obserwowano zarówno w krótkoterminowych, jak i długoterminowych badaniach. W konsekwencji obserwowana poprawa kliniczna nie wynika jedynie z objawowego tłumienia bólu, lecz z bardziej ukierunkowanej modulacji jego źródeł [32]. Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, iż tanezumab stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną, w szczególności u osób niereagujących na klasyczne leczenie farmakologiczne.

Równolegle do potwierdzonej w badaniach skuteczności przeciwbólowej tanezumabu u chorych z OA, dostępne piśmiennictwo wskazuje na ograniczenia tej terapii, wynikające z jej profilu bezpieczeństwa i obserwowanych działań niepożądanych. Badania kliniczne, wieloośrodkowe, randomizowane z podwójnie ślepą próbą wykazały podwyższoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego w postaci zaburzeń czucia obwodowego. Do najczęstszych dolegliwości

należały: parestezja, hiperestezja, allodynia, dysestezja i neuropatia obwodowa. Zaburzenia te miały zwykle charakter przejściowy, odwracalny oraz zaobserwowano różnice w czasie trwania tych objawów [31, 33]. Ponadto głównym czynnikiem ograniczającym powszechne stosowanie tanezumabu okazał się negatywny wpływ na struktury stawowe. Początkowo obawy dotyczyły pierwotnej martwicy kości lub rzekomego ryzyka jałowej martwicy kości [34]. Dane zebrane z 3 międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań fazy III dotyczących tanezumabu podawanego podskórnie wykazały jednak, że największym zagrożeniem stosowania tanezumabu jest szybko postępująca choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *rapidly progressive osteoarthritis*, RPOA). RPOA typu 1 charakteryzuje się zmniejszeniem szerokości szpary stawowej ≥ 2 mm w ciągu około roku, bez poważnego uszkodzenia strukturalnego. Natomiast RPOA typu 2 wiąże się z nieprawidłową utratą lub zniszczeniem kości, w tym częściowym lub całkowitym zapadnięciem się powierzchni podchrzęstnej, które nie występuje w klasycznym końcowym stadium OA. Ponadto zauważono, że istotnym czynnikiem nasilającym ryzyko wystąpienia RPOA jest stosowanie tanezumabu jednocześnie z NLPZ [30, 34]. Ponadto wykazano silny związek między wyjściowym stanem zaawansowania choroby a typem powikłań. Ryzyko wystąpienia RPOA typu 1 jest najwyższe w stawach początkowo zakwalifikowanych jako stopień 2 lub 3 w skali Kellgrena-Lawrence'a (KL). Z kolei ryzyko najpoważniejszego powikłania, czyli RPOA typu 2 oraz retinopatii stawowej, pojawia się najczęściej u pacjentów, u których wyjściowo rozpoznano już znaczne zniszczenie stawów (KL stopień 4), w szczególności w stawach biodrowych. Doniesienia o uszkodzeniach stawów u pacjentów skłoniły amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) do zawieszenia programów klinicznych dotyczących stosowania tanezumabu w przebiegu OA. Decyzja ta ma obowiązywać do czasu pozyskania dodatkowych danych, pozwalających na ocenę częstości występowania tych powikłań oraz ustalenie potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego [34, 35].

Wprawdzie skuteczność przeciwbólowa tanezumabu jest wysoka, jednak jego stosowanie wiąże się ze znacznym ryzykiem działań niepożądanych, głównie przejściowych zaburzeń neurologicznych oraz poważnych powikłań stawowych, takich jak RPOA. Konieczne są zatem dalsze badania obejmujące większe grupy pacjentów oraz dłuższy okres obserwacji, aby lepiej zrozumieć kwestie bezpieczeństwa i tolerancji w celu identyfikacji potencjału klinicznego tanezumabu jako alternatywy dla obecnych metod leczenia bólu w OA.

Tabela 2. Porównanie charakterystyki RPOA typu 1 oraz typu 2 - opracowanie własne, [34].

Parametr	**RPOA typu 1**	**RPOA typu 2**
Kryterium zmian	Zmniejszenie szerokości szpary stawowej ≥ 2 mm w ciągu około roku, bez poważnego uszkodzenia strukturalnego	Nieprawidłowa utrata lub zniszczenie kości, w tym częściowe lub całkowite zapadnięcie się powierzchni podchrzęstnej
Wyjściowy stopień OA według skali KL	Stopień 2 lub 3	Stopień 4

7. Podsumowanie

Koncepcja farmakologicznej blokady szlaku NGF/TrkA za pomocą tanezumabu stanowi jedno z innowacyjnych podejść do leczenia przewlekłych dolegliwości w OA. Lek ten wyznacza nowy kierunek w medycynie - zamiast niespecyficznie tłumić odpowiedź zapalną lub jedynie maskować objawy, działa on bezpośrednio na molekularne mechanizmy odpowiedzialne za generowanie bodźców nocyceptywnych. To nowatorskie działanie sprawia, że tanezumab zasługuje na szczególną uwagę jako obiecująca alternatywa, mogąca w przyszłości zrewolucjonizować standardowe algorytmy leczenia. Barierą dla powszechnego wdrożenia, mimo wysokiej skuteczności i potencjału metody, pozostaje profil bezpieczeństwa. Z odnotowanych działań niepożądanych szczególne obawy budzą objawy neurologiczne i ryzyko rozwoju RPOA. W obliczu tych wyzwań przyszłe perspektywy kliniczne dla tanezumabu są uzależnione w głównej mierze od postępów w zakresie medycyny personalizowanej. Powrót tego preparatu do szerszych badań klinicznych będzie wymagał precyzyjnego zdefiniowania fenotypów pacjentów oraz dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Kontynuowanie prac nad innowacyjnymi metodami terapii celowanych ma fundamentalne znaczenie, zwłaszcza w świetle niepokojących prognoz epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na OA w perspektywie 2050 roku. Sukces w tym obszarze umożliwiłby w przyszłości zapewnienie skutecznej, długoterminowej analgezji oraz istotną poprawę jakości życia pacjentów obciążonych przewlekłymi dolegliwościami, które nie reagują na klasyczną farmakoterapię.

8. Referencje

[1] Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. Lancet. 2015;386(9991):376-387. doi:10.1016/S0140-6736(14)60802-

[2] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 (suppl 120):3-6.

[3] Ferreira Branco D, Kwoh CK, Patzer T, Loggia ML, Guermazi A, Jarraya M. Insights into the complex relationship between pain and imaging-detected structural damage in knee osteoarthritis. Skeletal Radiol. 2026;55(7):1513-1527. doi:10.1007/s00256-026-05204-4.

[4] Jiang H, Xing X, Zhu H, Dong T. Adverse effects of opioid analgesics in osteoarthritis treatment: a global meta-analysis, 2000-2022. China CDC Wkly. 2024;6(25):589-596. doi:10.46234/ccdcw2024.115.

[5] Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2023;31(4):458-466. doi:10.1016/j.joca.2022.11.005.

[6] Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. J Pain Res. 2016;9:373-383. doi:10.2147/JPR.S89061.

[7] Webb MP, Helander EM, Menard BL, Urman RD, Kaye AD. Tanezumab: a selective humanized mAb for chronic lower back pain. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:361-367. doi:10.2147/TCRM.S144125.

[8] Li HZ, Liang XZ, Sun YQ, Jia HF, Li JC, Li G. Global, regional, and national burdens of osteoarthritis from 1990 to 2021: findings from the 2021 global burden of disease study. Front Med (Lausanne). 2024;11:1476853. doi:10.3389/fmed.2024.1476853

[9] Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. Ann Rheum Dis. 2014;73(9):1659-1664. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203355.

[10] van Meurs JBJ. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(2):181-189. doi:10.1016/j.joca.2016.11.011.

[11] GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Rheumatol. 2023;5(9):e508-e522. doi:10.1016/S2665-9913(23)00163-7.

[12] Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, Loeser RF, Troeberg L, Little CB. Osteoarthritis pathophysiology: therapeutic target discovery may require a multifaceted approach. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):193-219. doi:10.1016/j.cger.2021.11.015.

[13] Neuhold LA, Killar L, Zhao W, et al. Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice. J Clin Invest. 2001;107(1):35-44. doi:10.1172/JCI10564.

[14] Little CB, Barai A, Burkhardt D, et al. Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. Arthritis Rheum. 2009;60(12):3723-3733. doi:10.1002/art.25002.

[15] Mukherjee A, Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. Biomater Biosyst. 2024;13:100090. doi:10.1016/j.bbiosy.2024.100090.

[16] Séguin CA, Bernier SM. TNF-α suppresses link protein and type II collagen expression in chondrocytes: role of MEK1/2 and NF-κB signaling pathways. J Cell Physiol. 2003;197(3):356-369. doi:10.1002/jcp.10371.

[17] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet. 2019;393(10182):1745-1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9.

[18] Malfait AM, Miller RE, Miller RJ. Basic mechanisms of pain in osteoarthritis: experimental observations and new perspectives. Rheum Dis Clin North Am. 2021;47(2):165-180. doi:10.1016/j.rdc.2020.12.002.

[19] Motyl G, Krupka WM, Maślińska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. Reumatologia. 2024;62(3):176-186. doi:10.5114/reum.189779.

[20] Yadav S, Yadav J, Humphrey MB. Emerging role of TRP channels in osteoarthritis pathogenesis. Cells. 2026;15(3):299. doi:10.3390/cells15030299.

[21] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139(2):267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028.

[22] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009;10(9):895-926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.

[23] Goodin BR, Glover TL, Sotolongo A, et al. The association of greater dispositional optimism with less endogenous pain facilitation is indirectly transmitted through lower levels of pain catastrophizing. J Pain. 2013;14(2):126-135. doi:10.1016/j.jpain.2012.10.007.

[24] Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. Eur J Pain. 2014;18(10):1367-1375. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.499.x.

[25] Schmelz M, Mantyh P, Malfait AM, et al. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. Pain. 2019;160(10):2210-2220. doi:10.1097/j.pain.0000000000001625.

[26] Bannwarth B, Kostine M. Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? Drugs. 2014;74(6):619-626. doi:10.1007/s40265-014-0208-6.

[27] Obeidat AM, Newton MD, Li J, et al. Nerve growth factor is sufficient to cause multiple osteoarthritis-relevant pathologic features in naïve murine knee joints. Arthritis Rheumatol. Published online April 6, 2026. doi:10.1002/art.70168.

[28] Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain: studies in humans and experimental models. Front Mol Neurosci. 2017;10:349. doi:10.3389/fnmol.2017.00349.

[29] Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. J Rheumatol. 2014;41(11):2249-2259. doi:10.3899/jrheum.131294.

[30] Hochberg MC, Carrino JA, Schnitzer TJ, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous tanezumab versus nonsteroidal antiinflammatory drugs for hip or knee osteoarthritis: a randomized trial. Arthritis Rheumatol. 2021;73(7):1167-1177. doi:10.1002/art.41674.

[31] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 2010;363(16):1521-1531. doi:10.1056/NEJMoa0901510.

[32] Fan ZR, Ma JX, Wang Y, Chen HT, Lang S, Ma XL. Efficacy and safety of tanezumab administered as a fixed dosing regimen in patients with knee or hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled phase III trials. Clin Rheumatol. 2021;40(6):2155-2165. doi:10.1007/s10067-020-05488-4.

[33] Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings ELH, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1202-1211. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204905.

[34] Carrino JA, McAlindon TE, Schnitzer TJ, et al. Characterization of adverse joint outcomes in patients with osteoarthritis treated with subcutaneous tanezumab. Osteoarthritis Cartilage. 2023;31(12):1612-1626. doi:10.1016/j.joca.2023.08.010.

[35] Nagashima H, Suzuki M, Araki S, Yamabe T, Muto C; Tanezumab Investigators. Preliminary assessment of the safety and efficacy of tanezumab in Japanese patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled study. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(12):1405-1412. doi:10.1016/j.joca.2011.09.006.

PERSONALIZOWANE IMPLANTY ORTOPEDYCZNE DRUKOWANE W TECHNOLOGII 3D: PRZEGLĄD TECHNOLOGII I WYNIKÓW KLINICZNYCH

Michał Azierski[1], Łukasz Jaworecki [1], Aleksandra Achtelik[2], Milena Domagała [1], Kaja Sobieszczuk [1], Kinga Golemo [1], Michał Musiał [1]

1. Studenckie Koło Naukowe MedTech ŚUM, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

Abstrakt: Rozwój chirurgii ortopedycznej w ostatnich dekadach doprowadził do szerokiego zastosowania implantów jako standardowego elementu leczenia złamań, deformacji oraz ubytków kostnych. Mimo wysokiej skuteczności, implanty produkowane metodami konwencjonalnymi – takimi jak frezowanie czy odlewnictwo – mają ograniczoną zdolność do odwzorowania złożonej anatomii pacjenta i często wymagają kompromisów w zakresie dopasowania geometrycznego oraz biomechanicznego [1]. W tym kontekście technologia druku 3D (*ang. Additive Manufacturing*) zyskuje szczególne znaczenie jako narzędzie umożliwiające wytwarzanie implantów ortopedycznych w pełni dopasowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta. Na podstawie danych obrazowych (CT, MRI) możliwe jest stworzenie modelu anatomicznego, który służy jako baza do produkcji implantu o odpowiednich wymiarach, porowatości i właściwościach mechanicznych [2]. Pozwala to nie tylko na poprawę stabilności i osseointegracji, ale także może wpływać na zmniejszenie liczby powikłań i przyspieszenie powrotu do sprawności [3]. Implanty personalizowane, drukowane w technologii 3D, znajdują dziś zastosowanie w leczeniu ubytków kostnych, w chirurgii rewizyjnej, urazowej oraz onkologicznej. Technologia umożliwia wykorzystanie zaawansowanych materiałów, takich jak stopy tytanu, tantal, czy biodegradowalne polimery, często wzbogacane o powłoki przeciwdrobnoustrojowe lub bioaktywne, wspierające regenerację tkanek [4, 5]. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest omówienie dostępnych technologii druku 3D wykorzystywanych w ortopedii, analiza materiałów stosowanych w personalizowanych implantach, przegląd klinicznych przykładów zastosowań oraz identyfikacja

kluczowych korzyści i wyzwań związanych z wdrożeniem tej technologii w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: druk 3D, implanty ortopedyczne, personalizowane implanty ortopedyczne

Abstract: The development of orthopedic surgery in recent decades has led to the widespread use of implants as a standard element of treatment for fractures, deformities, and bone defects. Despite their high effectiveness, implants manufactured using conventional methods, such as milling or casting, have a limited ability to reproduce the complex anatomy of the patient and often require compromises in terms of geometric and biomechanical fit [1]. 3D printing technology (Additive Manufacturing) has gained particular importance as a tool enabling the production of orthopedic implants fully tailored to the individual needs of the patient. Based on imaging data (CT, MRI), it is possible to create an anatomical model that serves as the basis to produce an implant with the appropriate dimensions, porosity, and mechanical properties [2]. This not only improves stability and osseointegration but also can reduce the number of complications and speeds up recovery [3]. Personalized implants, printed using 3D technology, are now used in the treatment of bone defects, in revision, trauma, and oncological surgery. The technology allows for the use of advanced materials such as titanium alloys, tantalum, and biodegradable polymers, often enriched with antimicrobial or bioactive coatings that support tissue regeneration [4, 5]. The aim of this review is to discuss the available 3D printing technologies used in orthopedics, analyze the materials used in personalized implants, review clinical examples of applications, and identify the key benefits and challenges associated with implementing this technology in clinical practice.

Key words: 3D printing, Orthopedic implants, Patient-specific implants

1. Technologie druku 3D stosowane w ortopedii

Proces wytwarzania implantów za pomocą druku 3D można podzielić na cztery etapy:

1. Pozyskanie indywidualnych danych obrazowych pacjenta, z wykorzystaniem tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI).
2. Współpraca chirurga, specjalisty ortopedii i inżyniera w celu stworzenia modelu implantu przy użyciu oprogramowania CAD, dostosowanego do potrzeb pacjenta. Model ten jest następnie przekształcany w serię dwuwymiarowych przekrojów warstw i zapisywany w formacie STL.
3. Komputerowo sterowany proces druku 3D, który polega na stapianiu metalowego materiału warstwa po warstwie w celu stworzenia modelu.

4. Końcowa obróbka implantu, obejmująca m.in. szlifowanie, powlekanie oraz techniki utleniania powierzchni [6].

2. Technologie wykorzystywane do produkcji implantów

2.1. Stereolitografia

W stereolitografii stosuje się wiązkę lasera ultrafioletowego do zapoczątkowania fotopolimeryzacji ciekłej żywicy, co umożliwia utwardzanie kolejnych warstw tworząc rusztowanie. Następnie, nieutwardzona żywica jest usuwana, a rusztowanie poddawane jest naświetlaniu światłem UV w celu ukończenia procesu utwardzania [7].

Główne zalety technologii SLA to:

1. SLA pozwala na wytwarzanie bardzo szczegółowych i skomplikowanych geometrii, co jest kluczowe w zastosowaniach medycznych, takich jak implanty [8].
2. Obiekty drukowane w technologii SLA cechują się wyjątkowo gładkimi powierzchniami, co jest szczególnie istotne w przypadku elementów mających kontakt z tkankami [8].
3. SLA umożliwia produkcję złożonych konstrukcji, takich jak porowate rusztowania, które wspomagają integrację tkanek i wzrost komórek [8].
4. Technologia ta pozwala na łatwe dostosowanie projektu do indywidualnych potrzeb pacjenta np. personalizowanych implantów [8].
5. Precyzyjna kontrola procesu, dzięki wykorzystaniu wiązki lasera i technologii warstwowej pozwala dokładnie sterować geometrią i wymiarami obiektów [8].
6. SLA jest efektywną technologią do tworzenia prototypów, co pozwala na szybkie testowanie projektów przed ich finalną produkcją [8].

Technologia stereolitografii (SLA) posiada następujące wady:

1. SLA wymaga drogiego sprzętu oraz materiałów, co zwiększa ogólne koszty produkcji [8].
2. Dostępność fotoczułych żywic odpowiednich do SLA jest ograniczona, a wiele z nich wykazuje toksyczność na poziomie komórkowym, co stanowi wyzwanie w zastosowaniach biomedycznych [8].
3. Powolny czas produkcji, zwłaszcza w przypadku większych i bardziej złożonych struktur może ograniczać jego zastosowanie w produkcji masowej [8].

4. Podczas procesu utwardzania żywicy może dochodzić do jej kurczenia się, co wpływa na dokładność wymiarową i jakość końcowego produktu [8].
5. Wydruki wykonane w technologii SLA mogą charakteryzować się kruchością i ograniczoną wytrzymałością mechaniczną, co ogranicza ich zastosowanie w obszarach wymagających dużej trwałości [8].
6. Materiał może nadal reagować na promieniowanie UV po zakończeniu procesu drukowania, co może prowadzić do degradacji właściwości mechanicznych i estetycznych wydruku [8].

Stereolitografia jest bardziej odpowiednia do tworzenia modeli prototypowych struktur wymagających wysokiej precyzji oraz modeli anatomicznych do celów planowania chirurgicznego lub edukacyjnych, ponieważ jej zastosowanie w produkcji trwałych implantów jest ograniczone ze względu na właściwości materiałów i ograniczoną wytrzymałością mechaniczną [8].

2.2. Selektywne spiekanie laserowe (ang. *SLS-Selective Laser Sintering*), selektywne topienie laserowe (ang. *SLM-Selective Laser Melting*)

Techniki SLS (*ang. Selective Laser Sintering*) i SLM (*ang. Selective Laser Melting*) należą do metod druku 3D typu "powder-bed", które wykorzystują proszek jako materiał oraz laser jako źródło ciepła. Polegają na selektywnym topieniu lub spajaniu substancji (wosków, metali, nylonów, polimerów, plastiku, ceramiki, kompozytów) warstwa po warstwie, tworząc gotową strukturę. SLS i SLM różnią się stopniem topienia materiału – częściowym w przypadku SLS i pełnym w przypadku SLM [9].

Zalety metody SLS to:

1. Szybka prędkość druku - osiąga do 25,4 mm/h [6].
2. Efektywność wykorzystania materiału – nieużyty proszek może być ponownie wykorzystany [6].
3. Brak potrzeby drukowania dodatkowych materiałów wspierających [6].

Wady metody SLS to:

1. Powierzchnia o strukturze proszkowej, co może wpływać na jakość wykończenia [6].
2. Konieczność przeprowadzenia obróbki po druku w celu poprawy właściwości mechanicznych i gęstości [6].
3. Proces generuje nieprzyjemne zapachy, które mogą stanowić problem w zamkniętych przestrzeniach produkcyjnych [6].

Zastosowanie:

Metoda SLS pozwala na produkcję porowatych rusztowań do regeneracji tkanek kostnych, które wspierają unaczynienie i proliferację komórek. Tworzy protezy, takie jak panewki stawowe oraz elementy implantów kręgosłupa, zapewniając stabilność mechaniczną i biozgodność. Technologia ta umożliwia także produkcję modeli przedoperacyjnych do planowania skomplikowanych procedur. Wykorzystanie biokompozytowych materiałów i nanocząsteczek tytanu pozwala poprawić właściwości mechaniczne i kompatybilność implantów z tkanką kostną [10].

Zalety metody SLM:

1. Bardzo duża precyzja, umożliwiająca dopasowanie do anatomii pacjenta [11].
2. Możliwość obróbki szerokiej gamy metali medycznych, takich jak stale
3. nierdzewne, stopy tytanu czy kobaltu [11].
4. Odpowiednia do produkcji skomplikowanych i porowatych struktur, odwzorowujących naturalną architekturę kości [11].

Wady metody SLM:

1. Dłuższy czas produkcji [11].
2. Możliwość wystąpienia delaminacji i porowatości w wyniku nierównomiernego rozkładu proszku [11].
3. Wysokie gradienty temperatury mogą prowadzić do powstawania naprężeń i przemieszczeń w finalnym produkcie [11].
4. Wysokie koszty druku [11]. Zastosowanie:

Metoda SLM znajduje szerokie zastosowanie w ortopedii, umożliwiając produkcję implantów o precyzyjnie dopasowanej strukturze. Jest wykorzystywana do tworzenia implantów kości długich i kręgosłupa, protez stawów, takich jak panewki stawu biodrowego, oraz spersonalizowanych implantów czaszkowo-szczękowo-twarzowych. SLM umożliwia także produkcję tytanowych klatek do stabilizacji kręgosłupa, wspomagających osseointegrację oraz niestandardowych implantów do rekonstrukcji pourazowych i onkologicznych [11].

2.3. Topienie wiązką elektronów (ang. *EBM-Electron Beam Melting*)

EBM należy do metod druku 3D typu "powder-bed". Od technik SLS i SLM różni ją wykorzystanie wysokoenergetycznej, szybkiej wiązki elektronów do topienia

proszku metalowego w celu formowania trójwymiarowych struktur. Wiązka elektronów, sterowana za pomocą cewek elektromagnetycznych, precyzyjnie kieruje się na obszary przeznaczone do stopienia, selektywnie topiąc proszek i pozostawiając nietknięte jego nieużywane części. Ponieważ EBM wykorzystuje ogrzewanie wiązką elektronów do uzyskania wyższych temperatur, metoda ta jest głównie stosowana do druku stopów tytanu i kobaltu- chromu (Co–Cr). Co więcej, w porównaniu z topieniem proszku metalowego za pomocą wiązki laserowej, EBM może skutecznie tworzyć środowisko próżniowe, dzięki właściwościom wysokoenergetycznej wiązki elektronów, bez konieczności specjalnego ustawiania środowiska izolującego proszek materiału od powietrza zewnętrznego.

Zalety metody EBM:

1. Efektywność energetyczna: wysoki współczynnik wykorzystania energii i absorpcji materiału [11].
2. Wiązka elektronów zapewnia stabilny przebieg procesu [6].
3. Naturalna zdolność tworzenia próżni eliminuje konieczność dodatkowej izolacji od powietrza [6].
4. Drukowanie części o dużej gęstości i wytrzymałości [6].
5. Niskie koszty eksploatacji i konserwacji w porównaniu z innymi metodami [6].
6. Zastosowanie biokompatybilnych materiałów: metoda doskonale nadaje się do drukowania stopów tytanu i kobaltu-chromu [6].

Wady metody EBM:

1. Długi czas przetwarzania związany z chłodzeniem implantów do temperatury pokojowej [6].
2. EBM cechuje się mniejszą precyzją w porównaniu z niektórymi innymi technikami [6].
3. Powierzchnie produktów mogą być nierówne z powodu obecności cząstek częściowo stopionych [6].
4. Wysokie koszty sprzętu.

Zastosowanie

Metoda EBM znajduje zastosowanie w ortopedii do wytwarzania metalowych implantów, takich jak panewki stawu biodrowego z porowatą siatką, implanty kolana i pręty śródszpikowe. Umożliwia także produkcję spersonalizowanych, porowatych płyt kostnych pokrywanych tantalem, co zapewnia elastyczność zbliżoną do kości korowej i minimalizuje efekt osłabienia kości (*ang. stress shielding*). Technologię wykorzystuje się również w rekonstrukcji czaszkowo-szczękowo-twarzowej,

rekonstrukcji kręgów, barku, dłoni czy nadgarstka. Produkty takie jak panewki stawu biodrowego wykonane technologią EBM posiadają certyfikaty FDA oraz CE, co podkreśla ich jakość i bezpieczeństwo kliniczne [6].

2.4. FDM (ang. *Fused Deposition Modeling*)

Metoda FDM polega na selektywnym wytłaczaniu materiału termoplastycznego przez podgrzaną dyszę, która precyzyjnie układa materiał zgodnie z zaprogramowaną ścieżką w osi X i Y. Następnie, po zakończeniu jednej warstwy, platforma robocza obniża się w osi Z, co umożliwia nałożenie kolejnej warstwy. Proces ten jest powtarzany do momentu uzyskania finalnego trójwymiarowego obiektu. Charakterystyczne dla metody FDM jest użycie materiałów takich jak ABS, PLA, PETG oraz innych termoplastów, które w procesie ogrzewania stają się plastyczne, a po ochłodzeniu twardnieją, zachowując pożądany kształt [12].

Zalety metody FDM:

1. Jest ekonomiczna pod względem technologii i materiałów, co czyni ją przystępną dla szerokiego grona użytkowników [12].
2. Łatwość obsługi [12].
3. Niskie zużycie energii [12].
4. Szeroka gama materiałów termoplastycznych - można stosować różnorodne termoplasty, takie jak ABS, PLA, PEEK, co daje elastyczność w projektach [12].
5. Brak konieczności stosowania toksycznych rozpuszczalników zwiększa bezpieczeństwo pracy [12].
6. Wysoka porowatość konstrukcji [12].

Wady metody FDM:

1. Proces jest wolniejszy niż niektóre inne technologie druku 3D [12].
2. Chociaż dostępna jest szeroka gama termoplastów, metoda nie obsługuje metali, ceramik czy zaawansowanych kompozytów [12].
3. FDM oferuje niższą precyzję wymiarową i szczegółowość w porównaniu do metod takich jak SLA czy SLS [12].
4. Drukowane elementy często mają efekt schodkowy lub nierówną powierzchnię, wymagając dodatkowej obróbki [12].
5. Skomplikowane geometrie wymagają podpór, które trzeba usunąć po wydruku [12].
6. Produkty mają mniejszą wytrzymałość w porównaniu z technologiami stosującymi inne materiały, np. Metale [12].

7. Rozmiar drukowanych elementów jest ograniczony przez wielkość platformy roboczej drukarki [12].

Zastosowanie:

Metoda FDM umożliwia tworzenie spersonalizowanych bio-szkieletów z biokompatybilnych i biodegradowalnych materiałów, takich jak PLA czy PCL, które wspierają regenerację kości i tkanek poprzez porowatą strukturę sprzyjającą wzrostowi komórek i unaczynieniu. W ortopedii technologia ta pozwala na drukowanie implantów dostosowanych do anatomii pacjenta, takich jak wkładki ortopedyczne czy protezy. FDM jest także wykorzystywana do produkcji modeli anatomicznych kości, które wspierają planowanie skomplikowanych operacji oraz narzędzi chirurgicznych używanych podczas zabiegów [12].

3. Analiza materiałów stosowanych do druku implantów ortopedycznych, w tym biokompatybilnych metali i polimerów

Stopy tytanu, szczególnie Ti-6Al-4V, to standard w ortopedii dzięki doskonałym właściwościom mechanicznym, biokompatybilności i odporności na korozję. Reagując z tlenem, tworzą na powierzchni warstwę TiO_2, co wspomaga integrację z kością. Jednak ich wysoki moduł sprężystości (112 GPa) w porównaniu z kością powoduje efekt „stress shielding", prowadzący do resorpcji kości. W odpowiedzi opracowano stopy drugiej generacji, np. Ti-6Al-7Nb, z niobem zamiast wanadu. Kolejna generacja, oparta na stopach β-tytanu, np. Ti-35Nb-7Zr-5Ta, oferuje niski moduł sprężystości i wysoką biozgodność [6].

Stopy kobaltowo-chromowe (Co-Cr) są powszechnie stosowane w ortopedii. W porównaniu do stali nierdzewnej (SS) i stopów tytanu (Ti), stopy Co-Cr wykazują wyższą odporność na zużycie i korozję, co czyni je odpowiednimi do implantów obciążonych mechanicznie. Jednak w porównaniu do stopów tytanu wykazują niższą biokompatybilność i gorszą integrację z kością, dlatego są częściej stosowane w implantach, które nie mają bezpośredniego kontaktu z powierzchnią kości, takich jak pręty do stabilizacji kręgosłupa. Dodatkowo uwalnianie jonów metali po implantacji może powodować powikłania medyczne i ograniczać ich zastosowanie. Obecnie badania koncentrują się na wzmacnianiu tych stopów przez dodatek pierwiastków, takich jak wodór i wolfram, aby poprawić ich właściwości mechaniczne i odporność w środowisku biologicznym. W porównaniu do kości, stopy Co-Cr mają wyższy moduł sprężystości, gęstość i twardość, co prowadzi do problemów z ekranowaniem naprężeń i resorpcją kości. Druk 3D może pomóc w zmniejszeniu modułu sprężystości

stopów Co-Cr i zminimalizować różnicę sztywności między stopem a kością. Obecnie metoda EBM jest z powodzeniem stosowana do tworzenia implantów Co-Cr o pożądanej makrogeometrii i porowatej strukturze [6].

Stal nierdzewna, zwłaszcza SS 316L, jest jednym z najczęściej stosowanych materiałów w produkcji implantów chirurgicznych dzięki swojej niskiej cenie, łatwości obróbki oraz ogólnej biokompatybilności. Skład stali 316L obejmuje niski poziom węgla (<0,03%), chrom (16–18%), nikiel (10–14%) oraz dodatki takie jak molibden i mangan. Chrom tworzy na powierzchni implantów ze stali nierdzewnej ochronną warstwę tlenkową, która zabezpiecza przed korozją i nie zakłóca procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. Jednakże stal ta jest podatna na pękanie naprężeniowe i korozję chlorkową, co ogranicza jej zastosowanie do krótkoterminowych implantów, takich jak płytki czy śruby, aby zapewnić tymczasowe wsparcie i regenerację tkanki kostnej. Po jej całkowitym wygojeniu implanty te należy chirurgicznie usunąć, ponieważ uwalnianie jonów chromu i niklu może wywoływać reakcje immunologiczne, co stanowi istotne wyzwanie [6].

Tantal (Ta) charakteryzuje się odpornością na korozję i biokompatybilnością, a jego właściwości są podobne do właściwości kości gąbczastej. W ortopedii technologie porowatego tantalu, takie jak kubki panewkowe do pierwotnej wymiany stawu biodrowego, podkładki do miejsc defektów stawów biodrowego i kolanowego oraz implanty do leczenia wczesnej martwicy głowy kości udowej, były szeroko stosowane i wykazały wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo w długoterminowych obserwacjach. Istnieją również doniesienia o dobrych wynikach zastosowania tantalu w narzędziach do fuzji międzykręgowej. Tantal może być także stosowany jako powłoka na implantach ze stali nierdzewnej (SS) i tytanu (Ti), poprawiając ich odporność na korozję i wspomagając osseointegrację [6].

Efekt pamięci kształtu to zjawisko, w którym materiały mogą powrócić do swojego pierwotnego kształtu po podgrzaniu lub po przejściu przez odwracalną transformację martenzytyczną. Stopy Ni–Ti (składające się głównie z niklu i tytanu) są najbardziej obiecującymi materiałami z efektem pamięci kształtu, dzięki swojej stabilności mechanicznej, niskiej sztywności i termoaktywności. Choć twardość stopów Ni–Ti jest wyższa niż w przypadku naturalnej kości, można ją zredukować do 11–20,5 GPa dla porowatych implantów Ni–Ti stosując technologię druku 3D. Dzięki temu porowate implanty Ni–Ti zapewniają odpowiednią sztywność unieruchomienia w okresie gojenia i dostosowują rozkład naprężeń po pełnej regeneracji kości. Stopy Ni–Ti wykorzystywane są w implantach ortopedycznych, takich jak implanty kręgosłupa, gwoździe śródszpikowe oraz urządzenia do korekcji skoliozy. Oprócz efektu pamięci kształtu, stopy Ni–Ti mają również wysoką odporność na

korozję, zużycie oraz doskonałą biokompatybilność, dzięki tworzeniu warstwy tlenku tytanu na powierzchni, która zapobiega uwalnianiu niklu. Zwykle do druku tych materiałów wykorzystuje się metodę SLM [6].

Biodegradowalne metale, takie jak magnez (Mg), żelazo (Fe) i cynk (Zn), oferują unikalną możliwość stopniowego rozpadu w organizmie, eliminując potrzebę chirurgicznego usuwania implantów [6].

Magnez i jego stopy cieszą się dużym zainteresowaniem w regeneracji kości ze względu na dobrą biokompatybilność, odpowiednią wytrzymałość mechaniczną i biodegradację. Gęstość oraz moduł sprężystości Mg są zbliżone do kości ludzkiej. Może być wykorzystywany do produkcji śrub i prętów, które po wszczepieniu zapewniają wsparcie mechaniczne, a ostatecznie implant ulega całkowitej biodegradacji, tworząc przestrzeń dla rosnącej tkanki kostnej i minimalizując tym samym ryzyko alergii metalowych związanych z trwałymi implantami. Co więcej, istnieje rosnąca liczba dowodów wskazujących, że jony Mg uwolnione z implantów mogą wspomagać regenerację kości i przyspieszać gojenie chorób kostnych. Jednak ze względu na szybki rozkład po wszczepieniu, Mg i jego stopy nie mogą utrzymać wystarczającej wytrzymałości mechanicznej i obecnie są głównie używane z innymi pierwiastkami w celu modyfikacji ich właściwości. Na przykład stopy Mg–Mn charakteryzują się lepszą odpornością na korozję, a stop Mg–Zn ma wyższą wytrzymałość [6].

Udowodniono, że żelazo jest biokompatybilne i ma doskonałe właściwości mechaniczne, co czyni je dobrym kandydatem do implantów wymagających wysokiej wytrzymałości strukturalnej, takich jak naprawa ubytków kostnych. Ponadto Fe jest stosunkowo łatwe i tanie do pozyskania oraz nie uwalnia wodoru podczas biodegradacji po wszczepieniu. Wśród metali biodegradowalnych, Fe ma najmniejszą tendencję do rozpuszczania się. Choć doskonałe właściwości mechaniczne i powolny proces korozji są pozytywnymi cechami, mogą również mieć pewne niepożądane konsekwencje. W zastosowaniach ortopedycznych, zbyt wolne tempo degradacji może utrudniać regenerację

tkanek, ograniczać transfer sił do rosnącej kości i prowadzić do osłabienia naprężeń. Zwiększenie stosunku powierzchni do objętości może także zwiększyć tempo degradacji tego metalu, dostosowując je do odpowiedniego tempa regeneracji kości i tkanek naczyniowych. W związku z tym wysiłki badawcze koncentrują się na opracowywaniu struktur porowatych związków Fe, aby zmaksymalizować powierzchnię, zredukować efekt osłabienia naprężeń, poprawić tempo degradacji i wspomóc naturalny wzrost tkanek [6].

Cynk jest niezbędnym pierwiastkiem śladowym, odgrywającym kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, a 85% Zn znajduje się w kościach i mięśniach.

Jony Zn wspomagają osteogenezę komórek macierzystych oraz proliferację osteoblastów. Pomimo że czysty Zn ma niską wytrzymałość mechaniczną, stopy Zn, takie jak Zn–Mg–Ca, poprawiają jego właściwości mechaniczne i biokompatybilność. Badania pokazują, że stopy Zn mogą wspierać regenerację kości i wykazują właściwości antybakteryjne [6].

4. Metody uzyskiwania danych 2D i opracowania modelu 3D do druku

Początkowym etapem powstawania protezy ortopedycznej jest stworzenie trójwymiarowego modelu niezbędnego do rozpoczęcia druku 3D. Za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) otrzymuje się obraz danego obszaru ciała w formacie DICOM [13]. Jakość uzyskanych danych zależy przede wszystkim od dokładności użytego urządzenia oraz użytej rozdzielczości. Można ją zwiększyć poprzez wydłużenie czasu badania, co w przypadku CT, wiąże się jednak ze zwiększeniem dawki radiacji. Wybierając typ badania, należy więc uwzględnić, stan pacjenta oraz możliwości techniczne danej placówki [14].

Po otrzymaniu obrazu w formacie DICOM należy poddać go należytej obróbce. Przykładowymi programami, z których można skorzystać, są: Mimics Innovation Suite, Invesalius, Vesalius3D, ITK-SNAP, Seg3D, OsiriX czy 3D Slicer. Przy ich użyciu obraz poddawany jest "segmentacji". Polega ona na wyizolowaniu danych dotyczących struktury anatomicznej. W przypadku ortopedii oznacza usunięcie tkanek miękkich z pozostawieniem tkanki kostnej.

Następnie, wyróżnione woksele zbierane są w formie siatki złożonej z trójkątów lub innych wielokątów, tworzącej powierzchnię modelu 3D. Proces ten to teselacja. Powstały model zapisywany jest w jednym z formatów wykorzystywanych przez oprogramowanie CAD (*ang. Computer-aided design*), najczęściej wykorzystywanym jest "stl". By dodatkowo uwzględnić m.in. teksturę i kolor powierzchni należy zastosować format "obj".

Uzyskany plik nie nadaje się zazwyczaj do druku. Model 3D struktury, którą chcemy uzyskać, wymaga końcowych poprawek polegających na usunięciu defektów w układzie wielokątów. Z powodu natury druku 3D, a więc tworzeniu przedmiotu warstwa po warstwie, model 3D należy pociąć na zestaw dwuwymiarowych plastrów, zazwyczaj grubości 0,1mm. Programy komputerowe niezbędne do ostatniego etapu są zazwyczaj oferowane przez producenta danej drukarki 3D [13].

5. Przykłady kliniczne zastosowań personalizowanych implantów

Przypadek 58-letniego pacjenta, u którego na podstawie przezskórnej biopsji kości rozpoznano kostniakomięsaka zlokalizowanego w obrębie dystalnej części kości promieniowej prawej i powierzchni stawowej nadgarstka. Podjęto decyzję o zabiegu ratowania kończyny, z powodu dużego rozmiaru guza i szybko postępującego procesu chorobowego. Dane po wykonaniu tomografii komputerowej kończyny okolic dłoni, nadgarstka i przedramienia zostały zanalizowane przez oprogramowanie Mimics 17.0 i zapisane w formacie DICOM. Następnie wykonano projekt płyty prowadzącej w formacie STL i wydrukowano porowatą protezę z tantalową powłoką za pomocą metody druku 3D. Personalizowany implant pozwolił na dokładną lokalizację granicy osteotomii, co przyczyniło się do bezpiecznej i precyzyjnej resekcji guza oraz skrócenia czasu operacji. Indywidualnie dopasowana długość trzonu protezy pozwoliła zmniejszyć ryzyko rotacji i niedopasowania implantu. Po analizie budowy anatomicznej powierzchni stawowych nadgarstka pacjenta wyznaczono miejsca otworów szwów zapewniając stabilne mocowanie torebki stawowej i ścięgien do implantu [15]. Dzięki temu, rekonstrukcja przebiegła szybko i pozwoliła na powrót funkcji nadgarstka i dłoni. Po dwuletnim okresie obserwacji nie odnotowano wznowy procesu nowotworowego. Poza produkcją precyzyjnie dopasowanych protez, druk 3D może również stanowić biorusztowanie, jako uniwersalna platforma terapeutyczna w procesie leczenia kostniakomięsaka [15].

Przypadek 50-letniej kobiety z wrodzoną skoliozą i kręgami połowiczymi. Chora zdecydowała się na zabieg chirurgiczny z powodu przewlekłego bólu, nieskutecznego leczenia zachowawczego oraz rehabilitacji. Planowanie przedoperacyjne wykonano za pomocą oprogramowania Aprevo i przeprowadzono rekonstrukcję 3D. Dostosowane implanty tytanowe drukowane w 3D zostały skonstruowane obliczeniowo przy użyciu przedoperacyjnych obrazów pozyskanych z tomografii komputerowej [16]. Zabieg składał się z dwóch etapów: osteotomii odcinka L4-S1, gdzie do wstawienia implantów wykorzystano technikę ALIF. Kolejny etap polegał na bocznej stabilizacji międzytrzonowej odcinka lędźwiowego na poziomie L1-2 oraz L2-3 wykorzystując spersonalizowane wielopoziomowe implanty międzytrzonowe. Po operacji jakość życia pacjentki znacznie się podniosła, zaobserwowano poprawę postawy ciała i zwiększenie zakresu ruchomości przy jednoczesnej eliminacji objawów bólowych. Po roku stwierdzono przywrócenie pełnej sprawności układu motorycznego. W tej samej publikacji opisano przypadek 64-letniej kobiety z wrodzoną skoliozą, rozwojową deformacją połączenia lędźwiowo-krzyżowego oraz licznymi wielopoziomowymi zmianami zwyrodnieniowymi kręgów. Zastosowano u niej standardowe

tytanowe implanty z użyciem małoinwazyjnej techniki transforaminalnej lędźwiowej stabilizacji międzytrzonowej oraz pręty kobaltowo- chromowe. Rok po operacji pacjentka zgłaszała nasilający się ból i ograniczenie ruchomości w stawach krzyżowo-biodrowych. W badaniu radiologicznym stwierdzono obecność stawu rzekomego w odcinku lędźwiowym oraz obustronne złamanie prętów w stawach krzyżowo-biodrowych. Konieczne było przeprowadzenie rewizji, po której dolegliwości bólowe ustąpiły i nastąpiła poprawa mobilności w stawach. U pacjentów ze złożonymi deformacjami i wadami kręgosłupa obejmującymi różne poziomy większą skuteczność wykazały indywidualnie spersonalizowane implanty 3D, które znacząco poprawiają komfort życia. Dostosowany do anatomii pacjenta implant, szczególnie w aspekcie zwiększonej wielkości powierzchni styku implantu z kością, może przyczyniać się do lepszej osseointegracji, a także może zmniejszać ryzyko powikłań i destabilizacji, zapobiegając konieczności przeprowadzenia powtórnej operacji [16].

Spersonalizowany implant wydrukowany za pomocą technologii druku 3D zastosowano u 73-letniej pacjentki zgłaszającej silny, utrzymujący się ból w okolicy lewego stawu biodrowego. W badaniu RTG stwierdzono ciężki segmentowy ubytek masy kostnej bliższego końca kości udowej i złamanie trzonu protetycznego. Z historii choroby, wynika, że w 2000 roku u pacjentki przeprowadzono całkowitą endoprotezoplastykę stawu biodrowego z użyciem kompozytów alloprzeszczepowo-protetycznych z powodu martwicy głowy kości udowej. Następnie w 2013 roku na skutek obluzowania protezy wykonano rewizyjną alloplastykę stawu biodrowego. Standardowe metody postępowania okazały się nieskuteczne w przypadku rekonstrukcji stawu biodrowego, dlatego zdecydowano się zastosować drukowany 3D rękawowo-protetyczny kompozyt ze stopu tytanu zawierający stożkowy rdzeń do rekonstrukcji segmentowej utraty kości bliższej kości udowej w rewizyjnej alloplastyce stawu biodrowego [17]. W tworzeniu tego implantu wykorzystano metodę EBM. Dodatkowo wyprodukowano tytanową protezę celem uzupełnienia ubytku kostnego i zwiększenia stabilności w stawie. Struktury tych elementów powstały z udziałem projektowania wspomaganego komputerowo i oprogramowania Magics. Dane były przechowywane w formacie STL [17]. Operacja przebiegła zgodnie z planem, a pacjentka po pół roku wróciła do pełnej sprawności fizycznej. W okresie dwuletniej obserwacji nie stwierdzono nieprawidłowości tj. osiadanie, złamanie czy obluzowanie implantu, tak jak to miało miejsce po wcześniejszych zabiegach ze standardowymi protezami. Dzięki określonym właściwościom biomechanicznym tego kompozytu i uwzględnieniu anatomii pacjentki, w tym dużych ubytków kostnych zaobserwowano integrację i mocowanie do kości oraz prawidłowy proces regeneracji i rekonstrukcji w stawie biodrowym [17].

6. Korzyści wynikające z personalizacji implantów

Dostępne publikacje wskazują, że technologia druku 3D znajduje szerokie zastosowanie w ortopedii, obejmując różnorodne procedury, takie jak stabilizacja złamań, osteotomie, artroplastyki czy operacje urazowe. W niniejszej pracy skupiono się na zaletach wynikających z zastosowania druku 3D w procedurach chirurgii ortopedycznej jako całości [18, 19].

Badania wskazują, że zastosowanie technologii druku 3D wspiera precyzyjne dopasowanie do anatomii pacjenta, zapewnia dokładniejsze planowanie chirurgiczne oraz skraca czas operacji. Dodatkowo przytoczone wyżej przypadki kliniczne mogą wskazywać na potencjalne zmniejszenie ryzyka powikłań oraz poprawę wyników leczenia [18, 19]. Zauważono również, że czas zespolenia kości oraz długość pobytu w szpitalu mogą ulec skróceniu, choć w sposób statystycznie nieistotny [18].

6.1. Dopasowanie do anatomii pacjenta i trwałość

Technologia druku 3D pozwala na tworzenie protez dopasowanych do indywidualnych parametrów pacjenta, takich jak wyniki tomografii komputerowej (CT), badania densytometrycznego (DEXA) oraz lokalizacja urazu, zapewniając rozwiązania precyzyjnie odpowiadające jego potrzebom. Takie implanty cechują się również lepszą trwałością. Jest to szczególnie korzystne w przypadku wrodzonych deformacji, poważnych urazów lub operacji rewizyjnych, w których standardowe metody i implanty mogą okazać się niewystarczające [19, 20].

Co więcej, druk 3D pozwala na personalizację na poziomie mikrostruktury, umożliwiając modyfikację układu porów oraz właściwości materiału w sposób wspierający wzrost i różnicowanie komórek oraz tkanek, co może przyczyniać się do poprawy procesów regeneracyjnych [20].

6.2. Planowanie przedoperacyjne

Chirurdzy mogą korzystać z modeli 3D, aby dokładniej analizować relacje przestrzenne, co umożliwia precyzyjne zaplanowanie osteotomii oraz optymalne rozmieszczenie implantów [19].

6.3. Czas operacji

Zastosowanie technologii druku 3D może przyczyniać się do skrócenia czasu operacji, przy czym mechanizmy tego zjawiska różnią się w zależności od konkretnego zastosowania. Na przykład w badaniach, w których druk 3D umożliwił stworzenie modeli złamanych kości do przedoperacyjnego doboru odpowiednich płytek i wkrętów, operacje trwały krócej, ponieważ w porównaniu z grupami kontrolnymi wymagano mniej korekt śródoperacyjnych. Z kolei w sytuacjach, gdzie druk 3D był wykorzystywany do produkcji chirurgicznych prowadnic lub szablonów, takich jak narzędzia do wprowadzania drutów Kirschnera (K) czy szablony do cięcia kości, skrócenie czasu operacji było efektem redukcji niepewności chirurgicznej oraz mniejszej liczby koniecznych poprawek podczas zabiegu [18].

6.4. Śródoperacyjna utrata krwi

Skrócenie czasu operacji może przyczyniać się do zmniejszenia śródoperacyjnej utraty krwi. [18]

6.5. Powikłania

Skrócenie czasu operacji może mieć znaczący wpływ kliniczny. Potwierdzono, że każde dodatkowe 30 minut zabiegu wiąże się z 14% wzrostem ryzyka powikłań. Dzięki zastosowaniu druku 3D możliwe jest ograniczenie czasu operacji, co może przekładać się na zmniejszenie częstości występowania powikłań i poprawę opieki nad pacjentem [18]. Dodatkowo redukcja czasu śródoperacyjnego w ortopedii może zmniejszać ryzyko wystąpienia krótkoterminowych powikłań, takich jak infekcje w miejscu operacji, konieczność powtórnych zabiegów czy ryzyko zgonu [18].

6.6. Edukacjapacjentów

Modele 3D stanowią niezwykle wartościowe narzędzie do objaśniania pacjentom skomplikowanych procedur chirurgicznych. Dzięki możliwości wizualizacji własnej anatomii oraz planowanych interwencji, pacjenci zyskują lepsze zrozumienie swojego stanu zdrowia i przebiegu operacji. To z kolei może przyczynić się do lepszego przestrzegania zaleceń przed- i pooperacyjnych przez pacjenta oraz lepszych wyników rehabilitacji [19].

6.7. Fluoroskopia śródoperacyjna

Czas fluoroskopii śródoperacyjnej został skrócony, co wpływa korzystnie zarówno pod względem zmniejszonej ekspozycji na promieniowanie, jak i redukcji ryzyka dla pacjenta [18].

7. Wyzwania i ograniczenia technologii druku 3D w produkcji implantów

Pomimo licznych korzyści wynikających z wykorzystania technologii druku 3D (AM) w produkcji spersonalizowanych implantów ortopedycznych, istnieją również istotne ograniczenia, które obecnie utrudniają ich szerokie zastosowanie. Proces druku 3D wymaga wcześniejszego, czasochłonnego przetwarzania przez personel posiadający odpowiednie przeszkolenie w zakresie obsługi oprogramowania, modelowania oraz grafiki komputerowej, zanim projekt implantu będzie mógł zostać zatwierdzony do produkcji. Dodatkowo, proces druku musi przebiegać bez przerwy – jakiekolwiek zakłócenie w pracy urządzenia, nawet krótkotrwałe, skutkuje koniecznością powtórzenia całego procesu. W związku z tym operator drukarki musi sprawować kontrolę nad przebiegiem druku oraz zapewnić odpowiedni zapas materiału, aby uniknąć jakichkolwiek przerw. Ograniczona liczba wykwalifikowanego personelu na oddziałach szpitalnych oraz brak odpowiednich zasobów ludzkich dedykowanych do tej specyficznej pracy stanowią dodatkowe bariery w popularyzacji tej technologii w placówkach medycznych [21]. Istotnym wyzwaniem dla tej technologii jest czas realizacji całego procesu, który obejmuje szereg etapów wymagających znacznego nakładu czasu. W większości przypadków, wydrukowanie spersonalizowanego implantu, szczególnie w technologiach takich jak SLM czy EBM, może zająć około 24 godzin. Dla wielu zastosowań klinicznych, gdzie pilność interwencji jest kluczowa, czas oczekiwania na wykonanie i dostarczenie gotowego implantu stanowi istotne ograniczenie [22]. Ponadto aspekt dotyczący certyfikacji w zakresie standardów regulacyjnych i produkcyjnych druku 3D nie jest w pełni uregulowany. W ramach obecnych przepisów, implanty produkowane przy użyciu druku 3D muszą spełniać te same wymagania regulacyjne co tradycyjne implanty ortopedyczne, z uwagi na klasyfikację urządzeń medycznych (I, II lub III). Większość takich implantów należy do klasy III, zgodnie ze standardami zaproponowanymi przez Centrum ds. Urządzeń i Zdrowia Radiologicznego FDA. Jednak w przypadku implantów niestandardowych, FDA przewiduje możliwość zastosowania odstępstw na mocy sekcji 520(b) ustawy o żywności, lekach i kosmetykach (Fd & C Act). Zgodnie z tą sekcją, dopuszcza się dystrybucję urządzeń, które „nie są ogólnie dostępne", „zmodyfikowane

w celu dopasowania do zamówienia lekarza" oraz związane z „specjalnymi potrzebami" lub „wystarczająco rzadkimi warunkami lub unikalną patologią". Choć takie odstępstwa ułatwiają opracowywanie rozwiązań dla rzadkich schorzeń, nadal wymagają spełnienia rygorystycznych standardów, takich jak regulacja systemu jakości, sprawozdania dotyczące działania wyrobów medycznych (MDR) oraz konieczność rejestracji nowych rozwiązań [23]. Ponadto, aktualnie brakuje danych klinicznych pochodzących z długoterminowych badań, co stanowi istotne ograniczenie w ocenie efektywności użytkowania implantów wykonanych przy użyciu druku 3D w porównaniu do tradycyjnych metod, zarówno w kontekście ich funkcjonalności, jak i analizy kosztów [24].

8. Przyszłość technologii druku 3D w ortopedii

8.1. Nowe i obiecujące materiały/biofilamenty:

1. dECM (zdekomórkowana macierz zewnątrzkomórkowa). Każda tkanka/organ zawiera ECM o specyficznym składzie i strukturze. Ich odtworzenie przy zastosowaniu biofilamentów powstałych na bazie pojedynczych komponentów jest niezwykle trudne. Materiał na bazie dECM naśladuje składem ECM i kopiuje jej naturalne (oraz specyficzne dla tkanki, z której pochodzi macierz) właściwości. Wadami filamentów na bazie dECM jest zmienność składu między partiami, niska stabilność mechaniczna, potencjalne reakcje ksenoimmunologiczne i brak spójności kompozycji [25].
2. SF (*ang. Silk fibroin*) - fibroina jedwabiu, produkowana przez jedwabniki (Bombyx mori). Dzięki swojej biokompatybilności, znacznej wytrzymałości mechanicznej, możliwości regulacji jej degradacji i łatwości przetwarzania jest potencjalnym kandydatem do stworzenia biofilamentu. Ze względu na niską lepkość, powolny mechanizm żelowania i częste zatykanie dyszy, spowodowane powstawaniem beta-arkuszy SF, nie może być użyta bez odpowiedniej obróbki. Przeprowadzono badania, podczas których modyfikowano SF metodami fizycznymi, chemicznymi, enzymatycznymi, lub poprzez łączenie jej z m.in. glicerolem, krzemionką lub materiałami o zwiększonej lepkości [25].
3. SIS/Alg/HA - jest propozycją mieszanki składników, zawierającej błonę podśluzową jelita cienkiego - SIS (*ang. Small intestine submucosa)*, która może być zastosowana u pacjentów z cukrzycą. Jest to rodzaj dECM

uzyskanego z jelita cienkiego. Ze względu na właściwości mechaniczne SIS/dEMC, dodane zostały Alg i HA [26].

4. Alginian - naturalny polisacharyd pozyskiwany z algi brunatnej posiadający dobrą biokompatybilność, możliwość regulacji właściwości mechanicznych i reologicznych oraz niską biologiczną aktywność wynikającą z braku miejsc adhezyjnych dla przylegania komórek [25]. HA - hydroksyapatyt - naturalnie występujący nieorganiczny minerał, budujący m.in. kości i zęby [27]. W testach in vitro i in vivo wykazano, że implanty powstałe na bazie powyższej mieszanki posiadają pożądane właściwości immunomodulacyjne, a także dobre osteogeniczne i angiogeniczne, spełniające wymagania leczenia urazów kostnych u pacjentów z cukrzycą [26].

8.2. Wspomaganie regeneracji i zmniejszenie przypadków zakażeń pooperacyjnych

1. Jod - silne właściwości antybakteryjne, niszczy biofilm poprzez zaburzenie struktury komórek i wpływanie na ekspresję materiału genetycznego. Przeprowadzono próby, w których implanty wydrukowane metodą DMLS/SLM przy użyciu proszku Ti-6Al-4V domieszkowano jonami jodu poprzez elektrodepozycję. Wyniki wykazały zmniejszony wzrost bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych na powierzchni protezy [28].
2. Wielowarstwowa powłoka zawierająca wankomycynę i nanocząsteczki amorficznego fosforanu wapnia (*ang. ACP - amorphus calcium phosphate*) z rdzeniem z biodegradowalnego polimeru. Przygotowana mieszanka ACP i ACP z VA z dodatkiem rozpuszczonego w TFE polimeru PLGA lub PCL zostały nałożone w 10 lub 20 warstwach, za pomocą zmodyfikowanej metody DWI, na tytanową powierzchnię. Podczas badania zaobserwowano zmniejszoną ilość martwych komórek i zwiększone przyleganie komórek na powierzchni złożonej z PLGA-ACP w porównaniu do powierzchni pozbawionej ACP. Zauważono również znacznie wydłużone uwalnianie VA z powłoki zawierającej ACP. Stężenie VA powyżej MIC utrzymywało się ponad dwa razy dłużej niż w próbkach pozbawionych ACP [29].
3. **Protezy oparte na pTi** (porowatym stopie tytanu) - pokryte cieczą jonową przy dodatkowym zastosowaniu bliskiego promieniowania podczerwonego *(ang. near infrared radiation - NIR)*. Powyższa koncepcja wykorzystuje unikalne właściwości zastosowanej powłoki, polegające na zatrzymywaniu bakterii otaczających tytanowy implant oraz NIR, mające służyć do eradykacji

uwięzionych drobnoustrojów dzięki swojej znakomitej penetracji tkanek. Dodatkowo zachowana zostaje charakterystyczna struktura i właściwości mechaniczne protezy. Testy przeprowadzone in vitro zdają się potwierdzać skuteczność zastosowanych metod: szybki i wydajny efekt antybakteryjny oraz znakomitą osteointegrację. Wskazano jednak na możliwy negatywny efekt cieczy jonowej przy zwiększonej ilości bakterii. Jej właściwości mogą spowodować zwiększoną ich adhezję, która przy braku zastosowania NIR może podwyższyć ich przeżywalność, w porównaniu do zwykłej protezy tytanowej [29].

8.3. Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC)

MSC, dzięki potencjałowi różnicowania się w wiele typów komórek mezodermalnych, promują regenerację tkanek i wydzielanie sygnałów parakrynnych, zachowując zdolności immunomodulacyjne [30]. Leczenie złamań przy zastosowaniu m.in. MSC może być korzystne w przypadku osteoporozy, starzenia się organizmu, chorób metabolicznych czy ciężkich urazów. Bezpośrednie umieszczenie komórek na powierzchni implantów ortopedycznych daje lepsze wyniki w warunkach laboratoryjnych, w przeciwieństwie do użycia samej protezy [30]. Zaobserwowano również zwiększoną ilość naczyń krwionośnych, wyższy poziom tworzenia nowej kości, większą ilość kości blaszkowatej i tkanki chrzęstnej w implantach z komórkami MSC [30]. Biorąc pod uwagę praktyczne zastosowanie, należy zadać pytanie czy korzyści wynikające z powyższej modyfikacji przeważają nad wydłużeniem czasu i zwiększenie kosztu produkcji implantu.

8.4. Interesującą koncepcją jest zastosowanie druku 3D, biofilamentów i BMMSC (mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego) w leczeniu zerwanych połączeń ścięgnisto-kostnych

Ze względu na awaskularny, akomórkowy charakter i brak unerwienia zerwanych połączeń ścięgnisto-kostnych, nie goją się one całkowicie, narażając pacjenta na przyszłe uszkodzenia w tym rejonie. Proponuje się użycie wielowarstwowego implantu naśladującego swoją budową strefę przejścia tkanki ścięgnistej na kostną [30].

Implant składa się z trzech warstw, do których druku użyto biofilamentów opartych na dECM (zdekomórkowana macierz zewnątrzkomórkowa) zawierających BMMSC.

1. filament TdEMC - dEMC pochodzenia ścięgnistego
2. filament o mieszanym składzie dEMC
3. filament BdEMC - dEMC pochodzenia kostnego

W badaniu na zwierzętach wykazano przyspieszoną zdolność regeneracyjną połączenia ścięgnisto-kostnego, oraz lepsze zdolności mechaniczne u osobników z implantem z komórkami BMMSC, w porównaniu do zwierząt z samym implantem i bez niego. Warto zauważyć, że już zastosowanie samego trójwarstwowego rusztowania znacznie poprawiło możliwości gojenia [30].

9. Podsumowanie

Podsumowując, obecny rozwój technologii wykorzystywanych w druku 3D, pozwala na zaprojektowanie i stworzenie wysoce spersonalizowanych implantów ortopedycznych. Ich oryginalny kształt oraz właściwości mechaniczne, mogą naśladować tkankę kostną charakterystyczną dla danego obszaru i pozwalają na dopasowanie do indywidualnych parametrów pacjenta. Materiały stosowane w druku 3D, a także ich sposób wykorzystania mogą wpływać pozytywnie na biokompatybilność produktów. W porównaniu do tradycyjnych metod, druk 3D może pozwolić na skrócenie zarówno czasu operacji jak i okresu przedoperacyjnego, a tym samym potencjalnie zmniejszyć ilość powikłań. Dodatkowo znajduje on również zastosowanie w edukacji pacjentów i przyszłego personelu medycznego. Nadal, wiele aspektów związanych z wykorzystywaniem druku 3D ortopedii wymaga modyfikacji. Należy położyć nacisk na uproszczenie obsługi procesu technologicznego, tak samego druku jak i przygotowania i obróbki modelu 3D. Pomóc tutaj mogą wyspecjalizowane programy AI. Ważne są również inwestycje w infrastrukturę i jej dostępność. Uregulowania oczekują również przepisy prawne związane z certyfikacją w zakresie standardów regulacyjnych i produkcyjnych druku 3D. Rozwój technologii druku 3D nieustannie postępuje. Poza wprowadzaniem nowych rodzajów materiałów, m.in. biodegradowalnych, posiadających efekt pamięci, powstających na bazie tkanek żywych, modyfikacji doświadczają również dobrze znane i od dawna stosowane. Obecnie stawia się na rozwój biokompatybilności protez, ich możliwości osseointegracji jak i ograniczenie ryzyka infekcji związanych z operacją. Personalizowane implanty ortopedyczne drukowane w technologii 3D są i będą coraz prężniej rozbudowującą się gałęzią medycyny. Potencjalne korzyści wynikające z zastosowania druku 3D w produkcji personalizowanych implantów ortopedycznych są obiecujące i mogą dostarczyć nowych możliwości potrzebnych do efektywniejszego leczenia, a tym samym

poprawy stanu pacjenta, lecz nadal brakuje dobrej jakości badań porównawczych i danych długoterminowych.

Referencje

[1] Jang WY, Lee JH, Choi JH, Lee SH. Clinical efficacy of three-dimensional-printed pure titanium fracture plates with locking screw systems in distal tibia fractures. Medicina. 2025;61(1):137. doi:10.3390/medicina61010137

[2] Vaziri AS, Moradkhani G, Farahmand F. Utilizing 3D-printed patient-specific porous titanium cones in complex primary and revision total knee arthroplasty. J Orthop Surg Res. 2025. doi:10.1007/s00590-025-04229-0

[3] Benady A, Yehiel N, Segal O, et al. Knee-sparing resection and reconstruction surgery for bone sarcoma using 3D-surgical approach: average of 5-year follow-up. Medicina. 2025;61(3):476. doi:10.3390/medicina61030476

[4] Lei H, Zhou Z, Liu J, et al. Structural optimization of 3D-printed porous titanium implants promotes bone regeneration for enhanced biological fixation. ACS Appl Mater Interfaces. 2025. doi:10.1021/acsami.4c22401

[5] Hu X, Zhong J, Ao H, et al. Iodine-doped 3D print Ti alloy for antibacterial therapy on orthopedic implants. ACS Omega. 2023;8(36):32990-32997. doi:10.1021/acsomega.3c04721

[6] Meng M, et al. 3D printing metal implants in orthopedic surgery: methods, applications and future prospects. J Orthop Transl. 2023;42:94-112. doi:10.1016/j.jot.2023.08.004

[7] Montero J, et al. Main 3D manufacturing techniques for customized bone substitutes. A systematic review. Materials. 2021;14(10):2524. doi:10.3390/ma14102524

[8] Okolie O, et al. 3D printing for hip implant applications: a review. Polymers. 2020;12(11):2682. doi:10.3390/polym12112682

[9] Attarilar S, et al. 3D printing technologies in metallic implants: a thematic review on the techniques and procedures. Int J Bioprint. 2021;7(1):306. doi:10.18063/ijb.v7i1.306

[10] Dou Y, Moghadas K. A review of a versatile powder bed fusion technique and selective laser sintering for orthopedic and biotechnology applications. Int J Chem Chem Eng. 2024;43(3).

[11] Edelmann A, et al. Selective laser melting of patient individualized osteosynthesis plates—digital to physical process chain. Materials. 2020;13(24):5786. doi:10.3390/ma13245786

[12] Sousa HC, et al. On the fused deposition modelling of personalised bio-scaffolds: materials, design, and manufacturing aspects. Bioengineering. 2024;11(8):769. doi:10.3390/bioengineering11080769

[13] Bahadır B, Atik OŞ, Kanatlı U, Sarıkaya B. A brief introduction to medical image processing, designing and 3D printing for orthopedic surgeons. Jt Dis Relat Surg. 2023;34(2):451-454. doi:10.52312/jdrs.2023.57912

[14] Memon AR, Wang E, Hu J, Egger J, Chen X. A review on computer-aided design and manufacturing of patient-specific maxillofacial implants. Expert Rev Med Devices. 2020;17(4):345-356. doi:10.1080/17434440.2020.1736040

[15] Chen G, Yin Y, Chen C. Limb-salvage surgery using personalized 3D-printed porous tantalum prosthesis for distal radial osteosarcoma: a case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(46):e27899. doi:10.1097/MD.0000000000027899

[16] Pesante BD, Wellington IJ, Eastlack RK, Singh H. Multilevel customized 3D-printed titanium alloy interbody cages used to treat congenital scoliosis: a case report. J Orthop Case Rep. 2023;13(10):58-64. doi:10.13107/jocr.2023.v13.i10.3936

[17] Wang X, Xu H, Zhang J. Using personalized 3D printed Titanium sleeve-prosthetic composite for reconstruction of severe segmental bone loss of proximal femur in revision total hip arthroplasty: a case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(3):e18784. doi:10.1097/MD.0000000000018784

[18] O'Connor O, et al. The use of three-dimensional printing in orthopaedics: a systematic review and meta-analysis. Arch Bone Jt Surg. 2024;12(7):441-456. doi:10.22038/abjs.2024.74117.3465

[19] Jha R. Utilizing 3D printing technology for enhanced preoperative planning in orthopedic surgery: a narrative review. SJH Res Africa. 2025;5(6). doi:10.51168/sjhrafrica.v5i6.1273

[20] Qu Z, et al. Innovations in 3D printed individualized bone prosthesis materials: revolutionizing orthopedic surgery: a review. Int J Surg. 2024. doi:10.1097/js9.0000000000001842

[21] Zhao Y, et al. Additive manufacturing in orthopedics: a review. ACS Biomater Sci Eng. 2022;8(4):1367-1380. doi:10.1021/acsbiomaterials.1c01072

[22] Rouf S, et al. Functionally graded additive manufacturing for orthopedic applications. J Orthop. 2022;33:70-80. doi:10.1016/j.jor.2022.06.013

[23] Katsuura Y, Qureshi SA. Additive manufacturing for metal applications in orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2020;28(8):e349-e355. doi:10.5435/jaaos-d-19-00420

[24] Colon RR, et al. The presence of 3D printing in orthopedics: a clinical and material review. J Orthop Res. 2022;41(3):601-613. doi:10.1002/jor.25388

[25] Chae S, Cho DW. Biomaterial-based 3D bioprinting strategy for orthopedic tissue engineering. Acta Biomater. 2023;156:4-20. doi:10.1016/j.actbio.2022.08.004

[26] Tan J, Chen Z, Xu Z, et al. A 3D-printed scaffold composed of Alg/HA/SIS for the treatment of diabetic bone defects. J Orthop Transl. 2024;48:25-38. doi:10.1016/j.jot.2024.07.006

[27] Sawicki W, Malejczyk J. Histologia. wyd 6. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2019.

[28] Adarkwa E, Roy A, Ohodnicki J, et al. 3D printing of drug-eluting bioactive multifunctional coatings for orthopedic applications. Int J Bioprint. 2023;9(2):661. doi:10.18063/ijb.v9i2.661

[29] Li Z, Jin L, Yang X, et al. A multifunctional ionic liquid coating on 3D-printed prostheses: combating infection, promoting osseointegration. Mater Today Bio. 2024;26:101076. doi:10.1016/j.mtbio.2024.101076

[30] Chae S, Yong U, Park W, et al. 3D cell-printing of gradient multi-tissue interfaces for rotator cuff regeneration. Bioact Mater. 2023;19(1):611-625. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.05.004

ZASTOSOWANIE DRUKU 3D W ORTOPEDII ONKOLOGICZNEJ. SPERSONALIZOWANE IMPLANTY TYTANOWE W REKONSTRUKCJACH MIEDNICY I KOŚCI DŁUGICH

Maciej Kuś, Anna Konicka, Natalia Kula

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 przedstawia szczegółową analizę zastosowania spersonalizowanych implantów wytwarzanych w technologii druku 3D w leczeniu skomplikowanych ubytków po resekcji nowotworów kości, ze szczególnym uwzględnieniem obręczy miednicznej i kości długich. Omówiono proces wirtualnego planowania chirurgicznego (VSP) oparty na przestrzennej fuzji obrazów z tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI) oraz wykorzystanie innowacyjnych technik przyrostowych, takich jak topienie wiązką elektronów (EBM) czy selektywne topienie laserowe (SLM), do produkcji zindywidualizowanych przymiarów tnących i endoprotez. Przedstawiono kliniczną i biomechaniczną przewagę tytanowych struktur o budowie beleczkowatej, wiernie naśladujących naturalną ludzką kość gąbczastą, w redukcji groźnego zjawiska odciążenia kości (stress shielding) i stymulowaniu osteointegracji. Wyniki analiz wskazują, że implementacja tych inżynieryjnych rozwiązań podnosi precyzję cięcia, ułatwia wyznaczenie czystych marginesów onkologicznych, minimalizuje odsetek wczesnych obluzowań implantu oraz znacząco obniża śródoperacyjną utratę krwi. Omówiono również rosnący potencjał druku 3D w walce z głębokimi infekcjami poprzez tworzenie precyzyjnych form do odlewania tymczasowych, cementowych spacerów nasączonych antybiotykiem. Pomimo że technologia ta napotyka wciąż na bariery systemowe – takie jak wydłużony czas planowania, wysokie koszty wytwarzania oraz bardzo skomplikowane ramy prawno-certyfikacyjne – jej potencjał ratowania pacjentów przed amputacjami czyni ją przełomowym narzędziem we współczesnej medycynie.

Słowa kluczowe: ortopedia onkologiczna, druk 3D, implanty spersonalizowane, chirurgia miednicy

Abstract: This chapter presents a detailed analysis of the application of personalized implants manufactured using 3D printing technology in the treatment of complex bone defects following the resection of bone tumors, with a particular focus on the pelvic girdle and long bones. The process of virtual surgical planning (VSP) based on the spatial fusion of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) data is discussed, along with the use of innovative additive manufacturing techniques, such as electron beam melting (EBM) and selective laser melting (SLM), for the production of individualized cutting guides and endoprostheses. The clinical and biomechanical superiority of trabecular titanium structures, which faithfully mimic natural human cancellous bone, in reducing the dangerous phenomenon of stress shielding and stimulating osseointegration is presented. The results of the analyses indicate that the implementation of these engineering solutions drastically increases cutting precision, facilitates the determination of clear oncological margins, minimizes the rate of early implant loosening, and significantly reduces intraoperative blood loss. The growing potential of 3D printing in combating deep infections by creating precise molds for casting temporary, antibiotic-loaded cement spacers is also discussed. Although this technology still faces systemic barriers – such as prolonged planning time, high manufacturing costs, and highly complex legal and certification frameworks – its potential to save patients from amputations makes it a groundbreaking tool in modern medicine.

Keywords: orthopedic oncology, 3D printing, personalized implants, pelvic surgery

1. Wprowadzenie

Nowotwory układu mięśniowo-szkieletowego, w szczególności pierwotne mięsaki kości (takie jak kostniakomięsak, mięsak Ewinga czy chrzęstniakomięsak), stanowią duże wyzwanie kliniczne ze względu na często złożoną lokalizację anatomiczną oraz agresywność samej choroby. Historycznie ich leczenie wiązało się najczęściej z koniecznością przeprowadzania okaleczających amputacji. Postęp w zakresie nowoczesnych chirurgicznych procedur oszczędzających kończyny znacząco ograniczył tę konieczność, jednak chirurdzy onkologiczni nadal mierzą się z trudnym zadaniem – jak usuwać złośliwe guzy z zachowaniem czystych marginesów chirurgicznych, przy jednoczesnym zachowaniu maksymalnej funkcjonalności narządu ruchu u pacjenta. W tradycyjnym podejściu ortopedycznym od lat powszechnie stosuje się seryjne endoprotezy modułowe. Choć wciąż stanowią one podstawę standardowego leczenia resekcyjno-rekonstrukcyjnego, ich wykorzystanie ma istotne ograniczenia. Seryjne implanty modułowe nie zawsze dopasowują się do konkretnej anatomii pacjenta, co staje się szczególnie problematyczne po rozległych i niesymetrycznych resekcjach nowotworowo zmienionej kości. Wykorzystanie konwencjonalnych technik często wiąże się u chorego z dłuższym czasem samej operacji, niebezpiecznie dużą utratą krwi oraz odnotowywanym wyższym ryzykiem wznowy miejscowej nowotworu.

Niezwykle trudnym regionem dla standardowych rozwiązań pozostaje chociażby ludzka miednica. Rekonstrukcje kostnej panewki po usunięciu z niej guza wymagają najwyższej precyzji ze względu na mocno ograniczone pole operacyjne, złożoną przestrzennie geometrię kostną oraz bezpośrednie sąsiedztwo głównych naczyń krwionośnych i nerwów. W tych uciążliwych warunkach standardowe metody obarczone są realnym ryzykiem dyslokacji stawu oraz wtórnej asymetrii w długości kończyn pacjenta. Prawdziwym przełomem, który umożliwił systemową ewolucję i płynne przejście do tak zwanej medycyny personalizowanej, stał się rozwój technologii druku 3D. Pozwala ona na cyfrową konwersję dwuwymiarowych medycznych danych z tomografii komputerowej (ang. *Computed Tomography, CT*) oraz rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging, MRI*) na przestrzenne modele. Fuzja obrazów z badań CT oraz MRI w cyfrowym oprogramowaniu CAD daje możliwość dokładnego zobrazowania nie tylko samych struktur kostnych, ale również bezpośrednio naciekających tkanek miękkich nowotworu, co ma kluczowe znaczenie przy planowaniu chirurgicznej osteotomii. Druk 3D we współczesnej ortopedii opiera się na trzech głównych filarach: przedoperacyjnych modelach anatomicznych stanowiących fizyczną symulację zabiegu, zindywidualizowanych przymiarach chirurgicznych nakierowujących cięcie, oraz na w pełni spersonalizowanych, wszczepianych implantach. Wykorzystanie tytanowych implantów spersonalizowanych, które są projektowane w cyfrowym środowisku pod unikalny wymiar usuniętej tkanki chorego, to dziś najwyższe stadium zaawansowania w ortopedii onkologicznej. Złożone analizy porównawcze bezapelacyjnie dowodzą, że celowane rekonstrukcje oparte o wdrożenie druku 3D przynoszą kliniczne korzyści znacznie przewyższające rutynowe stosowanie seryjnych metod. Główną zaletą pozostaje w tym miejscu radykalna redukcja śródoperacyjnej utraty krwi – przy dużych zabiegach w obrębie miednicy na jednej procedurze pozwala to zaoszczędzić nawet kilkaset mililitrów krwi. Dla osłabionych immunologicznie, wyniszczonych chemioterapią i często zmagających się z anemią pacjentów onkologicznych, tak odczuwalnie mniejsze krwawienie i idące w parze z nim skrócenie nierzadko czasu trwania operacji mają ogromne znaczenie. Zmniejsza to ryzyko konieczności transfuzji krwi, chroni przed groźnymi powikłaniami i miejscowymi infekcjami ran, a ostatecznie znacznie przyśpiesza powrót pacjenta do zdrowia po resekcji i rekonstrukcji części kośćca. Oprócz samej poprawy bezpośrednich wskaźników okołozabiegowych niezmiernie ważna w leczeniu schorzeń tkanki łącznej jest pooperacyjna jakość życia u pacjenta. Spersonalizowane implanty odlewane i drukowane w technologii 3D precyzyjnie pozwalają chirurgom na odtworzenie bazowej biomechaniki uszkodzonego chorobą narządu ruchu. Badania naukowe jednoznacznie wykazują statystycznie o wiele wyższe oceny osiągane w powszechnej,

certyfikowanej skali funkcjonalnej MSTS (ang. *Musculoskeletal Tumor Society Score*) u pacjentów, u których pomyślnie wdrożono zindywidualizowane tytanowe endoprotezy. Choć zadowalająca implementacja druku 3D bywa na ten moment ograniczona przez stosunkowo jeszcze wysokie koszty ekonomiczne oraz dość długi spersonalizowany cykl produkcyjny (wynoszący na tę chwilę od dwóch do czterech tygodni), szybko postępująca automatyzacja medycznych systemów inżynieryjnych niweluje te wady organizacyjne w ochronie zdrowia [1, 2].

2. Struktura tytanu, a zrost kostny

Zastosowanie stopów tytanu (np. Ti6Al4V) w ortopedii onkologicznej opiera się na ich unikalnych właściwościach biomechanicznych oraz biokompatybilności. Przełomem w projektowaniu spersonalizowanych endoprotez w szczególności po rozległych resekcjach nowotworowych w obrębie miednicy i kości długich, stało się bezpośrednie wdrożenie nowoczesnych technologii druku 3D takich jak fuzja proszkowa (ang. *Electron Beam Melting, EBM*) i selektywne topienie laserowe (ang. *Selective Laser Melting, SLM*), które z dużą dokładnością pozwalają na wytwarzanie w pełni zintegrowanych, trójwymiarowych struktur naśladujących naturalną tkankę kostną pacjenta. Kluczowym aspektem biomechaniki tytanowych implantów jest precyzyjne dopasowanie ich modułu sprężystości (tzw. modułu Younga) do podstawowych parametrów ludzkiej kości gąbczastej, co zapobiega efektowi *stress-shielding* (przejęcie obciążeń mechanicznych kości przez sztywny implant). Zjawisko to mogłoby bowiem szybko prowadzić do niebezpiecznej resorpcji odciążonej tkanki kostnej znajdującej się wokół implantu, osłabiając całą rekonstrukcję. Docelowy moduł sprężystości utrzymywany w granicach od 1,1 do 1,7 GPa w przypadku 3D-drukowanych struktur beleczkowatych zbliżony jest do fizjologiczny właściwości ludzkiej tkanki gąbczastej, dając przy tym pełną gwarancję zachowania wysokiej wytrzymałości na osiowe ściskanie osiągającej około 5000–5558 N. Struktura beleczkowata (ang. *Trabecular Titanium, TT*) to porowata struktura trójwymiarowa, która za sprawą odpowiedniego matematycznego modelowania cyfrowego z wykorzystaniem np. teselacji (diagramu) Voronoia stanowi replikę morfologii w pełni zdrowej ludzkiej kości gąbczastej. Skuteczne biologiczne wrastanie kości jest jednak mocno uzależnione od rozmiaru oraz rozkładu przestrzennego porów. Uznaje się, że minimalny kaliber pojedynczej komory w strukturze nie powinien być mniejszy niż 100 μm, co warunkuje swobodną możliwość mechanicznej migracji komórek osteogennych wgłąb metalu. Nowoczesne spersonalizowane implanty charakteryzują się średnim fizycznym rozmiarem porów oscylującym wokół około 640 μm (od 0,45 mm do 1,2 mm)

i zmierzoną całkowitą porowatością objętościową na poziomie od 65% do nawet 90%. Tak zaprojektowana, w pełni otwarta przestrzennie nieregularna sieć porów gwarantuje przepuszczalność, która stanowi środowisko niezbędne dla wewnątrzstrukturalnej proliferacji ludzkich komórek, transportu niezbędnych składników odżywczych oraz szybkiego formowania się nowej, złożonej siatki naczyń krwionośnych (tzw. neowaskularyzacji). Zanim finalnie dojdzie do zgojenia się implantu ze zdrową tkanką kostną gospodarza, nadrzędnym celem chirurgiczno-biomechanicznym operacji pozostaje uzyskanie u pacjenta pierwotnej stabilizacji mechanicznej. Celowa makroskopowa chropowatość samej powierzchni wszczepianego tytanu beleczkowatego stawia duży opór i wykazuje z racji ukształtowania wysoki współczynnik tarcia o żywą kość. Umożliwia to bezpieczne wprowadzenie implantu onkologicznego metodą *press-fit*, co ma na celu redukcję niszczących mikro-ruchów, które na wczesnym etapie mogłyby stymulować rozwój luźnej tkanki włóknistej w zoperowanym miejscu z pominięciem pełnowartościowej odbudowy kości. Badania analizują ten proces, dowodząc, że przestrzenna konstrukcja tytanowych beleczek blokuje mikroruchy powyżej wartości 75 μm. Pobudza to proces pełnej osteogenezy i owocuje silnym i szerokim polem przylegania odradzającej się kości z implantem skutecznie eliminując przestrzenie martwe oraz tkanki zbliznowaciałe. Na poziomie molekularnym osteointegracja takich implantów tytanowych zachodzi na drodze osteoindukcji oraz osteokondukcji. Liczne eksperymenty laboratoryjne dowodzą, iż bazowa optymalna struktura tytanu w druku 3D bezpośrednio pobudza i przyspiesza adhezję komórkową, obfitą proliferację i kierunkowe namnażanie mezenchymalnych komórek macierzystych. Mechanicznie wymusza ona ich różnicowanie w pożądaną linię osteoblastyczną bez potrzeby dodawania sztucznych czynników wzrostu, leków, czy też angażowania trawienia chemicznego endoprotez. Na etapie wzrostu rejestruje się wzmożoną genetyczną ekspresję markerów kluczowych w kościotworzeniu. Skokowo nasila się wówczas ekspresja genów kodujących zasadową fosfatazę (ALP), włókna kolagenu typu I (COL1A1), aktywny czynnik transkrypcyjny osterix (OSX) oraz białkową osteokalcynę (BGLAP). Obserwowane w mikroskopii skaningowej żywe osteoblasty osiadające na implancie wypuszczają rozległe i długie mostki cytoplazmatyczne, którymi stabilnie uginają się i oplatają struktury nośne trójwymiarowego rusztowania. Konstruuje to żywą, zmineralizowaną macierz pozakomórkową [3,4].

3. Wirtualne planowanie chirurgiczne i drukowane przymiary cięcia

Złożoność anatomii miednicy oraz kości długich, w połączeniu z naciekaniem okolicznych tkanek przez nowotwory układu ruchu, wymusza bezbłędne

zaplanowanie resekcji. Tradycyjne metody ortopedyczne, opierające się przede wszystkim na analizie dwuwymiarowych zdjęć radiologicznych i subiektywnej ocenie wzrokowej chirurga, często okazują się niewystarczające. Odpowiedzią na te wyzwania stało się wirtualne planowanie chirurgiczne (ang. *Virtual Surgical Planning, VSP*). Proces ten opiera się na wstępnym przetworzeniu wysokiej jakości obrazów medycznych tomografii komputerowej, obrazującej sztywny szkielet kostny, oraz rezonansu magnetycznego, definiującego granice guza i jego nacieki. Kluczowym etapem VSP jest przestrzenna fuzja obrazów CT i MRI w oprogramowaniu komputerowym, co pozwala na zbudowanie w pełni zintegrowanego, trójwymiarowego modelu kości pacjenta z nałożoną w nim dokładną lokalizacją zmiany nowotworowej. Do przeprowadzenia fuzji danych oraz dalszego modelowania wykorzystuje się dedykowane oprogramowanie medyczne i inżynieryjne, takie jak Mimics Medical, 3-Matic, Medraw czy E-3D. W środowisku cyfrowym zespół może precyzyjnie zaplanować linie cięć kostnych, wyznaczając bezpieczne marginesy onkologiczne, które poszerzane są zazwyczaj o 3 do 5 centymetrów względem fizycznej granicy złośliwego guza, oszczędzając jednocześnie resztę kośćca. Aby idealnie przenieść ten wirtualny plan na stół zabiegowy, specjaliści wykorzystują spersonalizowane, drukowane w technologii 3D przymiary chirurgiczne, zwane też szablonami osteotomijnymi. Są one projektowane na podstawie wygenerowanych uprzednio w systemach VSP wirtualnych modeli wrodzonej anatomii konkretnego pacjenta. Zindywidualizowana geometria szablonu odzwierciedla specyficzne wypukłości i wklęsłości kości, co w teorii pozwala na jego stabilne nałożenie tylko i wyłącznie w jednym, zaplanowanym wcześniej miejscu na obnażonym szkielecie. Szablony te wyposażone są w szczeliny prowadzące dla pił oscylacyjnych oraz specjalne otwory dla drutów Kirschnera, które jeszcze przed cięciem mocują przymiar na kości. W ten sposób operator nie polega już wyłącznie na własnym wyczuciu i szacunkach, a fizyczny tor ostatecznego działania piły jest wymuszony przez założony instrument. Zastosowanie VSP oraz drukowanych przymiarów obiektywnie podnosi wymaganą precyzję wykonywanej resekcji nowotworu. Najnowsze analizy dowodzą, że wdrożenie spersonalizowanych szablonów w skomplikowanych operacjach usunięcia fragmentów miednicy zmniejsza błąd odchylenia kątowego płaszczyzny cięcia do zaledwie 5,02° (wobec 7,17° dla metod tradycyjnych) oraz minimalizuje niebezpieczne odchylenie odległościowe do poziomu 4,90 mm. Analogiczną skuteczność obserwuje się przy trudnych osteotomiach korekcyjnych w kościach długich, gdzie średni błąd płaszczyzny może być zredukowany wręcz do 1,4 milimetra. Osiągnięcie takich rezultatów daje wyższą gwarancję uzyskania czystych marginesów operacyjnych. Precyzyjne cięcie niweluje też ryzyko braku odpowiedniego dopasowania między szkieletem pacjenta, a nowym

implantem rekonstrukcyjnym. Zastosowanie przymiarów przynosi również odczuwalne korzyści śródoperacyjne. Wprowadzenie ich znacznie skraca czas trwania samej operacji oraz skutecznie zmniejsza zapotrzebowanie na stosowanie promieniowania fluoroskopowego. Szybsze zlokalizowanie celowanych płaszczyzn zmniejsza ogólną utratę krwi podczas inwazyjnych resekcji guzów. W rozległych procedurach operacji miednicy przymiary obniżyły medianę wskaźnika krwawienia z 4500 ml aż do obniżonej objętości na poziomie 2350 ml. Mimo powyższych zalet technologia ma pewne bariery. Prawidłowe pozycjonowanie szablonu wymaga idealnego oczyszczenia powierzchni kości, gdyż minimalne nawet resztki więzadeł mogą trwale zaburzyć spasowanie formy. Same polimerowe modele przymiarów narażone są nierzadko na mikrouszkodzenia i odkształcenia przez wibrującą piłę mechaniczną. Z uwagi na to, że proces VSP i druk 3D wymagają od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin pracy i funduszy, ta postępowa metoda sprawdza się w pełni głównie w chirurgii planowej, omijając często oddziały nagłej traumatologii [5-7].

4. Zastosowanie kliniczne spersonalizowanych implantów

4.1. Zaawansowane rekonstrukcje miednicy

Leczenie chirurgiczne rozległych guzów miednicy wymaga klasyfikacji i odpowiedniego podejścia do masywnych ubytków. Zgodnie z systemem Ennekinga i Dunhama, resekcje dzielą się na strefy, z których połączenia typu I+II (kość biodrowa i panewka), I+II+III (dodatkowo kość łonowa i kulszowa) oraz I+IV (obejmujące staw krzyżowo-biodrowy) generują wielopłaszczyznowe ubytki kostne o ogromnym znaczeniu dla nośności obręczy. Ubytki te trwale zaburzają fizjologiczną ciągłość obręczy miednicznej oraz jej kluczową zdolność do prawidłowego przenoszenia obciążeń mechanicznych z osi kręgosłupa na kończyny dolne chorego. Zastosowanie w tych skomplikowanych przypadkach metod tradycyjnych, takich jak alloprzeszczepy, autogenne przeszczepy kostne czy standardowe endoprotezy wsparte systemami śrubowo-prętowymi (PRSS), wiązało się historycznie z bardzo wysokim odsetkiem powikłań, w tym często notowanym brakiem zrostu, obluzowaniami aseptycznymi, złamaniami materiału zespalającego i uciążliwymi, głębokimi infekcjami. Jednakże zastosowanie trójwymiarowo drukowanych endoprotez bezpośrednio jest dopasowane do unikalnej anatomii pacjenta, jednak rodzi wyzwania w zakresie fiksacji i ostatecznego odtworzenia środka rotacji stawu biodrowego. Przy zastosowaniu zaawansowanych 3D-drukowanych protez, średnie przemieszczenie zlokalizowanego środka rotacji stawu biodrowego względem stanu przedoperacyjnego wynosi

zaledwie kilkanaście milimetrów, co w pełni mieści się w bezpiecznych granicach. Problemem w resekcjach I+II i I+II+III jest duża niestabilność mechaniczna. Aby zminimalizować niszczące siły ścinające, inżynieryjne projekty uwzględniają konstrukcje montowane na kości krzyżowej (ang. *sacral tray*), które ściśle przylegają do brzusznej powierzchni kości krzyżowej. O długotrwałym przetrwaniu konstrukcji decyduje w głównej mierze zaimplementowana liczba śrub. Użycie zaledwie trzech śrub krzyżowych wiąże się z dużym odsetkiem wczesnych obluzowań aseptycznych, sięgającym aż 40 procent. Wprowadzenie do projektu czterech lub pięciu śrub całkowicie niweluje ten problem, obniżając odsetek niepowodzeń niemal do zera. Dodatkowo, systemy te rozbudowuje się o tak zwaną stabilizację lędźwiowo-krzyżową, wykorzystującą śruby przeznasadowe zakotwiczone w trzonie kręgu L5. Rozwiązanie to o połowę zmniejsza szczytowe naprężenia generowane na śrubach krzyżowych (wartości spadają z 157,1 do 81,4 MPa), zapobiegając usterkom sprzętu. Wyjątkowo istotne jest tu zastosowanie odpowiedniej długości wkrętów, gdyż ich skrócenie potęguje niebezpieczne obciążenia. Sytuacja biomechaniczna ulega komplikacji przy resekcjach typu I+IV, gdzie cięcie obejmuje staw krzyżowo-biodrowy. Historycznie wykorzystywane tu były układy śrubowo-prętowe (PRSS), charakteryzujące się patologiczną koncentracją naprężeń na końcach prętów i częstymi pęknięciami strukturalnymi. Wydrukowane w 3D tytanowe endoprotezy ze śrubami wieloosiowymi przekształcają szkodliwe siły ścinające w fizjologiczne siły ściskające. W starszych systemach PRSS asymetria długości kończyn dolnych (LLD) nierzadko sięgała aż 4 centymetrów, podczas gdy przy precyzyjnej odbudowie drukowanej asymetria ta rzadko przekracza 1,5 do 2 centymetrów. Pamiętać należy, że nagła śródoperacyjna korekcja i duże wydłużenie kończyny niesie ryzyko porażenia nerwu kulszowego i strzałkowego na skutek gwałtownego rozciągnięcia tkanek, a deficyty te bywają nieodwracalne. Zamiast rozwiązań w pełni personalizowanych pod wymiar, w leczeniu trudnych ubytków pooperacyjnych klasyfikowanych jako typ II i III według skali Paprosky'ego, stosuje się niekiedy standaryzowane, seryjnie drukowane wzmocnienia oraz panewki tytanowe. Charakteryzują się one brakiem konieczności czasochłonnego, personalizowanego projektowania, zachowując chropowatą strukturę pożądaną dla tkanki. Ich rygorystyczna stabilizacja w bloku kostnym pozwala na osiągnięcie wskaźnika przeżycia wynoszącego 93%. Niezależnie od wybranej formy, chirurgia miednicy obarczona jest ogromnym odsetkiem powikłań, prowadzących nierzadko do inwazyjnego usunięcia rekonstrukcji. Skumulowana zapadalność na wczesne i późne reoperacje wynosi nawet 46% przypadków. W rejestrach dominują opóźnione gojenia się ran, groźne lokalne wznowy onkologiczne oraz trudne do usunięcia zakażenia głębokie. Usunięcie dużych partii tkanek, w tym konieczna resekcja

mięśnia pośladkowego średniego i małego destabilizuje naturalną mechanikę chodu. Aby zapobiegać nieustannym zwichnięciom protezy, w trakcie zamykania rany przyczep ocalonego mięśnia pośladkowego wielkiego celowo zszywa się do przodu i dogłowowo, mocując go bezpośrednio do powłok i mięśni brzusznych. W przypadku gwałtownej infekcji głębokiej, implant ulega eksplantacji na rzecz tymczasowego spacera cementowego lub nawet amputacji miednicznej. Z kolei nieliczne obluzowania aseptyczne endoprotez 3D zachodzą punktowo w obszarze spojenia łonowego, co wymusiło ewolucję z zastosowania długich śrub przezłonowych na rzecz małych, zintegrowanych z korpusem płytek mocujących. Chory operowany tą techniką notuje na koniec zachęcające wyniki funkcjonalne – historyczne biologiczne alloprzeszczepy zapewniały jakość życia rzędu 60-70% w skali MSTS, a obecne wielomodułowe wszczepy 3D pozwalają na powrót funkcji oceniany na 83,7% [8-13].

4.2. Leczenie ubytków kości długich i drobnych

Tradycyjne i sprawdzone klinicznie modułowe systemy endoprotez wykazują ogromną skuteczność w przypadku standardowych resekcji guzów w rejonie przynasad dużych kości nośnych, takich jak dystalna część kości udowej czy proksymalna kości piszczelowej. Istnieją jednak wysoce specyficzne i skomplikowane rzadkie lokalizacje anatomiczne – w tym rozwijające się kości dziecięce, obojczyk, dystalny odcinek kości promieniowej czy drobne kości dłoni – gdzie standardowe rozwiązania są wręcz niemożliwe do zastosowania. W tych trudnych sytuacjach wdrożenie w pełni spersonalizowanych implantów drukowanych w technologii druku 3D stwarza nowe, nieosiągalne dotąd warianty terapeutyczne, ratujące pacjentów przed głębokim kalectwem. W przypadku konieczności wykonania rozległych resekcji na poziomie trzonów kości długich (szczególnie kości udowej czy piszczelowej), przy zachowaniu obu naturalnych powierzchni stawowych, powszechnym standardem odbudowy stają się alloprzeszczepy interkalarne. Wykorzystanie systemowego planowania cyfrowego i druku 3D poprawia pierwotną precyzję dopasowania powierzchni styku pomiędzy resztkową kością biorcy, a nowym dawcą. Najnowsze przekrojowe badania ze średnim okresem obserwacji wynoszącym ponad 4 lata dowodzą, iż inżynieryjna technika ta pozwala na osiągnięcie mocnego zrostu kostnego na poziomie 89% operowanych miejsc (w wykazanych 16 na 18 osteotomii). Stanowi to ogromną poprawę w stosunku do historycznych danych medycznych, które jeszcze niedawno donosiły o groźnym braku zrostu interkalarnych alloprzeszczepów na poziomie od 6% do nawet 43% operowanych pacjentów. Długoterminowe zatrzymanie biologicznego wszczepu w organizmie notuje się u 78% badanych, co utwierdza onkologów

w długowieczności takiej zindywidualizowanej rekonstrukcji. Dużym wyzwaniem i niezwykle skomplikowanym polem do wdrażania spersonalizowanych endoprotez są zaawansowane ubytki kości długich kończyny górnej u młodych pacjentów pediatrycznych. Odbudowa utraconej kości ramiennej po usunięciu złośliwego guza napotyka na bariery w postaci wąskiego kanału szpikowego, obfitych niedoborów ościennych tkanek miękkich oraz trwającego wzrostu szkieletowego. Rekonstrukcje biologiczne bazujące na przeniesieniu unaczynionych przeszczepów strzałkowych niosą potężne ryzyko powikłań, w tym częstych złamań, powikłanego zrostu oraz wtórnej, bolesnej niestabilności stawu w miejscu pobrania. Zastosowanie zindywidualizowanych tytanowych endoprotez 3D, w tym całkowitych zamienników trzonów, skutecznie i szybko pozwala na wdrożenie szerokiej i czystej onkologicznie resekcji z zachowaniem bardzo dobrych wyników bez angażowania w zabieg rygorystycznych zespołów mikrochirurgicznych. Główne udokumentowane powikłania tego podejścia to zredukowany w długiej fali zakres ruchu w stawie oraz bolesne incydenty podwinięć łopatki. Głównym wyzwaniem pooperacyjnym wciąż pozostaje wtórna różnica w długości kończyn, wynikająca bezpośrednio z zachowanego potencjału zdrowej, przeciwnej ręki dziecka. Przyszłość tytanowych elementów w chirurgii pediatrycznej upatruje się w spójnym połączeniu elastyczności druku 3D z mechanicznymi endoprotezami rosnącymi, które poddadzą się swobodnemu, teleskopowemu wydłużaniu. Guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. *Giant Cell Tumor, GCT*), choć wyjątkowo rzadko atakuje bezpośrednio drobną anatomię dłoni ludzkiej (zaledwie około 2% do 5% wykrywanych przypadków), wykazuje w niej bardzo agresywny przebieg, błyskawicznie dewastując kości śródręcza. Konwencjonalne metody zabiegowe opierające się na miejscowym łyżeczkowaniu litych zmian z augmentacją wykazują skrajnie wysokie wskaźniki wznowy, podczas gdy resekcje *en bloc* (usunięcie guza w całości, wraz z marginesem otaczających go tkanek) z implementacją naczyniowych przeszczepów rzadko należycie i symetrycznie przywracają upośledzonej dłoni jej naturalną biomechanikę. Drukowane w 3D miniaturowe spersonalizowane protezy gwarantują sterylne usunięcie *en bloc* z zachowaniem obiektywnie dobrego chwytu. Implanty te posiadają idealnie gładką w rzucie makroskopowym główkę stawową, co redukuje niszczące tarcie mechaniczne o ścięgna mięśni zginających dłoni, osłaniając je przed trwałym pęknięciem. Unikalna geometria głowy śródręcza obejmuje inżynieryjne wycięcia u góry, które udostępnia się dla chirurga jako nośne punkty kotwiczenia niezbędnej torebki stawowej dłoni oraz ocalałych zdrowych więzadeł pobocznych operowanego stawu. Trzpień tego zamiennika zakleszcza się precyzyjnie w otworze resztkowego kanału śródręcza bazując na cemencie kostnym. Dostępne opisy kliniczne potwierdzają eliminację bólu u pacjentów operowanych – w skali VAS (ang.

Visual Analogue Scale) bliskie zeru oraz odzyskanie przez nich czynnego pełnego zakresu ruchu ręki na lata bez odnotowywania złośliwych wznów raka. Trudnym etapem w cyfrowej optymalizacji 3D pozostaje ostateczna faza projektowania geometrii utraconej chrząstki stawowej przy ciężkiej resekcji całego bocznego czy przyśrodkowego przedziału np. kości ramiennej czy przedramienia. Odpowiednią oś tworzy się odwracając i nakładając skan trójwymiarowy symetrycznej, całkowicie wolnej od zmian patologicznych strony pacjenta. Należy jednak podkreślić, że nawet perfekcyjne odtworzenie tytanowej struktury kostnej nie przywróci pełnej funkcjonalności kończyny, jeśli projekt implantu nie uwzględni rekonstrukcji tkanek miękkich. Kluczowe jest zaplanowanie anatomicznych punktów kotwiczenia dla pierwotnych stabilizatorów stawu, takich jak kompleksy więzadłowe i ścięgniste łokcia czy nadgarstka. W innowacyjnych projektach resekcyjnych pusty we wczesnej fazie moduł implantu perforuje się licznymi bocznymi oknami przepływowymi w płaszczu osłony metalowej. Śródoperacyjnie taka matryca zostaje na bloku szczelnie zasilona pobraną biologiczną masą autologicznego przeszczepu. Oderwany operacyjnie resztkowy przyczep nośny więzadeł przenoszony jest bezpiecznie wewnątrz wydrążonej komory wprost w kierunku wszczepionego fragmentu tkankowego. Działanie to indukuje zdrowy powrót komórek i ich przerost o typie trwałego wgojenia (*bone on-growth*), pozwalając ocalonym stawom człowieka powrócić do kinetyki bez pooperacyjnych komplikacji i uciążliwych naciągnięć więzadeł od tytanowych struktur [14-17].

5. Bezpieczeństwo, ocena powikłań i wyzwania systemowe

5.1. Powikłania pooperacyjne i jakość życia

Rozległe operacje onkologiczne w obrębie szkieletu niosą ze sobą duże ryzyko ciężkich powikłań chirurgicznych. Przeglądy kliniczne literatury wykazują wprost, że do najczęstszych problemów po radykalnych resekcjach guzów należą głębokie infekcje ran (występujące u od 0% do 30% operowanych), niebezpieczne zwichnięcia zrekonstruowanych stawów (0% do 20% operowanych) oraz potencjalnie śmiertelne miejscowe wznowy nowotworowe (0% do 33% operowanych). Ponadto, z uwagi na duże napięcie tkanek, pacjenci często zmagają się po operacji z opóźnionym gojeniem powłok skórnych; powikłanie to z reguły wymaga powtórnego, rewizyjnego opracowania chirurgicznego w postaci oczyszczenia okolicy stawowej oraz ponownego zaszycia, co zazwyczaj pozwala na pełne zagojenie rany w ciągu kolejnego miesiąca leczenia. Skuteczne zapobieganie wznowom nowotworowym opiera się na rygorystycznym przestrzeganiu i ocaleniu czystych marginesów resekcji onkologicznej.

W przypadku mięsaków o wysokim stopniu złośliwości (takich jak kostniakomięsak) margines ten ustala się na prewencyjnym poziomie około 30 milimetrów, natomiast przy wolniej rozwijających się chrzęstniakomięsakach może on zostać zredukowany do 10 milimetrów. Częstym mankamentem w przeszłości okazywało się również pękanie starszych konstrukcyjnie protez modułowych, co wynikało z ich niskiej wytrzymałości zmęczeniowej i ubytków wynikających z niepełnej integracji z tkanką gospodarza. Spersonalizowany druk 3D eliminuje wady modułowe. Aby dziś wnikliwie ocenić faktyczne biologiczne wgojenie współczesnych tytanowych implantów, na oddziałach skutecznie stosuje się cyfrową tomosyntezę (ang. *Digital Tomosynthesis, DTS*). Diagnostyka ta pozwala precyzyjnie uwidocznić narastanie beleczek kości na porowate powierzchnie, omijając liczne artefakty, z powodu których konwencjonalne badanie RTG bywa w tej gęstej materii nieczytelne. Mimo podtrzymywania najwyższych standardów aseptyki na bloku operacyjnym, w tym rutynowego, pulsacyjnego płukania głębokiej rany roztworami jodopowidonu oraz izotonicznej soli fizjologicznej, ostra infekcja okołoprotezowa to wciąż wysokie i realne ryzyko. Standardem w takiej sytuacji jest ryzykowna i agresywna dwuetapowa rewizja. Polega ona na wydobyciu zakażonej endoprotezy z ciała, wdrożeniu kuracji i czasowym zaimplementowaniu spacera cementowego nasączonego silnym antybiotykiem (ALCS), by docelowo dopiero po eliminacji bakterii podjąć próbę wstawienia kolejnego implantu. Powoduje to u wyczerpanego pacjenta ogromny stres związany z wieloma zabiegami w krótkim czasie, a mimo to ogólne ryzyko powtórnej reinfekcji sięga statystycznie aż 22%. Konwencjonalne spacery formowane z cementu charakteryzują się dużym brakiem ścisłego dopasowania do luk kostnych i niemożnością anatomicznego przenoszenia obciążeń. Aby temu zjawisku zaradzić, wdraża się technologię precyzyjnego druku 3D do tworzenia zindywidualizowanych matryc w chirurgii. Taka hybrydowa forma przestrzenna, skręcana podczas zabiegu z polimerowych elementów nylonowych oraz gładkiej, obrabianej matrycy tytanowej dla przyszłej osi ucisku, pozwala chirurgowi śródoperacyjnie odlać idealną replikę. Sam odlew zbroi się najczęściej wzmacniającym gwoździem śródszpikowym, a wnętrze matrycy smaruje olejem parafinowym, co skutecznie przeciwdziała przywarciu gęstniejącego cementu. Jak wykazują badania kliniczne prowadzone chociażby u ośmioletnich pacjentów po usunięciu części kończyny – spacer cementowy z antybiotykiem wlany w formę zaprojektowaną i wydrukowaną w formie modelu 3D potrafi imitować spersonalizowaną, połowiczą endoprotezę stawową. Chroni to młodego człowieka przed błyskawiczną i przymusową reoperacją, pozwalając wydłużyć zastosowanie elementu do momentu, w którym chory zakończy naturalny rozwój kośćca. Wskaźnikiem finalnie oceniającym skuteczność tego spersonalizowanego odłamu ortopedii

pozostaje jakość ocalonego życia chorych (QoL). Funkcjonalność ocenia się wystandaryzowanymi metodami: wzrokową, analogową skalą bólu (VAS), skalą wskaźników nowotworowych MSTS-93 (skala MSTS zmodyfikowana w 1993r.) oraz klasycznym kwestionariuszem Harris Hip Score (HHS). Badania dobitnie uwydatniają, iż pacjenci z nowoczesnymi konstrukcjami notują spadek odczuwanej, uśrednionej wartości bólu VAS z poziomu 5 do zaledwie 2 punktów. Wynik funkcjonalny w siatce MSTS-93 podnosi się u pacjentów ze średnich 14 do nawet 23 punktów, a test HHS wzrasta diametralnie z pułapu 64 na 82 punkty zadowolenia. Bezpośrednio po zakończeniu rehabilitacji ogromna większość badanych wykazuje imponującą wydolność do nieprzerwanego, równego marszu przez ponad godzinę dziennie. Znaczna większość chorych całkowicie porzuca użytkowanie podpórek ortopedycznych i wózków, posiłkując się co najwyżej jedną, standardową laską. Chorzy zachowują cenną codzienną motorykę, wykonując powszechne ruchy – takie jak pełne kucanie czy siadanie po turecku. Mankamentem obniżającym na zawsze QoL u niespełna trzydziestu procent ocalonych pacjentów pozostaje za to permanentne, dość wyraziste utykanie. Utrata kinetyki chodu nie wynika w tych przypadkach z inżynieryjnego ukształtowania nowego łącza tytanowego, lecz jest pokłosiem operacyjnej resekcji mięśni. Wyrównanie narządów uniemożliwia fizyczny brak życiowo nośnych mięśni pośladkowych, skrupulatnie usuniętych z pola razem ze śladami guza, bez których ludzka kończyna na zawsze gubi potencjał do amortyzowanej kompensacji kroków [18, 19].

5.2. Wyzwania logistyczne i perspektywy rozwoju

Mimo ogromnego potencjału w technologiach bioprintingu, ich pełna integracja z rutynową praktyką kliniczną wciąż napotyka na liczne bariery systemowe, organizacyjne i prawne. Zasadniczym problemem powstrzymującym powszechną implementację pozostaje niska jakość dowodów naukowych, opierających się w przeważającej mierze na analizach przedklinicznych oraz opisach pojedynczych przypadków lub bardzo małych serii badawczych, gdzie w literaturze mediana uczestników wynosi zaledwie 10 osób. Wąskim gardłem we wdrożeniach na szerszą skalę jest przede wszystkim brak zwalidowanych modeli oraz wiarygodnych symulacji gospodarczych dla placówek medycznych. Analiza kosztów wdrażania druku 3D wykazuje w tym aspekcie dużą nieprzewidywalność i zależy ściśle od konkretnej sytuacji klinicznej. Z jednej strony spersonalizowane modele potrafią przynosić mierzalne oszczędności – szacuje się, że skrócenie czasu trwania samej procedury operacyjnej dzięki przestrzennemu planowaniu chirurgicznym na fizycznym modelu z drukarki

potrafi wygenerować oszczędności rzędu około 2900 dolarów na pojedynczym pacjencie, co wysoce korzystnie bilansuje niemałe, wstępne koszty wytworzenia takiego modelu sięgające nieraz niemal 2800 dolarów. Z drugiej jednak strony, certyfikowane materiały zatwierdzone do inwazyjnego użytku medycznego w organizmie są o wiele droższe od standardowych odpowiedników przedklinicznych, a precyzyjne projektowanie i wytworzenie skomplikowanych, metalowych i dedykowanych endoprotez to proces wysoce obciążający czasowo. Dodatkowo, obiektywne korzyści finansowe wynikające ze skróconego czasu użytkowania bloku operacyjnego mogą okazać się zupełnie nieodczuwalne w krajach słabiej rozwiniętych, w których bazowe koszty operacyjne personelu medycznego są już systemowo bardzo niskie. Kolejnym kluczowym wyzwaniem z perspektywy organizacyjnej pozostaje rynkowa i logistyczna skalowalność. Zjawisko to wydaje się pozornie stać w całkowitej sprzeczności z naczelną ideą technologii 3D, jaką pozostaje ścisła personalizacja jednostkowa, jednak bez zdolności do elastycznego przechodzenia w tryb produkcji seryjnej inżynieria ta jest narażona na upadek biznesowy. Poprawne skalowanie i rozszerzanie tego typu zaawansowanych świadczeń wymaga nieuniknionej współpracy wielu działów oraz nieustannych inwestycji rynkowych w szybsze maszyny produkcyjne, trwalsze surowce i nowocześniejsze oprogramowanie. Racjonalną strategią organizacyjną wydaje się dziś podział logistyczny: o ile złożone przestrzennie, certyfikowane systemy wszczepienne powinny być wytwarzane wyłącznie przez wysoko wyspecjalizowanych, komercyjnych producentów zewnętrznych, o tyle proste zadania wspomagające, takie jak bolusy termoplastyczne czy modele edukacyjne, mogą być z powodzeniem produkowane wprost na oddziałach szpitalnych. Poważną perspektywą technologiczną niwelującą ograniczenia spowalniające proces pozostaje na ten moment wdrażanie wysoce precyzyjnego druku 3D przy wykorzystaniu wielofotonowości, co zauważalnie skraca fizyczny czas wytwarzania najdrobniejszych zindywidualizowanych struktur. Aby zastosowanie implantów oraz prowadnic spersonalizowanych trwale wyszło z niepewnej fazy eksperymentalnej, niezbędna jest ich rygorystyczna standaryzacja warunkująca pełne bezpieczeństwo. Obejmuje to zdefiniowanie jednolitych protokołów dla całego środowiska, a także wprowadzenie nadrzędnych norm bezpieczeństwa materiałowego, biokompatybilności oraz szczegółowych testów fizycznych w zakresie wytrzymałości, zmęczenia sprzętu i odpowiedniej sterylności. O ile regulacje formalne wydawane przez uznane agencje rządowe typu FDA (U.S. Food and Drug Administration) czy EMA (European Medicines Agency) dla drukowanych wyrobów 3D powoli wchodzą w życie, o tyle ostateczna systemowa walidacja tych produktów w dużych rygorystycznych badaniach klinicznych pozostaje obecnie najsłabszym punktem wdrażania standardów w ortopedii onkologicznej.

Od strony czysto administracyjnej opóźnienia w rozwoju generują bardzo skomplikowane i zróżnicowane geograficznie lokalne regulacje prawne. Wykorzystanie łatwo dostępnych drukarek 3D radykalnie omija dotychczasowe komercyjne linie dostaw wytwarzania dedykowanego sprzętu na rzecz oddolnych warsztatów, co tworzy mnóstwo sporów w dziedzinie praw własności intelektualnej, restrykcyjnych patentów oraz ukrytych tajemnic handlowych. Sektor medyczny i prawniczy borykają się z niezwykle skomplikowaną do wyjaśnienia koncepcyjnie w takich układach sferą odpowiedzialności deliktowej oraz prawno-karnej – w razie wystąpienia powikłań czy uszkodzenia spersonalizowanej części trudno dociec winy na rozbitym łańcuchu między lekarzem wprowadzającym innowację, technikiem wykonującym program, a inżynierem nadzorującym sam wylew i druk. Nie bez znaczenia w dobie digitalizacji medycyny pozostają także wciąż delikatne kwestie zarządzania wysoce wrażliwymi zbiorami obrazowymi ubezpieczonych pacjentów, a także prawidłowe formułowanie ich zgód proceduralnych w świetle nowych metod leczniczych. Spojrzenie na najbliższe perspektywy pokazuje dobitnie ewolucję narzędzi w edukacji oraz poszerzeniu kontaktu między załogą kliniki a pacjentem onkologicznym. Precyzyjne, wydrukowane fizycznie repliki narządów ułatwiają znacząco trudną komunikację wizualną ze stresowanym pacjentem; choremu pozwalają one dogłębnie zrozumieć umiejscowienie własnego guza, planowane kroki usunięcia zrakowaciałych kości, a także wpływają korzystnie na jego psychiczny komfort w kluczowym momencie podpisywania przez niego formalnej, świadomej i w pełni opartej na wiedzy zgody medycznej na inwazyjne zabiegi w obrębie szkieletu. Przyszłość jednoznacznie sprowadzi się do przeprowadzania dużych badań klinicznych, by ostatecznie wyznaczyć przejrzyste wytyczne i decyzje dla druku przestrzennego na całym świecie [20].

6. Podsumowanie

Technologia druku 3D staje się bardzo ważnym narzędziem wspierającym zespoły chirurgiczne w ortopedii onkologicznej i ciężkiej traumatologii narządu ruchu. W pracy przedstawiono jej zastosowanie w rekonstrukcjach skomplikowanych ubytków kości długich oraz obręczy miednicznej po radykalnych resekcjach nowotworowych. Omówiono proces wirtualnego planowania chirurgicznego (VSP) oraz wykorzystanie zindywidualizowanych przymiarów tnących, a także innowacyjnych endoprotez tytanowych o unikalnej strukturze beleczkowatej. Dane przedstawione w pracy dowodzą, że wdrożenie tych inżynieryjnych rozwiązań pozwala na precyzyjne odtworzenie anatomii pacjenta, co nierzadko stanowi jedyną skuteczną alternatywę dla okaleczających amputacji. Zastosowanie wydrukowanych szablonów

osteotomijnych bezsprzecznie ułatwia wyznaczenie czystych marginesów onkologicznych, skracając czas trwania procedury i drastycznie zmniejszając śródoperacyjną utratę krwi. Co więcej, odpowiednio zoptymalizowana porowatość i elastyczność implantów tytanowych skutecznie zapobiega destrukcyjnemu zjawisku odciążenia kości (stress shielding) i aktywnie stymuluje proces naturalnej osteointegracji, niemal całkowicie eliminując problem wczesnych obluzowań aseptycznych sprzętu. Jednocześnie spersonalizowana ortopedia onkologiczna nie jest wolna od wyzwań. Jej powszechna implementacja zależy wciąż od przełamania wysokich kosztów finansowych oraz czasochłonnego procesu projektowania cyfrowego, co obecnie wyklucza tę technologię z zastosowań w nagłych urazach ratujących życie. Ponadto wysoce porowata struktura wszczepów stwarza podwyższone ryzyko rozwoju bardzo trudnych do eradykacji infekcji głębokich, co zmusza do stosowania rygorystycznych procedur sterylizacji i posiłkowania się drukowanymi formami dla spacerów cementowych nasączonych antybiotykiem. Obecnie technologie te, choć przełomowe, wymagają dogłębnego nadzoru. Niezbędne są dalsze wieloośrodkowe badania kliniczne oraz wypracowanie ujednoliconych, międzynarodowych ram prawno-certyfikacyjnych, aby spersonalizowane implanty klasy point-of-care mogły być bezpiecznie i legalnie produkowane bezpośrednio w strukturach szpitalnych. Perspektywy rozwoju pozostają jednak niezwykle obiecujące. W niedalekiej przyszłości medycyna personalizowana oparta na technologiach przyrostowych stanie się integralnym elementem nowoczesnej chirurgii rekonstrukcyjnej, wspierając lekarzy w najtrudniejszych operacjach i przyczyniając się do długofalowej poprawy jakości życia pacjentów zmagających się z najcięższymi patologiami układu mięśniowo-szkieletowego.

Referencje

[1] Mounsef PJ, Blackman B, Sharma O, Aoude A, Bozzo A. Enhanced Functional and Surgical Outcomes With 3D Printing in Orthopedic Oncology: A Comparative Meta-Analysis Against Conventional Techniques. J Surg Oncol. 2025 Nov;132(6):1131-1142. doi: 10.1002/jso.70083. Epub 2025 Sep 9. PMID: 40923871; PMCID: PMC12514427

[2] Punyaratabandhu T, Liacouras PC, Pairojboriboon S. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning and intraoperative outcomes. 3D Print Med. 2018 Nov 26;4(1):12. doi: 10.1186/s41205-018-0035-6. PMID: 30649645; PMCID: PMC6261090

[3] Caliogna L, Berni M, Gastaldi G, Grassi FA, Jannelli E, Mosconi M, Salatin E, Burelli S, Toninato R, Pressacco M, Pasta G. Trabecular Titanium Architecture Drives Human Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Bone Differentiation. Int J Mol Sci. 2025 Jul 1;26(13):6354. doi: 10.3390/ijms26136354. PMID: 40650131; PMCID: PMC12250353

[4] Canciani E, Ragone V, Biffi CA, Valenza F, D'Ambrosi R, Olimpo M, Cristofalo A, Galliera E, Dellavia C. Understanding the Role of Surface Modification of Randomized Trabecular Titanium Structures in Bone Tissue Regeneration: An Experimental Study. Medicina (Kaunas). 2022 Feb 18;58(2):315. doi: 10.3390/medicina58020315. PMID: 35208638; PMCID: PMC8879828

[5] Oldhoff MGE, Alvarez CP, Ten Duis K, Doornberg JN, Assink N, IJpma FFA. Patient-specific implants combined with 3D-printed drilling guides for corrective osteotomies of multiplanar tibial and femoral shaft malunions leads to more accurate corrections. Eur J Trauma Emerg Surg. 2025 Jan 24;51(1):53. doi: 10.1007/s00068-024-02755-w. PMID: 39856352; PMCID: PMC11761992

[6] Zhao L, Zhang Z, Zhou X, Li X, Wu W, Ai S. Evaluation of the accuracy of 3D-printed patient-specific osteotomy templates in pelvic tumor resection and reconstruction. Langenbecks Arch Surg. 2024 Nov 30;409(1):367. doi: 10.1007/s00423-024-03552-0. PMID: 39614982; PMCID: PMC11608162

[7] Gong J, Sun Y, Ma Y, Han D, Ge J. Three-dimensional assisted techniques vs. conventional fixation in complex periarticular fractures: a systematic review of outcomes and complications. Front Bioeng Biotechnol. 2025 Dec 16;13:1725872. doi: 10.3389/fbioe.2025.1725872. PMID: 41476720; PMCID: PMC12748163

[8] Cevolani L, Spazzoli B, Staals EL, Errani C, Campanacci L, Spinnato P, De Paolis M, Bianchi G, Donati DM. 3D-Printed Cut Guides and Custom Prostheses for Pelvic Reconstruction in Bone Sarcoma Patients: Complications, Survival Rates, and Functional Outcomes. Orthop Surg. 2026 Feb;18(2):311-321. doi: 10.1111/os.70192. Epub 2025 Dec 29. PMID: 41457850; PMCID: PMC12862436

[9] Yu Z, Zhang W, Fang X, Tu C, Duan H. Pelvic Reconstruction With a Novel Three-Dimensional-Printed, Multimodality Imaging Based Endoprosthesis Following Enneking Type I + IV Resection. Front Oncol. 2021 Apr 13;11:629582. doi: 10.3389/fonc.2021.629582. PMID: 33928025; PMCID: PMC8078592

[10] Huang X, Huang D, Lin N, Yan X, Qu H, Ye Z. 3D-Printed Prosthesis with an Articular Interface for Anatomical Acetabular Reconstruction After Type I + II (+ III) Internal Hemipelvectomy: Clinical Outcomes and Finite Element Analysis. J Bone Joint Surg Am. 2025 Jan 15;107(2):184-195. doi: 10.2106/JBJS.23.01462. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39729975; PMCID: PMC11717430

[11] Wong KC, Kumta SM, Geel NV, Demol J. One-step reconstruction with a 3D-printed, biomechanically evaluated custom implant after complex pelvic tumor resection. Comput Aided Surg. 2015;20(1):14-23. doi: 10.3109/10929088.2015.1076039. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26290317

[12] Hao L, Zhang Y, Bian W, Song W, Li K, Wang N, Wen P, Ma T. Standardized 3D-printed trabecular titanium augment and cup for acetabular bone defects in revision hip arthroplasty: a mid-term follow-up study. J Orthop Surg Res. 2023 Jul 22;18(1):521. doi: 10.1186/s13018-023-03986-0. PMID: 37481549; PMCID: PMC10362760

[13] Cosseddu F, Shytaj S, Ipponi E, D'Arienzo A, Capanna R, Andreani L. Reconstruction after Pelvic Bone Massive Resection: Evolution and Actuality of 3D-Printing Technology. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2024;91(1):9-16. English. doi: 10.55095/achot2024/004. PMID: 38447560

[14] Butler ZR, Riley DJ, Gusho CA, Blank AT, Gitelis SM. Long-term Outcomes of 3-dimensional-printed Cutting Guides for Long Bone Sarcoma Resection and Intercalary Allograft Reconstruction: An Updated Case Series. Orthopedics. 2026 Jan-Feb;49(1):e76-e82. doi: 10.3928/01477447-20260106-02. Epub 2026 Feb 4. PMID: 41636431

[15] Jovičić MŠ, Vuletić F, Ribičić T, Šimunić S, Petrović T, Kolundžić R. Implementation of the three-dimensional printing technology in treatment of bone tumours: a case series. Int Orthop. 2021 Apr;45(4):1079-1085. doi: 10.1007/s00264-020-04787-4. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901331

[16] Xu L, Qin H, Cheng Z, Jiang WB, Tan J, Luo X, Huang W. 3D-printed personalised prostheses for bone defect repair and reconstruction following resection of metacarpal giant cell tumours. Ann Transl Med. 2021 Sep;9(18):1421. doi: 10.21037/atm-21-3400. PMID: 34733973; PMCID: PMC8506718

[17] Luenam S, Kosiyatrakul A, Phakdeewisetkul K, Puncreobutr C. The patient-specific implant created with 3D printing technology in treatment of a severe open distal humerus fracture with complete loss of the lateral column. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020 Sep-Dec;28(3):2309499020960251. doi: 10.1177/2309499020960251. PMID: 33021150

[18] Wang J, Min L, Lu M, Zhang Y, Wang Y, Luo Y, Zhou Y, Duan H, Tu C. What are the Complications of Three-dimensionally Printed, Custom-made, Integrative Hemipelvic Endoprostheses in Patients with Primary Malignancies Involving the Acetabulum, and What is the Function of These Patients? Clin Orthop Relat Res. 2020 Nov;478(11):2487-2501. doi: 10.1097/CORR.0000000000001297. PMID: 32420722; PMCID: PMC7594920

[19] Zheng K, Yu XC, Xu M, Cui H, Wu J, Hou Z, Tian D. Using 3D Printing Technology to Manufacture Personalized Bone Cement Placeholder Mold for Bone Defect Repair and Reconstruction with Infection: A Case Report. Orthop Surg. 2023 Oct;15(10):2724-2729. doi: 10.1111/os.13779. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37382443; PMCID: PMC10549869

[20] Spałek MJ, Bochyńska A, Borkowska A, Mroczkowski P, Szostakowski B. Challenges and solutions in 3D printing for oncology: a narrative review. Chin Clin Oncol. 2024 Aug;13(4):49. doi: 10.21037/cco-24-4. Epub 2024 May 28. PMID: 38859603

ORFORGLIPRON JAKO NOWA DOUSTNA OPCJA FARMAKOTERAPII OTYŁOŚCI

Mateusz Gołębiowski, Nina Jankowska, 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: Orforglipron jest nowym, doustnym, niepeptydowym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), stosowanym w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2. Działa poprzez wpływ na mechanizmy regulujące łaknienie, uczucie sytości oraz gospodarkę węglowodanową, prowadząc do zmniejszenia podaży energii i istotnej redukcji masy ciała. Jego działanie wiąże się również z korzystnym wpływem na parametry glikemiczne i lipidowe, co podkreśla znaczenie tego leku w terapii chorób współistniejących z nadmierną masą ciała. Z uwagi na rosnącą częstość występowania nadwagi i otyłości oraz ograniczenia związane z parenteralnym sposobem podawania większości dostępnych leków, doustna postać orforglipronu stanowi jedną z najbardziej obiecujących innowacji we współczesnej farmakoterapii otyłości. Zwiększenie wygody leczenia oraz potencjalna poprawa przestrzegania zaleceń sprawiają, że lek ten może mieć istotne znaczenie dla dalszego rozwoju zindywidualizowanego leczenia otyłości i chorób metabolicznych.

Słowa kluczowe: agonista receptora GLP-1, farmakoterapia, otyłość

Abstract: Orforglipron is a new, oral, non-peptide glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist used to treat obesity and type 2 diabetes. It works by influencing mechanisms that regulate appetite, satiety, and carbohydrate metabolism, leading to a reduction in energy intake and significant weight loss. Its action is also associated with beneficial effects on glycemic and lipid parameters, underscoring the importance of this drug in the treatment of conditions associated with excess body weight. Given the rising prevalence of overweight and obesity, as well as the limitations associated with the parenteral administration of most available medications, the oral form of orforglipron represents one of the most promising innovations in modern pharmacotherapy for

obesity. The increased convenience of treatment and the potential improvement in adherence mean that this drug may be of significant importance for the further development of personalized treatment for obesity and metabolic diseases.

Keywords: GLP-1 receptor agonist, obesity, pharmacotherapy

1. Wstęp

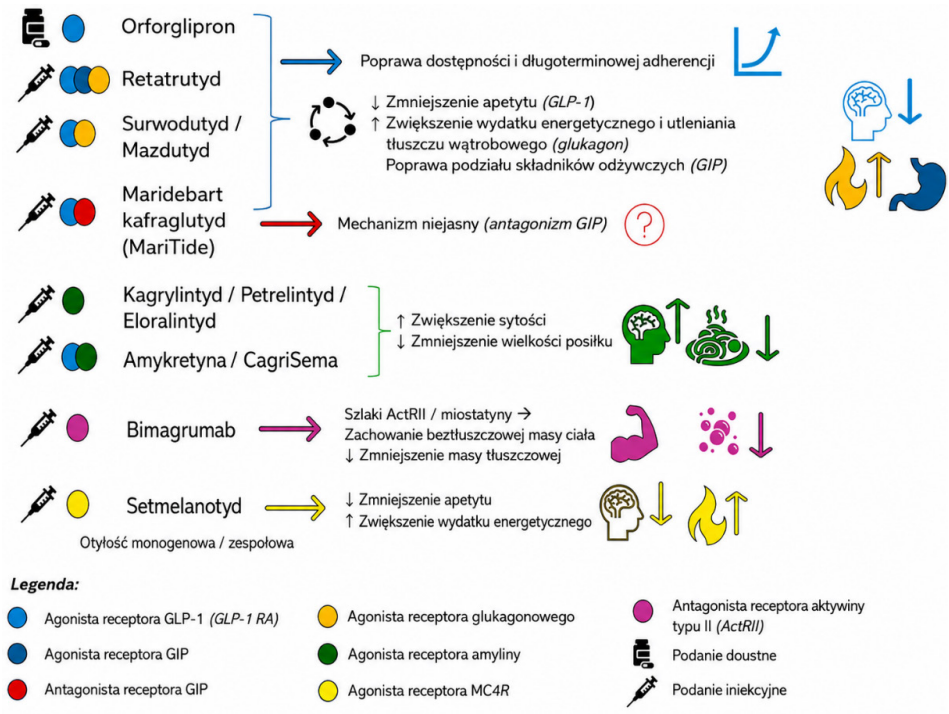
Współcześnie choroby niezakaźne, takie jak choroby układu krążenia, nowotwory i cukrzyca, stanowią główną przyczynę śmiertelności oraz przedwczesnej niepełnosprawności na świecie i odpowiadają za ponad 70% przedwczesnych zgonów [1]. Wśród najważniejszych czynników sprzyjających ich rozwojowi szczególne miejsce zajmuje otyłość, uznawana za jedno z najistotniejszych globalnych wyzwań zdrowia publicznego XXI wieku [2]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) uznaje otyłość za przewlekłą chorobę o nawrotowym przebiegu, rozwijającą się na skutek złożonych zależności między uwarunkowaniami genetycznymi, regulacją neurobiologiczną, zachowaniami i nawykami żywieniowymi oraz czynnikami społecznymi i środowiskowymi, które sprzyjają nadmiernemu gromadzeniu tkanki tłuszczowej [3]. Dane globalne wskazują na długotrwały trend wzrostowy rozpowszechnienia otyłości. W latach 1975-2016 liczba dorosłych dotkniętych tym schorzeniem zwiększyła się sześciokrotnie [4]. W 2022 roku otyłość dotyczyła około miliarda osób, co odpowiadało ponad 10% populacji globalnej. Prognozy wskazują, że do 2035 roku liczba dorosłych z otyłością może wzrosnąć do 1,9 miliarda, natomiast do 2050 roku nadwaga lub otyłość mogą dotyczyć około 3,8 miliarda osób dorosłych [5]. Ścisły związek pomiędzy otyłością (ang. *obesity*) a cukrzycą typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) odzwierciedla termin „*diabesity*" (ang. *diabetes* + *obesity*), podkreślający współwystępowanie oraz wzajemne powiązanie obu schorzeń. Otyłość oraz nadwaga są uznawane za jedne z najistotniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju i progresji T2DM we wszystkich grupach wiekowych. Chociaż w patogenezie tej choroby istotną rolę odgrywają również czynniki niemodyfikowalne, takie jak predyspozycje genetyczne czy pochodzenie etniczne, prawidłowa kontrola masy ciała pozostaje kluczowym elementem zarówno profilaktyki, jak i leczenia [4]. W konsekwencji skuteczne leczenie otyłości odgrywa istotną rolę w ograniczaniu narastającego obciążenia T2DM. Utrzymuje się rosnąca, niezaspokojona potrzeba skuteczniejszego leczenia otyłości i jej powikłań,

opartego nie tylko na interwencjach dietetycznych i modyfikacji stylu życia, lecz także na nowoczesnej farmakoterapii [6].

2. Dotychczasowe metody farmakoterapii otyłości i T2DM

Farmakoterapia otyłości i T2DM w coraz większym stopniu opiera się na wykorzystaniu działania inkretyn, przede wszystkim glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptid*, GIP) oraz glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1). Hormony te uczestniczą w regulacji łaknienia i sytości, wpływają na wydzielanie insuliny oraz modulują gospodarkę glukozową i lipidową [7]. GLP-1 oraz GIP odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii, ograniczenia zaburzeń lipidowych oraz zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Współczesne metody farmakoterapii wykorzystują zarówno agonistów receptora GLP-1 (ang. *GLP-1 receptor agonist*, GLP-1 RA), agonistów receptora GIP (ang. *GIP receptor agonist*, GIP RA) jak i dualnych agonistów GIP/GLP-1 (ang. *dual agonist GIP/GLP-1*) , którzy wykazują skuteczność nie tylko w leczeniu cukrzycy typu 2, lecz także w redukcji masy ciała [8, 9, 10]. Przykładami leków należących do tych grup są semaglutyd, tirzepatyd, mazdutyd, retatrutyd, liraglutyd [11]. Inne leki opracowane z myślą o leczeniu otyłości przedstawiono na rysunku (Rycina 1.) [12]. Rozwój tych farmakoterapii stanowi jeden z najważniejszych kierunków nowoczesnego leczenia chorób metabolicznych, a poznanie dokładnych mechanizmów ich działania stwarza możliwość opracowania kolejnych leków o większej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa [8, 9, 10].

Dotychczas zatwierdzono do stosowania wiele peptydowych leków z tej grupy, z których większość jest podawana podskórnie, zazwyczaj raz na dobę lub raz w tygodniu. Pomimo wysokiej skuteczności klinicznej, iniekcyjna droga podania nadal stanowi istotną barierę dla części pacjentów, ograniczając zarówno rozpoczęcie terapii, jak i długoterminowe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Do niedawna dostępność doustnych GLP-1 RA była zasadniczo ograniczona do stosowania semaglutydu u pacjentów z nadmierną masą ciała i T2DM. Sytuacja ta uległa zmianie, kiedy w odpowiedzi na narastającą potrzebę rozwoju skutecznych terapii przeciwotyłościowych, opracowano orforglipron - nowy, doustny, niepeptydowy, GLP-1 RA [13, 14].



Rycina 1. Rodzaje farmakoterapii przeciw otyłości, [12with projections indicating that nearly two--thirds of adults will be affected by 2050. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs]

3. Charakterystyka orforglipronu oraz jego rola w leczeniu otyłości i T2DM

Orforglipron został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) w 2026 roku do długoterminowego zmniejszania nadmiernej masy ciała oraz utrzymania uzyskanej redukcji masy ciała u dorosłych z otyłością, a także u dorosłych z nadwagą i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała, jako element terapii obejmującej dietę o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywność fizyczną [15, 16].

Dotychczas zatwierdzeni GLP-1RA byli związkami peptydowymi, natomiast opracowanie małocząsteczkowych aktywatorów tego receptora o korzystnych właściwościach farmaceutycznych stanowiło istotne wyzwanie. Orforglipron charakteryzuje się bardzo wysoką aktywnością biologiczną w niskich dawkach, selektywnością wobec receptora GLP-1 (ang. *GLP-1 receptor*, GLP-1R) oraz korzystnym profilem farmakokinetycznym, umożliwiającym podawanie doustne. Badania strukturalne

o wysokiej rozdzielczości wykazały, że związek ten wiąże się z GLP-1R w jego aktywnej konformacji, w obrębie unikalnej kieszeni zlokalizowanej w górnej części domeny przezbłonowej. W interakcji tej uczestniczą domena zewnątrzkomórkowa, pętla zewnątrzkomórkowa 2 oraz helisy transbłonowe 1, 2, 3 i 7. Taki sposób wiązania indukuje odmienną konformację receptora, co może tłumaczyć częściowy agonizm oraz wybiórczy profil sygnalizacji wewnątrzkomórkowej tego związku [17].

Badania farmakologiczne wykazały, że orforglipron jest selektywnym ligandem ludzkiego receptora GLP-1R o wysokim powinowactwie [18]. Jest ukierunkowany na aktywację białka G i akumulację cAMP - cyklicznego adenozynomonofosforanu (ang. *cyclic adenosine monophosphate*, cAMP), a nie na rekrutację β-arrestyny do GLP-1R. cAMP jest ważnym wtórnym przekaźnikiem komórkowym, który po aktywacji GLP-1R odpowiada m.in. za korzystne efekty metaboliczne, takie jak poprawa syntezy i wydzielania insuliny, hamowanie uwalniania glukagonu, a co za tym idzie - regulacja glikemii i wpływ na obniżenie łaknienia [19]. Z kolei β-arrestyna częściej uczestniczy w wygaszaniu sygnału receptora, jego internalizacji oraz w uruchamianiu innych, alternatywnych szlaków wewnątrzkomórkowych [20]. Orforglipron wpływa także hamowanie apetytu i opóźnia opróżnienie żołądka. Zapewnia dzięki temu również uczucie sytości na dłuższy czas [12].

W badaniach *in vivo* wykazano, że nawet niewielkie zajęcie GLP-1R przez orforglipron może wystarczać do uzyskania pełnej odpowiedzi biologicznej, obejmującej między innymi poprawę kontroli glikemii. Dodatkowo zaobserwowano, że stopień aktywacji receptora docelowego w trzustce i mózgu jest porównywalny z tym uzyskiwanym przy zastosowaniu peptydowych GLP-1RA. W modelach zwierzęcych orforglipron skutecznie obniżał stężenie glukozy oraz prowadził do redukcji masy ciała, a także pozwalał na podtrzymanie efektu terapeutycznego zapoczątkowanego wcześniejszym stosowaniem semaglutydu [18, 21].

4. Metabolizm i biodostępność orforglipronu po podaniu doustnym

Wprowadzenie omówionego wcześniej doustnego semaglutydu było istotnym krokiem w rozwoju terapii opartych na GLP-1RA. Jego stosowanie wiąże się jednak z bardzo niską biodostępnością doustną (poniżej 1%) oraz restrykcyjnym schematem dawkowania, ponieważ lek należy przyjmować na czczo, z niewielką ilością wody i co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub innymi lekami. Z tego względu szczególne znaczenie zyskało opracowanie niepeptydowego, małocząsteczkowego GLP-1RA orforglipronu o prostszym sposobie stosowania obejmującym podawanie raz na dobę w postaci jednej tabletki doustnie [17, 22].

W badaniach klinicznych fazy 1 przeprowadzonych z udziałem zdrowych dorosłych uczestników, oceniano farmakokinetykę orforglipronu po podaniu doustnym. Po zastosowaniu pojedynczej dawki w zakresie 0,3-6 mg średni okres półtrwania wynosił od 24,6 do 35,3 godziny. Wykazano ponadto, że zarówno pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (AUC), jak i maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) rosły w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (Tmax) wynosiła od 4,1 do 12,0 godzin. Po 4 tygodniach wielokrotnego podawania dawek z zakresu 2-24 mg farmakokinetyka leku również pozostawała w przybliżeniu proporcjonalna do dawki, natomiast okres półtrwania wydłużał się do 48,1-67,5 godziny. Powyższe aspekty uzasadniają schemat dawkowania orforglipronu raz na dobę. Co istotne, wykazuje on także wysoką biodostępność doustną na poziomie 79,1% i jest metabolizowany głównie na drodze przemian oksydacyjnych w wątrobie [13].

5. Leczenie otyłości doustnym orforglipronem, skuteczność i bezpieczeństwo

Istotnym elementem oceny wartości klinicznej orforglipronu w leczeniu otyłości pozostaje analiza zarówno jego skuteczności terapeutycznej, jak i bezpieczeństwa stosowania. W tym kontekście szczególne znaczenie ma ocena wpływu leku na redukcję masy ciała, poprawę kontroli glikemii oraz wybrane parametry metaboliczne i sercowo-naczyniowe, przy jednoczesnym uwzględnieniu profilu działań niepożądanych. Takie ujęcie pozwala na kompleksową ocenę miejsca orforglipronu we współczesnej farmakoterapii otyłości [23].

W lutym 2026 roku opublikowano metaanalizę obejmującą dane z czterech dużych badań fazy 2 i fazy 3 kontrolowanych placebo: Frias 2023, Rosenstock 2025, Wharton 2023, Wharton 2025 [24]. Zakwalifikowano w sumie 4500 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z T2DM lub nadwagą/otyłością i wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) BMI ≥ 27 kg/m² z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała lub BMI ≥ 30 kg/m²). Wykazano, że doustny orforglipron istotnie wpływa na redukcję masy ciała oraz zmniejszenie obwodu talii. Klinicznie istotny próg utraty masy ciała przekraczający 5% po raz pierwszy osiągnięto przy dawce 12 mg, dla której średnia różnica wyniosła -5,20%. Zastosowanie wyższych dawek, tj. 24 mg, 36 mg i 45 mg, wiązało się ze średnią redukcją masy ciała przekraczającą 7,8%. Połączona analiza trzech badań wykazała ponadto statystycznie istotne zmniejszenie obwodu talii u pacjentów otrzymujących orforglipron (MD -5,76 cm; 95% CI: od -7,27 do -4,25; $p < 0,01$). Analiza podgrup dla dawek od 12 mg do 45 mg potwierdziła spójność efektu terapeutycznego przy wyższych dawkach,

bez istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Największe zmniejszenie obwodu talii, mieszczące się w zakresie od -6,11 cm do -6,24 cm, obserwowano przy dawkach 24 mg, 36 mg i 45 mg, co może sugerować osiągnięcie stabilizacji skuteczności w zakresie redukcji otyłości przy dawce około 24 mg.

Profil działań niepożądanych orforglipronu ogranicza się głównie do objawów ze strony przewodu pokarmowego. Zjawisko to pozostaje zgodne z charakterystyką leków będących GLP-1RA, jednak dostępne dane wskazują, że częstość niektórych objawów może być w przypadku orforglipronu większa w związku z jego szybkim wchłanianiem w organizmie. W analizowanych wynikach wykazano zwiększone ryzyko nudności [Ryzyko względne (ang. *Relative Risk,* RR) RR 5,22; 95% CI: 2,60-10,48], wymiotów (RR 3,24; 95% CI: 2,69-3,90) oraz odbijania (RR 6,80; 95% CI: 3,76-12,29). Zaobserwowano także biegunkę, zaparcia oraz dyspepsję o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu głównie w okresie zwiększania dawki leku. Odnotowano również pojedyncze przypadki łagodnego zapalenia trzustki, wszystkie w grupach otrzymujących orforglipron, jednak nie wiązały się one z wystąpieniem powikłań. Nie stwierdzono przypadków raka rdzeniastego tarczycy ani sygnału wskazującego na polekowe uszkodzenie wątroby. Odsetek przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych był relatywnie niski. W grupie otrzymującej orforglipron wynosił 7,8%, a w grupie placebo 2,7% [24, 25].

5.1. Leczenie pacjentów z T2DM orforglipronem

W leczeniu pacjentów z T2DM jednym z głównych celów farmakoterapii jest poprawa kontroli glikemii, do której może przyczyniać się orforglipron jako GLP-1RA. Jego skuteczność w tym zakresie oceniana jest między innymi na podstawie stopnia obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz glikemii na czczo [19, 23contributing substantially to cardiovascular disease and metabolic complications. Orforglipron, a novel oral non-peptide GLP-1 receptor agonist, has emerged as a promising therapeutic option for weight management and glycemic control. This meta-analysis evaluated the efficacy and safety of orforglipron in obese patients with or without type 2 diabetes mellitus (T2DM]. W metaanalizie z 2026 roku wykazano, że orforglipron istotnie obniża stężenie HbA1c, a średnia redukcja wyniosła -0,85% (95% CI: od -1,53 do -0,18; $p < 0,01$). Chociaż łączna analiza cechowała się dużą heterogenicznością ($I^2 = 96\%$; $p < 0,01$), analizy wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników, wskazując na spadek HbA1c w zakresie od -0,60% do -1,18%. Dodatkowo analiza podgrup wykazała efekt terapeutyczny zależny od dawki, przy czym największe obniżenie HbA1c obserwowano dla dawek 24 mg (MD:

-1,36%; 95% CI: od -1,74 do -0,98) oraz 36 mg (MD: -1,26%; 95% CI: od -2,51 do -0,01). Mniejszą skuteczność odnotowano zarówno przy niższych dawkach (3-12mg), jak i przy dawce 45 mg [24].

Ocena wpływu orforglipronu na glikemię na czczo wskazała na istotną poprawę tego parametru w porównaniu z placebo. Średni spadek stężenia glukozy wyniósł 25,01 mg/dl (95% CI: od -39,75 do -10,34; p = 0,0008), choć łączne wyniki cechowały się znaczną heterogenicznością (I^2 = 93%). Dokładniejsza analiza podgrup wykazała, że działanie to było wyraźniej zaznaczone u pacjentów z cukrzycą, u których redukcja glikemii na czczo osiągnęła 30,75 mg/dl (95% CI: od -41,44 do -20,06; p < 0,00001), podczas gdy w grupie osób bez cukrzycy efekt był mniej nasilony i wyniósł 8,84 mg/dl (95% CI: od -9,74 do -7,94; p < 0,00001). Różnica pomiędzy obiema grupami okazała się istotna statystycznie (p < 0,0001). Analiza zależności dawka-efekt potwierdziła ponadto, że orforglipron obniża stężenie glukozy na czczo w szerokim zakresie dawek, przy czym najbardziej wyraźny efekt odnotowano dla dawek 24 mg i 45 mg [23]. Obserwowane obniżenie stężenia HbA1c oraz glukozy na czczo ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż parametry te odzwierciedlają poprawę kontroli glikemii, która stanowi jeden z podstawowych elementów ograniczania ryzyka przewlekłych powikłań naczyniowych oraz innych długoterminowych następstw hiperglikemii u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi [26, 27].

5.2. Wpływ na inne parametry metaboliczne i sercowo-naczyniowe związane z leczeniem otyłości

Oprócz działania przeciwotyłościowego i poprawy kontroli glikemii, stosowanie orforglipronu wiąże się również z korzystnymi zmianami w zakresie wybranych parametrów metabolicznych, w tym profilu lipidowego, co może mieć istotne znaczenie w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [28, 29].

Udowodniono również, że doustne stosowanie orforglipronu wiąże się z istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego, przy średniej różnicy wynoszącej -8,62% (95% CI: od -11,72 do -5,53). Dalsza analiza podgrup, obejmująca pięć schematów dawkowania w zakresie od 3 mg do 45 mg, nie wykazała istotnych różnic w wielkości efektu pomiędzy poszczególnymi dawkami (p = 0,85; I^2 = 0%). Wyniki te sugerują, że wpływ orforglipronu na stężenie cholesterolu całkowitego pozostaje istotny klinicznie, jednak nie wykazuje wyraźnej zależności od dawki [24]. Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w lipidogramie może wiązać się ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowcyh. U pacjentów z otyłością poprawa tego

parametru może zatem odzwierciedlać korzystny wpływ terapii na całkowite ryzyko kardiometaboliczne [30, 31].

W kwestii zmian stężenia frakcji HDL cholesterolu wyniki prezentowały się następująco: (MD: +3,31%; 95% CI: 1,66–4,97; $p < 0,01$). Efekt ten cechował się niską heterogenicznością między badaniami ($I^2 = 4\%$; $p = 0,39$), co wskazuje na dobrą spójność wyników. W analizie podgrup obejmującej dawki od 3 mg do 45 mg, podobnie jak w przypadku całkowitego stężenia cholesterolu, nie stwierdzono istotnych różnic w nasileniu wpływu orforglipronu na stężenie frakcji HDL w zależności od dawki leku ($p = 0,59$; $I^2 = 0\%$) [24]. Zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu może świadczyć o korzystnym wpływie terapii na gospodarkę lipidową, co u osób z otyłością jest istotnym elementem poprawy stanu zdrowia [32].

Zbliżony efekt obserwowano również w zakresie stężenia frakcji LDL cholesterolu. Wykazano, że terapia orforglipronem prowadzi do jego statystycznie istotnego obniżenia (MD: -4,14%; 95% CI: od -6,38 do -1,91; $p < 0,01$). Uzyskane wyniki były wysoce spójne, o czym świadczył brak istotnej heterogeniczności między badaniami ($I^2 = 0\%$; $p = 0,47$). Analiza podgrup dla dawek od 3 mg do 45 mg nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy poszczególnymi schematami dawkowania ($p = 0,44$; $I^2 = 0\%$), chociaż wszystkie dawki powyżej 3 mg wiązały się z istotną redukcją LDL. Największe obniżenie tego parametru odnotowano przy dawce 24 mg (MD: -10,40%) [24]. Ze względu na silnie aterogenny charakter tej frakcji cholesterolu obserwowany spadek stężenia LDL można uznać za szczególnie korzystny z punktu widzenia ograniczania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [33].

W odniesieniu do stężenia cholesterolu frakcji VLDL również wykazano korzystny wpływ terapii orforglipronem. Stosowanie tego leku wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia VLDL (MD: -10,81%; 95% CI: od -14,10 do -7,51; $p < 0,01$). Uzyskane wyniki cechowały się bardzo wysoką spójnością, ponieważ nie stwierdzono istotnej heterogeniczności pomiędzy uwzględnionymi badaniami ($I^2 = 0\%$; $p = 0,92$). W analizie podgrup obejmującej dawki od 3 mg do 45 mg nie wykazano istotnych różnic w nasileniu efektu pomiędzy poszczególnymi schematami dawkowania ($p = 0,44$; $I^2 = 0\%$) [24]. Spadek stężenia cholesterolu frakcji VLDL można uznać za zjawisko pozytywne, ponieważ cząstki te, podobnie jak frakcja LDL, uczestniczą w rozwoju zmian aterogennych, a ich redukcja może wspierać zmniejszenie obciążenia sercowo-naczyniowego u pacjentów z otyłością [32, 34].

Dowiedziono również, że stosowanie orforglipronu wiązało się ze statystycznie istotnym obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego, przy średniej różnicy wynoszącej -4,32 mmHg (95% CI: od -5,61 do -3,03; $p < 0,01$). Efekt ten cechował się wysoką spójnością wyników, co potwierdzał brak istotnej heterogeniczności

pomiędzy badaniami (I^2 = 0%). Analiza podgrup obejmująca cztery główne schematy dawkowania, tj. 12 mg, 24 mg, 36 mg i 45 mg, wskazywała na zależność efektu od dawki. Istotne obniżenie wartości ciśnienia obserwowano we wszystkich analizowanych grupach, natomiast największy efekt uzyskano przy dawce 45 mg, dla której średnia różnica wyniosła -5,78 mmHg [24]. Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowana podczas terapii może mieć znaczenie prognostyczne, gdyż u pacjentów z otyłością wpisuje się w ograniczenie obciążenia hemodynamicznego oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [35, 36].

W odniesieniu do zmian BMI wykazano, że orforglipron prowadzi do istotnej redukcji tego wskaźnika, a wielkość efektu pozostaje zależna od zastosowanej dawki. Najbardziej wyraźne zmniejszenie BMI obserwowano przy dawce 45 mg (MD = -3,52; 95% CI: od -4,15 do -2,88), która przewyższała skutecznością zarówno dawkę 12 mg (MD = -1,48; 95% CI: od -2,12 do -0,84), jak i 3 mg (MD = -2,46; 95% CI: od -3,29 do -1,64). Jednocześnie większość badanych dawek wykazywała istotną statystycznie przewagę nad placebo. Wyniki analizy wskazują, że najwyższą skuteczność w zakresie redukcji BMI osiągały dawki 45 mg, 36 mg oraz 24 mg [37]. Redukcję BMI należy uznać za efekt istotny klinicznie, ponieważ u pacjentów z otyłością zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% wiąże się z poprawą parametrów kardiometabolicznych oraz ograniczeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych. W tym kontekście obniżenie BMI obserwowane podczas terapii może odzwierciedlać nie tylko skuteczność przeciwotyłościową leku, lecz również potencjalnie korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze, gospodarkę lipidową i kontrolę glikemii [38, 39].

6. Potencjalne nowe wskazania do stosowania orforglipronu

Ze względu na wielokierunkowe działanie GLP-1RA, orforglipron może stanowić w przyszłości potencjalny przedmiot badań również poza klasycznymi wskazaniami. Oprócz wpływu na glikemię i masę ciała, leki z tej grupy wykazują działanie ośrodkowe, obejmujące między innymi właściwości neuroprotekcyjne, przeciwzapalne oraz modulujące mechanizmy apetytu i układu nagrody. Z tego względu rozważa się ich możliwe zastosowanie w takich obszarach, jak zaburzenia odżywiania, przyrost masy ciała związany z farmakoterapią psychiatryczną, a także zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych czy wybrane choroby psychiatryczne. W odniesieniu do orforglipronu są to jednak nadal kierunki o charakterze perspektywicznym, wymagające dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych [40].

7. Podsumowanie

Otyłość pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego na świecie, a jej rosnąca częstość występowania oraz ścisły związek z cukrzycą typu 2 i innymi zaburzeniami kardiometabolicznymi uzasadniają potrzebę rozwoju skutecznej farmakoterapii [4]. W tym kontekście orforglipron, jako nowy, doustny, małocząsteczkowy GLP-1 RA, stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, wykazując istotną skuteczność zarówno w poprawie kontroli glikemii, jak i redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością, T2DM lub współistnieniem obu tych schorzeń [12, 19]. Na szczególną uwagę zasługuje jego niepeptydowa budowa, biodostępność na poziomie 79,1% po podaniu doustnym oraz prosty schemat dawkowania raz na dobę, które odróżniają go od dotychczas stosowanych leków inkretynowych podawanych parenteralnie [13, 14]. Dodatkowo orforglipron odróżnia się od doustnego semaglutydu brakiem restrykcyjnych wymogów dotyczących sposobu przyjmowania, co może sprzyjać lepszej adherencji, długoterminowemu przestrzeganiu zaleceń oraz szerszemu wykorzystaniu leczenia w profilaktyce miażdżycy i innych chorób sercowo-naczyniowych [13, 14]. Dostępne dane wskazują również, że działanie orforglipronu nie ogranicza się wyłącznie do redukcji masy ciała i poprawy glikemii, lecz obejmuje także korzystny wpływ na obwód talii, BMI, profil lipidowy oraz skurczowe ciśnienie tętnicze, co może przekładać się na poprawę ogólnego stanu kardiometabolicznego pacjentów. Dotychczasowe wyniki wskazują, że profil bezpieczeństwa orforglipronu pozostaje zasadniczo zgodny z charakterystyką klasy GLP-1RA. Należy jednak podkreślić, że stosowanie tego leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, które pozostają głównym ograniczeniem tolerancji terapii. Z tego względu konieczne są dalsze badania długoterminowe, pozwalające pełniej ocenić skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję orforglipronu [23, 24, 25]. Istotne znaczenie będą miały również analizy opłacalności oraz bezpośrednie badania porównawcze z obecnie dostępnymi GLP-1RA, zwłaszcza z doustnym semaglutydem, które pozwolą precyzyjniej określić miejsce orforglipronu w nowoczesnym, zindywidualizowanym leczeniu otyłości i T2DM [21, 22, 41]. Aktualny stan wiedzy pozwala jednak uznać, że orforglipron może w przyszłości stać się ważnym elementem terapii otyłości, zwłaszcza u pacjentów, u których wygoda stosowania i akceptacja leczenia mają kluczowe znaczenie dla utrzymania długoterminowych efektów terapeutycznych [13, 17, 22].

Referencje

[1] Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8

[2] Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. Metab Open. 2025;27:100375. doi:10.1016/j.metop.2025.100375

[3] Obesity and overweight. Accessed April 11, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[4] Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1882. doi:10.3390/ijms25031882

[5] Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr. 2019;10(Suppl 1):S4-S9. doi:10.1093/advances/nmy055

[6] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab. 2022;57:101351. doi:10.1016/j.molmet.2021.101351

[7] Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. Diabetologia. 2023;66(10):1765-1779. doi:10.1007/s00125-023-05906-7

[8] Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. Front Endocrinol. 2024;15:1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292

[9] Finer N. Future directions in obesity pharmacotherapy. Eur J Intern Med. 2021;93:13-20. doi:10.1016/j.ejim.2021.04.024

[10] Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2022;37(2):65-72. doi:10.15605/jafes.037.02.14

[11] Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024;384:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410

[12] Lempesis IG, Dalamaga M. Obesity pharmacotherapy reimagined: The era of multi-receptor agonists and next-generation metabolic modulators, perspectives and controversies. Metab Open. 2026;30:100463. doi:10.1016/j.metop.2026.100463

[13] Morse BL, Bhattachar S, Ma X, et al. Disposition and Absolute Bioavailability of Orally Administered Orforglipron in Healthy Participants. Clin Pharmacol Drug Dev. 2026;15(1):e1594. doi:10.1002/cpdd.1594

[14] Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1

[15] Raza SS, Zakir Z, Hashmat A, Awan SK, Varrassi G. Medical Management of Obesity: A Comprehensive Review of Food and Drug Administration (FDA)-Approved and Investigational Therapies. Cureus. 2025;17(11):e96739. doi:10.7759/cureus.96739

[16] Research C for DE and. Novel Drug Approvals for 2026. FDA. Published online June 4, 2026. Accessed April 11, 2026. https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2026

[17] Kawai T, Sun B, Yoshino H, et al. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(47):29959-29967. doi:10.1073/pnas.2014879117

[18] Sloop KW, Cox AL, Wainscott DB, et al. The pharmacological basis for nonpeptide agonism of the GLP-1 receptor by orforglipron. Sci Transl Med. 2024;16(778):eadp5765. doi:10.1126/scitranslmed.adp5765

[19] Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):234. doi:10.1038/s41392-024-01931-z

[20] Liu L, Rashid M, Wess J. Regulation of GLP-1 and Glucagon Receptor Function by β-Arrestins in Metabolically Important Cell Types. Biochemistry. 2025;64(5):978-986. doi:10.1021/acs.biochem.4c00867

[21] Bouhajib M, Tayab Z, Di Marco C, Suh DDK. The pharmacokinetics and comparative bioavailabilty of oral and subcutaneous semaglutide in healthy volunteers. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2025;36(2-3):221-227. doi:10.1515/jbcpp-2025-0026

[22] Rosenstock J, Yabe D, Cox D, et al. Efficacy and safety of once-daily oral orforglipron compared with oral semaglutide in adults with type 2 diabetes (ACHIEVE-3): a multinational, multicentre, non-inferiority, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2026;407(10534):1147-1160. doi:10.1016/S0140-6736(26)00202-3

[23] Pandey RK, Jan M, Mohammad A, et al. Efficacy and Safety of Orforglipron in Obese Adults With or Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocrinol Diabetes Metab. 2025;8(6):e70134. doi:10.1002/edm2.70134

[24] Alper A, Peleg G, Fagin A, et al. Efficacy and safety of orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, on cardiometabolic outcomes: a meta-analysis and systematic review. Cardiovasc Diabetol – Endocrinol Rep. 2026;12(1):9. doi:10.1186/s40842-025-00270-4

[25] Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. N Engl J Med. 2025;393(18):1796-1806. doi:10.1056/NEJMoa2511774

[26] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275

[27] Yang J, Xia Y, Sun Y, et al. Effect of lifestyle intervention on HbA1c levels in overweight and obese adults with type 2 diabetes across ethnicities: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2023;199:110662. doi:10.1016/j.diabres.2023.110662

[28] Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2024;30(2):160-171. doi:10.1016/j.eprac.2023.11.007

[29] Wharton S, Rosenstock J, Konige M, et al. Treatment with orforglipron, an oral glucagon like peptide-1 receptor agonist, is associated with improvements of CV risk biomarkers in participants with type 2 diabetes or obesity without diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2025;24(1):240. doi:10.1186/s12933-025-02781-x

[30] Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci AMS. 2024;20(2):357-374. doi:10.5114/aoms/186191

[31] Peters SAE, Singhateh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2016;248:123-131. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016

[32] Bays HE, Kirkpatrick C, Maki KC, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. Obes Pillars. 2024;10:100108. doi:10.1016/j.obpill.2024.100108

[33] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:5245308. doi:10.1155/2020/5245308

[34] Wang K, Wang R, Yang J, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: Metabolism, mechanism, evidence, and treatment. Front Cardiovasc Med. 2022;9:913869. doi:10.3389/fcvm.2022.913869

[35] Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. The Lancet. 2021;397(10285):1625-1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0

[36] Reddy YNV, Anantha-Narayanan M, Obokata M, et al. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2019;7(8):678-687. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.019

[37] Tantoush M, Almaghrabi Y, Abusbaeh A, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Orforglipron Doses in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cureus. 2026;18(1):e102018. doi:10.7759/cureus.102018

[38] Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. Curr Obes Rep. 2017;6(2):187-194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y

[39] Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. Eur Heart J. 2024;45(38):4063-4098. doi:10.1093/eurheartj/ehae508

[40] Himmerich H. [Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a new pharmacological treatment option for psychiatric illnesses?]. Nervenarzt. 2025;96(3):247-254. doi:10.1007/s00115-025-01813-x

[41] Karakasis P, Patoulias D, Pamporis K, et al. Safety and efficacy of the new, oral, small-molecule, GLP-1 receptor agonists orforglipron and danuglipron for the treatment of type 2 diabetes and obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism. 2023;149:155710. doi:10.1016/j.metabol.2023.155710

IMMUNOTERAPIA CUKRZYCY TYPU I

Andrzej Skrzypiec[1], Marcin Fyrla[1], Małgorzata Wachowicz[1], Maciej Baron[2], Bartosz Bula[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 Patomorfologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca typu 1 (T1D) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do destrukcji komórek β trzustki i bezwzględnego niedoboru insuliny. Mimo że podstawą leczenia pozostaje insulinoterapia, nie wpływa ona na proces autoimmunizacji ani nie zapobiega utracie funkcji trzustki, dlatego intensywnie poszukuje się terapii modyfikujących przebieg choroby. Szczególnie duże nadzieje wiąże się z immunoterapią, której celem jest zahamowanie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom β. Przykładem takiego podejścia jest teplizumab, przeciwciało anty-CD3, które jako pierwsza terapia tego typu zostało zatwierdzone do opóźniania progresji T1D. Obok niego badane są również inne strategie immunomodulacyjne, takie jak inhibitory kinazy JAK, ustekinumab czy globulina antytymocytarna, które oddziałują na różne elementy odpowiedzi zapalnej. Równolegle rozwijane są terapie komórkowe, obejmujące m.in. limfocyty T regulatorowe, tolerogenne komórki dendrytyczne oraz mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), których działanie opiera się na indukcji tolerancji immunologicznej i ochronie pozostałych komórek β. Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych i wczesnych badań klinicznych, skuteczność tych metod jest nadal zróżnicowana i niejednoznaczna. W związku z tym wymagane są dalsze badania, które pozwolą określić ich rzeczywistą efektywność, bezpieczeństwo oraz miejsce w przyszłych strategiach leczenia T1D.

Słowa klucze: Cukrzyca typu 1, Immunoterapia, Przeciwciała monoklonalne, Terapia komórkowa

Abstract: Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic β cells and absolute insulin deficiency. Although insulin therapy remains the mainstay of treatment, it does not affect the autoimmune process or prevent the loss of pancreatic function. Therefore, there is an intensive search for disease-modifying therapies. Immunotherapy, which aims to inhibit the immune response directed against β cells, holds particular promise. An example of this approach is teplizumab, an anti-CD3 antibody, which was the first therapy of its kind approved to delay the progression of T1D. Other immunomodulatory strategies are also being investigated, such as JAK kinase inhibitors, ustekinumab, and antithymocyte globulin, which target various components of the inflammatory response. Cell-based therapies are also being developed in parallel, including Regulatory T cells, tolerogenic dendritic cells, and mesenchymal stem cells (MSCs), whose function is based on the induction of immune tolerance and protection of remaining β-cells. Despite promising results from preclinical and early clinical studies, the effectiveness of these methods remains variable and inconclusive. Therefore, further research is required to determine their actual effectiveness, safety, and place in future treatment strategies for T1D.

Key words: Cell therapy, Immunotherapy, Monoclonal antibodies, Type 1 diabetes

1. Wstęp

Cukrzyca typu I (*ang. Type I Diabetes - T1D*) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się bezwzględnym niedoborem insuliny, wynikającym z niszczenia komórek β trzustki przez autoprzeciwciała. Insulina odgrywa kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi, a jej deficyt prowadzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. T1D występuje na całym świecie i jest rozpoznawana głównie u dzieci oraz młodych dorosłych, jednakże może rozwinąć się w każdym wieku [1]. Szacuje się, że w 2021 r. liczba chorych wynosiła 8,4 miliona, przy czym w tym samym roku odnotowano 510 000 nowych przypadków [2].

Początkowy etap T1D cechuje się obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek β trzustki, przy równoczesnym braku występowania objawów. W dalszym przebiegu dochodzi do pogorszenia funkcji komórek β trzustki z równocześnie utrzymującą się prawidłową glikemią na czczo. W końcowej fazie, gdy destrukcja komórek β osiąga znaczny stopień, dochodzi do wzrostu stężenia glukozy we krwi na czczo oraz manifestacji objawów klinicznych cukrzycy [1]. T1D wiąże się również z występowaniem licznych powikłań przewlekłych, takich jak retinopatia, nefropatia, neuropatia, osteopenia oraz infekcje [3].

Istotną rolę w patogenezie T1D odgrywają czynniki genetyczne. Badania asocjacyjne całego genomu (*ang. Genome-Wide Association Studies - GWAS*) zidentyfikowały

ponad 60 loci genetycznych związanych z ryzykiem rozwoju choroby, w tym geny układu HLA klasy II oraz region VNTR genu INS. Niemniej jednak jedynie około 15% pacjentów z T1D zgłasza dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby, co wskazuje na ograniczony udział czynników genetycznych w jej etiologii [4].

Znaczący wpływ na rozwój T1D mają również czynniki środowiskowe. Zdrowy mikrobiom jelitowy oraz dieta (w tym dłuższe karmienie piersią, opóźnione wprowadzenie glutenu i mleka krowiego, a także owoców) znacząco zmniejszają ryzyko rozwoju choroby. Z kolei infekcje wirusowe są wiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby [5-7].

Pomimo znacznego postępu badań, dokładne mechanizmy inicjujące proces chorobowy pozostają nie w pełni poznane. Niemniej jednak obecność autoprzeciwciał, nacieki zapalne w obrębie wysp trzustkowych, związek z predyspozycjami genetycznymi oraz obserwowane, częściowe odwrócenie procesu chorobowego w odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne (np. cyklosporyną) jednoznacznie wskazują na autoimmunologiczne podłoże T1D [1].

Obecnie podstawą leczenia T1D pozostaje dożywotnia insulinoterapia zastępcza. Terapia ta, mimo swojej skuteczności, wiąże się z istotnym obciążeniem dla pacjenta, obejmującym konieczność regularnych iniekcji oraz trudności w optymalnym dostosowaniu dawkowania insuliny, co może wpływać na obniżenie jakości życia. Ponadto, nawet przy prawidłowo prowadzonej terapii, u części pacjentów rozwijają się przewlekłe powikłania, które mogą prowadzić do niepełnosprawności lub przedwczesnej śmierci [8]. Według szacunków z 2021 r. długość życia 10-latka z T1D była krótsza o około 11 lat w krajach wysoko rozwiniętych oraz nawet o 49 lat w krajach o niższym poziomie rozwoju gospodarczego [2]. W związku z tym intensywnie poszukiwane są nowe strategie terapeutyczne i profilaktyczne, które mogą w przyszłości zmienić przebieg choroby. Jedną z obecnie badanych metod jest immunoterapia.

2. Pierwsza zatwierdzona immunoterapia w cukrzycy typu 1 – Teplizumab

Teplizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym ant-CD3. Jest to zmodyfikowana genetycznie pochodna mysiego przeciwciała monoklonalnego OKT3, skierowanego przeciwko CD3. OKT3 jest wysoce immunogenne, co wiąże się z znaczną toksycznością u ludzi. W celu zmniejszenia immunogenności wytworzono teplizumab poprzez wszczepienie mysiego regionu determinującego komplementarność anty-CD3 do ludzkiego szkieletu IgG oraz wprowadzenie dwupunktowej mutacji w części Fc w celu obniżenia aktywacji limfocytów T.

Teplizumab początkowo wykorzystywano w badaniach nad terapią ostrego odrzucenia przeszczepu nerki [9]. W 1994 roku Chatenoud i współpracownicy wykazali, że przeciwciało anty-CD3 opóźnia rozwój cukrzycy u myszy w stanie przedcukrzycowym oraz indukuje długotrwałą remisję u około 80% zwierząt z niedawno rozpoznaną chorobą [10]. Badania kliniczne teplizumabu wykazały jego korzystny wpływ na przebieg T1D. W pierwszym badaniu (1999–2001) zaobserwowano poprawę wydzielania peptydu C, kontroli glikemii oraz zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę [11]. W badaniu fazy II u pacjentów w stadium 2 choroby teplizumab istotnie opóźniał jej progresję - mediana czasu do stadium 3 była dłuższa o około 2 lata, a po roku odsetek nowych przypadków wynosił 7% w porównaniu z 44% w grupie placebo [12]. Efekt ten utrzymywał się w obserwacji długoterminowej [13]. W badaniu fazy III u dzieci i młodzieży leczenie teplizumabem istotnie spowalniało spadek stężenia peptydu C [14].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła teplizumab w listopadzie 2022 r. w leczeniu T1D w stadium 2 u dorosłych i dzieci w wieku ≥ 8 lat [9]. Podczas leczenia teplizumabem konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych, z których najczęstsza jest przemijająca limfopenia. Często obserwuje się także objawy związane z uwalnianiem cytokin (wysypka, ból głowy, nudności). Przed terapią zaleca się odpowiednie szczepienia oraz diagnostykę w kierunku infekcji (m.in. EBV, CMV, HIV, gruźlica), a w jej trakcie regularne monitorowanie morfologii krwi i funkcji wątroby. Ze względu na immunosupresję należy ograniczyć kontakt z osobami chorymi. U niewielkiego odsetka pacjentów może wystąpić zespół uwalniania cytokin (CRS); w ciężkich przypadkach konieczne jest czasowe wstrzymanie lub przerwanie leczenia [15].

Wyniki badań doprowadziły do zatwierdzenia teplizumabu przez FDA jako pierwszej terapii opóźniającej rozwój T1D i konieczność insulinoterapii. Pomimo działań niepożądanych typowo występujących przy immunoterapi teplizumab stanowi przełomową oraz obiecującą strategię w leczeniu chorób autoimmunologicznych.

3. Ustekinumab

Istnieją dowody na udział komórek pomocniczych T pęcherzykowych regulowanych przez IL-21 w patogenezie T1D. Ten podzbiór komórek wykazuje zwiększoną ekspresję w trzustce myszy i krwi ludzkiej w kontekście T1D. Pod wpływem IL-12 i IL-23 komórki te mogą produkować IL-17, IL-21 oraz IFNγ, które - zwłaszcza w połączeniu IL-17 i IFNγ - wykazują bezpośrednie, cytotoksyczne działanie wobec komórek β [16,17]. Ustekinumab, przeciwciało monoklonalne przeciw

podjednostce p40 IL-12 oraz IL-23, hamuje szlaki kluczowe dla różnicowania komórek TH1 i TH17 (wydzielających odpowiednio IFNγ oraz IL-17), a tym samym może modulować odpowiedź immunologiczną w T1D [18].

Ustekinumab jest zarejestrowany od 2009 roku do leczenia łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów oraz nieswoistych zapaleń jelit, także u pacjentów pediatrycznych w wybranych wskazaniach. Dotychczas leczono nim ponad 100 000 pacjentów, a dane bezpieczeństwa obejmujące ponad 20 000 chorych wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa [19].

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy II z kontrolą placebo oceniające skuteczność ustekinumabu w zachowaniu funkcji komórek β u nastolatków z nowo rozpoznaną T1D. Lek podawano podskórnie w dawce 2 mg/kg (≤ 40 kg) lub 90 mg (> 40 kg) w schemacie 7 dawek w ciągu 12 miesięcy. Po roku leczenia w grupie leczonej stwierdzono o 49% wyższą średnią wartość AUC peptydu C stymulowanego MMTT oraz wolniejszy spadek jego stężenia między 28. a 52. tygodniem w porównaniu z grupą kontrolną [15].

Ustekinumab wykazał wysoki profil bezpieczeństwa i pozytywny wpływ na zachowanie komórek β u dzieci i młodzieży z niedawno zdiagnozowaną T1D [19]. Jednakże wciąż konieczne są dalsze badania kliniczne nad zastosowaniem i skutecznością ustekinumabu.

4. Inhibitory kinazy Janus

Kinazy Janus (JAK) stanowią rodzinę wewnątrzkomórkowych kinaz tyrozynowych, które pośredniczą w przekazywaniu sygnałów zewnątrzkomórkowych, zmieniające transkrypcję DNA poprzez aktywację białek STAT (przekaźników sygnału i aktywatorów transkrypcji). Szlak JAK-STAT obejmuje różne izoformy kinaz JAK i białek STAT, które uczestniczą w transdukcji sygnałów cytokinowych w komórkach układu odpornościowego [20].

Jak dotąd zatwierdzono około dziesięć inhibitorów JAK do leczenia różnych chorób autozapalnych i autoimmunologicznych, których mechanizmy patofizjologiczne obejmują szlaki sygnalizacji cytokinowej i aktywację leukocytów, podobne do obserwowanych w T1D. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą objawy łagodne, takie jak ból głowy, nudności, biegunka i zmęczenie, a także cięższe powikłania, w tym ciężkie zakażenia, zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe i nowotworowe, cytopenie oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe [21].

Baricytynib, selektywny inhibitor JAK1 i JAK2, został zatwierdzony w 2018 roku do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Badania przedkliniczne

wskazują, że jego działanie prowadzi do zmniejszenia aktywacji limfocytów T CD8 oraz ograniczenia ich interakcji z komórkami β, zapobiegając w ten sposób ich zniszczeniu [22].

W badaniu z udziałem 91 pacjentów baricytynib, w porównaniu z placebo, po 48 tygodniach istotnie zwiększał stężenie peptydu C, zmniejszał zapotrzebowanie na insulinę oraz redukował zmienność glikemii, przy podobnych poziomach HbA1c. Profil bezpieczeństwa i częstość działań niepożądanych były porównywalne w obu grupach, bez poważnych zdarzeń związanych z leczeniem. Wyniki te sugerują, że baricytynib może wspierać zachowanie funkcji komórek β u pacjentów z niedawno rozpoznaną T1D. Wciąż potrzebne są jednak dodatkowe badania kliniczne z większą grupą pacjentów oraz dłuższym czasem trwania w celu identyfikacji rzadkich zdarzeń niepożądanych [23]. Obecnie w ramach badania TrialNet JAKPOT T1DM badane są abrocytybinib i rytlecytybinib u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [24].

5. Globulina antytymocytarna

Globulina antytymocytarna (*ang. Antithymocyte Globulin - ATG*) jest poliklonalnym preparatem IgG skierowanym przeciwko wielu antygenom komórek T, w tym na wiele celów stosowanych we wcześniejszych badaniach nad T1D z zastosowaniem monoklonalnych leków [25]. Po podaniu dożylnym szerokie spektrum przeciwciał skierowanych przeciw markerom limfocytów T prowadzi do ich eliminacji poprzez indukcję apoptozy i mechanizmy cytotoksyczne, a także może hamować ich aktywację [26].

Skuteczność ATG w T1D wydaje się zależne od dawki. Podawania wyższych dawek (6,5 mg/kg) powodowało redukcję limfocytów, ale bez istotnej poprawy wydzielania peptydu C [27]. Niższe dawki (2,5 mg/kg) wiązały się z przejściowym zachowaniem funkcji komórek β i poprawą HbA1c do 2 lat od rozpoznania. Dodanie GCSF nie zwiększało skuteczności terapii [28]. Wstępne dane sugerują także potencjał ATG w opóźnianiu progresji T1D w stadium 2 [29]. Skuteczność małych dawek ATG w zapobieganiu T1D u pacjentów w stadium 2 będzie oceniana w badaniu klinicznym, które może wymagać zastosowania aktywnej grupy kontrolnej otrzymującej teplizumab [30].

Oprócz indukcji limfopenii oraz zmian w subpopulacjach i funkcji limfocytów T, ATG w małych dawkach może wiązać się z występowaniem zespołu uwalniania cytokin (*ang. Cytokine Release Syndrome - CRS*) w trakcie infuzji oraz choroby posurowiczej po zakończeniu leczenia [29]. CRS wynika z aktywacji odpowiedzi zapalnej z uwolnieniem m.in. IFN-γ, TNF-α oraz IL-1, IL-6 i IL-10 i zwykle

przebiega łagodnie (gorączka, bóle stawów, ból głowy, nudności, zmęczenie). Ciężki CRS, choć nigdy nie zgłaszany w przypadku ATG w małych dawkach, może być związany ze wstrząsem i niewydolnością wielonarządową [31]. Chociaż CRS jest na ogół izolowany do godzin w trakcie i po wlewie, choroba posurowicza pojawia się zwykle 9–14 dni po terapii jest związana z reakcją nadwrażliwości typu III, wywołaną odkładaniem kompleksów immunologicznych, manifestującą się m.in. wysypką, zapaleniem stawów i złym samopoczuciem[32]. Opracowana została humanizowana postać ATG (SAB-142), która ma na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia choroby posurowiczej. Obecnie znajduję się ona w trakcie badań klinicznych, których rezultaty na obecną chwilę są pozytywne [33].

6. Terapia komórkowa w cukrzycy typu 1

W T1D rozważano zastosowanie różnych typów komórek ze względu na ich właściwości „regulacyjne". Jednym z ważniejszych wydarzeń we wdrażaniu technologii komórkowych do praktyki klinicznej T1D było zatwierdzenie przez FDA w 2023 r. preparatu LANTIDRA, będącego zawiesiną komórek wysp trzustkowych pobranych od zmarłych dawców i podawaną do żyły wrotnej. Jednakże terapia ta wiąże się z istotnymi ograniczeniami, takimi jak niedobór dawców materiału oraz działania niepożądane leczenia immunosupresyjnego. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych strategii leczenia T1D [34].

7. Limfocyty T regulatorowe

Limfocyty T regulatorowe (Treg) odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznej oraz zapobieganiu rozwojowi chorób autoimmunologicznych (w tym T1D) poprzez formowanie tolerancji. Ich działanie polega na hamowaniu aktywacji i proliferacji komórek efektorowych układu odpornościowego [35]. Komórki Treg charakteryzują się ekspresją markerów CD4, CD25 oraz czynnika transkrypcyjnego Foxp3, a także wysokim poziomem CTLA-4, który umożliwia im modulowanie aktywności komórek prezentujących antygen poprzez zmniejszenie ekspresji cząsteczek kostymulujących (CD80/CD86). Oprócz mechanizmów kontaktowych Treg wydzielają również cytokiny przeciwzapalne, takie jak IL-10, TGF-β i IL-35, a także granzymy powodujące lizę komórek APC i limfocytów T efektorowych [36-38].

Ze względu na swoje właściwości immunoregulacyjne limfocyty Treg stanowią obiecującą strategię terapeutyczną. Adopcyjny transfer Treg polega na ich izolacji

z krwi obwodowej pacjenta, ekspansji ex vivo, a następnie ponownym podaniu. W terapii stosuje się zarówno populacje poliklonalne, jak i komórki specyficzne dla antygenu [37,39]. Pomimo obiecujących założeń biologicznych dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały jednoznacznej skuteczności tej strategii w zachowaniu funkcji komórek β. W badaniach nie obserwowano istotnych zmian w poziomie peptydu C, HbA1c ani zapotrzebowaniu na insulinę w porównaniu ze standardowym przebiegiem choroby.

Po przeprowadzeniu analiz wykazano, że ponad 75% wstrzykniętych Treg zniknęło z krwiobiegu w ciągu 90 dni, co powiązano z niepowodzeniem terapii. Może to wynikać z ich migracji do tkanek limfoidalnych i miejsc zapalnych (w tym trzustki), proliferacji prowadzącej do rozcieńczenia markerów śledzących lub ich obumierania. Istotnym czynnikiem ograniczającym przeżycie Treg jest również niedobór IL-2 u pacjentów z T1D, która jest niezbędna do ich utrzymania. W związku z tym badano strategię łączenia terapii Treg z podawaniem niskich dawek IL-2, co prowadziło do wydłużenia ich przeżycia nawet do 1 roku, jednak bez wyraźnego przełożenia na poprawę kliniczną [40,41].

Równolegle rozwijane są inne zastosowania Treg, szczególnie w kontekście transplantacji wysp trzustkowych. W tym podejściu limfocyty Treg mają zapobiegać odrzuceniu przeszczepu i potencjalnie umożliwić ograniczenie lub zastąpienie przewlekłej immunosupresji [42]. Badania kliniczne oceniają różne strategie, w tym zastosowanie poliklonalnych Treg oraz ich kriokonserwację, co może ułatwić logistykę terapii [43]. Dotychczasowe wyniki wskazują na dobry profil bezpieczeństwa, jednak skuteczność kliniczna pozostaje ograniczona.

Podsumowując, mimo silnych podstaw biologicznych i dużego potencjału terapeutycznego, zastosowanie limfocytów Treg w leczeniu T1D wymaga dalszych badań. Kluczowe znaczenie ma poprawa przeżycia, stabilności oraz funkcji podawanych komórek, co może w przyszłości zwiększyć skuteczność tej strategii terapeutycznej.

8. Tolerogenne komórki dendrytyczne

Komórki dendrytyczne (DC) są profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen, które poprzez ekspresję cząsteczek MHC oraz kostymulujących (CD40, CD80, CD86) odgrywają istotną rolę w aktywacji limfocytów T i rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej. Jednocześnie niedojrzałe DC, charakteryzujące się niską ekspresją cząsteczek kostymulujących, mogą indukować anergię limfocytów T i promować tolerancję obwodową, co czyni je obiecującym narzędziem terapeutycznym w chorobach autoimmunologicznych, w tym T1D [44].

W badaniu klinicznym z zastosowaniem AVT100 (autologicznych niedojrzałych DC obciążonych peptydem HSP60) wykazano dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji terapii. Po 150 dniach od zakończenia leczenia zachowanie lub niewielki wzrost wydzielania peptydu C obserwowano u 37,5% pacjentów w grupie leczonej, w porównaniu z 11,1% w grupie placebo, co sugeruje potencjalne utrzymanie funkcji komórek β, choć wymaga dalszego potwierdzenia w większych badaniach i dłuższej obserwacji [45,46].

Rozwijane są również inne strategie terapeutyczne oparte na tolerogennych DC, w tym szczepionki komórkowe (np. PIpepTolDC) wykorzystujące komórki dendrytyczne obciążone peptydami proinsuliny. Dotychczasowe wyniki wskazują na dobrą tolerancję oraz zdolność do modulowania odpowiedzi immunologicznej, z obserwowaną tendencją do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę [47].

Alternatywne podejście obejmuje generowanie tolerogennych DC poprzez zastosowanie oligonukleotydów antysensownych wobec genów kodujących cząsteczki kostymulujące. W badaniach fazy I wykazano bezpieczeństwo tej strategii, jednak bez istotnego wpływu na zapotrzebowanie na insulinę, choć u części pacjentów odnotowano pojawienie się wykrywalnego peptydu C [48].

Tolerogenne komórki dendrytyczne stanowią obiecującą, immunomodulującą strategię leczenia T1D, jednak ich skuteczność kliniczna pozostaje ograniczona i wymaga dalszych badań, szczególnie w zakresie optymalizacji metod przygotowania komórek i doboru antygenów.

9. Komórki macierzyste mezenchymalne

Komórki macierzyste mezenchymalne (ang. *Mesenchymal Stem Cell - MSC*) są przedmiotem intensywnych badań, w tym jako potencjalna terapia T1D. Ich działanie opiera się przede wszystkim na hamowaniu odpowiedzi zapalnej oraz wspieraniu procesów naprawczych tkanek, co w kontekście T1D ma znaczenie dla ochrony i ewentualnej regeneracji komórek β trzustki [49]. MSC mogą być izolowane z różnych źródeł, takich jak szpik kostny, tkanka tłuszczowa, krew pępowinowa i galareta Whartona, a źródło komórek wpływa na ich właściwości biologiczne [50].

Jednym z najbardziej zaawansowanych klinicznie produktów MSC jest ProTrans, opracowany przez NextCell Pharma. Jest to allogeniczny preparat komórek MSC pochodzących z galarety Whartona, ekspandowanych in vitro i kriokonserwowanych. W badaniu klinicznym fazy I/II (NCT03406585), prowadzonym w latach 2017-2020, oceniano jego bezpieczeństwo oraz wstępną skuteczność

u pacjentów z T1D. W pierwszej części badania testowano różne dawki MSC, a następnie przeprowadzono randomizację do grupy leczonej i placebo.

Wyniki wskazały na dobry profil bezpieczeństwa - nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych. W grupie leczonej obserwowano istotnie wolniejszy spadek funkcji komórek β: spadek AUC peptydu C wyniósł około 10% w ciągu roku, podczas gdy w grupie placebo aż 47%. Dodatkowo zapotrzebowanie na insulinę pozostawało stabilne w grupie leczonej, podczas gdy w grupie placebo wzrosło średnio o około 10 U/dobę [51]. Należy jednak podkreślić istotne ograniczenie interpretacyjne - grupy różniły się wyjściowo (niższy peptyd C i wyższe zapotrzebowanie na insulinę w grupie placebo), co mogło wpływać na tempo progresji choroby i wynik końcowy. Istotnym obserwowanym efektem było także potwierdzenie braku immunizacji HLA po podaniu allogenicznego produktu pochodzącego od wielu dawców, co sugeruje niski potencjał immunogenności tej terapii.

W kolejnym badaniu (NCT03973827), obejmującym wielokrotne infuzje ProTrans, analizowano długoterminowe utrzymanie funkcji komórek β. W obserwacji trwającej 3,5 roku wykazano, że zachowanie zdolności wydzielania insuliny wynosiło odpowiednio około 41%, 45% i 81% w grupach otrzymujących niską, średnią i wysoką dawkę komórek, co sugeruje możliwy efekt zależny od dawki oraz potencjalną długoterminową stabilizację funkcji trzustki [34].

MSC stanowią obiecującą i względnie bezpieczną strategię immunomodulacyjną w T1D. Dane kliniczne wskazują na ich zdolność do stabilizacji funkcji komórek β oraz wyraźny wpływ na środowisko immunologiczne pacjenta. Jednocześnie skuteczność pozostaje niejednoznaczna i zależy prawdopodobnie od wielu czynników, takich jak źródło komórek i dawka. Wymaga to dalszych, większych i bardziej jednorodnych badań klinicznych.

10. Podsumowanie

Cukrzyca typu 1 (T1D) jest chorobą autoimmunologiczną prowadzącą do destrukcji komórek β trzustki i bezwzględnego niedoboru insuliny. Rozwija się etapowo – od fazy bezobjawowej z autoprzeciwciałami do pełnoobjawowej niewydolności endokrynnej trzustki. Jej etiologia obejmuje czynniki genetyczne i środowiskowe, jednak mechanizmy patogenezy nie są w pełni poznane. Standardem leczenia pozostaje insulinoterapia, która nie wpływa na przyczynę choroby.

Najważniejszym osiągnięciem immunoterapii jest teplizumab (anty-CD3), który może opóźniać rozwój T1D i spowalniać utratę funkcji komórek β; został zatwierdzony przez FDA w 2022 r. Badane są także inne strategie, w tym ustekinumab,

inhibitory JAK oraz globulina antytymocytarna, które modulują odpowiedź immunologiczną, jednak ich skuteczność kliniczna pozostaje ograniczona.

Rozwijane są również terapie komórkowe, takie jak transplantacja wysp trzustkowych, limfocyty T regulatorowe (Treg), tolerogenne komórki dendrytyczne oraz mezenchymalne komórki macierzyste (MSC). Wykazują one potencjał immunomodulacyjny i mogą częściowo chronić funkcję komórek β, jednak ich efekt kliniczny jest nadal niejednoznaczny i często nietrwały.

Podsumowując, mimo postępu w immunoterapii i terapii komórkowej, T1D pozostaje chorobą nieuleczalną. Obecne strategie mogą jedynie modyfikować jej przebieg, a dalsze badania są konieczne w celu zwiększenia skuteczności i trwałości efektów terapeutycznych.

Referencje

[1] Mauvais FX, van Endert PM. Type 1 Diabetes: A Guide to Autoimmune Mechanisms for Clinicians. Diabetes Obes Metab. 2025;27 Suppl 6(Suppl 6):40-56. doi:10.1111/dom.16460

[2] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2

[3] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. J Endocrinol Invest. 2000;23(5):295-303. doi:10.1007/BF03343726

[4] Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation. Clin Transl Immunology. 2017;6(12):e162. Published 2017 Dec 1. doi:10.1038/cti.2017.51

[5] Rampanelli E, Nieuwdorp M. Gut microbiome in type 1 diabetes: the immunological perspective. Expert Rev Clin Immunol. 2023;19(1):93-109. doi:10.1080/1744666X.2023.2150612

[6] Lampousi AM, Carlsson S, Löfvenborg JE. Dietary factors and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. EBioMedicine. 2021;72:103633. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103633

[7] Lernmark Å, Agardh D, Akolkar B, et al. Looking back at the TEDDY study: lessons and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2025;21(3):154-165. doi:10.1038/s41574-024-01045-0

[8] von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. Diabetologia. 2021;64(5):1037-1048. doi:10.1007/s00125-021-05398-3

[9] Keam SJ. Teplizumab: First Approval. Drugs. 2023;83(5):439-445. doi:10.1007/s40265-023-01847-y

[10] Chatenoud L, Thervet E, Primo J, Bach JF. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(1):123-127. doi:10.1073/pnas.91.1.123

[11] Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002;346(22):1692-1698. doi:10.1056/NEJMoa012864

[12] Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA_{1c}, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. Diabetes. 2019;68(6):1267-1276. doi:10.2337/db19-0057

[13] Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021;13(583):eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980

[14] Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. Teplizumab and β-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(23):2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743

[15] Foster TP, Bruggeman BS, Haller MJ. Emerging Immunotherapies for Disease Modification of Type 1 Diabetes. Drugs. 2025;85(4):457-473. doi:10.1007/s40265-025-02150-8

[16] Kenefeck R, Wang CJ, Kapadi T, et al. Follicular helper T cell signature in type 1 diabetes. J Clin Invest. 2015;125(1):292-303. doi:10.1172/JCI76238

[17] Arif S, Moore F, Marks K, et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β-cell death. Diabetes. 2011;60(8):2112-2119. doi:10.2337/db10-1643

[18] Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. Immunity. 2015;43(6):1040-1051. doi:10.1016/j.immuni.2015.12.003

[19] Tatovic D, Marwaha A, Taylor P, et al. Ustekinumab for type 1 diabetes in adolescents: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial. Nat Med. 2024;30(9):2657-2666. doi:10.1038/s41591-024-03115-2

[20] Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(12):843-862. doi:10.1038/nrd.2017.201

[21] Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):402. Published 2021 Nov 26. doi:10.1038/s41392-021-00791-1

[22] Trivedi PM, Graham KL, Scott NA, et al. Repurposed JAK1/JAK2 Inhibitor Reverses Established Autoimmune Insulitis in NOD Mice. Diabetes. 2017;66(6):1650-1660. doi:10.2337/db16-1250

[23] Waibel M, Wentworth JM, So M, et al. Baricitinib and β-Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(23):2140-2150. doi:10.1056/NEJMoa2306691

[24] ClinicalTrials.gov USNLoM. Janus kinase (JAK) inhibitors to preserve c-peptide production in new onset type 1 diabetes (T1D). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743244. Accessed 27 Sept 2004.

[25] Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(4):306-316. doi:10.1016/S2213-8587(13)70065-2

[26] Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. Leukemia. 2007;21(7):1387-1394. doi:10.1038/sj.leu.2404683

[27] Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. Diabetologia. 2016;59(6):1153-1161. doi:10.1007/s00125-016-3917-4

[28] Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA_{1c}, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. Diabetes. 2019;68(6):1267-1276. doi:10.2337/db19-0057

[29] Foster TP, Jacobsen LM, Bruggeman B, et al. Low-Dose Antithymocyte Globulin: A Pragmatic Approach to Treating Stage 2 Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2024;47(2):285-289. doi:10.2337/dc23-1750

[30] ClinicalTrials.gov USNLoM. STOP-T1D Low-Dose (ATG) (TN28). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04291703. Accessed 6 Nov 2024

[31] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018;6(1):56. Published 2018 Jun 15. doi:10.1186/s40425-018-0343-9

[32] Couvrat-Desvergnes G, Salama A, Le Berre L, et al. Rabbit antithymocyte globulin-induced serum sickness disease and human kidney graft survival. J Clin Invest. 2015;125(12):4655-4665. doi:10.1172/JCI82267

[33] Registry ANZCT. A phase I randomised, double-blinded, placebo-controlled, single ascending dose adaptive design study assessing the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous SAB-142. https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12623001089628. Accessed 7 Nov 2024

[34] Danilevskii MI, Zakharova OV, Skaletskiy NN, Basok YB, Roumiantsev SA, Lyundup AV. Cell Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus: a Review of Clinical Trials. Bull Exp Biol Med. 2025;179(1):112-122. doi:10.1007/s10517-025-06444-5

[35] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10(7):490-500. doi:10.1038/nri2785

[36] Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3^{+} Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. Immunity. 2019;50(2):302-316. doi:10.1016/j.immuni.2019.01.020

[37] Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. Annu Rev Immunol. 2020;38:541-566. doi:10.1146/annurev-immunol-042718-041717

[38] Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. Nat Immunol. 2008;9(3):239-244. doi:10.1038/ni1572

[39] Tang Q, Henriksen KJ, Bi M, et al. In vitro-expanded antigen-specific regulatory T cells suppress autoimmune diabetes. J Exp Med. 2004;199(11):1455-1465. doi:10.1084/jem.20040139

[40] Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, et al. The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes. JCI Insight. 2021;6(18):e147474. Published 2021 Sep 22. doi:10.1172/jci.insight.147474

[41] Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. Sci Transl Med. 2015;7(315):315ra189. doi:10.1126/scitranslmed.aad4134

[42] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343(4):230-238. doi:10.1056/NEJM200007273430401

[43] Bender C, Wiedeman AE, Hu A, et al. A phase 2 randomized trial with autologous polyclonal expanded regulatory T cells in children with new-onset type 1 diabetes. Sci Transl Med. 2024;16(746):eadn2404. doi:10.1126/scitranslmed.adn2404

[44] Phillips BE, Garciafigueroa Y, Trucco M, Giannoukakis N. Clinical Tolerogenic Dendritic Cells: Exploring Therapeutic Impact on Human Autoimmune Disease. Front Immunol. 2017;8:1279. Published 2017 Oct 12. doi:10.3389/fimmu.2017.01279

[45] Jiang H, Canfield SM, Gallagher MP, et al. HLA-E-restricted regulatory CD8(+) T cells are involved in development and control of human autoimmune type 1 diabetes. J Clin Invest. 2010;120(10):3641-3650. doi:10.1172/JCI43522

[46] Gaglia JL, Daley HL, Bryant NK, et al. Novel Autologous Dendritic Cell Therapy AVT001 for Type 1 Diabetes. NEJM Evid. 2024;3(7):EVIDoa2300238. doi:10.1056/EVIDoa2300238

[47] Nikolic T, Suwandi JS, Wesselius J, et al. Tolerogenic dendritic cells pulsed with islet antigen induce long-term reduction in T-cell autoreactivity in type 1 diabetes patients. Front Immunol. 2022;13:1054968. Published 2022 Nov 23. doi:10.3389/fimmu.2022.1054968

[48] Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, Harnaha J, Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2011;34(9):2026-2032. doi:10.2337/dc11-0472

[49] Galipeau J, Krampera M, Barrett J, et al. International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. Cytotherapy. 2016;18(2):151-159. doi:10.1016/j.jcyt.2015.11.008

[50] Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. Cytotherapy. 2019;21(10):1019-1024. doi:10.1016/j.jcyt.2019.08.002

[51] Carlsson PO, Espes D, Sisay S, Davies LC, Smith CIE, Svahn MG. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type 1 diabetes: a Phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial. Diabetologia. 2023;66(8):1431-1441. doi:10.1007/s00125-023-05934-3

OSILODROSTAT – NOWA OPCJA TERAPEUTYCZNA W LECZENIU CHOROBY CUSHINGA

Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur, Dominik Futa, Anna Mróz

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

Abstrakt: Choroba Cushinga (CD) jest schorzeniem endokrynologicznym wynikającym z nadmiernego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez gruczolaka przysadki, prowadzącym do hiperkortyzolemii oraz licznych powikłań ogólnoustrojowych i zwiększonej śmiertelności. Leczenie farmakologiczne choroby Cushinga stanowi drugą opcję terapeutyczną po leczeniu chirurgicznym, a jednym z najnowszych leków wprowadzonych do praktyki klinicznej jest osilodrostat. Osilodrostat jest doustnym, silnym inhibitorem steroidogenezy, który poprzez hamowanie enzymów CYP11B1 (11β-hydroksylazy) oraz CYP11B2 (syntazy aldosteronu) wpływa na syntezę zarówno glikokortykosteroidów, jak i mineralokortykosteroidów. Ponadto wykazuje większe powinowactwo do CYP11B1 niż inne leki o podobnym mechanizmie działania, a także wyższą skuteczność w hamowaniu produkcji kortyzolu. Dzięki bezpośredniemu działaniu na nadnercza jest skuteczny w różnych postaciach zespołu Cushinga. Lek wpływa również korzystnie na parametry kardiometaboliczne, prowadząc do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz poprawy kontroli glikemii. Ponadto oddziałuje na profil hormonalny, przyczyniając się do redukcji stężeń androgenów i związanych z nimi objawów klinicznych. Osilodrostat został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 2020 roku i stanowi jedną z najbardziej obiecujących opcji terapeutycznych w leczeniu choroby Cushinga.

Słowa kluczowe: choroba Cushinga, CYP11B1, CYP11B2, osilodrostat, steroidogeneza

Abstract: Cushing's disease (CD) is an endocrine disorder caused by excessive secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH) by a pituitary adenoma, leading to hypercortisolemia, numerous systemic complications, and increased mortality. Pharmacological treatment of Cushing's disease represents a second-line therapeutic option after surgery, and one of the newest agents introduced into clinical practice is osilodrostat. Osilodrostat is an oral, potent inhibitor of steroidogenesis that acts by inhibiting the enzymes CYP11B1 (11β-hydroxylase) and CYP11B2 (aldosterone synthase), thereby affecting the synthesis of both glucocorticoids and mineralocorticoids. It demonstrates a higher affinity for CYP11B1 compared to other agents with a similar mechanism of action, as well as greater efficacy in suppressing cortisol production. Due to its direct action on the adrenal glands, it is effective in various forms of Cushing's syndrome. The drug also exerts beneficial effects on cardiometabolic parameters, leading to reductions in blood pressure and improved glycemic control. Additionally, it influences the hormonal profile by reducing androgen levels and alleviating associated clinical symptoms. Osilodrostat was approved by the European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2020 and represents one of the most promising therapeutic options in the treatment of Cushing's disease.

Keywords: Cushing's disease, CYP11B1, CYP11B2, osilodrostat, steroidogenesis

1. Charakterystyka choroby Cushinga

1.1. Podział kliniczny oraz definicja

Zespół Cushinga jest stanem wynikającym z długotrwałej ekspozycji organizmu na podwyższone stężenia kortyzolu, które mogą mieć charakter egzogenny (najczęściej związany ze stosowaniem glikokortykosteroidów w leczeniu chorób przewlekłych) lub endogenny, wynikający z nadmiernej produkcji hormonu w organizmie [1]. Postać egzogenna stanowi najczęstszą przyczynę zespołu, natomiast forma endogenna występuje rzadko, z częstością kilku przypadków na milion osób rocznie [1]. W obrębie postaci endogennej wyróżnia się przyczyny zależne od ACTH (około 80% przypadków) do których należy przede wszystkim choroba Cushinga spowodowana gruczolakiem przysadki wydzielającym ACTH, a także rzadziej ektopowe wydzielanie tego hormonu przez guzy pozaprzysadkowe [1, 2]. Do postaci niezależnych od ACTH (około 20% przypadków) zalicza się stany związane z autonomiczną nadprodukcją kortyzolu związane z występującą patologią nadnerczy, tj. guzów łagodnych, złośliwych czy rozrostów mikro- i makroguzkowych [2].

1.2. Patogeneza

Choroba Cushinga jest wynikiem obecności gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH, co prowadzi do nadmiernej produkcji kortyzolu oraz rozwoju hiperkortyzolemii. U podłoża tego zjawiska leży zaburzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, w którym dochodzi do utrzymującego się wydzielania ACTH mimo wysokich stężeń kortyzolu we krwi [1, 3].

W warunkach fizjologicznych sekrecja ACTH jest kontrolowana przez kortykoliberynę (CRH) oraz mechanizm sprzężenia zwrotnego ujemnego zależny od glikokortykosteroidów. CRH pobudza komórki kortykotropowe przysadki poprzez receptory sprzężone z białkiem G, aktywując szlaki sygnałowe prowadzące do ekspresji genu proopiomelanokortyny (ang. *proopiomelanocortin, POMC*), z którego powstaje ACTH. Jednocześnie kortyzol, działając poprzez receptor glukokortykoidowy, hamuje ten proces, ograniczając dalsze wydzielanie hormonu. W chorobie Cushinga mechanizm ten ulega zaburzeniu, m.in. na skutek nieprawidłowości w funkcjonowaniu receptora glukokortykoidowego oraz jego kompleksów regulatorowych, co prowadzi do oporności na hamujące działanie kortyzolu i utrzymującej się nadprodukcji ACTH [3].

Na poziomie molekularnym istotną rolę w patogenezie guzów kortykotropowych odgrywają mutacje genu peptydazy 8 specyficznej dla ubikwityny (ang. *ubiquitin-specific peptidase 8, USP8*), które stwierdza się u znacznego odsetka pacjentów. Mutacje te prowadzą do zwiększonej aktywności szlaku receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) oraz nasilenia transkrypcji genu POMC, co dodatkowo potęguje wydzielanie ACTH [4].

Guzy z mutacją USP8 częściej występują u kobiet i zwykle mają mniejsze rozmiary oraz inwazyjność, charakteryzują się odmiennym profilem biologicznym, obejmującym m.in. zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych typu 5, co może wpływać na odpowiedź na leczenie. Jednocześnie ich obecność może wiązać się zarówno z lepszymi wynikami leczenia operacyjnego, jak i – według części badań – większym ryzykiem nawrotu choroby [4].

W populacji pediatrycznej mutacje USP8 również odgrywają istotną rolę, powodując cięższy przebieg kliniczny, mniejszą skuteczność leczenia chirurgicznego oraz większą skłonność do nawrotów. Badania z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji pozwoliły na dokładniejsze poznanie podłoża genetycznego choroby Cushinga, wykazując, że mutacje genu USP8 występują u znacznego odsetka gruczolaków kortykotropowych. Gen ten koduje deubikwitynazę regulującą stabilność

receptorów kinaz tyrozynowych, w tym EGFR, a jego aktywność zapobiega degradacji receptora i umożliwia utrzymanie aktywnej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [5].

Drugim, rzadziej obserwowanym ogniskiem mutacji jest gen USP48, w którym zmiany wykrywa się u niewielkiego odsetka guzów kortykotropowych typu dzikiego (niezmutowanego) dla USP8. Podobnie jak w przypadku mutacji USP8, guzy z mutacją USP48 częściej występują u kobiet oraz charakteryzują się mniejszym rozmiarem [6]. Wykazano, że produkt genu USP48 uczestniczy w aktywacji szlaku czynnika transkrypcyjnego NF-κB, który następnie wiąże się z promotorem genu POMC, nasilając jego ekspresję. U około 13% przypadków guzów wydzielających ACTH stwierdza się charakterystyczne mutacje punktowe (p.Met415) w obrębie domeny katalitycznej USP48, co potwierdza ich znaczenie funkcjonalne [7].

Ponadto, badania z wykorzystaniem sekwencjonowania całego eksomu potwierdziły udział protoonkogenu BRAF w patogenezie tych guzów [3, 6].

1.3. Obraz kliniczny choroby Cushinga oraz choroby współistniejące

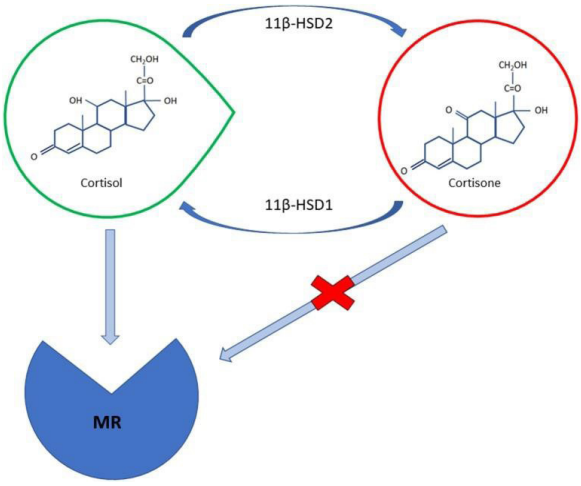
Hiperkortyzolemia prowadzi do licznych objawów somatycznych i psychicznych, które w istotny sposób pogarszają jakość życia pacjentów [8]. Do najczęstszych należą przyrost masy ciała z otyłością centralną, osłabienie mięśni, nadciśnienie tętnicze oraz zmiany skórne, takie jak ścieńczenie skóry czy sine rozstępy [8]. Równocześnie obserwuje się objawy neuropsychiatryczne, w tym zaburzenia pamięci, lęk i depresję, które dodatkowo wpływają na funkcjonowanie chorych [8, 9].

Obraz kliniczny choroby Cushinga obejmuje także szereg charakterystycznych zmian fenotypowych, które są widoczne dla otoczenia i mogą negatywnie oddziaływać na relacje społeczne pacjentów. Należą do nich m.in. zaokrąglenie twarzy, nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy karku, hirsutyzm, trądzik, skłonność do powstawania siniaków oraz zaburzenia gojenia ran, u dzieci dodatkowo może występować zahamowanie wzrastania [9].

Oprócz objawów widocznych zewnętrznie choroba wiąże się z licznymi zaburzeniami ogólnoustrojowymi, które znacząco wpływają na codzienne funkcjonowanie. Do najważniejszych należą zaburzenia snu, przewlekłe zmęczenie, miopatia oraz zaburzenia metaboliczne, takie jak insulinooporność, cukrzyca i dyslipidemia [8, 9, 10]. Ponadto obserwuje się stan prozakrzepowy, miażdżycę, zaburzenia miesiączkowania i libido, hipogonadyzm oraz niekorzystne zmiany składu ciała, obejmujące zahamowanie tworzenia kości, prowadzące do osteoporozy [10, 11, 12].

W aktywnej chorobie Cushinga nadciśnienie tętnicze występuje u 49–78% pacjentów i jego nasilenie koreluje z czasem trwania oraz stopniem hiperkortyzolemii.

Patogeneza tego zaburzenia jest złożona i obejmuje m.in. zwiększoną aktywność mineralokortykoidową, nasiloną produkcję czynników wazokonstrykcyjnych (np. endoteliny-1), zmniejszone wydzielanie substancji rozszerzających naczynia oraz pobudzenie układu współczulnego [13]. Istotną rolę odgrywa także aktywacja receptora mineralokortykoidowego, do której dochodzi w wyniku przekroczenia zdolności enzymu 11β-hydroksysteroidowej dehydrogenazy typu 2 do przekształcania kortyzolu w nieaktywny kortyzon. Proces przemiany kortyzolu w kortyzon za pośrednictwem 11β-HSD2, a także odwrotny proces regeneracji kortyzolu z kortyzonu z udziałem 11β-HSD1, przedstawiono schematycznie na rycinie 1. W warunkach nadmiaru kortyzolu hormon ten może wiązać się z receptorami mineralokortykoidowymi, naśladując działanie aldosteronu, co prowadzi do zwiększonego wchłaniania sodu i wydalania potasu w nerkach. Konsekwencją jest zwiększenie objętości krwi krążącej oraz wtórne zahamowanie wydzielania reniny [10].



Rycina 1. Schemat przemiany kortyzolu w nieaktywny kortyzon z udziałem 11β-HSD2 oraz jego regeneracji przez 11β-HSD1 [10]

U pacjentów z aktywną chorobą Cushinga obserwuje się przerost lewej komory oraz jej koncentryczną przebudowę, której mogą towarzyszyć zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, a w niektórych przypadkach, rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej lub niewydolności serca. Po uzyskaniu remisji dochodzi do częściowej poprawy funkcji serca i zmniejszenia masy lewej komory, jednak zmiany strukturalne mogą utrzymywać się, a współistniejąca hipokaliemia zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca [13].

Depresja jest częstym objawem choroby Cushinga i może pojawiać się już na wczesnym etapie choroby. W momencie rozpoznania występuje u znacznego odsetka pacjentów, a jej nasilenie rośnie wraz z czasem trwania choroby i wiąże się z pogorszeniem jakości życia. Zaburzenia lękowe również występują częściej niż w populacji ogólnej. Najczęściej spotykany jest lęk uogólniony oraz napady paniki. Opisywano także inne zaburzenia psychiczne, takie jak mania, hipomania czy psychozy [13].

W badaniach dotyczących psychiatrycznych aspektów zespołu Cushinga psychoza występuje stosunkowo rzadko, jednak częściej obserwowana jest u pacjentów z pełnoobjawową postacią choroby. Jej przebieg bywa ciężki, a odpowiedź na standardowe leczenie przeciwpsychotyczne często niezadowalająca. W niektórych przypadkach objawy psychiatryczne mogą poprzedzać rozpoznanie zespołu Cushinga, co niesie ryzyko błędnej diagnozy i wdrożenia leczenia psychiatrycznego, które może prowadzić do powikłań, takich jak hiperprolaktynemia czy zaburzenia metaboliczne [14].

Objawy skórne w zespole Cushinga są charakterystycznym elementem obrazu klinicznego i wynikają z przewlekłego nadmiaru glikokortykosteroidów. Typowe są szerokie, purpurowe rozstępy, odróżniające się od wąskich i jaśniejszych zmian obserwowanych przy zwykłym przyroście masy ciała. Często występują również trądzik, hirsutyzm oraz obecność delikatnego owłosienia typu lanugo, szczególnie u kobiet i dzieci, a także cofanie się linii włosów w okolicy skroniowej. Pojawiają się zmiany związane z insulinoopornością, takie jak rogowacenie ciemne, a także nawracające zakażenia grzybicze oraz zaburzenia gojenia ran, często z towarzyszącą hiperpigmentacją [15]. Nadmiar kortyzolu hamuje proliferację keratynocytów i fibroblastów oraz syntezę kolagenu, co prowadzi do ścieńczenia skóry i jej zwiększonej kruchości. Zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej nadają pacjentom charakterystyczny wygląd, obejmujący tzw. „twarz księżycowatą", poduszkę tłuszczową karkową („bawoli kark") oraz nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy nadobojczykowej [16]. Dodatkowo może występować zaczerwienienie twarzy (ang. *facial plethora)*, wynikające ze zwiększonego przepływu krwi, które często ustępuje po skutecznym leczeniu [15].

Choroba Cushinga często rozpoznawana jest z opóźnieniem, co sprzyja rozwojowi licznych i ciężkich chorób współistniejących, pogorszeniu jakości życia oraz zwiększeniu śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną. Z tego względu po ustaleniu rozpoznania kluczowe jest szybkie wdrożenie skutecznego leczenia [17]. Podstawową metodą leczenia pozostaje przezklinowa operacja przysadki (ang. *pituitary trans-sphenoidal surgery, TSS*), jednak mimo wysokiego odsetka remisji, sięgającego

nawet 90% w wyspecjalizowanych ośrodkach, ryzyko nawrotu choroby wynosi od 10 do 47% [18].

1.4. Epidemiologia

Choroba Cushinga jest rzadką jednostką chorobową, a dostępne dane epidemiologiczne są ograniczone. Szacuje się, że jej częstość występowania wynosi około 40 przypadków na milion osób, natomiast zapadalność waha się od około 1,2 do 2,4 przypadków na milion rocznie. U dorosłych choroba Cushinga występuje około trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, a objawy najczęściej pojawiają się między trzecią a szóstą dekadą życia. Zwraca się jednak uwagę, że u mężczyzn choroba może mieć cięższy przebieg i ujawniać się w młodszym wieku [19].

Wśród pacjentów pediatrycznych choroba Cushinga stanowi najczęstszą przyczynę endogennego zespołu Cushinga, szczególnie u dzieci powyżej 5. roku życia. Odpowiada ona za około 75–80% przypadków zachorowań oraz 49–71% przypadków u dorosłych. U dzieci poniżej 5. roku życia występuje rzadko, a w tej grupie dominują przyczyny nadnerczowe, takie jak gruczolak, rak nadnerczy lub obustronny przerost nadnerczy [20].

Średni wiek rozpoznania choroby Cushinga u dzieci wynosi około 12–14 lat i podobnie jak u dorosłych obserwuje się przewagę płci żeńskiej, choć różnice te są mniej wyraźne u młodszych dzieci [19, 20].

1.5. Diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society, badania przesiewowe powinny być rozważane u pacjentów z nietypowo wczesnym występowaniem zaburzeń metabolicznych, postępującymi objawami sugerującymi zespół Cushinga, przypadkowo wykrytymi zmianami w nadnerczach oraz u dzieci z zahamowaniem wzrastania przy jednoczesnym przyroście masy ciała. Przed rozpoczęciem diagnostyki konieczne jest jednak wykluczenie stosowania egzogennych glikokortykosteroidów. Metaanaliza wykazała, że od momentu pojawienia się pierwszych objawów do postawienia rozpoznania choroby Cushinga upływa średnio około 38 miesięcy [21].

Po dokładnym wykluczeniu w wywiadzie stosowania egzogennych glikokortykosteroidów, kolejnym etapem diagnostycznym jest potwierdzenie obecności endogennej hiperkortyzolemii. Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society w diagnostyce przesiewowej zaleca się wykorzystanie co najmniej dwóch spośród następujących testów: nocnego testu hamowania deksametazonem w dawce 1 mg lub w dawce

2 mg/d przez 48 godzin, dobowego oznaczenia wolnego kortyzolu w moczu (ang. *urinary free cortizol, UFC*) oraz nocnego oznaczenia kortyzolu w ślinie lub surowicy [19, 22]. W interpretacji wyników należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Do przyczyn wyników fałszywie dodatnich należy stan określany jako nienowotworowy hiperkortyzolizm (NNH), czyli tzw. pseudozespół Cushinga, obserwowany m.in. w przebiegu depresji, otyłości, zespołu policystycznych jajników, źle kontrolowanej cukrzycy, przewlekłego alkoholizmu, przewlekłej choroby nerek czy oporności na glikokortykosteroidy. Dodatkowo podwyższone stężenia kortyzolu w surowicy może wynikać ze zwiększonego stężenia globuliny wiążącej kortyzol (CBG), występującego np. pod wpływem estrogenów lub w przebiegu przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby [23].

Badania biochemiczne mogą wymagać identyfikacji źródła ACTH. W tym celu wykorzystuje się MR. TK oraz PET. Ze względu na skryty charakter części zmian, wykrycie guza może powodować trudności podczas interpretacji wyników. Postęp w technikach obrazowych, umożliwia jednak coraz skuteczniejsze wykrywanie nawet bardzo małych zmian [24]. Mikrogruczolaki przysadki w badaniu MRI z kontrastem uwidaczniają się zazwyczaj jako ogniska o słabszym wzmocnieniu sygnału (cecha bezpośrednia) oraz/lub pośrednio poprzez asymetrię zarysu przysadki czy przemieszczenie lejka. W klasycznym MRI ich wykrywalność u chorych z chorobą Cushinga wynosi jedynie około 36–63%. Istotny postęp w diagnostyce stanowi wprowadzenie wysokorozdzielczych technik obrazowania, w tym sekwencji 3D spoiled gradient-echo (SGE) w aparatach 3T, które dzięki lepszemu kontrastowi tkanek miękkich umożliwiają identyfikację nawet bardzo drobnych guzów kortykotropowych [19].

2. Leczenie choroby Cushinga

Znaczna chorobowość i śmiertelność związana z przewlekłym zespołem Cushinga wymagają w większości przypadków szybkiego wdrożenia leczenia przyczynowego. Metodą pierwszego wyboru pozostaje leczenie chirurgiczne, choć nie zawsze jest ono możliwe lub może ulec opóźnieniu, co uzasadnia konieczność zastosowania terapii alternatywnych, w tym farmakologicznych. W ostatnich latach pojawiło się kilka nowych leków, co znacząco poszerzyło dostępne opcje terapeutyczne [25].

2.1. Osilodrostat – definicja i mechanizm działania

Osilodrostat jest nowym, silnym doustnym inhibitorem steroidogenezy, niedawno zatwierdzonym do leczenia dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga oraz chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne przysadki było nieskuteczne lub niemożliwe do przeprowadzenia. Działa poprzez hamowanie enzymów nadnerczowych – 11β-hydroksylazy oraz syntazy aldosteronu, co skutkuje obniżeniem syntezy kortyzolu i aldosteronu [26]. Osilodrostat pierwotnie nie był opracowywany z myślą o leczeniu choroby Cushinga. Jest pochodną fadrozolu stosowanego w terapii raka piersi. Początkowo badano go w kontekście nadciśnienia tętniczego i pierwotnego hiperaldosteronizmu, gdzie jako pierwszy doustny inhibitor syntazy aldosteronu wykazywał także zdolność hamowania 11β-hydroksylazy [27]. Osilodrostat działa poprzez odwracalne hamowanie CYP11B1 oraz CYP11B2, osiągając maksymalne stężenie w ciągu około godziny i charakteryzując się okresem półtrwania wynoszącym około 4 godzin. Jednocześnie dane z praktyki klinicznej wskazują na jego szerszy wpływ na steroidogenezę i możliwe utrzymywanie się efektu działania nawet po odstawieniu leku, a wyniki badań sugerują, że może on być skutecznie i bezpiecznie stosowany również w schemacie podawania raz na dobę, co wiąże się z poprawą dobowego profilu kortyzolu, jakości życia oraz snu [28]. Osilodrostat jest pierwszym inhibitorem steroidogenezy nadnerczowej, który w 2020 roku uzyskał jednocześnie zatwierdzenie Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) do stosowania u dorosłych pacjentów z zespołem lub chorobą Cushinga [29].

2.2. Dawkowanie osilodrostatu

Zgodnie z danymi EMA i FDA leczenie osilodrostatem rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 2 mg doustnie dwa razy na dobę (4 mg/dobę), z możliwością zwiększenia maksymalnie do 30 mg dwa razy dziennie (60 mg/dobę). U pacjentów z łagodną hiperkortyzolemią można rozważyć niższą dawkę początkową 1 mg dwa razy na dobę lub podanie jedynie wieczorem [26]. Taką zmniejszoną dawkę zaleca się również u pacjentów azjatyckich ze względu na około 20% wyższą biodostępność leku, niezależną od masy ciała [30].

Osilodrostat należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania leków wpływających na aktywność enzymów cytochromu P450, zwłaszcza inhibitorów CYP3A4 oraz induktorów CYP3A4 i/lub CYP2B6 [26].

2.3. Bezpieczeństwo i działania niepożądane

Badania III fazy (LINC 3 i LINC 4) wykazały wysoką skuteczność osilodrostatu w normalizacji wydalania wolnego kortyzolu w moczu (UFC), osiąganą u ponad połowy pacjentów już w pierwszych miesiącach leczenia, a nawet u około 77% chorych w 12. tygodniu terapii w porównaniu z 8% w grupie placebo. Uzyskana odpowiedź była trwała, a poprawa kliniczna oraz jakości życia utrzymywała się w długoterminowej obserwacji, przy jednoczesnym braku nowych istotnych działań niepożądanych. Na tej podstawie osilodrostat można uznać za lek o dobrym profilu bezpieczeństwa i tolerancji, choć jego stosowanie wymaga odpowiedniego monitorowania [27].

W okresie kontrolowanym placebo najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zmniejszenie apetytu, bóle stawów oraz nudności. Zdarzenia o dużym nasileniu (stopnia 3/4) występowały z porównywalną częstością w grupie osilodrostatu i placebo, a najczęściej dotyczyły nadciśnienia tętniczego. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych było rzadkie i odnotowano je jedynie u pojedynczego pacjenta [31]. Działania niepożądane i ich częstość występowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym III fazy (LINC 4) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo osilodrostatu u pacjentów z chorobą Cushinga [31]

Działania niepożądane	Liczba pacjentów leczona osilodrostatem (n=48)	Liczba pacjentów leczona placebo (n=25)	Łączna ilość pacjentów (n=73)
Zmniejszony apetyt	18 (37,5%)	4 (16,0%)	33 (45,2%)
Ból stawów	17 (35,4%)	2 (8,0%)	33 (45,2%)
Zmęczenie	12 (25,0%)	4 (16,0%)	28 (38,4%)
Mdłości	15 (31,3%)	3 (12,0%)	27 (37,0%)
Ból głowy	7 (14,6%)	6 (24,0%)	24 (32,9%)
Ból mięśni	11 (22,9%)	1 (4,0%)	19 (26,0%)
Zawroty głowy	9 (18,8%)	4 (16,0%)	19 (26,0%)
Niewydolność nadnerczy	7 (14,6%)	0	18 (24,7%)
Zwiększony poziom testosteronu	5 (10,4%)	0	18 (24,7%)
Biegunka	10 (20,8%)	0	17 (23,3%)
Nadciśnienie tętnicze	8 (16,7%)	7 (28,0%)	16 (21,9%)
Astenia	0	0	15 (20,5%)

2.4. Porównanie z innymi lekami

W bezpośrednich porównaniach eksperymentalnych wykazano, że osilodrostat cechuje się większą siłą hamowania syntezy kortyzolu niż klasyczne inhibitory steroidogenezy, takie jak metyrapon i ketokonazol, co może pozwalać na uzyskanie podobnej skuteczności przy niższych dawkach. Dodatkowo lek charakteryzuje się bardziej korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi, w tym szybszym wchłanianiem oraz dłuższym okresem półtrwania w porównaniu z metyraponem i ketokonazolem, co umożliwia wygodne dawkowanie dwa razy na dobę [26].

W retrospektywnym badaniu obejmującym pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, leczonych przez co najmniej 4 tygodnie metyraponem lub osilodrostatem w monoterapii, analizowano zmiany stężenia kortyzolu w surowicy oraz dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu w kolejnych punktach czasowych terapii. Mimo podobnych wartości wyjściowych, osilodrostat powodował szybsze obniżenie stężenia kortyzolu we wczesnym etapie leczenia, natomiast w dalszym przebiegu skuteczność obu leków była porównywalna. Jednocześnie obserwowano korzystniejszy wpływ osilodrostatu na redukcję zapotrzebowania na leczenie przeciwnadciśnieniowe, przy jednoczesnym wydłużeniu odstępu QTc [32]. W tabeli 2 zestawiono porównanie metyraponu i osilodrostatu, uwzględniając ich wpływ na kontrolę hiperkortyzolemii, parametry kliniczne oraz profil bezpieczeństwa.

Tabela 2. Porównanie metyraponu i osilodrostatu w leczeniu zespołu Cushinga na podstawie jednoośrodkowego, retrospektywnego badania kohortowego

Parametr	Metyrapon	Osilodrostat
Szybkość działania po 2-4 tygodniach	Wolniejszy spadek UFC	Szybszy spadek UFC
Skuteczność długoterminowa (6 tygodni)	Większy spadek UFC (- 71,5%)	Mniejszy spadek (-51,5%)
Normalizacja UFC po 4 tygodniach	0%	42,9%
Normalizacja UFC po 6 tygodniach	66,7%	50%
Redukcja kortyzolu w 6 tygodniu	Większa	Mniejsza
Wpływ na ciśnienie tętnicze	Brak poprawy / możliwy wzrost	Obniżenie ciśnienia
Leki przeciwnadciśnieniowe	Bez zmian	Możliwa redukcja

Wydłużenie OTc	Nie obserwowano	Obecne (ryzyko wydłużenia)
Działania niepożądane	2 pacjentów	1 pacjent
Zaburzenia elektrolitowe (K^+)	Wymagana suplementacja	Wymagana suplementacja
Konieczność hydrokortyzonu	Rzadziej	Częściej

W badaniu obejmującym pacjentów z chorobą Cushinga, u których dokonano zmiany leczenia z metyraponu na osilodrostat, oceniono wpływ tej modyfikacji na profil hormonów steroidowych oraz wyniki kliniczne. Po zmianie terapii na osilodrostat nie odnotowano działań niepożądanych. Zaobserwowano istotny wzrost stężeń potasu oraz ACTH, a także znaczące obniżenie stężeń siarczanu dehydroepiandrosteronu i testosteronu, przy braku istotnych zmian poziomu kortyzolu. Jednocześnie stwierdzono poprawę kliniczną, obejmującą redukcję zapotrzebowania na leczenie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszenie objawów maskulinizacji oraz ustąpienie dolegliwości żołądkowych, co może wynikać z odmiennych mechanizmów działania obu leków na szlak steroidogenezy [33].

Metyrapon jest dozwolony do stosowania przez ciężarne kobiety w sytuacjach tego wymagających, umożliwiając kontrolę hiperkortyzolemii i prawidłowy przebieg ciąży [34]. Osilodrostat nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży ze względu na potencjalne ryzyko dla układu rozrodczego, a jego klasyfikacja w kategorii D według Therapeutic Goods Administration wskazuje na możliwość niekorzystnego wpływu na płód. Nie ustalono również, czy lek przenika do mleka kobiecego [35].

3. Wnioski

Choroba Cushinga pozostaje rzadką, ale ciężką jednostką chorobową, której przebieg wiąże się z przewlekłą hiperkortyzolemią, licznymi powikłaniami ogólnoustrojowymi, istotnym pogorszeniem jakości życia oraz zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Z tego względu kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie oraz wdrożenie skutecznego leczenia. Chociaż leczeniem pierwszego wyboru pozostaje zabieg operacyjny, istotna grupa pacjentów wymaga postępowania farmakologicznego z powodu braku remisji, nawrotu choroby lub niemożności przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.

W tej grupie chorych osilodrostat stanowi jedną z najważniejszych nowych opcji terapeutycznych. Jest to doustny inhibitor steroidogenezy, którego działanie polega przede wszystkim na hamowaniu enzymów CYP11B1 i CYP11B2, co prowadzi do

zmniejszenia syntezy kortyzolu i aldosteronu. Skuteczność tego leku została potwierdzona zarówno w badaniach klinicznych III fazy, jak i w obserwacjach z codziennej praktyki klinicznej. Wykazano, że osilodrostat umożliwia szybką normalizację wydalania wolnego kortyzolu w moczu u znacznego odsetka pacjentów, a uzyskany efekt terapeutyczny może utrzymywać się długoterminowo.

Istotne znaczenie ma również fakt, że poprawie parametrów biochemicznych towarzyszy poprawa kliniczna. Leczenie osilodrostatem może wpływać korzystnie na wartości ciśnienia tętniczego, parametry metaboliczne oraz jakość życia pacjentów. Sugeruje to, że działanie osilodrostatu nie ogranicza się wyłącznie do kontroli hiperkortyzolemii, ale również przeciwdziała powikłaniom sercowo – naczyniowych i metabolicznym choroby. W porównaniu z innymi inhibitorami steroidogenezy (metyraponem oraz ketokonazolem) wykazuje silniejsze i szybsze działanie hamujące syntezę kortyzolu, na wczesnym etapie leczenia, a jego korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne umożliwiają wygodne dawkowanie dwa razy na dobę. Na późniejszym etapie terapii skuteczność leków jest porównywalna.

Osilodrostat jest lekiem tolerowanym na ogół dobrze, jednak jego stosowanie wymaga systematycznego monitorowania klinicznego i biochemicznego. Szczególnego znaczenia nabierają działania związane zarówno z nadmiernym zahamowaniem steroidogenezy, jak i możliwością zwiększenia stężeń prekursorów steroidowych. Wśród obserwowanych działań niepożądanych wymieniano m.in. zmniejszenie apetytu, bóle stawów, zmęczenie, nudności, bóle mięśniowe oraz zaburzenia związane z czynnością nadnerczy. Z tego względu odpowiednie dostosowanie dawki oraz regularna kontrola parametrów hormonalnych i elektrolitowych są niezbędnymi elementami bezpiecznej terapii.

Podsumowując, osilodrostat jest nowoczesnym, skutecznym i wartościowym lekiem w terapii choroby Cushinga, szczególnie u pacjentów, u których leczenie operacyjne okazało się nieskuteczne lub nie mogło zostać przeprowadzone. Jego wprowadzenie znacząco poszerzyło możliwości leczenia farmakologicznego tej choroby. Dalsze badania są jednak potrzebne w celu pełniejszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa, optymalizacji schematów dawkowania, identyfikacji pacjentów odnoszących największe korzyści z terapii oraz lepszego określenia miejsca osilodrostatu w strategii terapeutycznej u różnych grup pacjentów.

Referencje

[1] Bavaresco A, Mazzeo P, Lazzara M, Barbot M. Pharmacological management of Cushing's syndrome. Biochem Pharmacol. 2024; published online March 15, 2024. doi:10.1016/j.bcp.2024.116137

[2] Ojha U, Ogunmwonyi I, Xiang J, Ojha H. Gene Mutations in Cushing's Syndrome. Mol Syndromol. 2023;13(6):459-470. doi:10.1159/000524267

[3] Ojha U, Ogunmwonyi I, Xiang J, Ojha H. Gene Mutations in Cushing's Syndrome. Mol Syndromol. 2023;13(6):459-470. doi:10.1159/000524267

[4] Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. J Clin Med. 2019;8(11):1951. Published 2019 Nov 12. doi:10.3390/jcm8111951

[5] Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, et al. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(4):817-835. doi:10.1007/s11154-021-09626-4

[6] Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. Pituitary. 2022;25(5):689-692. doi:10.1007/s11102-022-01253-9

[7] Fukuoka H, Shichi H, Yamamoto M, Takahashi Y. The Mechanisms Underlying Autonomous Adrenocorticotropic Hormone Secretion in Cushing's Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9132. Published 2020 Nov 30. doi:10.3390/ijms21239132

[8] Webb SM, Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: A long term issue?. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(3):132-137. doi:10.1016/j.ando.2018.03.007

[9] Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:862. Published 2019 Dec 11. doi:10.3389/fendo.2019.00862

[10] Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:321. Published 2019 May 21. doi:10.3389/fendo.2019.00321

[11] Lopes V, Marques O, De Sousa Lages A. Preventive strategies for hypercoagulation in Cushing's syndrome: when and how. Thromb J. 2023;21(1):72. Published 2023 Jul 3. doi:10.1186/s12959-023-00515-1

[12] Zdrojowy-Wełna A, Stachowska B, Bolanowski M. Cushing's disease and bone. Pituitary. 2024;27(6):837-846. doi:10.1007/s11102-024-01427-7

[13] Coulden A, Hamblin R, Wass J, Karavitaki N. Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease. Pituitary. 2022;25(5):750-753. doi:10.1007/s11102-022-01258-4

[14] Fujii Y, Mizoguchi Y, Masuoka J, et al. Cushing's Syndrome and Psychosis: A Case Report and Literature Review. Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(5):18br02279. Published 2018 Sep 13. doi:10.4088/PCC.18br02279

[15] Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(3):283-286. doi:10.1007/s11154-016-9399-3

[16] Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. Transl Pediatr. 2017;6(4):300-312. doi:10.21037/tp.2017.09.08

[17] Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:648. Published 2020 Dec 8. doi:10.3389/fendo.2020.00648

[18] Tizianel I, Lizzul L, Mondin A, et al. Cardiometabolic complications after Cushing's disease remission. J Endocrinol Invest. 2025;48(7):1597-1610. doi:10.1007/s40618-025- 02572-x

[19] Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. J Clin Med. 2019;8(11):1951. Published 2019 Nov 12. doi:10.3390/jcm8111951

[20] Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Jurkiewicz E, Szalecki M. Paediatric Cushing's disease - a literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics. Endokrynol Pol. 2020;71(1):87-95. doi:10.5603/EP.a2019.0040

[21] Fukuoka H. Management of Cushing's disease in the initial phase~From detection to surgery~. Endocr J. 2025;72(5):463-473. doi:10.1507/endocrj.EJ24-0309

[22] Nieman LK. Molecular Derangements and the Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. Endocr Rev. 2022;43(5):852-877. doi:10.1210/endrev/bnab046

[23] Fukuoka H. Management of Cushing's disease in the initial phase~From detection to surgery~. Endocr J. 2025;72(5):463-473. doi:10.1507/endocrj.EJ24-0309

[24] Bashari WA, Gillett D, MacFarlane J, et al. Modern imaging in Cushing's disease. Pituitary. 2022;25(5):709-712. doi:10.1007/s11102-022-01236-w

[25] Guignat L, Bertherat J. Medical Treatment of Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2025;40(1):26-38. doi:10.3803/EnM.2024.501

[26] Pivonello R, Simeoli C, Di Paola N, Larocca A, Crescenzo EM, Colao A. Osilodrostat: A Novel Potent Inhibitor of 11-Beta-Hydroxylase for the Treatment of Cushing's Syndrome. touchREV Endocrinol. 2024;20(1):43-51. doi:10.17925/EE.2024.20.1.8

[27] Perosevic M, Tritos NA. Clinical Utility of Osilodrostat in Cushing's Disease: Review of Currently Available Literature. Drug Des Devel Ther. 2023;17:1303-1312. Published 2023 Apr 27. doi:10.2147/DDDT.S315359

[28] Ferrari D, Bonaventura I, Simeoli C, et al. Chronotherapy With Once-Daily Osilodrostat Improves Cortisol Rhythm, Quality of Life, and Sleep in Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(12):3525-3537. doi:10.1210/clinem/dgaf206

[29] Groselj U, Sikonja J, Battelino T. Osilodrostat for Cushing Disease and Its Role in Pediatrics. Horm Res Paediatr. 2023;96(6):573-580. doi:10.1159/000522054

[30] Fleseriu M, Auchus RJ, Huang W, et al. Osilodrostat Treatment of Cushing Syndrome in Real-World Clinical Practice: Findings From the ILLUSTRATE study. J Endocr Soc. 2025;9(5):bvaf046. Published 2025 Mar 15. doi:10.1210/jendso/bvaf046

[31] Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(7):e2882-e2895. doi:10.1210/clinem/dgac178

[32] Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M, Dischinger U. Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:903545. Published 2022 Jun 13. doi:10.3389/fendo.2022.903545https:

[33] Yokozeki K, Kameda H, Jin S, Matoba K, Nakamura A, Atsumi T. SUN-074 Effects of Switching from Metyrapone to Osilodrostat on Steroid Hormone Profiles and Clinical Outcomes in Patients with persistent Cushing's Disease. J Endocr Soc. 2025;9(Suppl 1):bvaf149.1659. Published 2025 Oct 22. doi:10.1210/jendso/bvaf149.1659

[34] Biller BMK, Garg N, Mandel SJ, McHan L, Theodorou A, Weber TJ. Clinical pearls from JCEM case reports: ENDO 2025. J Clin Endocrinol Metab Case Rep. 2025;3(11):luaf225. doi:10.1210/jcemcr/luaf225

[35] Osilodrostat for Cushing syndrome. Aust Prescr. 2025;48(2):67-68. doi:10.18773/austprescr.2025.010

ALTERNATYWA DLA TERAPII HORMONALNEJ W LECZENIU OBJAWÓW MENOPAUZY

Mikołaj Bochniarz, Damian Mazur, Dominik Futa, Anna Mróz, Anna Adamczyk

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

Abstrakt: Fezolinetant jest doustnym, niehormonalnym antagonistą receptora neurokininy 3, przeznaczonym do leczenia objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą, w szczególności uderzeń gorąca i nocnych potów, które istotnie obniżają jakość życia pacjentek. Jego mechanizm działania polega na selektywnym hamowaniu wiązania neurokininy B w obrębie podwzgórza, co prowadzi do normalizacji funkcjonowania ośrodka termoregulacji i ograniczenia nadmiernej odpowiedzi organizmu na niewielkie zmiany temperatury ciała. Działanie fezolinetantu koncentruje się na kluczowych mechanizmach neuroendokrynnych odpowiedzialnych za powstawanie objawów menopauzalnych, bez bezpośredniej ingerencji w gospodarkę hormonalną. Ma to szczególne znaczenie kliniczne u kobiet, u których terapia hormonalna jest przeciwwskazana lub nie jest akceptowana. Ocena jego działania obejmuje przede wszystkim wpływ na częstość i nasilenie objawów naczynioruchowych, a także na jakość snu, funkcjonowanie psychiczne i ogólny dobrostan. Istotnym elementem pozostaje również profil bezpieczeństwa leku, uwzględniający działania niepożądane, wpływ na parametry biochemiczne oraz potencjalne oddziaływanie na wybrane układy organizmu. Fezolinetant stanowi ważną alternatywę terapeutyczną i wpisuje się w rozwój nowoczesnych, ukierunkowanych mechanistycznie metod leczenia objawów menopauzy.

Słowa kluczowe: fezolinetant, antagonista receptora neurokininy 3, objawy naczynioruchowe, menopauza, uderzenia gorąca

Abstract: Fezolinetant is an oral, non-hormonal neurokinin 3 receptor antagonist indicated for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause, particularly hot flashes and night sweats, which significantly impair patients' quality of life. Its mechanism of action is based on the selective inhibition of neurokinin B binding within the hypothalamus, leading to normalization of thermoregulatory center function and reduction of excessive physiological responses to minor changes in body temperature. The activity of fezolinetant targets key neuroendocrine mechanisms underlying menopausal symptoms without directly affecting hormonal balance. This is of clinical importance in women for whom hormone therapy is contraindicated or not acceptable. The evaluation of its therapeutic effect primarily includes the reduction in frequency and severity of vasomotor symptoms, as well as improvements in sleep quality, psychological functioning, and overall well-being. An important aspect is also the safety profile of the drug, including adverse events, its impact on biochemical parameters, and potential effects on selected organ systems. Fezolinetant represents a significant therapeutic alternative and reflects the advancement of modern, mechanism-based approaches to the management of menopausal symptoms.

Keywords: fezolinetant, neurokinin 3 receptor antagonist vasomotor symptoms, menopause, hot flashes

1. Wprowadzenie

Menopauza jest trwałym ustaniem miesiączkowania u kobiety, u której nie przeprowadzono histerektomii. Ponieważ wiele kobiet może nie miesiączkować w sposób naturalny w okresie przejścia menopauzalnego, na przykład z powodu stosowania antykoncepcji hormonalnej, przebytej ablacji endometrium lub histerektomii, praktyczną definicją menopauzy jest trwałe ustanie funkcji jajników [1].

Menopauza jest rozpoznaniem retrospektywnym, ustalanym po 12 miesiącach od trwałego ustania miesiączkowania, które jest spowodowane spadkiem produkcji hormonów jajnikowych. Obecnie mediana wieku menopauzy wynosi 52 lata w Stanach Zjednoczonych, przy czym zakres ten mieści się między 45. a 55. rokiem życia. Szacuje się, że do roku 2030 około 1,2 miliarda kobiet na świecie będzie w okresie menopauzy lub po menopauzie, przy czym każdego roku do tej grupy dołącza około 47 milionów kobiet [2,3].

Menopauza przebiega w trzech etapach: perimenopauza, menopauza oraz postmenopauza. Ponad 85% z nich doświadcza uciążliwych objawów, takich jak uderzenia gorąca, nocne poty, zaburzenia snu, dysfunkcje seksualne, zaburzenia nastroju, przyrost masy ciała oraz pogorszenie funkcji poznawczych Objawy psychiczne obejmują zaburzenia nastroju, obniżenie libido, lęk, drażliwość, trudności ze snem, problemy z pamięcią oraz trudności z koncentracją i podejmowaniem decyzji. [3,4].

Objawy naczynioruchowe (VMS), takie jak uderzenia gorąca, nocne poty oraz zaburzenia snu, stanowią najczęściej występujące symptomy klimakteryczne i dotyczą około 75% kobiet. Mogą one pojawiać się już w okresie perimenopauzy i często stanowią jedną z głównych przyczyn zgłaszania się pacjentek po pomoc medyczną. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia uderzeń gorąca zalicza się m.in. wczesną lub jatrogennie wywołaną menopauzę, przynależność do określonych grup etnicznych (np. kobiety o ciemniejszym fototypie skóry lub pochodzenia latynoskiego), podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI) oraz siedzący tryb życia. Istotną rolę odgrywają również palenie tytoniu, zaburzenia lękowe, depresja, stres psychospołeczny, a także stosowanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERMs) oraz inhibitorów aromatazy [5].

Jednym z najbardziej typowych objawów okresu okołomenopauzalnego są uderzenia gorąca. Zaliczają się one do objawów naczynioruchowych i pojawiają się u ponad 75% kobiet przechodzących menopauzę [6,7].

Zazwyczaj utrzymują się przez około cztery lata, choć w części przypadków mogą trwać znacznie dłużej − nawet od dwóch do trzech dekad [8].

Uderzenia gorąca to krótkotrwałe napady silnego uczucia ciepła, którym często towarzyszy zaczerwienienie skóry oraz wzmożone pocenie się, zwłaszcza w okolicy twarzy i górnej części klatki piersiowej. Zazwyczaj trwają od dwóch do czterech minut i mogą współwystępować z takimi dolegliwościami jak przyspieszone bicie serca, uczucie niepokoju, rozdrażnienie czy nocne poty. Ich częstotliwość bywa bardzo różna − od pojedynczych incydentów pojawiających się raz na kilka dni lub tygodni do nawet jednego epizodu w ciągu godziny [7,8].

Uderzenia gorąca niekorzystnie wpływają na jakość życia kobiet zarówno w trakcie okresu okołomenopauzalnego, jak i po jego zakończeniu. Nierzadko towarzyszą im problemy ze snem, wahania nastroju oraz uczucie zmęczenia, co dodatkowo obniża codzienne funkcjonowanie i może wiązać się z większym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej. Wskazuje się również, że uderzenia gorąca mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo- naczyniowych [9].

Dokładne podłoże fizjologiczne i molekularne uderzeń gorąca nie zostało dotąd jednoznacznie wyjaśnione. Przypuszcza się jednak, że ich pojawianie się w okresie menopauzy jest efektem złożonego współdziałania procesów hormonalnych, neuroendokrynnych oraz zmian o charakterze epigenetycznym [10].

Uderzenia gorąca pojawiają się w odpowiedzi na niewielkie podwyższenie temperatury ciała, które uruchamia układ współczulny. W efekcie dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych na obwodzie oraz nasilenia pracy gruczołów potowych. Zjawisko to wiąże się prawdopodobnie z reakcją podwzgórza na spadek stężenia

estrogenów, a także ze zmianami w regulacji neuroprzekaźników, takich jak serotonina i noradrenalina [11].

Hormonalna terapia zastępcza uchodzi za najefektywniejszy sposób łagodzenia uderzeń gorąca, jednak jej zastosowanie nie jest możliwe w każdym przypadku [12].

Stosowanie terapii hormonalnej jest niewskazane u kobiet, u których w przeszłości rozpoznano raka piersi lub trzonu macicy, a także w przypadku czynnych chorób wątroby czy incydentów zakrzepowo-zatorowych. Szczególnej ostrożności wymaga ona również u pacjentek z chorobami współistniejącymi, takimi jak schorzenia sercowo-naczyniowe, cukrzyca czy podwyższone stężenie triglicerydów. Z tego względu metoda ta nie znajduje zastosowania u wielu kobiet, a część z nich świadomie rezygnuje z jej wdrożenia. Ograniczenia związane z terapią hormonalną odgrywają istotną rolę w praktyce klinicznej. Wiele kobiet podchodzi do tej formy leczenia z rezerwą lub decyduje się jej unikać, nawet przy braku jednoznacznych przeciwwskazań. Wynika to często z obaw przed możliwymi działaniami niepożądanymi, potencjalnym długofalowym ryzykiem oraz przekonania, że menopauza jest naturalnym, przejściowym etapem, który nie wymaga interwencji terapeutycznej [13].

2. Alternatywa terapii hormonalnej

Fezolinetant to doustny, niehormonalny i selektywny antagonista receptora neurokininy 3 stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą, stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą, stanowiący niehormonalną alternatywę dla kobiet, które nie mogą lub nie chcą stosować terapii hormonalnej. Działa poprzez hamowanie sygnalizacji neurokininy B w podwzgórzu, co normalizuje funkcjonowanie ośrodka termoregulacji i zmniejsza nasilenie objawów [13,14].

Lek został zatwierdzony m.in. w USA, Europie i Australii w dawce 45 mg raz dziennie [13]. Jego skuteczność potwierdzono w badaniach II oraz III fazy - SKYLIGHT 1 i 2, gdzie wykazano istotne zmniejszenie częstości i nasilenia objawów, utrzymujące się do 52 tygodni. Fezolinetant cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowe dane dostarczyły badania DAYLIGHT (u kobiet bez możliwości terapii hormonalnej) oraz SKYLIGHT 4, oceniające długoterminowe bezpieczeństwo leczenia [13, 14].

2.1. Mechanizm działania

Wśród najważniejszych neurokinin wyróżnia się substancję P (SP), neurokininę A (NKA) oraz neurokininę B (NKB). Związki te stanowią naturalne ligandy dla odpowiednich receptorów neurokininowych: NK1, NK2 i NK3. Receptory NK1 i NK2 są szeroko obecne w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Antagoniści NK1 stosuje się w terapii wymiotów, natomiast inhibitory NK2 analizowano głównie pod kątem chorób przewodu pokarmowego i stanów zapalnych. [15].

Neurony kisspeptyny–neurokininy B–dynorfiny (KNDy) unerwiają ośrodek termoregulacji zlokalizowany w podwzgórzu, gdzie obecne są również receptory neurokininowe (NK1, NK2 i NK3). Ich aktywność podlega regulacji hormonalnej i neuroprzekaźnikowej – jest hamowana przez estrogeny, natomiast pobudzana przez neurokininę B (NKB), głównie za pośrednictwem receptora NK3 [16,17,18].

Receptor NK3 (NK3R) wyróżnia się przewagą lokalizacji w ośrodkowym układzie nerwowym, choć jego obecność stwierdzono również obwodowo, m.in. w przewodzie pokarmowym, pęcherzu moczowym i układzie rozrodczym. Antagoniści tego receptora początkowo opracowywano jako potencjalne leki w zaburzeniach poznawczych, takich jak schizofrenia, jednak pierwsze badane związki wycofano na wczesnym etapie badań klinicznych z uwagi na brak oczekiwanej skuteczności [15].

W okresie menopauzy obniżenie stężenia estrogenów powoduje przerost neuronów KNDy oraz nasilenie pobudzenia receptorów neurokininowych przez neurokininę B. Skutkuje to aktywacją ośrodkowych mechanizmów odpowiedzialnych za oddawanie ciepła w podwzgórzu oraz rozszerzeniem naczyń skórnych, co klinicznie manifestuje się uderzeniami gorąca, wzmożoną potliwością i dreszczami [16].

Fezolinetant jest nową, niehormonalną, nieswoistą małocząsteczkową substancją działającą jako antagonista receptora neurokininy 3 (NK3), stosowaną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą. Jako pierwszy przedstawiciel tej grupy leków hamuje wiązanie neurokininy B z receptorem NK3, co prowadzi do zmniejszenia zarówno częstości, jak i nasilenia objawów, takich jak uderzenia gorąca, nadmierna potliwość czy dreszcze.

Mechanizm ten odpowiada za redukcję objawów naczynioruchowych i nie wpływa na pozostałe objawy menopauzy zależne od niedoboru estrogenów [16,18].

2.2. Farmakokinetyka, interakcje i aspekty kliniczne stosowania

Fezolinetant podawany jest doustnie raz dziennie i szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie po około 1,5–2 godzinach, a stan stacjonarny po kilku

dniach stosowania. Pokarm nie wpływa istotnie na jego biodostępność. Lek wiąże się w około 50% z białkami osocza, charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji i okresem półtrwania wynoszącym około 10 godzin.

Jest metabolizowany głównie w wątrobie z udziałem enzymu CYP1A2, a jego metabolity wydalane są przede wszystkim z moczem. [15,16]

Badania kliniczne fazy I i II wykazały liniową farmakokinetykę oraz dobrą tolerancję leku. Nie obserwowano istotnego wpływu na parametry życiowe ani zapis EKG, a zmiany hormonalne miały charakter przejściowy. Wykazano również selektywne działanie neuroendokrynne – zmniejszenie stężenia LH bez istotnego wpływu na inne hormony, takie jak estradiol, FSH czy SHBG. [15]

Fezolinetant nie wymaga modyfikacji dawki u pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek lub wątroby, jednak jest przeciwwskazany w ich ciężkich postaciach. Niewydolność wątroby zwiększa ekspozycję na lek, natomiast niewydolność nerek wpływa głównie na eliminację jego metabolitów. [16,19]

Istotnym aspektem bezpieczeństwa jest wpływ leku na wątrobę. Obserwowano rzadkie, zwykle bezobjawowe i przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, które często ustępowało samoistnie lub po modyfikacji leczenia. Opisywano także pojedyncze przypadki cięższego uszkodzenia wątroby, dlatego zaleca się monitorowanie parametrów wątrobowych w trakcie terapii. [18,20,21]

Ze względu na metabolizm z udziałem CYP1A2, fezolinetant może wchodzić w istotne interakcje lekowe. Inhibitory tego enzymu zwiększają jego stężenie (zwłaszcza silne, jak fluwoksamina), co może nasilać ryzyko działań niepożądanych i jest przeciwwskazane. Z kolei indukcja CYP1A2, np. przez palenie tytoniu, obniża stężenie leku, jednak bez konieczności modyfikacji dawki. [22,23]

Podsumowując, fezolinetant cechuje się przewidywalną farmakokinetyką i korzystnym profilem bezpieczeństwa, jednak jego stosowanie wymaga uwzględnienia funkcji wątroby oraz potencjalnych interakcji lekowych.

2.3. Skuteczność

Wykazano skuteczność fezolinetantu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu zarówno częstości, jak i nasilenia objawów naczynioruchowych już na wczesnym etapie leczenia, a uzyskany efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższej perspektywie czasowej. W porównaniu z placebo wykazano istotne statystycznie oraz klinicznie nie tylko ograniczenie liczby epizodów, ale również ich mniejsze nasilenie, co bezpośrednio przekłada się na poprawę codziennego funkcjonowania oraz ogólnej jakości życia pacjentek [21,24,25].

Analizy wyników zgłaszanych przez pacjentki wskazują, że redukcja objawów wiąże się z poprawą samopoczucia oraz postrzeganego stanu zdrowia. Dodatkowo obserwuje się korzystny wpływ leczenia na jakość snu, w tym zmniejszenie nasilenia jego zaburzeń. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ objawy naczynioruchowe – zwłaszcza nocne poty – często prowadzą do problemów ze snem, które mogą negatywnie oddziaływać na funkcjonowanie psychiczne i ogólny dobrostan, w tym sprzyjać występowaniu objawów depresyjnych [24,25,26].

Wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz wskazują, że fezolinetant w porównaniu z placebo w obu badanych dawkach jest skuteczny i dobrze tolerowany. Stanowi on istotną alternatywę dla terapii hormonalnej, szczególnie u kobiet z przeciwwskazaniami do jej stosowania lub u tych, które nie decydują się na taką formę leczenia. Co ważne, jego skuteczność została potwierdzona również w grupie pacjentek niekwalifikujących się do terapii hormonalnej, co podkreśla jego szeroką użyteczność kliniczną [26,27].

2.4. Profil bezpieczeństwa i tolerancja leku

Fezolinetant charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją, nie zastępuje jednak terapii hormonalnej w odniesieniu do pozostałych objawów menopauzy oraz innych korzyści wynikających z jej stosowania. Dodatkowo wymaga monitorowania czynności wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności. Zdarzenia niepożądane występują stosunkowo często, jednak ich częstość jest zbliżona do placebo, a po uwzględnieniu czasu ekspozycji różnice te dodatkowo się zmniejszają. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter i obejmuje głównie bóle głowy, infekcje (zwłaszcza górnych dróg oddechowych), bezsenność, zmęczenie oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [20,21,25].

Poważne działania niepożądane występują rzadko, jednak szczególną uwagę należy zwrócić na bezpieczeństwo wątrobowe podczas stosowania leku. Nie obserwuje się istotnych różnic między fezolinetantem a placebo w zakresie przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. W większości analiz nie wykazano również istotnych różnic dotyczących konkretnych objawów, takich jak nudności, zakażenia, zaburzenia nastroju czy krwawienia z macicy, z wyjątkiem nieco częściej zgłaszanych bólów stawów [20,26].

Dostępne dane wskazują także na brak istotnego wpływu leku na bezpieczeństwo endometrium, ryzyko złamań czy parametry hematologiczne. Niewielkie zmiany masy ciała obserwowano zarówno w grupach leczonych, jak i placebo. Szczególną

uwagę zwraca bezpieczeństwo wątrobowe. Chociaż podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych występują rzadko i mają zwykle przemijający charakter, konieczne jest monitorowanie funkcji wątroby w trakcie terapii [20,26].

Badania, w tym SKYLIGHT 4, potwierdzają porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych względem placebo oraz niski odsetek przerwań leczenia. Opisywane przypadki zgonów nie były związane z terapią, jednak ocenę bezpieczeństwa należy interpretować z uwzględnieniem konieczności monitorowania czynności wątroby [20,25].

Fezolinetant stanowi istotną, niehormonalną alternatywę terapeutyczną, szczególnie dla kobiet z przeciwwskazaniami do terapii hormonalnej lub niechętnych jej stosowaniu. Jednocześnie nie zastępuje ona leczenia hormonalnego u pacjentek, które odnoszą z niego szczególne korzyści. Ze względu na złożoność objawów menopauzy oraz potrzebę dalszej oceny długoterminowego bezpieczeństwa, w tym bezpieczeństwa wątrobowego, jego miejsce w terapii wymaga dalszych badań [21,25].

Dodatkowo wykazano, że poprzez redukcję objawów naczynioruchowych fezolinetant może przyczyniać się do poprawy jakości snu, co ma istotne znaczenie dla ogólnego dobrostanu pacjentek [28].

3. Wnioski

Menopauza stanowi fizjologiczny, lecz często obciążający etap w życiu kobiety, którego przebieg wiąże się z istotnymi zmianami hormonalnymi, neuroendokrynnymi oraz klinicznymi. Szczególnie istotne znaczenie mają objawy naczynioruchowe, w tym uderzenia gorąca, które występują u większości kobiet i w istotny sposób wpływają na jakość życia, funkcjonowanie psychiczne oraz ogólny stan zdrowia. Ich złożona etiopatogeneza, obejmująca interakcje pomiędzy spadkiem stężenia estrogenów a regulacją neuroprzekaźników i aktywnością ośrodków termoregulacyjnych, wskazuje na konieczność poszukiwania skutecznych i bezpiecznych metod terapeutycznych.

Hormonalna terapia zastępcza, mimo wysokiej skuteczności w łagodzeniu objawów menopauzalnych, nie może być stosowana u wszystkich pacjentek ze względu na liczne przeciwwskazania oraz obawy związane z jej bezpieczeństwem. W związku z tym istnieje istotna potrzeba rozwoju alternatywnych strategii terapeutycznych, które będą skuteczne, a jednocześnie pozbawione ryzyka wynikającego z ingerencji w gospodarkę hormonalną.

Fezolinetant, jako selektywny antagonista receptora neurokininy 3, stanowi nowatorskie podejście w leczeniu objawów naczynioruchowych. Jego mechanizm działania, ukierunkowany na modulację szlaków neuroendokrynnych w obrębie

podwzgórza, pozwala na przywrócenie równowagi w zakresie termoregulacji bez bezpośredniego wpływu na poziomy hormonów płciowych. Tym samym lek ten wpisuje się w koncepcję terapii celowanej, odpowiadającej na współczesne potrzeby kliniczne pacjentek w okresie menopauzy.

Dostępne dane wskazują, że fezolinetant wykazuje wysoką skuteczność w redukcji częstości i nasilenia uderzeń gorąca, a także korzystnie wpływa na jakość snu oraz ogólne samopoczucie.

Efekt terapeutyczny pojawia się stosunkowo szybko i utrzymuje w dłuższym okresie, co czyni go wartościową opcją leczenia przewlekłego. Co istotne, skuteczność ta została potwierdzona również u kobiet, które nie kwalifikują się do terapii hormonalnej, co znacząco poszerza zakres jego zastosowania klinicznego.

Profil bezpieczeństwa fezolinetantu należy uznać za korzystny. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany i nie prowadzi do konieczności przerwania leczenia. Niemniej jednak szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalny wpływ leku na funkcję wątroby oraz możliwość interakcji wynikających z metabolizmu z udziałem enzymu CYP1A2, co podkreśla znaczenie odpowiedniego monitorowania terapii i indywidualizacji leczenia.

Podsumowując, fezolinetant stanowi istotny krok w kierunku rozwoju niehormonalnych metod leczenia objawów menopauzy. Jego skuteczność, bezpieczeństwo oraz mechanizm działania odmienny od terapii hormonalnej czynią go cenną alternatywą terapeutyczną, szczególnie dla pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania estrogenów lub nieakceptujących takiej formy leczenia. Jednocześnie, ze względu na względnie krótki okres obserwacji klinicznej, konieczne są dalsze badania oceniające jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo, co pozwoli na pełniejsze określenie jego miejsca w standardach postępowania terapeutycznego w okresie menopauzy.

Referencje

[1] Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. Climacteric. 2023;26(6):517-536. doi:10.1080/13697137.2023.2258783

[2] Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;88:102348. doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102348

[3] Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. J Evid Based Integr Med. 2019;24:2515690X19829380. doi:10.1177/2515690X19829380

[4] Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. Australas Psychiatry. 2023;31(2):165-173. doi:10.1177/10398562231165439

[5] Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. Climacteric. 2022;25(5):434-442. doi:10.1080/13697137.2022.2050206

[6] Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdić E, Aizenstein HJ. Menopausal hot flashes and the default mode network. Fertil Steril. 2015;103(6):1572-8.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.008

[7] Gerber LM, Sievert LL, Schwartz JE. Hot flashes and midlife symptoms in relation to levels of salivary cortisol. Maturitas. 2017;96:26-32. doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.001

[8] Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. J Midlife Health. 2019;10(1):6-13. doi:10.4103/jmh.JMH_7_19

[9] Saú HPF, Schmitt ACB, Cardoso MRA, Aldrighi JM. Prevalence of hot flashes in women of 40 to 65 years of age with metabolic syndrome. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020;66(12):1628-1632. doi:10.1590/1806-9282.66.12.1628

[10] Patel B, S Dhillo W. Menopause review: Emerging treatments for menopausal symptoms. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;81:134-144. doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.10.010

[11] Yelland S, Steenson S, Creedon A, Stanner S. The role of diet in managing menopausal symptoms: A narrative review. Nutr Bull. 2023;48(1):43-65. doi:10.1111/nbu.12607

[12] Hirsch H, Manson JE. Menopausal symptom management in women with cardiovascular disease or vascular risk factors. Maturitas. 2022;161:1-6. doi:10.1016/j.maturitas.2022.01.016

[13] Schaudig K, Wang X, Bouchard C, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. BMJ. 2024;387:e079525. Published 2024 Nov 18. doi:10.1136/bmj- 2024-079525

[14] Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2023;141(4):737-747. doi:10.1097/AOG.0000000000005114

[15] Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(7):681-694. doi:10.1080/13543784.2021.1893305

[16] Onge ES, Phillips B, Miller L. Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. J Pharm Technol. 2023;39(6):291-297. doi:10.1177/87551225231198700

[17] Cano A, Nappi RE, Santoro N, et al. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. BJOG. 2024;131(9):1296-1305. doi:10.1111/1471-0528.17773

[18] Fezolinetant. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; October 10, 2024.

[19] Iwai M, Wang X, Patton M, et al. Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Women with Hepatic or Renal Impairment. J Clin Pharmacol. 2025;65(11):1517-1530. doi:10.1002/jcph.70070

[20] Kagan R, Cano A, Nappi RE, et al. Safety of Fezolinetant for Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Due to Menopause: Pooled Analysis of Three Randomized Phase 3 Studies. Adv Ther. 2025;42(2):1147-1164. doi:10.1007/s12325-024-03073-8

[21] Fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause. Aust Prescr. 2024;47(5):162-163. doi:10.18773/austprescr.2024.042

[22] Choules MP, Otsuka Y, Nielsen JC, Iwai M, Bonate PL. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model to Predict the Magnitude of Drug-Drug Interaction Between Fezolinetant and CYP1A2 Inhibitors. J Clin Pharmacol. 2025;65(9):1096-1105. doi:10.1002/jcph.70024

[23] Iwai M, Nielsen J, Miyagawa M, et al. In Vitro Evaluation of CYP-Mediated Metabolism of Fezolinetant and Pharmacokinetic Interaction Between Fezolinetant and Fluvoxamine in Healthy Postmenopausal Smokers and Nonsmokers. J Clin Pharmacol. 2025;65(4):508-519. doi:10.1002/jcph.6157

[24] Shapiro C M M, Wu X, Wang X, et al. Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy. Maturitas. 2025;193:108159. doi:10.1016/j.maturitas.2024.108159

[25] DePree B. Fezolinetant: A Potential Treatment for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms of Menopause. touchREV Endocrinol. 2023;19(2):69-72. doi:10.17925/EE.2023.19.2.13

[26] Allam AR, Alhateem MS, Mahmoud AM. Fezolinetant's efficacy and safety in treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: a meta-analysis and GRADE evaluation of randomized controlled trials. Eur J Med Res. 2025;30(1):52. Published 2025 Jan 23. doi:10.1186/s40001-025-02279-y

[27] Santoro N, Neal-Perry G, Stute P, et al. Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy. Curr Med Res Opin. 2025;41(2):375-384. doi:10.1080/03007995.2025.2470752

[28] Shapiro C M M, Cano A, Nappi RE, et al. Effect of fezolinetant on sleep disturbance and impairment during treatment of vasomotor symptoms due to menopause. Maturitas. 2024;186:107999. doi:10.1016/j.maturitas.2024.107999

HISTYDYNIAN MIEDZI (ZYCUBO) – NOWA NADZIEJA W LECZENIU CHOROBY MENKESA

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

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

Abstrakt: Choroba Menkesa jest rzadką chorobą genetyczną sprzężoną z chromosomem X, związaną z zaburzonym metabolizmem miedzi. Wynika ona z mutacji w obrębie genu *ATP7A*, który koduje wewnątrzkomórkowy transporter miedzi. Skutkuje to upośledzonym wchłanianiem jelitowym tego pierwiastka oraz jego niemożnością przejścia przez barierę krew-mózg do OUN. Choroba ta charakteryzuje się zahamowaniem wzrostu, napadami padaczkowymi oraz opóźnieniem neurologicznym, które są już widoczne po ukończeniu 6-10 tygodnia życia. Nieleczeni pacjenci umierają przed ukończeniem 3 r.ż. Dotychczasowe terapie były nieskuteczne i opierały się głównie na doustnym podawaniu miedzi lub leczeniu objawowym. Nową nadzieją w terapii choroby Menkesa jest histydynian miedzi (Zycubo), który 12 stycznia 2026 roku został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych (ang. US Food and Drug Administration - FDA) jako pierwsza zarejestrowaną terapię ukierunkowaną na leczenie choroby Menkesa. Wykorzystuje on transporter LAT1 (SLC7A5), aby ominąć wadliwe wchłanianie jelitowe i umożliwić przenikanie miedzi do OUN. Badania kliniczne wykazały, że wdrożenie tego leczenia w ciągu pierwszych 28 dni życia pozwala na redukcję ryzyka zgonu o 78% oraz przywraca aktywność enzymów miedziozależnych. Celem pracy jest przybliżenie właściwości nowo zatwierdzonego leku oraz omówienie mechanizmu jego działania.

Słowa kluczowe: ATP7A, choroba Menkesa, histydynian miedzi, niedobór miedzi sprzężony z chromosomem X, Zycubo.

Abstract: Menkes disease is a rare X-linked genetic disorder associated with abnormal copper metabolism. It results from a mutation in the *ATP7A* gene, which encodes an intracellular copper transporter. This results in impaired intestinal absorption of the element and its inability to traverse the blood-brain barrier into the central nervous system. The condition is characterised by growth retardation, epileptic seizures and neurological delay, which are already apparent by 6-10 weeks of age. Untreated patients die before reaching the age of 3. Previous treatments have been ineffective and have relied mainly on oral copper supplementation or symptomatic management. A new hope in the treatment of Menkes disease is copper histidinate (Zycubo), which on 12 January 2026 was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as the first registered therapy specifically for the treatment of Menkes disease. It utilises the LAT1 (SLC7A5) transporter to bypass defective intestinal absorption and allow copper to cross into the CNS. Clinical trials have shown that administering this treatment within the first 28 days of life reduces the risk of death by 78% and restores the activity of copper-dependent enzymes. The aim of this paper is to outline the properties of the newly approved drug and discuss its mechanism of action.

Keywords: ATP7A, Menkes disease, copper histidinate, X-linked copper deficiency, Zycubo.

1. Wstęp

Choroba Menkesa (ang. *Menkes disease - MD*, *kinky hair disease*) jest rzadką, nieuleczalną chorobą genetyczną dziedziczoną recesywnie, sprzężoną z chromosomem X [1]. Historia badań nad chorobą Menkesa sięga 1937 roku, kiedy australijscy weterynarze zauważyli zależność między niedoborem miedzi a demielinizacyjną chorobą mózgu u potomstwa owiec wypasanych na terenach ubogich w miedź [2]. Pierwszy raz MD została opisana przez J.H. Menkesa w 1962 roku. W swojej pracy razem z Alterem M., Steiglederem G.K. opisał przypadki pięciu chłopców z dwóch pokoleń jednej rodziny, którzy prezentowali nieznane dotąd schorzenie neurologiczne charakteryzujące się nietypowym obrazem mikroskopowym włosów i zahamowaniem wzrostu. Włosy tych niemowląt przypominały kruchą wełnę owiec wypasanych na terenach ubogich w miedź. Początkowo dzieci rozwijały się prawidłowo, jednak w kolejnych miesiącach życia zaczęły występować u nich napady padaczkowe oraz opóźnienie neurologiczne. Przebieg choroby był progresywny i prowadził do zgonu między 7. miesiącem a 3,5 rokiem życia [3,4].

Patogeneza choroby Menkesa jest zwiazaną z mutacja w genie *ATP7A*, który koduje przezbłonowa ATP-azę typu P pełniącą kluczową rolę w transporcie miedzi [5]. Gen ten jest zlokalizowany na Xq13.3, który obejmuje 23 eksony i koduje ok. 1500 aminokwasów. Ekspresja *ATP7A* zachodzi w wielu narządach, w tym mózgu,

płucach, nerkach i mięśniach. Dotychczas zidentyfikowano około 381 różnych mutacji, obejmujących m.in. insercje, delecje, mutacje nonsensowne oraz splicingowe [6-8]. Choroba Menkesa występuje przede wszystkim u chłopców, natomiast dziewczynki są zazwyczaj bezobjawowymi nosicielkami patogennego wariantu genu *ATP7A*. Niemniej są również znane przypadki kliniczne dziewcząt z łagodniejszym fenotypem choroby [9].

Częstość występowania choroby jest zależna od położenia geograficznego. W Europie jest ona szacowana na 1: 300 000 żywo urodzonych dzieci. Najwyższy wskaźnik zachorowalności występuje w Australii i wynosi on 1: 40 000 noworodków [10].

Dzieci z chorobą Menkesa przez pierwsze 8-10 tygodni swojego życia nie prezentują objawów. Ciąża i poród najczęściej przebiegają bez powikłań, a wyniki badań antropometrycznych przy urodzeniu są prawidłowe [11]. Do niespecyficznych objawów należy przedwczesny poród, hipotermia, hipoglikemia, przedłużona żółtaczka oraz trudności w karmieniu. Jednym z pierwszych objawów sugerujących MD są rzadkie, łamliwe, jasne kręcone włosy (ang. *kinky hair*), pojawiające się ok. 1-2 miesiąca życia [12]. W tym czasie wygląd dziecka może być opisany jako osobliwy, z bladą skórą, wyraźnym uwypukleniem czołowym lub potylicznym, mikrognacją i pulchnymi policzkami. Objawy te są jednak trudne do zaobserwowania zwłaszcza, że rozwój psychoruchowy w pierwszych tygodniach życia pozostaje prawidłowy [12-14]. Około 2-3 miesiąca życia dochodzi do regresu rozwojowego, a także pojawiają się pierwsze napady padaczkowe, najczęściej wywołane przez infekcję lub gorączkę [15]. Do innych objawów pojawiających się w tym okresie należą: mikrocefalia, łamliwość kości, krwawienie wewnątrzczaszkowe, nieprawidłowa budowa podniebienia, niedorozwój mięśni jamy brzusznej i przepuklina pępkowa oraz uchyłkowatość pęcherza moczowego [16,17]. Dodatkowo u części pacjentów obserwuje się także anomalie w budowie kręgów odcinka szyjnego kręgosłupa, wynikające z nieprawidłowości w budowie tkanki łącznej. Do późniejszych etapów choroby należą ślepota, krwiak podtwardówkowy i niewydolność oddechowa [18]. Większość pacjentów umiera w 3 r. ż. z powodu infekcji, powikłań naczyniowych (np: masywnego krwotoku śródczaszkowego spowodowanego pęknięciem naczynia) lub z powodu postępujące uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego [4].

Łagodniejszym i rzadszym wariantem choroby Menkesa jest zespół rogu potylicznego (ang. *occipital horn syndrome - OHS*). Nazwa ta pochodzi od charakterystycznych, symetrycznych kostnych wyrośli, które powstają w ścięgnach mięśnia czworobocznego i mostkowo-obojczykowo-sutkowego w miejscu ich przyczepu do kości potylicznej. Rozpoznanie tej choroby następuje między 5-10 r.ż.

W wyniku niedoboru oksydazy lizylowej pacjenci mogą również prezentować zmiany we włosach podobne do obserwowanych w klasycznej postaci choroby Menkesa. Do głównych objawów tej choroby należą zaburzenia budowy tkanki łącznej, deformacje kości długich, częste zwichnięcia stawów, uchyłkowatość pęcherza moczowego oraz przepuklina pachwinowa. Funkcje poznawcze pacjentów są prawidłowe lub zbliżone do prawidłowych. Rokowania w zespole rogu potylicznego są o wiele lepsze niż w klasycznej chorobie Menkesa. Znaczna część pacjentów dożywa wieku dorosłego [19-21].

Warto również wspomnieć o tym, że choć kobiety z wadliwym genem *ATP7A* są bezobjawowymi nosicielkami mutacji, znane są również przypadki różnych zaburzeń metabolicznych wynikających z dysfunkcji tego genu. Są one związane z inaktywacją jednego z dwóch chromosomów X we wczesnym etapie rozwoju embrionalnego. Fenotyp kliniczny jest wysoce zróżnicowany i mogą obejmować opóźnienia rozwoju psychomotorycznego, hipotonię, padaczkę oraz charakterystyczną budowę włosów [9]. U części kobiet obserwuje się również obraz kliniczny odpowiadający zespołowi rogu potylicznego [22].

2. Metabolizm miedzi i ATP7A

Miedź jest niezbędnym mikroelementem do prawidłowego rozwoju i życia człowieka. Pełni rolę kofaktora licznych enzymów biorących udział w kluczowych szlakach metabolicznych (Tabela 1) w tym m.in. w oddychaniu komórkowym (oksydaza cytochromu c, (COX)), biosyntezie katecholamin (hydroksylaza β-dopaminowa) oraz w procesach sieciowania kolagenu i elastyny (oksydaza lizylowa).

Tabela 1.Enzymy zależne od miedzi i ich sugerowany związek z objawami Choroby Menkesa [opracowanie własne], [27]

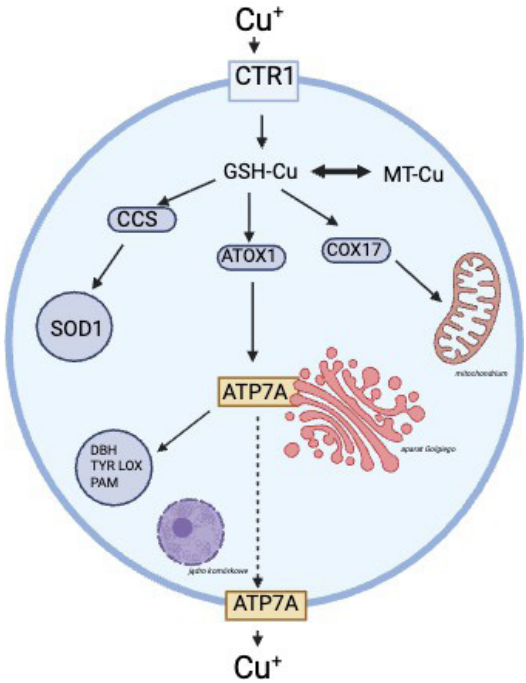
Enzym	**Aktywność biologiczna**	**Objaw**
Oksydaza cytochromu c (COX)	Oddychanie komórkowe	Degeneracja OUN, ataksja, osłabienie mięśni, niewydolność oddechowa
Dysmutaza ponadtlenkowa	Usuwanie wolnych rodników	Degeneracja OUN
Ceruloplazmina	Transport żelaza i miedzi	Niedokrwistość
Tyrozynaza	Biosynteza melaniny	Hipopigmentacja
Hydroksylaza β-dopaminowa	Synteza katecholamin	Ataksja, hipotermia, hipotensja

Oksydaza lizylowa	Sieciowanie kolagenu i elastyny	Przedwczesne pęknięcie błon płodowych, krwiak ciemiączkowy, nieprawidłowe rysy twarzy, wysokie podniebienie, rozedma, przepukliny, uchyłki pęcherza, tętniaki tętnic, luźna skóra i stawy, osteoporoza, wybroczyny, spowolnione gojenie ran, degeneracja OUN
Oksydaza sulfhydrylowo-keratynowa	Sieciowanie keratyny	Charakterystyczne włosy, sucha skóra

Ze względu na swoją toksyczność w stanie wolnym, metabolizm miedzi wymaga ścisłej kontroli oraz precyzyjnych mechanizmów transportu i homeostazy [23-25].

Jony miedzi pochodzące z diety ulegają w świetle jelita cienkiego redukcji z Cu(II) do Cu(I), a następnie w tej formie są wchłaniane do wnętrza enterocytów za pośrednictwem transportera CTR1. Po wniknięciu do krwiobiegu miedź krąży w bezpiecznej, nietoksycznej formie dzięki ścisłemu wiązaniu z białkami nośnikowymi osocza. Są to przede wszystkim albumina i α2-makroglobulina [26,27]. Szacuje się, że ok. 75% miedzi krążącej we krwi ulega wychwytowi przez watrobę [28]. W hepatocytach miedź jest wychwytywana głównie za pośrednictwem transportera CTR1. W komórkach wątroby ATP-aza typu P, ATP7B, pełni dwie zasadnicze funkcje: transportuje miedź do aparatu Golgiego, gdzie zachodzi metalizacja ceruloplazminy oraz w warunkach jej nadmiaru, translokuje ją do błony kanalików żółciowych, umożliwiając jej wydzielanie do żółci i tym samym utrzymanie homeostazy tego pierwiastka. Główną drogą eliminacji nadmiaru miedzi miedzi jest jej wydzielanie z żółcią, natomiast niewielkie ilości są również wydalane z moczem, potem oraz innymi drogami [29].

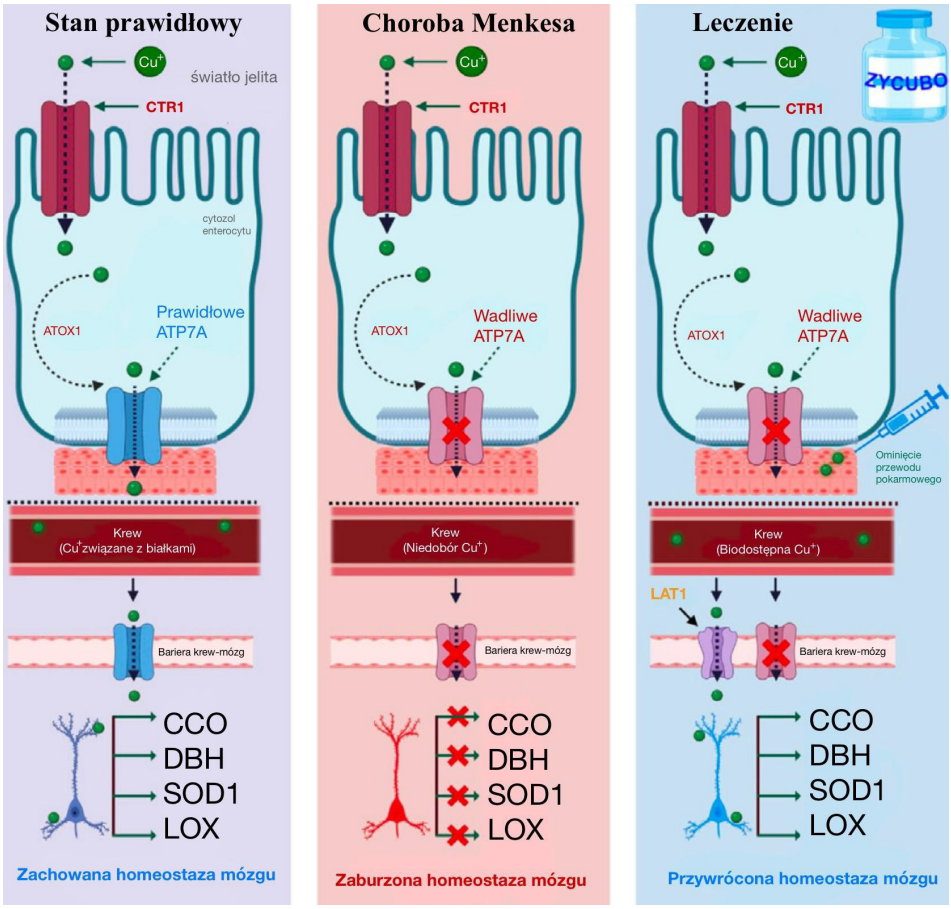
Podstawą patogenezy choroby jest dysfunkcja lub brak przezbłonowej ATP-azy typu P. Białko to odpowiada za dostarczanie jonów miedzi do struktur aparatu Golgiego, gdzie dochodzi do obróbki potranslacyjnej peptydów. W warunkach nadmiaru miedzi w cytozolu ATP7A będzie uczestniczył w jej usuwaniu na zewnątrz komórki (ryc. 1) [30,31]. Transporter ten odgrywa także istotną rolę w procesie wchłaniania miedzi z pokarmu w enterocytach. Ekspresja genu *ATP7A* jest obecna we wszystkich tkankach organizmu z wyjątkiem wątroby, natomiast defekt genu *ATP7B* prowadzi do rozwoju choroby Wilsona [32].



Rycina 1. Uproszczony schemat transportu wewnątrzkomórkowego miedzi. Miedź jako jon Cu^+ jest transportowana przez błonę komórkową do wnętrza komórki przez CTR1. Wewnątrz komórki miedź jest przyłączana do glutationu (GSH) i metalotioneiny (MT). Następnie łączy się z odpowiednimi białkami opiekuńczymi (chaperone), które kierują dalszy przepływ miedzi. CCS jest chaperonem kierującym do dysmutazy ponadtlenkowej (SOD1), COX17 dostarcza miedź do mitochondrium, do oksydazy cytochromu c. Z kolei białko opiekuńcze ATOX1 (antioxidant protein 1) przekazuje jony miedzi do związanego z aparatem Golgiego białka ATP7A, które transportuje miedź do niedojrzałych miedziozależnych enzymów tj. β-hydroksylaza dopaminy, oksydaza lizylowa, tyrozynaza. W sytuacji nadmiaru jonów miedzi w cytozolu kompleks ATP7A-Cu przemieszcza się do błony komórkowej i uwalnia miedź na zewnątrz komórki. W wątrobie rolę ATP7A pełni ATP7B [opracowanie własne] [10]

3. Histydynian miedzi – struktura i metoda działania

Nazwa systematyczna histydynianu miedzi to (L-histydyniano-κN,κN³,κO)(L-histydyniano-κN,κO)miedź(II). Ma on wzór sumaryczny $C_{12}H_{16}CuN_6O_4$ oraz masę cząsteczkową 371,84 g/mol. Cząsteczka ta składa się z centralnie położonego jonu miedzi(II), skoordynowanego przez dwa ligandy L-histydyny, tworzące stabilny kompleks chelatowy. Dzięki tej strukturze możliwe jest efektywne ogólnoustrojowe dostarczanie miedzi po podaniu podskórnym. Histydynian miedzi jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i tworzy roztwór o charakterystycznym niebieskim zabarwieniu. W temperaturze pokojowej roztwór ten zachowuje stabilność przez 4 godziny, natomiast w temperaturze 2°C-8°C do 24 godzin [33,34].



Rycina 2. Porównanie mechanizmów wchłaniania miedzi (Cu^+) w przypadku fizjologicznym, chorobie Menkesa a leczeniu histydynianem miedzi [opracowanie własne] [36]

Celem zastosowania histydynianu miedzi jest ominięcie wadliwej ATP-azy typu P kodowanej przez gen *ATP7A*, odpowiadającej za transport miedzi (ryc. 2). Związek ten działa na zasadzie tzw. „konia trojańskiego", dostarczając miedź do organizmu w postaci stabilnego kompleksu z histydyną w stosunku molowym 1:2 ($Cu(His)_2$) [35]. W przeciwieństwie do fizjologicznego transportu miedzi zależnego od ATP7A, kompleks ten może być pobierany przez komórki za pośrednictwem alternatywnych mechanizmów transportowych. Istotną rolę odgrywa tutaj transporter aminokwasowy LAT1 (SLC7A5). Jego główną funkcją jest transport lizyny i histydyny. Dzięki obecności ligandu histydynowego kompleks $Cu(His)_2$ może wykorzystywać ten system transportowy do przekraczania bariery krew–mózg oraz wnikania do komórek, w tym neuronów. Kluczowym zjawiskiem w działaniu tego

leku jest zmiana mechanizmu transportera z antyportu na uniport (ang. *transporter switching*) . Cząsteczka ATP wiąże się z wewnątrzkomórkową domena transportera LAT1, oddziałując z resztą lizyny K204, podczas gdy kompleks histydynianu miedzi oddziałuje z resztą fenyloalaniny F252.

Dzięki wykorzystaniu transportera LAT1 jony miedzi mogą wniknąć do komórek docelowych, w tym neuronów [36]. Odtworzenie wewnątrzkomórkowej homeostazy miedzi w mózgu pozwala na zatrzymanie procesów neurodegeneracyjnych oraz zachowanie prawidłowego rozwoju neurologicznego, pod warunkiem, że leczenie zostanie wdrożone w tzw. „złotym oknie", czyli w ciągu pierwszych 28 dni życia dziecka [34,35].

4. Dotychczasowe metody leczenia

Dotychczasowe leczenie choroby Menkesa nie było ustandaryzowane i miało ono głównie charakter paliatywny oraz objawowy lub opierało się na indywidualnie przygotowanych preparatach miedzi. Ze względu na upośledzone wchłanianie miedzi z jelita cienkiego, wynikające z dysfunkcji ATP7A, doustna suplementacja tym pierwiastkiem jest nieskuteczna. Terapie pozajelitowe, takie jak chlorek miedzi czy sporządzany łac. *ex tempore* histydynian miedzi, wykazywały zmienną skuteczność oraz wiązały się z ograniczeniami, takimi jak niestabilność preparatów, ból w miejscu podania oraz brak standaryzacji i kontroli jakości farmaceutycznej [37,38]. Inne strategie terapeutyczne, w tym suplementacja witaminą C [39] i E, zastosowanie dietyloditiokarbaminianu oraz mózgowo ukierunkowana wirusowa terapia genowa, pozostają na etapie badań i wymagają dalszej oceny przed ich uznaniem za standard leczenia [40].

5. Badania kliniczne

Skuteczność histydynianu miedzi (CuHis, CUTX-101) badano na podstawie dwóch zakończonych badań klinicznych prowadzonych w ramach programu National Health Institute (NIH) w Stanach Zjednoczonych. Składały się na nie otwarte, jednoośrodkowe badanie 90-CH-0149 fazy 1/2 (NCT00001262) oraz otwarte, jednoramienne, jednoośrodkowe badanie 09-CH-0059 fazy 3 (NCT00811785). Do badań włączono pacjentów z chorobą Menkesa, natomiast w badaniu fazy 1/2 dodatkowo uwzględniono pacjentów z zespołem rogu potylicznego oraz niewyjaśnionymi niedoborami miedzi. Niemowlęta do 12. miesiąca życia otrzymywały 1450 μg CuHis (co odpowiada 250 μg miedzi elementarnej) podskórnie dwa razy dziennie,

natomiast u dzieci starszych stosowano tę samą dawkę raz dziennie. Leczenie kontynuowano przez okres do 3 lat. Ze względu na rzadkość choroby Menkesa, w oparciu o historycznej próbę kontrola (HC) przeprowadzono analizę skuteczności, obejmującej pacjentów nieleczonych. Wyodrębniono cztery kohorty: wczesnego leczenia (CuHis-ET), późnego leczenia (CuHis-LT) oraz odpowiadające im grupy kontrolne. Wyniki badań wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia u pacjentów, u których leczenie wdrożono we wczesnym okresie choroby, w porównaniu z grupą kontrolną. Również w przypadku późniejszego podania leku poprawę zauważono, jednak efekt ten był mniej wyraźny. Dodatkowe analizy wykazały, że leczenie histydynianem miedzi zwiększa przeżywalność pacjentów niezależnie od typu mutacji *ATP7A* oraz występowania wcześniactwa. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że histydynian miedzi jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Działania niepożądane odnotowano u większości pacjentów, jednak żadne z nich nie zostało uznane za bezpośrednio związane z zastosowanym leczeniem [41].

Inne dane kliniczne pochodzą z dwóch otwartych, jednoramiennych badań (NCT00001262 oraz NCT00811785), podczas których chorzy z choroba Menkesa w wieku 0.1-31.4 miesiąca otrzymywali leczenie histydynianiem miedzi przez 3 lata. Całkowite przeżycie oceniano poprzez porównanie pacjentów leczonych z nieleczonymi pacjentami z równoległych, zewnętrznych grup kontrolnych. W analizowanej populacji znalazło się 83 pacjentów pediatrycznych (66 leczonych Zycubo oraz 17 w grupie kontroli zewnętrznej), z których większość pochodziła ze Stanów Zjednoczonych. Wykazano, że u dzieci, u których leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 4 tygodni życia charakteryzowały się 78% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi. Niemal połowa pacjentów wcześniej leczonych przeżywała ponad 6 lat, a część z nich przekraczała 12. rok życia. W grupie kontrolnej nieleczonej żaden pacjent nie przeżył dłużej niż 6 lat. Również w przypadku późniejszego rozpoczęcia terapii obserwowano istotną poprawę przeżywalność, jednak efekt ten był mniej wyraźny niż w grupie leczenia wczesnego [42]. Poza poprawą przeżycia, wczesne wdrożenie leczenia pozwala na zachowanie prawidłowego rozwoju neurokognitywnego. U pacjentów z mutacjami „odpowiadającymi na miedź" (np. G727R lub T1048I), u których terapię rozpoczęto we wczesnym okresie życia, obserwowano osiąganie kamieni milowych rozwojowych porównywalnych z rówieśnikami zdrowymi. Ponadto wykazano, że terapia przyczynia się do przywrócenia równowagi oksydoredukcyjnej w mitochondriach, która często jest zaburzona w przebiegu choroby Menkesa [43,44]. Efekt ten wynika ze skutecznego dostarczania miedzi do komórek w sposób niezależny od białka ATP7A [45].

6. Dawkowanie

Przed rozpoczęciem podawania histydynianu miedzi należy oznaczyć wyjściowe stężenie miedzi i ceruloplazminy w osoczu, a także ocenić elektrolity w surowicy, funkcję nerek i wątroby oraz morfologię krwi, ze względu na możliwą akumulacje miedzi, prowadzącej do toksyczności. Rekomendowane dawkowanie Zycubo u niemowląt poniżej 1 r.ż. wynosi 1450 μg podawane podskórnie 2 razy dziennie (w odstępach 8-12 godzin), natomiast u pacjentów starszych stosuje się tę samą dawkę raz dziennie. Terapia jednak ta jest najbardziej skuteczna w tzw. złotym oknie, czyli w ciągu pierwszych 28 dni życia [42].

7. Działania niepożądane

Terapia histydynianem miedzi (Zycubo) może się wiązać z akumulacja miedzi i toksycznością narządową. Najwyższe ryzyko jest widoczne u dzieci do 2 r.ż. ze względu na niedojrzałość narządów. Do kluczowych zagrożeń należy nefrotoksyczność (uszkodzenie kłębuszków i cewek nerkowych), hepatotoksyczność (wzrost poziomu aminotransferaz) oraz zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość. U 7% leczonych obserwowano odczyny w miejscu iniekcji. Do najczęstszych ogólnoustrojowych działań niepożądanych (częstość ≥ 7%) należą: zapalenie płuc (30%), inne infekcje wirusowe i bakteryjne, niewydolność oddechowa (23%), napady padaczkowe (23%), krwotoki (18%), niedociśnienie, wymioty i złamania kości [42]. Analizy wskazują jednak, że część tych zdarzeń niepożądanych nie jest bezpośrednio związana z leczeniem, lecz odzwierciedla naturalny, postępujący przebieg choroby Menkesa [46]. Ze względu ryzyko toksyczności podczas terapii, konieczne jest regularne monitorowanie stężenia miedzi, ceruloplazminy a także pełnej morfologii krwi [45].

8. Podsumowanie

Zatwierdzenie histydynianu miedzi (Zycubo) przez FDA stanowi przełomowe wydarzenie w leczeniu choroby Menkesa, dając szansę na znaczące wydłużenie życia pacjentów. Wykorzystanie przez lek alternatywnej drogi transportu za pośrednictwem aminokwasowego nośnika LAT1 pozwala skutecznie ominąć wadliwy transporter ATP7A i dostarczyć miedź bezpośrednio do OUN. Badania kliniczne wykazały, że wdrożenie tego leczenia w ciągu pierwszych 28 dni życia pozwala na redukcję ryzyka zgonu o 78% oraz przywraca aktywność enzymów miedziozależnych. Jako

że skuteczność terapii maleje wraz z wiekiem pacjenta, niezbędne jest wdrożenie powszechnych, opartych na analizie genetycznej badań przesiewowych noworodków (ang. *newborn screening*). Ponadto podczas stosowania histydynianu miedzi niezbędne jest ścisłe monitorowanie parametrów biochemicznych pacjenta w celu minimalizacji ryzyka jatrogennego przeciążenia miedzią oraz toksyczności narządowej, wynikającej z niedojrzałości narządów u młodych pacjentów. Dalszy rozwój badań nad wczesną diagnostyką oraz nowymi strategiami leczenia, w tym terapiami genowymi, może w przyszłości umożliwić jeszcze skuteczniejsze i bardziej kompleksowe podejście do tej dotychczas nieuleczalnej choroby.

Referencje

[1] Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med. 2008;358(6):605–614

[2] Bennetts HW, Chapman FE. Copper deficiency in sheep in western Australia: a preliminary account of the aetiology of enzootic ataxia of lambs and an anaemia of ewes. Aust Vet J. 1937;13:138–149

[3] Menkes JH, Alter M, Steigleder GK, Weakley DR, Sung JH. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. Pediatrics. 1962;29:764-779

[4] Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010;18(5):511–518

[5] Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. J Multidiscip Healthc. 2016;9:371–385

[6] Human Gene Mutation Database. ATP7A. Dostęp 15 kwietnia 2026. Dostępne na: https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7A

[7] Kaler SG, Ferreira CR, Yam LS. Estimated birth prevalence of Menkes disease and ATP7A-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). Mol Genet Metab Rep. 2020;24:100602

[8] Vulpe C, Levinson B, Whitney S, Packman S, Gitschier J. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. Nat Genet. 1993;3(1):7–13

[9] Møller LB, Lenartowicz M, Zabot MT, et al. Clinical expression of Menkes disease in females with normal karyotype. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:6

[10] Pinto e Vairo F, Chwal BC, Perini S, Pires Ferreira MA, de Freitas Lopes AC, Morales Saute JA. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2019;126(1):6–13

[11] Baranowski J, Stecewicz I, Romanowska H, Walczak M, Giżewska M. Choroba Menkesa: symptomatologia, diagnostyka i możliwości terapeutyczne.

Opracowanie na podstawie przeglądu aktualnej literatury i doświadczeń własnych ośrodka szczecińskiego. Przegląd Pediatryczny. 2021;50(3):17–32

[12] Kaler SG. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment. J Trace Elem Med Biol. 2014;28(4):427-430

[13] Kaler SG, Liew CJ, Donsante A, Hicks JD, Sato S, Greenfield JC. Molecular correlates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):583-589

[14] Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases: emerging concepts and future trends. Nat Rev Neurol. 2011;7:15–29

[15] Verrotti A, Cusmai R, Darra F, et al. Epilepsy in Menkes disease: an electroclinical long-term study of 28 patients. Epilepsy Res. 2014;108(9):1597–1603

[16] Hill SC, Dwyer AJ, Kaler SG. Cervical spine anomalies in Menkes disease: a radiologic finding potentially confused with child abuse. Pediatr Radiol. 2012;42(11):1301–1304

[17] Godwin SC, Shawker T, Chang B, Kaler SG. Brachial artery aneurysms in Menkes disease. J Pediatr. 2006;149(3):412-415

[18] Jain P, Kannan L, Chakrabarty B, et al. Menkes disease – an important cause of early onset refractory seizures. J Pediatr Neurosci. 2014;9(1):11–16

[19] Møller LB, Mogensen M, Weaver DD, Pedersen PA. Occipital Horn Syndrome as a result of splice site mutations in ATP7A. No activity of ATP7A splice variants missing exon 10 or exon 15. Front Mol Neurosci. 2021;14:532291

[20] Yasmeen S, Lund K, De Paepe A, et al. Occipital horn syndrome and classical Menkes syndrome caused by deep intronic mutations, leading to the activation of ATP7A pseudo-exon. Eur J Hum Genet. 2014;22(4):517–521

[21] Bonati MT, Verde F, Hladnik U, et al. A novel nonsense ATP7A pathogenic variant in a family exhibiting a variable occipital horn syndrome phenotype. Mol Genet Metab Rep. 2017;13:14–17

[22] Bazzocchi A, Femia R, Feraco P, Battista G, Canini R, Guglielmi G. Occipital horn syndrome in a woman: skeletal radiological findings. Skeletal Radiol. 2011;40(11):1491–1494

[23] Petruzzelli R, Polishchuk EV, Polishchuk RS. Copper in human health and disease: insights from inherited disorders. Physiology (Bethesda). 2026;41(3):0

[24] Liu W, Xue Y, Cao C, Yang L, Zhang L. Copper homeostasis and cuproptosis in neurological disorders. Drug Des Devel Ther. 2026;20:580005

[25] Lee J, Peña MM, Nose Y, Thiele DJ. Biochemical characterization of the human copper transporter Ctr1. J Biol Chem. 2002;277(6):4380–4387

[26] Horn N, Tümer Z. Menkes disease and the occipital horn syndrome. W: Royce PM, Steinmann B, red. Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects. 2. wyd. New York: John Wiley and Sons Inc; 2002:651-685

[27] Liu N, Lo LS, Askary SH, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. J Nutr Biochem. 2007;18(9):597-608

[28] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Copper. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2024

[29] Zhu Z, Song M, Ren J, Liang L, Mao G, Chen M. Copper homeostasis and cuproptosis in central nervous system diseases. Cell Death Dis. 2024;15(11):850

[30] Choi BS, Zheng W. Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. Brain Res. 2009;1248:14-21

[31] Meyer LA, Durley AP, Prohaska JR, Harris ZL. Copper transport and metabolism are normal in aceruloplasminemic mice. J Biol Chem. 2001;276(39):36857-36861

[32] Rivero-García P, García-Juárez I, Peñafort-Zamora JC, et al. Spectrum of pathogenic variants in ATP7B gene causing Wilson Disease in Mexican patients. Arch Med Res. 2026;57(5):103407

[33] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for Copper-bis_histidinate. Dostęp 15 kwietnia 2026. Dostępne na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Copper-bis_histidinate#section=2D-Structure

[34] Aktaruzzaman M, Wang Z, Yu Y, Jiang J. Zycubo (copper histidinate), the first treatment for pediatric Menkes disease. Trends in Pharmacological Sciences. 2026;47:458-459

[35] Paul S, Kumar ML. Copper Histidinate (Zycubo): A Clinical Review of the First FDA-Approved Therapy for Menkes Disease. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2026;15(2):1178–1185

[36] Scanga R, Scalise M, Marino N, et al. LAT1 (SLC7A5) catalyzes copper(histidinate) transport switching from antiport to uniport mechanism. iScience. 2023;26(10):107738

[37] Ramani PK, Parayil Sankaran B. Menkes disease. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026

[38] Kirodian BG, Gogtay NJ, Udani VP, Kshirsagar NA. Treatment of Menkes disease with parenteral copper histidine. Indian Pediatr. 2002;39(2):183–185

[39] Ueki Y, Narazaki O, Hanai T. Menkes disease: is vitamin C treatment effective? Brain Dev. 1985;7(5):519–522

[40] Donsante A, Yi L, Zerfas PM, et al. ATP7A gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. Mol Ther. 2011;19(12):2114-2123

[41] Kaler SG, Munim S, Chen M, Niecestro R, Yam LS. Copper histidinate treatment for Menkes disease (kinky hair syndrome). 2026. Dostęp 14 stycznia 2026. Dostępne na: https://www.cypriumtx.com/wp-content/uploads/2021/10/Kaler-et-al-AAP-Poster_final-draft_24SEP2021.pdf

[42] Food and Drug Administration. Zycubo (copper histidinate) Prescribing Information. Dostęp 14 stycznia 2026. Dostępne na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/211241s000lbl.pdf

[43] Tang J, Donsante A, Desai V, Patronas N, Kaler SG. Clinical outcomes in Menkes disease patients with a copper-responsive ATP7A mutation, G727R. Mol Genet Metab. 2008;95(3):174–181

[44] León-García G, Santana A, Villegas-Sepúlveda N, et al. The T1048I mutation in ATP7A gene causes an unusual Menkes disease presentation. BMC Pediatr. 2012;12:150

[45] Bhattacharjee A, Yang H, Duffy M, et al. The Activity of Menkes Disease Protein ATP7A Is Essential for Redox Balance in Mitochondria. J Biol Chem. 2016;291(32):16644–16658

[46] Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. Handb Clin Neurol. 2013;113:1745-1754

CELOWANA SENOLIZA I REPROGRAMOWANIE FENOTYPU SASP: NOWY PARADYGMAT W TERAPII WIELONARZĄDOWEGO WŁÓKNIENIA

Emilia Podoba, Szymon Pasionek, Dominika Olborska, Konrad Pohl, Mateusz Paszek

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

Abstrakt: Wielonarządowe włóknienie, stanowiące wspólny mechanizm patologiczny w schyłkowej niewydolności nerek, płuc czy serca, napędzane jest przez zjawisko starzenia komórkowego. Komórki ulegające trwałemu zahamowaniu cyklu podziałowego, regulowanemu głównie przez szlaki $p16^{INK4a}$ i $p21^{WAF1/Cip1}$, uwalniają fenotyp sekrecyjny związany ze starzeniem (SASP) złożony z cytokin prozapalnych, chemokin i metaloproteinaz. Profil ten oddziałuje parakrynnie, indukując tzw. efekt sąsiedztwa, prowadzi on do rozprzestrzeniania się stanu zapalnego oraz stymuluje różnicowanie fibroblastów w aktywne miofibroblasty, co skutkuje nadprodukcją białek strukturalnych i nieodwracalną przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej. Nowy paradygmat terapeutyczny zakłada odejście od leczenia objawowego na rzecz celowanych interwencji na poziomie komórkowym. Kluczową strategią jest zastosowanie senolityków (m.in. dazatynibu, kwercetyny i fizetyny), które poprzez przejściowe hamowanie wewnątrzkomórkowych mechanizmów przetrwania (SCAP) selektywnie indukują apoptozę patologicznych komórek, pozostawiając zdrowe komórki nienaruszone. Potencjał terapeutyczny i bezpieczeństwo redukcji ilości komórek starzejących się znajdują potwierdzenie we wczesnych badaniach klinicznych fazy I i II, m.in. u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) oraz cukrzycową chorobą nerek (DKD). Alternatywną, eksperymentalną grupę leków stanowią senomorfiki, precyzyjnie wyciszające toksyczność SASP bez wywoływania śmierci komórkowej. Kliniczna optymalizacja leczenia opiera się na wdrożeniu interwałowego schematu dawkowania senolityków w postaci strategii hit-and-run, pulsacyjna podaż leków pozwala przerwać kaskadę włóknienia przy zachowaniu homeostazy i naturalnych zdolności regeneracyjnych tkanki uwarunkowanych przejściową obecnością czynników zapalnych. Rozwój wspomnianych strategii, w połączeniu z zaawansowaną senodiagnostyką, stwarza obiecujące perspektywy terapeutyczne w spowalnianiu i potencjalnym łagodzeniu przebiegu postępujących procesów degeneracyjnych, dotychczas uważanych za ostateczne i nieodwracalne.

Słowa kluczowe: senoterapia, włóknienie, starzenie komórkowe, senolityki, SASP

Abstract: Multiorgan fibrosis, constituting a common pathological mechanism in end-stage kidney, lung, or heart failure, is driven by the phenomenon of cellular senescence. Cells undergoing permanent cell cycle arrest, regulated mainly by the p16INK4a and p21WAF1/Cip1 pathways, release a senescence-associated secretory phenotype (SASP) composed of proinflammatory cytokines, chemokines, and metalloproteinases. The profile acts in a paracrine manner, inducing the so-called bystander effect; it leads to the spread of inflammation and stimulates the differentiation of fibroblasts into active myofibroblasts, which results in the overproduction of structural proteins and irreversible remodeling of the extracellular matrix.A new therapeutic paradigm involves a shift from symptomatic treatment to targeted interventions at the cellular level. The key strategy is the use of senolytics (including dasatinib, quercetin, and fisetin), which, through the transient inhibition of intracellular survival mechanisms (SCAP), selectively induce apoptosis of pathological cells, leaving healthy cells intact. The therapeutic potential and safety of reducing the amount of senescent cells are confirmed in early phase I and II clinical trials, including in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and diabetic kidney disease (DKD). An alternative, experimental group of drugs are senomorphics, which precisely silence SASP toxicity without inducing cell death. Clinical optimization of treatment relies on the implementation of an intermittent senolytic dosing regimen in the form of a hit-and-run strategy; pulsatile drug administration allows for interrupting the fibrosis cascade while preserving homeostasis and the natural regenerative capacities of the tissue conditioned by the transient presence of inflammatory factors. The development of these strategies, combined with advanced senodiagnostics, creates promising therapeutic prospects for attenuating progressive degenerative processes previously considered terminal and irreversible.

Keywords: senotherapy, fibrosis, cellular senescence, senolytics, SASP

1. Wstęp

Wielonarządowe zwłóknienie (fibroza) stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny regeneracyjnej, schorzenia o podłożu włóknieniowm odpowiadają za niemal 45% zgonów w krajach uprzemysłowionych [1]. Proces ten, będący wspólnym mianownikiem schyłkowej niewydolności nerek, płuc czy serca ze względu na swoją dynamikę pozostaje trudny do opanowania za pomocą konwencjonalnych metod leczenia objawowego. Przełomem w zrozumieniu patogenezy tych chorób jest odkrycie roli starzenia komórkowego w patogenezie tych chorób. Komórki starzejące się w odpowiedzi na uszkodzenie ulegają trwałemu zahamowaniu proliferacji, jednak pozostają aktywne metabolicznie, unikając apoptozy [2]. Uwalniają one fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (SASP), kompleks prozapalnych cytokin, chemokin oraz metaloproteinaz, które degradują macierz zewnątrzkomórkową [3,4]. SASP działając parakrynnie podtrzymuje przewlekły stan zapalny i stymuluje okoliczne zdrowe fibroblasty do transformacji w aktywne miofibroblasty, które bezpośrednio odpowiadają za produkcję kolagenu i nieodwracalne niszczenie

architektury narządu [3]. Nowy paradygmat zakłada przejście z leczenia skutków fibrozy, według hipotezy gerosanauki (ang. *Geroscience Hypothesis*) celowane uderzenie w komórkowe procesy starzenia może zahamować, a w modelach przedklinicznych również częściowo ograniczyć postęp wielu chorób degeneracyjnych jednocześnie [5,6]. Zwalczania przyczyn fibrozy możliwe jest z wykorzystaniem dynamicznie rozwijającej się dziedziny farmakologii, senoterapii, obejmującej leki z grupy m.in. senolityków, które selektywnie indukują apoptozę komórek patologicznych i senomorfików, które wyciszają toksyczny fenotyp SASP [4,7]. Celem przeglądu jest zebranie aktualnego stanu wiedzy na temat starzenia komórkowego w patogenezie chorób zwłóknieniowych oraz omówienie innowacyjnych strategii terapeutycznych celujących w ten proces. Przeanalizowane zostaną molekularne mechanizmy powstawania fenotypu SASP, punkty uchwytu dla nowych grup leków, specyfika dawkowania interwałowego i perspektywy translacji tych terapii do praktyki klinicznej, wsparte nowoczesną diagnostyką molekularną, co daje szanse na potencjalne opóźnienie progresji i łagodzenie przebiegu schorzeń uznawanych do tej pory za nieodwracalne, choć pełna translacja kliniczna wymaga dalszych badań [9].

2. Patogeneza włóknienia a starzenie komórkowe

2.1. Starzenie komórkowe jako aktywny czynnik profibrotyczny

Włóknienie narządowe było przez wiele lat traktowane jako postępujący i nieodwracalny skutek przewlekłego stanu zapalnego, jednak dowody współczesnych badań przedklinicznych i klinicznych, wykazują dynamiczność procesu włóknienia [1]. Jednym z głównych czynników napędzających jego patogenezę jest starzenie komórkowe (ang. *cellular senescence*) [3], które nie oznacza śmierci komórki, ponieważ mimo trwałej utraty zdolności podziałów komórka jest stale aktywna metabolicznie [8]. W warunkach fizjologicznych komórki starzejące się są sprawnie eliminowane przez układ odpornościowy w ramach nadzoru immunologicznego (ang. *immune surveillance*) [9]. Wraz z wiekiem dochodzi do zjawiska immunosenescencji, czyli postępującego osłabienia funkcji układu odpornościowego, co uniemożliwia efektywny klirens tych komórek. To właśnie ta utrata zdolności do ich usuwania, połączona z mechanizmami unikania nadzoru immunologicznego, prowadzi do patologicznej, przewlekłej akumulacji komórek senescentnych w tkankach [10]. Komórka wykształcając fenotyp SASP uwalnia do otoczenia kompleks prozapalnych cytokin, chemokin, metaloproteinaz, które oddziałując parakrynnie zaburzają homeostazę tkanki i modyfikują jej mikrośrodowisko [11],

poprzez zjawisko tzw. Parakrynnego starzenia (ang. *Bystander effect*) Polega ono na przekazywaniu sygnałów stresowych do sąsiadujących, prawidłowych komórek, co indukuje w nich wtórne starzenie i stan zapalny [12]. W kontekście fibrogenezy mechanizm ten pełni rolę wzmacniającą, sprzyja aktywacji szlaków zależnych od TGF-β i stymuluje transformację fibroblastów w patologiczne miofibroblasty. Nadprodukcja macierzy zewnątrzkomórkowej przez te komórki przyczynia się ostatecznie do bliznowacenia i utraty funkcji narządu [13].

2.2. Narządowa specyfika zmian fibrotycznych

Gromadzenie komórek starzejących się i indukowana przez nie kaskada włóknienia manifestuje się na różne sposoby w zależności od obejmowanego narządu, co stanowi kolejne z wyzwań klinicznych. Starzenie komórek nabłonka cewek nerkowych, głównie komórek cewek bliższych jest centralnym procesem łączącym znane mechanizmy włóknienia, z czym wiąże się strukturalne i czynnościowe upośledzenie narządu, co przekłada się na niższy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) i może odgrywać rolę w progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) [9]. W Idiopatycznym włóknieniu płuc (IPF) włóknienie dotyczy przede wszystkim komórek nabłonkowych i fibroblastów. Nagromadzenie opornych na apoptozę, starzejących się miofibroblastów wiąże się z upośledzoną zdolnością tkanki do rozwiązywania stanów zapalnych i naprawy uszkodzeń. Przetrwała odpowiedź na uszkodzenie prowadzi do destrukcji miąższu płuc z powstawaniem ognisk fibroblastycznych i nieodwracalną architektoniczną przebudową narządu z wytworzeniem tzw. plastra miodu [3]. Z kolei w mięśniu sercowym uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne (IRI) indukuje starzenie komórkowe w kardiomiocytach i komórkach śródmiąższowych. Starzenie komórkowe powoduje nasilenie stanu zapalnego, włóknienia, bezpośrednio promując niekorzystny remodeling mięśnia sercowego. W konsekwencji dochodzi do dysfunkcji narządu, wtórnie obniżonej frakcji wyrzutowej (EF) i zwiększonego ryzyka niewydolności serca [14].

3. Charakterystyka i molekularna rola fenotypu SASP

3.1. Złożony profil wydzielniczy komórek starzejących się

Kluczem do zrozumienia w jaki sposób komórki starzejące się potrafią zaburzyć prawidłową strukturę i funkcję tkanki jest zjawisko określane jako SASP (fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem). Komórki starzejące się pod wpływem stresu

genotoksycznego nabywają zmian w ekspresji genów, co prowadzi do zwiększonej produkcji i sekrecji białek [15,16]interest in therapeutically targeting senescence to improve healthy aging and age-related disease, otherwise known as senotherapy, has been growing rapidly. Thus, the accurate detection of senescent cells, especially in vivo, is essential. Here, we present a consensus from the International Cell Senescence Association (ICSA. W skład tego profilu wchodzą głównie prozapalne cytokiny, chemokiny przyciągające komórki układu odpornościowego, proteazy i czynniki wzrostu [11,17]. Należy jednak podkreślić, że środowisko SASP jest wysoce heterogenne. Dokładny skład i siła tego profilu wydzielniczego nie są uniwersalne, lecz uzależnione od kontekstu biologicznego, determinują je m.in. typ komórki macierzystej, rodzaj bodźca indukującego starzenie, czas trwania tego stanu oraz otaczające mikrośrodowisko tkankowe [11,15]. Uwalniane czynniki promujące stan zapalny i środowisko sprzyjające nowotworzeniu, mogą wywierać szkodliwy i nieautonomiczny wpływ na mikrośrodowisko tkankowe [2]. Zjawisko to prawdopodobnie wyewoluowało w celu optymalizacji naprawy tkanek, gdzie w przypadku ostrych uszkodzeń ogranicza ono rozwój włóknienia, lecz ostateczny efekt biologiczny zależy od kontekstu fizjologicznego [18,19]. Przewlekła obecność tych komórek w tkance powoduje, że stale wydzielany przez nie parakrynny sygnał promuje przewlekły stan zapalny. Ten nieustanny prozapalny sygnał stanowi istotny czynnik powodujący lokalną dysfunkcję narządów i choroby związane z wiekiem [11].

3.2. Rola metaloproteinaz w niszczeniu architektury narządu

W patogenezie chorób o podłożu zwłóknieniowym działanie fenotypu SASP nie ogranicza się wyłącznie do indukcji przewlekłego stanu zapalnego, równocześnie dochodzi do masowego wydzielania specyficznych enzymów, metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs). Fizjologicznie homeostaza tkankowa opiera się na równowadze między syntezą a degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Nagromadzenie komórek starzejących się zaburza ten balans poprzez uwalnianie metaloproteinaz, które w stanie patologicznym powodują degradację białek strukturalnych narządu, kolagenu typu IV, bądź elastyny. Dochodzi do utraty fizjologicznej integralności tkanki [11,17]. Niszczenie architektury narządu umożliwia komórkom efektorowym włóknienia migrację i inwazję uszkodzonych przestrzeni z odkładaniem wysoce usieciowanego kolagenu (głównie typ I i III) , który formuje sztywną strukturę "macierz miofibroblastów" (ang. *myofibroblast matrix*). Zastąpienie elastycznego rusztowania przez tkankę bliznowatą bezpośrednio skutkuje nieodwracalną utratą funkcji nerek, płuc, serca [20–22].

3.3. Fizjologiczne i patologiczne aspekty aktywności fenotypu SASP

Fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem (SASP) o złożonej roli posiada pierwotny adaptacyjny i ochronny charakter, został on wykształcony w toku ewolucji jako mechanizm optymalizujący fizjologiczną naprawę uszkodzeń [2,19]. W ostrych uszkodzeniach jak zranienie skóry przejściowa obecność komórek starzejących się jest pożądana, chwilowe uwalnianie komponentów SASP rekrutuje komórki układu immunologicznego do miejsca uszkodzenia, stymuluje oczyszczanie tkanki z martwiczych resztek, przyspiesza różnicowanie miofibroblastów i ogranicza rozwój włóknienia [18,19]. Ostateczny efekt biologiczny jest uzależniony od kontekstu fizjologicznego i czasu ekspozycji tkanek na sygnał [11]. Prawidłowy proces regeneracji kończy się znikaniem komórek starzejących się po wykonaniu zadania, zjawisko to odzwierciedla klirens immunologiczny. Jeśli mechanizm ten ulegnie zaburzeniu w przebiegu chorób związanych wraz z wiekiem, czy w wyniku postępującego starzenia się układu odpornościowego dochodzi do zmniejszenia skuteczności klirensu [8,9]. Gdy starzejące się komórki nie są usuwane ich obecność staje się przewlekła, wtedy stale uwalniany przez nie parakrynny sygnał przestaje pełnić funkcję naprawczą a promuje lokalną dysfunkcję tkanek poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych [2,17]. W ten sposób proces, który wywiera korzystny wpływ na organizm w młodym wieku, na późniejszych etapach życia lub w warunkach przewlekłych nabiera szkodliwego charakteru, zjawisko to określa się jako ewolucyjny antagonistyczny plejotropizm [2,19].

4. Szlaki sygnałowe i efekt sąsiedztwa (bystander effect)

4.1. Molekularna kontrola starzenia: szlaki $p16^{INK4a}$ oraz $p21^{WAF1/Cip1}$

Proces starzenia komórkowego jest regulowany przez dwie główne kaskady, szlak $p16^{INK4a}$ i $p21^{WAF1/Cip1}$ [11,15]. Białka p16 i p21 są inhibitorami kinaz zależnych od cyklin (CDK), a ich akumulacja prowadzi do zasadniczo nieodwracalnego zahamowania cyklu komórkowego. W warunkach fizjologicznych białka te pełnią funkcję supresorów nowotworowych, których zadaniem jest zapobieganie proliferacji komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym [2]. Badania przeprowadzone na modelu włóknienia płuc dowodzą, że w patogenezie chorób włókniejących szczególne znaczenie należy przypisać aktywności białka p21, według aktualnych badań funkcja tego inhibitora wykracza poza zatrzymanie cyklu komórkowego, wykazując bezpośredni udział p21 w regulacji ekspresji genów kodujących komponenty

macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) [23]. P21 hamuje aktywność kinazy CDK4, co zapobiega fosforylacji białka siatkówczaka (Rb), hipofosforylowane białko Rb wchodzi w interakcję z czynnikiem transkrypcyjnym SMAD3 promując syntezę składników ECM. Kaskada p21-CDK4-Rb-SMAD3 stanowi kluczowy szlak molekularny łączący starzenie komórkowe, produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej, rozwój włóknienia [23].

4.2. Efekt sąsiedztwa (bystander effect) jako mechanizm amplifikacji włóknienia

Komórki starzejące się poprzez wydzielanie złożonego profilu sekrecyjnego SASP aktywnie modyfikują otaczające mikrośrodowisko tkankowe, wywołując zjawisko, efekt sąsiedztwa (ang. *bystander effect*) [12]. Mechanizm polega na parakrynnym przekazywaniu sygnałów indukujących starzenie do okolicznych, zdrowych komórek. Kluczową rolę w regulacji tego procesu stanowi aktywacja inflamosomu oraz szlak sygnałowy interleukiny 1 (IL-1), inflamosom odpowiada za dojrzewanie i uwalnianie mediatorów z rodziny IL-1 [24]. Dodatkowo ekspozycja na uwalniane czynniki SASP, a w szczególności reaktywne formy tlenu (ROS) indukuje w sąsiadujących komórkach wtórny stres oksydacyjny i uszkodzenia materiału genetycznego, co prowadzi do uruchomienia mechanizmów odpowiedzi na uszkodzenia DNA (DNA damage response, DDR). Zjawisko to skutkuje tzw. Starzeniem indukowanym starzeniem (ang. *senescence-induced senescence*) [12]. Co istotne wtórnie zestarzałe komórki zaczynają aktywnie syntezować i uwalniać czynniki SASP, co napędza dalsze parakrynne rozprzestrzenianie się stanu starzenia na kolejne komórki [11,24]. W patogenezie chorób włókniejących, efekt sąsiedztwa stanowi mechanizm amplifikacji włóknienia [3]. Rozprzestrzenianie się stanu starzenia zwiększa w narządzie poziom ekspresji białka p21, a wtórna aktywacja szlaku p21-CDK4-Rb-SMAD3 we wtórnie zestarzałych komórkach powoduje wzmożoną syntezę składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) [23]. W ten sposób efekt sąsiedztwa propaguje lokalny stan zapalny oraz przyczynia się do pogłębienia włóknienia i postępującej dysfunkcji narządu [23].

4.3. Mechanizmy transformacji zdrowych komórek w aktywne miofibroblasty

Rozprzestrzenianie się stanu zapalnego i starzenia poprzez wspomniany wcześniej efekt sąsiedztwa modyfikuje mikrośrodowisko tkankowe. Kluczowym etapem szlaku fibrogenezy jest różnicowanie rezydentnych fibroblastów w aktywne

miofibroblasty , transformację fenotypową umożliwia nadrzędny regulator (master regulator) procesów włóknieniowych, transformujący czynnik wzrostu beta 1 (TGF-β1) [13,22]. W warunkach fizjologicznych rezydentne fibroblasty charakteryzują się niską aktywnością, syntezując małe ilości macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), pod wpływem m.in przewlekłej ekspozycji na miejscowy TGF-β1 i zmian właściwości mechanicznych środowiska, w tym wzrostu sztywności macierzy, komórki ulegają aktywacji i transformacji fenotypowej. Markerem molekularnym tego zróżnicowania jest pojawienie się *de novo* ekspresji α-aktyny gładkomięśniowej (α-SMA), która wbudowuje się w preegzystujące włókna naprężeniowe (ang. *stress fibers*), wzmacniając wewnątrzkomórkowy aparat kurczliwy, co z kolei nadaje miofibroblastom zdolność do generowania znacznie wzmożonego napięcia mechanicznego [22]. Konsekwencją tej transformacji jest utrwalenie fenotypu profibrotycznego. α-SMA-pozytywne miofibroblasty stają się głównymi komórkami efektorowymi włóknienia, wykazując zdolność do nadprodukcji białek strukturalnych, przede wszystkim kolagenu typu I oraz III, a także fibronektyny [3,22]. W patologicznym środowisku włókniejącym komórki te stają się oporne na apoptozę, a ich przetrwała aktywność prowadzi do nadgromadzenia ECM, zastępowania prawidłowej architektury narządów tkanką bliznowatą, stanowi to kluczowy mechanizm w patogenezie przewlekłej choroby nerek czy postępującego włóknienia płuc [3,13].

5. Ewolucja strategii senoterapeutycznych: od modeli przedklinicznych do badań klinicznych

Zrozumienie mechanizmów patogenezy włóknienia umożliwiło rozwój dwóch głównych strategii farmakologicznych: zastosowania senolityków oraz senomorfików [8,19]. Senolityki, do których należą m.in. dasatynib, kwercetyna oraz fizetyna, są ukierunkowane na przejściowe hamowanie wewnątrzkomórkowych sieci antyapoptotycznych (SCAP), od których zależne jest przetrwanie komórek starzejących się [5]. Przerwanie tych szlaków pozwala na selektywną indukcję apoptozy [25]. Znaczącą zaletą tej klasy leków jest możliwość zastosowania dawkowania interwałowego (strategia hit-and-run). Krótkotrwała podaż leku eliminuje nagromadzone komórki, a długie okna terapeutyczne pozwalają zminimalizować działania niepożądane i zachować zdolność tkanek do naprawy nagłych uszkodzeń [5,26]. Skuteczność senolityków została potwierdzona w eksperymentalnych modelach zwierzęcych, a obecnie ich bezpieczeństwo i potencjał terapeutyczny są ewaluowane u ludzi w ramach wczesnych badań klinicznych (faza I i II), kombinacja dasatynibu z kwercetyną (D+Q) jest badana u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc

(IPF) [27] oraz cukrzycową chorobą nerek (DKD) [26]. Alternatywną strategią jest zastosowanie senomorfików, które nie eliminują komórek, ale modulują szlaki wewnątrzkomórkowe w celu zahamowania patogennego działania fenotypu SASP [11]. Do tej grupy należą związki o ugruntowanej pozycji klinicznej (repurposed drugs), takie jak inhibitory mTOR (rapamycyna) czy leki przeciwcukrzycowe (metformina) [7,11]. Ze względu na znany profil bezpieczeństwa, substancje te znajdują się w bardziej zaawansowanych stadiach badań (fazy II i III) [7,8]. Obok interwencji farmakologicznych, trwają również intensywne badania przedkliniczne nad precyzyjnymi immunoterapiami komórkowymi. Wykorzystanie modyfikowanych limfocytów T (CAR-T), ukierunkowanych na specyficzne białka powierzchniowe komórek starzejących się (np. receptor uPAR), wykazało spektakularne rezultaty w redukowaniu zmian włóknieniowych wątroby na modelach zwierzęcych, co stanowi obiecujący przedkliniczny punkt wyjścia dla rozwoju medycyny regeneracyjnej [28]. Połączenie senolityków, senomorfików i zaawansowanych terapii komórkowych (CAR-T) otwiera potencjalne ścieżki terapeutyczne w kontrolowaniu progresji schorzeń degeneracyjnych i włóknieniowych, które dotychczas uznawano za nieodwracalne, co wymaga jednak potwierdzenia bezpieczeństwa w długofalowych badaniach klinicznych [4,7].

6. Strategie senolityczne (podejścia eksperymentalne i kliniczne)

6.1. Selektywna ingerencja w mechanizmy antyapoptyczne (SCAP)

Komórki starzejące się są oporne na apoptozę. Mimo aktywnej odpowiedzi na uszkodzenia DNA, podwyższonej aktywności metabolicznej i zdolności do uwalniania czynników SASP mogących indukować apoptozę, komórki te utrzymują żywotność [25], dzięki nadekspresji specyficznych wewnątrzkomórkowych szlaków przetrwania, określanych zbiorczo antyapoptycznymi szlakami komórek starzejących się (ang. *Senescent Cell Anti-Apoptotic Pathways*, SCAP) [5]. Kluczowe węzły (ang. *nodes*) tworzące sieć SCAP to białka z rodziny BCL-2 (BCL-xL i BCL-w), szlak kinaz PI3K/AKT, kaskada p53/p21/serpiny (m.in PAI-2) i ścieżki zależne od ligandów efryn (EFNB1, EFNB3) [5,25]. Nadekspresja tych czynników chroni komórki starzejące się przed ich własnym, proaptotycznym i zapalnym środowiskiem (SASP). Działanie leków senolitycznych opiera się na przejściowym wyłączaniu sieci SCAP [5]. Prawidłowe komórki spoczynkowe, zróżnicowane i proliferujące nie są zależne od tych szlaków w kontekście przetrwania, dzięki czemu zastosowanie

senolityków jako inhibitorów pozwala na selektywną indukcję apoptozy wyłącznie w populacji komórek starzejących się [5,25].

6.2. Mechanizm działania kluczowych substancji (dasatynib, kwercetyna, fizetyna)

Pierwszą generację leków senolitycznych stanowią m.in dasatynib, kwercetyna i fizetyna [5,7]. Związki te charakteryzują się odmiennymi celami działania, co determinuje ich swoistość wobec określonych typów komórek starzejących się. Po udokumentowaniu ich skuteczności w modelach przedklinicznych, leki są obecnie na etapie wczesnych badań klinicznych. Dasatynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych który indukuje apoptozę na przykład poprzez hamowanie szlaku zależnego od kinazy SRC, natomiast kwercetyna, naturalny flawonoid, neutralizuje komórkowe mechanizmy przetrwania (SCAP) poprzez oddziaływanie na białka z rodziny BCL-2 czy szlak PI3K [5,25]. Dasatynib i kwercetyna celują w odmienne szlaki ochronne, więc stosowanie ich razem w kombinacji D+Q umożliwia eliminację szerszego spektrum komórek starzejących się. Pilotażowe badania kliniczne wykazały, że przerywana terapia kombinacją D+Q skutecznie zmniejsza obciążenie komórkami starzejącymi się u ludzi, co sugeruje obiecujący kierunek w ograniczaniu wybranych markerów starzenia, choć bezpośrednie wnioskowanie o hamowaniu procesów degeneracyjnych u ludzi pozostaje przedwczesne ze względu na pilotażowy charakter tych badań. W przypadku idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) w badaniach 1 fazy interwencja ta okazała się bezpieczna i poprawiła wydolność organizmu u pacjentów obciążonych postępującą przebudową tkanki płucnej [27], u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek (DKD) w badaniach fazy 1 i fazy 2 potwierdzono zmniejszającą się liczbę komórek starzejących się w tkance tłuszczowej oraz obniżenie poziomu krążących we krwi czynników SASP i redukcję ogólnoustrojowego stanu zapalnego [26]. Redukcja fenotypu SASP ma w tym kontekście duże znaczenie, ponieważ zawarte w nim prozapalne interleukiny (np. IL-6 i IL-8) wykazują silne działanie parakrynne, uszkadzając strukturę okolicznych tkanek i napędzając patologie narządowe [17,26]. Dodatkowo badania na modelach zwierzęcych wskazują, że terapia D+Q łagodzi zmiany o podłożu włóknieniowym i wykazuje skuteczność w redukcji markerów starzenia w przypadku patologii płuc [3]. Fizetyna, polifenol roślinny o bliskim podobieństwie strukturalnym do kwercetyny, działa m.in. poprzez blokowanie szlaku PI3K/AKT/mTOR, selektywnie indukuje apoptozę w określonych subpopulacjach komórek starzejących się, w komórkach śródbłonka naczyniowego, limfocytach T, komórkach zrębu tkanki tłuszczowej. Zastosowanie fizetyny u starych

myszy przywraca homeostazę tkanek, redukuje patologie związane z wiekiem oraz wydłuża okres życia w zdrowiu (ang. *healthspan*), a także średnią i maksymalną długość życia [29]. Ze względu na tę zdolność do selektywnej eliminacji patologicznych komórek starzejących się i redukcji ogólnoustrojowego stanu zapalnego, fizetyna stanowi obecnie przedmiot wczesnych badań klinicznych [5,7]. Mimo potencjału terapeutycznego, zastosowanie senolityków wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych. Przewaga kombinacji dasatynibu i kwercetyny (D+Q) wynika z jej wielokierunkowego działania na sieci SCAP. Wysoce wybiórcze leki uderzające w zaledwie pojedynczy węzeł antyapoptotyczny, takie jak navitoclax (inhibitor białek z rodziny BCL-2), mogą wykazywać niezamierzone działanie „panolityczne" [8]. Uszkadzają one populacje zdrowych komórek (np. płytki krwi), które do przetrwania wymagają szlaku BCL-2. W efekcie zastosowanie navitoclaxu wiąże się z ryzykiem toksyczności hematologicznej, w tym trombocytopenii i neutropenii [8,26]. Chociaż kombinacja D+Q pozwala na oszczędzenie komórek prawidłowych, to również wykazuje działania niepożądane. W badaniach klinicznych zgłaszano m.in. dolegliwości oddechowe, żołądkowo-jelitowe oraz zatrzymywanie płynów [25,27]. Ponadto nagła, masowa eliminacja komórek starzejących się niesie ryzyko upośledzenia procesów fizjologicznych, w których komórki te pełnią korzystną rolę (np. zaburzenia gojenia się ran) [25,30]. Należy wyraźnie zaznaczyć, że pomimo obiecujących wyników z modeli przedklinicznych, dotychczasowe próby u ludzi mają charakter wczesnofazowy i pilotażowy. Pełna translacja tych odkryć do praktyki klinicznej napotyka na poważne ograniczenia, takie jak heterogenność komórek starzejących się, brak w pełni swoistych biomarkerów pozwalających na ich precyzyjną ocenę in vivo, a także niewyjaśnione dotąd długoterminowe bezpieczeństwo eliminacji tych komórek z organizmu [10,25].

7. Modulacja środowiska tkankowego za pomocą senomorfików

7.1. Mechanizmy działania leków senomorficznych i hamowanie szlaków sekrecyjnych

Alternatywną strategią terapeutyczną do senolityków jest zastosowanie leków senomorficznych, do których należą w dużej mierze substancje o ugruntowanej pozycji klinicznej (np. leki przeciwcukrzycowe czy immunosupresyjne) [7,8]. Mechanizm ich działania nie polega na eliminacji starzejących się komórek, ale na wewnątrzkomórkowej modulacji szlaków sygnałowych generujących fenotyp SASP [4]. Jak wspomniano wcześniej SASP wykształcił się na drodze ewolucji m.in.

jako mechanizm supresji nowotworów, jednak przewlekła aktywność tego fenotypu w tkankach poprzez indukcję stanu zapalnego, degenerację tkanek i stymulację progresji nowotworów wywiera efekt patologiczny [2,17]. Zidentyfikowano trzy główne filary regulacyjne, stanowiące molekularne punkty uchwytu dla senomorfików. Pierwszy z nich, czyli Szlak NF-κB, farmakologiczna aktywacja szlaku kinazy AMPK przez metforminę, umożliwia pośrednio (m.in. Poprzez aktywację mediatorów SIRT1, p53, FoxO) hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF-κB, co redukuje wydzielanie interleukin prozapalnych do mikrośrodowiska tkankowego [31]. Drugi punkt uchwytu, szlak mTOR, inhibicja kinazy mTOR przez rapamycynę powoduje blokowanie translacji kinazy MAPKAPK2 (MK2), zmniejszenie jej poziomu zapobiega fosforylacji, a wtórnie inaktywacji białka wiążącego RNA o nazwie ZFP36L1, co prowadzi do degradacji transkryptów wielu składników SASP [32]. Trzeci filar szlak JAK-STAT, inhibitory JAK hamują sygnalizację cytokinową i wyciszają tworzenie SASP w starzejących się komórkach. W modelach zwierzęcych wykazano, że blokowanie tego szlaku zmniejsza zapalenie tkankowe i ogólnoustrojowe, co przekłada się na lepszą wydolność i aktywność fizyczną starych zwierząt [33]. Niezwykle istotny jest fakt, że dane z modeli przedklinicznych znajdują odzwierciedlenie w obserwacjach klinicznych. U pacjentów ze schorzeniem o podłożu zwłóknieniowym, mielofibrozą (włóknieniem szpiku) leczonych ruksolitynibem (inhibitor JAK1/2) zaobserwowano zwiększenie aktywności fizycznej pacjentów, co sugeruje, że senomorficzne inihibitory JAK posiadają zdolność do łagodzenia ogólnoustrojowych objawów przypominających zespół kruchości, napędzanych przez stan zapalny i włóknienie narządowe [8,33].

7.2. Precyzyjne wyciszanie toksyczności SASP jako terapia antyfibrotyczna

Zrozumienie opisanych wewnątrzkomórkowych mechanizmów molekularnych stanowi podstawę do ich szerszego wdrożenia translacyjnego. Innowacyjnym kierunkiem w leczeniu chorób włóknieniowych jest ukierunkowane zastosowanie wspomnianych interwencji farmakologicznych, które można rozpatrywać jako leki przeciwstarzeniowe (ang. *anti-aging drugs*) lub interwencje geroprotekcyjne [7,19]. Stosowanie ich jako leków senomorficznych ma na celu wyciszenie parakrynnego efektu SASP, za pośrednictwem, którego wtórne starzenie rozprzestrzenia się w tkankach. Interwencja ma prowadzić do obniżenia stężenia czynników prozapalnych w mikrośrodowisku tkankowym, co zapobiegnie zaburzeniu homeostazy tkankowej [11,19]. Szczególne znaczenie zyskała metformina, dzięki jej zdolności do hamowania wytwarzania SASP, poprzez hamowanie szlaku NF-κB stała się podstawą do

zaprojektowania pionierskiego badania klinicznego TAME (Targeting Aging with Metformin*).* Badanie ma na celu kliniczną ocenę dowodów, na to, że farmakologiczne modulowanie mechanizmów starzenia może opóźniać jednoczesną progresję wielu chorób zależnych od wieku, traktowanych jako złożony punkt końcowy [7,34]. Badania przedkliniczne udowodniły skuteczność metforminy w zapobieganiu patologiom włóknieniowym u starych zwierząt, co wykazano na modelu zwłóknienia tkanki jajnika [35]. Podobne zastosowanie znajduje rapamycyna i jej analogi, będące selektywnymi inhibtorami kinazy mTOR, obecnie stanowiące jedną z głównych strategii farmakologicznego wyciszania hipersekrecji komórek [7,11]. W modelach przedklinicznych wykazano, że rapamycyna osłabia fenotyp SASP, zmniejszając w ten sposób stan zapalny i wydłużając okres życia w zdrowiu [11,19].

7.3. Interwencja synergistyczna: racjonalne łączenie senolityków i senomorfików

Uzasadnionym modelem terapeutycznym nowoczesnych strategii leczenia jest łączne zastosowanie kilku leków lub interwencji senoterapeutycznych. To podejście opiera się na wykorzystaniu różniących się mechanizmów działania obu klas leków, co może zapewnić addytywne lub synergistyczne efekty terapeutyczne [4]. Ze względu na odmienne cele molekularne, dawkowanie obu klas leków będzie się różnić. Senolityki których zadaniem jest zniszczenie komórek starzejących się, ze względu na swój mechanizm działania wymagają jedynie przerywanego podawania. Senomorfiki, wyciszające wydzielanie czynników SASP wymagają ciągłej administracji leku [7]. Właściwe połączenie tych dwóch strategii wskazywane jest jako kierunek mogący znacząco poprawić skuteczność terapii i zredukować skutki uboczne [4].

8. Aplikacje translacyjne i dawkowanie interwałowe

8.1. Koncepcja stosowania strategii hit-and-run w świetle badań klinicznych i profilu bezpieczeństwa

Translacja odkryć z zakresu senoterapii do praktyki klinicznej wymusiła opracowanie unikalnego paradygmatu farmakologicznego, odbiegającego od standardowych schematów leczenia przewlekłego [26,27]but has yet to be targeted therapeutically in humans. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF z uwagi na fakt, że docelowa populacja komórek starzejących się nie ulega podziałom a ich ponowna akumulacja w tkankach jest procesem powolnym, kilkutygodniowym bądź kilkumiesięcznym.

Unikalna kinetyka odnowy komórkowej pozwoliła na wdrożenie w badaniach klinicznych strategii hit-and-run, czyli przerywanej, pulsacyjnej podaży leków, po której następuje okno terapeutyczne, bez administracji leku [5,26]. Skuteczność tego modelu wykazano w pilotażowych badaniach klinicznych, u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) zastosowano schemat dawkowania obejmujący doustną podaż kombinacji dasatynibu (100 mg/dobę) i kwercetyny (1250 mg/dobę) przez 3 dni w tygodniu, w cyklach przez 3 tygodnie [27]. Z kolei u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek (DKD) zastosowano pojedynczy 3-dniowy cykl leków (100 mg dasatynibu i 1000 mg kwercetyny na dobę) [26]. Ta krótkotrwała ekspozycja, w obu badaniach okazała się wystarczająca do przejściowego zablokowania sieci antyapoptotycznych (SCAP) co doprowadziło do redukcji ilości komórek starzejących się [26] oraz poprawy parametrów wydolności fizycznej [27].

8.2. Balans pomiędzy przerwaniem kaskady włóknienia a zachowaniem homeostazy tkanek

Oprócz optymalizacji farmakokinetyki leków, istotnym aspektem przemawiającym za stosowaniem dawkowania interwałowego jest konieczność zachowania fizjologicznej funkcji procesu starzenia komórkowego. Całkowite i trwałe pozbawienie komórek zdolności do wchodzenia w senescencje jest niepożądana, ponieważ ten mechanizm jest niezbędny w embriogenezie i prawidłowym gojeniu się ran [18,36]. W warunkach ostrego uszkodzenia tkanek dochodzi do przejściowego pojawienia się starzejących komórek, które w tej sytuacji pełnią funkcje naprawcze, uwalniając specyficzny czynnik z profilu SASP, jakim jest płytkopochodny czynnik wzrostu AA (ang. *platelet-derived growth factor AA),* który stymuluje różnicowanie okolicznych komórek w miofibroblasty, co przyspiesza tworzenie tkanki ziarninowej i zamykanie rany [18]. Z tego powodu wykorzystanie senomorfików, które powodują ciągłą supresję SASP nie jest optymalne [7] i w tym kontekście przerywane podawanie senolityków stanowi racjonalne podejście terapeutyczne. Krótkotrwałe podawanie senolityków umożliwi usunięcie nadmiernie gromadzących się starzejących komórek, jednocześnie nie ingerując w mechanizmy tworzenia nowych komórek senescentnych [8]. Wielotygodniowe okna terapeutyczne pozwalają więc zachować kompetencje tkanki do uruchamiania ostrej i fizjologicznej odpowiedzi na nagłe uszkodzenia. Taki model terapeutyczny gwarantuje balans między leczeniem patologii włóknieniowych, a utrzymaniem prawidłowej odpowiedzi naprawczej narządu [5,7].

9. Diagnostyka molekularna i perspektywy terapeutyczne

9.1. Znaczenie precyzyjnego monitorowania biomarkerów starzenia (Senodiagnostyka)

Skuteczne wdrażanie interwencji senoterapeutycznych do praktyki klinicznej uwarunkowane jest rozwojem precyzyjnej diagnostyki molekularnej [37]. Fenotyp starzenia komórkowego charakteryzuje się heterogennością, a profil wydzielniczy SASP i zależność komórek od konkretnych szlaków antyapoptycznych (SCAP) różnią się od typu komórki i bodźca indukującego [15]. Aby zaradzić problemowi braku jednego specyficznego markera i dużej różnorodności komórek starzejących się współczesna medycyna rozwija ramy tzw. Senotypowania (ang. *Senotyping*), które pozwala na klasyfikację tych komórek na podstawie m.in. bodźców inicjujących, sygnatur transkryptomicznych, profili wydzielniczych. Senotypowanie ma umożliwić personalizację leczenia poprzez stratyfikację pacjentów w oparciu o indywidualne obciążenie komórkami starzejącymi się [10]. Żaden pojedynczy wskaźnik, w tym powszechnie stosowana aktywność β-galaktozydazy związanej ze starzeniem (SA-β-gal) nie posiada wystarczającej swoistości i uniwersalności klinicznej [9,15]. Do rzetelnej oceny konieczne jest zastosowanie algorytmów i podejścia wieloparametrowego [15,37]. Obiecującym nurtem badań diagnostycznych są nieinwazyjne biomarkery oparte na płynach ustrojowych (m.in. Osocze, plwocina, surowica), obejmują one ilościową ocenę białek SASP i detekcję krążącego mitochondrialnego DNA (mtDNA) uwalnianego przez komórki starzejące się. Monitorowanie tych parametrów poza kwalifikacją pacjentów do leczenia ukierunkowanego może być również wykorzystane do monitorowania i weryfikacji skuteczności terapii [10].

9.2. Perspektywy i kierunki dalszych badań nad schorzeniami uznawanymi za nieodwracalne

Obiecującym kierunkiem jest immunoterapia celowana, oparta na adaptacyjnym transferze komórek T wyposażonych w chimerowe receptory antygenowe (CAR-T) [28]. Limfocyty CAR-T zaprojektowane by rozpoznawać białka powierzchniowe ulegające nadekspresji w komórkach starzejących się (wchodzące w skład tzw. senescent surfaceome, jak np. receptor uPAR) potrafią precyzyjnie eliminować senescentne fibroblasty [4,28]. Badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych dowodzą, że dochodzi do istotnej redukcji zmian włóknieniowych po pojedynczej

dawce (m.in. w tkance wątrobowej) [10,28]. Połączenie senolityków, senomorfików i zaawansowanych terapii komórkowych (CAR-T) otwiera nowe, obiecujące perspektywy terapeutycznego przeciwdziałania progresji schorzeń degeneracyjnych i włóknieniowych, które dotychczas uznawano za nieodwracalne, choć bezpieczna implementacja tych technologii u ludzi wymaga jeszcze wielu lat rygorystycznych badań klinicznych [4,7].

10. Podsumowanie

Celem niniejszego rozdziału było przedstawienie senoterapii jako innowacyjnej i obiecującej metody leczenia postępującego włóknienia narządowego. Omówiono molekularne mechanizmy starzenia komórkowego i rozwój strategii farmakologicznych, od wczesnych koncepcji przedklinicznych po nowoczesne procedury medyczne weryfikowane w pierwszych badaniach klinicznych. W pracy podkreślono zmianę paradygmatu medycznego, wskazując na konieczność odejścia od postrzegania włóknienia jako procesu nieodwracalnego na rzecz zjawiska poddającego się modulacji. Zwrócono szczególną uwagę na rolę precyzyjnej diagnostyki (senotypowania) oraz optymalizacji schematów podaży leków (m.in. Dawkowania interwałowego typu hit-and-run), co warunkuje bezpieczeństwo i maksymalizację korzyści klinicznych. Tematyka opracowania obejmuje aspekty patofizjologiczne, ale również farmakologiczne, diagnostyczne i kliniczne związane z zastosowaniem senolityków oraz senomorfików, co pozwala na kompleksowe zrozumienie tej metody i jej potencjału we współczesnej medycynie regeneracyjnej. Wnioski płynące z analizy uzasadniają konieczność dalszego rozwoju technologii ukierunkowanych na proces starzenia oraz ich implementacji do praktyki klinicznej, stanowiących alternatywę dla konwencjonalnego leczenia objawowego. Jednocześnie należy stale podkreślać, że większość opisywanych interwencji znajduje się obecnie w fazie eksperymentalnej lub we wczesnych, pilotażowych stadiach badań klinicznych. Ich ostateczne wdrożenie do rutynowej praktyki uwarunkowane jest wyjaśnieniem kwestii heterogenności komórek, identyfikacją swoistych biomarkerów oraz długoterminowym monitorowaniem bezpieczeństwa pacjentów.

Referencje

[1] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. Nature. 2020;587(7835):555-566. doi:10.1038/s41586-020-2938-9

[2] Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. Annu Rev Physiol. 2013;75:685-705. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183653

[3] Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease | Nature Communications. Accessed April 7, 2026. https://www.nature.com/articles/ncomms14532

[4] Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Zhu Y. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. J Clin Invest. 2022;132(15):e158450. doi:10.1172/JCI158450

[5] Kirkland JL, Tchkonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. J Intern Med. 2020;288(5):518-536. doi:10.1111/joim.13141

[6] Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions. Cell. 2014;159(4):709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039

[7] Chaib S, Tchkonia T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat Med. 2022;28(8):1556-1568. doi:10.1038/s41591-022-01923-y

[8] Robbins PD, Jurk D, Khosla S, et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2021;61:779-803. doi:10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018

[9] Valentijn FA, Falke LL, Nguyen TQ, Goldschmeding R. Cellular senescence in the aging and diseased kidney. J Cell Commun Signal. 2018;12(1):69-82. doi:10.1007/s12079-017-0434-2

[10] Ozdemir SA, Faizan MI, Kaur G, Shaikh SB, Islam KU, Rahman I. Heterogeneity of Cellular Senescence, Senotyping, and Targeting by Senolytics and Senomorphics in Lung Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(19). doi:10.3390/ijms26199687

[11] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. Genes Dev. 2020;34(23-24):1565-1576. doi:10.1101/gad.343129.120

[12] Nelson G, Wordsworth J, Wang C, et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. Aging Cell. 2012;11(2):345-349. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x

[13] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2016;12(6):325-338. doi:10.1038/nrneph.2016.48

[14] Dookun E, Walaszczyk A, Redgrave R, et al. Clearance of senescent cells during cardiac ischemia–reperfusion injury improves recovery. Aging Cell. 2020;19(10):e13249. doi:10.1111/acel.13249

[15] Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. Cell. 2019;179(4):813-827. doi:10.1016/j.cell.2019.10.005

[16] Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor | PLOS Biology. Accessed April 7, 2026. https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0060301

[17] Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144

[18] Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. Dev Cell. 2014;31(6):722-733. doi:10.1016/j.devcel.2014.11.012

[19] R DM, V K, D B, F d'Adda di F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. Nature reviews Molecular cell biology. 2021;22(2). doi:10.1038/s41580-020-00314-w

[20] Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. J Pathol. 2013;229(2):298-309. doi:10.1002/path.4104

[21] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(12):786-801. doi:10.1038/nrm3904

[22] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. Am J Pathol. 2007;170(6):1807-1816. doi:10.2353/ajpath.2007.070112

[23] Turano PS, Herbig U. Cellular senescence, p21, and the path to fibrosis. EMBO J. 2024;43(22):5332-5334. doi:10.1038/s44318-024-00245-8

[24] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013;15(8):978-990. doi:10.1038/ncb2784

[25] Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. Aging Cell. 2015;14(4):644-658. doi:10.1111/acel.12344

[26] Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019;47:446-456. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069

[27] Justice JN, Nambiar AM, Tchkonia T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. EBioMedicine. 2019;40:554-563. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.052

[28] Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. Nature. 2020;583(7814):127-132. doi:10.1038/s41586-020-2403-9

[29] Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan - PubMed. Accessed April 7, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30279143/

[30] He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. Cell. 2017;169(6):1000-1011. doi:10.1016/j.cell.2017.05.015

[31] Salminen A, Hyttinen JMT, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. J Mol Med (Berl). 2011;89(7):667-676. doi:10.1007/s00109-011-0748-0

[32] Herranz N, Gallage S, Mellone M, et al. mTOR regulates MAPKAPK2 translation to control the senescence-associated secretory phenotype. Nat Cell Biol. 2015;17(9):1205-1217. doi:10.1038/ncb3225

[33] Xu M, Tchkonia T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(46):E6301-6310. doi:10.1073/pnas.1515386112

[34] Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. Cell Metab. 2016;23(6):1060-1065. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.011

[35] Landry DA, Yakubovich E, Cook DP, Fasih S, Upham J, Vanderhyden BC. Metformin prevents age-associated ovarian fibrosis by modulating the immune landscape in female mice. Sci Adv. 8(35):eabq1475. doi:10.1126/sciadv.abq1475

[36] Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, et al. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. Cell. 2013;155(5):1104-1118. doi:10.1016/j.cell.2013.10.019

[37] Kohli J, Wang B, Brandenburg SM, et al. Algorithmic assessment of cellular senescence in experimental and clinical specimens. Nat Protoc. 2021;16(5):2471-2498. doi:10.1038/s41596-021-00505-5

NANOCZĄSTKI JAKO PRECYZYJNE SYSTEMY DOSTARCZANIA LEKÓW W LECZENIU NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT

Dawid Kolanko, Marek Doniec, Dominika Lis

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

Abstrakt: Nieswoiste zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD), do których należą choroba Leśniowskiego-Crohna (ang, *Crohn's disease*, CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *Ulcerative colitis*, UC), stanowią przewlekły i nawrotowy problem współczesnej medycyny. Są to schorzenia o złożonej patogenezie, w której istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, zaburzenia mikrobioty, dysfunkcja bariery jelitowej czy nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna. Mimo postępu farmakoterapii, konwencjonalne leczenie IBD nadal wiąże się z licznymi ograniczeniami. Do głównych problemów należy niska selektywność leków, ich przedwczesne wchłanianie, a także ryzyko działań ogólnoustrojowych. W związku z tym coraz większą uwagę zwraca się na nanocząstki (ang. *nanoparticle*, NPs), jako precyzyjne systemy dostarczania leków. Ich zastosowanie może poprawić stabilność substancji czynnej, zwiększyć jej stężenie w miejscu zapalenia oraz zmniejszyć ekspozycję ogólnoustrojową. W efekcie, nośniki redukują stan zapalny i osłabiają aktywność choroby. Pod kątem leczenia IBD są badane różne grupy nanonośników, w tym układy polimerowe, lipidowe, biologiczne i biomimetyczne, z czego układy hybrydowe stanowią ich najbardziej zaawansowaną formę. Za ich skuteczność odpowiada kilka mechanizmów, w tym bierne gromadzenie się w obrębie ogniska zapalnego, zdolność do reagowania na zmiany pH, obecność enzymów, mikrobiotę i stres oksydacyjny, a także możliwość aktywnego ukierunkowania na wybrane receptory i komórki. Korzystne efekty obserwowano w przypadku dostarczania klasycznych leków przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, kwasów nukleinowych, substancji naturalnych czy probiotyków. Jednocześnie, stosowanie nanosystemów nadal wiąże się z istotnymi ograniczeniami, które utrudniają ich wdrożenie do praktyki klinicznej. Nanotechnologia wykazuje jednak duży potencjał w leczeniu IBD. Aby mogła znaleźć szersze zastosowanie kliniczne, konieczne jest dalsze prowadzenie badań nad ich bezpieczeństwem, efektywną produkcją oraz skutecznością terapeutyczną.

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, celowane dostarczanie leków, nanocząstki, nieswoiste zapalenia jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Abstract: Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), constitute a chronic and relapsing challenge in contemporary medicine. These disorders are characterized by a complex pathogenesis involving genetic predisposition, alterations in the gut microbiota, intestinal barrier dysfunction, and dysregulated immune responses. Despite advances in pharmacotherapy, conventional treatment of IBD remains associated with significant limitations. Major challenges include low drug selectivity, premature absorption, and the risk of systemic side effects. Consequently, increasing attention has been directed toward nanoparticles (NPs) as precise drug delivery systems. Their application may enhance the stability of active compounds, increase their concentration at sites of inflammation, and reduce systemic exposure. As a result, nanocarriers can attenuate inflammatory responses and reduce disease activity. Various types of nanocarriers are currently being investigated for the treatment of IBD, including polymeric, lipid-based, biological, and biomimetic systems, with hybrid systems representing the most advanced form. Their therapeutic efficacy is attributed to multiple mechanisms, including passive accumulation at inflamed sites, responsiveness to pH changes, enzymatic activity, gut microbiota, and oxidative stress, as well as the potential for active targeting of specific receptors and cells. Beneficial effects have been demonstrated in the delivery of conventional anti-inflammatory agents, immunosuppressants, nucleic acids, natural compounds, and probiotics. At the same time, the use of nanosystems remains associated with significant challenges that limit their clinical implementation. Nevertheless, nanotechnology demonstrates considerable potential in the treatment of IBD. To enable broader clinical application, further research is required to ensure safety, scalability of production, and therapeutic efficacy.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, nanoparticles, targeted drug delivery, ulcerative colitis

1. Wstęp

Nieswoiste zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD) stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób atakujących przewód pokarmowy. Główne jednostki chorobowe obejmują Chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang, *Crohn's disease*, CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *Ulcerative colitis*, UC). Ich przebieg cechuje się przewlekłym, nawrotowym i zapalnym charakterem, a zmiany chorobowe mogą obejmować różne odcinki przewodu pokarmowego. Pomimo, że etiologia nie jest w pełni poznana, dane sugerują o wieloczynnikowej patogenezie, obejmującej czynniki genetyczne, środowiskowe jak i wpływ układu immunologicznego [1,2]. Częstość ich występowania systematycznie wzrasta, co czyni je istotnym problemem współczesnej medycyny. W związku z długotrwałym i nawrotowym przebiegiem, objawy prowadzą do pogorszenia jakości życia, co wiąże się z koniecznością długotrwałego leczenia [3]. Leczenie obejmujące głównie leki przeciwzapalne i immunosupresyjne, stanowi istotne działanie indukujące remisję i zapobiegające

nawrotom choroby. Mimo istotnego postępu farmakoterapii, w praktyce klinicznej w dalszym ciągu obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie, narastającą lekooporność a także ogólnoustrojowe działania niepożądane wynikające z ograniczonej selektywności substancji [4,5].

W odpowiedzi na te trudności, coraz większą uwagę zwraca się na nanocząstki (ang. *nanoparticle*, NPs), jako nowoczesne systemy dostarczania leków, które umożliwiają ukierunkowane działanie zmienionych chorobowo miejsc, co wiąże się ze zwiększoną skutecznością leczenia [6].

Z uwagi na rosnące zainteresowanie systemami nanotechnologicznymi, w niniejszym opracowaniu przedstawiono szczegółowy opis nanocząstek stosowanych w terapii IBD, ze szczególnym uwzględnieniem ich klasyfikacji, mechanizmów działania oraz potencjału terapeutycznego.

2. IBD jako cel dla precyzyjnych systemów dostarczania leków

Nieswoiste zapalenia jelit (IBD) należą do grupy chorób o charakterze globalnym, o rosnącym współczynniku zapadalności w ostatnich latach, w szczególności w krajach rozwijających się. Według danych, schorzenie dotyka około 1 miliona osób w USA, a także 2,5 miliona w Europie [7,8]Crohn's disease (CD. IBD wywierają istotny wpływ zarówno na stan zdrowia pacjentów, jak i na obciążenia ekonomiczne ponoszone przez jednostki, rodziny oraz systemy ochrony zdrowia [9]. Nieswoiste zapalenia jelit obejmują przede wszystkim dwie jednostki chorobowe, różniące się lokalizacją i charakterem zmian zapalnych. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) cechuje się ciągłym, powierzchownym zapaleniem błony śluzowej, zlokalizowanym przede wszystkim w obrębie odbytnicy lub całej okrężnicy. W przebiegu Choroby Crohna (CD) występuje natomiast pełnościenne i ogniskowe zapalenie, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej po odbyt [7,8]. Przebieg IBD ma charakter nawrotowy, z okresami zaostrzeń i remisji, choć u części pacjentów objawy mogą utrzymywać się przewlekle [12]. Do najczęstszych objawów IBD należą bóle brzucha, biegunka i obecność krwi w stolcu. Poza tym większa część chorych doświadcza symptomów ogólnoustrojowych, takich jak zmęczenie czy utrata masy ciała. W zaawansowanych stadiach IBD obserwuje się zwiększone ryzyko ciężkich powikłań, w tym niedrożność jelit, perforacje, przetoki oraz zwiększona częstość raka jelita grubego [3,8].

Choć etiologia nie jest w pełni poznana, rozwój badań nad IBD wskazuje na interakcję uwarunkowań genetycznych, mikrobiomu, działania środowiska, a także reakcji układu immunologicznego [13]. W przebiegu IBD charakterystyczne jest

wystąpienie stanu zapalnego. Wynika on z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, czego konsekwencją jest wzmożona synteza mediatorów zapalnych, obejmujących m.in. czynnik martwicy nowotworów (TNF-α) oraz cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, IL-12, IL-13 i IL-23, które rekrutują i aktywują komórki immunologiczne, takie jak makrofagi i neutrofile, przyczyniając się do uszkodzenia śluzówki jelit [11,14]most known as ulcerative colitis (UC. Predyspozycja genetyczna stanowi istotną rolę w rozwoju choroby. Zgromadzone dane wskazują, że 2–14% pacjentów z CD oraz 7–11% chorych na UC ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku tej choroby. Aktualne badania potwierdzają, że ponad 200 loci genetycznych jest związanych z podatnością na IBD. Warto zatem pamiętać, że obecność IBD w rodzinie pozostaje najistotniejszym spośród znanych czynników ryzyka rozwoju tych schorzeń [15]. Zmiany w obrębie mikrobioty jelitowej należą zarówno do przyczyny, jak i skutku stanu zapalnego obserwowanego w IBD. Zaobserwowano spadek bakterii ochronnych, takich jak grupy *Clostridium*, *Bacteroides, Bifidobacterium i Faecalibacterium prausnitzii*, przy jednoczesnym wzroście bakterii potencjalnie patogennych, do których zalicza *się Enterobacteriaceae, Fusobacterium i Ruminococcus.* [15]. Istotnym elementem jest również redukcja mikroorganizmów syntetyzujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*ang. short-chain fatty acids, SCFA*), które wykazują właściwości przeciwzapalne [16]. Zaburzenia mikrobiomu jelitowego mogą prowadzić do nasilenia stanu zapalnego, zaburzenia bariery jelitowej oraz dysregulacji układu odpornościowego [17]. W przebiegu choroby ma miejsce zaburzenie integralności bariery jelitowej. Zmniejszenie liczby komórek kubkowych ogranicza wydzielanie śluzu, osłabiając barierę ochronną warstwy śluzowej. Częstym zjawiskiem jest także dysfunkcja w obrębie połączeń ścisłych między komórkami nabłonka, co zwiększa przepuszczalność jelit. Całość tych zmian skutkuje przenikaniem antygenów oraz drobnoustrojów do głębszych warstw ściany jelita, co prowadzi do napływu komórek odpornościowych - takich jak makrofagi - do błony śluzowej. Komórki te uwalniają mediatory stanu zapalnego, co w dalszym ciągu nasila zaburzenie bariery nabłonkowej jelit [18]. Ponadto, z upośledzeniem integralności jelitowej związane jest nasilenie stresu oksydacyjnego, który w IBD jest powiązany ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), głównie przez komórki układu odpornościowego. Wysokie stężenia tych cząsteczek uszkadzają integralność ściany jelita, prowadząc do apoptozy komórek nabłonkowych, nasilenia przewlekłego procesu zapalnego oraz tworzenia owrzodzeń [5,12,19].

Złożoność mechanizmów leżących u podłoża IBD stanowi podstawę dla stosowania zróżnicowanych strategii terapeutycznych. Wybór leczenia uzależniony jest od rodzaju choroby, lokalizacji zmian oraz ciężkości objawów. W terapii stosuje

się różne grupy leków, w tym aminosalicylany (5-ASA), glikokortykosteroidy czy leki immunosupresyjne. W ostatnich latach istotne znaczenie zyskały także terapie biologiczne, ukierunkowane na konkretne mediatory zapalne. Coraz większą rolę w leczeniu tych schorzeń odgrywają również małe cząsteczki, między innymi inhibitory szlaku JAK. Dodatkowo, zastosowanie antybiotyków pozwala leczyć zakażenia bakteryjne, redukując aktywność choroby. Możliwości leczenia zapewniają także innowacyjne terapie, takie jak leki anty-IL-23 i inhibitory TL1A. Poza tym, probiotyki czy przeszczep mikrobioty kałowej (FMT) pomagają w przywróceniu prawidłowej równowagi mikrobiologicznej jelit [8,20,21,22]. Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie wskazań i mechanizmów działania poszczególnych klas leków najczęściej stosowanych w farmakoterapii nieswoistych zapaleniach jelit [opracowanie własne].

Klasa leku	Substancje czynne	Mechanizm działania	Wskazania
Aminosalicylany (5-ASA)	Mesalazyna Sulfalazyna Olsalazyna Balsalazyd	- działanie antyoksydacyjne poprzez neutralizację reaktywnych form tlenu (ROS) - hamowanie aktywacji czynnika jądrowego κB (NF-κB) - ograniczenie syntezy leukotrienów - zmniejszenie rekrutacji leukocytów do miejsca zapalenia	- łagodna do umiarkowanej aktywność UC - indukcja i utrzymanie remisji w UC - ograniczone zastosowanie w łagodnej CD (głównie lokalizacja okrężnicza)
Glikokortykosteroidy	Prednizolon Budezonid Deksametazon	- hamowanie aktywacji limfocytów T i wytwarzania cytokin prozapalnych - wiązanie z receptorami glikokortykosteroidowymi i modulacja odpowiedzi immunologicznej - ograniczenie migracji, aktywacji i proliferacji komórek zapalnych - częściowe pobudzanie mechanizmów wygaszania stanu zapalnego	- łagodna do umiarkowanej aktywność wybranych postaci UC i CD (budezonid) - umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby wymagająca leczenia ogólnoustrojowego - indukcja remisji w UC i CD - leczenie ostrych zaostrzeń choroby - niewystarczająca odpowiedź na leczenie 5-ASA (szczególnie w UC)

Lekki immunosupresyjne	Azatiopryna Takrolimus Metotreksat	- hamowanie proliferacji i aktywności limfocytów T oraz innych komórek układu odpornościowego - ograniczenie syntezy mediatorów stanu zapalnego - działanie oszczędzające steroidy poprzez zmniejszenie aktywności zapalnej choroby	- utrzymanie remisji w wybranych postaciach IBD - choroba steroidozależna lub steroidooporna - brak tolerancji lub niewystarczająca skuteczność kortykosteroidów - leczenie skojarzone z lekami biologicznymi w wybranych przypadkach
Leki biologiczne	Infliksymab Ustekinumab Adalimumab Wedolizumab Mirikizumab	- selektywne hamowanie kluczowych szlaków zapalnych poprzez neutralizację TNF-α oraz interleukin IL-12 i IL-23 - blokowanie migracji leukocytów do ściany jelita poprzez hamowanie integryny α4β7 - zmniejszenie nasilenia przewlekłego stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek	- umiarkowana do ciężkiej aktywność IBD - indukcja i utrzymanie remisji - nieskuteczność leczenia konwencjonalnego - nietolerancja lub utrata odpowiedzi na inne terapie
Małe cząsteczki	Tofacitinib	- hamowanie szlaku JAK-STAT zaangażowanego w przekazywanie sygnału przez cytokiny prozapalne - ograniczenie aktywności kinaz JAK oraz wtórne osłabienie sygnalizacji cytokinowej - zmniejszenie wytwarzania mediatorów stanu zapalnego	- umiarkowana do ciężkiej aktywność UC - indukcja i utrzymanie remisji w CD i UC - nieskuteczność konwencjonalnego leczenia - niewystarczająca odpowiedź na terapię biologiczną lub jej nietolerancja

Pomimo szerokiego wachlarza dostępnych terapii, odpowiedź na leczenie nadal nie jest satysfakcjonująca u wszystkich pacjentów. Konwencjonalna terapia IBD nadal wiąże się z licznymi ograniczeniami. Jednym z istotnych problemów jest niska selektywność dostarczania leków do miejsc zmienionych chorobowo [20]. Część substancji czynnych ulega degradacji lub przedwczesnemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym jeszcze przed dotarciem do zmienionych chorobowo odcinków jelita. Skutkiem tego jest niskie stężenie substancji w docelowym miejscu zapalenia, a jednocześnie wzrasta ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych [11,28]. Biegunka, która często towarzyszy tym schorzeniom jest prawdopodobnie główną przyczyną skróconego pasażu żołądkowo-jelitowego, czego efektem jest skrócenie kontaktu leku z powierzchnią błony śluzowej. Dodatkowym utrudnieniem są również bariery i czynniki środowiskowe przewodu pokarmowego [29]. W praktyce klinicznej tradycyjne leczenie wiąże się zatem z brakiem odpowiedzi u części chorych, ograniczoną skutecznością oraz licznymi skutkami ubocznymi terapii [4].

Opisane problemy stanowią podstawę do poszukiwania nowych rozwiązań i rozwoju innowacyjnych systemów dostarczania leków, wśród których szczególne miejsce zajmują nanocząstki.

3. Rodzaje i klasyfikacja nanocząstek stosowanych w terapii IBD

Nanocząstki (NPs) to struktury o bardzo małych rozmiarach, najczęściej mieszczących się w zakresie 1–100 nm, choć w praktyce biomedycznej uwzględnia się również większe układy, sięgające nawet kilkuset nanometrów. Dzięki tak niewielkim rozmiarom oraz dużej powierzchni, NPs mogą skutecznie przenikać bariery biologiczne, poprawiać stabilność substancji czynnej oraz sprzyjać zwiększaniu jej stężenia w miejscu objętym procesem chorobowym [10,15,30].

Nanocząsteczki stosowane w IBD można podzielić przede wszystkim według materiału z którego zostały stworzone. Różnią się one przede wszystkim właściwościami fizykochemicznymi, w tym stabilnością, biozgodnością i biodegradowalnością w przewodzie pokarmowym [5,31]. W terapii IBD szczególne znaczenie mają te cechy, które wpływają na miejscowe dostarczanie leku, ochronę substancji czynnej i kontrolowane uwalnianie w obrębie jelita [28]. Poniższy opis skupi się na najczęstszych grupach, w tym NPs polimerowych, lipidowych, biologicznych i biomimetycznych oraz innych systemach nanonośników.

3.1 Polimerowe nośniki leków

Jedną z najważniejszych i najlepiej poznanych grup systemów obejmują nanocząstki polimerowe. Ich szerokie zastosowanie wynika braku immunogenności, korzystnej biozgodności oraz łatwych metod produkcji [22,32]. Do zalet należy także wysoka zdolność do kontrolowania i uwalniania leków oraz możliwość precyzyjnego projektowania ich niewielkiego rozmiaru, ładunku i kształtu, co czyni je wysoce wydajnymi i rozpowszechnionymi systemami dostarczania leków [3,16]. Oprócz tego cząstki te wykazują wysoką pojemność załadunku substancji czynnej, a także są stabilne podczas przechowywania [10]. Wszystkie te cechy sprawiają, że ich zainteresowanie stale rośnie. Wyróżnia się zarówno polimery naturalne i syntetyczne [11].

Wśród naturalnych polimerów najczęściej stosuje się chizotan, alginian oraz kwas hialuronowy, dlatego też zostaną one szczegółowo scharakteryzowane [10]. Naturalne polimery cechują się niskim kosztem produkcji, minimalną toksycznością oraz korzystną biodegradowalnością [33]. Wśród nich istotną rolę odgrywa chitozan (CS), będący polisacharydem o dodatnim ładunku, dzięki czemu wykazuje silne

właściwości mukoadhezyjne w stosunku do ujemnie naładowanych mucyn. Dzięki temu możliwe jest przedłużenie czasu kontaktu z warstwą śluzu pokrywającą nabłonek, co wydłuża czas kontaktu nośnika z miejscem podania. Dodatkowo, chizotan posiada zdolność przejściowego otwierania połączeń ścisłych między komórkami nabłonka, ułatwiając tym samym transport substancji czynnej do wnętrza komórek. Z tego względu jest często wykorzystywany do projektowania systemów nośników leków [26,34]. Istotne znaczenie ma również alginian (ALG), który jest biopolimerem, cenionym głównie za dobrą biozgodność i szerokie zastosowanie w systemach dostarczania leków [35]. Jego istotną cechą są właściwości żelujące, co chroni dostarczany lek przed zbyt szybkim uwolnieniem. Związek ten cechuje odporność na kwaśne środowisko żołądka, przez co zachowuje możliwość dotarcia do dalszych odcinków przewodu pokarmowego. W porównaniu z chizotanem wykazuje lepszą mukoadhezję, wydłużając czas kontaktu leków z miejscami uszkodzeń [10,36].

Kwas hialuronowy (HA) jest naturalnie pochodzącym polimerem adhezyjnym, szeroko obecnym w macierzy pozakomórkowej tkanek. Wykazuje właściwości przeciwzapalne oraz wspierające mikrobiotę jelit. Jego właściwością jest zdolność wiązania z receptorem CD44, który wykazuje nadekspresję na komórkach zapalnych, w tym makrofagach i komórkach nabłonkowych jelita. HA posiada zatem istotne znaczenie zarówno jako materiał będący nośnikiem leków, ale też jako ligand kierujący do miejsc objętych chorobowo jelit [8]. W literaturze opisuje się również inne naturalne polisacharydy i biopolimery, w tym pektynę, inulinę, dekstran oraz zeinę, które rozważa się jako materiały do konstruowania nośników leków kierowanych do jelita grubego [10,26].

W porównaniu z materiałami naturalnymi, polimery syntetyczne zapewniają większą kontrolę struktury, łatwiejszą modyfikację oraz lepszą przewidywalność właściwości, aczkolwiek przed wykorzystaniem muszą być zbadane pod kątem toksyczności [19, 21]. Wśród polimerów syntetycznych wyróżniamy Eudragit**,** poli(kwas mlekowy-ko-glikolowy) (PLGA), poli(kwas mlekoweg) (PLA) i poli(kwas glikolowy) (PGA). Do najważniejszych z nich należy PLGA, głównie ze względu na biodegradowalność i dobrą biozgodność [32]. Jego istotną zaletą jest możliwość kapsułkowania leków zarówno hydrofilowych i hydrofobowych [8]. Materiał ten pozwala na stosunkowo precyzyjne kształtowanie właściwości nanocząstek, w tym kinetyki degradacji i uwalniania leku [37]. Oprócz tego, znajduje szerokie zastosowanie w projektowaniu układów pH-zależnych oraz nośników transportujących cząsteczki RNA [15,38]. Eudragit jest syntetycznym polimerem wrażliwym na pH, szeroko wykorzystywanym w doustnych systemach dostarczania leków [30]. Posiada zdolność uwalniania leku dopiero przy wyższych wartościach pH, co chroni substancję

czynną przed przedwczesnym uwolnieniem w żołądku i jelicie cienkim, tym samym znajduje zastosowanie w ukierunkowanym transporcie leków w obrębię jelita grubego, gdzie zlokalizowane są zmienione zapalnie miejsca [27].

3.2 Nanocząsteczki lipidowe

Nośniki lipidowe stanowią kolejną grupę szeroko badanych nanocząstek stosowanych w terapii NZJ, głównie ze względu na dobrą biozgodność i biodegradowalność [24]. Do tej grupy zalicza się przede wszystkim liposomy, stałe nanocząstki lipidowe (SLN) oraz nanostrukturyzowane nośniki lipidowe (NLC) [21]. Do zalet należy możliwość przenoszenia zarówno leków hydrofilowych jak i hydrofobowych, co zwiększa zakres zastosowań terapeutycznych [20]. Klasycznym przykładem są liposomy, które są zbudowane z dwuwarstwy lipidowej otaczającej wodny rdzeń. Taka budowa umożliwia jednoczesny transport różnych typów leków - hydrofilowych i hydrofobowych. Ze względu na podobieństwo do błon komórkowych, cechują się dobrą tolerancją biologiczną oraz wysokim bezpieczeństwem [24,39]. Stałe nanocząstki lipidowe (SLN) wyróżniają się obecnością trwałego rdzenia lipidowego stabilizowanego surfaktantem, co sprzyja zwiększeniu stabilności całego układu [16]. Szczególnie dobrze sprawdzają się jako nośniki dla związków słabo rozpuszczalnych. Wykazują silną absorpcję komórkową, co pozwala na skuteczne wykorzystanie SLN w dostarczaniu leków do zmienionych chorobowo tkanek [39]. W porównaniu do liposomów, SLN są zdolne wpływać na reakcje immunologiczne, wykazują lepszą biozgodność oraz właściwości przeciwzapalne [30]. Nanostrukturalne nośniki lipidowe (NLC) stanowią rozwinięcie klasycznych systemów lipidowych [40]. Pomimo licznych korzyści, NPs lipidowe mogą ulegać degradacji pod wpływem enzymów trawiennych, a także zmian pH obecnych w przewodzie pokarmowym. Jednocześnie badania oparte na ich modyfikacji ukazują możliwość poprawy ich stabilności [32].

3.3 Nanocząstki biologiczne i biomimetyczne

Obok nanocząstek polimerowych i lipidowych coraz częściej zwraca się uwagę na układy o charakterze biologicznym i biomimetycznym, które różnią się od klasycznych nośników nie tylko budową, ale też sposobem, w jaki oddziałują z tkankami. Ich przewagą jest przede wszystkim biozgodność i niska immunogenność [5,41,42,43]. Do tej grupy należą m.in. nośniki białkowe, z czego najczęściej wykorzystywane są nanocząsteczki na bazie albuminy (ANP). Ich budowa umożliwia wiązanie różnych typów cząsteczek, co zwiększa wachlarz ich wykorzystania w systemach dostarczania

leków. Ponad to, istnieje zdolność modyfikacji powierzchni, dzięki czemu można wpływać na właściwości tego nośnika i kierowanie leków do określonych tkanek. ANP są związkami naturalnie biodegradowalnymi, co sprzyja ich bezpieczeństwu [27]. Szczególną uwagę zwracają pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EV), w tym egzosomy, czyli nanocząsteczkowe pęcherzyki błonowe, wydzielane przez szeroką gamę typów komórek. Uznaje się je za naturalne NPs, gdyż przenoszą różnorodne aktywnie biologicznie składniki, takie jak lipidy, białka i RNA. Oprócz wysokiej biozgodności, cechuje je niska immunogenność i stosunkowo niewielka toksyczność [44]. Warto wspomnieć także o pęcherzykach pochodzenia roślinnego, które poza funkcją nośnika mogą wykazywać działanie przeciwzapalne i wspierające odbudowę bariery jelitowej [37]. Rozwijane są również systemy nośników biomimetycznych, czyli układy dostarczania leków inspirowane naturalnymi błonami komórkowymi, które zachowują częściową obecność swoistych białek powierzchniowych, receptorów czy ligandów, występującymi także u komórek macierzystych. W terapii IBD szczególne zainteresowanie budzą systemy oparte na błonach erytrocytów, neutrofilii i makrofagów. Takie podejście pozwala skuteczniej omijać mechanizmy immunologiczne i dłużej utrzymywać się w krążeniu. Ich mocną stroną jest zdolność ukierunkowania leku do tkanek objętych stanem zapalnym, co sprzyja skutecznej terapii i ogranicza działania niepożądane [17]. Pomimo dużego potencjału NPs biologicznych i biomimetycznych, ich zastosowanie posiada kilka ograniczeń. Do najważniejszych należą trudności w uzyskaniu jednorodnych i w pełni scharakteryzowanych EV oraz zmienność ich składu i właściwości [24].

3.4 Inne systemy nanonośników

Do mniej typowych nośników zastosowanie znajdują również nanocząstki nieorganiczne, które wykorzystują takie materiały jak tlenek cynku, krzemionkę czy cer [32,39]. Ich przydatność w terapii IBD wiąże się z dużą stabilnością, możliwością modyfikacji powierzchni i korzystnymi właściwościami katalitycznymi [6,37]. Działanie przeciwzapalne wynika ze zdolności neutralizacji ROS, w szczególności układów opartych na cerze [32]. Mimo wszystko, ich zastosowanie ograniczają obawy związane z toksycznością, powolną degradacją, a tym samym ryzykiem kumulacji związków w tkankach [6]. Hydrożele stanowią trójwymiarowe, silnie uwodnione sieci polimerowe, które mogą pełnić funkcję matrycy dla różnych substancji czynnych. Wyróżniają się wysoką biozgodnością wynikającą z dużej zawartości wody i podobieństwa fizycznego do tkanek ciała. Do ich głównych zalet należy zdolność do przedłużania miejscowej retencji preparatu w obrębie zmienionej zapalnie błony

śluzowej, sprzyjając skutecznej terapii IBD. Układy hydrożeli umożliwiają również kontrolowane uwalnianie leku [45]. Do bardziej złożonych rozwiązań należą układy hybrydowe stanowiące systemy dostarczania leków, w których łączy się właściwości kilku nośników w jednym układzie. Takie rozwiązanie pozwala na lepszą ochronę substancji czynnej, a także zwiększa skuteczność jej transportu do miejsc zapalenia. Hybrydy pozwalają zatem na poprawę stabilności, adhezji i selektywności dostarczania preparatów do docelowych miejsc [20]. Przedstawione nanosystemy różnią się budową a także właściwościami, natomiast ich wspólnym celem jest poprawa skuteczności terapii IBD.

4 Mechanizmy ukierunkowanego działania nanocząstek w IBD

Skuteczność opisanych systemów dostarczania substancji nie wynika wyłącznie z ich budowy, ale także z tego, w jaki sposób oddziałują z mikrośrodowiskiem zmienionych chorobowo jelit. Z tego względu kluczowe znaczenie mają mechanizmy ukierunkowanego działania, które zostaną poniżej omówione.

4.1 Bierna akumulacja nanocząstek w miejscu zapalenia

W przebiegu IBD dochodzi do uszkodzenia bariery nabłonkowej oraz rozszczelnienia połączeń ścisłych, czego konsekwencją jest wzrost przepuszczalności jelita. W obszarach objętych stanem zapalnym zmieniają się właściwości wydzielanego śluzu, który warunkuje adhezję i dyfuzję NPs. Dodatkowo, mający miejsce naciek zapalny sprzyja zatrzymywaniu cząstek w miejscach zmienionych chorobowo. Całość tych zmian determinuje warunki, w których NPs łatwiej przenikają przez uszkodzony nabłonek i wykazują większą skłonność do miejscowej retencji. Zjawisko to określa się mianem efektu zwiększonej przepuszczalności i retencji w stanie zapalnym (epEPR). W tym przypadku stan zapalny tworzy sam warunki sprzyjające gromadzeniu nanocząstek. Skuteczność biernej akumulacji NPs zależy jednak nie tylko od mikrośrodowiska zapalnego, ale także od właściwości fizykochemicznych samych nośników [30]. Jednym z najważniejszych parametrów jest rozmiar NPs. Mniejsze cząstki zwykle łatwiej przemieszczają się przez warstwę śluzu, sprawniej przenikają przez uszkodzony nabłonek i są chętniej wychwytywane przez komórki zapalne, co prowadzi do ich miejscowej retencji w miejscu zapalenia. Badania wskazują, że najkorzystniejsze właściwości wykazują NPs o rozmiarze od 100 do 200 nm [27], jednak optymalny rozmiar nie jest jednoznacznie ustalony. Jak wykazali Lamprecht i wsp., największe powinowactwo do zapalnie zmienionej błony śluzowej jelita wykazywały

cząstki o średnicy poniżej 100 nm [46]. Warto również wspomnieć, że zbyt małe cząstki mogą przenikać do krążenia ogólnego, co może sprzyjać działaniom niepożądanym poza miejscem docelowym [20]. Istotne znaczenie ma również ładunek powierzchniowy nośników, gdyż decyduje o sile wiązań z warstwą śluzu, błoną śluzową i komórkami obecnymi w ognisku zapalnym [47,48]. NPs kationowe dzięki przyciąganiu elektrostatycznego mogą przylegać do ujemnie naładowanej błony śluzowej jelita grubego. Zjawisko to z jednej strony sprzyja ich zatrzymywaniu na powierzchni błony, lecz z drugiej strony utrudnia głębszą penetrację. Z kolei anionowe NPs mogą skuteczniej wiązać się z dodatnio naładowanymi białkami pojawiającymi się w tkankach objętych stanem zapalnym, co sprzyja miejscowej akumulacji i retencji [29,32]. Poza rozmiarem, kształt również wpływa na skuteczność NPs. Nanorurki mogą lepiej sprawdzać się w IBD niż NPs o kulistym kształcie, ponieważ ich wydłużony kształt ułatwia przenikanie przez warstwę śluzu i uszkodzony nabłonek jelita [49]. Na zachowanie nanocząstek wpływają także ich właściwości powierzchniowe, które decydują o adhezji do śluzu i jego penetracji. Odpowiednia modyfikacja powierzchni może wyraźnie poprawić skuteczność terapeutyczną IBD. Szczególne znaczenie ma dodanie do powierzchni NPs polietylenoglikolu (PEG), który zwiększa hydrofilność nanocząstek, ogranicza ich interakcje z mucynami i ułatwia translokację przez warstwę śluzu do wnętrza nabłonka. Szereg badań wykazało, że leki transportowane z użyciem PEGylowanych NPs mogą zwiększać skuteczność leczenia zapalenia okrężnicy względem tradycyjnych postaci terapeutycznych [16].

4.2 Mechanizmy uwalniania zależne od mikrośrodowiska jelitowego

Wielopłaszczyznowa patogeneza IBD sprawia, że w jelicie rozwijają się specyficzne warunki sprzyjające skutecznemu wykorzystaniu nanocząstek. Do najważniejszych czynników mikrośrodowiska jelitowego wykorzystywanych w projektowaniu takich systemów należą różnice pH, obecność enzymów, aktywność mikrobioty jelitowej oraz nasilony stres oksydacyjny związany z nadmierną produkcją ROS.

Mechanizmy zależne od pH opierają się na występowaniu fizjologicznych różnic pH w kolejnych odcinkach przewodu pokarmowego, co pozwala na selektywne uwalnianie leku. W tym przypadku zastosowanie znajdują NPs powlekane ph-zależnymi polimerami, które pozostają stabilne w kwaśnym środowisku żołądka, natomiast rozpuszczają się i uwalniają lek dopiero po dotarciu do dalszych części jelita, co pozwala na ochronę i selektywne działanie leku. W terapii IBD szczególne znaczenie mają polimery takie jak Eudragit [10,50]. W jednym z badań opracowano chitozanowe nanocząstki z 5-ASA, które następnie pokryto polimerem pH-zależnym

Eudragit S100. Uzyskany układ wykazywał uwalnianie leku dopiero w warunkach odpowiadających pH okrężnicy, co wskazuje na jego potencjał w celowanym leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [51]. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku IBD dochodzi do lokalnych zmian w pH, gdzie wskutek aktywnego zapalenia okrężnica osiąga kwaśniejsze środowisko w porównaniu do fizjologicznego stanu. Może to się wiązać z przedwczesnym lub opóźnionym uwalnianiem leku, zmniejszając skuteczność terapii [21]. Dlatego też przy projektowaniu nanonośników ważnym jest uwzględnienie wahań ph przewodu pokarmowego w stanie zapalnym [29]. Wysoki poziom ROS w tkankach objętych stanem zapalnym w przebiegu IBD stał się podstawą do opracowania nanosystemów reagujących na stres oksydacyjny. W tym przypadku uwalnianie leku zachodzi pod wpływem nadmiaru ROS, poprzez rozpad określonych wiązań chemicznych lub zmianę struktury nośnika, co prowadzi do miejscowego uwalniania leku [32]. Poza funkcją transportującą lek, nanocząsteczki są wstanie usuwać nadmiar ROS, czyli działać antyoksydacyjnie i osłabiać odpowiedź zapalną [6]. Li i wsp. stworzyli nanocząstki z Ac2-26 wrażliwe na ROS, przeznaczone do doustnego leczenia IBD. W modelach mysich układ ten skutecznie gromadził się w zapalnie zmienionym jelicie grubym, zmniejszał nasilenie choroby i wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa [52]. Słabą stroną takiego rozwiązania jest ograniczona stabilność w warunkach przewodu pokarmowego oraz ryzyko zbyt wczesnego uwolnienia leku [20]. Systemy zależne od enzymów i mikrobioty opierają się na tym, że bakterie zasiedlające okrężnicę produkują enzymy, które są zdolne do rozkładu określonych polisacharydów i wiązań chemicznych obecnych w nośniku [27]. Dzięki takiemu rozwiązaniu, NPs wykonane z materiałów polimerowych takich jak pektyna, chizotan czy dekstran, mogą pozostawać względnie stabilne w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a ulegać degradacji dopiero w jelicie grubym. Pozwala to na selektywne uwalnianie leku i zwiększa miejscową skuteczność terapii IBD. W jednym z badań wykorzystano inulinę do stworzenia NPs z budezonidem, które były rozkładane dopiero w okrężnicy przez enzym inulinazę, wytwarzaną przez mikrobiotę jelitową. Dzięki temu, lek uwalniał się miejscowo, a w modelach mysich obserwowano lepszą biodostępność, silniejsze działanie przeciwzapalne i korzystny wpływ na mikrobiotę jelitową [53]. Ograniczeniem tej metody jest zmienność mikrobioty i aktywności enzymatycznej między pacjentami chorymi na IBD, co utrudnia uzyskanie powtarzalnego efektu terapeutycznego. Z tego względu ważne jest łączenie kilku strategii ukierunkowanego działania nośników [15].

4.3 Aktywne targetowanie receptorowe

Oprócz mechanizmów biernych stosuje się również bardziej zaawansowane podejście, oparte na zdolności nanocząsteczek do rozpoznawania określonych celów molekularnych w tkance objętej stanem zapalnym. Najczęściej celem takich układów są cząsteczki nadmiernie eksprymowane w tkance objętej procesem chorobowym [21]. Należą do nich między innymi receptory obecne na makrofagach i komórkach nabłonka, takie jak CD44, CD98, receptor mannozowy i receptor kwasu foliowego, a także wybrane cząsteczki adhezyjne oraz lektynowe [4,21]. Dzięki obecności odpowiednich ligandów na swojej powierzchni, nanonośniki są w stanie łatwiej gromadzić się w miejscu zapalenia, a także skuteczniej ulegać internalizacji przez komórki docelowe na drodze endocytozy zależnej od receptora. Przykładowo, kwas hialuronowy (HA) jest wykorzystywany jako ligand dla receptora CD44, którego zwiększoną ekspresję obserwuje się m.in. na makrofagach [21]. W modelach przedklinicznych wykazano, że nośniki modyfikowane siarczanem chondroityny, zdolne do wiązania CD44, lepiej gromadzą się w tkankach objętych zapaleniem i skuteczniej łagodzą przebieg choroby [54]. Takie rozwiązanie pozwala uzyskać większą selektywność dostarczania, zwiększyć wychwyt komórkowy i ograniczyć ekspozycję zdrowych tkanek w porównaniu z targetowaniem biernym [10,21]. Warto jednak zaznaczyć, że skuteczność tej strategii jest uzależniona od ekspresji receptorów docelowych w zapalnie zmienionej tkance, co może wpływać na przewidywalność efektu terapeutycznego [30].

4.4. Targetowanie komórkowe i efekty funkcjonalne

Targetowanie komórkowe ma szczególne znaczenie, gdyż pozwala skierować NPs do tych populacji komórek, które odgrywają kluczową rolę w podtrzymywaniu stanu zapalnego lub w naprawie uszkodzonej tkanki [55,56]. Ukierunkowanie na makrofagi stanowi ważną rolę w terapii IBD, gdyż odpowiadają one za wytwarzanie licznych mediatorów zapalnych. NPs są zdolne do modulacji układu immunologicznego, poprzez repolaryzację makrofagów z prozapalnego fenotypu M1, do przeciwzapalnego M2. Wpływa to na wygaszenie zapalenia w obrębie jelit i wspomaganie regeneracji [5]. Drugą istotną grupę komórek stanowią komórki nabłonka jelitowego, które w przebiegu IBD ulegają istotnemu uszkodzeniu. Celowane dostarczenie substancji czynnych za pomocą nośników prowadzi do odbudowy połączeń ścisłych, poprawy gojenia błony śluzowej i wzmocnienia bariery jelitowej. Przykład stanowią NPs żelatynowe, które pobudzają proliferację komórek nabłonka

i pomagają odtwarzać prawidłową integralność połączeń ścisłych [27]. Odpowiednio zaprojektowane nanosystemy mogą nie tylko dostarczać lek do wybranych komórek, ale też prowadzić do szerszych korzyści funkcjonalnych. NPs mogą wpływać na mikrobiotę jelitową, zarówno przez transport prebiotyków i probiotyków, jak i przez bezpośrednie oddziaływanie z drobnoustrojami w jelicie [6,27]. Badania wykazały, że tego typu układy mogą wspierać rozwój korzystnych bakterii, poprawiać zróżnicowanie mikrobioty jelitowej i zmniejszać nasilenie dysbiozy [6,57]. Autorzy badania zaproponowali nanocząstki PLGA zawierające polisacharyd *Ramulus mori*, które w modelu zapalenia jelita grubego wywołanego DSS (sól sodowa siarczanu dekstranu), działały skuteczniej niż sam związek wyjściowy. Układ ten zmniejszał nasilenie stanu zapalnego poprzez obniżenie poziomu cytokin prozapalnych i zwiększenie ekspresji cytokin przeciwzapalnych. Co istotne, wpłynął również korzystnie na skład mikrobioty jelitowej oraz produkcję SCFA [58]. Ograniczeniem powyższej strategii pozostaje niepełne poznanie mechanizmów oddziaływania nanocząstek z mikrobiomem okrężnicy [6].

4.5 Systemy wielofunkcyjne i hybrydowe

Układy hybrydowe łączą w jednym nośniku kilka mechanizmów ukierunkowania lub kontrolowanego uwalniania leku. Dzięki takiemu rozwiązaniu możliwa jest lepsza odpowiedź na złożone warunki panujące w zapalnie zmienionym jelicie [10,49]. W praktyce oznacza to połączenie kilku różnych strategii działania NPs, na przykład zależności od PH i mikrobioty, reakcji na ROS z aktywnym targetowaniem receptorowym albo strategii ochrony leku w górnym przewodzie pokarmowym z jego selektywnym uwalnianiem w okrężnicy [20,30,59,60]. W efekcie uzyskuje się większą precyzję dostarczania leku i wyższą selektywność działania, co przekłada się na lepszy efekt terapeutyczny w leczeniu IBD niż systemy oparte tylko na jednym bodźcu [30,49]. Umożliwia to także lepsze dopasowanie działania nośników do zmiennego mikrośrodowiska IBD [61]. Do takich rozwiązań zalicza się między innymi system CODES® dla kwasu 5-aminosalicylowego oraz TARGIT® dla budezonidu. W obu połączono mechanizm zależny od pH z uwalnianiem aktywowanym przez mikrobiotę, co poprawiało dostarczanie leku do okrężnicy [59,60]. Należy jednak podkreślić, że projektowanie i wytwarzanie wielofunkcyjnych systemów jest złożone i stwarza trudności technologiczne, co utrudnia standaryzację, a następnie wdrożenie kliniczne [20].

5. Przykłady substancji terapeutycznych dostarczanych z użyciem nanocząstek

5.1 Klasyczne leki przeciwzapalne

W badaniach nad NPs testowano wiele substancji terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu IBD. Jedną z najczęściej opisywanych grup leków należą aminosalicylany (5-ASA), wśród których szczególne miejsce zajmuje mesalazyna. Mimo ugruntowanej pozycji w praktyce klinicznej, jej konwencjonalne stosowanie wiąże się z pewnymi ograniczeniami, przede wszystkim przedwczesnym wchłanianiem w górnym przewodzie pokarmowym, przez co jej zredukowana ilość jest w stanie dotrzeć do zmienionych chorobowo miejsc [1,6]. Istotnym problemem jest występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak bóle głowy, nudności, a także hepatotoksyczność i supresja szpiku kostnego [57]. Dlatego też aby poprawić jej miejscową biodostępność i ograniczyć ekspozycje poza miejscem działania, substancja ta stała się obiektem wielu badań nad zastosowaniem NPs [39]. W jednej z prac opracowano nanocząstki albuminowe zawierające 5-ASA, wykorzystujące zależność od mieloperoksydazy uwalnianej w ogniskach zapalnych. Wykorzystano tutaj strategię biernej akumulacji wraz z uwalnianiem aktywowanym przez enzym. Układ ten selektywnie gromadził się w zmienionej zapalnie tkance jelita i wykazywał większą skuteczność przeciwzapalną niż wolny lek [62]. Z kolei w przypadku innych nośników, takich jak układy chitozanowe, PCL czy NPs krzemionkowe, również obserwowano poprawę dostarczania mesalazyny do okrężnicy oraz możliwość uzyskania efektu terapeutycznego przy niższych dawkach leku [63,64,65]. Wyniki te potwierdzają, że NPs są zdolne do poprawy skuteczności leczenia oraz ograniczenia ekspozycji mesalazyny poza celem [62,63,64,65]. Spośród glikokortykosteroidów stosowanych w terapii IBD, szczególne zainteresowanie budzi budezonid. Jego klasyczne stosowanie nadal wiąże się z pewnymi ograniczeniami, w tym niewystarczająco selektywne dostarczanie do miejsca docelowego w jelicie oraz ryzyko działań ogólnoustrojowych przy dłuższym stosowaniu [20,25]. Aby zwiększyć jego akumulacje w zapalnie zmienionych tkankach i poprawić profil jego uwalniania zaczęto podejmować liczne próby przyłączenia budezonidu do nanonośników. W mysim modelu zapalenia jelita grubego oceniano doustne podawanie nanostrukturyzowanych nośników lipidowych (NLC). W porównaniu z wolną postacią leku, układ ten wykazywał silniejsze działanie przeciwzapalne, co dało odzwierciedlenie w lepszym obrazie histopatologicznym oraz spadku poziomu cytokin prozapalnych takich jak IL-1β i TNF. Co ciekawe, po 12 godzinach od podania w okrężnicy w dalszym ciągu

stwierdzono obecność NPs [66]. Korzystne efekty opisywano również w przypadku formulacji z kwasem hialuronowym, cząstek PLGA oraz systemów wrażliwych na enzymy obecne w jelicie grubym [67,68,69]. Wyniki powyższych badań sugerują, że nanonośniki mogą zwiększać skuteczność działania budezonidu, i poprawiać jego profil bezpieczeństwa [67,68,69]. W piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia dotyczące deksametazonu. Także w jego przypadku nanonośniki mogą poprawiać miejscową akumulację i retencję w zapalnie zmienionym jelicie oraz nasilić efekt przeciwzapalny przy jednoczesnym ograniczeniu działań ogólnoustrojowych [20,45,70].

5.2 Leki immunosupresyjne

Istotną grupę substancji badanych pod kątem wykorzystania nanotechnologicznych systemów dostarczania w IBD stanowią również leki immunosupresyjne. Zaliczamy do tej grupy takrolimus, który wraz z cyklosporyną należy do inhibitorów kalcyneuryny. Jego klasyczne podanie jest istotnie ograniczone przez działania niepożądane, takie jak nefrotoksyczność, zaburzenia hematologiczne, nudności oraz biegunka [25]. Poza tymi problemami, pozostaje konieczność uzyskania odpowiedniego stężenia leku w zmienionej zapalnie tkance jelita bez nadmiernej ekspozycji ogólnoustrojowej [25,31]. Z uwagi na ryzyko toksyczności leku, zaczęto badać takrolimus pod kątem wykorzystania nanosystemów dostarczania. Jedno z opracowań analizowało mikrosfery Eudragit zawierające takrolimus, które po podaniu doustnym uwalniały się w docelowej tkance okrężnicy, chroniąc lek przed przedwczesnym uwalnianiem w górnym przewodzie pokarmowym. Takie działanie ograniczało wystąpienie ogólnoustrojowych skutków ubocznych [71]. Inne artykuły opisywały także nanocząstki PLGA, układy tioketalowe oraz formulacje wrażliwe na pH [6,31,72]. Ich działanie poprawiały akumulację leku w tkance zapalnej i osłabiały odpowiedź zapalną. Wyniki powyższych badań wskazują zatem, że nanonośniki są zdolne zwiększać skuteczność miejscowego działania takrolimusu i poprawiać jego bezpieczeństwo [6,31,71,72]. Do inhibitorów kalcyneuryny stosowanych w leczeniu IBD należy również cyklosporyna A, wykorzystywana głównie w cięższych postaciach choroby. Jej konwencjonalne stosowanie posiada kilka wad, w tym słabą rozpuszczalność a także ryzyko działań niepożądanych [26,31]. Stąd zaczęto badań różne nanosystemy mające poprawić biodostępność leku i zwiększyć jego retencję w chorobowo zmienionych miejscach. Opracowane nanonośniki PLGA-KPV z powłoką montmorylonitowo-chitozanową preferencyjnie wiązały się z komórkami docelowymi jelit i utrzymywały w tkankach do 36 godzin. Zaobserwowano poprawę

parametrów choroby w modelu UC, co sugeruje ich potencjał w terapii IBD [73]. Podobne podejście analizowano także w kontekście metotreksatu, który w tradycyjnym stosowaniu obarczony jest występowaniem działań niepożądanych, w tym hepatotoksycznością i leukopenią oraz ryzykiem związanym z podawaniem ogólnoustrojowym [25,27]. Dlatego podejmowano próbę wykorzystania leku w nanonośnikach, m.in. nanocząstkach pochodzących z grejpfruta, układach drożdżowych, dendrymerach oraz formulacjach polimerowych. W badaniach obserwowano osłabienie zmian zapalnych w jelicie oraz poprawę miejscowego dostarczania leku, dlatego też NPs są zdolne do zwiększenia efektywności metotreksatu [2,25,28].

5.3 Kwasy nukleinowe i terapie genowe

Wśród bardziej zaawansowanych strategii rozwijanych w leczeniu IBD z wykorzystaniem nanonośników znajdują się kwasy nukleinowe oraz terapie genowe. Znaczenie tego podejścia budzi zainteresowanie ze względu na możliwość selektywnego wyciszenia genów podtrzymujących stan zapalny obecny w IBD [1]. Zastosowanie tych cząsteczek jest utrudnione poprzez ich niską stabilność, szybką degradację i słabą zdolność do przenikania do komórek [1,33]. W związku z tym zaczęto łączyć je z NPs, mogącymi walczyć z tymi problemami. Wśród przedstawicieli tej grupy szczególne miejsce zajmują siRNA skierowane m.in. przeciwko TNF-α, CD98 oraz kinazie Map4k4 [24,38]. Podstawową trudnością w wykorzystaniu tych cząstek jest ich niska penetracja do komórek docelowych oraz ograniczona trwałość w warunkach in vivo [1,33]. Badacze zastosowali NPs tioketalowe zawierające siRNA przeciw TNF-α. Po podaniu doustnych związki te uległy degradacji w środowisku bogatym w ROS, dzięki czemu uwalniały ładunek bezpośrednio w ognisku zapalnym, prowadząc do obniżenia poziomu mRNA TNF-α i zwiększały ochronę przed zapaleniem w okrężnicy [74]. Poza tym, prowadzono również eksperymenty z wykorzystaniem systemów z siRNA przeciw CD98 opartych na chizotanie, PLA lub hydrożelach oraz na nanonośnikach transportujących Map4k4-siRNA, które zwiększały wychwyt komórkowy w porównaniu z nagim siRNA. Wykorzystanie tych układów może zwiększyć potencjał terapeutyczny siRNA, poprawiając jego stabilność i transport do komórek docelowych. [22,38,75]. Oligonukleotydy antysensowe (ASO) stanowią kolejną grupę cząsteczek wykorzystywanych w terapiach genowych rozwijanych w IBD. Działanie tych cząstek polega na wiązaniu z mRNA, co może prowadzić do zahamowania translacji. Krótki okres półtrwania in vivo oraz niski wychwyt komórkowy stanowi istotne ograniczenie dla ich stosowania [1]. Zuo i wsp. połączyli ASO z galaktozylowanym chitozanem o niskiej masie cząsteczkowej. Otrzymany układ

ułatwiał dostarczanie cząsteczek do makrofagów w zapalnej tkance okrężnicy i silniej obniżał poziom TNF-α niż wolne ASO, a dodatkowo chronił materiał genetyczny przed degradacją [76]. W badaniach nad leczeniem IBD zwrócono uwagę również na plazmidy IL-10 kodujące cytokinę o działaniu przeciwzapalnym. Ponieważ jej ogólnoustrojowe podanie nie przynosiło oczekiwanych efektów, zaczęto szukać sposobów na jej ukierunkowany transport za pomocą NPs. Zespół badaczy opracował system NiMOS, który po podaniu doustnym umożliwiał lokalną ekspresję IL-10 w jelicie, prowadząc do zahamowania stanu zapalnego i poprawy przebiegu zapalenia okrężnicy [77].

5.4 Substancje naturalne

Nanocząstki znajdują również zastosowanie w dostarczaniu związków pochodzenia naturalnego. Do najczęściej opisywanych należą polifenole i flawonoidy, takie jak kurkumina, kwercetyna i resweratrol [6,27,78]. Związki te wykazują działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne, natomiast ich praktyczne zastosowanie ograniczają różne czynniki, takie jak niska biodostępność, słaba rozpuszczalność w wodzie, niestabilność chemiczna czy zbyt szybki metabolizm [27,35,43,78]. Najszerzej opisaną substancją z tej grupy jest kurkumina, której hydrofobowy charakter i niska biodostępność nie pozwalają na pełne wykorzystanie jej właściwości przeciwzapalnych [43]. W eksperymencie in vivo wykazano, że liposomy załadowane kurkuminą umożliwiły jej przedłużone uwalnianie i łagodziły objawy UC, w tym zapobiegały uszkodzeniom tkanki jelita grubego [20]. Przeprowadzono także badania przedkliniczne, w których zastosowanie NPs z kurkuminą skutkowały zmniejszeniem aktywności zapalenia jelita grubego oraz zahamowaniem aktywacji NF-κB w komórkach nabłonka okrężnicy. Opisywano także spadek aktywności mieloperoksydazy (MPO), stężenia TNF-α, i korzystny wpływ ma mikrobiotę jelitową [35]. Podobne przeszkody dotyczą kwercetyny, której zbyt szybkie wchłanianie nie pozwala na dotarcie do miejsc zapalenia [78]. Doniesienia wskazują, że zastosowanie odpowiednich nośników opartych na fibroinie jedwabiu (SF) może poprawić jej dostępność w miejscu zapalenia i skutecznie wykorzystać jej przeciwzapalne działanie [32]. Resweratrol to kolejny naturalny związek o dużym potencjale w terapii IBD. Niestety ze względu na jego niską rozpuszczalność, niestabilność i szybką degradacje w organizmie, wolna postać tej substancji niesie ograniczone zastosowanie [35]. W doświadczeniach opisywano m.in. nanocząstki PLGA oraz układy zależne od pH, które poprawiały transport i wydłużały uwalnianie resweratrolu w obszarach objętych chorobowo [2,12].

Opisane przykłady wskazują, że nanonośniki mogą zwiększać skuteczność substancji naturalnych w leczeniu IBD.

5.5 Probiotyki

Wśród nowych kierunków rozwijanych z użyciem NPs wymienia się probiotyki. Zainteresowanie tym podejściem wynika z ich zdolności do wzmacniania bariery jelitowej, modulowania odpowiedzi zapalnej i korzystnego wpływu na mikrobiotę, która w IBD ulega zaburzeniu [11]. Ich praktyczne zastosowanie napotyka jednak istotną przeszkodzę, jaką jest niska przeżywalność mikroorganizmów w przewodzie pokarmowym, która wynika z działania kwaśnego pH żołądka, enzymów trawiennych i soli żółciowych. W efekcie tylko część z nich dociera do okrężnicy w aktywnej postaci, dlatego też zaczęto opracowywać układy zdolne do ochrony probiotyków [79]. W pracy X i wsp. opracowano nanozymy stanowiące ochronną powłokę dla liposomów zawierających probiotyki. Tak przygotowany system zabezpieczał bakterie przed degradacją w przewodzie pokarmowym, zwiększając ich efekt terapeutyczny i stabilność [24]. Poza tym, opisano NPs chizotanowe chroniące *Lactobacillus acidophilus* w warunkach symulowanego przewodu pokarmowego, a także układy z ekstraktem *Lactobacillus plantarum* zmniejszające uszkodzenie jelita grubego [11,79]. Liczne doniesienia wskazują, że wykorzystanie nanonośników sprzyja zwiększeniu skuteczności terapii probiotycznej w chorobach zapalnych jelit [11].

6. Ograniczenia obecnych nanosystemów i kierunki przyszłych badań

Pomimo obiecujących wyników przedklinicznych i wielu uprzednio wymienionych zalet, zastosowanie nanosystemów w leczeniu IBD nadal wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Przede wszystkim, większość dostępnych analiz pochodzi z badań in vitro i modeli zwierzęcych. Przełożenie tych danych na warunki kliniczne u ludzi pozostaje ograniczone, co wynika głównie z różnic patofizjologicznych między modelami eksperymentalnymi a rzeczywistym przebiegiem IBD u człowieka [16]. Jednym z istotnych problemów pozostaje brak długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa stosowania nanonośników, w tym ryzyka ich toksyczności i immunogenności [32,55]. Nadal ciężko jednoznacznie ocenić, w jakim stopniu NPs mogą kumulować się w tkankach i wpływać na funkcjonowanie innych narządów [18,70]. Wątpliwości budzi również ich potencjalny wpływ barierę jelitową i mikrobiotę [16]. Ograniczeniem praktycznym są również problemy technologiczne związane z produkcją i standaryzacją nanosystemów [27]s. Złożoność etapów syntezy, enkapsulacji

i modyfikacji powierzchni NPs powoduje, że ciężko uzyskać powtarzalność produkcji między poszczególnych partiami, co szczególnie widać przy produkcji bardziej skomplikowanych układów, takich jak NPs wielofunkcyjne [15,27,32]. W związku z tym koszty wytwarzania nanosystemów pozostają wysokie. Ogranicza to możliwość ich szerszego zastosowania klinicznego i produkcji na dużą skalę [40]. Kolejne ograniczenie dotyczy zmiennego środowiska przewodu pokarmowego, który powoduje problemy ze stabilnością nanosystemów [15]. Przedwczesne uwalnianie substancji czynnej, niewystarczająca selektywność działania po dotarciu do miejsca zapalenia i zmienność pH mogą ograniczać ich skuteczność [27,34]. W praktyce, nawet dobrze zaprojektowany nośnik może zadziałać odmiennie u różnych pacjentów.

W związku z tym szczególnie obiecujące wydają się układy wielofunkcyjne, które łączą jednocześnie kilka mechanizmów działania, co może stanowić odpowiedź na zmienność środowiska przewodu pokarmowego [15]. Coraz większą uwagę zwraca się na stosowanie nośników biomimetycznych i platform naturalnych, w tym pęcherzyków pochodzenia roślinnego czy układach opartych na polimerach, które mogą wykazywać wysoką biozgodność i niską immunogenność [5,36,41,78]. Ważny aspekt stanowi zwrócenie się ku terapii spersonalizowanej, która skupi się na lepszym dopasowaniu NPs do indywidualnych cech pacjenta, do których należy m.in. fenotyp choroby, lokalizacja zmian, czy skład jego mikrobioty [15,21]mainly composed of ulcerative colitis (UC. Coraz częściej podkreśla się potrzebę wykorzystania modeli przedklinicznych o cechach lepiej odzwierciedlających ludzką fizjologię i anatomię. Do przykładów takich rozwiązań należą organoidy jelitowe oraz układy typu gut-on-a-chip [80]. Ostatecznie warunkiem wdrożenia nanosystemów do terapii IBD jest przeprowadzenie badań z dokładną oceną toksyczności, farmakokinetyki, stabilności i opłacalności produkcji [25,56]. Konieczne jest opracowanie bardziej powtarzalnych metod wytwarzania NPs i standaryzacja parametrów jakościowych [16,55]. Dopiero po spełnieniu powyższych warunków, najbardziej obiecujące systemy NPs będą miały szanse stać się alternatywą dla obecnych metod leczenia IBD.

7. Podsumowanie

Nieswoiste zapalenia jelit (IBD) pozostają istotnym wyzwaniem terapeutycznym ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter oraz ograniczenia, które wynikają z klasycznych metod leczenia. Pomimo postępu farmakoterapii, uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi na leczenie nadal jest niemożliwe u części pacjentów. Dodatkowym problemem jest wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz niedostateczne osiągnięcie stężenia leku w zmienionych chorobowo miejscach.

Dane przedstawione w niniejszej pracy ukazują, że nanocząstki (NPs) mogą poprawiać skuteczność terapii zwiększając stabilność leku, chroniąc go w warunkach przewodu pokarmowego i ułatwiają jego selektywne dostarczanie i uwalnianie w obrębie tkanek docelowych. Zmiany te sprawiają, że stan zapalny w obrębie jelit ulega zmniejszeniu, a aktywność choroby złagodzeniu. Istotną rolę odgrywają tutaj zarówno właściwości oraz rodzaje samych NPs, jak i wykorzystanie lokalnych cech mikrośrodowiska jelit, takich jak zmiany pH, aktywność enzymów czy specyfika mikrobioty w obrębie okrężnicy. Warto pamiętać o nośnikach wielofunkcyjnych, które stanowią innowację nanotechnologiczną, umożliwiające efektywniejsze działanie niż ich klasyczne odpowiedniki. Pomimo licznych zalet i obiecujących rezultatów, technologie te nadal wymagają krytycznej oceny pod kątem ich ograniczeń. Z tego względu należy pamiętać, że wyniki uzyskane w badaniach eksperymentalnych nie przekładają się w pełni na efekt kliniczny. Nanosystemy wymagają dalszych badań pod kątem bezpieczeństwa, efektywności produkcji i skuteczności klinicznej. Mimo wszystko, kierunek rozwoju tych systemów pozostaje jedną z najnowocześniejszych strategii terapeutycznych w IBD. Zarówno dla badaczy, jak i dla pacjentów daje nadzieję na dalszy postęp w leczeniu tych chorób.

Referencje

[1] H. Takedatsu, K. Mitsuyama, and T. Torimura, 'Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease', World J. Gastroenterol., vol. 21, no. 40, pp. 11343–11352, Oct. 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11343.

[2] F. Chen, Q. Liu, Y. Xiong, and L. Xu, 'Current Strategies and Potential Prospects of Nanomedicine-Mediated Therapy in Inflammatory Bowel Disease', Int. J. Nanomedicine, vol. 16, pp. 4225–4237, 2021, doi: 10.2147/IJN.S310952.

[3] M. M. Hafez, I. H. Bahcecioglu, M. Yalniz, K. A. Kouta, and A. Tawheed, 'Future of inflammatory bowel disease treatment: A review of novel treatments beyond guidelines', World J. Methodol., vol. 15, no. 4, p. 107643, Dec. 2025, doi: 10.5662/wjm.v15.i4.107643.

[4] S. Liu, Y. Xia, and F. Ji, 'Advances in macrophage-targeting nanoparticles for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease', Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J. Zhejiang Univ. Med. Sci., vol. 52, no. 6, pp. 785–794, Nov. 2023, doi: 10.3724/zdxbyxb-2023-0289.

[5] X. Fang, J. Feng, X. Zhu, D. Feng, and L. Zheng, 'Plant-derived vesicle-like nanoparticles: A new tool for inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer treatment', Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther., vol. 32, no. 4, pp. 890–909, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.ymthe.2024.02.021.

[6] H. Li et al., 'Nanomedicine: The new trend and future of precision medicine for inflammatory bowel disease', Chin. Med. J. (Engl.), vol. 137, no. 24, pp. 3073–3082, Dec. 2024, doi: 10.1097/CM9.0000000000003413.

[7] V. Jairath, N. Narula, R. C. Ungaro, I. Romo Bautista, and S. Adsul, 'Novel outcomes in inflammatory bowel disease', J. Crohns Colitis, vol. 19, no. 4, p. jjaf040, Mar. 2025, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf040.

[8] C. Ge, Z. Wang, Y. Wang, and M. Wei, 'Peptide-based therapeutic and delivery strategies for inflammatory bowel disease: challenges and future directions', RSC Adv., vol. 15, no. 31, pp. 25560–25578, Jul. 2025, doi: 10.1039/d5ra03731j.

[9] Z. Cai, S. Wang, and J. Li, 'Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review', Front. Med., vol. 8, p. 765474, Dec. 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.765474.

[10] M. Li, Y. Liu, and B. Weigmann, 'Biodegradable Polymeric Nanoparticles Loaded with Flavonoids: A Promising Therapy for Inflammatory Bowel Disease', Int. J. Mol. Sci., vol. 24, no. 5, p. 4454, Feb. 2023, doi: 10.3390/ijms24054454.

[11] S. A. Lopes et al., 'Delivery Strategies of Probiotics from Nano- and Microparticles: Trends in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease-An Overview', Pharmaceutics, vol. 15, no. 11, p. 2600, Nov. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15112600.

[12] O. A. Abed, Y. Attlassy, J. Xu, K. Han, and J. J. Moon, 'Emerging Nanotechnologies and Microbiome Engineering for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease', Mol. Pharm., vol. 19, no. 12, pp. 4393–4410, Dec. 2022, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00222.

[13] N. Desai et al., 'Zein: Potential biopolymer in inflammatory bowel diseases', J. Biomed. Mater. Res. A, vol. 113, no. 1, p. e37785, Jan. 2025, doi: 10.1002/jbm.a.37785.

[14] S. Voci, A. Gagliardi, N. Ambrosio, A. Zannetti, and D. Cosco, 'Lipid- and polymer-based formulations containing TNF-α inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases', Drug Discov. Today, vol. 29, no. 8, p. 104090, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.drudis.2024.104090.

[15] A. S. Barros, R. Nunes, and B. Sarmento, 'Targeted therapeutics for IBD unraveling the potential of stimulus-responsive nanoparticles', J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc., vol. 389, p. 114466, Jan. 2026, doi: 10.1016/j.jconrel.2025.114466.

[16] A. Ribeiro and R. Nunes, 'Selective Nanoparticulate Systems for Drug Delivery in Inflammatory Bowel Disease', Pharmaceutics, vol. 18, no. 1, p. 55, Dec. 2025, doi: 10.3390/pharmaceutics18010055.

[17] P. Lei et al., 'Cell membrane nanomaterials composed of phospholipids and glycoproteins for drug delivery in inflammatory bowel disease: A review', Int. J. Biol. Macromol., vol. 249, p. 126000, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126000.

[18] W. Liang et al., 'Advances in carbohydrate-based nanoparticles for targeted therapy of inflammatory bowel diseases: A review', Int. J. Biol. Macromol., vol. 281, no. Pt 4, p. 136392, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136392.

[19] J. Long et al., 'Stimulus-responsive drug delivery nanoplatforms for inflammatory bowel disease therapy', Acta Biomater., vol. 188, pp. 27–47, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.actbio.2024.09.007.

[20] F. Yasmin et al., 'Novel drug delivery systems for inflammatory bowel disease', World J. Gastroenterol., vol. 28, no. 18, pp. 1922–1933, May 2022, doi: 10.3748/wjg.v28.i18.1922.

[21] R. Xu, M.-C. Weber, X. Hu, P.-A. Neumann, and N. Kamaly, 'Annexin A1 based inflammation resolving mediators and nanomedicines for inflammatory bowel disease therapy', Semin. Immunol., vol. 61–64, p. 101664, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.smim.2022.101664.

[22] J. C. Antunes et al., 'Drug Targeting of Inflammatory Bowel Diseases by Biomolecules', Nanomaterials, vol. 11, no. 8, p. 2035, Aug. 2021, doi: 10.3390/nano11082035.

[23] A. Stallmach, R. Atreya, P. C. Grunert, J. Stallhofer, J. de Laffolie, and C. Schmidt, 'Treatment Strategies in Inflammatory Bowel Diseases', Dtsch. Ärztebl. Int., vol. 120, no. 45, pp. 768–778, Nov. 2023, doi: 10.3238/arztebl.m2023.0142.

[24] R. Gazzi, R. Gelli, S. Aleandri, M. Carone, and P. Luciani, 'Bioinspired and bioderived nanomedicine for inflammatory bowel disease', Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol., vol. 16, no. 4, p. e1986, 2024, doi: 10.1002/wnan.1986.

[25] F. Giron, A. Pastó, E. Tasciotti, and B. P. Abraham, 'Nanotechnology in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease', Inflamm. Bowel Dis., vol. 25, no. 12, pp. 1871–1880, Nov. 2019, doi: 10.1093/ibd/izz205.

[26] H. Hadji and K. Bouchemal, 'Advances in the treatment of inflammatory bowel disease: Focus on polysaccharide nanoparticulate drug delivery systems', Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 181, p. 114101, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.addr.2021.114101.

[27] Z. Lin et al., 'Advances in oral treatment of inflammatory bowel disease using protein-based nanoparticle drug delivery systems', Drug Deliv., vol. 32, no. 1, p. 2544689, Dec. 2025, doi: 10.1080/10717544.2025.2544689.

[28] L. Wang, M. Yu, and H. Yang, 'Recent Progress in the Diagnosis and Precise Nanocarrier-Mediated Therapy of Inflammatory Bowel Disease', J. Inflamm. Res., vol. 14, pp. 1701–1716, 2021, doi: 10.2147/JIR.S304101.

[29] S. Hu, R. Zhao, Y. Xu, Z. Gu, B. Zhu, and J. Hu, 'Orally-administered nanomedicine systems targeting colon inflammation for the treatment of inflammatory bowel disease: latest advances', J. Mater. Chem. B, vol. 12, no. 1, pp. 13–38, Dec. 2023, doi: 10.1039/d3tb02302h.

[30] J. Gao, J. Li, Z. Luo, H. Wang, and Z. Ma, 'Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems for Inflammatory Bowel Disease Treatment', Drug Des. Devel. Ther., vol. 18, pp. 2921–2949, 2024, doi: 10.2147/DDDT.S461977.

[31] L. J. Mohan, J. S. Daly, B. M. Ryan, and Z. Ramtoola, 'The future of nanomedicine in optimising the treatment of inflammatory bowel disease', Scand. J. Gastroenterol., vol. 54, no. 1, pp. 18–26, Jan. 2019, doi: 10.1080/00365521.2018.1563805.

[32] M.-T. Weng, C.-Y. Hsiung, S.-C. Wei, and Y. Chen, 'Nanotechnology for Targeted Inflammatory Bowel Disease Therapy: Challenges and Opportunities', Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol., vol. 16, no. 5, p. e1999, 2024, doi: 10.1002/wnan.1999.

[33] J. Guo, X. Jiang, and S. Gui, 'RNA interference-based nanosystems for inflammatory bowel disease therapy', Int. J. Nanomedicine, vol. 11, pp. 5287–5310, 2016, doi: 10.2147/IJN.S116902.

[34] A. Kumar et al., 'Nanomedicine for colon-targeted drug delivery: strategies focusing on inflammatory bowel disease and colon cancer', Nanomed., vol. 19, no. 15, pp. 1347–1368, Jun. 2024, doi: 10.1080/17435889.2024.2350356.

[35] Q. Li et al., 'The progression of inorganic nanoparticles and natural products for inflammatory bowel disease', J. Nanobiotechnology, vol. 22, no. 1, p. 17, Jan. 2024, doi: 10.1186/s12951-023-02246-x.

[36] M. Cui, M. Zhang, and K. Liu, 'Colon-targeted drug delivery of polysaccharide-based nanocarriers for synergistic treatment of inflammatory bowel disease: A review', Carbohydr. Polym., vol. 272, p. 118530, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118530.

[37] H. Lu et al., 'Advances and prospects of microenvironment-targeted nanotherapeutics for ulcerative colitis: evolving paradigms in the precision gut microenvironment', Int. J. Pharm., vol. 690, p. 126546, Feb. 2026, doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.126546.

[38] I. M. Alfagih, B. N. Aldosari, B. T. AlQuadeib, A. S. Almurshedi, and M. M. Tambuwala, 'An Overview of Nano Delivery Systems for Targeting RNA Interference-based Therapy in Ulcerative Colitis', Curr. Pharm. Des., vol. 27, no. 25, pp. 2904–2914, 2021, doi: 10.2174/1381612827666210617120302.

[39] R. Sutaria and Z. H. Mok, 'Nanoparticle-enhanced mesalazine therapy for inflammatory bowel disease', Pharm. Sci. Adv., vol. 1, no. 2, p. 100014, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.pscia.2023.100014.

[40] S. Zhu, Z. Yang, Y. Liu, L. Cheng, D. Long, and F. Dai, 'Oral Lipid Nanoparticles for Improving the Efficiency of Drug Delivery Systems in Ulcerative Colitis: Recent Advances and Future Prospects', Pharmaceutics, vol. 17, no. 5, p. 547, Apr. 2025, doi: 10.3390/pharmaceutics17050547.

[41] D.-F. Li et al., 'Plant-derived exosomal nanoparticles: potential therapeutic for inflammatory bowel disease', Nanoscale Adv., vol. 5, no. 14, pp. 3575–3588, Jul. 2023, doi: 10.1039/d3na00093a.

[42] X. Lin et al., 'Recent advances in albumin-based nanoparticle drug delivery systems for intestinal disease treatment', Int. J. Pharm. X, vol. 10, p. 100387, Dec. 2025, doi: 10.1016/j.ijpx.2025.100387.

[43] Z. Lin, Y. Cui, J. Wang, Y. Yu, and C. Tan, 'Recent Advances in the Utilization of Dietary-Derived Exosome-like Nanoparticles in Inflammatory Bowel Diseases', Foods, vol. 15, no. 3, p. 463, Jan. 2026, doi: 10.3390/foods15030463.

[44] D.-F. Li et al., 'Extracellular Vesicles: The Next Generation Theranostic Nanomedicine for Inflammatory Bowel Disease', Int. J. Nanomedicine, vol. 17, pp. 3893–3911, 2022, doi: 10.2147/IJN.S370784.

[45] H. Chen, W. Islam, J. El Halabi, L. Li, and F. M. Selaru, 'Innovative Gastrointestinal Drug Delivery Systems: Nanoparticles, Hydrogels, and Microgrippers', Front. Biosci., vol. 30, no. 2, p. 25281, Feb. 2025, doi: 10.31083/FBL25281.

[46] A. Lamprecht, U. Schäfer, and C.-M. Lehr, 'Size-dependent bioadhesion of micro- and nanoparticulate carriers to the inflamed colonic mucosa', Pharm. Res., vol. 18, no. 6, pp. 788–793, 2001, doi: 10.1023/A:1011032328064.

[47] M. Zeeshan, H. Ali, S. Khan, S. A. Khan, and B. Weigmann, 'Advances in orally-delivered pH-sensitive nanocarrier systems; an optimistic approach for the treatment of inflammatory bowel disease', Int. J. Pharm., vol. 558, pp. 201–214, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.074.

[48] J. Youshia and A. Lamprecht, 'Size-dependent nanoparticulate drug delivery in inflammatory bowel diseases', Expert Opin. Drug Deliv., vol. 13, no. 2, pp. 281–294, 2016, doi: 10.1517/17425247.2016.1114604.

[49] O. Hartwig, M. A. Shetab Boushehri, K. S. Shalaby, B. Loretz, A. Lamprecht, and C.-M. Lehr, 'Drug delivery to the inflamed intestinal mucosa - targeting technologies and human cell culture models for better therapies of IBD', Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 175, p. 113828, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.addr.2021.113828.

[50] M. Zhang and D. Merlin, 'Nanoparticle-Based Oral Drug Delivery Systems Targeting the Colon for Treatment of Ulcerative Colitis', Inflamm. Bowel Dis., vol. 24, no. 7, pp. 1401–1415, Jun. 2018, doi: 10.1093/ibd/izy123.

[51] P. Mongia, R. Khatik, R. Raj, N. Jain, and A. K. Pathak, 'Ph-sensitive eudragit S-100 coated chitosan nanoparticles of 5-amino salicylic acid for colon delivery', J. Biomater. Tissue Eng., vol. 4, no. 9, pp. 738–743, 2014, doi: 10.1166/jbt.2014.1229.

[52] C. Li et al., 'A Proresolving Peptide Nanotherapy for Site-Specific Treatment of Inflammatory Bowel Disease by Regulating Proinflammatory Microenvironment and Gut Microbiota', doi: 10.1002/advs.201900610.

[53] L. Cao et al., 'Colon Enzyme-Activated Prebiotic Nanomedicine for Targeted Therapy of Inflammatory Bowel Disease', doi: 10.1002/smtd.202401408.

[54] X. Song et al., 'Efficient Therapy of Inflammatory Bowel Disease (IBD) with Highly Specific and Durable Targeted Ta2C Modified with Chondroitin Sulfate (TACS)', doi: 10.1002/adma.202301585.

[55] J. Shi, D. Cui, L. Yu, and Y. Gong, 'Structural and temporal dynamics of nano-based therapies in ulcerative colitis: history, hotspots, and emerging trends', Front. Immunol., vol. 17, p. 1739037, 2026, doi: 10.3389/fimmu.2026.1739037.

[56] W. Xu et al., 'Rational design of nanotherapy for ulcerative colitis: New strategies, mechanistic approaches, and translational challenges', Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med., vol. 71, p. 102894, Jan. 2026, doi: 10.1016/j.nano.2025.102894.

[57] J. Yang, Q. Huang, J. Long, and J. Li, 'Microbiota and inflammatory bowel disease: the dual effect mechanism of polysaccharide therapy', Front. Immunol., vol. 16, p. 1666866, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1666866.

[58] Z. Feng et al., 'Ramulus mori polysaccharide-loaded PLGA nanoparticles and their anti-inflammatory effects in vivo', Int. J. Biol. Macromol., vol. 182, pp. 2024–2036, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.200.

[59] H. Ali, B. Weigmann, M. F. Neurath, E. M. Collnot, M. Windbergs, and C.-M. Lehr, 'Budesonide loaded nanoparticles with pH-sensitive coating for improved mucosal targeting in mouse models of inflammatory bowel diseases', J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc., vol. 183, pp. 167–177, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.039.

[60] O. H. Nielsen and L. K. Munck, 'Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD', Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol., vol. 4, no. 3, pp. 160–170, Mar. 2007, doi: 10.1038/ncpgasthep0696.

[61] C. Yang and D. Merlin, 'Nanoparticle-Mediated Drug Delivery Systems For The Treatment Of IBD: Current Perspectives', Int. J. Nanomedicine, vol. 14, pp. 8875–8889, 2019, doi: 10.2147/IJN.S210315.

[62] C. Tiruppathi, T. Naqvi, Y. Wu, S. M. Vogel, R. D. Minshall, and A. B. Malik, 'Albumin mediates the transcytosis of myeloperoxidase by means of caveolae in endothelial cells', Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 101, no. 20, pp. 7699–7704, May 2004, doi: 10.1073/pnas.0401712101.

[63] 'Colon-specific delivery of mesalazine chitosan microspheres - PubMed'. Accessed: Apr. 13, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801244/

[64] '5-amino salicylic acid bound nanoparticles for the therapy of inflammatory bowel disease - PubMed'. Accessed: Apr. 13, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17889397/

[65] B. Moulari, D. Pertuit, Y. Pellequer, and A. Lamprecht, 'The targeting of surface modified silica nanoparticles to inflamed tissue in experimental colitis', Biomaterials, vol. 29, no. 34, pp. 4554–4560, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.08.009.

[66] A. Beloqui et al., 'Budesonide-loaded nanostructured lipid carriers reduce inflammation in murine DSS-induced colitis', Int. J. Pharm., vol. 454, no. 2, pp. 775–783, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.017.

[67] 'Self assembled hyaluronic acid nanoparticles as a potential carrier for targeting the inflamed intestinal mucosa - PubMed'. Accessed: Apr. 14, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083829/

[68] 'Hybrydowy system nanocząsteczek w mikrocząsteczkach ukierunkowany na leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – PubMed'. Accessed: Apr. 14, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937207/

[69] 'Colon Enzyme-Activated Prebiotic Nanomedicine for Targeted Therapy of Inflammatory Bowel Disease - Cao - 2026 - Small Methods - Wiley Online Library'. Accessed: Apr. 14, 2026. [Online]. Available: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/smtd.202401408

[70] J. Bai et al., 'Research advancements and perspectives of inflammatory bowel disease: A comprehensive review', Sci. Prog., vol. 107, no. 2, p. 368504241253709, 2024, doi: 10.1177/00368504241253709.

[71] 'FK506 microparticles mitigate experimental colitis with minor renal calcineurin suppression - PubMed'. Accessed: Apr. 15, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15783066/

[72] M. Vitulo, E. Gnodi, R. Meneveri, and D. Barisani, 'Interactions between Nanoparticles and Intestine', Int. J. Mol. Sci., vol. 23, no. 8, p. 4339, Apr. 2022, doi: 10.3390/ijms23084339.

[73] Y. Wu et al., 'A PepT1 mediated medicinal nano-system for targeted delivery of cyclosporine A to alleviate acute severe ulcerative colitis', Biomater. Sci., vol. 7, no. 10, pp. 4299–4309, Oct. 2019, doi: 10.1039/c9bm00925f.

[74] D. S. Wilson, G. Dalmasso, L. Wang, S. V. Sitaraman, D. Merlin, and N. Murthy, 'Orally delivered thioketal nanoparticles loaded with TNF-α-siRNA target inflammation and inhibit gene expression in the intestines', Nat. Mater., vol. 9, no. 11, pp. 923–928, Nov. 2010, doi: 10.1038/nmat2859.

[75] N. Kulkarni, P. Jain, A. Shindikar, P. Suryawanshi, and N. Thorat, 'Advances in the colon-targeted chitosan based multiunit drug delivery systems for the treatment of inflammatory bowel disease', Carbohydr. Polym., vol. 288, p. 119351, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119351.

[76] 'Targeting delivery of anti-TNFalpha oligonucleotide into activated colonic macrophages protects against experimental colitis - PubMed'. Accessed: Apr. 15, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19951904/

[77] 'Oral IL-10 gene delivery in a microsphere-based formulation for local transfection and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease - PubMed'. Accessed: Apr. 15, 2026. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18418416/

[78] N. Li et al., 'Medicinal plant-based drug delivery system for inflammatory bowel disease', Front. Pharmacol., vol. 14, p. 1158945, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1158945.

[79] H. Liu et al., 'Probiotic Delivery Systems for Inflammatory Bowel Disease: Recent Advances and Translational Challenges', Probiotics Antimicrob. Proteins, Feb. 2026, doi: 10.1007/s12602-026-10952-9.

[80] S.-J. Wu et al., 'Polysaccharide-based inflammatory microenvironment-responsive nanocarriers for ulcerative colitis: Advances in design, mechanisms, and therapeutic applications', Carbohydr. Polym., vol. 380, p. 125069, May 2026, doi: 10.1016/j.carbpol.2026.125069.

TERAPIA FAGOWA W LECZENIU ZAKAŻEŃ WIELOLEKOOPORNYCH – ANALIZA MOŻLIWOŚCI I OGRANICZEŃ

Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Dominika Kaczyńska

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

Abstrakt: Narastający kryzys oporności przeciwdrobnoustrojowej (ang. *Antimicrobial Resistance,* AMR) wymusza poszukiwanie alternatywnych strategii terapeutycznych wobec patogenów wielolekoopornych. Celem pracy jest analiza potencjału spersonalizowanej terapii fagowej jako narzędzia medycyny precyzyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem inżynierii genetycznej wirionów oraz nowoczesnych systemów ich dostarczania. Analizę literatury przedmiotu przeprowadzono z wykorzystaniem baz PubMed, Scopus oraz Web of Science. Proces badawczy oparto na syntezie wyników badań przedklinicznych, ewaluacji mechanistycznych modeli farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (ang. *Pharmacokinetics/Pharmacodynamics,* PK/PD) oraz jakościowej analizy studiów przypadków klinicznych i aktualnych protokołów badań interwencyjnych. Wykazano, że modyfikacja genetyczna fagów (np. ekspresja peptydów przeciwdrobnoustrojowych; ang. *Antimicrobial Peptides,* AMP*)* oraz zastosowanie celowanych koktajli precyzyjnych umożliwia skuteczne przełamanie mechanizmów oporności bakterii, w tym zjawiska uśpienia metabolicznego (dormancji). Analiza dowiodła, że synergia między fagami a układem immunologicznym gospodarza jest kluczowa dla eradykacji patogenów, co potwierdzają sukcesy kliniczne w leczeniu złożonych infekcji związanych ze złamaniem (ang. *Fracture-Related Infection,* FRI) przy użyciu nośników hydrożelowych. Stwierdzono, że zjawisko „sterowania fagowego" (ang. *phage steering*) warunkuje celowe obniżenie wirulencji bakterii nawet przy wykształceniu oporności na fagi. Zebrane dane sugerują, że spersonalizowana terapia fagowa może stać się realną i skuteczną alternatywą dla klasycznej antybiotykoterapii w oporności wielolekowej (ang. *Multidrug Resistance,* MDR). Wnioski z analizy wskazują na konieczność

dalszych badań nad standaryzacją nośników hydrożelowych oraz optymalizacją protokołów klinicznych, co umożliwi pełną implementację tej metody do rutynowej praktyki szpitalnej.

Słowa kluczowe: bakteriofagi, farmakokinetyka, inżynieria genetyczna, oporność przeciwdrobnoustrojowa

Abstract: The escalating crisis of antimicrobial resistance (AMR) necessitates the search for alternative therapeutic strategies against multidrug-resistant pathogens. This study aims to analyze the potential of personalized phage therapy as a tool in precision medicine, with a particular focus on virion genetic engineering and advanced delivery systems. A literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The research process involved synthesizing preclinical data, evaluating mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models, and performing a qualitative analysis of clinical case studies and current interventional trial protocols. It was demonstrated that genetic modification of phages (e.g., expression of antimicrobial peptides; AMPs) and the application of targeted precision cocktails enable the effective overcoming of bacterial resistance mechanisms, including metabolic dormancy. The analysis confirmed that synergy between phages and the host immune system is crucial for pathogen eradication, as evidenced by clinical success in treating fracture-related infections (FRIs) using hydrogel carriers. Furthermore, it was found that "phage steering" facilitates the deliberate reduction of bacterial virulence, even in cases where phage resistance has emerged. The collected data suggest that personalized phage therapy could become a viable and effective alternative to conventional antibiotic treatment for multidrug resistance (MDR). These findings highlight the need for further research into the standardization of hydrogel carriers and the optimization of clinical protocols to enable the full implementation of this method in routine hospital practice.

Keywords: antimicrobial resistance, bacteriophages, genetic engineering, pharmacokinetics

1. Wprowadzenie

Oporność przeciwdrobnoustrojowa (ang. *Antimicrobial Resistance,* AMR) jest klasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization,* WHO) jako jedno z dziesięciu największych globalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Dane epidemiologiczne wskazują, że blisko 5 milionów zgonów rocznie jest powiązanych z bakteryjną AMR, z czego ponad milion stanowi bezpośrednią konsekwencję zakażeń patogenami opornymi na konwencjonalne schematy terapeutyczne [1, 2]. Prognozy sugerują, że oporność na antybiotyki „ostatniej szansy" może do 2035 roku ulec podwojeniu, stawiając współczesną medycynę przed perspektywą

ery poantybiotykowej [1, 3]. W odpowiedzi na tę krytyczną lukę w innowacjach terapeutycznych (tzw. *antibacterial pipeline gap*) bakteriofagi - wirusy specyficznie infekujące i niszczące komórki bakteryjne - powróciły do głównego nurtu badań medycznych. Jako pasożyty wewnątrzkomórkowe, fagi wykazują unikalne właściwości farmakologiczne, takie jak wysoka specyficzność szczepowa, zdolność do samoreplikacji w miejscu infekcji (autoregulacja dawki) oraz niska toksyczność dla komórek eukariotycznych [2, 4, 5]. Współczesna nauka dysponuje narzędziami pozwalającymi na racjonalne projektowanie i optymalizację preparatów fagowych, co wykracza poza klasyczne koncepcje izolacji wirusów ze środowiska. Obejmuje to zaawansowaną inżynierię genetyczną, pozwalającą na modyfikację genomów fagowych w celu ekspresji dodatkowych czynników litycznych [6, 7] oraz nowoczesne modelowanie matematyczne ich dynamiki populacyjnej w oparciu o farmakokinetykę i farmakodynamikę (ang. *Pharmacokinetics/Pharmacodynamics*, PK/PD). Takie podejście, uwzględniające interakcje w układzie fag-bakteria-gospodarz, pozwala na precyzyjne przewidywanie skuteczności eradykacji patogenów w organizmie pacjenta [8, 9, 10]. W rozdziale omówiono współczesne kierunki rozwoju fagoterapii, uwzględniając aspekty biologii molekularnej, modelowania mechanistycznego oraz dotychczasowe doświadczenia kliniczne.

2. Zaawansowana inżynieria genetyczna bakteriofagów: Systemy hybrydowe

Ograniczenia naturalnych izolatów fagowych, takie jak wąskie spektrum gospodarza, szybkie eliminowanie z krwiobiegu czy dynamiczne pojawianie się oporności bakteryjnej, wymusiły rozwój zaawansowanych technik inżynierii genetycznej [5, 7]. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków jest wykorzystanie fagów jako precyzyjnych wektorów dostarczających geny kodujące peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *Antimicrobial Peptides*, AMP) bezpośrednio do miejsca infekcji. Strategia ta pozwala na połączenie litycznych właściwości wirusa z dodatkowym mechanizmem bójczym peptydu, obniżając prawdopodobieństwo przeżycia mutantów opornych [6, 7].

2.1. System T7Select jako platforma ekspresyjna dla AMP

Szczególne miejsce w badaniach nad systemami hybrydowymi zajmuje lityczny fag T7 (system T7Select), ze względu na dobrze poznany genom, łatwość manipulacji genetycznej oraz krótki cykl replikacyjny [6]. Inżynieria tego faga koncentruje

się na integracji sekwencji kodujących peptydy o zróżnicowanych mechanizmach działania. Od cząsteczek destabilizujących błonę komórkową, po inhibitory procesów wewnątrzkomórkowych, czego szczegółowe zestawienie prezentuje Tabela 1. Istotnym wyzwaniem w tego typu modyfikacjach jest ochrona komórki bakteryjnej, służącej jako bioreaktor do namnażania fagów, przed przedwczesną lizą wywołaną przez syntetyzowany *de novo* peptyd. Zjawisko to mogłoby drastycznie obniżyć miano uzyskiwanych cząstek fagowych, czyniąc produkcję nieefektywną [6, 11]. Aby wyeliminować tę barierę technologiczną, opracowano mechanizmy precyzyjnego transportu peptydów.

Tabela 1. Charakterystyka peptydów przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w inżynierii faga T7, [opracowanie własne], [6, 11, 12, 13]

Nazwa peptydu	**Pochodzenie / Typ**	**Mechanizm działania**	**Masa molowa (g/mol)**
Api805	Pszczoła miodna (analog)	Inhibicja rybosomu 70S	2502,96
Melityna	Jad pszczeli	Dezintegracja błony cytoplazmatycznej (tworzenie porów)	2847,49
CRAMP	Mysz (*Mus musculus)*	Zaburzenie integralności błony (mechanizm amfipatycznej alfa-helisy)	3878,66
OmpA-Api805	Hybryda syntetyczna	Sekrecja szlakiem Sec i inhibicja rybosomu	4531,44

2.2. Mechanizm sekrecji periplazmatycznej (szlak Sec) i ochrona translacji

Innowacyjnym rozwiązaniem problemu cytotoksyczności AMP względem producenta jest zastosowanie sygnału sekrecyjnego białka OmpA na N-końcu projektowanego peptydu [6]. Dzięki wykorzystaniu ewolucyjnie konserwatywnego szlaku Sec (ang. *Sec-dependent pathway*), opartego na kompleksie translokacyjnym SecYEG, syntetyzowane peptydy są natychmiastowo transportowane przez błonę cytoplazmatyczną [13]. Taka lokalizacja pełni dwie funkcje, które są krytyczne dla efektywności całego systemu terapeutycznego. Przede wszystkim zapewnia ona ochronę aparatu translacyjnego bakterii produkującej fagi poprzez fizyczne oddalenie cząsteczek AMP, zwłaszcza tych z grupy PrAMP, takich jak apidacyna, od rybosomów 70S znajdujących się w cytoplazmie. Mechanizm ten skutecznie zapobiega przedwczesnemu

hamowaniu biosyntezy białek u gospodarza, pozwalając na niezakłóconą replikację wirusa, a jednocześnie umożliwia uzyskanie tzw. efektu uderzeniowego (ang. *inundation effect*), który wynika z kontrolowanej akumulacji peptydów w przestrzeni periplazmatycznej [11]. Skumulowany ładunek AMP zostaje gwałtownie uwolniony do środowiska zewnętrznego dopiero w momencie lizy komórki, wywołanej przez cykl lityczny faga. Powstaje wtedy wysokie lokalne stężenie peptydu, zdolnego do skutecznej eliminacji okolicznych subpopulacji bakteryjnych, a nawet tych komórek, które wykształciły oporność receptorową uniemożliwiającą bezpośrednią infekcję przez same fagi [6, 10].

3. Farmakodynamika i modelowanie matematyczne

W przeciwieństwie do konwencjonalnych chemioterapeutyków, bakteriofagi stanowią grupę tzw. „leków żywych", których stężenie w miejscu infekcji ulega dynamicznym zmianom nie tylko w wyniku procesów eliminacji, ale głównie dzięki replikacji zależnej od gęstości gospodarza. Opracowany w 2025 roku przez Cha et al. zaawansowany, mechanistyczny model PK/PD, opiera się na paradygmacie, że skuteczność terapii jest wypadkową interakcji trzech komponentów: populacji wirusa, bakterii oraz układu immunologicznego gospodarza [8]. Model ten redefiniuje podejście do dawkowania fagów w leczeniu zakażeń *Pseudomonas aeruginosa,* których eradykacja stanowi obecnie rosnące wyzwanie dla współczesnej medycyny [10, 14, 15].

3.1. Próg zalania i wpływ heterogeniczności metabolicznej bakterii

Podstawą w nowoczesnym modelowaniu matematycznym w fagoterapii jest uwzględnienie heterogeniczności metabolicznej patogenów. W modelu Cha [8] populacja bakteryjna zostaje podzielona na subpopulację aktywnie proliferującą (P) oraz subpopulację uśpioną (D – dormant). Bakterie w stanie uśpienia metabolicznego wykazują fenotypową tolerancję na infekcję fagową, która jest skutkiem ograniczonej ekspresji receptorów powierzchniowych oraz spowolnienia procesów biosyntezy, niezbędnych do replikacji wirusa [8, 9]. Bardzo ważnym parametrem zdefiniowanym w ramach tej analizy jest tzw. próg zalania (ang. *Inundation Threshold*, IT). IT określa krytyczne stężenie cząstek fagowych, niezbędne do zahamowania wzrostu populacji bakteryjnej, przy którym tempo eliminacji bakterii przez fagi może przewyższać tempo wzrostu populacji bakteryjnej. Wyznaczone

eksperymentalnie wartości IT dla analizowanych fagów wynoszą odpowiednio: $1,5 \times 10^7$ PFU/mL dla faga PP-A oraz $9,8 \times 10^7$ PFU/mL dla faga PP-B [8]. Koncepcja ta nawiązuje do klasycznych modeli teoretycznych, według których osiągnięcie miana powyżej progu IT jest warunkiem koniecznym do przełamania tempa wzrostu bakterii w warunkach *in vivo*, gdzie klirens fagowy jest znaczący [10, 14].

3.2. Synergia immunologiczna i optymalizacja koktajli fagowych

Modelowanie procesów zachodzących w organizmie gospodarza wykazuje, że sukces terapeutyczny jest wynikiem komplementarnego działania fagów i wrodzonego układu odpornościowego, w szczególności neutrofilów. Bakteriofagi pełnią rolę czynnika redukującego pierwotny ładunek bakteryjny (poniżej krytycznego poziomu), co umożliwia komórkom żernym skuteczne oczyszczenie ogniska infekcji, którego nie byłyby w stanie wyeliminować samodzielnie ze względu na zbyt wysoką liczebność patogenu [8, 9]. Z analizy wynika, że u pacjentów z obniżoną odpornością (np. neutropenią), gdzie wsparcie ze strony układu immunologicznego jest niewystarczające, konieczne jest stosowanie zaawansowanych koktajli fagowych. Strategia ta ma na celu nie tylko sumowanie efektów litycznych, ale co ważniejsze minimalizowanie ryzyka wystąpienia oporności krzyżowej, co pozwala na utrzymanie gęstości wirusów powyżej progu proliferacyjnego przez cały czas trwania terapii [2, 8, 16]. Synergia ta podkreśla znaczenie medycyny personalizowanej, w której schemat dawkowania jest dostosowany do indywidualnego profilu immunologicznego pacjenta [17, 18].

4. Studium przypadku: Terapia celowana w zakażeniach kostnych

Zakażenia związane ze złamaniami (ang. *Fracture-Related Infections*, FRI) o etiologii polimikrobowej stanowią jedno z najbardziej ekstremalnych wyzwań we współczesnej ortopedii i traumatologii. Alt et al. opisali interesujący przypadek kliniczny, ilustrujący potencjalne zastosowanie personalizowanej terapii fagowej u pacjenta z ubytkiem kości udowej, u którego doszło do zakażenia szczepami wielolekoopornymi (ang. *Multidrug Resistance*, MDR): *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Escherichia coli*. Sytuacja ta, wyczerpująca standardowe opcje antybiotykoterapii, stała się wskazaniem do zastosowania personalizowanej terapii fagowej jako procedury ratunkowej [4].

4.1. Innowacyjna implementacja faga w technice Masqueleta

Zasadniczym elementem strategii terapeutycznej było wykorzystanie dwuetapowej techniki Masqueleta (indukowanej błony). W drugim etapie tej procedury, podczas rekonstrukcji ubytku kości, zastosowano koktajl fagowy Intesti podany w nowoczesnym nośniku - hydrożelowej antybakteryjnej powłoce ochronnej (ang. *Defensive Antibacterial Coating*, DAC). Hydrożel ten, będący biokompatybilną powłoką na bazie kwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny, pełni funkcję stabilizatora, który zapewnia przedłużone i precyzyjne uwalnianie cząstek litycznych bezpośrednio w loży kostnej [4, 19]. Zastosowanie nośnika DAC pozwoliło na pokonanie bariery biofilmu bakteryjnego, która w przypadku infekcji FRI jest niemal niemożliwa do eradykacji przy użyciu wyłącznie antybiotyków ogólnoustrojowych. Miejscowa aplikacja fagów w formie żelowej minimalizuje ich klirens przez układ krążenia, maksymalizując jednocześnie prawdopodobieństwo bezpośredniego kontaktu wirusa z patogenem w niedokrwionych tkankach kostnych [19, 20, 21, 22].

4.2. Monitoring metagenomiczny i analiza sukcesu terapeutycznego

Innowacyjnym aspektem opisanego przypadku było wykorzystanie wysokoprzepustowego metagenomicznego sekwencjonowania nowej generacji (ang. *metagenomic Next-Generation Sequencing,* mNGS) do monitorowania kinetyki fagów *in vivo*. Tradycyjne metody mikrobiologiczne często zawodzą w ocenie skuteczności terapii fagowej z uwagi na trudności w izolacji wirusów z materiału klinicznego. W tym przypadku analiza metagenomiczna pozwoliła na wykrycie DNA fagowego w drenażu rany już 12 godzin po zabiegu operacyjnym, co potwierdziło aktywność wirusów w miejscu zakażenia [4, 17]. Dzięki precyzyjnemu monitorowaniu procesu eliminacji patogenów możliwe było skorelowanie obecności fagów z pomyślnym przebiegiem klinicznym. Ostateczne wyniki po 12 miesiącach obserwacji wykazały pełną eradykację zakażenia polimikrobowego oraz skuteczną konsolidację kostną, co sugeruje potencjalne bezpieczeństwo i skuteczność łączenia zaawansowanej chirurgii rekonstrukcyjnej z celowaną terapią biologiczną [4, 23].

5. Mechanizmy ewolucji oporności: Pili typu IV u Pseudomonas aeruginosa

Zrozumienie molekularnych podstaw interakcji między fagiem a gospodarzem jest niezbędne do przewidywania trwałości efektów terapeutycznych. Najnowsze

badania Tran et al. (2026) nad ewolucją oporności *Pseudomonas aeruginosa* na faga litycznego PO4 dostarczają danych na temat kosztów adaptacyjnych (ang. *fitness cost*) ponoszonych przez bakterie w odpowiedzi na nacisk selekcyjny wirusów. Decydującym dla tych interakcji jest system receptorowy pili typu IV (ang. *Type IV Pili,* T4P), który pełni funkcję głównego punktu kotwiczenia dla wielu fagów wykorzystujących retrakcję tych struktur do dotarcia bezpośrednio do powierzchni komórki bakteryjnej [16, 24]. W toku analizy 28 unikalnych mutacji prowadzących do oporności, zidentyfikowano m.in. specyficzną duplikację 12 par zasad w genie pilD. Mutacja ta skutkuje upośledzeniem aktywności peptydazy sygnałowej, co prowadzi do patologicznego nagromadzenia nieprzetworzonych prepilin w obrębie błony wewnętrznej bakterii. Konsekwencją tego zjawiska jest aktywacja dwuskładnikowego systemu regulacyjnego PilSR, który w odpowiedzi na stres błonowy wycisza ekspresję głównej piliny (pilA). Efektem kaskadowym jest całkowita utrata ruchu drgającego (ang. *twitching motility*) oraz drastyczny spadek wirulencji patogenu. Objawia się to upośledzoną zdolnością do tworzenia biofilmu oraz kolonizacji tkanek gospodarza [3, 24]. Zjawisko to stanowi podstawę tzw. „sterowania fagowego" (ang. *phage steering*). Strategia zakłada celowe stosowanie fagów uderzających w kluczowe czynniki wirulencji bakterii, takie jak systemy T4P czy pompy efflux. W takim modelu ewolucyjnym bakteria staje przed dylematem: zachować wrażliwość na fagi i ryzykować lizę, czy wykształcić oporność kosztem utraty zdolności do wywoływania zakażenia lub obniżenia odporności na antybiotyki. Wykorzystanie tych ewolucyjnych „szlaków bez wyjścia" (ang. *evolutionary trade-offs*) pozwala na projektowanie koktajli fagowych, które nie tylko redukują liczebność bakterii, ale trwale osłabiają potencjał chorobotwórczy populacji, która zdołała przetrwać pierwotną infekcję [3, 15, 16, 25].

6. Bariery regulacyjne i legislacyjne w Unii Europejskiej oraz USA

Mimo rosnącej liczby dowodów na wysoką skuteczność kliniczną, współczesna terapia fagowa pozostaje na rozdrożu między obietnicą medyczną a rygorystycznymi wyzwaniami regulacyjnymi. Jak wskazują Gallina et al., główną przeszkodą systemową jest klasyfikacja preparatów fagowych jako produktów leczniczych biologicznych, co nakłada na producentów wymogi identyczne jak w przypadku masowo wytwarzanych leków syntetycznych. Podejście to nie uwzględnia jednak unikalnej, dynamicznej natury wirusów litycznych ani konieczności ich ścisłego dopasowania do ewoluującego izolatu bakteryjnego konkretnego pacjenta [1, 26].

6.1. Wymogi jakościowe produkcji a wyzwania personalizacji medycznej

Współczesne ramy prawne, zaprojektowane dla stabilnych chemicznie antybiotyków, słabo przystają do specyfiki „żywych leków". Produkcja zgodna z Dobrą Praktyką Wytwarzania (ang. *Good Manufacturing Practice*, GMP) jest procesem niezwykle kosztownym i czasochłonnym, co bezpośrednio koliduje z potrzebą szybkiego dostosowania koktajlu fagowego do patogenu wyizolowanego od chorego. W tym kontekście belgijski model „preparatów recepturowych" jest obecnie uznawany za najbardziej progresywny i zwinny system w Unii Europejskiej. Umożliwia on aptekom szpitalnym przygotowanie leku na bazie certyfikowanych surowców, czyli tzw. fagowych substancji czynnych (ang. *Active Pharmaceutical Ingredients,* API), co pozwala na realne wdrożenie medycyny personalizowanej przy zachowaniu pełnej kontroli jakościowej [1, 2, 26]. Obok modelu belgijskiego istotną rolę odgrywają lokalne ramy prawne, takie jak polski model eksperymentu leczniczego, który dzięki wieloletniej tradycji ośrodka wrocławskiego stanowi unikalny w skali światowej przykład bezpiecznego wdrażania terapii u pacjentów, dla których wyczerpano standardowe opcje leczenia [18, 27].

6.2. Standaryzacja jakościowa w świetle Farmakopei Europejskiej

Przełomem w systematyzacji wymagań jakościowych dla produktów fagowych na poziomie kontynentalnym stało się wprowadzenie rozdziału 5.31 do Farmakopei Europejskiej (*Phage therapy medicinal products*), który po okresie intensywnych konsultacji wszedł w życie 1 lipca 2025 roku [1, 28]. Dokument ten stanowi obecnie jeden z punktów odniesienia w standaryzacji, określając parametry, którym powinny odpowiadać preparaty dopuszczone do obrotu i użytku klinicznego w państwach członkowskich UE. Kluczowym wymogiem zapisanym w monografii jest potwierdzenie tożsamości genetycznej faga poprzez całkowite sekwencjonowanie jego genomu (ang. *Whole Genome Sequencing*, WGS). Procedura ta ma na celu zminimalizowanie prawdopodobieństwa wystąpienia genów wirulencji, genów oporności na antybiotyki (ang. *Antibiotic Resistance Genes,* ARG) oraz sekwencji kodujących toksyny lub zdolność do lizogenii. Równie istotne są czystość mikrobiologiczna oraz rygorystycznie zdefiniowany, niski poziom endotoksyn (wyrażony w jednostkach międzynarodowych na dawkę; ang. *International Unit*, IU), ma to krytyczne znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta, szczególnie przy podawaniu dożylnym lub aplikacji w obrębie tkanek głębokich, takich jak zakażona macierz kostna [4, 28]. Ponadto wytyczne te precyzują standardy określania aktywności litycznej, wyrażonej w jednostkach

tworzących łysinki na mililitr - PFU/mL (ang. *Plaque Forming Units*), oraz wymogi dotyczące stabilności preparatu w czasie przechowywania. Uporządkowanie tych przepisów nie tylko zwiększyło bezpieczeństwo chorych, ale stworzyło również jasną, przewidywalną ścieżkę dla procesów rejestracyjnych personalizowanych produktów leczniczych [18, 28].

7. Trendy w terapeutyce fagowej: Od monoterapii do koktajli precyzyjnych

Ewolucja strategii terapeutycznych zmierza w stronę maksymalizacji efektu litycznego przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka selekcji oporności [2]. Współczesne podejście odchodzi od stosowania pojedynczych, naturalnie występujących izolatów na rzecz zaawansowanych systemów wieloskładnikowych, które są projektowane w oparciu o profil genetyczny i fenotypowy konkretnego patogenu wyizolowanego od pacjenta.

7.1. Projektowanie koktajli i synergia

Współczesne koktajle nie są już przypadkowymi mieszankami, lecz racjonalnie dobranymi systemami celującymi w różne receptory powierzchniowe bakterii (np. jednoczesne blokowanie lipopolisacharydu i pili T4P). Pozwala to na uniknięcie zjawiska oporności krzyżowej, czyli sytuacji, w której mutacja dająca odporność na jednego faga chroni jednocześnie przed innymi [2, 24]. Calero-Cáceres i in. [2] podkreślają, że przyszłość terapii leży w łączeniu fagów z antybiotykami, (czego innowacyjnym przykładem są nowoczesne preparaty hydrożelowe uwalniające fagi równocześnie z kolistyną [29]), gdzie fagi mogą „wymuszać" na bakteriach powrót do wrażliwości na chemioterapeutyki. Jest to proces tzw. resensytyzacji, wynikający z *evolutionary trade-off*. Przykładowo, jeśli bakteria modyfikuje swoje pompy typu efflux, aby uniknąć adsorpcji faga, traci jednocześnie zdolność do aktywnego usuwania antybiotyku z wnętrza komórki [2, 15, 25]. Kolejnym trendem jest optymalizacja składu koktajli pod kątem synergii z wrodzoną odpowiedzią immunologiczną, co pozwala na obniżenie niezbędnej dawki terapeutycznej i ograniczenie ryzyka reakcji zapalnej na nadmiar endotoksyn uwalnianych podczas lizy [8].

7.2. Protokół badania NCT07382271

Protokół badania NCT07382271, zarejestrowanego w lutym 2026 roku, przedstawia potencjalny sposób implementacji personalizowanej fagoterapii w leczeniu

zakażeń układu moczowego (ang. Urinary Tract Infection, UTI) o etiologii wielolekoopornej [30]. Badanie to, znajdujące się obecnie w fazie aktywnej realizacji z planowanym zakończeniem w sierpniu 2026 roku, wdraża rygorystyczne standardy jakościowe zgodnie z nowoczesną normą T/SHPPA 028-2024 [30]. Gwarantuje to czystość preparatów na poziomie wymaganym dla zaawansowanych produktów leczniczych biologicznych i stanowi podstawę dla bezpieczeństwa pacjentów. Kluczowym elementem protokołu jest wykorzystanie innowacyjnej technologii fagotypowania nowej generacji (ang. Next Evolution Phage-Typing, NEPT), umożliwiającej precyzyjne i dynamiczne dobieranie fagów podstawowych oraz pomocniczych w celu skutecznego przełamania barier biofilmowych w pęcherzu moczowym. Równie nowatorski jest schemat podawania preparatu, oparty na metodzie perfuzji dopęcherzowej. Protokół zakłada podanie 50 ml koktajlu co 12 godzin przez okres od 2 do 3 dni, co przekłada się na łącznie 6 dawek w ciągu 72-godzinnego cyklu terapeutycznego. Szczegółowe parametry badania zestawiono w Tabeli 2 [30]. Taka intensyfikacja dawkowania ma na celu skuteczne przekroczenie opisanego wcześniej progu zalania (IT) bezpośrednio w miejscu infekcji, co może sprzyjać szybkiemu ograniczeniu liczebności bakterii w miejscu zakażenia. Wprowadzenie tak precyzyjnego protokołu stanowi bezpośrednią odpowiedź na dane kliniczne wskazujące, że w przypadku zakażeń MDR poprawę udaje się uzyskać u blisko 79% pacjentów poddanych celowanej fagoterapii. Sukces tego przedsięwzięcia, sponsorowanego przez The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital, może stanowić kolejny krok na drodze do rejestracji pierwszej w pełni spersonalizowanej terapii biologicznej w urologii.

Tabela 2. Parametry badania klinicznego NCT07382271 nad personalizowaną terapią fagową, [opracowanie własne], [30]

Cecha badania	**Opis / Wartość**
Typ badania	Eksploracyjne, prospektywne, interwencyjne
Populacja	Pacjenci z UTI wywołanym przez wielolekooporne bakterie (MDR)
Interwencja	Personalizowany koktajl fagowy podawany dopęcherzowo (*intravesical*)
Dawkowanie	50 ml preparatu co 12h; łącznie 6 dawek w ciągu 72h
Główny punkt końcowy	Eradykacja patogenu (ujemny posiew) lub 10-krotna redukcja miana
Standard produkcji	GMP; norma T/SHPPA 028-2024
Przewidywane zakończenie	Sierpień 2026 r.
Sponsor	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital

7.3. Kinetyka płucna i strategia dawkowania nasycającego

Skuteczność terapii fagowej w leczeniu infekcji dolnych dróg oddechowych jest determinowana przez specyficzne interakcje zachodzące w mikrośrodowisku płuc, które istotnie odbiegają od ogólnych modeli systemowych. W modelu zakażenia płucnego wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* wykazano, że choć klirens fagów z krwiobiegu jest niezwykle gwałtowny ($T_{1/2}$ < 1h), to ich retencja w samej tkance płucnej pozostaje na znacznie wyższym poziomie. Kluczowym parametrem determinującym sukces terapeutyczny w tym obszarze nie jest wyłącznie podana dawka nominalna, lecz współczynnik adsorpcji faga do komórki bakteryjnej w warunkach podwyższonej lepkości, charakterystycznej dla gęstego śluzu oskrzelowego [8, 10, 14]. W środowisku tym fizyczna barierowość śluzu ogranicza swobodną dyfuzję wirionów, w wyniku czego kinetyka adsorpcji staje się wąskim gardłem całego procesu eradykacji. W przeciwieństwie do konwencjonalnej antybiotykoterapii terapia w układzie oddechowym wymaga strategicznego wykorzystania opisanej wcześniej koncepcji progu IT. W specyficznych warunkach zakażenia płucnego optymalnym rozwiązaniem wspieranym przez modele PK/PD jest podanie wysokiej dawki początkowej, pełniącej rolę dawki nasycającej. Przekroczenie progu IT już w pierwszej fazie podania pozwala na natychmiastowe zainicjowanie procesu „lizy od zewnątrz", co ma istotne znaczenie dla opanowania ostrej fazy zapalenia płuc i gwałtownej redukcji ładunku patogenów w pęcherzykach płucnych. Takie podejście umożliwia płynne przejście do fazy „samonapędzającej się" terapii (ang. *self-amplifying therapy*), gdzie replikacja fagów na pozostałych przy życiu gospodarzach podtrzymuje stężenie wirusów w ognisku zakażenia. Minimalizuje to konieczność częstej re-administracji preparatu drogą inhalacyjną, co jest istotne z punktu widzenia komfortu pacjenta oraz stabilności miana terapeutycznego w drogach oddechowych [8, 9, 10].

8. Dyskusja

Przedstawiona w niniejszej monografii analiza dowodzi, że współczesna terapia fagowa ewoluuje z koncepcji opartej na empirycznym podawaniu naturalnych izolatów w stronę precyzyjnej dziedziny medycyny spersonalizowanej. Zestawienie wyników badań nad systemami hybrydowymi, modelowaniem PK/PD oraz lokalnymi nośnikami hydrożelowymi pozwala na sformułowanie kompleksowego obrazu perspektyw, ale i wyzwań technologicznych stojących przed pełną implementacją tej metody terapeutycznej w erze narastającej oporności wielolekowej. Kluczowym zagadnieniem jest optymalizacja skuteczności litycznej fagów za pomocą inżynierii

genetycznej, w tym wykorzystania platformy ekspresyjnej T7Select. Mimo zaobserwowanej wyższej efektywności fagów kodujących AMP, zasadniczym ograniczeniem na etapie wdrożeniowym pozostaje wielkoskalowa produkcja takich preparatów biologicznych. Ryzyko wczesnej cytotoksyczności syntetyzowanych peptydów wobec szczepów produkcyjnych stanowi główne wąskie gardło z punktu widzenia masowego wytwarzania. Mechanizm sekrecji przez szlak Sec w innowacyjny sposób chroni aparat translacyjny komórki gospodarza, jednakże skalowalność procesu w rygorystycznych warunkach GMP będzie wymagała dodatkowych badań nad stabilnością genetyczną konstruktów na przestrzeni kolejnych pasaży. Z kolei z perspektywy klinicznej, istotnym obszarem poddanym dyskusji naukowej jest farmakokinetyka *in vivo*. Zgodnie z założeniami zaprezentowanych modeli PK/PD, osiągnięcie krytycznego IT wydaje się być istotne dla zahamowania tempa wzrostu bakterii, należy jednak pamiętać, że zjawisko uśpienia obniża efektywność terapii i może prowadzić do repopulacji patogenu. Z tego względu pełna eradykacja patogenu *in vivo* wydaje się wymagać synergicznego działania fagów z mechanizmami odpornościowymi gospodarza, w szczególności z odpowiedzią neutrofili. Niestety w warunkach klinicznych naturalne bariery, takie jak gęsty śluz płucny lub biofilm, znacząco utrudniają dyfuzję wirionów, dlatego koncepcje dawkowania nasycającego zyskują na znaczeniu [20]. Przełamaniem tych barier fizycznych stają się innowacyjne formy podania miejscowego. Obiecujące rezultaty aplikacji powłok hydrożelowych DAC w zakażeniach FRI znajdują potwierdzenie w nowszych publikacjach [21, 22]. Wskazują one, że hydrożele jako biokompatybilne platformy mogą przyczyniać się do minimalizowania systemowego klirensu i ochrony wirusów, korzystnie wpływając na ich lokalną kinetykę zakażania. Badania nad nośnikami termoczułymi wykazały również ogromny potencjał hydrożeli nie tylko w osteologii, ale także w ko-administracji fagów i antybiotyków przy leczeniu powikłanych zakażeń ran wywołanych przez pałeczki wielolekooporne [29]. Z klinicznego i ewolucyjnego punktu widzenia należy wyróżnić paradygmat *phage steering*. Zjawisko utraty określonych czynników zjadliwości, takich jak upośledzenie ruchu drgającego zależnego od pili typu IV, w zamian za rozwój oporności fagowej, otwiera drzwi dla nowoczesnych terapii sekwencyjnych [16, 24]. Jak wskazują najnowsze dowody, już krótkoterminowa ekspozycja na modyfikowane fagi lityczne stymuluje przesunięcia fenotypowe, skutkujące dramatycznym uwrażliwieniem patogenów, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, na klasyczne antybiotyki takie jak cyprofloksacyna [15, 25]. Zjawisko *evolutionary trade-offs* sprawia, że fagi mogą niekiedy funkcjonować jako biologiczne „adiuwanty" przywracające wrażliwość szczepu, a nie tylko jak czynniki bezpośrednio lityczne. Sukces i popularyzacja zaprezentowanych powyżej technologii jednak wciąż natrafia na ograniczenia

systemowe. Zapisy z 2025 roku ujęte w Farmakopei Europejskiej stworzyły fundament bezpieczeństwa dla weryfikacji genetycznej i kontroli endotoksyn [28]. Mimo to masowa produkcja „żywych leków" jest ograniczona koniecznością pełnego dostosowania fagów do indywidualnego profilu patogenu pacjenta, co silnie kontrastuje ze statyczną naturą przepisów GMP. Wydaje się, że kompromisem pomiędzy ścisłą kontrolą a koniecznością personalizacji pozostanie opisywany, elastyczny model preparatów recepturowych, otwierający drogę do jeszcze dokładniejszej indywidualizacji leczenia. Należy jednak podkreślić, że większość dostępnych danych pochodzi z badań przedklinicznych, opisów przypadków i niewielkich badań klinicznych, dlatego potwierdzenie skuteczności fagoterapii wymaga dalszych kontrolowanych badań.

9. Podsumowanie

Celem monografii była analiza potencjału inżynieryjnie modyfikowanych bakteriofagów w zwalczaniu wielolekoopornych szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. Wykorzystując przegląd literatury (stan na kwiecień 2026 r.), dane eksperymentalne faga T7 oraz analizę kliniczną mNGS, uzyskano wyniki sugerujące, że personalizowana fagoterapia może stanowić skuteczną alternatywę dla antybiotykoterapii w określonych przypadkach terapeutycznych. Integracja mechanizmów ekspresji peptydów Api805 pozwala na eliminację mutantów opornych, znacząco wydłużając okno terapeutyczne [6, 7, 11]. Modele PK/PD sugerują, że sukces in vivo zależy od synergii z układem immunologicznym, gdzie fagi redukują ładunek bakteryjny poniżej progu inundacji, umożliwiając neutrofilom eradykację infekcji [8, 9]. W praktyce ortopedycznej miejscowa aplikacja fagów w hydrożelach DAC stanowi obiecujące narzędzie do eliminacji zakażeń FRI, co potwierdzono monitoringiem metagenomicznym [4, 19]. Ponadto analogiczne nośniki termoczułe wykazują obiecującą skuteczność w leczeniu lekoopornych zakażeń ran [29]. Dodatkową korzyścią jest atenuacja wirulencji patogenów poprzez strategię „phage steering" [16, 24]. Wraz z wdrożeniem standardów Farmakopei Europejskiej (5.31) w 2025 r. uporządkowano kwestie bezpieczeństwa (m.in. kontrolę endotoksyn) [28]. Chociaż w obszarze GMP wciąż istnieją wyzwania, krok ten toruje drogę do szerszego stosowania spersonalizowanych protokołów fagowych w ramach modelu preparatów recepturowych. Ostatecznie należy podkreślić, że sukces współczesnej fagoterapii determinowany jest nie tylko przez precyzję inżynierii genetycznej, lecz przede wszystkim przez gotowość medycyny do zaakceptowania ewolucyjnej dynamiki „żywych leków". Wymaga to odejścia od standardowych schematów terapeutycznych na rzecz metod spersonalizowanych,

uwzględniających zmienność biologiczną patogenu, co wyznacza jeden z kierunków nowoczesnego podejścia do walki z lekoopornością.

Referencje

[1] Gallina A, Gallina M, Cona A, et al. Phage therapy at the crossroads between clinical promise and regulatory challenge. Pharmaceuticals. 2026;19(1):162. doi: 10.3390/ph19010162

[2] Calero-Cáceres W, Gupta A, Kaushal A, et al. Editorial: Emerging trends in phage therapeutics to overcome antibiotic resistance. Front Antibiot. 2026;5:1788766. doi: 10.3389/frabi.2026.1788766

[3] Allen RC, Popat R, Diggle SP, et al. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? Nat Rev Microbiol. 2014;12(4):300-8. doi: 10.1038/nrmicro3232

[4] Alt V, Gessner A, Merabishvili M, et al. Case report: Local bacteriophage therapy for fracture-related infection with polymicrobial multi-resistant bacteria: hydrogel application and postoperative phage analysis through metagenomic sequencing. Front Med. 2024;11:1428432. doi: 10.3389/fmed.2024.1428432

[5] Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, et al. Genetically engineered phages: a review of advances over the last decade. Microbiol Mol Biol Rev. 2016;80(3):523-43. doi: 10.1128/MMBR.00069-15

[6] Ludwig T, Volke D, Krizsan A. Analysis of engineered T7 bacteriophages containing genetic sequences encoding antimicrobial peptides. Front Antibiot. 2025;3:1515874. doi: 10.3389/frabi.2024.1515874

[7] Lenneman BR, Fernbach J, Loessner MJ, et al. Enhancing phage therapy through synthetic biology and genome engineering. Curr Opin Biotechnol. 2021;68:151-159. doi: 10.1016/j.copbio.2020.11.003

[8] Cha JS, Kim K, You HJ, et al. Model-informed development of bacteriophage therapy: bridging in vitro and in vivo efficacy against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. mSystems. 2025;10(12):e0138425. doi: 10.1128/msystems.01384-25

[9] Levin BR, Udekwu KI. Population dynamics of antibiotic treatment: a mathematical model and hypotheses for time-kill and continuous-culture experiments. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(8):3414-26. doi: 10.1128/AAC.00381-10

[10] Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11(1):28-47. doi: 10.2174/138920110790725410

[11] Krizsan A, Volke D, Weinert S, et al. Insect-derived proline-rich antimicrobial peptides kill bacteria by inhibiting bacterial protein translation at the 70S ribosome. Angew Chem Int Ed Engl. 2014;53(45):12236-9. doi: 10.1002/anie.201407145

[12] Zhang HQ, Sun C, Xu N, et al. The current landscape of the antimicrobial peptide melittin and its therapeutic potential. Front Immunol. 2024;15:1326033. doi: 10.3389/fimmu.2024.1326033

[13] Mori H, Ito K. The Sec protein-translocation pathway. Trends Microbiol. 2001;9(10):494-500. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02174-6

[14] Payne RJ, Jansen VA. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. Clin Pharmacokinet. 2003;42(4):315-25. doi: 10.2165/00003088-200342040-00002

[15] Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, et al. Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. Front Microbiol. 2024;15:1374466. doi: 10.3389/fmicb.2024.1374466

[16] Gurney J, Pradier L, Griffin JS, et al. Phage steering of antibiotic-resistance evolution in the bacterial pathogen, Pseudomonas aeruginosa. Evol Med Public Health. 2020;2020(1):148-157. doi: 10.1093/emph/eoaa026

[17] Aslam S, Lampley E, Wooten D, et al. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of personalized phage therapy. Open Forum Infectious Diseases. 2020;7(9):ofaa389.

[18] Fauconnier A. Phage therapy regulation: from night to dawn. Viruses. 2019;11(4):352. doi: 10.3390/v11040352

[19] Ferry T, Batailler C, Petitjean C, et al. The potential innovative use of bacteriophages within the DAC® hydrogel to treat patients with knee megaprosthesis infection requiring „debridement antibiotics and implant retention" and soft tissue coverage as salvage therapy. Front Med (Lausanne). 2020;7:342. doi: 10.3389/fmed.2020.00342

[20] Young J, Lee SW, Shariyate MJ, et al. Bacteriophage therapy and current delivery strategies for orthopedic infections: a scoping review. J Infect. 2024;88(3):106125. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106125

[21] Chen B, Ponce Benavente L, Chittò M, et al. Combination of bacteriophages and vancomycin in a co-delivery hydrogel for localized treatment of fracture-related infections. npj Biofilms Microbiomes. 2024;10:77. doi: 10.1038/s41522-024-00552-2

[22] Gao M, Wang Y, Zhuang H, et al. Insights into the preparation of and evaluation of the bactericidal effects of phage-based hydrogels. Int J Mol Sci. 2024;25(17):9472. doi: 10.3390/ijms25179472

[23] Ferry T, Kolenda C, Batailler C, et al. Phage therapy as adjuvant to conservative surgery and antibiotics to salvage patients with relapsing S. aureus prosthetic knee infection. Front Med (Lausanne). 2020;7:570572. doi: 10.3389/fmed.2020.570572

[24] Tran VN, Harvey H, Lahane TS, et al. The repertoire of resistance mutations selected by a Pseudomonas aeruginosa type IV pilus-targeting lytic bacteriophage. mBio. 2026;0:e00243-26. doi:10.1128/mbio.00243-26.

[25] Çiftçi N, Şeşen Ö, Kor G, et al. Short-term bacteriophage exposure is associated with shifts in antibiotic susceptibility profiles of clinical Pseudomonas aeruginosa. Microorganisms. 2026;14(7):1585. doi: 10.3390/microorganisms14071585

[26] Pirnay JP, Verbeken G, Ceyssens PJ, et al. The magistral phage. Viruses. 2018;10(2):64. doi: 10.3390/v10020064

[27] Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, et al. Phage therapy in Poland - a centennial journey to the first ethically approved treatment facility in Europe. Front Microbiol. 2020;11:1056. doi: 10.3389/fmicb.2020.01056

[28] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Phage therapy medicinal products. In: European Pharmacopoeia. 11th ed. Supplement 11.6. Strasbourg, France: Council of Europe; 2025:Chapter 5.31.

[29] Mukhopadhyay S, To KKW, Liu Y, et al. A thermosensitive hydrogel formulation of phage and colistin combination for the management of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii wound infections. Biomater Sci. 2024;12(1):151–163. doi: 10.1039/d3bm01383a

[30] ClinicalTrials.gov. Evaluation of Safety and Efficacy of Phage Therapy for Drug-resistant Bacterial Infections: NCT07382271. Published 2024. Accessed April 10, 2026.

SZTUCZNE NOŚNIKI TLENU JAKO ALTERNATYWA DLA TRANSFUZJI PREPARATÓW KRWIOPOCHODNYCH

Mateusz Paszek, Dominika Olborska, Konrad Pohl, Emilia Podoba, Szymon Pasionek

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

Abstrakt: W świecie nowoczesnej medycyny transfuzja krwi stanowi jedną z fundamentalnych procedur medycznych stosowanych w leczeniu stanów związanych z ostrą utratą krwi oraz niedotlenieniem tkanek, takich jak urazy, zabiegi chirurgiczne czy wstrząs krwotoczny. Wysoka skuteczność tej metody niestety wiąże się z licznymi ograniczeniami, obejmującymi ryzyko reakcji immunologicznych, możliwość przenoszenia chorób zakaźnych, ograniczoną dostępność preparatów krwiopochodnych oraz krótki okres ich przechowywania. Problemy te stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny i skłaniają do poszukiwania alternatywnych metod zapewniających efektywny transport tlenu. W odpowiedzi na te trudności rozwijane są sztuczne nośniki tlenu, które mają na celu zastąpienie lub uzupełnienie funkcji hemoglobiny. Do najważniejszych grup tych związków należą preparaty oparte na zmodyfikowanej hemoglobinie (HBOC) oraz perfluorowęglowodory (PFC). Rozwiązania te projektowane są z wykorzystaniem różnorodnych biomateriałów, takich jak lipidy, białka i polimery, co pozwala na optymalizację ich właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych. Pomimo intensywnego rozwoju technologicznego opracowanie idealnego sztucznego nośnika tlenu nadal pozostaje wyzwaniem. Trudności te wynikają przede wszystkim z potencjalnej toksyczności, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz niewystarczającej efektywności w warunkach klinicznych. Niemniej jednak znajdują one potencjalne zastosowanie w medycynie ratunkowej oraz chirurgii, szczególnie w sytuacjach wymagających szybkiego przywrócenia odpowiedniego zaopatrzenia tkanek w tlen. Mogą być również wykorzystywane w leczeniu stanów przebiegających z hipoksją, w których tradycyjne metody okazują się niewystarczające lub niemożliwe do zastosowania. W takich przypadkach stanowią ważne wsparcie terapeutyczne, zwiększając szanse na

stabilizację stanu pacjenta oraz poprawę rokowania. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego sztucznych nośników tlenu jako alternatywy dla hemoglobiny, z uwzględnieniem ich budowy, mechanizmów działania, zastosowań klinicznych oraz ograniczeń i perspektyw dalszego rozwoju.

Słowa kluczowe: hemoglobina, perfluorowęglowodory, sztuczne nośniki tlenu, transfuzja krwi

Abstract: In modern medicine, blood transfusion constitutes one of the fundamental medical procedures used in the treatment of conditions associated with acute blood loss and tissue hypoxia, such as trauma, surgical interventions, and hemorrhagic shock. Despite its high effectiveness, this method is associated with several limitations, including the risk of immunological reactions, the possibility of transmission of infectious diseases, limited availability of blood products, and their short storage time. These issues represent a significant challenge for contemporary medicine and drive the search for alternative methods ensuring efficient oxygen transport. In response to these challenges, artificial oxygen carriers are being developed to replace or supplement the function of hemoglobin. The most important groups of these compounds include hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs) and perfluorocarbon-based oxygen carriers (PFCs). These solutions are designed using a variety of biomaterials, such as lipids, proteins, and polymers, allowing optimization of their physicochemical and biological properties. Despite intensive technological development, the development of an ideal artificial oxygen carrier remains a challenge. These limitations arise primarily from potential toxicity, effects on the cardiovascular system, and insufficient efficacy under clinical conditions. Nevertheless, they show potential for application in emergency medicine and surgery, particularly in situations requiring rapid restoration of adequate tissue oxygenation. They may also be used in the treatment of conditions associated with hypoxia, where conventional methods prove insufficient or cannot be applied. In such cases, they provide important therapeutic support, increasing the chances of patient stabilization, and improving prognosis. The aim of this study is to present the current state of knowledge regarding artificial oxygen carriers as an alternative to hemoglobin, including their structure, mechanisms of action, clinical applications, limitations, and future perspectives.

Keywords: hemoglobin, perfluorocarbons, artificial oxygen carriers, blood transfusion

1. Wprowadzenie

Krew jest wyspecjalizowaną tkanką łączną, złożoną z elementów morfotycznych: erytrocytów, leukocytów i trombocytów zawieszonych w osoczu. Dzięki rytmicznej pracy serca pozostaje w ciągłym ruchu w obrębie układu krążenia, umożliwiając transport substancji niezbędnych do życia, takich jak tlen, składniki odżywcze oraz produkty przemiany materii.

Tlen stanowi podstawowy czynnik warunkujący przeżycie i prawidłowe funkcjonowanie komórek. Odgrywa istotną rolę w procesach oddychania komórkowego oraz licznych przemianach metabolicznych zachodzących w organizmie. Jego odpowiednia dostępność warunkuje produkcję energii oraz wpływa na przebieg wielu procesów fizjologicznych i patologicznych. Należy jednak zauważyć, że rozpuszczalność tlenu w płynach ustrojowych, takich jak osocze krwi, jest stosunkowo niska, co istotnie ogranicza jego bierny transport [1]. W związku z tym organizm wykorzystuje wyspecjalizowane mechanizmy, w tym obecność hemoglobiny, umożliwiające efektywne wiązanie i dystrybucję tlenu do tkanek.

Mimo wysokiej efektywności tych mechanizmów utrzymanie odpowiedniego poziomu utlenowania może stanowić problem, szczególnie w warunkach klinicznych oraz zastosowaniach biomedycznych. Zmniejszenie objętości krwi lub obniżenie jej zdolności do transportu tlenu może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak niedotlenienie tkanek (hipoksja), a w skrajnych przypadkach do niewydolności narządowej [2]. W celu utrzymania homeostazy oraz zapewnienia właściwego zaopatrzenia tkanek w tlen powszechnie stosuje się transfuzję krwi. Pomimo wysokiej skuteczności metoda ta wiąże się z licznymi ograniczeniami, w tym ryzykiem powikłań immunologicznych i zakaźnych, a także problemami logistycznymi związanymi z przechowywaniem i dostępnością preparatów krwiopochodnych.

Powikłania immunologiczne wynikają głównie z niezgodności w zakresie grup krwi, co może prowadzić do reakcji hemolitycznych oraz innych niepożądanych odpowiedzi organizmu. Z kolei ryzyko zakażeń, mimo zaawansowanych procedur diagnostycznych i kontroli dawców, nie może zostać całkowicie wyeliminowane. W krajach rozwiniętych ryzyko transmisji zakażeń wirusowych, takich jak HIV, HBV czy HCV, jest bardzo niskie, jednak nadal istnieje zagrożenie zakażeń bakteryjnych oraz pojawiania się nowych patogenów, które nie są rutynowo wykrywane [3]. Dodatkowym problemem jest stosunkowo krótki okres przechowywania preparatów krwiopochodnych oraz konieczność zapewnienia odpowiednich warunków ich magazynowania, co utrudnia długoterminową dystrybucję [4]. Ponadto system zaopatrzenia w krew pozostaje zależny od liczby dawców, co może prowadzić do okresowych niedoborów, zwłaszcza w sytuacjach kryzysowych lub w okresach zwiększonego zapotrzebowania klinicznego.

W odpowiedzi na te bariery rozwijane są alternatywne metody zapewniające efektywny transport tlenu, wśród których znajdują się sztuczne nośniki tlenu (AOC, ang. *artificial oxygen carriers*). Związki te projektowane są w celu przejęcia funkcji dystrybucji tlenu realizowanej przez erytrocyty, obejmującej wiązanie tlenu w płucach oraz jego kontrolowane uwalnianie w mikrokrążeniu tkanek obwodowych.

W przeciwieństwie do naturalnych krwinek czerwonych AOC nie odtwarzają pełnej funkcji krwi, lecz koncentrują się na dostarczaniu tlenu do komórek.

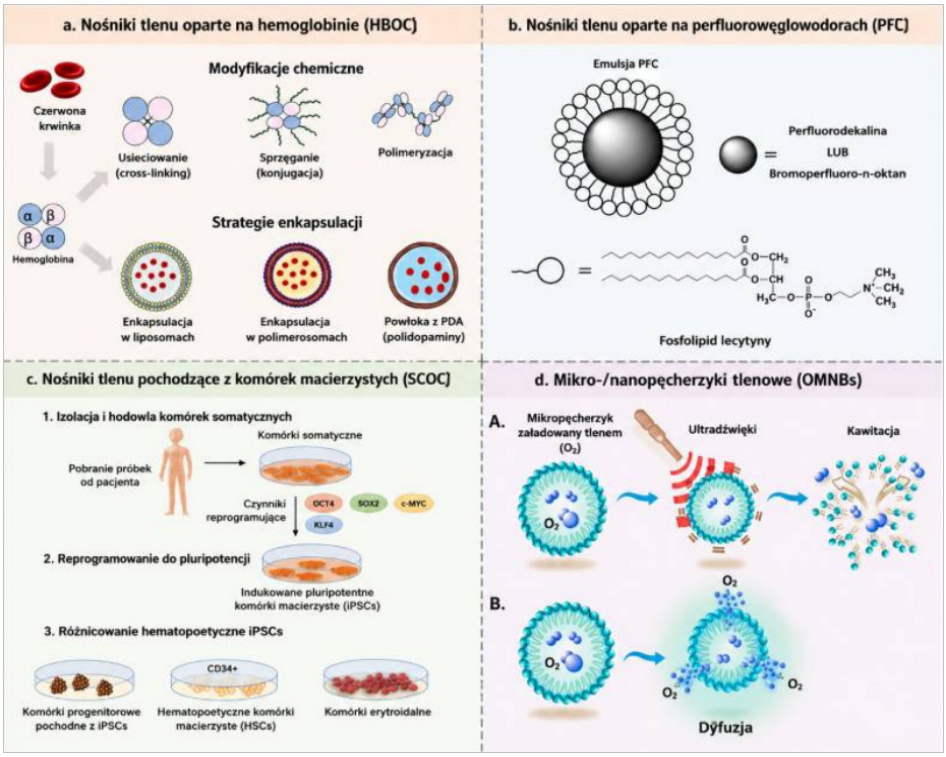
Dzięki temu mogą one stanowić istotne wsparcie terapeutyczne, umożliwiając czasową poprawę utlenowania tkanek w stanach krytycznych, w których szybkie przywrócenie odpowiedniego poziomu utlenowania ma kluczowe znaczenie dla przeżycia pacjenta [5].

1.1. Rodzaje sztucznych nośników tlenu

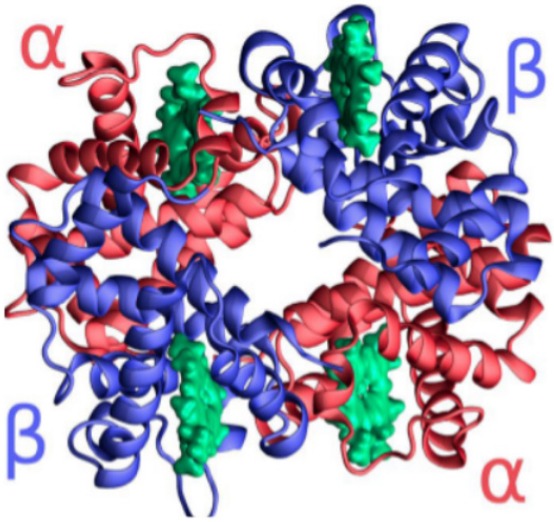
AOC można podzielić na kilka głównych grup, różniących się budową, mechanizmem działania oraz właściwościami fizykochemicznymi. Do najważniejszych należą nośniki tlenu oparte na hemoglobinie (HBOC, ang. *hemoglobin-based oxygen carriers*) oraz nośniki tlenu oparte na perfluorowęglowodorach (PFC, ang. *perfluorocarbon-based oxygen carriers*). Oprócz tych dwóch podstawowych klas rozwijane są również nowoczesne systemy wykorzystujące mikro- i nanocząstki. Alternatywne podejście stanowią technologie oparte na komórkach macierzystych, określane jako nośniki tlenu pochodzące z komórek macierzystych (SCOC, ang. *stem cell-derived oxygen carriers*). Choć zaliczane do szerokiej definicji sztucznych nośników tlenu, rozwiązania te wyróżniają się tym, że mają na celu odtworzenie pełnej funkcji fizjologicznej naturalnych krwinek czerwonych, a nie tylko zapewnienie czasowego transportu tlenu [6, 7].

1.2. Nośniki oparte na hemoglobinie (HBOC)

Hemoglobina jest białkiem tetramerycznym, zbudowanym z czterech podjednostek globiny, z których każda zawiera grupę prostetyczną w postaci hemu. Kluczowym elementem hemu jest pierścień protoporfiryny IX, w którego centrum znajduje się atom żelaza w stanie utlenienia Fe^{2+}. Atom żelaza tworzy sześć wiązań koordynacyjnych: cztery z atomami azotu pierścieni pirolowych porfiryny, piąte z resztą proksymalnej histydyny łańcucha globiny, natomiast szóste stanowi miejsce wiązania cząsteczki tlenu. Przyłączenie tlenu ma charakter odwracalny i prowadzi do powstania oksyhemoglobiny [9]. U zdrowego dorosłego człowieka dominującą formą hemoglobiny jest hemoglobina A (HbA), będąca heterotetramerem złożonym z dwóch łańcuchów α oraz dwóch łańcuchów β.



Rycina 1. Cztery główne rodzaje sztucznych nośników tlenu: Hemoglobinowe nośniki tlenu, Nośniki oparte na perfluorowęglowodorach, Nośniki pochodzenia komórkowego, Mikro i nanobąbelki tlenowe [8, tłum. własne]



Rycina 2: budowa hemoglobiny [10]

1.3. Właściwości hemoglobiny

Kluczową właściwością hemoglobiny jest kooperatywność wiązania tlenu, polegająca na tym, że przyłączenie jednej cząsteczki tlenu zwiększa powinowactwo pozostałych podjednostek do wiązania tlenu. Zjawisko to umożliwia efektywne pobieranie tlenu w płucach oraz jego uwalnianie w tkankach. Mechanizm ten jest związany z przejściem hemoglobiny pomiędzy stanem o niskim powinowactwie do tlenu (stan T, *tense*) a stanem o wysokim powinowactwie (stan R, *relaxed*). Powinowactwo hemoglobiny do tlenu podlega również regulacji przez czynniki fizjologiczne, takie jak pH, stężenie dwutlenku węgla, temperatura oraz stężenie 2,3-bisfosfoglicerynianu (2,3-BPG).

1.4. Izolowana hemoglobina

Nośniki typu HBOC stanowią jedną z najważniejszych grup AOC. Otrzymywane są poprzez izolację hemoglobiny z erytrocytów lub jej wytwarzanie metodami inżynierii genetycznej, a następnie poddawane modyfikacjom chemicznym mającym na celu zwiększenie stabilności oraz poprawę właściwości transportowych [11]. W warunkach fizjologicznych hemoglobina pozostaje związana z błoną komórkową erytrocytów, m.in. poprzez interakcję z białkiem band 3. Oddziaływania te stabilizują jej funkcjonowanie oraz umożliwiają regulację metabolizmu komórki, uwalnianie ATP, a także kontrolę napięcia naczyń poprzez wpływ na dostępność tlenku azotu (NO) [12]. Izolowana hemoglobina pozbawiona jest tego środowiska strukturalnego i funkcjonalnego, co istotnie zmienia jej właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne. Wykazuje zwiększoną podatność na utlenianie, denaturację oraz tworzenie reaktywnych form tlenu. Charakteryzuje się również większym powinowactwem do tlenu oraz zaburzoną regulacją jego uwalniania, wynikającą m.in. z osłabienia efektu Bohra i braku interakcji z 2,3-bisfosfoglicerynianem [13, 14]. Dodatkowo wolna hemoglobina intensywnie wiąże NO i szybko z nim reaguje, co prowadzi do zmniejszenia jego dostępności w naczyniach krwionośnych. W osoczu reaguje z NO około 1000 razy szybciej niż hemoglobina zawarta w erytrocytach, co stanowi istotny mechanizm prowadzący do wazokonstrykcji i zaburzeń przepływu krwi [15]. Kolejnym ograniczeniem hemoglobiny pozakomórkowej jest jej skłonność do dysocjacji do dimerów. Po utracie stabilizującego środowiska erytrocytu tetramer rozpada się na jednostki αβ, które są łatwo filtrowane w kłębuszkach nerkowych. Prowadzi to do jej szybkiej eliminacji z krwiobiegu, skrócenia czasu działania oraz zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek przez toksyczne produkty rozpadu [16].

1.5. Modyfikacje hemoglobiny w HBOC

W celu ograniczenia niekorzystnych właściwości izolowanej hemoglobiny HBOC poddaje się modyfikacjom, które można podzielić na dwie główne kategorie: chemiczne i enkapsulacyjne. Chemiczne modyfikacje obejmują usieciowanie (*cross-linking*) hemoglobiny lub jej koniugację z polimerami, co zwiększa stabilność tetramerów hemoglobiny, zapobiega ich rozpadowi na dimery oraz zmniejsza toksyczność i immunogenność. Enkapsulacja natomiast polega na zamknięciu cząsteczek hemoglobiny w strukturach przypominających erytrocyty (np. liposomach), co ogranicza jej bezpośredni kontakt z osoczem, a tym samym zmniejsza ryzyko działań niepożądanych [17, 18].

1.6. Ograniczenia HBOC

Pomimo zastosowania różnych modyfikacji chemicznych i technologicznych preparaty te nadal mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak nadciśnienie tętnicze wynikające z wychwytu NO, a także stres oksydacyjny i uszkodzenia komórkowe [18]. Oprócz ograniczeń wynikających z właściwości wolnej hemoglobiny stosowanie HBOC wiąże się z szeregiem dodatkowych problemów, spośród których kluczowy stanowi ich metabolizm oraz eliminacja z organizmu. Wolna i zmodyfikowana hemoglobina ulega rozkładowi głównie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, zwłaszcza w wątrobie i śledzionie. W trakcie tego procesu dochodzi do uwalniania grup hemowych oraz żelaza, które mogą nasilać stres oksydacyjny i wykazywać działanie cytotoksyczne. Ponadto produkty degradacji hemoglobiny mogą odkładać się w tkankach lub ulegać filtracji kłębuszkowej, co zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek [19].

1.7. Zastosowanie kliniczne HBOC

Mimo barier fizjologicznych rozwój technologii doprowadził do powstania preparatów o specyficznych profilach klinicznych, choć modyfikacje strukturalne jedynie ograniczają, a nie eliminują ich działania niepożądane [20]. Współczesny krajobraz kliniczny HBOC definiuje kilka kluczowych preparatów, z których każdy reprezentuje inne podejście do problemu wolnej hemoglobiny.

HEMO2life jest naturalnym biopolimerem hemoglobiny o bardzo wysokiej masie cząsteczkowej (ok. 3600 kDa), zbudowanym ze 156 łańcuchów globiny. Nie wymaga on modyfikacji chemicznej do zachowania stabilności i wykazuje naturalne

właściwości antyoksydacyjne (aktywność typu SOD) [21]. Znajduje zastosowanie głównie w transplantologii jako dodatek do płynów do prezerwacji narządów (nerek, wątroby, płuc), gdzie poprawia ich utlenowanie, ogranicza uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjne oraz przyspiesza podjęcie funkcji po przeszczepieniu [22].

HBOC-201 (Hemopure) to jeden z najlepiej przebadanych i rozwijanych od wielu lat preparatów. Oparty jest na polimeryzowanej hemoglobinie bydlęcej (bHBOC), poddanej procesom oczyszczania oraz chemicznego sieciowania przy użyciu aldehydu glutarowego. Stosuje się go w leczeniu ciężkiej, zagrażającej życiu anemii u pacjentów, u których transfuzja krwi jest niemożliwa, a także w niedokrwieniu kończyn [23].

PP-007 jest PEGylowaną karboksyhemoglobiną, opracowaną w celu poprawy transportu tlenu oraz uzyskania dodatkowych efektów cytoprotekcyjnych. Preparat był badany m.in. w kontekście anemii sierpowatokrwinkowej oraz ostrego udaru niedokrwiennego; w badaniu HEMERA-1 oceniano jego zastosowanie jako terapii wspomagającej mechaniczną trombektomię [24, 25].

Pomimo prowadzenia badań klinicznych faz I–III nad wybranymi preparatami HBOC, żaden z nich nie uzyskał dotychczas zatwierdzenia FDA do rutynowego stosowania u ludzi [26].

2. Perfluorowęglowodany (PFC)

2.1. Budowa i właściwości

PFC to związki chemiczne, w których wszystkie atomy wodoru w cząsteczkach węglowodorów zostały zastąpione atomami fluoru. Charakteryzują się one wysoką stabilnością chemiczną wynikającą z obecności silnych wiązań C–F, co przekłada się na ich niską reaktywność biologiczną. Są przy tym niepalne, hydrofobowe oraz lipofobowe, a ich unikalne właściwości fizykochemiczne umożliwiają rozpuszczanie znacznych ilości gazów oddechowych. Rozpuszczalność gazów w PFC przebiega w kolejności: $CO_2 > O_2 > CO > N_2$. W porównaniu z wodą i osoczem krwi wykazują one znacznie wyższą zdolność rozpuszczania tlenu – około 20-krotnie większą niż woda i około 2-krotnie większą niż osocze – a także wysoką pojemność w zakresie transportu dwutlenku węgla [8,27]. Jako sztuczne AOC wykazują szereg właściwości determinujących ich potencjał terapeutyczny [28,29]. Ze względu na swoją hydrofobowość PFC nie mogą być podawane bezpośrednio dożylnie i wymagają zastosowania emulsji. W tej postaci tworzą krople o rozmiarach znacznie mniejszych niż erytrocyty, co umożliwia im penetrację obszarów mikrokrążenia niedostępnych dla

naturalnych krwinek czerwonych. Po podaniu dożylnym PFC nie ulegają metabolizmowi w wątrobie ani nerkach, lecz są stopniowo transportowane do płuc i eliminowane z organizmu w niezmienionej postaci wraz z wydychanym powietrzem. W przeciwieństwie do HBOC nie wchodzą one w istotne interakcje z tlenkiem azotu (NO), dzięki czemu nie wywołują jego wychwytu ani związanych z tym zaburzeń hemodynamicznych, takich jak wazokonstrykcja czy nadciśnienie tętnicze. Stabilność emulsji uzyskuje się poprzez zastosowanie emulgatorów, najczęściej fosfolipidów lub syntetycznych surfaktantów [30,31]. Wielkość kropli ma kluczowe znaczenie: zbyt duże są szybciej wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy (RES), co znacząco skraca czas półtrwania preparatu we krwi.

2.2. Mechanizm Działania

PFC nie wiążą tlenu chemicznie, lecz transportują go na zasadzie rozpuszczania fizycznego. Ilość przenoszonego tlenu zależy od jego ciśnienia parcjalnego: im więcej tlenu znajduje się w otoczeniu, tym więcej może się go rozpuścić w PFC. W praktyce mogą one działać jako tymczasowy rezerwuar tlenu, który magazynuje go w obszarach o wysokim ciśnieniu parcjalnym (np. w płucach) i uwalnia tam, gdzie ciśnienie to jest niższe. W ten sposób wspomagają dyfuzję gazów i mogą częściowo zastępować transportową funkcję krwi.

2.3. Ograniczenia

Skuteczność kliniczna PFC jest ściśle uzależniona od stosowania mieszanin oddechowych o wysokim stężeniu tlenu (hiperoksji), co stanowi istotne ograniczenie ich zastosowania. Efekt terapeutyczny ma charakter krótkotrwały, co wynika ze specyfiki ich dystrybucji i stopniowej eliminacji z organizmu [32]. Dodatkowym problemem są działania niepożądane, obejmujące reakcje immunologiczne, aktywację układu dopełniacza oraz zaburzenia hemodynamiczne [26].

Jednym z najpoważniejszych wyzwań klinicznych jest zjawisko CARPA (ang. Complement Activation-Related Pseudoallergy). Jest to nieswoista reakcja rzekomoalergiczna wywołana kontaktem układu odpornościowego z powierzchnią nanocząstek emulsji. Prowadzi ona do gwałtownego uwalniania mediatorów zapalnych, co klinicznie manifestuje się dusznością, skurczem naczyń płucnych oraz przejściowymi zaburzeniami ciśnienia tętniczego.

Podanie dużych objętości emulsji PFC może wpływać na lepkość osocza i wchodzić w interakcje z elementami morfotycznymi krwi. Obserwuje się m.in.

przejściową małopłytkowość oraz zmiany w mikrokrążeniu wynikające z faktu, że krople emulsji – mimo niewielkich rozmiarów – stanowią ciała obce wpływające na opór naczyniowy i homeostazę układu krzepnięcia.

Fizykochemiczna trwałość emulsji PFC może być ograniczona przez zjawisko dojrzewania Ostwalda, będące jednym z mechanizmów starzenia emulsji i prowadzącym do zmian rozmiaru kropli w czasie [33]."

2.4 Zalety

PFC wykazują wysoką obojętność (obojętność chemiczną i biologiczną), co oznacza, że same cząsteczki nie wchodzą w reakcje z tkankami organizmu i nie ulegają metabolizmowi do toksycznych produktów. Ich krążenie w układzie naczyniowym nie wywołuje bezpośrednich uszkodzeń chemicznych komórek śródbłonka [5]. Dzięki niewielkim rozmiarom cząstek emulsji mogą one penetrować obszary mikrokrążenia niedostępne dla erytrocytów, co ma istotne znaczenie w stanach zaburzonej perfuzji, takich jak wstrząs czy niedokrwienie tkanek [34].

2.5 Zastosowanie kliniczne

W praktyce klinicznej PFC stosowane są głównie w postaci stabilnych nanoemulsji, umożliwiających ich bezpieczne podanie dożylne. Oprócz tego rozwijane są inne formy, takie jak mikropęcherzyki oraz fazowo przełączalne nanoemulsje, które mogą być aktywowane bodźcami zewnętrznymi, np. ultradźwiękami [35].

Perfluorooktylobromek (PFOB) jest jednym z najlepiej poznanych PFC i charakteryzuje się bardzo wysoką rozpuszczalnością tlenu (527 mL O_2/L) [26]. Był badany klinicznie w celu ograniczenia potrzeby transfuzji podczas operacji sercowo-naczyniowych, jednak badania fazy III przerwano z powodu braku istotnych korzyści [36].

Perfluorodekalina (PFD) oraz **perfluorotributylamina (PFTBA)** stanowiły składniki preparatu Fluosol-DA 20%, stosowanego jako nośnik tlenu w procedurach kardiologicznych oraz adiuwant w radioterapii. Pomimo początkowego dopuszczenia do stosowania preparat ten został wycofany ze względu na działania niepożądane i ograniczenia technologiczne [37].

Mimo obiecujących właściwości fizykochemicznych PFC nie znalazły dotychczas szerokiego zastosowania klinicznego, głównie z powodu ograniczonej skuteczności terapeutycznej, konieczności stosowania hiperoksji oraz ryzyka powikłań.

2.6. Inne zastosowania medyczne PFC

PFC znajdują również zastosowanie poza funkcją nośników tlenu. Wykorzystuje się je m.in. w ultrasonografii oraz obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego z wykorzystaniem jąder fluoru. W ultrasonografii stabilizują one mikropęcherzyki gazowe, co poprawia jakość obrazowania [38]. W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego fluoru-19 umożliwiają precyzyjne śledzenie komórek, zwłaszcza makrofagów i monocytów, które fagocytują emulsje PFC i migrują do ognisk zapalnych [32]. Ponadto są one badane jako nośniki leków oraz składniki płynów perfuzyjnych w transplantologii, gdzie wspomagają utlenowanie tkanek i ograniczają stres oksydacyjny. Nanoemulsje PFC mogą jednocześnie dostarczać tlen oraz substancje ochronne (np. przeciwutleniacze), co podnosi ich potencjał terapeutyczny [39–41].

3. Inne AOC

3.1. Mikro- lub nanopęcherzyki (OMNBs)

OMNBs to sferyczne układy koloidalne składające się z gazowego rdzenia otoczonego stabilizującą powłoką. Powłoka ta może być zbudowana z lipidów, polimerów lub białek (np. albuminy), co zapobiega szybkiemu rozpuszczaniu się gazu w osoczu oraz koalescencji pęcherzyków. Układy te transportują tlen w postaci gazowej. Po podaniu do krwiobiegu tlen jest uwalniany z wnętrza pęcherzyka na zasadzie dyfuzji – zgodnie z gradientem stężeń – bezpośrednio do niedotlenionych tkanek [8].

3.2. Dostarczanie tlenu z wykorzystaniem komórek macierzystych (SCOC)

Pojęcie SCOC odnosi się do wykorzystania komórek macierzystych jako pośredniego systemu poprawy utlenowania tkanek. Komórki macierzyste, w szczególności mezenchymalne (MSC), nie transportują tlenu bezpośrednio, lecz wpływają na mikrośrodowisko poprzez sekrecję czynników proangiogennych i immunomodulacyjnych. W efekcie stymulują one tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogenezę) oraz poprawiają perfuzję tkankową, co pośrednio prowadzi do zwiększenia podaży tlenu [42].

4. Podsumowanie

Tabela 1. Porównanie HBOC vs PFC [opracowanie własne]

PFC	HBOC	Transfuzja krwi	Cecha
Fizyczne rozpuszczanie gazów (zależne od ciśnienia parcjalnego)	Wiązanie chemiczne ze zmodyfikowaną hemoglobiną	Wiązanie chemiczne z hemoglobiną w erytrocytach	Odwracalne wiązanie tlenu przez hemoglobinę
Nie	Nie	Tak (wymagana zgodność grup ABO i Rh)	Konieczność próby krzyżowej
Bardzo długi (stabilność chemiczna, ale ryzyko dojrzewania Ostwalda)	Długi (nawet 1-2 lata, często w temp. pokojowej)	Krótki (ok. 42 dni w temp. 2-6°C)	Okres przechowywania
Bardzo mały (krople emulsji ok. 0,1-0,2 μm)	Mały (cząsteczki hemoglobiny/ polimery)	Duży (erytrocyt ok. 7-8 μm)	Rozmiar nośnika
Bardzo wysokie (penetracja obszarów niedostępnych dla RBC)	Potencjalnie zwiększone w porównaniu z erytrocytami	Ograniczone przy silnych zwężeniach naczyń	Zastosowanie w mikrokrążeniu
Reakcje immunologiczne (CARPA), przejściowa małopłytkowość	Nadciśnienie (wychwyt NO), stres oksydacyjny, nefrotoksyczność	Reakcje hemolityczne, zakażenia wirusowe (HIV, HCV)	Główne działania niepożądane
Tak (wymagana hiperoksja dla pełnej efektywności)	Zazwyczaj nie	Nie	Wymóg podawania tlenu
Układ siateczkowo-śródbłonkowy, wydalanie przez płuca	Układ siateczkowo-śródbłonkowy, nerkowa filtracja produktów degradacji	Naturalny rozkład erytrocytów	Metabolizm i eliminacja

Najistotniejszy wniosek płynący z niniejszego porównania dotyczy zmiany paradygmatu bezpieczeństwa: o ile klasyczna transfuzja krwi wiąże się z ryzykiem błędów ludzkich i biologicznych, o tyle ograniczenia związane ze stosowaniem sztucznych nośników tlenu mają przede wszystkim charakter technologiczno-fizjologiczny.

Szczególną uwagę należy zwrócić na aspekt reologiczny. Sztuczne nośniki tlenu, dzięki swojej skali nanometrycznej, mogą przekraczać ograniczenia związane z rozmiarem erytrocytów, umożliwiając efektywne utlenowanie tkanek w warunkach upośledzonego mikrokrążenia. Istotną zaletą preparatów z grupy AOC jest również ich wydłużony okres przechowywania, sięgający od kilku miesięcy do nawet kilku lat, co zapewnia im znaczną przewagę logistyczną nad tradycyjnymi preparatami krwiopochodnymi.

Jednocześnie zróżnicowanie mechanizmów działania, eliminacji oraz profilu działań niepożądanych wskazuje, że wybór konkretnego rozwiązania powinien być dostosowany do stanu klinicznego pacjenta. HBOC wydają się szczególnie przydatne w warunkach pozaszpitalnych ze względu na brak konieczności stosowania wysokich stężeń tlenu, natomiast PFC mogą oferować większą efektywność transportu tlenu w kontrolowanych warunkach klinicznych wymagających zastosowania hiperoksji. Takie podejście pozwala traktować sztuczne nośniki tlenu nie jako bezpośrednią alternatywę dla transfuzji krwi, lecz jako zaawansowaną terapię pomostową (ang. *bridge therapy*), uzupełniającą leczenie w stanach nagłych i krytycznych.

Mimo wieloletnich badań sztuczne nośniki tlenu nie zostały dotychczas szeroko wprowadzone do rutynowej praktyki klinicznej, głównie ze względu na ograniczenia związane z ich bezpieczeństwem i skutecznością. Dalsze badania powinny koncentrować się na poprawie biokompatybilności, optymalizacji kinetyki uwalniania tlenu oraz minimalizacji działań niepożądanych. Kluczowym celem pozostaje opracowanie preparatu, który łączyłby wysoką wydajność transportu tlenu z minimalnym wpływem na homeostazę układu naczyniowego i immunologicznego, co w przyszłości może umożliwić ich szersze wykorzystanie terapeutyczne.

REFERENCJE

[1] Zhang Q, Inagaki NF, Ito T, et al. Recent advances in micro-sized oxygen carriers inspired by red blood cells. Sci Technol Adv Mater. 2023;24(1):2223050. doi:10.1080/14686996.2023.2223050

[2] Roy TK, Secomb TW, et al. Effects of impaired microvascular flow regulation on metabolism-perfusion matching and organ function. Microcirculation. 2021;28(3):e12673. doi:10.1111/micc.12673

[3] Fong IW. Blood Transfusion-Associated Infections in the Twenty-First Century: New Challenges. Curr Trends Concerns Infect Dis. 2020:191-215. doi:10.1007/978-3-030-36966-8_8

[4] Jug R, Ruijs T, Liu Y, et al. P-TS-6 | Albumin Utilization Audit at a Community Hospital. Transfusion. 2023;63(S3):257A-258A. doi:10.1111/trf.343_17554

[5] Mohanto N, Park Y, Jee J. Current perspectives of artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: a review of old to cutting-edge technologies using in vitro and in vivo assessments. J Pharm Investig. 2022;53:153-190. doi:10.1007/s40005-022-00590-y

[6] Ferenz KB, Steinbicker AU. Artificial Oxygen Carriers—Past, Present, and Future—a Review of the Most Innovative and Clinically Relevant Concepts. J Pharmacol Exp Ther. 2019;369(3):300-310. doi:10.1124/jpet.118.254664

[7] Tao Z, Ghoroghchian PP, Ghoroghchian PP. Microparticle, nanoparticle, and stem cell-based oxygen carriers as advanced blood substitutes. Trends Biotechnol. 2014;32(9):466-473. doi:10.1016/j.tibtech.2014.05.001

[8] Mohanto N, Mondal H, Park Y, Jee JP. Therapeutic delivery of oxygen using artificial oxygen carriers demonstrates the possibility of treating a wide range of diseases. J Nanobiotechnol. 2025;23. doi:10.1186/s12951-024-03060-9

[9] Gell DA. Structure and function of haemoglobins. Blood Cells Mol Dis. 2018;70:13-42. doi:10.1016/j.bcmd.2017.10.006

[10] Bringas M, Petruk AA, Estrin DA, et al. Tertiary and quaternary structural basis of oxygen affinity in human hemoglobin as revealed by multiscale simulations. Sci Rep. 2017;7(1):11259. doi:10.1038/s41598-017-11259-0

[11] U.S. Food and Drug Administration. FDA comparison of characteristics of hemoglobin-based oxygen carriers could guide development of safe and effective artificial blood products. [Dostęp 14.04.2026].

[12] Kosmachevskaya OV, Nasybullina EI, Blindar VN, Topunov AF. Binding of Erythrocyte Hemoglobin to the Membrane to Realize Signal-Regulatory Function (Review). Appl Biochem Microbiol. 2019;55(2):83-98. doi:10.1134/S0003683819020091

[13] Drvenica I, Stancic A, Maslovarić I, Trivanović D, Ilić V. Extracellular Hemoglobin: Modulation of Cellular Functions and Pathophysiological Effects. Biomolecules. 2022;12(11):1708. doi:10.3390/biom12111708

[14] Lopes D, Jorge T, Costa F, Jorge S. Modulatory Effects of Voxelotor and 5-HMF on Hemoglobin Affinity, Heme-Heme Cooperativity and Bohr Effect. Blood. 2024. doi:10.1182/blood-2024-207797

[15] Donadee C, Raat NJ, Kanias T, et al. Nitric Oxide Scavenging by Red Blood Cell Microparticles and Cell-Free Hemoglobin as a Mechanism for the Red Cell Storage Lesion. Circulation. 2011;124(4):465-476. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008698

[16] Baek JH, Yalamanoglu A, Brown RP, et al. Renal toxicodynamic effects of extracellular hemoglobin after acute exposure. Toxicol Sci. 2018;166(1):180-191. doi:10.1093/toxsci/kfy193

[17] Jansman MMT, Hosta-Rigau L. Recent and prominent examples of nano- and microarchitectures as hemoglobin-based oxygen carriers. Adv Colloid Interface Sci. 2018;260:65-84. doi:10.1016/j.cis.2018.08.006

[18] Alayash AI. Mechanisms of Toxicity and Modulation of Hemoglobin-based Oxygen Carriers. Shock. 2017;47(1):41-49. doi:10.1097/SHK.0000000000001044

[19] Buehler PW, D'Agnillo F, Schaer DJ. Hemoglobin-based oxygen carriers: From mechanisms of toxicity and clearance to rational drug design. Trends Mol Med. 2010;16(10):447-457. doi:10.1016/j.molmed.2010.07.006

[20]

[21] Alayash AI. Blood substitutes: why haven't we been more successful? Trends Biotechnol. 2014;32(4):177-185. doi:10.1016/j.tibtech.2014.02.006

[22] Meur LL, Nowak E, Barrou B, et al. Evaluation of the efficacy of HEMO2life®, a marine OXYgen carrier for Organ Preservation. Trials. 2023;24(1). doi:10.1186/s13063-023-07302-3

[23] Meur LL, Delpy E, Renard F, et al. HEMO2 life® improves renal function independent of cold ischemia time in kidney recipients. Artif Organs. 2021. doi:10.1111/aor.14141

[24] Jahr JS, Moallempour M, Lim JC. HBOC-201, hemoglobin glutamer-250 (bovine), Hemopure (Biopure Corporation). Expert Opin Biol Ther. 2008;8(9):1425-1433. doi:10.1517/14712598.8.9.1425

[25] Linfante I, Clark WM, Houssen DC, et al. HEMERA-1 CarboxyHEMoglobin OxygEn Delivery for Evascularization in Acute Stroke. Stroke Vasc Interv Neurol. 2024. doi:10.1161/SVIN.123.001246

[26] Gu X, Savla C, Palmer AF. Tangential flow filtration facilitated fractionation and PEGylation of low and high-molecular weight polymerized hemoglobins. Biotechnol Bioeng. 2022;119(1):176-186. doi:10.1002/bit.27962

[27] Grzegorzewski W, Czerniecka-Kubicka A, Gołda K, et al. Hemoglobin-Based Oxygen Carriers: Selected Advances and Challenges. Int J Mol Sci. 2025;26(1). doi:10.3390/ijms26199775

[28] Jägers J, Wrobeln A, Ferenz KB. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: From physics to physiology. Pflugers Arch. 2021;473(2):139-150. doi:10.1007/s00424-020-02482-2

[29] Lambert E, Janjic JM. Quality by design approach identifies critical parameters driving oxygen delivery performance in vitro for PFC carriers. Sci Rep. 2021;11(1):5410. doi:10.1038/s41598-021-84076-1

[30] Wrobeln A, Laudien J, Groß-Heitfeld C, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers. Eur J Pharm Biopharm. 2017;115:52-64. doi:10.1016/j.ejpb.2017.02.015

[31] Jaegers J, Haferkamp S, Arnolds O, et al. Deciphering the Emulsification Process to Create an Albumin-Perfluorocarbon-(o/w) Nanoemulsion. Langmuir. 2022;38(34):10351-10361. doi:10.1021/acs.langmuir.1c03388

[32] Ashrafi B, Tootoonchi M, Bardsley R, et al. Stable perfluorocarbon emulsions for the delivery of halogenated ether anesthetics. Colloids Surf B Biointerfaces. 2018;172:797-805. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.09.024

[33] Kakaei N, Amirian R, Azadi M, et al. Perfluorocarbons: A perspective of theranostic applications and challenges. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1115254. doi:10.3389/fbioe.2023.1115254

[34] Ravera F, Dziza K, Santini E, et al. Emulsification and emulsion stability: The role of the interfacial properties. Adv Colloid Interface Sci. 2021;288:102344. doi:10.1016/j.cis.2020.102344

[35] Filho IP. 2017 Military Supplement Mini-Review: Perfluorocarbons, Oxygen Transport and Microcirculation in Low Flow States. Shock. 2017;48(1):12-16. doi:10.1097/SHK.0000000000000994

[36] Rapoport N. Phase-shift, stimuli-responsive perfluorocarbon nanodroplets for drug delivery to cancer. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2012;4(5):492-510. doi:10.1002/wnan.1176

[37] Riess JG. Understanding the Fundamentals of Perfluorocarbons and Perfluorocarbon Emulsions Relevant to In Vivo Oxygen Delivery. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2005;33(1):47-63. doi:10.1081/BIO-200046659

[38] Zhao M, Liu H, Jahr JS. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: What is new in 2024? J Anesth Transl Med. 2024. doi:10.1016/j.jatmed.2024.02.003

[39] Ahrens ET, Zhong J. In vivo MRI cell tracking using perfluorocarbon probes and fluorine-19 detection. NMR Biomed. 2013;26(7):823-833. doi:10.1002/nbm.2948

[40] Wu G, Liu Y, Chen R, et al. An oxygenated perfluorocarbon emulsion improves liver graft preservation. Transplant Int. 2021;34(10):1838-1849. doi:10.1111/tri.13996

[41] Patel S, Pinky PD, Das A, et al. Perfluorocarbon Nanoemulsions for Simultaneous Delivery of Oxygen and Antioxidants. Pharmaceutics. 2026;18(2). doi:10.3390/pharmaceutics18020143

[42] Rapoport N. Drug-Loaded Perfluorocarbon Nanodroplets for Ultrasound-Mediated Drug Delivery. Adv Exp Med Biol. 2015;880:221-241. doi:10.1007/978-3-319-22536-4_13

[43] Pittenger MF, Discher DE, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. npj Regen Med. 2019;4:22. doi:10.1038/s41536-019-0083-6

BEZ KONTAKTU Z KRWIĄ: BEZPOŚREDNIA KOMPRESJA SERCA JAKO INNOWACYJNA METODA MECHANICZNEGO WSPOMAGANIA KRĄŻENIA

Natalia Stankowska[1], Iga Siatka[1], Kacper Jaros[1], Armin Pietruczuk[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. Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Niewydolność serca pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego, a rosnąca liczba pacjentów słabo reagujących na leczenie farmakologiczne zaawansowanej niewydolności serca zwiększa znaczenie metod mechanicznego wspomagania krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*). Konwencjonalne systemy, takie jak LVAD czy ECMO, wiążą się jednak z istotnymi powikłaniami wynikającymi z kontaktu z krwią, w tym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, hemolizy i krwawień. Urządzenia bezpośredniej kompresji serca (DCC, *direct heart compression*) stanowią innowacyjne podejście, umożliwiające wsparcie hemodynamiczne bez kontaktu z krwią poprzez zewnętrzną kompresję mięśnia sercowego. Badania przedkliniczne wskazują, że zastosowanie DCC poprawia rzut serca i funkcję komór, przy jednoczesnym zachowaniu pulsacyjnego przepływu i częściowo fizjologicznej mechaniki serca. Technologia ta może mieć zastosowanie zarówno w stanach naglących, jak i w leczeniu przewlekłym, szczególnie u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia antykoagulacyjnego. Mimo obiecujących wyników konieczne są dalsze badania w celu oceny bezpieczeństwa, skuteczności oraz określenia roli DCC w nowoczesnej terapii niewydolności serca.

Słowa kluczowe: Bezpośrednia kompresja serca, Niewydolność serca, Mechaniczne wspomaganie krążenia, Urządzenia wspomagające pracę komór serca, Hemodynamika

Abstract: Heart failure remains a major global health burden, and the growing population of patients refractory to guideline-directed medical therapy has increased the importance of mechanical circulatory support (MCS). However, conventional systems such as ventricular assist devices and extracorporeal membrane oxygenation are associated with significant complications related to blood contact, including thrombosis, bleeding, and hemolysis. Direct cardiac compression (DCC) devices represent an emerging alternative, providing hemodynamic support without direct blood interaction through external epicardial compression. Preclinical studies have demonstrated that DCC improves cardiac output and ventricular performance while preserving pulsatile flow and physiological myocardial mechanics. This approach may be applicable in both acute and chronic settings, particularly in patients with contraindications to anticoagulation. Despite promising early results, current evidence remains largely preclinical. Further long-term studies and well-designed clinical trials are required to establish the safety, efficacy, and potential role of DCC in the contemporary management of advanced heart failure.

Keywords: Direct Cardiac Compression, Heart Failure, Mechanical Circulatory Support, Ventricular Assist Devices, Hemodynamics

1. Wprowadzenie

Niewydolność serca (HF, ang. *heart failure*) jest zespołem klinicznym wynikającym z nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych serca, prowadzących do zmniejszenia pojemności minutowej lub wzrostu ciśnień wewnątrzsercowych, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Rozpoznanie opiera się na obecności typowych objawów, takich jak duszność, obrzęki obwodowe czy zmniejszenie tolerancji wysiłku, którym często towarzyszą odchylenia w badaniu przedmiotowym, m.in. poszerzenie żył szyjnych czy trzeszczenia nad polami płucnymi. Zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology (ESC) z 2021 roku, niewydolność serca nie stanowi jednolitej jednostki chorobowej, lecz heterogenny zespół kliniczny rozwijający się w przebiegu różnych chorób serca. Najczęstszą przyczyną jest dysfunkcja mięśnia sercowego, jednak istotną rolę odgrywają także wady zastawkowe, choroby osierdzia i wsierdzia oraz zaburzenia rytmu serca. Identyfikacja etiologii ma istotne znaczenie w wyborze optymalnej terapii. Niewydolność serca stanowi poważny problem zdrowia publicznego. W krajach rozwiniętych dotyczy 1-2% dorosłych, a jej częstość wzrasta do ponad 10% u osób powyżej 70. roku życia. Liczba chorych rośnie wraz ze starzeniem się populacji. HF pozostaje jedną z głównych przyczyn hospitalizacji u osób ≥65 lat i wiąże się z wysoką śmiertelnością oraz częstymi hospitalizacjami [1].

2. Terapia przy pomocy mechanicznego wspomagania krążenia

Narastająca liczba pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oporną na leczenie przyczyniła się do rozwoju metod mechanicznego wspomagania krążenia (MCS, ang. *mechanical circulatory support*). Systemy te wspomagają lub nawet zastępują funkcję niewydolnego serca, zapewniając stabilność hemodynamiczną, łagodzenie objawów oraz utrzymanie perfuzji narządów w sytuacjach niewystarczającej skuteczności leczenia zachowawczego. Poprzez poprawę perfuzji wieńcowej, zmniejszenie ciśnień napełniania lewej komory, redukcję naprężenia ściany oraz zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, MCS przerywa błędne koło niedokrwienia i sprzyja poprawie funkcji serca [2,3].

Postęp technologiczny w zakresie mechanicznego wspomagania krążenia znacząco poszerzył jego zastosowanie poza krótkotrwałą stabilizację hemodynamiczną. Współczesne urządzenia cechują się większą wydajnością i trwałością, umożliwiając długoterminowe wsparcie np. u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji serca. MCS może pełnić rolę terapii pomostowej (BTT, ang. *bridge to transplantation*) pozwalającej na przeżycie do momentu leczenia docelowego, którym jest przeszczepienie serca lub jego regeneracja (BTR, ang. *bridge to recovery*), a także terapii docelowej (DT, ang. *destination therapy*) u wybranych chorych z zaawansowaną, oporną na leczenie ciężką niewydolnością serca [3].

3. Przegląd współczesnych metod mechanicznego wspomagania krążenia

Mechaniczne wspomaganie krążenia można sklasyfikować według czasu stosowania na wspomaganie krótkoterminowe i długoterminowe, a według zasady działania na pompy wyporowe (ang. *volume displacement pumps*), odśrodkowe (ang. *centrifugal pumps*) oraz o przepływie osiowym (ang. *axial pumps*) [2].

3.1. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

3.1.1. Kontrapulsacja wewnątrzaortalna (IABP)

Kontrapulsacja wewnątrzaortalna (ang. *intra-aortic balloon pump,* IABP) jest metodą krótkoterminowego wspomagania krążenia, stosowaną od lat 60. XX wieku u pacjentów ze wstrząsem kardiogennym, niewydolnością serca oporną na leczenie oraz w okresie po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, ang. *coronary artery bypass grafting*) [3]. Urządzenie składa się z balonu o objętości 30-50 ml,

umieszczanego w aorcie zstępującej, najczęściej z dostępu przez tętnicę udową. Napełnianie balonu w rozkurczu serca zwiększa perfuzję wieńcową, a jego opróżnienie przed skurczem zmniejsza obciążenie następcze lewej komory [4,5].

Mimo umiarkowanego wzrostu rzutu serca (ok. 0,5-1,0 l/min), badania kliniczne, w tym IABP-SHOCK II, nie wykazały redukcji śmiertelności w przebiegu zawału mięśnia sercowego powikłanego wstrząsem kardiogennym. W konsekwencji aktualne wytyczne ograniczają zastosowanie IABP do wybranych sytuacji, takich jak mechaniczne powikłania zawału, a jego rola ma obecnie charakter uzupełniający [2,5].

3.1.2. Impella

Impella to rodzina osiowych pomp o przepływie ciągłym, które tłoczą utlenowaną krew z lewej komory do aorty wstępującej, niezależnie od cyklu pracy serca. Dostępne są modele o różnym zastosowaniu, od przezskórnych (Impella 2.5, CP) po wymagające implantacji chirurgicznej (Impella 5.0, 5.5), a także wariant przeznaczony do wspomagania prawej komory (Impella RP) [2,3]. Urządzenie wprowadza się przez zastawkę aortalną do lewej komory, skąd zasysa krew i tłoczy ją do aorty. W zależności od modelu możliwe jest uzyskanie przepływu od 2,5 do ponad 5 l/min. Działanie Impelli prowadzi do odciążenia lewej komory oraz redukcji zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. W efekcie poprawia się rzut serca i perfuzja systemowa u pacjentów z ciężką niewydolnością serca [2,5].

3.1.3. TandemHeart

TandemHeart jest systemem przezskórnym, odśrodkowym, o przepływie ciągłym, zapewniającym wspomaganie krążenia poprzez odprowadzanie krwi z lewego przedsionka i jej powrót do układu krążenia przez tętnicę udową. Układ obejmuje zewnętrzną pompę oraz dwie kaniule: doprowadzającą, wprowadzoną do lewego przedsionka drogą nakłucia transseptalnego, oraz odprowadzającą, umieszczoną najczęściej w tętnicy udowej. W zależności od konfiguracji uzyskiwany przepływ wynosi 3,5-5 l/min. Urządzenie odciąża objętościowo lewą komorę i prowadzi do poprawy perfuzji obwodowej [2,5]. Badania wskazują na większą poprawę parametrów hemodynamicznych niż w przypadku IABP, jednak złożoność procedury implantacji urządzenia ogranicza jego zastosowanie kliniczne [4,5].

3.1.4. ECMO

Pozaustrojowe membranowe utlenowanie krwi (ECMO, ang. *extracorporeal membrane oxygenation*) jest metodą tymczasowego mechanicznego wspomagania krążenia, stosowaną u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową lub krążeniowo-oddechową. Wyróżnia się ECMO żylno-żylne (VV-ECMO), zapewniające wsparcie oddechowe, oraz żylno-tętnicze (VA-ECMO), które dodatkowo wspomaga krążenie [2,3]. Układ VA-ECMO obejmuje oksygenator membranowy i pompę odśrodkową. Krew odprowadzana jest z układu żylnego, a następnie, po utlenowaniu, zwracana do krążenia tętniczego, co umożliwia uzyskanie przepływu do ok. 6 l/min. Dzięki ominięciu serca VA-ECMO zapewnia perfuzję systemową niezależnie od jego czynności, jednocześnie umożliwiając wymianę gazową. Może jednak zwiększać obciążenie następcze lewej komory i ciśnienie końcoworozkurczowe, wpływając na hemodynamikę [3,5].

3.2. Długoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia

3.2.1. VAD

Urządzenia wspomagające pracę lewej komory (LVAD, ang. *left ventricular assist devices*) są implantowanymi chirurgicznie pompami mechanicznymi stosowanymi u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oporną na leczenie. Krew odprowadzana jest z lewej komory przez kaniulę w koniuszku serca, a następnie tłoczona do aorty wstępującej za pomocą pompy o przepływie ciągłym. Nowoczesne LVAD cechują się dużą trwałością i umożliwiają długoterminowe krążenie wspomagane, także w warunkach pozaszpitalnych. Stosowane są zarówno jako terapia pomostowa do transplantacji (BTT), jak i terapia docelowa (DT) u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia, przedłużając życie i poprawiając jakość życia chorych. Leczenie to wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem powikłań, w tym krwawień, zakażeń, powikłań zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń rytmu serca oraz progresji niewydolności prawokomorowej. Współcześnie jedynym LVAD stosowanym długoterminowo jest HeartMate 3 charakteryzujący się mniejszym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. System HeartWare HVAD został wycofany z użycia w 2021 roku z powodu licznych przypadków awarii urządzenia [2,3].

Jednoczesne wspomaganie pracy obu komór serca (BiVAD, ang. *biventricular assist devices*) wykorzystuje dwie pompy do jednoczesnego wsparcia lewej i prawej komory u pacjentów z ciężką niewydolnością dwukomorową. Uzyskuje się to poprzez

połączenie LVAD z tymczasowym wspomaganiem prawej komory, np. urządzeniem Impella RP, lub poprzez implantację dwóch urządzeń typu VAD, np. dwa urządzenia HeartMate 3 jako LVAD i RVAD (ang. *right ventricular assist device*) jednoczasowo. Choć BiVAD mogą być stosowane jako terapia BTT, jednak wyniki są gorsze niż w przypadku izolowanego LVAD. Roczne przeżycie na długoterminowym LVAD wynosi około 82%, natomiast dla BiVAD jest to około 56% po sześciu miesiącach, co może wynikać zarówno z większego zaawansowania choroby w momencie implantacji jak i wyższego ryzyka powikłań związanych z wspomaganiem krążenia [3].

3.2.2. TAH

Całkowite sztuczne serce (TAH, ang. *total artificial heart*) jest implantowanym urządzeniem zastępującym obie komory i wszystkie zastawki serca jednocześnie. W odróżnieniu od systemów VAD, które wspierają pracę serca, TAH całkowicie ją zastępuje, generując rzut serca za pomocą dwóch sztucznych komór połączonych z przedsionkami i dużymi naczyniami. TAH stosowane jest głównie jako terapia pomostowa do transplantacji u pacjentów z ciężką niewydolnością obukomorową, u których inne metody wspomagania są niewystarczające. Wyniki przeżycia są zbliżone do uzyskiwanych przy zastosowaniu BiVAD, jednak terapia ta wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, w tym zakażeń, udarów i krwawień. Obecnie jedynym urządzeniem zatwierdzonym przez FDA jest SynCardia TAH, zdolnym do generowania przepływu do 9,5 l/min. System Aeson TAH pozostaje na etapie oceny klinicznej [2,3].

4. Ograniczenia i powikłania mechanicznego wspomagania krążenia

Wszystkie obecnie stosowane urządzenia mechanicznego wspomagania krążenia mają kontakt z krwią, z tego powodu obarczone są istotnymi wynikającymi z tego faktu ograniczeniami. Ich zastosowanie prowadzi do aktywacji płytek krwi oraz rozwoju nabytej choroby von Willebranda, a naprężenia ścinające mogą wywoływać hemolizę. Stałe ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym wykrzepienia pompy, wymusza stosowanie długotrwałej antykoagulacji, co z kolei zwiększa częstość powikłań krwotocznych, w tym krwotoków zagrażających życiu. Dodatkowo rośnie ryzyko udarów niedokrwiennych i krwotocznych. Wewnątrznaczyniowa lokalizacja tych urządzeń sprzyja uszkodzeniom naczyń i powikłaniom związanym z implantacją, a ich awaria może niemal natychmiast doprowadzić do wystąpienia stanu zagrożenia życia. W efekcie powikłania te ograniczają zastosowanie

MCS u pacjentów z przeciwwskazaniami do antykoagulacji lub wysokim ryzykiem krwawień [6-8].

5. Koncepcja urządzeń do bezpośredniej kompresji serca

Z fizjologicznego punktu widzenia eliminacja bezpośredniego kontaktu urządzenia z krwią usuwa podstawowe czynniki inicjujące hemolizę, aktywację płytek krwi oraz procesy krzepnięcia, umożliwiając funkcjonowanie układu krążenia bez konieczności stałej antykoagulacji oraz ograniczając ryzyko powikłań zakrzepowych i krwotocznych. Urządzenia bezpośredniej kompresji serca (DCC, ang. *direct cardiac compression*) stanowią systemy mechanicznego wspomagania umieszczane na powierzchni serca lub wokół niego. Działają poprzez zewnętrzny ucisk komór serca, eliminując kontakt urządzenia z krwią i wynikające z tego powikłania. Mogą znaleźć zastosowanie w ostrej i przewlekłej niewydolności serca, nagłym zatrzymaniu krążenia oraz u pacjentów, u których nie można zastosować innych MCS z powodu przeciwwskazań do antykoagulacji. DCC opiera się na cyklicznym, pneumatycznym lub hydraulicznym napełnianiu i opróżnianiu elementów kompresyjnych. Napełnianie wywołuje kompresję skurczową, natomiast opróżnianie wspomaga rozkurcz i napełnianie komór. Bezpośredni kontakt z nasierdziem umożliwia efektywne przenoszenie siły, co przekłada się na zwiększenie rzutu serca, odciążenie obu komór i przywrócenie pulsacyjnego przepływu [8-14].

6. Przegląd technologii DCC

6.1 Anstadt cup

Urządzenie Anstadt cup jest jednym z najwcześniejszych systemów DCC. Zaprojektowano je do krótkoterminowego mechanicznego wspomagania w zatrzymaniu krążenia oraz ciężkiej niewydolności serca poprzez zapewnienie kompresji skurczowej i ułatwiania rozkurczu z wykorzystaniem podciśnienia. Pomimo przeprowadzonych badań i prób klinicznych rozwój tej technologii został zakończony i obecnie nie znajduje ona zastosowania [6,8,14].

6.2 HeartBooster

HeartBooster, później przemianowany na AbioBooster, stanowił umieszczony wokół serca rękaw kompresyjny, zbudowany z hydraulicznie aktywowanych

poliuretanowych przewodów, który zwiększał frakcję wyrzutową i wspomagał napełnianie komór serca w rozkurczu. Mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych dalszy rozwój tej technologii został przerwany [6,14].

6.3 CardioSupport System

CardioSupport System to pneumatyczne urządzenie zapewniające dwukomorową kompresję serca, zsynchronizowaną z zapisem EKG, przymocowywane do serca za pomocą przyssawki w miejscu koniuszka. Choć umożliwia szybkie użycie w stanach nagłych, jego rozwój nie jest obecnie kontynuowany [6,14].

6.4 PediBooster

PediBooster jest pediatrycznym urządzeniem DCC zapewniającym wspomaganie obu komór, wykorzystującym nadmuchiwane balony umieszczone w rękawie z siatki, przeznaczonym do leczenia wstrząsu kardiogennego po zabiegach kardiochirurgicznych [11,14]. Ze względu na obserwowane w badaniach przedklinicznych ograniczenie rozkurczu oraz uszkodzenie mięśnia sercowego jego rozwój został wstrzymany i urządzenie nie jest dalej badane [6].

6.5 HeartPatch

HeartPatch składa się z dwóch nadmuchiwanych silikonowych łatek aplikowanych bezpośrednio na nasierdzie lewej i prawej komory, zapewniających ukierunkowaną kompresję skurczową oraz odciążenie w fazie rozkurczu [6,13,14]. Badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych wykazały poprawę mechaniki pracy komór, a urządzenie pozostaje na etapie badań eksperymentalnych [13].

6.6 CorInnova

System CorInnova jest małoinwazyjnym, śródosierdziowym urządzeniem DCC wykorzystującym komory poliuretanowe osadzone na samorozprężalnym stencie nitynolowym, zapewniającym zsynchronizowaną kompresję skurczową i dekompresję rozkurczową [8,12,14]. W badaniach na modelach zwierzęcych przewlekłej niewydolności serca wykazano jego skuteczność, a obecnie jest przygotowywane do badań klinicznych u ludzi [6].

6.7 System reBEAT

Urządzenie reBEAT stanowi indywidualnie dopasowany, miękki, robotyczny rękaw śródosierdziowy z nadmuchiwanymi elementami, umożliwiający selektywne wspomaganie lewej, prawej lub obu komór, zsynchronizowane z cyklem pracy serca. System wykazał obiecujące wyniki w badaniach na zwierzętach oraz we wczesnych zastosowaniach klinicznych i znajduje się obecnie w trakcie oceny klinicznej [6,9].

6.8 System Roche

Roche i wsp. opracowali eksperymentalny silikonowy rękaw pneumatyczny wyposażony w miękkie elementy aktywne oraz mechanizm oddziaływania na przegrodę międzykomorową, mający na celu poprawę zarówno skurczu, jak i rozkurczu serca. Choć badania na modelu zwierzęcym wykazały poprawę rzutu serca do wartości zbliżonych do fizjologicznych, urządzenie pozostaje na etapie przedklinicznym i nie ma doniesień o badaniach z udziałem ludzi [6,15].

7. Zalety technologii DCC

Najważniejszą zaletą systemów bezpośredniej kompresji serca (DCC) jest brak kontaktu urządzenia z krwią, co eliminuje ryzyko zakrzepicy związanej z implantem oraz ogranicza konieczność przewlekłej antykoagulacji. W efekcie zmniejsza się częstość powikłań krwotocznych, udarów mózgu, hemolizy i innych działań niepożądanych typowych dla systemów mających bezpośredni kontakt z krwią [11]. Badania przedkliniczne i wczesne obserwacje kliniczne wykazały korzystny profil bezpieczeństwa DCC, bez istotnych uszkodzeń mięśnia sercowego [6]. Wynika to z synchronizacji pracy urządzenia z natywnym cyklem serca - napełnianie następuje podczas skurczu, a opróżnianie w rozkurczu, co wspomaga kurczliwość przy zachowaniu prawidłowej perfuzji wieńcowej i minimalizuje ryzyko niedokrwienia [15-19]. W przeciwieństwie do większości współczesnych systemów MCS generujących przepływ ciągły, DCC zapewnia fizjologiczny przepływ pulsacyjny, sprzyjając zachowaniu prawidłowej mechaniki komór, otwierania zastawki aortalnej oraz procesów odwrotnego remodelingu mięśnia sercowego [12]. Brak kontaktu z krwią umożliwia bezpieczne ograniczanie lub czasowe wstrzymywanie wspomagania bez zwiększenia ryzyka zakrzepicy, co pozwala na ocenę odzyskiwania funkcji serca i stopniowe odstawianie terapii. Pacjenci mogą również prowadzić rehabilitację z nieaktywnym urządzeniem [7]. Systemy DCC projektowane są z myślą o małoinwazyjnej implantacji

i eksplantacji. Urządzenia, takie jak CorInnova, mogą być wszczepiane przez niewielkie dostępy chirurgiczne, mocowane w worku osierdziowym bez szwów oraz implantowane i usuwane na bijącym sercu, bez konieczności stosowania krążenia pozaustrojowego [6,7,8,11,12]. Technologia DCC może być szczególnie korzystna u pacjentów z przeciwwskazaniami do antykoagulacji, ograniczonym dostępem naczyniowym, w podeszłym wieku, o niskiej masie ciała oraz w populacji pediatrycznej, u której klasyczne systemy MCS wiążą się z większym ryzykiem powikłań [6,11,12]. DCC umożliwia jednoczesne wspomaganie obu komór, ogranicza niekorzystny remodeling mięśnia sercowego i może stanowić wartościową strategię pomostową do wyzdrowienia lub podjęcia decyzji terapeutycznej (ang. bridge-to-recovery, bridge-to-decision) [7,12]. Dzięki prostszej implantacji i potencjalnie niższym kosztom technologia ta może znaleźć zastosowanie również w sytuacjach nagłych i w warunkach ograniczonych zasobów [6,10].

8. Ograniczenia metody DCC

Pomimo licznych zalet technologia DCC ma również istotne ograniczenia. Kontakt urządzenia z nasierdziem może prowadzić do jego mechanicznego uszkodzenia, reakcji zapalnych oraz nieprawidłowego rozkładu naprężeń ściany serca. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca lub rozległą blizną pozawałową może to zwiększać ryzyko uszkodzenia, a nawet pęknięcia ściany serca [7,16,17]. Kolejnym ograniczeniem jest generowanie podobnych przyrostów ciśnienia w obu komorach, co odbiega od fizjologii i może zmniejszać skuteczność wspomagania [7]. Efekt hemodynamiczny DCC zależy również od dokładnego położenia urządzenia względem serca oraz od warunków obciążenia wstępnego i oporu naczyniowego, co utrudnia uzyskanie powtarzalnych wyników, szczególnie w sytuacjach nagłych [8,10]. Niektóre systemy DCC poprawiają głównie funkcję skurczową, zapewniając niewystarczające wspomaganie rozkurczu. Mogą także zwiększać ciśnienia napełniania komór oraz wywoływać nieprawidłowy ruch ścian serca, co może nasilać dysfunkcję zastawek, zwłaszcza niedomykalność mitralną [11,16]. Dalszy rozwój technologii ogranicza również brak odpowiednich modeli zwierzęcych przewlekłej niewydolności serca, co utrudnia ocenę długoterminowej skuteczności DCC oraz jego wpływu na przebudowę mięśnia sercowego.

9. DCC w badaniach in vivo

Badania in vivo na modelach zwierzęcych stanowią podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii DCC. We wczesnych eksperymentach z systemem CardioSupport w modelu ex vivo u psów uzyskano wzrost rzutu serca (CO) do około 55% wartości fizjologicznej. Po optymalizacji obciążenia wstępnego i następczego możliwe było przywrócenie CO do wartości zbliżonych do prawidłowych. W modelu ostrej niewydolności serca in vivo u psów największą poprawę uzyskano przy ciśnieniu napełniania urządzenia 150 mmHg, osiągając wzrost CO o około 50% względem niewydolności bez wspomagania [6]. W badaniach z wykorzystaniem systemu AbioBooster u owiec wykazano istotną poprawę rzutu serca i objętości wyrzutowej lewej komory, bez zaburzeń przepływu przez pomosty aortalno-wieńcowe, co potwierdziło zachowanie prawidłowej perfuzji wieńcowej. Z kolei badania nad systemem HeartPatch u owiec z niewydolnością serca indukowaną esmololem wykazały, że wspomaganie obu komór zapewnia większą poprawę funkcji lewej komory niż wspomaganie jednokomorowe [6]. W modelu przewlekłej niewydolności serca u owiec z frakcją wyrzutową (EF) <30%, zastosowanie systemu CorInnova przez 14 dni zwiększyło EF z 20% do 31%, a po wyłączeniu urządzenia utrzymywała się ona na poziomie około 25%. W grupie kontrolnej nie obserwowano poprawy funkcji serca, a śmiertelność była wysoka [6]. Wyniki badań eksperymentalnych zostały potwierdzone przez model symulacyjny Harvi, zwalidowany na podstawie danych in vivo. Symulacje 28 stanów fizjologicznych wykazały wysoką zgodność z wynikami doświadczalnymi oraz wzrost średniego ciśnienia tętniczego o 11 mmHg, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o 2 mmHg i rzutu serca o 0,88 l/min podczas wspomagania DCC [7]. W badaniu obejmującym siedem owiec z przewlekłą niewydolnością serca indukowaną zatorowością mikrosferami (spadek EF z 55,8% do 24,2%) aktywacja urządzenia zsynchronizowana z zespołem QRS zwiększała ciśnienie w lewej komorze i aorcie, przepływ w tętnicy płucnej oraz wskaźnik +dP/dt, jednocześnie zmniejszając końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze i ośrodkowe ciśnienie żylne. Badanie pośmiertne nie wykazało uszkodzeń mięśnia sercowego ani zastawek, a jedynie powierzchowny odczyn zapalny nasierdzia [8]. W modelu niewydolności serca indukowanej esmololem wspomaganie DCC zwiększało przepływ w aorcie o 40%, a w tętnicy płucnej o 43%. Skurczowe ciśnienie w lewej komorze wzrastało o 41%, skurczowe ciśnienie tętnicze o 17%, a średnie ciśnienie tętnicze o 8%. W odniesieniu do wartości wyjściowych uzyskano 76% rzutu lewej komory i 85% rzutu prawej komory, natomiast objętość wyrzutowa osiągała odpowiednio 85% i 95% wartości wyjściowych [11]. W badaniach przeprowadzonych na sześciu

świniach o masie 60–75 kg ostra niewydolność serca zmniejszała rzut serca do około 45% wartości wyjściowej, natomiast aktywacja DCC przywracała go do około 97%. Badanie histologiczne po 2 godzinach nie wykazało uszkodzenia mięśnia sercowego, obserwowano jedynie miejscowy odczyn zapalny ograniczony do nasierdzia oraz w miejscu mocowania urządzenia [15].

10. Luki w badaniach

Badania dotyczące DCC oraz pokrewnych urządzeń mechanicznego wspomagania krążenia wykazują szereg istotnych ograniczeń. Wiele z nich przeprowadzono na niewielkiej liczbie zwierząt, co obniża wiarygodność statystyczną i utrudnia uogólnienie wyników. Ponadto większość to krótkoterminowe eksperymenty typu *proof-of-concept*, uniemożliwiające ocenę długofalowego wpływu wspomagania na funkcję serca w warunkach przewlekłej niewydolności [8, 11, 15]. Ograniczeniem są również stosowane modele eksperymentalne. Modele farmakologiczne (np. z esmololem) nie w pełni oddają patofizjologię choroby, a wywołane nimi ogólnoustrojowe efekty hormonalne i rozszerzenie naczyń mogą zaburzać wyniki hemodynamiczne [11]. Z kolei modele obliczeniowe nierzadko upraszczano, pomijając prawą komorę i krążenie płucne [8]. Dodatkowo, ze względu na odmienną geometrię serca zwierząt,w części badań konieczne było zmniejszenie rozmiarów urządzeń, przez co nie dostarczały one pełnej energii wspomagania oczekiwanej u ludzi [9]. Zwrócono także uwagę na ryzyko stłuczenia mięśnia sercowego, niedokrwienia czy arytmii wywołane bezpośrednią kompresją; chociaż synchronizacja z natywnym cyklem serca może zmniejszać to zagrożenie, nie eliminuje go całkowicie [19]. Kolejne wyzwania to dobór optymalnych wymiarów sztucznych komór [20, 21], ocena wpływu układów na zespolenia aortalno-wieńcowe oraz biozgodność materiałów (w tym modeli hydrożelowych). Stosowane dotychczas metody mocowania, łączące mechaniczne unieruchomienie, adhezję chemiczną i przyssanie, sprawdzają się jedynie w testach krótkoterminowych [15, 19]. Wdrożenie tej technologii do praktyki klinicznej wymaga zatem udoskonalenia konstrukcji urządzeń oraz przeprowadzenia długoterminowych badań na bardziej realistycznych modelach fizjologicznych [7, 11, 15, 18].

11. Kierunki rozwoju i przyszłość technologii DCC

Postęp technologiczny wskazuje, że kolejne generacje systemów DCC będą precyzyjniej odwzorowywać fizjologię serca i znajdą szersze zastosowanie kliniczne. Do najważniejszych kierunków rozwoju należą automatyzacja sterowania, rozszerzenie

wskazań klinicznych oraz wykorzystanie materiałów o wysokiej biokompatybilności [10,14,15]. Istotną zaletą technologii DCC jest możliwość jej zastosowania zarówno w ostrych, jak i przewlekłych postaciach niewydolności serca. W stanach nagłych systemy te mogą zapewniać czasowe wsparcie krążenia w przebiegu wstrząsu kardiogennego, zatrzymania krążenia czy niewydolności okołooperacyjnej. Urządzenia kompresyjne w formie łatek, stosowane podczas zabiegów z otwartą klatką piersiową, mogą stanowić alternatywę dla manualnej kompresji serca [10,11]. W leczeniu przewlekłej niewydolności serca DCC może pełnić rolę terapii długoterminowej. Możliwość płynnej regulacji stopnia wspomagania pozwala na dostosowanie terapii do bieżących potrzeb pacjenta, co czyni DCC obiecującym pomostem do transplantacji lub wyzdrowienia [15,18] . Dodatkowo systemy DCC mogą skutecznie zapewniać pulsacyjne wspomaganie krążenia, także w przypadku ciężkiej dysfunkcji obu komór, a zachowanie fizjologicznej mechaniki serca może sprzyjać aktywacji naturalnych mechanizmów regeneracyjnych [7,12]. Obecnie rozwój urządzeń koncentruje się na zwiększeniu ich fizjologicznej responsywności poprzez synchronizację z cyklem serca na podstawie sygnału EKG rejestrowanego z powierzchni nasierdzia [12]. W przyszłości integracja czujników z układami mikroelektromechanicznymi umożliwi ciągłe monitorowanie hemodynamiki i automatyczne sterowanie wspomaganiem w pętli zamkniętej [14, 15, 20, 22]. Niezwykle istotnym kierunkiem jest również wykorzystanie modelowania biomechanicznego oraz danych z badań obrazowych, takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, co pozwala na precyzyjne dopasowanie konstrukcji i parametrów kompresji do indywidualnej anatomii pacjenta [9, 11, 12, 17, 23]. W inżynierii materiałowej kluczową rolę odgrywają obecnie rozwiązania z zakresu miękkiej robotyki. Zastosowanie elastomerów oraz modeli hydrożelowych naśladujących właściwości tkanki sercowej pozwala generować biomimetyczny skurcz, ograniczając uraz mechaniczny i poprawiając biokompatybilność [10, 15]. W perspektywie długoterminowej systemy DCC mogą zostać rozbudowane o funkcje lokalnego podawania leków lub terapii komórkowych bezpośrednio do mięśnia sercowego [14-16]. Dalsze udoskonalenia będą dążyć do miniaturyzacji, wykorzystania implantowanych pomp, przenośnych sterowników oraz technologii bezprzewodowego transferu energii, co może znacząco poprawić funkcjonalność systemów w długotrwałej terapii [12, 15, 16, 24].

12. Podsumowanie

Urządzenia DCC stanowią obiecującą alternatywę w zakresie mechanicznego wspomagania krążenia, zapewniając wsparcie hemodynamiczne bez bezpośredniego kontaktu z krwią. Taki zewnątrzsercowy mechanizm działania może ograniczać powikłania typowo związane z konwencjonalnymi urządzeniami mającymi kontakt z krwią, w tym zakrzepicę, hemolizę, krwawienia oraz konieczność długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego. Badania eksperymentalne wykazały poprawę rzutu serca oraz funkcji komór przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznego, pulsacyjnego charakteru przepływu i naturalnej mechaniki mięśnia sercowego. Choć dostępne dane pochodzą głównie z badań przedklinicznych i wczesnych obserwacji eksperymentalnych, postęp technologiczny oraz pierwsze próby kliniczne wskazują, że systemy DCC mogą w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca. Konieczne są jednak dalsze, długoterminowe badania oraz randomizowane próby kliniczne w celu jednoznacznego określenia ich bezpieczeństwa, skuteczności oraz miejsca w nowoczesnej kardiochirurgii i terapii niewydolności serca.

Referencje

[1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

[2] Atti V, Narayanan MA, Patel B, et al. A comprehensive review of mechanical circulatory support devices. Heart Int.2022;16(1):37-48. doi:10.17925/HI.2022.16.1.37

[3] Dugal JK, Malhi AS, Singh Y, et al. Advances in mechanical circulatory support: literature review. Biomedicines.2025;13(7):1580. doi:10.3390/biomedicines13071580

[4] Møller JE, et al. Mechanical circulatory support: when, how, and for whom. Eur Heart J. 2025;46(16):1480-1492. doi:10.1093/eurheartj/ehae925

[5] Paragliola V, Gamardella M, Franchin L, et al. Percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiogenic shock: a narrative review. J Clin Med. 2025;14(21):7731. doi:10.3390/jcm14217731

[6] Hager MP, Ganguly P, Letsou GV. The past, present, and promising future of direct cardiac compression devices. JACC Basic Transl Sci. 2025;10(9):101254. doi:10.1016/j.jacbts.2025.02.013

[7] Perez EC, Bolch CM, Tompkins RM, et al. Harvi cardiovascular modeling accurately predicts hemodynamic improvements produced by a new direct cardiac compression

device. ASAIO J. 2025;71(5):370-378. doi:10.1097/MAT.0000000000002346

[8] Letsou GV, Bolch CM, Hord EC, et al. Mechanical cardiac support with an implantable direct cardiac compression device: proof of concept. Ann Thorac Surg. 2022;114(5):1944-1950. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.06.052

[9] Schueler S, et al. Results of the first-in-human investigation of the reBEAT system. J Heart Lung Transplant.2025;44(4):S73. doi:10.1016/j.healun.2025.02.152

[10] Sarosi K, Kummer T, Vandenberghe S, et al. Direct cardiac compression device for short-term mechanical circulatory support. ASAIO J. Published online June 27, 2025. doi:10.1097/MAT.0000000000002493

[11] Hord EC, Hager MP, Bolch CM, et al. Preclinical proof-of-concept of a minimally invasive direct cardiac compression device for pediatric heart support. Cardiovasc Eng Technol. 2024;15(2):147-158. doi:10.1007/s13239-023-00703-0

[12] Letsou GV, Bolch CM, Hord EC, et al. The CorInnova implantable cardiac assist system for direct cardiac compression. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(6):211. doi:10.31083/j.rcm2306211

[13] Gallagher GL, Huang Y, Zielinski RR, et al. Effect of direct cardiac compression on left ventricular axial dynamics in sheep. ASAIO J. 2007;53(3):292-297. doi:10.1097/MAT.0b013e31805771ad

[14] Naveed M, Han L, Khan GJ, et al. Cardio-supportive devices and patches for advanced heart failure. Biomed Pharmacother. 2018;102:41-54. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.049

[15] Roche ET, et al. Soft robotic sleeve supports heart function. Sci Transl Med. 2017;9(373):eaaf3925. doi:10.1126/scitranslmed.aaf3925

[16] Bonnemain J, Del Nido PJ, Roche ET. Direct cardiac compression devices to augment heart biomechanics and function. Annu Rev Biomed Eng. 2022;24:137-156. doi:10.1146/annurev-bioeng-110220-025309

[17] Aranda-Michel E, Waldman LK, Trumble DR. Computational methods for parametric evaluation of biventricular mechanics. Artif Organs. 2021;45(9):E335-E348. doi:10.1111/aor.13974

[18] Aranda-Michel E, Waldman LK, Trumble DR. Left ventricular simulation of cardiac compression. PLoS One.2019;14(10):e0224475. doi:10.1371/journal.pone.0224475

[19] Oz MC, Artrip JH, Burkhoff D. Direct cardiac compression devices. J Heart Lung Transplant. 2002;21(10):1049-1055. doi:10.1016/S1053-2498(02)00482-5

[20] An D, Yang M, Gu X, et al. Noninvasive estimation of assist pressure for direct ventricular actuation. Rev Sci Instrum.2018;89(2):025108. doi:10.1063/1.5005043

[21] Saito Y, Suzuki Y, Kondo N, et al. Direct epicardial assist device using artificial muscle. Int J Artif Organs.2015;38(11):588-594. doi:10.5301/ijao.5000447

[22] Kavarana MN, Helman DN, Williams MR, et al. Circulatory support with a direct

cardiac compression device. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(4):786-787. doi:10.1067/mtc.2001.115929

[23] Wildhirt S, et al. First-in-human experience with a biventricular pulsatile MCS platform. JACC Basic Transl Sci.2025;10(3):267-269. doi:10.1016/j.jacbts.2025.01.017

[24] Schueler S, et al. A novel intrapericardial pulsatile device for biventricular support. J Thorac Cardiovasc Surg.2023;166(4):1119-1129.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.11.093

INNOWACJE W TAMPONADACH STOSOWANYCH W LECZENIU KRWOTOKÓW POPORODOWYCH

Klaudia Zinkowska[1], Justyna Zientek[1], Gabriela Najdek[1], Patryk Mroczka[1,] Anna Häcker[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. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Akademia Kultury Społecznej i Medialnej w Toruniu

Abstrakt: Krwotok poporodowy (PPH, ang. *postpartum hemorrhage*) pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnego położnictwa, będąc jedną z głównych, a zarazem w dużej mierze możliwych do uniknięcia przyczyn śmiertelności matek na świecie. Najczęstszą przyczyną PPH pozostaje atonia macicy, jednak znaczącą rolę odgrywają również urazy dróg rodnych, zatrzymanie tkanek łożyskowych oraz zaburzenia krzepnięcia. Postępowanie terapeutyczne w PPH ma charakter stopniowy i obejmuje zarówno metody farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne. Leczenie pierwszego rzutu opiera się na zastosowaniu leków uterotonicznych, takich jak oksytocyna czy karbetocyna, natomiast w przypadku nieskuteczności wdraża się kolejne interwencje, w tym procedury manualne, mechaniczne oraz zabiegowe. Istotnym elementem terapii są techniki tamponady macicy, których celem jest uzyskanie hemostazy poprzez bezpośredni ucisk na ściany macicy i zamknięcie naczyń krwionośnych. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budzą innowacyjne metody leczenia PPH, takie jak system tamponady próżniowej JADA. Badania kliniczne wykazały wysoką skuteczność tej metody oraz krótki czas uzyskania hemostazy, co czyni ją obiecującą metodą leczenia.

Słowa kluczowe: krwotok poporodowy, PPH, JADA System, próżniowa tamponada macicy

Abstract: Postpartum hemorrhage (PPH) remains one of the most serious challenges in modern obstetrics, being one of the leading—and largely preventable—causes of maternal mortality worldwide. Uterine atony remains the most common cause of PPH, although injuries to the birth canal, retained placental tissue, and coagulation disorders also play a significant role. The management of PPH is carried out progressively and includes both pharmacological and non-pharmacological methods. First-line treatment relies on the use of uterotonic drugs, such as oxytocin or carbetocin; if these prove ineffective, further interventions are implemented, including manual, mechanical, and surgical procedures. An important element of therapy are uterine tamponade techniques, which aim to achieve hemostasis by applying direct pressure to the uterine walls and compressing bleeding vessels. In recent years, innovative methods for treating PPH, such as the JADA vacuum tamponade system, have attracted particular interest. Clinical studies have demonstrated the high efficacy of this method as well as the rapid achievement of hemostasis, making it a promising treatment option.

Keywords: postpartum hemorrhage, PPH, JADA System, vacuum uterine tamponade

1. Wprowadzenie

Krwotok poporodowy (ang. *postpartum hemorrhage*, PPH) należy do najczęstszych powikłań porodu. Dotyczy około 10% porodów i stanowi główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności matek w większości krajów na świecie, której można skutecznie zapobiegać i leczyć [1]. Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (FIGO) definiuje krwotok poporodowy jako utratę krwi większą niż 500 ml po porodzie siłami natury lub większą niż 1000 ml w przypadku cięcia cesarskiego, a także każdą utratę krwi mogącą spowodować niestabilność hemodynamiczną. Objawowa hipowolemia obejmująca m.in. spadek ciśnienia tętniczego i tachykardię, może jednak wystąpić u pacjentki dopiero po utracie powyżej 25% całkowitej objętości krwi- w przypadku donoszonej ciąży jest to utrata powyżej ok. 1500 ml krwi [2,3].

W systematycznym przeglądzie i metaanalizie przeprowadzonej przez I. Yunas i wsp. określono najczęstsze zgłaszane przyczyny PPH oraz czynniki ryzyka jego występowania. W przytoczonym badaniu najczęstszą zgłoszoną przyczyną krwotoku poporodowego była atonia macicy (70,6%). Sumaryczne wskaźniki dla innych przyczyn prezentowały się następująco: uraz dróg rodnych (16,9%), zatrzymanie łożyska (16,4%), nieprawidłowo wykształcone łożysko (3,9%) i koagulopatia (2,7%). Dla wystąpienia dwóch lub więcej różnych współistniejących przyczyn PPH łączny wskaźnik wyniósł 7,8%. Przytoczone wyniki są zbieżne z międzynarodowymi wytycznymi i stosowaną powszechnie w praktyce klinicznej *regułą 4T*. *Regułę 4T* definiuje się jako kombinację czterech pierwszych liter T pochodzących od najczęstszych

przyczyn wystąpienia PPH: *tonus* (napięcie macicy, nadmierne rozciągnięcie), *tissue* (tkanki łożyska, błon płodowych), *trauma* (uraz), *trombin* (koagulopatie).

Do zidentyfikowanych czynników ryzyka silnie korelujących z wystąpieniem PPH zaliczono: przebyty krwotok porodowy oraz martwe urodzenie w wywiadzie położniczym, brak opieki prenatalnej, uwięźnięcie macicy, ciążę mnogą, łożysko przodujące oraz stosowanie wspomaganej technologii rozrodu, przy czym transfer zamrożonych zarodków w cyklu sztucznym (HRT-FET) wiązał się z wyższym ryzykiem w porównaniu z cyklem naturalnym (NC-FET) [4,5].

2. Postępowanie w krwotokach poporodowych

Wytyczne postępowania w PPH w Polsce zostały opracowane przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) i w pierwszej kolejności obejmują metody farmakologiczne i manualne, a w dalszej mechaniczne i zabiegowe.

Leczenie farmakologiczne obejmuje podanie leków uretonicznych. Lekami stosowanymi w pierwszej kolejności są oksytocyna i karbetocyna. W przypadku nieskuteczności terapii wdraża się leczenie II rzutu obejmujące m.in. ergometrynę oraz prostaglandyny. Na leczenie farmakologiczne nie reaguje 10-20% pacjentek.

Postępowanie niefarmakologiczne w krwotoku poporodowym obejmuje na początku metody zachowawcze i manualne mające na celu poprawę kurczliwości macicy (masaż macicy, manewry kompresyjne) oraz identyfikację potencjalnych przyczyn krwawienia, zgodnie z zasadą 4T. W dalszej kolejności należy włączyć procedury zabiegowe, w tym wyłyżeczkowanie jamy macicy. W razie nieskuteczności należy rozważyć mechaniczne postępowanie, jakim jest tamponada macicy i która stanowi alternatywę dla leczenia operacyjnego lub dla pacjentek kwalifikowanych do laparotomii. Tamponada macicy nie wyklucza innych niezbędnych opcji terapeutycznych, takich jak założenie szwów kompresyjnych. W przypadku nieskuteczności pozostaje podwiązanie tętnic biodrowych wewnętrznych, histerektomia lub nadszyjkowa amputacja trzonu z pozostawieniem przydatków [5,6].

3. Metody tamponady macicy w PPH

Tamponada macicy w krwotoku poporodowym jest metodą mechaniczną polegającą na wypełnieniu jamy macicy (np. balonem lub gazą) w celu wywarcia nacisku na jej ściany i uzyskania hemostazy poprzez kompresję naczyń krwionośnych. Wyróżniamy różne metody tamponady macicy.

3.1. Tamponada gazowa (*ang. packing*)

Tamponada macicy gazikami jest najstarszą spośród przedstawionych w tym przeglądzie metod tamponady macicy w PPH. Polega na wprowadzeniu do jamy macicy gazików w celu kompresji ściany macicy i zamknięcia naczyń w miejscu łożyskowym, zmniejszając tym sposobem krwawienie [7]. Unowocześnioną metodą packingu zatwierdzoną przez EMA do leczenia PPH w 2022 r. jest hemostatyczna tamponada opatrunkami pokrytymi chitozanem. Polega na włożeniu do jamy macicy opatrunków nasączonych chitozanem (CT). CT nie tylko wywiera klasyczny efekt kompresji w jamie macicy, ale także jest aktywnym opatrunkiem hemostatycznym działającym niezależnie od kaskady krzepnięcia. Dodatni ładunek elektrostatyczny chitozanu sprzyja adhezji i agregacji erytrocytów i płytek krwi prowadząc do wytworzenia skrzepu przylegającego do ściany macicy. Dodatkowo, pochłaniając krew, pęcznieje wywierając lepszy ucisk na ścianę macicy. Jego kolejnym atutem jest żelowa struktura umożliwiająca lepsze uszczelnienie miejsca krwawienia [8].

3.2. Tamponada balonowa

Tamponada balonowa (UBT) w PPH polega na wprowadzeniu gumowego, silikonowego lub plastikowego balonu do jamy macicy i napełnieniu go sterylnym płynem. Napełniony balon wywiera nacisk na macicę, co pozwala uzyskać efekt tamponady i zahamować krwawienie. Do UBT używane są urządzenia improwizowane (urządzenia, które są używane w PPH, ale PPH jest poza ich głównymi wskazaniami) lub urządzenia specjalnie zaprojektowane z przeznaczeniem do interwencji w PPH. Do urządzeń improwizowanych zaliczamy m.in. balon Ruscha, cewnik Foleya oraz prezerwatywy przymocowane do cewnika Foleya. Natomiast urządzenia dedykowane użyciu w PPH obejmują m.in. balon Bakri**,** system tamponady EBB, balon Ellavi czy balon BT-Cath.

Metaanaliza Suarez S. i wsp. wskazuje, że najczęściej stosowanymi metodami UBT jest balonik Bakri (49% badań) i system cewnik-prezerwatywa (20% badań) [9].

Złotym standardem tamponady balonowej pozostaje balon Bakri. Jest to silikonowy balon, którego maksymalna objętość wypełnienia wynosi 500ml. Posiada dren umożliwiający kontrolowany wypływ krwi z jamy macicy. Charakteryzuje się wysoką skutecznością i dość wysoką ceną w porównaniu do innych UBT.

Powszechnie dostępnym w szpitalach i szybką w przygotowaniu jest improwizowana tamponada macicy przy użyciu cewnika Foley'a i prezerwatywy. Cewnik

Foley'a wprowadza się do jamy macicy, a na jego końcówce mocuje się prezerwatywę, którą szczelnie zabezpiecza się nicią chirurgiczną lub ligaturą. Po umieszczeniu całego zestawu w jamie macicy prezerwatywę napełnia się jałowym roztworem 0,9% NaCl, uzyskując efekt tamponady macicznej [10].

Alternatywą dla balonu Bakriego jest balon BT-Cath, który różni się od balonu Bakri'ego przede wszystkim lepszą konstrukcją cewnika, w którym kanał drenażowy ma większą drożność, co ułatwia odpływ krwi i monitorowanie krwawienia [11].

System tamponady EBB opiera się na wielokanałowym cewniku do którego przymocowane są trwale połączone dwa balony. Pierwszy z nich- balon maciczny- jest napełniany wewnątrz macicy, natomiast drugi balon- balon pochwowy- jest napełniany wewnątrz pochwy. System cewnika posiada oddzielne kanały umożliwiające napełnianie/opróżnianie osobno balonu macicznego i pochwowego, a dodatkowo cewnik maciczny posiada kanały umożliwiające irygację i drenaż. W porównaniu do balonów wykonanych z silikonu, wykorzystanie materiału poliuretanowego w EBB umożliwia lepsze dopasowanie balonu do anatomii pacjentki. Maksymalna zalecana objętość wynosi 750 ml dla balonu macicznego i 300 ml dla balonu dopochwowego, jednak w razie konieczności klinicznej może ona zostać przekroczona. Balony można napełnić bezpośrednio z dowolnego worka do infuzji dożylnej bez potrzeby użycia strzykawki ani zaworów trójdzielnych, a urządzenie może być utrzymywane w ciele pacjentki do 24h w trybie pooperacyjnym [12,13].

Balon Ellavi składa się z worka infuzyjnego na jednym końcu układu, połączonego z urządzeniem balonowym za pomocą silikonowej rurki o dużej średnicy zabezpieczonej korkiem. Balon wprowadza się do jamy macicy, a następnie worek napełnia się płynem infuzyjnym do 1000 ml. Po otwarciu korka płyn spływa do balona macicznego pod wpływem siły grawitacji [14]. Jest prosty w użyciu co potwierdziło badanie wdrożeniowe przeprowadzone wśród personelu medycznego w Kenii i Ghanie- krajach, gdzie odpowiednio 49% i 22% bezpośrednich zgonów położniczych jest związane z PPH. Balon Ellavi był tam bardziej preferowany w porównaniu z systemami cewnik połączonego z prezerwatywą [15].

3.3. System JADA, czyli innowacyjna metoda kontroli krwotoku indukowana podciśnieniem

FDA zatwierdziła system JADA do leczenia PPH w 2020 r. [16]. Główny mechanizm systemu polega na wytworzenia kontrolowanego podciśnienia w jamie macicy. Podciśnienie powoduje zapadanie się ścian jamy macicy i stymuluje ją do skurczu, dzięki którym dochodzi do ucisku na naczynia krwionośne w miejscu

łożyskowym, prowadząc do ich zwężenia i zahamowania krwawienia. Takie rozwiązanie umożliwia konstrukcja urządzenia. Centralnym elementem systemu jest silikonowa wkładka wewnątrzmaciczna, w której możemy wyróżnić dwa główne elementy składowe: rurkę i pętlę wewnątrzmaciczną. Pętla o eliptycznym kształcie zawiera od swojej wewnętrznej strony 20 otworów próżniowych, każdy o średnicy 4 mm, dzięki którym możliwe jest zastosowanie podciśnienia w jamie macicy. Od zewnętrznej strony pętla wyłożona jest miękką osłoną, która ma na celu przeciwdziałanie zatykaniu się porów, a także ochronę tkanki macicy przed podciśnieniem. Zastosowanie podciśnienia ograniczonego do jamy macicy umożliwia uszczelka znajdująca się pomiędzy pętlą wewnątrzmaciczną a rurką, którą po umieszczeniu pętli wewnątrz macicy wypełnia się 60-120 ml sterylnym płynem. Proksymalnie do pętli podłączona jest rurka, która łączy pętlę ze sterylnym przewodem próżniowym z wbudowanym pojemnikiem i regulowanym źródłem podciśnienia.

Do założenia wkładki wymagane jest co najmniej 3-cm rozwarcia szyjki macicy. Po umieszczeniu wkładki wewnątrz jamy macicy należy wypełnić uszczelkę. Przed podłączeniem urządzenia, podciśnienie ustawia się na 80 mm Hg (±10 mm Hg). Po złożeniu i podłączeniu systemu możliwe jest monitorowanie obkurczania się macicy poprzez przezbrzuszne badanie palpacyjne dna macicy lub poprzez bezpośrednią obserwację podczas cięcia cesarskiego, jeśli jama brzuszna jest nadal otwarta. Krew jest odprowadzana przez dren do pojemnika z podziałką.

System JADA jako leczenie małoinwazyjne w PPH, wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub powikłań [17].

4. Skuteczność systemu JADA w badaniach klinicznych

Należy podkreślić, że dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa systemu JADA są nadal ograniczone. Większość opublikowanych badań ma charakter jednoramienny i obserwacyjny, a liczba badań bezpośrednio porównujących system JADA z innymi metodami leczenia PPH pozostaje niewielka. W związku z tym wysoki odsetek skutecznego opanowania krwawienia obserwowany w dotychczasowych analizach nie powinien być interpretowany jako jednoznaczny dowód przewagi tej technologii nad klasyczną tamponadą balonową.

W badaniu prospektywnym, wieloośrodkowym PEARLE wyodrębniono dwie kohorty analityczne: kohortę włączoną do badania (n=107) oraz kohortę zgodną z zasadą intention-to-treat (ITT, n=106). Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonano w całej kohorcie włączonej do badania. Wskaźnik skuteczności leczenia wynosił 94% (95% CI

88–98%). Dodatkowego leczenia wymagało pięć pacjentek w kohorcie ITT. U 82% uczestniczek, u których urządzenie kontrolowało nieprawidłowe krwawienie, kontrola krwawienia nastąpiła w ciągu 5 minut, dla mediany czasu wynoszącej 3 minuty. Biorąc pod uwagę, że leczenie próżniowe musiało trwać co najmniej 60 minut, a następnie wymagano jeszcze 30 minut obserwacji bez zastosowania aktywnego podciśnienia, mediana czasu aktywnego leczenia wyniosła 144 minuty (IQR 85,8–295,8), a mediana całkowitego czasu, przez jaki urządzenie pozostawało założone, wynosiła 191 minut (IQR 132,8–365,8). 38% pacjentek otrzymało jakikolwiek produkt krwiopochodny. U żadnej pacjentki nie wystąpiła koagulopatia. Chociaż przed zastosowaniem systemu u uczestniczek badania wystąpiła klinicznie istotna utrata krwi, ewakuacja lub utrata krwi w trakcie leczenia była mierzalna w drenie lub pojemniku i wynosiła niewiele, tj. 110 ml (IQR 75–200) [18]. Następna większa analiza użycia systemu JADA została przeprowadzona w badaniu RUBY w grupie 800 pacjentek. Wskaźnik skuteczności leczenia wyniósł 92,5% w grupie pacjentek po porodzie siłami natury (SN) i 83,7% w grupie pacjentek po cięciu cesarskim (CC). Czas do opanowania krwawienia (dostępny u 49% pacjentek) został osiągnięty w ciągu pięciu minut u 73,8% pacjentek rodzących SN i 62,2% pacjentek po CC. Czas trwania leczenia, od założenia do usunięcia wkładki, wynosił średnio 3,1 godziny w przypadku SN oraz 4,6 godziny w przypadku CC. Wszystkie kobiety, które utraciły ≥3000 ml krwi przed założeniem systemu JADA otrzymały transfuzję krwi. Transfuzje min. 4 jednostek krwinek czerwonych były wymagane u 4,5% kobiet po porodzie SN i u 12,6% kobiet, które rodziły przez CC [19].

Chociaż badania kliniczne wykazały wysoką skuteczność kontroli krwotoku przy użyciu systemów opartych na podciśnieniu, niepowodzenie działania system JADA nadal może wystąpić w około 6% przypadków PPH, szczególnie w sytuacjach ciężkiego lub szybko narastającego krwawienia, a samo urządzenie również nie jest całkowicie bezawaryjne. Konieczne są dalsze badania w celu lepszego zdefiniowania czynników predykcyjnych awarii urządzeń wspomaganych próżniowo, ustalenia obiektywnych markerów niewystarczającej odpowiedzi i opracowania standardowych wytycznych eskalacji w przypadku opornego PPH. Chociaż czynniki predykcyjne awarii urządzeń są badane, nie są one jeszcze dobrze ustalone [20].

4.1. Porównanie skuteczności tamponady balonowej z tamponadą próżniową

Retrospektywne badanie kohortowe 184 porodów oceniło wykorzystaniem UBT (balon Bakri) z urządzenia do hemostazy próżniowej (system JADA). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie masywnych transfuzji między grupami

pacjentek. W przypadku porodów drogami natury, system JADA wiązał się z niższą medianą skwantyfikowanej utraty krwi (QBL): 2046 ml [IQR: 1604–2324 ml] w porównaniu z 2387 ml [IQR: 1774–2966 ml] (p = 0,02), a także niższym odsetkiem transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (53,3% vs 79,7%, p=0,01). System JADA miał także niższy wskaźnik wypadnięcia urządzenia (0/45 vs 9/64, p=0,02). Nie odnotowano istotnych różnic między dwoma urządzeniami w przypadku wystąpienia PPH po CC. W przypadku VHD (ang. *vacuum-induced hemorrhage device*, system JADA) mediana czas utrzymywania cewnika moczowego była istotnie krótsza w porównaniu z UBT, zarówno w przypadku porodu drogami natury (4,3 godz vs 13,7 godz), jak i po cięcia cesarskiego (3,0 godz vs 13,6 godz) [16].

Inne retrospektywne badanie przeprowadzone na kohorcie 78 przypadków UBT i 36 VHD wykazało niższe wskaźniki transfuzji krwi oraz niższą szacowaną utratę krwi przy użyciu VHD [21]. Podobnych wniosków nie uzyskano w wielo-ośrodkowym badaniu obserwacyjnym obejmującym 300 przypadków UBT i 366 VHD. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstotliwości transfuzji krwi między grupami. Nie zaobserwowano również istotnych różnic w częstości przypadków PPH, których nie udało się opanować krwawienia za pomocą urządzenia [22].

5. Podsumowanie

Pomimo dynamicznego rozwoju medycyny w XXI wieku, krwotok poporodowy nadal stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań położniczych, wywierając istotny wpływ na wskaźniki śmiertelności matek. W obliczu tego wyzwania współczesna praktyka kliniczna opiera się na zróżnicowanych metodach terapeutycznych, których wybór zależy od stanu pacjentki, dostępnej infrastruktury i doświadczenia personelu medycznego. Tradycyjne postępowanie, obejmujące leczenie farmakologiczne oraz mechaniczną tamponadę macicy, pozostaje podstawą terapii, zwłaszcza w przypadkach PPH opornych na leczenie pierwszego rzutu. Wraz z rozwojem medycyny wprowadzane są jednak nowe, innowacyjne rozwiązania technologiczne, do których należy m.in. próżniowa tamponada macicy. Przedstawiony w niniejszym przeglądzie system JADA wykazuje obiecującą skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w dostępnych badaniach klinicznych. Dostępne badania wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną zastosowania urządzenia do tamponady balonowej z urządzeniem do tamponady indukowanej próżniowo w PPH. W pojedynczej publikacji przewagą systemu JADA był istotnie krótszy czas utrzymywania cewnika moczowego w porównaniu do UBT. Jednak urządzenia systemu JADA nie są w pełni niezawodne, dlatego konieczne są dalsze badania nad czynnikami ryzyka ich

nieskuteczności oraz opracowania standardów postępowania w przypadku opornego PPH. Obecne międzynarodowe wytyczne nie uwzględniają jeszcze systemu JADA w swoich rekomendacjach, co wynika z jego stosunkowo krótkiej obecności na rynku oraz ograniczonej liczby badań porównawczych. Niemniej jednak w niektórych lokalnych protokołach szpitalnych urządzenie to jest już włączane do algorytmów postępowania u pacjentów z PPH jako alternatywa dla klasycznej tamponady macicy. W perspektywie polskiego systemu ochrony zdrowia kluczowe znaczenie będzie miało stanowisko towarzystw naukowych, takich jak PTGiP oraz FIGO. Konieczne są dalsze badania, szczególnie o charakterze porównawczym, w celu jednoznacznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tej metody.

Referencje

[1] Demissie DB, Kaura DK, Gebhardt S. Global burden, disparities, and determinants of postpartum haemorrhage among women who gave birth: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Front Reprod Health. 2025;7:1721550. Published 2025 Dec 18. doi:10.3389/frph.2025.1721550

[2] Escobar MF, Nassar AH, Theron G, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. Int J Gynaecol Obstet. 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. doi:10.1002/ijgo.14116

[3] American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support (ATLS) Student Course Manual. 10th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018.

[4] Yunas I, Islam MA, Sindhu KN, Devall AJ, Podesek M, Alam SS, Kundu S, Mammoliti KM, Aswat A, Price MJ, Zamora J, Oladapo OT, Gallos I, Coomarasamy A. Causes of and risk factors for postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2025 Apr 26;405(10488):1468-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00448-9. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40188841.

[5] Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians: management of obstetric hemorrhage. Published 2022. Accessed April 14, 2026

[6] Widmer M, Piaggio G, Hofmeyr GJ, Carroli G, Coomarasamy A, Gallos I, et al. Characteristics of mothers and causes associated with refractory postpartum hemorrhage after vaginal delivery: secondary analysis of data from the WHO CHAMPION trial. BJOG. 2020;127(5):628-634. doi:10.1111/1471-0528.16078

[7] Makama M, Ferguson A, Connolly M, et al. Safety and Effectiveness of Uterine Gauze Packing for Refractory Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. BJOG. 2026;133(4):579-589. doi:10.1111/1471-0528.70091

[8] Dueckelmann AM, Hinkson L, Guggenberger M, Braun T, Henrich W. Safety and efficacy of the chitosan covered tamponade for the management of lower genital tract trauma during childbirth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2025;38(1):2511092. doi:10.1080/14767058.2025.2511092

[9] Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(4):293.e1-293.e52. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1287

[10] Poręba R, Nowosielski K, Belowska A, Poręba A. Zastosowanie balonu Bakriego w tamowaniu krwotoku poporodowego. Ginekol Pol. 2010;81(3):224-226

[11] Georgiou C. A review of current practice in using balloon tamponade technology in the management of postpartum haemorrhage. Obstet Gynecol Int J. 2018;9(2):98-103. doi:10.15406/ogij.2018.09.00303.

[12] McQuivey RW, Block JE, Massaro RA. ebb® Complete Tamponade System: effective hemostasis for postpartum hemorrhage. Med Devices (Auckl). 2018;11:57-63. Published 2018 Mar 1. doi:10.2147/MDER.S158944

[13] Dildy GA, Belfort MA, Adair CD, et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(2):136.e1-136.e6. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.015.

[14] Desai GS, Sakhalkar A. Use of Ellavi Balloon Tamponade Device for Management of Atonic PPH. J Obstet Gynaecol India. 2022;72(3):265-267. doi:10.1007/s13224-022-01642-x

[15] Parker ME, Qureshi Z, Deganus S, et al. Introduction of the Ellavi uterine balloon tamponade into the Kenyan and Ghanaian maternal healthcare package for improved postpartum haemorrhage management: an implementation research study. BMJ Open. 2023;13(2):e066907. doi:10.1136/bmjopen-2022-066907.

[16] Chan LN, Xu A, Jelks A. Comparing maternal postpartum hemorrhage outcomes with uterine balloon tamponade versus vacuum-induced hemorrhage devices: a retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2025;38(1):2537225. doi:10.1080/14767058.2025.2537225

[17] D'Alton M, Rood K, Simhan H, Goffman D. Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. Expert Rev Med Devices. 2021;18(9):849-853. doi:10.1080/17434440.2021.1962288

[18] D'Alton ME, Rood KM, Smid MC, et al. Intrauterine Vacuum-Induced Hemorrhage-Control Device for Rapid Treatment of Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2020;136(5):882-891. doi:10.1097/AOG.0000000000004138

[19] Goffman D, Rood KM, Bianco A, et al. Real-World Utilization of an Intrauterine, Vacuum-Induced, Hemorrhage-Control Device Obstetrics & Gynecology. 2023;142(5):1006-1016. doi:10.1097/AOG.0000000000005366

[20] Riyadh S, Jaber S, Boujaoude J, Branham J. Failure of Sequential JADA® Devices in Major Postpartum Hemorrhage Requiring Emergent Supracervical Hysterectomy: A Case Report. Cureus. 2026;18(3):e104498. Published 2026 Mar 1. doi:10.7759/cureus.104498

[21] Gulersen M, Gerber RP, Rochelson B, et al. Vacuum-induced hemorrhage control versus uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Can. 2023;45(4):267–272. doi:10.1016/J.JOGC.2023.02.017.

[22] Shields LE, Klein C, Torti J, et al. Effectiveness of the intrauterine balloon tamponade compared with an intrauterine, vacuum-induced, hemorrhage-control device for postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2025;145(1):65–71. doi:10.1097/AOG.0000000000005770.

FERROPTOZA JAKO POTENCJALNY I INNOWACYJNY CEL TERAPII NOWOTWOROWYCH

Gabriela Najdek, Patryk Mroczka, Klaudia Zinkowska, Maria Zimoń, Julia Molenda

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

Abstrakt: Ferroptoza (ang. *ferroptosis*), czyli nieapoptotyczna, zależna od żelaza i reaktywnych form tlenu (ROS) śmierć komórkowa, ma odmienny mechanizm działania niż inne rodzaje śmierci komórkowej. Ta żelazozależna śmierć komórkowa może stymulować, jak i hamować wzrost guza, co wydaje się mieć szczególne znaczenie w leczeniu raka. Mechanizm działania ferroptozy stanowi innowacyjną strategię terapeutyczną w leczeniu nowotworów, które obecnie są jedną z głównych przyczyn zgonów ludzi na całym świecie. Odkryto, że ferroptoza jest wrodzonym mechanizmem supresji nowotworów, który pośredniczy w działaniu przeciwnowotworowym wielu supresorów nowotworów. Połączenie induktorów ferroptozy z innymi terapiami przeciwnowotworowymi otwiera przed naukowcami nowe perspektywy w leczeniu nowotworów. Wykazano również, że może ona brać udział w różnych chorobach, w tym neurodegeneracji i nowotworach złośliwych, gdyż oprócz roli supresorowej pełni również funkcję onkogenną. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy regulujące ferroptozę oraz bezpiecznie wykorzystać ją w terapii nowotworów.

Słowa kluczowe: ferroptoza, nowotwory, reaktywne formy tlenu

Abstract: Ferroptosis, a non-apoptotic form of cell death dependent on iron and reactive oxygen species (ROS), operates through a mechanism distinct from other types of cell death. This iron-dependent cell death can both stimulate and inhibit tumor growth, which appears to be of particular importance in cancer treatment. The mechanism of ferroptosis represents an innovative therapeutic strategy for treating cancers, which are currently one of the leading causes of death worldwide. It has been

discovered that ferroptoxis is an innate tumor-suppressing mechanism that mediates the anticancer activity of many tumor suppressors. Combining ferroptosis inducers with other anticancer therapies opens up new avenues for scientists in cancer treatment. It has also been shown that ferroptosis may play a role in various diseases, including neurodegeneration and malignant tumors, as it performs an oncogenic function in addition to its suppressor role. Further research is needed to better understand the mechanisms regulating ferroptosis and to safely utilize it in cancer therapy.

Keywords: : Ferroptosis, Neoplasms, Reactive Oxygen Species

1. Wstęp

W 2012 roku ukazała się pierwsza praca definiująca i opisująca ferroptozę (łac. *ferroptosis*). Zespół badaczy pod kierownictwem Dixona opisał *ferroptosis*, jako zjawisko zależnej od żelaza programowanej śmierci komórki. W wyniku zwiększonej wewnątrzkomórkowej akumulacji żelaza dochodzi do nasilenia produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) powodujących zwiększoną peroksydację lipidów. Gdy zgromadzone produkty peroksydacji lipidów i ROS osiągną stężenia letalne dochodzi do indukcji procesu regulowanej śmierci komórki jakim jest ferroptoza [1].

Źródłem żelaza wykorzystywanym w ferroptozie jest labilna pula żelaza (ang. *labile iron pool*, LIP). Obejmuje ona reaktywne formy Fe^{2+}, których nadmiar zostaje wykorzystany w reakcji Fultona do wytworzenia ROS poprzez redukcję H_2O_2 do OH- i ·OH. Zwiększający się poziom LIP wynikający np. z procesu selektywnej autofagicznej degradacji ferrytyny, staje się źródłem ROS do peroksydacji lipidów. Za zwiększenie odporności komórkowej na ferroptozę odpowiedzialna jest między innymi transferyna, która reguluje wychwyt żelaza. Natomiast zdolność do obniżenia poziomu LIP mogą mieć niektóre białka mitochondrialne biorące udział w biosyntezie klastrów żelazowo-siarkowych (ISC) [2].

Do wystąpienia ferroptozy potrzebna jest współpraca wielu procesów biologicznych: przeciążenie żelazem komórki, peroksydacja lipidów i metabolizm aminokwasów. Na peroksydację lipidów wpływa synteza i metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) np. metabolizm kwasu arachidonowego (AA). AA jest aktywowany i katalizowany przez syntetazę acylo-CoA (ACSL4). W reakcji AA z CoA katalizowanej przez ACSL4 tworzy się arachidonylo-CoA (AA-CoA). Enzym elongaza 5 (ELOVL5) katalizuje reakcję wydłużenia AA-CoA o 2 węgle, w której powstaje adrenoylo-CoA (AdA-CoA). Oba związki są estryfikowane przez acylotransferazę lizofosfatydylocholiny 3 (LPCAT3) tworząc fosfatydyloetanoloaminy (PE) z przyłączonymi kwasami tłuszczowymi: kwasem arachidonowym (AA-PE)

i z kwasem adrenowym (AdA-PE), które następnie mogą być utleniane w procesie autooksydacji lub dzięki działaniu 15-LOX do hydroperoksydów lipidowych: PE-A-A-OOH i PE-AdA-OOH, promując w ten sposób ferroptozę [3]. Wraz z pojawiającymi się nowymi pracami badającymi szlaki regulacji ferroptozy można podjąć próbę skategoryzowania ich.

Pierwszą kategoria szalków regulacji ferroptozy obejmuje regulację szlaku GSH/GPX4, do którego możemy zaliczyć hamowanie osi Xc-α, szlak transferu siarki, szlak MVA, szlak glutaminowy i oś regulacyjną p53. Układ Xc- jest to antyportet odpowiedzialny za wprowadzenie cystyny do wnętrza komórki, w zamian za usunięcie z niej glutaminianu. Pobrana cystyna jest poddana procesowi redukcji do cysteiny wykorzystywanej w syntezie glutationu (GSH), będącego reduktorem dla peroksydaz glutationowych (GPX), w szczególności GPX4. Rolą enzymu GPX4 jest redukcja cytotoksycznych nadtlenków lipidowych (LooH) do odpowiednich alkoholi (L-OH). W wyniku zahamowania układu Xc- dochodzi do niedoboru cystyny i do zmniejszenia syntezy GSH, a w konsekwencji do zmniejszenia zdolności antyoksydacyjnej komórki, akumulacji ROS i ferroptozy. Do zahamowania Xc- może przyczynić się również p53, który ma zdolność obniżania ekspresji białka SLC7A11 (stanowiącego jedną z podjednostek Xc-). W wyniku takiego działania możliwe jest zahamowanie dokomórkowego transportu cystyny. Ferroptozę można również wywołać bezpośrednio poprzez zadziałaniu na GPX4 inhibitorem RSL3 czy prawdopodobnie niektórymi związkami jakimi są np. DPI7 i DPI10 [4-6]. Inną metodą indukcji ferroptozy jest hamowanie szlaku mewalonianowego (MVA), który dostarcza tRNA umożliwiając selenocysteinie przyłączenie się do grupy aktywnej GPX4.

Kolejną kategorią szlaków regulacji ferroptozy stanowią szlaki powiązane i regulujące metabolizm lipidów. Wśród nich wymienia się między innymi p53-SAT1-ALOX15, ACSL4 czy LPCAT3. Dokładna rola p53 w ferroptozie wymaga dalszych badań. Z jednej strony p53 może indukować ferroptozę również dzięki aktywacji szlaku p53-SAT1-ALOX15 w wyniku którego dochodzi do nasilenia peroksydacji lipidów zależnej od enzymu ALOX15. Z drugiej strony może hamować proces ferroptozy poprzez zmniejszenie wrażliwości niektórych komórek na ten proces śmierci komórki. Taką możliwość ma np. poprzez sprawowanie funkcji regulującej w procesie transkrypcji CDKN1A kodującego białko p21, które to odpowiada za kontrolę metabolizmu GSH [4,7]. Zmniejszenie ekspresji ACSL4 i LPCAT3 powoduje ograniczenie aktywacji PUFA oraz ich wbudowywania i remodelingu w fosfolipidach błonowych, w tym fosfatydyloetanoloaminie (PE). W związku z czym dochodzi do obniżenia ilości substratów peroksydacji lipidów, co zmniejsza akumulację nadtlenków lipidowych w komórkach hamując ferroptozę.

Do kolejnej kategorii regulacji szlaku ferroptozy można zaliczyć mechanizm regulacji metabolizmu żelaza, takimi jak regulacja szlaku ATG5-ATG7-NCOA4 i IREB2 związanego z metabolizmem ferrytyny, jak również szlaki regulacyjne p62-Keap1-NRF2 i HSPB1, mające wpływ na żelazo [4].

2. Dwukierunkowe działania ferroptozy w komórkach nowotworowych

Komórki nowotworowe wykazują zwiększone zapotrzebowanie na żelazo i charakteryzują się nasilonymi procesami metabolizmu oksydacyjnego w porównaniu z komórkami niezłośliwymi. Nowotwory bogate w żelazo, takie jak rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma,* HCC) i rak piersi, lub nowotwory bogate w ROS, takie jak rak płuc, a także nowotwory charakteryzujące się zwiększonym zużyciem i nadmiarem żelaza wykazują zwiększoną wrażliwość na ferroptozę. Wskazuje to na potencjalne znaczenie tego procesu jako mechanizmu przeciwnowotworowego ferroptoza może również przyczynić się do progresji nowotworów poprzez regulację szlaków metabolicznych, wywoływanie immunosupresji związanej ze stanem zapalnym oraz śmierć komórek nowotworowych w wyniku ferroptozy, co osłabia przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną.

Enzym biorący udział w syntezie fosfolipidów z PUFA (ACSL4), odgrywa kluczową rolę w ferroptozie [8].

W HCC ekspresja ACSL4 przewyższa ekspresję w normalnej tkance wątroby, a ferroptoza hepatocytów zależy od ACSL4, co sugeruje jego udział w rozwoju HCC [9].

Ponadto delecja GPX4 lub dieta bogata w żelazo zwiększa metaplazję gruczołową do przewodowej, zmiany przewodowe, reakcje zrębu, przerzuty, a także ekspresję Ki67 i markera ferroptozy w trzustce [10]. Badania te sugerują, że ferroptoza przyczynia się do wzrostu i progresji nowotworu [11].

2.1. Podwójna rola ferroptozy w raku płuc

Podwójna rola ferroptozy została również wykazana w raku płuc i nazwano ją "mieczem obusiecznym" w raku płuc. W jednym z badań wykazano, że zwiększone spożycie żelaza w diecie wiąże się z 13% spadkiem ryzyka zachorowania na raka płuc w ciągu okresu obserwacji wynoszącego 7 lat. Żelazo ma kluczowe znaczenie dla utrzymania integralności DNA, ponieważ pomaga zapobiegać oksydacyjnym uszkodzeniu DNA [12]. Jednak zarówno nadmiar, jak i niedobór żelaza przyczyniają się do oksydacyjnych uszkodzeń DNA [13], a to może zwiększać ryzyko rozwoju

nowotworów. W badaniach stwierdzono, że wysoki poziom żelaza wywołuje apoptozę, nekrozę i ferroptozę [14].

Erastin, początkowo zidentyfikowany jako induktor ferroptosis (FIN), sprzyja zależnej od żelaza śmierci komórek poprzez redukcję przeciwutleniaczy w wyniku hamowania antyporterów cystyny-glutaminianu. Wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora EGFR (EGFR-TKI) oraz identyfikacja mutacji aktywujących EGFR są nową formą terapii raka płuca. Terapie indukujące ferroptozę mogą być stosowane w leczeniu guzów litych, w tym raka płuca, szczególnie w przypadkach, gdy komórki wykazują wrodzoną lub nabytą oporność na EGFR-TKI. W progresji nowotworu szczególną rolę odgrywa rodzina GPX. Ich zwiększona ekspresja wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-small-cell lung cancer*, NSCLC). Zwiększony poziom GPX4 zwiększa oporność na ferroptozę, ale możliwe jest hamowanie GPX4 przez związek RSL3. Aktualnie poszukuje się w tym nowej strategii leczenia [15].

Poprzez dwukierunkowe działanie ferroptoza również wpływa na rozwój nowotworu, proliferację oraz unikanie odpowiedzi immunologicznej. W raku płuc jest związana z infiltracją immunologiczną, co może prowadzić do immunosupresji i progresji guza [15]. GAPDH występuje w dużych ilościach w komórkach raku płuca i jej poziom spada podczas ferroptozy, co może sprzyjać zwiększonej produkcji białek punktów kontrolnych. Umożliwia to komórkom nowotworowym unikanie nadzoru immunologicznego [16]. Również istotną rolę odgrywa promieniowanie, które może nasilać ekspresję inhibitorów ferroptozy, takich jak GPX4 i SLC7A11, co prowadzi do radiooporności. Zastosowanie inhibitorów ferroptozy (FIN) może jednak zmniejszać radiooporność, a ferroptoza indukowana promieniowaniem wiąże się z lepszą odpowiedzią na radioterapię i wyższym przeżyciem pacjentów [17,18].

Powyższe obserwacje pokazują, że ferroptoza może pełnić zarówno funkcję przeciwnowotworową poprzez indukcję śmierci komórek nowotworowych, jak i sprzyjać progresji guza poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej, co podkreśla jej dwukierunkową rolę w patogenezie między innymi raka płuca.

3. Regulatory ferroptozy z punktu widzenia terapii przeciwnowotworowej

Badania pokazują, że ferroptoza może funkcjonuje jako wrodzony mechanizm hamowania nowotworów, uczestnicząc w działaniu przeciwnowotworowym kilku genów supresorowych nowotworów. Do omawianych supresorów należy p53, białko 1 związane z BRCA1 (BAP1), hydrataza fumaranu (FH), białko 1 związane z ECH podobne do Kelch (KEAP1) oraz regulator epigenetyczny MLL4.

Hamują one rozwój nowotworów, poprzez indukowanie ferroptozy w komórkach nowotworowych. Supresor nowotworów TP53, uważany za najważniejszą barierę w rozwoju raka, skutecznie hamuje nowotwory poprzez ferroptozę, hamując transporter cystyny SLC7A11 w sposób zależny od ALOX12 [19]. Badania sugerują, że ferroptoza chociaż częściowo jest odpowiedzialna za hamowanie nowotworów za pośrednictwem TP53.

BAP1 koduje deubikwitynazę i często wykazuje mutacje inaktywujące oraz delecje w różnych nowotworach. BAP1 hamuje powstawanie nowotworów częściowo poprzez ferroptozę, hamując SLC7A1. Delecje i mutacje BAP1 powodują utratę jego zdolności do hamowania SLC7A11, umożliwiając komórkom uniknięcie ferroptozy sprzyjając powstawaniu nowotworów. Badania sugerują, że ferroptoza przynajmniej częściowo przyczynia się do hamowania nowotworów również poprzez BAP1 *in vivo* [20].

Podwyższone stężenie reaktywnych form tlenu (ROS) prowadzi do adaptacyjnego wzrostu potencjału antyoksydacyjnego komórek nowotworowych. Wykorzystywanie układów antyferroptozy jest kluczowym mechanizmem komórek nowotworowych w celu uniknięcia ferroptozy i przyspieszenia progresji nowotworu. SLC7A11 wykazuje nadekspresję w wielu nowotworach i jest jednym z szeroko badanych mechanizmów, dzięki którym komórki nowotworowe unikają ferroptozy. Na przykład jego zwiększona ekspresja poprzez inaktywację supresorów nowotworowych powoduje uniknięcie ferroptozy i sprzyja wzrostowi nowotworu [20].

W tkankach raka płuca z mutacją KEAP1 wysoka ekspresja SLC7A11 w jednym z badań hamowała śmierć komórek indukowaną promieniowaniem, natomiast jego inhibicja w warunkach *in vitro* zwiększała wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię. Badania wykazały, że w raku piersi metformina obniża stabilność białka SLC7A11, a to prowadzi do indukcji ferroptozy i zahamowuje progresję guza. Podobny mechanizm działania SLC7A11 zaobserwowano w innych nowotworach, na przykład raku żołądka [21].

3.1. Rola ferroptozy w leczeniu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej

Ferroptoza jest odgrywa szczególną rolę w walce z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej (ang. *oral squamous cell carcinoma*, OSCC). Komórki OSCC wykazują zwiększoną zależność od mechanizmów obronnych przeciwko ferroptozie, takich jak GPX4, SLC7A11, FSP1 i Nrf2, a zakłócenie tych szlaków hamuje wzrost guza i przywraca wrażliwość na chemioterapię, radioterapię i immunoterapię. Stanowi to ogromny potencjał w leczeniu OSCC. Czynniki genetyczne takie jak

p53, PER1, circ_0000140 oraz STARD4-AS1, mają kluczowy wpływ na wrażliwość na ferroptozę. W badaniach przedklinicznych między innymi Inhibitory małocząsteczkowe oraz środki o zmienionym przeznaczeniu, związki naturalne wykazały obiecujący potencjał do ukierunkowanej indukcji ferroptozy. Aktualnie wykorzystanie kliniczne jest ograniczone przez brak bezpiecznych induktorów ferroptozy, dlatego istnieje konieczność dalszych badań [22].

Komórki OSCC są szczególnie podatne na ferroptozę. Zjawisko „uzależnienia od żelaza" w szybko proliferujących komórkach nowotworowych, w tym w komórkach OSCC, powoduje zwiększone wychwytywanie żelaza przez receptor transferyny 1 (TfR1) i zaburzenia metabolizmu ferrytyny, tworząc labilną pulę żelaza (LIP), która powoduje stres oksydacyjny. Przeprogramowanie metaboliczne i zwiększenie eksprsji przeciwutleniaczy, w tym zwiększona ekspresja GPX4, Nrf2 i białka supresorowego ferroptosis 1 (FSP1), umożliwiają komórkom OSCC uniknięcie stresu oksydacyjnego, jednocześnie generując wrażliwość na ferroptozę, gdy szlaki te są hamowane [22].

Z tego badania wynika, że komórki raka jamy ustnej mają dużo żelaza i lipidów podatnych na utlenianie, więc są naturalnie wrażliwe na ferroptozę, ale chronią się przed nią dzięki silnym mechanizmom antyoksydacyjnym. Gdy te mechanizmy zostaną zahamowane, komórki nowotworowe łatwo ulegają śmierci ferroptotycznej.

Induktory ferroptozy wykazują obiecujące działanie przeciwnowotworowe w modelach OSCC. Nanomedycyna dodatkowo rozszerza potencjał terapeutyczny poprzez zwiększenie selektywności wobec guza oraz ograniczenie ogólnoustrojowej toksyczności. Natomiast inhibitory ferroptozy mogą chronić tkanki przed uszkodzeniami w przebiegu zapalnych chorób jamy ustnej, co wskazuje na zależność efektów modulacji ferroptozy od kontekstu [22].

4. Sztuczna inteligencja (Al) a ferroptoza

Ferroptoza odgrywa rolę również w raku jelita grubego (CRC), który zajmuje trzecie miejsce wśród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z rakiem w 2022 r. [23]

Ferroptoza współpracuje z immunogenną śmiercią komórek nowotworowych (F-ICD). ICD można wywołać za pomocą określonych środków chemioterapeutycznych, wirusów onkolitycznych oraz różnych metod terapii fizycznej i chemicznej.

Badacze Feng Zhu i wsp. stworzyli nowatorski model dotyczący F-ICD, wykorzystując 101 algorytmów uczenia maszynowego i analizy WGCNA. Przeprowadzili walidację zewnętrzną w celu oceny poziomu ekspresji siedmiu kluczowych genów

związanych z F-ICD, w rezultacie zidentyfikowali siedem obiecujących genów (CD24, TMEM59, HADHB, CXXC5, FUS, INPP5D i PLAC8), które odgrywają kluczową rolę w regulacji F-ICD [23].

Włączając te geny F-ICD do modelu, badacze dążyli do zwiększenia dokładności prognoz oraz zidentyfikowania pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z terapii celowanych w oparciu o ich unikalne profile genetyczne. Model prognostyczny wykazał znaczenie F-ICD w różnych stadiach patologicznych i rokowaniach w przypadku raka jelita grubego i był powiązany ze szlakami, takimi jak fosforylacja oksydacyjna i sygnalizacja NF-κB. Pacjenci z wysokim poziomem F-ICD mieli znacząco odmienne profile mutacji i gorsze rokowania [23].

Autorzy jednego z badania skupili się na powiązaniu mechanizmu ferroptozy z pierwotnym rakiem wątrobowokomórkowym oraz zastosowaniu Al w modelach prognostycznych [24].

Zadania modeli opartych na Al obejmują diagnozowanie między innymi niejednoznacznych guzków wątroby, przewidywanie ryzyka nawrotu HCC, ocenę skuteczności leków stosowanych w leczeniu HCC, rozpoznawanie powikłań pooperacyjnych oraz klasyfikację patologiczną i diagnostykę HCC [24].

Aktualnie funkcjonuje wiele metod, które umożliwiają wykrywanie biomarkerów, które byłyby związane z ferro ptozą. Biopsja płynna pozwala wykrywać produkty peroksydacji lipidów, markery metabolizmu żelaza (takie jak żelazo w surowicy i ferrytyna) oraz czynniki związane ze stanem zapalnym, co wspiera ocenę obecności ferroptozy i monitorowanie skuteczności terapii [24].

Dodatkowo, dzięki integracji danych multiomicznych, biopsja płynna może wykorzystywać na przykład uczenie maszynowe do stratyfikacji pacjentów, wskazując osoby potencjalnie wrażliwe na terapię indukującą ferroptozę i tym samym wspomagając rozwój medycyny precyzyjnej w onkologii [24].

Modele prognostyczne oparte na Al, opracowane z wykorzystaniem tych markerów, zapewnią duże wsparcie dla lekarzy w zakresie wczesnej diagnostyki, precyzyjnego leczenia oraz oceny rokowań w przypadku HCC. Głównym celem tych badań jest łączenie tej technologii do praktyki klinicznej w leczeniu HCC [24].

5. Zastosowanie kliniczne ferroptozy

Nowotwory to zróżnicowana grupa chorób, które nadal stanowią poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny, głównie z powodu trudności w ich wczesnym rozpoznawaniu oraz ograniczonej skuteczności dostępnych terapii. W kontekście chorób nowotworowych ferroptoza wykazuje istotny potencjał terapeutyczny

w licznych typach nowotworów, w tym raku piersi, trzustki, wątroby, płuc, glejakach oraz nowotworach hematologicznych. W raku piersi szczególną rolę odgrywa jej wpływ na komórki macierzyste nowotworu (CSC ang. *Cancer Stem Cells*) oraz proces przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego, który odpowiada za progresję guza, przerzuty oraz rozwój lekooporności [25]. Indukcja ferroptozy może stanowić skuteczną strategię przełamywania oporności terapeutycznej, m.in. poprzez zastosowanie takich związków jak lapatynib w terapii skojarzonej czy pochodne salinomycyny, które selektywnie oddziałują na komórki CSC i nasilają akumulację żelaza w komórkach nowotworowych [26].

5.1. Rola ferroptozy w chorobach nowotworowych i nienowotworowych

W przypadku raka trzustki, charakteryzującego się wysoką opornością na chemioterapię, wykazano, że indukcja ferroptozy może zwiększać skuteczność leczenia, w tym przełamywać oporność na gemcytabinę [27]. Podobnie w raku wątroby, gdzie sorafenib działa częściowo poprzez indukcję ferroptozy, a jego skuteczność może być modulowana przez czynniki genetyczne oraz dostępność żelaza [28]. Również w glejakach i raku płuc ferroptoza jest intensywnie badana jako potencjalny mechanizm terapeutyczny, regulowany m.in. przez szlaki związane z białkiem p53, NRF2 oraz układem antyoksydacyjnym komórki [29,30]. Ferroptoza znajduje także zastosowanie w nowotworach hematologicznych, takich jak ostra białaczka szpikowa, gdzie jej indukcja może być powiązana z procesami autofagii i degradacją ferrytyny, prowadząc do zwiększonej akumulacji żelaza i śmierci komórek nowotworowych. Poza onkologią istotne znaczenie ma hamowanie ferroptozy, szczególnie w chorobach neurodegeneracyjnych. W chorobie Alzheimera, Parkinsona oraz Huntingtona obserwuje się zaburzenia homeostazy żelaza, wzrost stresu oksydacyjnego oraz peroksydację lipidów, co sprzyja śmierci neuronów poprzez ferroptozę [31]. W związku z tym badania skupiają się na zastosowaniu inhibitorów ferroptozy, takich jak przeciwutleniacze czy prekursory glutationu, które mogą wykazywać działanie neuroprotekcyjne i spowalniać postęp choroby. Podobne podejście znajduje zastosowanie w chorobach sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w uszkodzeniach typu niedokrwienie–reperfuzja. Nadmierna akumulacja żelaza oraz reaktywnych form tlenu prowadzi do uszkodzenia kardiomiocytów poprzez mechanizmy ferroptozy. W tym kontekście inhibitory ferroptozy, takie jak ferrostatyna-1, a także modulatory szlaków sygnałowych, mogą ograniczać uszkodzenia mięśnia sercowego i poprawiać komfort życia oraz rokowanie pacjentów [32].

6. Podsumowanie

Ferroptoza jest złożonym proces biologiczny, obejmujący zaburzenia homeostazy żelaza, nasilenie stresu oksydacyjnego oraz peroksydację lipidów. W jej patogenezie zasadnicze znaczenie ma labilna pula żelaza, a także szlaki regulacyjne związane z układem antyoksydacyjnym GSH/GPX4, metabolizmem lipidów oraz kontrolą wewnątrzkomórkowego poziomu żelaza. Regulatory ferroptozy, w tym geny supresorowe (np. p53, BAP1) oraz elementy systemu antyoksydacyjnego (SLC7A11, GPX4), stanowią obiecujące cele terapeutyczne. Indukcja ferroptozy może zwiększać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego oraz przełamywać oporność na terapię, podczas gdy jej hamowanie znajduje potencjalne zastosowanie w chorobach neurodegeneracyjnych i sercowo-naczyniowych.

Jednocześnie ferroptoza znajduje zastosowanie poza onkologią, a jej hamowanie może mieć działanie neuroprotekcyjne w chorobach neurodegeneracyjnych oraz ograniczać uszkodzenia tkanek w chorobach sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w przebiegu niedokrwienia. Dwukierunkowy charakter ferroptozy podkreśla jej istotne znaczenie kliniczne oraz potencjał jako celu terapeutycznego. Pomimo istotnego potencjału klinicznego, konieczne są dalsze badania nad bezpieczeństwem oraz skutecznością strategii terapeutycznych ukierunkowanych na modulację ferroptozy.

Referencje

[1] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149(5):1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042

[2] Zhong M, Wang Y, Min J, Wang F. Iron metabolism and ferroptosis in human health and disease. BMC Biol. 2025;23(1):263. Published 2025 Aug 22. doi:10.1186/s12915-025-02378-6

[3] Jiang Y, Zhang M, Sun M. ACSL4 at the helm of the lipid peroxidation ship: a deep-sea exploration towards ferroptosis. Front Pharmacol. 2025;16:1594419. Published 2025 Aug 26. doi:10.3389/fphar.2025.1594419

[4] Li, J., Cao, F., Yin, Hl. et al. Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis 11, 88 (2020). https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2

[5] Chen H, Wang C, Liu Z, et al. Ferroptosis and Its Multifaceted Role in Cancer: Mechanisms and Therapeutic Approach. Antioxidants (Basel). 2022;11(8):1504. Published 2022 Jul 31. doi:10.3390/antiox11081504

[6] Sui X, Zhang R, Liu S, Duan T, Zhai L, Zhang M, Han X, Xiang Y, Huang X, Lin H, Xie T. RSL3 Drives Ferroptosis Through GPX4 Inactivation and ROS Production in Colorectal Cancer. Front Pharmacol. 2018 Nov 22;9:1371. doi: 10.3389/fphar.2018.01371. PMID: 30524291; PMCID: PMC6262051.

[7] Tarangelo, A. et al. p53 suppresses metabolic stress-induced ferroptosis in cancer cells. Cell Rep. 22, 569–575 (2018)

[8] (Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016.

[9] Ndiaye H, Liu JY, Hall A, Minogue S, Morgan MY, Waugh MG. Immunohistochemical staining reveals differential expression of ACSL3 and ACSL4 in hepatocellular carcinoma and hepatic gastrointestinal metastases. Bioscience Reports. 2020.

[10] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al.Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell. 2014;156(1–2):317–331.

[11] Zhao X, Li X, Xu Y. Ferroptosis: a dual-edged sword in tumour growth. Front Pharmacol. 2024;14:1330910. Published 2024 Jan 11. doi:10.3389/fphar.2023.1330910

[12] Zhou W, Park S, Liu G, et al. Dietary iron, zinc, and calcium and the risk of lung cancer. Epidemiology. 2005;16(6):772-779. doi:10.1097/01.ede.0000181311.11585.59

[13] Walter PB, Knutson MD, Paler-Martinez A, et al. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(4):2264-2269. doi:10.1073/pnas.261708798

[14] Sung HK, Murugathasan M, Abdul-Sater AA, Sweeney G. Autophagy deficiency exacerbates iron overload induced reactive oxygen species production and apoptotic cell death in skeletal muscle cells. Cell Death Dis. 2023;14(4):252. Published 2023 Apr 7. doi:10.1038/s41419-022-05484-3)

[15] Lu Y, Yang H, Cao Y, et al. A survival model for prognostic prediction based on ferroptosis-associated genes and the association with immune infiltration in lung squamous cell carcinoma. PLoS One. 2023;18(3):e0282888. Published 2023 Mar 16. doi:10.1371/journal.pone.0282888

[16] Ouyang X, Zhu R, Lin L, Wang X, Zhuang Q, Hu D. GAPDH Is a Novel Ferroptosis-Related Marker and Correlates with Immune Microenvironment in Lung Adenocarcinoma. Metabolites. 2023;13(2):142. Published 2023 Jan 17. doi:10.3390/metabo13020142

[17] Lei G, Zhang Y, Koppula P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. Cell Res. 2020;30(2):146-162. doi:10.1038/s41422-019-0263-3

[18] Wu A, Ni Y, Zhou Y, Shi J. Emerging dual role of ferroptosis in lung cancer (Review). Oncol Rep. 2025;54(5):141. doi:10.3892/or.2025.8974

[19] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. Nature. 2015;520(7545):57-62. doi:10.1038/nature14344

[20] Zhou Q, Meng Y, Li D, i in. Ferroptoza w raku: Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. Ich Cel Transdukcyjny Sygnału. 2024;9(1):55. Opublikowano 2024 Mar 8. doi:10.1038/s41392-024-01769-5

[21] Ou Y, Wu N, Shu L, Zhao Y, Bao Y, Wu Q. The High Expression of SLC7A11 and GPX4 are Significantly Correlated with β-Catenin in Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2024;16:1639-1648. Published 2024 Nov 19. doi:10.2147/CMAR.S483526

[22] Lee J, Roh J-L. Ferroptosis in Oral Cancer: Mechanistic Insights and Clinical Prospects. Cells. 2025; 14(21):1685. https://doi.org/10.3390/cells14211685

[23] Li H, Li J, Liu H, Wang Y. Identification of a novel ferroptosis-induced immunogenic cell death related signature based on a machine learning framework in colorectal cancer. Discov Oncol. 2025;16(1):1289. Opublikowano 2025 lip 9. doi:10.1007/s12672-025-03147-1

[24] Han JF, Jia ZY, Fan X, et al. Mechanisms of ferroptosis in primary hepatocellular carcinoma and progress of artificial intelligence-based predictive modeling in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2025;31(41):111174. doi:10.3748/wjg.v31.i41.111174

[25] Mbaveng, A. T., Bitchagno, G. T., Kuete, V., Tane, P., & Efferth, T. (2019). Cytotoxicity of ungeremine towards multi-factorial drug resistant cancer cells and induction of apoptosis, ferroptosis, necroptosis and autophagy. Phytomedicine, 60, 152832.

[26] Zhao, Y., Zhao, W., Lim, Y. C., & Liu, T. (2019). Salinomycin-loaded gold nanoparticles for treating cancer stem cells by ferroptosis-induced cell death. Molecular pharmaceutics, 16(6), 2532-2539.

[27] Kasukabe, T., Honma, Y., Okabe-Kado, J., Higuchi, Y., Kato, N., & Kumakura, S. (2016). Combined treatment with cotylenin A and phenethyl isothiocyanate induces strong antitumor activity mainly through the induction of ferroptotic cell death in human pancreatic cancer cells. Oncology reports, 36(2), 968-976.

[28] Bai, T., Wang, S., Zhao, Y., Zhu, R., Wang, W., & Sun, Y. (2017). Haloperidol, a sigma receptor 1 antagonist, promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. Biochemical and biophysical research communications, 491(4), 919-925.

[29] Fan, Z., Wirth, A. K., Chen, D., Wruck, C. J., Rauh, M., Buchfelder, M., & Savaskan, N. (2017). Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. Oncogenesis, 6(8), e371-e371.

[30] Yoshida, M., Minagawa, S., Araya, J., Sakamoto, T., Hara, H., Tsubouchi, K., ... & Kuwano, K. (2019). Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. Nature communications, 10(1), 3145.

[31] Qiu Y, Cao Y, Cao W, Jia Y, Lu N. The Application of Ferroptosis in Diseases. Pharmacol Res. 2020;159:104919. doi:10.1016/j.phrs.2020.104919

TTFIELDS (TUMOR TREATING FIELDS) – INNOWACYJNA METODA LECZENIA WYKORZYSTUJĄCA POLE ELEKTRYCZNE

Antoni Kiszka, Maria Orzechowska, Aleksandra Hakało

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

Abstrakt: TTFields (Tumor Treating Fields) jest nowoczesną metodą leczenia przeciwnowotworowego wykorzystującą pole elektryczne do zaburzania podziałów komórek nowotworowych. Celem pracy jest przedstawienie mechanizmu działania tej terapii i jej wykorzystania w onkologii, w szczególności jako metoda uzupełniająca leczenia glejaków wielopostaciowych oraz międzybłoniaka opłucnej. Omówione zostaną również aspekty techniczne oraz ewentualne działania niepożądane. W kontekście przyszłości opisane zostaną potencjalne możliwości wykorzystania metody TTFields w leczeniu innych nowotworów, takich jak rak płuc czy trzustki, nad którymi prowadzone są obecnie badania kliniczne. Wprowadzenie Tumor Treating Fields do praktyki klinicznej może doprowadzić do zwiększenia przeżywalności pacjentów chorujących na wybrane typy nowotworów oraz wpłynąć pozytywnie na rokowanie.

Słowa kluczowe: Tumor Treating Fields, glejak wielopostaciowy, międzybłoniak opłucnej

Abstract: Tumor Treating Fields (TTFields) represent a modern anticancer modality that uses alternating electric fields to disrupt the division of malignant cells. The aim of this paper is to present the mechanism of action of this therapy and its applications in oncology, particularly as an adjunctive treatment for glioblastoma multiforme and pleural mesothelioma. Technical aspects of the system and potential adverse effects are also discussed. In the context of future directions, the paper outlines the potential use of TTFields in the treatment of other malignancies, such as lung and pancreatic cancer, which are currently being investigated in clinical trials. The introduction of Tumor Treating Fields into clinical practice may contribute to improved survival in patients with selected tumor types and positively influence overall prognosis

Keywords: Tumor Treating Fields, gioblastoma, pleural mesothelioma

1. Wprowadzenie

TTFields (Tumor Treating Fields) to nowoczesna i nieinwazyjna metoda leczenia przeciwnowotworowego. Wykorzystuje ona pola elektryczne o niskiej intensywności i średniej częstotliwości, które za pomocą elektrod na skórze pacjenta hamują wzrost i progresję niektórych nowotworów. Po raz pierwszy terapia ta została zatwierdzona w kwietniu 2011 roku, przez Stany Zjednoczone do leczenia glejaka wielopostaciowego [1].

Jej pionierem był pochodzący z Izraela profesor Yoram Palti. Dowiódł on, że odpowiednio dostrojone pola elektryczne wpływają hamująco na proliferujące komórki, podczas gdy nieproliferujące pozostają niezmienione. Ponadto różne typy komórek nowotworowych inaczej reagowały na zmiany częstotliwości i intensywności TTFields [2].

Obecnie metoda ta znajduje zastosowanie głównie w leczeniu uzupełniającym glejaka wielopostaciowego oraz złośliwego międzybłoniaka opłucnej [3]. Prowadzone są jednak liczne badania nad wykorzystaniem TTFields jako elementu terapii przeciwko innym rodzajom nowotworów, takimi jak nowotwory jajnika, płuc, trzustki, oraz raka wątrobowokomórkowego[4, 5]. W Polsce terapia ta nie jest refundowana i wykonywana jest jedynie w jednym ośrodku w Bydgoszczy [6].

2. Mechanizm działania

Pole elektryczne, w zależności od parametrów, działa na żywe tkanki i komórki w różny sposób. Przykładowo przy niskich częstotliwościach (<1kHz) dochodzi do stymulacji neuronów oraz miocytów, natomiast wysokie częstotliwości oraz intensywność (kV/cm) powodują uszkodzenie błony komórkowej i śmierć komórki.

Tumor Treating Fields wykorzystuje naprzemienne pole elektryczna, którego częstotliwość wynosi 100-300 kHz a intensywność 1-3 V/cm, co skutkuje zahamowaniem wzrostu i zniszczeniem komórek nowotworowych [7].

Działanie tej metody opiera się na zakłócaniu procesów mitozy komórek nowotworowych. Prawidłowo przebiegająca mitoza składa się z pięciu stadiów, w których dochodzi do kondensacji zreplikowanych chromosomów i wytworzenia się wrzeciona mitotycznego zbudowanego z mikrotubul, a następnie rozdzielenia tych chromosomów na dwie chromatydy siostrzane oraz ich precyzyjnego przemieszczenia na bieguny komórki. W końcowej fazie dochodzi do uformowania dwóch jąder komórkowych oraz cytokinezy czyli podziału cytoplazmy poprzez skurcz pierścienia kurczliwego zbudowanego z włókien aktynowych i miozynowych. Komórki nowotworowe, w przeciwieństwie do komórek prawidłowych, nie posiadają mechanizmów regulujących podziały komórkowe, co prowadzi do ich znacznie szybszych podziałów i uniemożliwia pozostanie w fazie G0 cyklu komórkowego. Mitoza w obu przypadkach komórek przebiega jednak w podobny sposób [8].

Naprzemienne pola elektryczne wykorzystywane w TTFields oddziaływują z białkami o wysokich momentach dipolowych, do których należy mitotyczny kompleks septyn odpowiedzialny za powstanie bruzdy podziałowej, powstającej w przebiegu cytokinezy, oraz wiązanie z mikrotubulami [9], co prowadzi do zaburzenia formowania wrzeciona mitotycznego i nieprawidłowej segregacji chromosomów [10]. Skutkuje to powstawaniem komórek wielojądrowych oraz wydłużeniem czasu trwania mitozy, co prowadzi do ich apoptozy [11]. Wewnątrz komórki powstaje również niejednorodne pole elektryczne, które za pomocą sił dielektroforetycznych wpływa na naładowane struktury takie jak mikrotubule, organella czy DNA, co odpowiada za nieprawidłowy przebieg cytokinezy w obrębie bruzdy podziałowej [11, 12]. Wymienione działania antymitotyczne wpływają wyłącznie na komórki dzielące się, dlatego komórki nowotworowe, ze względu na zaburzone mechanizmy regulacji cyklu komórkowego i szybsze podziały, są znacznie bardziej podatne na działanie Tumor Treating Fields niż komórki prawidłowe [13].

Badania naukowe pokazują, że naprzemienne pola elektryczne wykorzystywane w TTFields poza działaniami antymitotycznymi indukują również immunogenną śmierć komórkową (immunogenic cell death - ICD) [14]. Dochodzi do zmian w mikrośrodowisku guza, takich jak uwalnianie DAMPs (damage-associated molecular patterns), do których należą ATP, białko HMGB1 i kalretikulina, oraz zwiększenie ilości limfocytów T [15]. Aktywacja receptorów oraz szlaków sygnałowych przez wspomniane cząsteczki prowadzi do immunogennej śmierci komórek nowotworowych wywołanej przez wymienione limfocyty [16].

W praktyce klinicznej do zastosowania terapii Tumor Treating Fields wykorzystuje się przenośne urządzenia Optune produkowane przez firmę Novocure. Na skórę pacjenta przykleja się specjalne elektrody, które wytwarzają naprzemienne pola elektryczne odpowiedzialne za efekt terapeutyczny [17]. Zalecany czas trwania terapii wynosi co najmniej 18 godzin dziennie, lecz dzięki mobilności i stosunkowo małej wadze urządzenia można ją prowadzić w warunkach domowych [4]. Ta metoda leczenia jest nieinwazyjna oraz w znacznej większości przypadków nie powoduje ciężkich działań niepożądanych. Głównym efektem ubocznym są łagodne podrażnienia skóry pod elektrodami które ustępują po zastosowaniu miejscowych glikokortykosteroidów [18].

3. Zastosowanie w praktyce klinicznej

3.1. Glejak wielopostaciowy (glioblastoma)

Terapia TTFields znajduje zastosowanie jako element terapii złożonej w leczeniu glejaka wielopostaciowego [19]. Jest on najczęstszym pierwotnym guzem mózgu u dorosłych, ponieważ stanowi aż 55% tych nowotworów. Ma niekorzystne rokowania, co pokazuje mediana przeżycia, która wynosi około 15 miesięcy oraz pięcioletni wskaźnik przeżycia w Stanach Zjednoczonych, który wynosi jedynie 6,8% [20]. Szczyt zachorowalności przypada na 6-8 dekadę życia [21]. Według klasyfikacji WHO glejak wielopostaciowy, ze względu na brak mutacji genów IDH1 i IDH2 (IDH-*wildtype*), niskie zróżnicowanie oraz wysoką złośliwość, należy do stopnia G4 [22]. Charakteryzuje się szybkim wzrostem oraz obecnością naciekających hiperchromatycznych komórek o różnej wielkości i kształcie [23]. Posiada również zdolność szybkiej i intensywnej angiogenezy. Prowadzi to do powstawania ognisk krwotocznych i martwicy. Zazwyczaj zlokalizowany jest nadnamiotowo [24]. Do najczęstszych objawów zależnych od rozmiaru i umiejscowienia guza należą bóle i zawroty głowy, nudności, utrata pamięci, zmiana zachowania, napady padaczkowe oraz zaburzenia widzenia. W diagnostyce wykorzystuje się głównie badania obrazowe takie jak rezonans magnetyczny (MR), czy pozytonową tomografię emisyjną (PET), ale zastosowanie znajdują również badania genetyczne pozwalające określić profil molekularny guza [25].

Leczenie glejaka wielopostaciowego składa się z wielu elementów. Dokonuje się resekcji guza, jeśli zabieg operacyjny jest możliwy i nie ma przeciwwskazań. W ciągu kilku tygodni od operacji pacjenci powinni otrzymać radioterapię w ilości 60 Gy zazwyczaj stosowaną w przeciągu sześciu tygodni w 30 frakcjach po 2 Gy, oraz doustny

lek jakim jest temozolomid [26]. Następnie po upłynięciu 4 tygodni od zakończenia leczenia skojarzonego należy wznowić podawanie leku, stosując do 6 cyklu z odpowiednim dostosowaniem dawki w zależności od nasilenia działań niepożądanych. Często po zastosowaniu leku występują między innymi nudności, wymioty, niedobory odporności, reakcje alergiczne oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego, takie jak ataksja, senność i zawroty głowy czy zaniewidzenie połowicze. Może wystąpić również neutropenia, niedokrwistość oraz leukopenia, dlatego podczas stosowania temozolomidu należy kontrolować wymienione parametry [27].

Tumor Treating Fields wykorzystuje się w leczeniu podtrzymującym glejaka wielopostaciowego. Terapie naprzemiennymi polami elektrycznymi stosuje się wraz z temozolomidem po zakończonej chemioradioterapii [28]. Korzystne efekty terapeutyczne, w postaci wydłużenia wskaźnika całkowitego przeżycia, wynikające z zastosowania tej metody leczenia, zostały udowodnione w badaniach naukowych oraz przez analizy danych z ośrodków klinicznych. Nie wykazuje ona niepożądanych działań ogólnoustrojowych oraz nie nasila efektów ubocznych wynikających z innych elementów terapii. Przenośny charakter urządzenia umożliwia terapię w warunkach domowych, co zwiększa komfort pacjenta [29]. TTFields stanowi również przedmiot badań, których celem jest połączenie tej metody leczenia wraz z immunoterapią wykorzystującą inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego [30]. Glejak wielopostaciowy, ze względu na niskie zróżnicowanie komórek, ma nawracający charakter, a w wypadku nawrotów Tumor Treating Fields jest stosowane również w formie monoterapii [31].

3.2. Międzybłoniak opłucnej

Międzybłoniak to rodzaj agresywnego nowotworu, który rozwija się w komórkach pokrywających zewnętrzną powierzchnię narządów, jednak najczęściej rozwija się z opłucnej. Międzybłoniak opłucnej (70% przypadków) jest rzadko występującym nowotworem, ale jego częstość występowania wykazuje tendencję wzrostową w Europie oraz w Azji, w związku z brakiem charakterystycznych objawów i ograniczeniem metod diagnostycznych. Z uwagi na ten fakt, znaczna większość chorych na międzybłoniaka opłucnej otrzymuje rozpoznanie w stadium choroby rozsianej, w związku z czym skuteczność większości standardowych metod leczenia pozostaje ograniczona, a głównym nurtem leczenia jest opieka paliatywna. Jednym z głównych czynników ryzyka tego nowotworu jest ekspozycja na azbest [32]. Ze względu na zaawansowany stan w obrazie klinicznym przy diagnozie, większość pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego (chirurgia lub radioterapia) - w związku

z czym istotną rolę odgrywa terapia systemowa, czyli chemioterapia, terapie celowane oraz immunoterapia. W 2020 roku połączenie niwolumabu i ipilimumabu zostało wprowadzone jako leczenie pierwszej linii w przypadku nieoperacyjnego międzybłoniaka [33]. Jedną z metod uzupełniających dla tradycyjnych terapii w międzybłoniaku opłucnej jest terapia polami elektrycznymi (TTFields) - w USA ta metoda w połączeniu z pemetreksedem i chemioterapeutykiem z grupy platyn jest zatwierdzona do leczenia nieoperacyjnego międzybłoniaka opłucnej, co wiązało się z pozytywnymi wynikami zahamowania wzrostu komórek międzybłoniaka w badaniach in vitro z użyciem TTFields, w związku z którymi przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe badanie STELLAR (NCT02397928). Celem badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii w połączeniu z standardową chemioterapią u chorych na nieoperacyjnego międzybłoniaka opłucnej. Badanie przeprowadzono z udziałem 80 pacjentów w latach 2015–2018, gdzie pacjenci poza odpowiednimi dawkami pemetreksedu i wybranej platyny, otrzymywali również terapię naprzemiennymi polami elektrycznymi o częstotliwości 150 kHz. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji 7,6 miesiąca. w porównaniu do 12,1 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast mediana czasu wolnego od progresji 7,6 miesiąca wobec 5,7 miesiąca. Nie odnotowano zagrażających życiu działań niepożądanych. Najczęstszym skutkiem ubocznym stosowania terapii były objawy skórne. Wyniki sugerują znaczną poprawę efektów leczenia międzybłoniaka opłucnej przy zastosowaniu TTFields połączonego z chemioterapią [34].

4. Przyszłość terapii TTFields

Każdego roku około 230 000 mieszkańców Stanów Zjednoczonych słyszy diagnozę raka płuca [35]. Również w Polsce, od 1999 roku, rak płuca niezmiennie znajduje się w pierwszej trójce najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych, a liczba nowych zachorowań wynosi około 20 000 rocznie [36]. Obecnie stanowi on najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn oraz drugą w kolejności wśród kobiet. W zdecydowanej większości chorują osoby starsze - aż 97% zachorowań dotyka osób w wieku 50 lat lub starszych [35, 36].

Nowotwory płuca dzieli się na niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) oraz drobnokomórkowego raka płuca (ang. small cell lung cancer, SCLC), przy czym NSCLC odpowiada za około 80% wszystkich przypadków [37].

Niedrobnokomórkowy rak płuca obejmuje heterogenną grupę nowotworów, wśród których wyróżnia się przede wszystkim gruczolakoraka, raka płaskonabłonkowego, a także raka wielkokomórkowego. Obecnie najczęściej rozpoznawanym typem histologiczny,jest gruczolakorak, który zastąpił raka płaskonabłonkowego jako dominującą postać [35, 37].

Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca dzieli się na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Najważniejszym czynnikiem modyfikowalnym pozostaje palenie tytoniu. Do innych należy spożycie alkoholu, ekspozycja na dym tytoniowy w środowisku, kontakt z azbestem, arsenem, chromem i niklem, a także narażenie na promieniowanie jonizujące oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Ponadto wyższą zapadalność obserwuje się u pacjentów z włóknieniem płuc oraz u pacjentów zakażonych wirusem HIV [35, 37].

Objawy kliniczne NSCLC obejmują najczęściej kaszel, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, duszność oraz chrypkę. Już w momencie rozpoznania około 20% pacjentów z NSCLC ma przerzuty do kości. Z kolei przerzuty do mózgu najczęściej obserwuje się w przebiegu gruczolakoraka i mogą one manifestować się bólami głowy, nudnościami, wymiotami, zaburzeniami widzenia, napadami padaczkowymi oraz ogniskowymi deficytami neurologicznymi [35].

Postępowanie terapeutyczne w NSCLC zależy od stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, stopnia zaawansowania nowotworu oraz jego charakterystyki molekularnej. U pacjentów w stadiach I–III leczenie ma charakter radykalny i może obejmować leczenie chirurgiczne, chemioterapię, radioterapię lub podejście skojarzone [35].

Leczenie operacyjne pozostaje podstawą terapii NSCLC. Zakres zabiegu zależy od wielkości guza i jego lokalnego zaawansowania, co wymaga indywidualizacji postępowania. Stosowane techniki obejmują resekcje sublobarne (klinowe lub segmentektomie), lobektomię oraz limfadenektomię śródpiersia. W celu poprawy wyników leczenia zaleca się niekiedy uzupełniającą chemioterapię pooperacyjną, mającą na celu eliminację resztkowych komórek nowotworowych i zmniejszenie ryzyka nawrotu. Radioterapia znajduje zastosowanie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, a w skojarzeniu z chemioterapią może wydłużać przeżycie oraz łagodzić objawy, takie jak ból czy duszność [35, 37].

Chemioterapia w NSCLC opiera się głównie na schematach zawierających cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, taksanami lub pemetreksedem, a także z lekami terapii celowanej, takimi jak inhibitory VEGFR (bewacyzumab) oraz EGFR (erlotynib). Istotnym ograniczeniem tej metody jest zarówno oporność pierwotna, jak i szybko rozwijająca się oporność nabyta. Terapie celowane,

ukierunkowane na określone zmiany genetyczne, takie jak mutacje EGFR czy rearanżacje ALK, umożliwiają lepsze przewidywanie odpowiedzi na leczenie i wiążą się z wydłużeniem przeżycia oraz poprawą kontroli objawów [38, 37].

W badaniu LUNAR oceniano skuteczność terapii TTFields u 276 pacjentów z przerzutowym NSCLC, u których doszło do progresji po leczeniu opartym na platynie. Dodanie TTFields do standardowej terapii istotnie wydłużyło całkowite przeżycie (mediana 13,2 miesiąca vs 9,9 miesiąca; HR 0,74; p=0,035), bez zwiększenia ogólnoustrojowej toksyczności, co sugeruje skuteczność metody. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały leukopenię, zapalenie płuc i niedokrwistość, natomiast działania związane z TTFields miały głównie charakter łagodnych zmian skórnych [39].

Rak trzustki stanowi poważny problem kliniczny i w większości przypadków wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Jest to jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów, w którym 5-letnie przeżycie wynosi około 10% . Wczesne wykrycie choroby jest utrudnione ze względu na niską częstość jej występowania, wysokie koszty badań przesiewowych oraz bezobjawowy przebieg u wielu pacjentów [40, 41].

Na świecie rak trzustki zajmuje siódme miejsce wśród przyczyn zgonów nowotworowych i odpowiada za ponad 200 000 zgonów rocznie. Najczęściej rozpoznawany jest u osób powyżej 75. roku życia i częściej dotyczy mężczyzn [42].

Do głównych czynników ryzyka należą m.in. palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca, wiek powyżej 70 lat, spożycie alkoholu oraz dieta bogata w czerwone mięso i uboga w warzywa, owoce oraz kwas foliowy[42].

Większość pacjentów przez długi czas pozostaje bezobjawowa, co opóźnia rozpoznanie. Jednym z głównych objawów, zwłaszcza w guzach głowy trzustki, jest żółtaczka. U części chorych rozwija się niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, manifestująca się m.in. biegunką tłuszczową, zespołem złego wchłaniania oraz wzdęciami. Inne objawy obejmują nudności, brak apetytu, spadek masy ciała oraz nowo rozpoznaną cukrzycę [40].

Leczenie raka trzustki obejmuje chirurgię, chemioterapię (neoadiuwantową i adiuwantową), radiochemioterapię, terapię celowaną, immunoterapię oraz leczenie paliatywne. Leczenie operacyjne to jedyna metoda, która daje szansę na całkowite wyleczenie, jednak mimo resekcji większość chorych doświadcza nawrotu choroby, a 5-letnie przeżycie po operacji wynosi około 20% [42].

Badania przedkliniczne wykazały, że TTFields hamują proliferację komórek nowotworowych oraz zmniejszają objętość guzów trzustki. W badaniu II fazy PANOVA oceniano bezpieczeństwo oraz wstępną skuteczność TTFields w połączeniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego raka trzustki. Terapia okazała się

bezpieczna i dobrze tolerowana, a uzyskane wyniki przeżycia były obiecujące. Wyniki dotyczące połączenia TTFields z gemcytabiną i nab-paklitakselem sugerowały potencjalą korzyść w zakresie całkowitego przeżycia, czasu wolnego od bólu oraz czasu do progresji odległej, bez zwiększenia toksyczności ogólnoustrojowej. Ze względu na wstępny charakter badania uzyskane wyniki należy interpretować jako przesłanki dotyczące potencjalnej skuteczności terapii TTFields [3, 43]

Rak jajnika charakteryzujące się niekontrolowanym rozrostem komórek w obrębie jajników. W skali globalnej zajmuje trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród nowotworów ginekologicznych. W Stanach Zjednoczonych stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych u kobiet, natomiast na świecie plasuje się na ósmym miejscu pod tym względem [44].

We wczesnych stadiach rak jajnika przebiega najczęściej skąpoobjawowo lub z niespecyficznymi dolegliwościami, co istotnie utrudnia jego wczesne wykrycie. Większość pacjentek zgłasza się z objawami o charakterze nieswoistym, takimi jak uczucie pełności w jamie brzusznej, wzdęcia, nudności, przewlekłe zmęczenie, zmiany rytmu wypróżnień, objawy ze strony układu moczowego oraz utrata masy ciała. Nieprawidłowe krwawienia z macicy nie należą do typowych objawów raka jajnika [44].

Postępowanie terapeutyczne w raku jajnika jest uzależnione od typu histologicznego nowotworu, stopnia jego zaawansowania oraz szczególnych uwarunkowań klinicznych pacjentki. Leczenie operacyjne stanowi podstawowy element terapii na jej wczesnym etapie, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Zabieg chirurgiczny umożliwia potwierdzenie rozpoznania, ocenę stopnia zaawansowania choroby, przeprowadzenie cytoredukcji guza. W przypadkach zaawansowanego raka zakres operacji może zostać rozszerzony o resekcję innych narządów objętych procesem nowotworowym. Dodatkowo w tej grupie pacjentek stosuje się leczenie podtrzymujące, którego celem jest zahamowanie regeneracji komórek nowotworowych uszkodzonych w trakcie chemioterapii [45].

W badaniu INNOVATE 31 pacjentek z nawrotowym, opornym na platynę rakiem jajnika otrzymywało terapię TTFields w skojarzeniu z paklitakselem podawanym w schemacie cotygodniowym. Mediana przeżycia wolnego od ptogresji wynosiła 8,9 miesiąca, podczas gdy w danych historycznych odnotowano 5,4 miesiąca. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych poza zmianami skórnymi związanymi z obecnością elektrod. Nie wykazano istotnej statystycznie poprawy całkowitego przeżycia w całej badanej populacji, jednak analiza post hoc sugeruje potencjalne korzyści w wybranych podgrupach pacjentek [3, 46].

TTFields są również rozważane jako potencjalna metoda leczenia zaawansowanych guzów litych, niekwalifikujących się do resekcji. W 2022 roku rozpoczęto badanie kliniczne fazy I (NCT05092373), którego celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz optymalnej dawki terapii TTFields stosowanej w skojarzeniu z kabozantynibem lub nab-paklitakselem i atezolizumabem u pacjentów z rozsianymi nowotworami jamy brzusznej lub klatki piersiowej. Zakończenie badania planowane jest na wrzesień 2026 roku [3,47].

5. Podsumowanie

W onkologii ciągle trwają poszukiwania nowych metod leczenie nowotworów. Jedną z takich metod jest terapia Tumor Treating Fields wykorzystywana obecnie jako element terapii skojarzonej w leczeniu glejaka wielopostaciowego czy międzybłoniaka opłucnej. Jej głównymi zaletami są brak toksyczności ogólnoustrojowej oraz możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych. Jest ona również przedmiotem wielu badań, które dają nadzieję na wydłużenie czasu przeżycia pacjentom z takimi nowotworami jak niedrobnokomórkowy rak płuca, rak trzustki czy jajnika.

Referencje

[1] Lan Y, Zhang S, Pan Y, Wang M, Chen G. Research Progress on the Mechanism of Anti-Tumor Immune Response Induced by TTFields. Cancers (Basel). 2023;15(23):5642. Published 2023 Nov 29. doi:10.3390/cancers15235642

[2] Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. Cancer Res. 2004;64(9):3288-3295. doi:10.1158/0008-5472.can-04-0083

[3] Li X, Liu K, Xing L, Rubinsky B. A review of tumor treating fields (TTFields): advancements in clinical applications and mechanistic insights. Radiol Oncol. 2023;57(3):279-291. Published 2023 Sep 4. doi:10.2478/raon-2023-0044

[4] Vergote I, Macarulla T, Hirsch FR, Hagemann C, Miller DS. Tumor Treating Fields (TTFields) Therapy Concomitant with Taxanes for Cancer Treatment. Cancers (Basel). 2023;15(3):636. Published 2023 Jan 19. doi:10.3390/cancers15030636

[5] Davidi S, Jacobovitch S, Shteingauz A, et al. Tumor Treating Fields (TTFields) Concomitant with Sorafenib Inhibit Hepatocellular Carcinoma In Vitro and In Vivo. Cancers (Basel). 2022;14(12):2959. Published 2022 Jun 15. doi:10.3390/cancers14122959

[6] Zwrotnik Raka. TTFields – terapia polami elektrycznymi. Zwrotnik Raka website. Accessed April 15, 2026. https://www.zwrotnikraka.pl/ttfields-terapia-polami-elektrycznymi/

[7] Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. Sci Rep. 2015;5:18046. Published 2015 Dec 11. doi:10.1038/srep18046

[8] Drewa G. Genetyka medyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012.

[9] Gera N, Yang A, Holtzman TS, Lee SX, Wong ET, Swanson KD. Tumor treating fields perturb the localization of septins and cause aberrant mitotic exit. PLoS One. 2015;10(5):e0125269. Published 2015 May 26. doi:10.1371/journal.pone.0125269

[10] Fishman H, Ene HM, Zeevi E, et al. Tumor Treating Fields (TTFields), and their concomitant application with FOLFOX, are effective for the treatment of gastric cancer cells. Front Oncol. 2026;16:1575083. Published 2026 Mar 9. doi:10.3389/fonc.2026.1575083

[11] Carrieri FA, Smack C, Siddiqui I, Kleinberg LR and Tran PT (2020) Tumor Treating Fields: At the Crossroads Between Physics and Biology for Cancer Treatment. Front. Oncol. 10:575992. doi: 10.3389/fonc.2020.575992

[12] Tuszynski JA, Wenger C, Friesen DE, Preto J. An Overview of Sub-Cellular Mechanisms Involved in the Action of TTFields. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(11):1128. Published 2016 Nov 12. doi:10.3390/ijerph13111128

[13] Moser JC, Salvador E, Deniz K, et al. The Mechanisms of Action of Tumor Treating Fields. Cancer Res. 2022;82(20):3650-3658. doi:10.1158/0008-5472.CAN-22-0887

[14] Voloshin T, Kaynan N, Davidi S, et al. Tumor-treating fields (TTFields) induce immunogenic cell death resulting in enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1 therapy. Cancer Immunol Immunother. 2020;69(7):1191-1204. doi:10.1007/s00262-020-02534-7

[15] Fuso Nerini I, Amodeo R, D'Incalci M, Lupi M. Selective antitumor activity of Tumor Treating Fields (TTFields) involving molecular factors in cancer cells and tumor microenvironment. Transl Oncol. 2025;62:102556. doi:10.1016/j.tranon.2025.102556

[16] Liu M, Hage ME, Zhao J, Linnebacher M. Immune Modulation in Cancer: The Role of Tumor-Treating Fields (TTFields). Curr Protoc. 2025;5(12):e70270. doi:10.1002/cpz1.70270

[17] Novocure. Optune Instructions for Use. Haifa, Israel: Novocure Ltd; 2024. Accessed April 12, 2026. https://www.optune.com

[18] Blatt R, Davidi S, Munster M, et al. In Vivo Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) Applied to the Torso. Front Oncol. 2021;11:670809. Published 2021 Jun 24. doi:10.3389/fonc.2021.670809

[19] Ballo MT, Conlon P, Lavy-Shahaf G, Kinzel A, Vymazal J, Rulseh AM. Association of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy with survival in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol. 2023;164(1):1-9. doi:10.1007/s11060-023-04348-w

[20] Didkowska J, Wojciechowska U, Dziedzic T, Sułkowska U. Malignant brain tumors: epidemiological analysis. Warsaw; 2025. Accessed April 13, 2026. www.onkologia.org.pl

[21] Klonowicz M, Spych M, Fijuth J. Postoperative radio-chemotherapy - a new standard in treatment for glioblastoma? Oncology in Clinical Practice. 2007;3(1):28–31. doi:10.5603/ocp.9362

[22] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106

[23] Ortega A, Nuño M, Walia S, Mukherjee D, Black KL, Patil CG. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. J Clin Neurosci. 2014;21(10):1709-1713. doi:10.1016/j.jocn.2014.05.003

[24] Rojek A, Zub WL, Waliszewska-Prosół M, Bladowska J, Obara K, Ejma M. Wieloletnie przeżycie chorych z glejakiem wielopostaciowym — opisy przypadków. Polski Przegląd Neurologiczny. 2016;12(2):107–115. doi:10.5603/ppn.48574.

[25] Bentourkia M, Abdo RA. Updates on glioblastoma multiforme: From epidemiology to imaging and artificial intelligence. Artif Intell Med Imaging. 2025;6(2):108032. doi:10.1016/j.aimi.2025.10803

[26] Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. JAMA. 2023;329(7):574-587. doi:10.1001/jama.2023.0023

[27] Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Temozolomide Fair-Med: Charakterystyka Produktu Leczniczego. URPL website. Accessed April 14, 2026.

[28] Yu A, Zeng J, Yu J, Cao S, Li A. Theory and application of TTFields in newly diagnosed glioblastoma. CNS Neurosci Ther. 2024;30(3):e14563. doi:10.1111/cns.14563

[29] Khagi S, Kotecha R, Gatson NTN, et al. Recent advances in Tumor Treating Fields (TTFields) therapy for glioblastoma. Oncologist. 2025;30(2):oyae227. doi:10.1093/oncolo/oyae227

[30] Wang M, Zhang C, Wang X, et al. Tumor-treating fields (TTFields)-based cocktail therapy: a novel blueprint for glioblastoma treatment. Am J Cancer Res. 2021;11(4):1069-1086. Published 2021 Apr 15.

[31] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomized phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer. 2012;48(14):2192-2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011

[32] Rigon M, Mutti L, Campanella M. Pleural mesothelioma (PMe): The evolving molecular knowledge of a rare and aggressive cancer. Mol Oncol. 2024;18(4):797-814. doi:10.1002/1878-0261.13591

[33] Imai H. Current drug therapy for pleural mesothelioma. Respir Investig. 2025;63(2):200-209. doi:10.1016/j.resinv.2024.12.017

[34] Ceresoli GL, Gianoncelli L. Tumor Treating Fields (TTFields) Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma: Overview of Efficacy, Safety, and Future Outlook. Curr Treat Options Oncol. 2025;26(5):398-414. doi:10.1007/s11864-025-01320-w

[35] Clark SB, Alsubait S. Non–Small Cell Lung Cancer. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/

[36] Narodowy Portal Onkologiczny. Narodowa Strefa Onkologiczna: Epidemiologia. https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/pluco/epidemiologia. Accessed April 14, 2026.

[37] Tahayneh K, Idkedek M, Abu Akar F. NSCLC: Current Evidence on Its Pathogenesis, Integrated Treatment, and Future Perspectives. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(3):1025. https://doi.org/10.3390/jcm14031025

[38] Guo Q, Liu L, Chen Z, et al. Current treatments for non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022;12:945102. Published 2022 Aug 11. doi:10.3389/fonc.2022.945102

[39] Leal T, Kotecha R, Ramlau R et al. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. The Lancet Oncology, 24, 1002-1017

[40] Vareedayah AA, Alkaade S, Taylor JR. Pancreatic Adenocarcinoma. Mo Med. 2018;115(3):230-235.

[41] Orlewska K, Kozieł F. Pancreatic cancer in Poland: an analysis of incidence, mortality and years of life lost over a period of 22 years. Med Stud. 2021;37(4):300-305.

[42] Gruszczyńska A, Kowalik K, Hetman K, Modrzejewski A. Pancreatic adenocarcinoma — current trends in diagnosis and treatment. Oncology in Clinical Practice. 2023;19(4):280–291. doi:10.5603/OCP.2023.0016.

[43] National Library of Medicine (US). Tumor Treating Fields in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in pancreatic cancer (PANOVA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01971281. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01971281. Accessed April 14, 2026.

[44] Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, et al. Epithelial Ovarian Cancer. [Updated 2024 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/

[45] Narodowy Portal Onkologiczny. Leczenie: jajnik. https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/jajnik/leczenie. Accessed April 14, 2026.

[46] ClinicalTrials.gov. Study Details: NCT02244502. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02244502. Accessed April 14, 2026

[47] ClinicalTrials.gov. Study Details: NCT05092373. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05092373. Accessed April 14, 2026.

ZOLBETUKSYMAB JAKO NOWA OPCJA TERAPEUTYCZNA W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO GRUCZOLAKORAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO Z EKSPRESJĄ CLDN18.2

Damian Mazur, Dominik Futa, Anna Mróz, Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz

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

Abstrakt: Gruczolakorak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych na świecie, a rokowanie w stadium zaawansowanym jest wciąż niekorzystne. Standardem leczenia pierwszej linii u pacjentów HER2- ujemnych pozostaje chemioterapia oparta na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. Zolbetuksymab (Vyloy) to pierwsze w swojej klasie chimeryczne przeciwciało monoklonalne IgG1, skierowane przeciwko klaudynie 18.2 (CLDN18.2) – specyficznym białku strukturalnym, pełniącym funkcję bariery międzykomórkowej w żołądku. Jego nadmierna ekspresja w komórkach nowotworowych czyni je celem terapii celowanej. Zolbetuksymab wiąże się specyficznie z CLDN18.2, indukując śmierć komórek nowotworowych poprzez mechanizmy cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody- dependent cellular cytotoxicity,* ADCC) oraz cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement- dependent cytotoxicity,* CDC). Zolbetuksymab w połączeniu z chemioterapią stanowi nowy standard opieki w pierwszej linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, CLDN18.2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, oferując istotną statystycznie i klinicznie poprawę przeżywalności.

Słowa kluczowe: gruczolakorak, immunoterapia, klaudyna, zolbetuksymab

Abstract: Gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, and the prognosis for advanced-stage disease remains poor. The standard first-line treatment for HER2-negative patients continues to be chemotherapy based on platinum and fluoropyrimidine derivatives. Zolbetuximab (Vyloy) is a first-in-class chimeric IgG1 monoclonal antibody targeting claudin 18.2 (CLDN18.2) a specific structural protein that functions as an intercellular barrier in the stomach. Its overexpression in cancer cells makes it an ideal target for targeted therapy. Zolbetuximab binds specifically to CLDN18.2, inducing cancer cell death through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and complement-dependent cytotoxicity (CDC). Zolbetuximab, in combination with chemotherapy, represents a new standard of care in the first-line treatment of patients with HER2-negative, CLDN18.2- positive locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma, offering statistically significant and clinically meaningful improvements in survival.

Keywords: adenocarcinoma, claudin, immunotherapy, zolbetuximab

1. Wprowadzenie

Gruczolakorak żołądka oraz rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro- oesophageal junction*, GEJ) stanowią istotne wyzwanie onkologiczne, przy czym ten drugi wykazuje w ostatnich dekadach wyraźną tendencję wzrostową pod względem zapadalności. Ze względu na często bezobjawowy przebieg wczesnych stadiów, nowotwory te są zazwyczaj diagnozowane w fazie zaawansowanej lub rozsianej, co wiąże się z wysokim zapotrzebowaniem na nowe metody terapeutyczne [1]. Dotychczasowym standardem pierwszej linii leczenia pacjentów HER2-ujemnych jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny i fluoropirymidyny (np. FOLFOX, CAPOX), pozwalająca na uzyskanie około rocznego przeżycia. Wprowadzenie terapii celowanych i immunoterapii (jak trastuzumab dla pacjentów HER2-dodatnich czy niwolumab dla osób z wysokim wskaźnikiem PD-L1 CPS) poprawiło rokowania, jednak nadal istnieje grupa chorych bez dostępu do skutecznego leczenia personalizowanego [1, 2].

Nowym, obiecującym punktem uchwytu jest klaudyna 18.2 - białko przezbłonowe o masie 20–27 kDa, należące do rodziny klaudyn, które odpowiadają za integralność barier nabłonkowych i regulację transportu paracelularnego. Spośród 27 zidentyfikowanych izoform, CLDN18.2 charakteryzuje się wysoką specyficznością tkankową, ograniczoną w zdrowym organizmie wyłącznie do śluzówki żołądka [2]. Ekspresja białka CLDN18.2 zostaje zachowana w większości komórek gruczolakoraka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego, stanowiąc

dominującą izoformę klaudyny 18 zarówno w tkankach prawidłowych, jak i nowotworowych. W procesie transformacji nowotworowej dochodzi do utraty polarności komórek, co może prowadzić do wyeksponowania CLDN18.2 na ich powierzchni, czyniąc to białko bardziej dostępnym dla terapeutycznych przeciwciał [3].

1.1. Zmiany genetyczne i fuzja CLDN18-ARHGAP

Choć zmiany genetyczne w obrębie genu CLDN18 są rzadkie, kluczowym zjawiskiem jest fuzja CLDN18-ARHGAP. Prowadzi ona do powstania białka, które z jednej strony traci zdolność do utrzymywania integralności nabłonka (brak motywu wiążącego domenę PDZ), a z drugiej – poprzez obecność domeny Rho-GAP – hamuje aktywność białka RHOA. Skutkuje to reorganizacją cytoszkieletu aktynowego, utratą polarności komórek i znacznym wzrostem ich inwazyjności. Klinicznie fuzja ta wiąże się z typem rozlanym raka, występowaniem przerzutów odległych (zwłaszcza do węzłów chłonnych), częstszą obecnością komórek sygnetowatych oraz gorszym rokowaniem, szczególnie u młodszych pacjentów i kobiet [2].

1.2. Epidemiologia i status molekularny CLDN18.2

Częstość występowania dodatniego statusu CLDN18.2 w raku żołądka i G/GEJ szacuje się na ok. 24,0%–38,4%, w zależności od zastosowanej metodologii i kohorty. Najnowsze definicje przyjmują za wynik dodatni umiarkowaną do silnej ekspresję białka w ≥75% komórek nowotworowych. Istotną obserwacją kliniczną jest stosunkowo niewielkie pokrywanie się dodatniego statusu CLDN18.2 z nadrzędnymi biomarkerami, takimi jak HER2 czy PD-L1 dla łącznego wyniku pozytywnego ≥5 (ang. *combined positive score*, CPS)[2].

Sugeruje to, że CLDN18.2 stanowi odrębną grupę terapeutyczną, niezależną od obecnych standardów immunoterapii i leczenia celowanego anty-HER2 [2]. Istnieje istotna potrzeba opracowania nowych terapii celowanych, które pozwoliłyby wydłużyć życie licznej grupie pacjentów z nowotworami HER2-ujemnymi, zwłaszcza że u wielu z nich wskaźnik ekspresji PD-L1 CPS wynosi poniżej 5 [3].

1.3. Charakterystyka kliniczno-patologiczna i mikrośrodowisko guza

Status CLDN18.2 nie wydaje się mieć bezpośredniego wpływu na czas przeżycia ogólnego czy odpowiedź na standardową chemioterapię pierwszej i drugiej linii u pacjentów niepoddawanych leczeniu celowanemu zolbetuksymabem.

Analiza mikrośrodowiska guza (TME) wykazała różnice immunologiczne w guzach CLDN18.2- dodatnich, takie jak niższa liczebność komórek NK (CD16+) oraz specyficzne zmiany w populacji limfocytów CD8+. Te unikalne cechy immunologiczne mogą mieć wpływ na efektywność inhibitorów punktów kontrolnych, co czyni tę grupę pacjentów obiektem intensywnych dalszych badań [2].

1.4. Zolbetuksymab

Zolbetuksymab to pierwsze w swojej klasie chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które wykazuje swoiste powinowactwo do białka CLDN18.2. Mechanizm działania tego leku polega na indukowaniu śmierci komórek gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego poprzez dwa procesy: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) oraz cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC) [3]. Wyniki badania fazy 2b (FAST) wskazują, że połączenie zolbetuksymabu z chemioterapią pierwszego rzutu poprawia czas przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią, przy czym największe korzyści terapeutyczne odnotowano u pacjentów z wysoką ekspresją CLDN18.2 w tkance nowotworowej [3, 4].

2. Gruczolakorak żołądka i połączenia żołądkowo – przełykowego

Rak żołądka, w tym nowotwory połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), stanowi piątą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów w skali globalnej [5]. Ponad 90% przypadków raka żołądka i GEJ to gruczolakoraki, które odpowiadają również za około 65% zachorowań na raka przełyku w Ameryce Północnej oraz 40% w Europie [6,7]. Szacuje się, że około 50% populacji światowej jest zakażonych bakterią H. pylori.

Spośród osób zainfekowanych, u mniej więcej 20% rozwija się przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka lub poważniejsze powikłania, takie jak choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, natomiast u około 1–3% pacjentów zakażenie prowadzi ostatecznie do rozwoju gruczolakoraka żołądka [8, 9, 10]. Obecnie gruczolakorak żołądka jest klasyfikowany jako nowotwór, którego proces powstawania może zostać zainicjowany przez czynniki zakaźne [11]. Szacuje się, że od 75% do 90% przypadków tego typu nowotworu wykazuje dodatni wynik testów serologicznych w kierunku obecności bakterii

H. pylori [8]. Częstość występowania gruczolakoraka wpustu żołądka w USA wzrasta, co epidemiologicznie koreluje z rosnącą skalą otyłości, chorobą refluksową

przełyku oraz rakiem gruczołowym przełyku [8, 12]. Dla kontrastu, nowotwory żołądka o lokalizacji innej niż wpust (obejmujące trzon lub odźwiernik), wykazują silniejszy związek z infekcją

H. pylori, niskim statusem socjoekonomicznym oraz przynależnością do mniejszości etnicznych [13, 14]. Zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) jest natomiast powiązane z około 5–10% przypadków gruczolakoraka żołądka [15, 16].

Ze względu na powyższe powiązania, części przypadków gruczolakoraka żołądka można by zapobiegać poprzez interwencje w obszarze zdrowia publicznego, eradykację bakterii, szczepienia lub hamowanie odpowiedzi immunologicznej, choć dwie ostatnie metody nie przyniosły dotąd zadowalających rezultatów [17, 18]. Większość osób zakażonych H. pylori nie wykazuje żadnych objawów, a terapia antybiotykowa kończy się niepowodzeniem u co najmniej 20% pacjentów z powodu narastającej oporności szczepów oraz nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [18, 19]. Jedynie u około 20% zainfekowanych rozwijają się poważne powikłania, co wynika z nałożenia się czynników środowiskowych (palenie tytoniu, ekspozycja zawodowa), dietetycznych (wysokie spożycie produktów wędzonych, soli i azotanów) oraz osobniczej podatności gospodarza (zwłaszcza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, niedoboru żelaza czy posiadania grupy krwi 0) [9, 18, 20-23]. W szczególności istotny wpływ na skłonność do zachorowania na ten typ nowotworu mają warianty genetyczne niektórych cytokin [8].

3. Zolbetuksymab

W 2008 roku Sahin i wsp. wykazali, stosując techniki eksploracji danych oraz badania laboratoryjne, że CLDN18.2 jest cząsteczką powierzchniową specyficzną dla linii komórkowej żołądka i stanowi potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu gruczolakoraka żołądka [24].

Przeprowadzona w ostatnich latach szczegółowa charakterystyka molekularna gruczolakoraków żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego znacząco przyspieszyła wdrożenie do praktyki klinicznej bardziej precyzyjnych i skutecznych metod leczenia celowanego [25, 26]. Warto zaznaczyć, że większość tych nowotworów jest diagnozowana na etapie zaawansowanym lub przerzutowym, co wyklucza możliwość przeprowadzenia radykalnej operacji [27]. W związku z tym, ocena szeregu biomarkerów tkankowych stała się niezbędnym elementem personalizacji leczenia onkologicznego [28].

HER2 był jednym z pierwszych biomarkerów o wartości predykcyjnej wprowadzonych do rutynowej diagnostyki tych nowotworów [29]. Wraz z sukcesem

inhibitorów punktów kontrolnych, kluczowe znaczenie zyskała ocena ekspresji ligandu programowanej śmierci 1 (PD-L1) metodą immunohistochemiczną [30]. Obecnie przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem wymagana jest ocena statusu HER2, PD-L1 oraz dMMR/niestabilności mikrosatelitarnej [25]. Ponadto w badaniach klinicznych testowane są kolejne biomarkery (np. FGFR2b), które wkrótce mogą jeszcze bardziej rozbudować algorytmy diagnostyczne [31]. Najnowszym uzupełnieniem tego panelu jest badanie ekspresji CLDN18.2, które uzyskało już autoryzację w niektórych krajach, a wkrótce spodziewane jest jego zatwierdzenie przez FDA w Stanach Zjednoczonych [28].

Zolbetuksymab (VYLOY; Astellas Pharma, początkowo nazywany IMAB362 lub claudiximabem) jako chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, indukuje śmierć komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CLDN18.2 poprzez mechanizmy cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz cytotoksyczności zależnej od dopełniacza [28]. Zolbetuksymab stosowany jako samodzielny lek wykazał w badaniach klinicznych I fazy akceptowalny poziom bezpieczeństwa oraz wstępną skuteczność, nawet u pacjentów poddanych wcześniej licznym liniom leczenia. W tej grupie za wynik dodatni uznawano obecność barwienia błonowego komórek nowotworowych, bez względu na jego nasilenie [32, 33]. Kolejne trzy badania II fazy potwierdziły dobrą tolerancję i aktywność przeciwnowotworową leku (w monoterapii lub z chemioterapią) przy zastosowaniu progów ekspresji CLDN18.2 na poziomie ≥50%, ≥70% lub ≥75% [34-36]. Ostatnie rejestracyjne badania III fazy, SPOTLIGHT oraz GLOW, dowiodły, że dołączenie zolbetuximabu do chemioterapii pierwszego rzutu poprawia rokowania u chorych z nowotworami HER2-ujemnymi i wysoką ekspresją CLDN18.2 (obecną w co najmniej 75% komórek).

W oparciu o uzyskane wyniki zaproponowano, aby zolbetuksymab stał się nowym standardem leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym ekspresję CLDN18.2 [28].

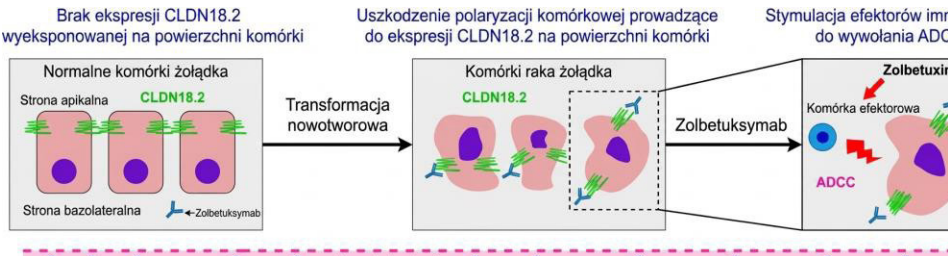
Znaczna część gruczolakoraków żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego charakteryzuje się rozlaną ekspresją CLDN18.2 o umiarkowanym lub silnym nasileniu w obrębie błony komórkowej, choć w niektórych przypadkach obserwuje się całkowity brak tego białka w porównaniu z sąsiadującym nabłonkiem nienowotworowym [28]. Największa dotychczasowa analiza próbek wykazała, że u 38,4% pacjentów (1730 z 4507 badanych) występuje umiarkowana lub silna immunoreaktywność CLDN18.2 w co najmniej 75% komórek nowotworowych [37]. W przypadku choroby z przerzutami ekspresja CLDN18.2 wykazuje wysoką zgodność

między ogniskiem pierwotnym a zmianami przerzutowymi [38]. Ponadto nie stwierdzono korelacji między poziomem ekspresji tego białka a stopniem zaawansowania nowotworu [39]. Choć pojawiały się sugestie dotyczące częstszego występowania CLDN18.2 u pacjentów z przerzutami do otrzewnej, obserwacja ta nie została dotychczas jednoznacznie potwierdzona [28].

3.1. Mechanizm działania zolbetuksymabu

Zolbetuksymab wiąże się z białkiem CLDN18.2 na powierzchni komórek nowotworowych, co pobudza odpornościowe mechanizmy komórkowe i humoralne do aktywacji cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC). Oba te procesy stanowią fundament przeciwnowotworowego działania leku [2].

W mechanizmie ADCC zolbetuksymab przyłącza się do CLDN18.2, a następnie, poprzez swój region Fc, rekrutuje komórki NK (ang. *Natural Killer*). Interakcja ta prowadzi do uwolnienia ziaren cytotoksycznych (perforyn i granzymów), które indukują apoptozę komórki rakowej. W przypadku mechanizmu CDC związanie przeciwciała z CLDN18.2 aktywuje klasyczną drogę dopełniacza poprzez przyłączenie kompleksu C1 do fragmentu Fc przeciwciała [2]. Uruchamia to kaskadę proteolityczną, której finałem jest powstanie kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*, MAC), prowadzącego do lizy komórki nowotworowej. Stosowanie zolbetuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie dodatkowo wspomaga naciekanie guzów przez limfocyty T oraz stymuluje uwalnianie cytokin prozapalnych. Wyjaśnia to synergię działania zolbetuksymabu z tradycyjną chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu gruczolakoraków żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego z dodatnią ekspresją CLDN18.2 (rycina 1.) [4].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono mechanizm działania zolbetuksymabu [4]

3.2. Dawkowanie

Wyniki badań klinicznych III fazy, SPOTLIGHT i GLOW, wskazują, że początkowa dawka jest zwykle wyższa w celu osiągnięcia optymalnego nasycenia punktów uchwytu, po czym stosuje się dawki podtrzymujące [1, 3]. Standardowo dawka nasycająca wynosi 800 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu cyklu leczenia, natomiast kolejne dawki to 600 mg/m² podawane w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie co dwa tygodnie (w dniach 1. i 15.) w kolejnych cyklach (Tabela 1.). Warto jednak zaznaczyć, że zależności między ekspozycją na lek a odpowiedzią organizmu w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności przy zalecanych dawkach nie zostały jeszcze w pełni scharakteryzowane [4].

Tabela 1. Przedstawia zalecaną dawkę zolbetuksymabu na podstawie powierzchni ciała [4]

Pojedyncza dawka nasycająca	Dawki podtrzymujące	Okres trwania leczenia
800 mg/m² dożylnie w pierwszym dniu pierwszego cyklu	600 mg/m² w dniu 8. i 15. pierwszego cyklu, Następnie w dniu 1. i 15. kolejnych cykli	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności

3.3. Sposób podania leku

Zolbetuksymab podaje się w infuzji dożylnej o określonym czasie trwania. Pierwszy wlew (dawka nasycająca) trwa zwykle od dwóch do czterech godzin i odbywa się pod ścisłą obserwacją pod kątem reakcji poprzetoczeniowych. Kolejne infuzje (dawki podtrzymujące) trwają krócej, zazwyczaj od godziny do dwóch, zależnie od tolerancji pacjenta. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nadwrażliwości oraz skutków ubocznych, takich jak dreszcze, gorączka czy nudności, rutynowo stosuje się premedykację obejmującą leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz leki przeciwgorączkowe [1, 3, 4].

Badania wykazały, że po dwugodzinnej infuzji zolbetuksymab wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zakresie od 33 mg/m² do 1000 mg/m². Oznacza to, że stężenie leku we krwi rośnie proporcjonalnie do podanej ilości, co czyni jego profil farmakokinetyczny przewidywalnym [1, 40]. Przy schemacie dawkowania obejmującym 800 mg/m² na start i 600 mg/m² co trzy tygodnie, stan stacjonarny osiągany jest do 18. tygodnia leczenia (zazwyczaj przy trzeciej lub czwartej infuzji). Niewielki stopień kumulacji leku między dawką początkową a stanem stacjonarnym pozwala na utrzymanie stałego stężenia w osoczu i zapewnienie ciągłości działania terapeutycznego bez konieczności częstszego podawania [4].

3.4. Metabolizm

Eliminacja zolbetuksymabu odbywa się głównie na drodze degradacji katabolicznej, a nie poprzez tradycyjne ścieżki wydalania nerkowego czy wątrobowego. Przeciwciała monoklonalne, w tym zolbetuksymab, są przetwarzane głównie przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, takie jak makrofagi i komórki wątroby. Tam ulegają one internalizacji, a następnie lizosomalnemu rozkładowi do peptydów i aminokwasów [4]. Taki mechanizm jest korzystny, ponieważ minimalizuje zależność od wydolności nerek czy wątroby, co sugeruje, że parametry farmakokinetyczne leku u pacjentów z zaburzeniami funkcji tych narządów prawdopodobnie nie ulegną zmianie. Stopniowy rozpad kataboliczny zolbetuksymabu przyczynia się również do jego wydłużonego okresu półtrwania i utrzymywania się terapeutycznego stężenia w organizmie, co pozwala na rzadsze dawkowanie leku [32].

4. Skuteczność leku

4.1. Badania fazy I

Różne zespoły badawcze przeprowadziły kilka badań I fazy, których celem było przeanalizowanie kwestii bezpieczeństwa i dawkowania [4]. Wyniki tych prac przedstawiono poniżej:

Badanie NCT000909025 - grupa 15 pacjentów otrzymała pojedynczą infuzję zolbetuksymabu w jednej z pięciu dawek (33, 100, 300, 600 lub 1000 mg/m^2) [41]. Analiza wykazała liniowy profil farmakokinetyczny z okresem półtrwania wynoszącym 17 dni. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu przy dawkach pojedynczych do 1000 mg/m^2. U jednego pacjenta (dawka 600 mg/m^2) podczas kontroli po czterech tygodniach stwierdzono stabilizację choroby. Ze względu na małą liczebność grupy nie wyciągnięto ostatecznych wniosków dotyczących korelacji między poziomem ekspresji CLDN18.2 a skutecznością leku [4, 41].

Badanie NCT00909025 (Japonia) - w badaniu uczestniczyło 35 pacjentów z CLDN18.2-dodatnim, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka/połączenia żołądkowo-przełykowego, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu [32]. Chorym podano 800 mg/m^2 zolbetuksymabu w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 600 mg/m^2 lub 1000 mg/m^2 co trzy tygodnie. Podobnie jak w poprzednim badaniu, nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę. Najlepszą ogólną odpowiedzią była stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD) u 64,7% pacjentów oraz progresja (ang. *progressive disease*, PD) u 35,3%. Tylko u dwóch osób

stabilizacja trwała dłużej niż sześć miesięcy. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wyniosła 2,6 miesiąca, a przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) 4,4 miesiąca [4, 32].

Badanie NCT01671774 zostało zaprojektowane w celu wywołania mechanizmów ADCC i CDC. Oceniano w nim aktywność ADCC oraz wpływ czynników modulujących układ odpornościowy – kwasu zoledronowego (ZA) i interleukiny-2 (IL-2) – stosowanych w połączeniu z zolbetuksymabem [42]. Badanie skupiało się na populacjach komórek odpornościowych u 28 pacjentów z zaawansowanym nowotworem żołądka/połączenia żołądkowo-przełykowego. Skojarzenie zolbetuksymabu z ZA i IL-2 doprowadziło do krótkotrwałej ekspansji i aktywacji komórek pośredniczących w ADCC (zwłaszcza limfocytów T γ9δ2 oraz komórek NK) w ciągu dwóch dni od podania, przy czym efekt był wyraźniejszy przy średniej dawce IL-2. Aktywacja limfocytów T regulatorowych była umiarkowana i przejściowa. Co istotne, silną aktywność ADCC odnotowano już przy samym stosowaniu zolbetuximabu. Pod kątem klinicznym stabilizację choroby uzyskało 11 z 19 ocenianych pacjentów (58%). Mimo że terapia łączona była dobrze tolerowana, nie wykazała ona dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią zolbetuksymabem [4, 42].

Podsumowanie: Wczesne badania I fazy potwierdziły bezpieczeństwo zolbetuksymabu i pozwoliły wyznaczyć jego maksymalną dawkę tolerowaną. Wykazano, że lek jest dobrze tolerowany, a najczęstsze skutki uboczne, takie jak nudności i wymioty, wynikają prawdopodobnie z naturalnej ekspresji CLDN18.2 w błonie śluzowej żołądka [4].

4.2. Badania Fazy II

Badania kliniczne II fazy koncentrowały się przede wszystkim na ocenie skuteczności zolbetuksymabu oraz wskaźnikach odpowiedzi na leczenie [4]. Poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych projektów badawczych:

Badanie MONO (NCT01197885) - w tym wieloośrodkowym badaniu fazy IIa zolbetuksymab podawano w monoterapii pacjentom z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego z dodatnim statusem CLDN18.2 [36]. Kryterium włączenia była umiarkowana lub silna ekspresja białka w co najmniej 50% komórek nowotworowych. Siedemdziesięciu dwóch pacjentów otrzymywało lek co dwa tygodnie w dwóch dawkach: 300 mg/m² (faza wstępna oceniająca bezpieczeństwo) oraz 600 mg/m² (dawka docelowa). Korzyść kliniczną odnotowano u 23% chorych, przy czym u czterech osób wystąpiła odpowiedź częściowa, a u sześciu stabilizacja choroby [4, 36].

Badanie FAST (NCT01630083) - randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy IIb objęło 263 pacjentów i oceniało skuteczność zolbetuksymabu w połączeniu ze schematem EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina) w porównaniu do samego schematu EOX w leczeniu pierwszego rzutu [35]. Do badania kwalifikowano osoby z ekspresją CLDN18.2 w co najmniej 40% komórek. Zarówno czas przeżycia wolny od progresji (PFS; HR=0,44; p < 0,0005), jak i przeżycie całkowite (OS; HR=0,55; p < 0,0005) uległy znaczącej poprawie w grupie otrzymującej terapię skojarzoną. Szczególnie wyraźną korzyść w zakresie PFS zaobserwowano u pacjentów z ekspresją białka w ≥70% komórek (HR=0,38; p < 0,0005). Wynik ten jest zbieżny z obserwacjami z badania MONO, gdzie dziewięciu na dziesięciu pacjentów odnoszących korzyść z leczenia wykazywało ekspresję w co najmniej 70% komórek, co sugeruje korelację między gęstością receptora a skutecznością zolbetuksymabu [35, 36].

Badanie ILUSTRO (NCT03505320) - wielokohortowe badanie fazy II, w którym badano zolbetuksymab w monoterapii oraz w skojarzeniu z mFOLFOX6 (z dodatkiem niwolumabu, pembrolizumabu lub bez nich). W kohorcie 2, liczącej 21 pacjentów, gdzie stosowano zolbetuksymab z mFOLFOX6 w pierwszej linii leczenia, mediana PFS wyniosła 13,7 miesiąca, odsetek 12-miesięcznego przeżycia bez progresji wyniósł 58%, a odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) osiągnął 63,2% [34].

Podsumowanie: Zolbetuksymab wykazał aktywność przeciwnowotworową jako samodzielny lek. Choć wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) odnotowano u znacznej części pacjentów, skuteczność monoterapii była umiarkowana w porównaniu ze schematami łączonymi. Profil bezpieczeństwa pozostał spójny z wcześniejszymi badaniami (nudności, wymioty, zmęczenie), potwierdzając dobrą tolerancję leku w zalecanych dawkach [4].

4.3. Badania Fazy III

Głównym celem serii badań klinicznych III fazy była ocena przeżywalności pacjentów poddanych leczeniu zolbetuksymabem w połączeniu ze standardową chemioterapią [3].

Badanie SPOTLIGHT - to wieloośrodkowe badanie objęło 565 pacjentów z 215 ośrodków, u których zdiagnozowano wcześniej nieleczonego, nawrotowego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka bądź połączenia żołądkowo-przełykowego (HER2- ujemnego, CLDN18.2-dodatniego, z ekspresją w ≥75% komórek). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej zolbetuksymab z mFOLFOX6

lub placebo z mFOLFOX6. Dawka nasycająca zolbetuksymabu wynosiła 800 mg/m², a dawka podtrzymująca 600 mg/m² [3].

Wyniki: Zastosowanie zolbetuksymabu wiązało się z istotnym, 25-procentowym spadkiem ryzyka progresji choroby (HR = 0,75; p = 0,0066). Mediana PFS wydłużyła się do 10,61 miesiąca w porównaniu z 8,67 miesiąca w grupie kontrolnej. Odnotowano również istotne wydłużenie mediany OS – 18,23 miesiąca względem 15,54 miesiąca w grupie placebo. ORR był zbliżony w obu grupach (61% vs 62%) [3].

Analiza podgrup: Pacjenci z typem rozlanym i jelitowym według klasyfikacji Laurena odnieśli wyraźnie większe korzyści w zakresie PFS i OS. Z kolei u chorych z nowotworem połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) korzyści były mniejsze niż u pacjentów z rakiem żołądka, choć ze względu na małą liczebność tej podgrupy, wnioski te wymagają potwierdzenia w przyszłych badaniach [3].

Badanie GLOW - w tym badaniu oceniano skuteczność połączenia zolbetuksymabu ze schematem CAPOX (oksaliplatyna i kapecytabina) w porównaniu z samym schematem CAPOX i placebo. Zolbetuximab podawano w dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie 600 mg/m² co trzy tygodnie [1].

Wyniki: Terapia łączona wykazała statystycznie istotną poprawę PFS, osiągając pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Ryzyko progresji lub zgonu zmniejszyło się o 31,3% (HR = 0,687; p = 0,0007). Mediana PFS wyniosła 8,21 miesiąca (wobec 6,80 w grupie kontrolnej), a mediana OS 14,39 miesiąca (wobec 12,16). Wskaźnik ORR wyniósł 53,8% dla grupy z zolbetuksymabem w porównaniu do 48,8% w ramieniu kontrolnym [1].

Podsumowanie: Dwa duże badania III fazy udowodniły, że dodanie zolbetuksymabu do powszechnie stosowanych schematów chemioterapii znacząco poprawia parametry PFS i OS. Wyniki badania GLOW (ze schematem CAPOX) są porównywalne z wynikami SPOTLIGHT (ze schematem mFOLFOX6). Co istotne, w badaniu GLOW zaobserwowano wcześniejsze rozejście się krzywych przeżycia, co może wskazywać na szczególnie korzystny profil terapeutyczny połączenia zolbetuksymabu ze schematem CAPOX [1, 3].

5. Działania niepożądane leku

Działania niepożądane leku zostały omówione na bazie dwóch badań klinicznych fazy III (SPOTLIGHT i GLOW) (tabela 2.).

Tabela 2. Porównanie częstości działań niepożądanych pomiędzy grupami badawczymi w badaniu GLOW i SPOTLIGHT [1, 3, 4]

Rodzaj działania niepożądanego	Badanie SPOTLIGHT Zolbetuksymab + mFOLFOX6 (n=279)	Badanie GLOW Zolbetuksymab + CAPOX (n=254)
Nudności (wszystkie stopnie)	82%	68,50%
Wymioty (wszystkie stopnie)	67%	66,10%
Zmniejszenie apetytu	47%	41,30%
Nudności (Stopień ≥3)	16%	8,70%
Wymioty (Stopień ≥3)	16%	12,20%
Biegunka	28%	31,90%
Neutropenia (Stopień ≥3)	45%	25,20%
Reakcje związane z infuzją	13%	8,70%

Analizując oba schematy terapeutyczne, można wyciągnąć następujące wnioski:

5.1. Profil toksyczności żołądkowo-jelitowej (Nudności i Wymioty):

Są to najczęstsze działania niepożądane w obu badaniach, co wynika z naturalnej ekspresji białka CLDN18.2 w komórkach błony śluzowej żołądka. W badaniu SPOTLIGHT (mFOLFOX6) odnotowano wyższy odsetek nudności ogółem (82% vs 68,5%) oraz nudności ciężkiego stopnia (16% vs 8,7%) w porównaniu do badania GLOW [1,3].

5.2. Hematotoksyczność (Neutropenia)

Tutaj widoczna jest wyraźna różnica na korzyść schematu CAPOX. W badaniu SPOTLIGHT aż 45% pacjentów doświadczyło ciężkiej neutropenii (Stopień ≥3), podczas gdy w badaniu GLOW było to 25,2%. Różnica ta wynika głównie z profilu bezpieczeństwa samego schematu mFOLFOX6 w porównaniu do CAPOX [1, 3].

5.3. Charakterystyka występowania

W obu badaniach większość epizodów nudności i wymiotów wystąpiła w pierwszym cyklu leczenia (zazwyczaj w ciągu pierwszych 24-48 godzin od infuzji). Częstość tych zdarzeń znacząco spadała w kolejnych cyklach [1, 3].

5.4. Reakcje związane z infuzją

Występowały nieco częściej w badaniu SPOTLIGHT (13% vs 8,7%), jednak w większości przypadków miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego i były możliwe do opanowania poprzez zwolnienie tempa wlewu lub zastosowanie leków przeciwhistaminowych i sterydów [1, 3].

6. Wnioski

Zolbetuksymab stanowi przełom w leczeniu pierwszej linii pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego z potwierdzoną ekspresją białka CLDN18.2. Jako pierwsze w swojej klasie przeciwciało monoklonalne, lek ten oferuje istotną statystycznie i klinicznie poprawę przeżywalności całkowitej (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), co zostało jednoznacznie potwierdzone w badaniach klinicznych III fazy, takich jak SPOTLIGHT i GLOW. Skuteczność tej terapii jest ściśle powiązana z precyzyjną diagnostyką molekularną – najwyższe korzyści odnoszą pacjenci z wysoką ekspresją klaudyny 18.2, definiowaną jako umiarkowane do silnego barwienie błonowe w co najmniej 75% komórek nowotworowych. Istotnym aspektem klinicznym jest fakt, że status CLDN18.2-dodatni stanowi odrębną grupę terapeutyczną, która rzadko pokrywa się z innymi biomarkerami, takimi jak HER2 czy PD-L1, co pozwala na personalizację leczenia u szerokiej grupy chorych dotychczas pozbawionych celowanych opcji terapeutycznych. Mechanizm działania zolbetuksymabu, oparty na cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz dopełniacza (CDC), wykazuje silną synergię z tradycyjną chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. Choć leczenie to wiąże się ze specyficznym profilem toksyczności, objawiającym się głównie pod postacią nudności i wymiotów, działania te są przewidywalne i wynikają bezpośrednio z fizjologicznej ekspresji CLDN18.2 w śluzówce żołądka. Analiza porównawcza wskazuje, że wybór schematu towarzyszącego ma znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta – połączenie zolbetuksymabu z systemem CAPOX (badanie GLOW) charakteryzuje się korzystniejszym profilem w zakresie mniejszej częstości występowania ciężkiej neutropenii oraz ciężkich nudności w stosunku do schematu mFOLFOX6. Podsumowując, zolbetuksymab wprowadza nową jakość do algorytmów leczenia nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, stając się nowym standardem opieki, który znacząco poprawia rokowania u odpowiednio wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

REFERENCJE

[1] Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29(8):2133-2141. doi:10.1038/s41591-023-02465-7

[2] Kubota Y, Shitara K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359231217967. Published 2024 Jan 3. doi:10.1177/17588359231217967

[3] Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10389):1655-1668. doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7

[4] Samanta A, Ghosh A, Sarma M. Zolbetuximab for Unresectable and Metastatic Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Review of Literature. Cureus. 2024;16(12):e75206. Published 2024 Dec 6. doi:10.7759/cureus.75206 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11700525/

[5] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2024: Cancer fact sheet: stomach. International Agency for Research on Cancer; 2026. Accessed September 1, 2026. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact- sheet.pdf

[6] Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17036. Published 2017 Jun 1. doi:10.1038/nrdp.2017.36

[7] Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020;69(9):1564-1571. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600 https://gut.bmj.com/content/69/9/1564.long

[8] Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(7):451-467. doi:10.1038/s41575-022-00591-0

[9] Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:59-69.

[10] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345(11):784-789. doi:10.1056/NEJMoa001999

[11] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992;52(24):6735-6740.

[12] Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. J Nutr. 2002;132(11 Suppl):3467S-3470S. doi:10.1093/jn/132.11.3467S

[13] Gupta S, Tao L, Murphy JD, et al. Race/Ethnicity-, Socioeconomic Status-, and Anatomic Subsite-Specific Risks for Gastric Cancer. Gastroenterology. 2019;156(1):59-62.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.09.045

[14] Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of Helicobacter pylori Infection: A Large Cohort Study. Gastroenterology. 2020;158(3):527-536.e7. doi:10.1053/j.gastro.2019.10.019

[15] Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. Medicine (Baltimore). 2015;94(20):e792. doi:10.1097/MD.0000000000000792

[16] Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology. 2009;137(3):824-833. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.001

[17] Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2016;45(3):413-428. doi:10.1016/j.gtc.2016.04.002

[18] Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. Annu Rev Pathol. 2021;16:123-144. doi:10.1146/annurev-pathol-032520-024949

[19] Roszczenko-Jasińska P, Wojtyś MI, Jagusztyn-Krynicka EK. Helicobacter pylori treatment in the post-antibiotics era-searching for new drug targets. Appl Microbiol Biotechnol. 2020;104(23):9891-9905. doi:10.1007/s00253-020-10945-w

[20] Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018;14(2):92-101.

[21] Yao X, Ajani JA, Song S. Molecular biology and immunology of gastric cancer peritoneal metastasis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020;5:57. Published 2020 Oct 5. doi:10.21037/tgh.2020.02.08

[22] de Oliveira IA, Corvelo TCO. ABH and Lewis blood group systems and their relation to diagnosis and risk of Helicobacter pylori infection. Microb Pathog. 2021;152:104653. doi:10.1016/j.micpath.2020.104653

[23] Chakrani Z, Robinson K, Taye B. Association Between ABO Blood Groups and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis. Sci Rep. 2018;8(1):17604. Published 2018 Dec 4. doi:10.1038/s41598-018-36006-x

[24] Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624-7634. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1547

[25] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(8):473-487. doi:10.1038/s41571-021- 00492-2

[26] Kubota Y, Kawazoe A, Sasaki A, et al. The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(14):3784-3790. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0075

[27] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660

[28] Fassan M, Kuwata T, Matkowskyj KA, Röcken C, Rüschoff J. Claudin-18.2 Immunohistochemical Evaluation in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas to Direct Targeted Therapy: A Practical Approach. Mod Pathol. 2024;37(11):100589. doi:10.1016/j.modpat.2024.100589

[29] Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2023;41(7):1470-1491. doi:10.1200/JCO.22.02331

[30] Angerilli V, Fassan M, Parente P, et al. A practical approach for PD-L1 evaluation in gastroesophageal cancer. Pathologica. 2023;115(2):57-70. doi:10.32074/1591-951X-836

[31] Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b- selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(11):1430-1440. doi:10.1016/S1470-2045(22)00603-9

[32] Sahin U, Schuler M, Richly H, et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. Eur J Cancer. 2018;100:17-26. doi:10.1016/j.ejca.2018.05.007

[33] Pellino A, Riello E, Nappo F, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. World J Gastroenterol. 2019;25(38):5773-5788. doi:10.3748/wjg.v25.i38.5773

[34] Klempner SJ, Lee KW, Shitara K, et al. ILUSTRO: Phase II Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2023;29(19):3882-3891. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0204

[35] Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32(5):609-619. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.005

[36] Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. Ann Oncol. 2019;30(9):1487-1495. doi:10.1093/annonc/mdz199

[37] Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Global prevalence of CLDN18.2 in patients with locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Biomarker analysis of two zolbetuximab phase 3 studies (SPOTLIGHT and GLOW). J Clin Oncol. 2023;41(16_suppl):4035-4035. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4035

[38] Coati I, Lotz G, Fanelli GN, et al. Claudin-18 expression in oesophagogastric adenocarcinomas: a tissue microarray study of 523 molecularly profiled cases. Br J Cancer. 2019;121(3):257-263. doi:10.1038/s41416-019-0508-4

[39] Ungureanu BS, Lungulescu CV, Pirici D, et al. Clinicopathologic Relevance of Claudin 18.2 Expression in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2021;11:643872. Published 2021 Mar 4. doi:10.3389/fonc.2021.643872

[40] Rogers JE, Ajani J. Evidence to Date on the Therapeutic Potential of Zolbetuximab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma. Curr Oncol. 2024;31(2):769-777. Published 2024 Feb 1. doi:10.3390/curroncol31020057

[41] Lordick F, Thuss-Patience P, Bitzer M, Maurus D, Sahin U, Türeci Ö. Immunological effects and activity of multiple doses of zolbetuximab in combination with zoledronic acid and interleukin-2 in a phase 1 study in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(9):5937-5950. doi:10.1007/s00432-022-04459-3

[42] Shitara K, Kawazoe A, Hirakawa A, et al. Phase 1 trial of zolbetuximab in Japanese patients with CLDN18.2+ gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Cancer Sci. 2023;114(4):1606-1615. doi:10.1111/cas.15684

PRZESZCZEPIENIE MIKROBIOTY JELITOWEJ (FMT) JAKO METODA PRZEŁAMYWANIA OPORNOŚCI NA IMMUNOTERAPIĘ W ZAAWANSOWANYM CZERNIAKU

Wiktoria Nowojewska, Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Dominika Kaczyńska

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

Abstrakt: Celem niniejszego rozdziału jest analiza potencjału terapeutycznego przeszczepienia mikrobioty jelitowej (ang. *fecal microbiota transplantation*, FMT) jako innowacyjnej metody modulacji odpowiedzi na inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem złośliwym. Realizację założeń oparto na analizie najnowszych doniesień klinicznych, w tym obiecujących badań fazy I i II u ludzi, obejmujących zarówno przypadki przełamywania oporności na leczenie, jak i optymalizacji terapii pierwszego rzutu. Zakres tematyczny opracowania koncentruje się na mechanizmach dysbiozy oraz roli metabolitów bakteryjnych w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej w onkologii. W rozdziale przedstawiono praktyczne aspekty procedury FMT, w tym wyzwania logistyczne związane z doborem dawców oraz nowoczesne, nieinwazyjne metody transferu mikrobioty. Przedstawione dane sugerują, że modyfikacja składu ekosystemu jelitowego może pozwalać na zniesienie anergii limfocytów i uwrażliwienie nowotworu na terapię anty-PD-1. Zgromadzone wyniki stanowią przesłankę do uznania, że mikrobiom jelitowy wydaje się istotnym, modyfikowalnym czynnikiem mogącym odgrywać ważną rolę w skuteczności immunoterapii. Głównym wnioskiem opracowania jest stwierdzenie, że procedura FMT stanowi obiecującą strategię wspomagającą leczenie przeciwnowotworowe, która w dotychczasowych badaniach wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa i wysoką wykonalność. Wstępne dane sugerują, że odpowiednio wyselekcjonowana mikrobiota może wspierać systemową odpowiedź cytotoksyczną, potencjalnie

ograniczając przy tym ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności immunologicznej w obrębie przewodu pokarmowego. Wyniki przedstawione w tym rozdziale sugerują, że rutynowe profilowanie mikrobiomu mogłoby stać się stałym elementem nowoczesnej opieki onkologicznej. Kluczowym wyzwaniem na przyszłość pozostaje pełna standaryzacja produkcji preparatów mikrobiotycznych oraz weryfikacja dotychczasowych obserwacji w wieloośrodkowych badaniach klinicznych III fazy. Interwencje oparte na mikrobiomie stanowią jeden z najbardziej perspektywicznych kierunków rozwoju medycyny personalizowanej w leczeniu nowotworów skóry.

Słowa kluczowe: czerniak, FMT, immunoterapia, lekooporność, mikrobiom

Abstract: The aim of this chapter is to analyze the therapeutic potential of fecal microbiota transplantation (FMT) as an innovative method for modulating the response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in patients with advanced malignant melanoma. The execution of these objectives is based on the analysis of the latest clinical reports, including promising phase I and II human trials, encompassing both cases of overcoming treatment resistance and the optimization of first-line therapy. The thematic scope of this study focuses on the mechanisms of dysbiosis and the role of bacterial metabolites in shaping the immune response in oncology. The chapter presents practical aspects of the FMT procedure, including logistical challenges related to donor selection and modern, non-invasive methods of microbiota transfer. The presented data suggest that modifying the composition of the intestinal ecosystem may allow for the reversal of lymphocyte anergy and the sensitization of the tumor to anti-PD-1 therapy. The collected results provide grounds to conclude that the gut microbiome appears to be a significant, modifiable factor that can play an important role in the efficacy of immunotherapy. The main conclusion of the study is that the FMT procedure constitutes a promising strategy supporting anticancer treatment, which in studies to date has demonstrated a favorable safety profile and high feasibility. Preliminary data suggest that an appropriately selected microbiota can support a systemic cytotoxic response, potentially limiting the risk of severe immune-related toxicity within the gastrointestinal tract. The results presented in this chapter suggest that routine microbiome profiling could become a standard element of modern oncological care. A key challenge for the future remains the full standardization of the production of microbiotic preparations and the verification of current observations in multicenter phase III clinical trials. Microbiome-based interventions represent one of the most promising directions for the development of personalized medicine in the treatment of skin cancers.

Keywords: drug resistance, FMT, immunotherapy, melanoma, microbiome

1. Wstęp

Wprowadzenie do onkologii klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI), w tym szczególnie przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom programowanej śmierci komórki (ang. *programmed cell death protein 1*, PD-1) oraz antygenowi 4 związanemu z cytotoksycznymi

limfocytami T (ang. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), zapoczątkowało przełom w leczeniu zaawansowanego czerniaka [1, 2]. Strategia ta, opierająca się na odblokowaniu naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu zamiast na bezpośrednim niszczeniu guza, pozwoliła na uzyskanie znacznego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów (ang. *overall survival*, OS) [2]. Pomimo znaczącego postępu terapeutycznego główną barierą ograniczającą długoterminową skuteczność leczenia pozostaje zjawisko oporności immunologicznej [1]. Dane wskazują, że oporność pierwotna (brak wstępnej reakcji na leczenie) występuje u blisko 70% pacjentów, natomiast u części chorych początkowo odpowiadających na leczenie dochodzi do rozwoju oporności wtórnej (nabytej) i wznowy procesu nowotworowego [3, 4]. Wobec rosnącej liczby pacjentów wykazujących oporność na standardowe schematy leczenia zidentyfikowanie mechanizmów warunkujących to zjawisko stało się priorytetem współczesnej onkologii dermatologicznej [1]. Istotnym elementem warunkującym efektywność immunoterapii jest eubioza - stan optymalnej homeostazy mikrobiomu, charakteryzujący się wysoką różnorodnością biologiczną i dominacją pożytecznych bakterii komensalnych, które stymulują układ immunologiczny do aktywacji szlaków przeciwnowotworowych [3, 5]. Przeciwieństwem eubiozy jest dysbioza - patologiczne zaburzenie składu mikrobioty, objawiające się spadkiem różnorodności gatunkowej i dominacją szczepów prozapalnych [6-8]. W ujęciu klinicznym dysbioza jest postrzegana jako istotny czynnik promujący oporność na leczenie, ponieważ osłabia zdolność limfocytów do naciekania guza oraz upośledza nadzór immunologiczny [7, 8].

Wskazanie na istotną rolę osi mikrobiom–jelito–guz zainicjowało poszukiwania innowacyjnych metod modulacji flory bakteryjnej. Z uwagi na fakt, iż suplementacja pojedynczymi szczepami (probiotykoterapia) rzadko pozwala na uzyskanie zadowalającego potencjału terapeutycznego, w centrum zainteresowania znalazło się przeszczepienie mikrobioty jelitowej (ang. *fecal microbiota transplantation*, FMT) [9]. Zabieg ten, polegający na transferze całego funkcjonalnego ekosystemu od wyselekcjonowanego dawcy do biorcy, zyskał status jednej z najbardziej obiecujących strategii przełamywania oporności na immunoterapię [6, 10].

Niniejszy rozdział poświęcono analizie postępu w terapii czerniaka z uwzględnieniem roli mikrobiomu jako modyfikowalnego czynnika odpowiedzi immunologicznej. Pierwszą część stanowi przegląd komórkowych i metabolicznych przyczyn niepowodzenia leczenia ICI oraz mechanizmów osi jelito–guz. Dalsza część tekstu została poświęcona praktycznym aspektom procedury FMT, ze szczególnym uwzględnieniem wyzwań związanych z doborem dawców, analizą skuteczności w badaniach u ludzi oraz rygorystyczną oceną bezpieczeństwa. W podsumowaniu

zarysowano perspektywy rozwoju i potencjał integracji spersonalizowanych terapii mikrobiomowych ze współczesnymi standardami opieki onkologicznej.

2. Oporność na immunoterapię w czerniaku złośliwym

Efektywność współczesnych strategii terapeutycznych w onkologii jest ściśle uzależniona od złożonej sieci zależności komórkowych zachodzących w obrębie mikrośrodowiska guza (ang. *tumor microenvironment*, TME) [11]. Zrozumienie barier terapeutycznych, z jakimi mierzy się współczesna onkologia, wymaga wielowymiarowego podejścia uwzględniającego zarówno specyfikę komórek nowotworowych, jak i ogólnoustrojową odpowiedź organizmu.

2.1. Mechanizmy działania inhibitorów punktów kontrolnych

Fizjologicznym zadaniem szlaku PD-1 i jego ligandu jest ochrona tkanek gospodarza przed uszkodzeniem o podłożu autoimmunologicznym [4, 12]. W przebiegu czerniaka dochodzi jednak do patologicznej adaptacji tego mechanizmu - komórki nowotworowe charakteryzują się nadekspresją ligandu 1 programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death-ligand 1*, PD-L1), który wiążąc się z receptorem PD-1 obecnym na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T (CD8+), wygasza ich aktywność [4]. Zjawisko to, opisywane w literaturze jako wyczerpanie limfocytów (ang. *T-cell exhaustion*), wprowadza komórki efektorowe w stan głębokiej anergii [11, 13].

2.1.1. Główne przyczyny oporności na leczenie

Brak podatności na terapię przeciwciałami anty-PD-1 jest ściśle związany z niekorzystnymi zmianami w TME oraz upośledzoną rekrutacją komórek układu odpornościowego [11]. Zasadniczą, strukturalną przyczyną braku obiektywnej odpowiedzi na leczenie jest formowanie się guzów o wyjątkowo niskiej immunogenności (tzw. guzów „zimnych" lub immunologicznie ignorowanych) [4]. W takich strukturach nowotworowych diagnozuje się drastyczny niedobór lub całkowity brak limfocytów naciekających guz (ang. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs) w zrębie guza [11]. Ten fizyczny deficyt komórek odpornościowych uniemożliwia wyzwolenie skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej, nawet pomimo wdrożenia ICI [4].

Analiza aktualnych danych molekularnych sugeruje, że determinanty ucieczki immunologicznej nie ograniczają się wyłącznie do TME, lecz wykazują charakter systemowy, istotnie uwarunkowany profilem mikrobioty jelitowej [6, 7]. Deficyt

określonych szczepów komensalnych w przewodzie pokarmowym nie tylko osłabia nadzór immunologiczny, ale generuje bezpośrednie bariery metaboliczne ograniczające działanie leków [7]. Przykładem takiego zjawiska jest kwas indolo-3-mlekowy (ang. *indole-3-lactic acid*, ILA) - pochodna metabolizmu tryptofanu. Badania sugerują, że podwyższone stężenie ILA w organizmie pacjenta tworzy silną barierę biochemiczną, która może bezpośrednio hamować proaktywne działanie przeciwciał anty-PD-1 [14].

Ponadto zidentyfikowano specyficzne szlaki molekularne, ze szczególnym uwzględnieniem osi PD-L2-RGMb (ang. *programmed death-ligand 2 – repulsive guidance molecule b)*, które stanowią bezpośredni łącznik między patologicznym profilem mikrobiologicznym pacjenta a indukcją oporności [8]. Oś ta umożliwia czerniakowi omijanie klasycznej blokady układu PD-1/PD-L1 [8]. Analiza wielowymiarowości tych barier biologicznych wskazuje, że podejście ukierunkowane wyłącznie na sam guz jest niewystarczające, co tłumaczy pilną potrzebę wdrożenia interwencji naprawiających ekosystem jelitowy (takich jak FMT) w celu przełamania systemowej lekooporności [2].

3. Rola mikrobioty jelitowej w odpowiedzi immunologicznej oraz oś mikrobiom–jelito–guz

Prawidłowa interakcja między komensalną florą bakteryjną a tkanką limfatyczną związaną z przewodem pokarmowym (ang. *gut-associated lymphoid tissue*, GALT) determinuje stan równowagi między zjawiskiem autotolerancji a efektywną odpowiedzią przeciw patogenom i antygenom nowotworowym [5, 15]. To właśnie w obrębie GALT zachodzi proces pierwotnej edukacji komórek immunologicznych, który warunkuje skuteczność ogólnoustrojowych mechanizmów obronnych organizmu [16, 17].

Współczesne koncepcje onkologiczne akcentują istnienie osi mikrobiota–jelito–guz (ang. *microbiome–gut–tumor axis*), opierającej się na stałej, dwukierunkowej komunikacji systemowej między przewodem pokarmowym a odległymi tkankami [6]. Zjawisko to odbywa się w dużej mierze za pośrednictwem krążących w łożysku naczyniowym cząsteczek sygnałowych oraz specyficznych metabolitów bakteryjnych [9]. Substancje te przenikają przez barierę jelitową do krwiobiegu, gdzie bezpośrednio stymulują receptory na powierzchni makrofagów oraz komórek dendrytycznych, modulując ich zdolność do prezentacji antygenowej [5]. Szczególną rolę w tej molekularnej sygnalizacji odgrywają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*, SCFA), takie jak maślan, propionian i octan, będące bezpośrednimi

produktami bakteryjnej fermentacji węglowodanów złożonych. SCFA wykazują unikalną zdolność do epigenetycznej modulacji komórek odpornościowych, ułatwiając przejście limfocytów w wysoce reaktywny stan efektorowy [5, 18]. Obok SCFA kluczowe znaczenie dla komunikacji na osi jelito-guz mają również zewnątrzkomórkowe polisacharydy oraz bakteryjne pochodne tryptofanu. Metabolity te stymulują specyficzne ścieżki sygnałowe, co prowadzi do przeprogramowania makrofagów w kierunku silnie przeciwnowotworowego fenotypu M1, a także optymalizuje proces dojrzewania komórek prezentujących antygen (ang. *antigen-presenting cells*, APC) [5, 19]. W rezultacie takie specyficzne, korzystne profile mikrobiologiczne silnie korelują z systemową aktywacją i proliferacją limfocytów CD8+ oraz jednoczesnym obniżeniem supresyjnej aktywności regulatorowych limfocytów T (ang. *regulatory T cells*, Treg) w mikrośrodowisku odległych zmian nowotworowych, w tym czerniaka złośliwego [9, 20]. Zdolność tych wyspecjalizowanych limfocytów CD8+ do efektywnego naciekania guza (tworzenia tzw. gorącego mikrośrodowiska immunologicznego) stanowi biologiczny warunek konieczny do wyzwolenia silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej i uzyskania optymalnych rezultatów klinicznych [21]. Opisywana zależność ma udowodniony wpływ na całkowity przebieg choroby nowotworowej. Analiza interakcji na linii gospodarz-mikrobiom wskazuje, że flora jelitowa bierze aktywny udział w ewolucji czerniaka, modulując jego patogenezę już od najwcześniejszych stadiów rozwoju [10, 22]. Co więcej, z klinicznego punktu widzenia skład jakościowy i ilościowy drobnoustrojów jelitowych stanowi obecnie jeden z najważniejszych niezależnych czynników predykcyjnych w immunoterapii opartej na przeciwciałach anty-PD-1 [21]. Rozpoznanie opisanych wyżej szlaków komunikacyjnych stanowi fundament dla rozwoju nieinwazyjnych biomarkerów oraz uzasadnia wykorzystanie procedury FMT jako bezpośredniej, celowanej interwencji poprawiającej reaktywność immunologiczną pacjenta [6, 9].

4. Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (FMT) w badaniach klinicznych

Rosnące zrozumienie roli mikrobiomu w immunoterapii sprawiło, że FMT stało się jednym z priorytetów badawczych współczesnej onkologii [6, 22]. Takie całościowe podejście do rekonstrukcji środowiska jelitowego jest warunkiem koniecznym dla przywrócenia sprawności osi mikrobiom-jelito-guz i umożliwienia dwukierunkowej komunikacji immunologicznej [9, 10].

Współczesne ramy regulacyjne, w tym wytyczne amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), klasyfikują FMT jako produkt biologiczny, co wymusza rygorystyczną standaryzację procesów przygotowania

materiału oraz precyzyjne monitorowanie bezpieczeństwa [10]. W onkologii klinicznej interwencja ta jest badana przede wszystkim jako metoda przełamywania dwóch kluczowych barier terapeutycznych: oporności pierwotnej oraz oporności wtórnej [3, 6].

W najnowszych badaniach klinicznych szczególny nacisk kładzie się na potencjał FMT do wywoływania głębokich, systemowych modyfikacji w sieci immunologicznej. Za skuteczność tego podejścia przemawiają najnowsze doniesienia kliniczne:

- Wieloośrodkowe badanie fazy I (MIMic) przeprowadzone przez zespół Routy'ego i Lenehana wskazało na skuteczność FMT od zdrowych dawców w skojarzeniu z terapią anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym czerniakiem. Zastosowanie tej kombinacji w pierwszej linii leczenia pozwoliło na uzyskanie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) na poziomie 65%, w tym 20% odpowiedzi całkowitych. Analiza profilu mikrobiologicznego wykazała, że u pacjentów reagujących na leczenie doszło do trwałego wszczepienia szczepów od dawcy, co skutkowało wzbogaceniem ekosystemu jelitowego o bakterie o wysokim potencjale immunogennym [23].
- Długoterminowe obserwacje tej samej kohorty chorych, opublikowane w 2025 roku przez Hadiego i wsp., potwierdziły, że transfer mikrobioty od zdrowych ochotników przekłada się na stabilne i wydłużone przeżycie pacjentów. Co równie istotne, wykazano brak występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopnia 3. lub wyższego) wynikających bezpośrednio z procedury FMT, co potwierdza jej wysoki profil bezpieczeństwa i zasadność stosowania we wczesnych etapach leczenia systemowego [24].

Poprzez wielokierunkowe przemodelowanie TME, zabieg ten znosi anergię limfocytów i uwrażliwia nowotwór na działanie ICI [6, 22]. Tego rodzaju interwencja wykracza poza punktowe uzupełnienie deficytów konkretnych taksonów bakteryjnych - jej nadrzędnym celem jest systemowe wsparcie organizmu w generowaniu skutecznej, efektorowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Otwiera to nowe perspektywy w spersonalizowanym leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka, niezależnie od tego, czy interwencja ma na celu przełamanie nabytej lekooporności, czy optymalizację leczenia pierwszego rzutu [5, 9]. Przejście od wstępnych testów do zaawansowanych badań klinicznych (fazy II i III) pokazuje dążenie do włączenia terapii mikrobiomowych do standardów leczenia onkologicznego [22].

4.1. Procedura FMT i dobór dawców

Aktualne badania onkologiczne w obszarze leczenia czerniaka wyróżniają dwie główne strategie doboru dawców mikrobioty. Pierwsza z nich bazuje na materiale pochodzącym od pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka, u których odnotowano pełną i długotrwałą odpowiedź kliniczną na leczenie anty-PD-1 (tzw. *responderów*) [6, 16]. Wykorzystanie ich ekosystemu jelitowego wynika z założenia, że wykazuje on potwierdzoną klinicznie zdolność do stymulacji układu immunologicznego i odblokowywania jego reaktywności [6, 25, 26]. Druga polega na pobieraniu materiału od starannie wyselekcjonowanych, zdrowych ochotników, charakteryzujących się wyjątkowo wysoką różnorodnością mikrobiologiczną (tzw. różnorodnością alfa), co sprzyja globalnej optymalizacji stanu zapalnego u biorcy [6, 9, 27]. Ponadto w środowisku naukowym toczy się ożywiona debata na temat wyłonienia „superdawców" - osób o specyficznym profilu mikrobiologicznym, który wyróżnia się szczególną skutecznością w wywoływaniu korzystnych modyfikacji w obrębie jelit biorcy [9, 28].

Bez względu na zastosowaną strategię doboru każdy kandydat na dawcę przechodzi rygorystyczne badania mikrobiologiczne i serologiczne [3, 22]. Te kompleksowe procedury diagnostyczne służą zminimalizowaniu ryzyka zakażenia biorcy patogenami oportunistycznymi, wirusami (w tym wirusem ludzkiego niedoboru odporności, ang. *human immunodeficiency virus*, HIV; wirusem zapalenia wątroby typu B, ang. *hepatitis B virus*, HBV; wirusem zapalenia wątroby typu C, ang. *hepatitis C virus*, HCV) oraz bakteriami wielolekoopornymi (ang. *multidrug-resistant organisms*, MDRO) [10, 22]. Jest to procedura o kluczowym znaczeniu, biorąc pod uwagę, że układ odpornościowy chorych onkologicznie jest często osłabiony, co istotnie podnosi ryzyko śmiertelnych powikłań infekcyjnych po transferze mikrobioty [3, 10].

Właściwy transfer mikrobioty zazwyczaj inicjuje się etapem kondycjonowania pacjenta, służącym eliminacji flory pierwotnej i ułatwieniu kolonizacji (ang. *engraftment*) przez drobnoustroje dawcy [9]. Procedura ta opiera się na krótkotrwałym podaniu celowanych antybiotyków o szerokim spektrum działania, co skutecznie niweluje środowisko dysbiotyczne i uwalnia nisze ekologiczne dla przeszczepianego mikrobiomu [6, 9]. Wprowadzenie zawiesiny bakteryjnej do organizmu pacjenta może odbywać się różnymi drogami - w tym poprzez kolonoskopię, gastroskopię lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy - co determinuje precyzyjne dostarczenie preparatu do miejsc docelowych [3, 29]. W trosce o komfort pacjenta i obniżenie inwazyjności procedury coraz większe znaczenie zyskują standaryzowane, doustne kapsułki zawierające liofilizowany koncentrat mikrobioty [30]. Kluczowym krokiem w rozwoju

tych technik są innowacyjne nanonośniki doustne (ang. *oral nano-delivery systems*), które dzięki inżynierii powierzchniowej gwarantują celowane wprowadzenie bakterii komensalnych prosto do mikrośrodowiska guza [5, 31]. Ta całkowicie nieinwazyjna technika stanowi obecnie alternatywę, pozwalającą na regularne stosowanie dawek przypominających bez naruszania dobrostanu chorego [3, 32].

Aktualne analizy kliniczne świadczą o tym, że o skuteczności procedury decyduje przede wszystkim trwałość przyjęcia się ekosystemu dawcy. Efektywność tego procesu jest bezpośrednio powiązana z indukcją odpowiedzi immunologicznej wymierzonej w nowotwór, zwiększonym naciekiem limfocytów CD8+ w obrębie guza, a w konsekwencji - z pomyślnym przełamaniem oporności na leczenie [21, 22, 25].

4.2. Skuteczność kliniczna w przełamywaniu oporności

Prospektywne badania z udziałem pacjentów uwierzytelniają rolę osi mikrobiota–jelito–nowotwór w modulacji układu odpornościowego, przekładając wcześniejsze założenia teoretyczne na płaszczyznę kliniczną [6, 9]. Wyniki uzyskane w modelach zwierzęcych (myszy typu *germ-free*) znalazły odzwierciedlenie w badaniach klinicznych, dokumentując, że oporność na immunoterapię nie jest cechą trwałą, a celowana modyfikacja mikrobioty jelitowej umożliwia ponowne „uwrażliwienie" nowotworu na działanie układu odpornościowego [22, 27].

Istotny wkład w zrozumienie mechanizmów odwracania oporności na immunoterapię przyniosły dwie publikacje z 2021 roku, oparte na wykorzystaniu materiału od pacjentów wykazujących trwałą odpowiedź kliniczną (ang. *responders*) [25, 33]. Zespół badawczy kierowany przez Barucha wykazał, że u pacjentów z czerniakiem opornym na anty-PD-1 zastosowanie FMT w połączeniu z ponownym wdrożeniem terapii pozwoliło uzyskać obiektywną odpowiedź u 30% chorych [33]. Co niezwykle istotne, wszystkie sukcesy terapeutyczne odnotowano po transferze materiału od jednego dawcy (tzw. dawca nr 1), co silnie wspiera koncepcję superdawców o unikalnym profilu immunostymulującym [28, 33]. Na poziomie molekularnym sukces ten wiązał się z nadekspresją genów odpowiedzialnych za prezentację antygenów w kompleksach głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*, MHC) klasy I oraz ukierunkowaniem odpowiedzi immunologicznej w stronę profilu limfocytów pomocniczych typu 1 (Th1) w mikrośrodowisku guza [5, 33].

Równolegle analizy zespołu Davara wykazały wymierne korzyści kliniczne u 40% pacjentów z czerniakiem rozsianym (20% obiektywnych odpowiedzi oraz 20% trwałych stabilizacji choroby), u których wcześniej nie odnotowano reakcji na standardowe ICI [25]. Dzięki zastosowaniu zaawansowanych analiz multiomicznych

wykazano, że u biorców odpowiadających na zabieg dochodzi do systemowego obniżenia stężeń cytokin związanych z immunosupresją i progresją nowotworu, takich jak IL-8, CCL2 oraz CXCL8 [25]. Zmiany te korelowały ze wzmożoną aktywacją limfocytów CD8+ przy jednoczesnym, znaczącym spadku odsetka supresyjnych komórek Treg oraz mieloidalnych komórek supresorowych (ang. *myeloid-derived suppressor cells,* MDSC) w łożysku naczyniowym i tkance nowotworowej [25, 27].

Efektywność procedury FMT udokumentowano również jako terapię wzmacniającą w pierwszej linii leczenia [22, 23]. W wieloośrodkowym badaniu MIMic wykazano, że połączenie przeszczepu mikrobioty od zdrowych dawców z inhibitorami anty-PD-1 u pacjentów wcześniej nieleczonych pozwala osiągnąć odsetek ORR na poziomie aż 65%, w tym 20% całkowitych remisji [23, 24]. Odnotowano przy tym korzystne parametry rokownicze – mediana czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i OS wyniosły odpowiednio 29,6 oraz 52,8 miesiąca [24].

Analizy mechanistyczne przeprowadzone w ramach tych badań rzuciły nowe światło na dynamikę zjawiska zagnieżdżania się drobnoustrojów. U pacjentów z pozytywną odpowiedzią kliniczną obserwowano trwałe i sukcesywne wzbogacenie mikrobiomu o kluczowe, korzystne rodzaje bakterii, takie jak *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* i *Eubacterium* [21, 27]. Gatunki te, poprzez produkcję metabolitów (m.in. SCFA), bezpośrednio indukują aktywność komórek dendrytycznych i wzmacniają cytotoksyczność limfocytów CD8+ [5, 18]. Z kolei u pacjentów nieodpowiadających na leczenie zjawisko kolonizacji było jedynie przejściowe, a ekosystem jelitowy szybko powracał do stanu patologicznej dysbiozy, co uniemożliwiało wygenerowanie trwałego sygnału immunostymulującego [10].

Powyższe dane kliniczne, pochodzące z wielu niezależnych ośrodków, stanowią fundament pod nową erę spersonalizowanej immunoonkologii, w której manipulacja mikrobiomem staje się kluczem do przełamywania barier biologicznej oporności czerniaka [6, 9, 22].

4.3. Profil bezpieczeństwa i zdarzenia niepożądane

Mimo że procedura FMT wiąże się z wprowadzeniem obcego ekosystemu mikrobiologicznego do organizmu pacjenta onkologicznego, wstępne wyniki przeprowadzonych dotąd badań klinicznych wskazują na jej dobrą tolerancję i obiecujący profil bezpieczeństwa [6]. Niemniej jednak pełna walidacja bezpieczeństwa oraz ocena skalowalności tej metody wymagają potwierdzenia w szeroko zakrojonych, randomizowanych badaniach klinicznych [22]. Dzięki rygorystycznym kryteriom selekcji

dawców (szczegółowo opisanym w rozdziale 4.1) oraz wielokierunkowym testom mikrobiologicznym ryzyko transmisji czynników zakaźnych, w tym MDRO, jest w dotychczasowych próbach klinicznych ściśle kontrolowane i znacząco zminimalizowane [10, 22]. Analiza rezultatów badania MIMic dokumentuje, że skojarzenie FMT z ICI charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wysoką wykonalnością kliniczną. W toku obserwacji nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego, wykazujących bezpośredni związek przyczynowy z procedurą transferu mikrobioty [23].

Większość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych związanych z samą procedurą (ang. *adverse events*, AE) ma charakter łagodny (stopień 1. lub 2. według klasyfikacji CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i jest ściśle ograniczona do układu pokarmowego [23, 24]. Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą przejściowe objawy żołądkowo-jelitowe, które zazwyczaj ustępują samoistnie [4, 10]. Badania oparte na profilowaniu funkcjonalnym mikrobiomu sugerują, iż łagodna toksyczność po zabiegu nie powinna być interpretowana jako powikłanie, lecz jako wykładnik skutecznej kolonizacji jelita [24]. Analizy wykazały, że u pacjentów doświadczających tych objawów dochodzi do skutecznego zagnieżdżenia się korzystnej flory dawcy i wczesnego pobudzenia immunologicznego błony śluzowej, co w dalszej perspektywie skutkuje dłuższą odpowiedzią na immunoterapię i znacząco lepszymi rokowaniami [6, 24].

Krytycznym elementem oceny bezpieczeństwa w immunoonkologii pozostaje ryzyko indukcji toksyczności o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAEs) [9]. Wyniki badań opublikowanych przez grupy Barucha i Davara oraz konsorcjum MIMic sugerują, że połączenie terapii anty-PD-1 z FMT nie zwiększa częstości występowania ciężkich powikłań autoimmunizacyjnych względem monoterapii [23, 25, 33]. W badaniu MIMic odnotowano jedynie incydentalne zdarzenia stopnia 3. (w tym dwa przypadki zapalenia mięśnia sercowego), co pozostaje w zgodzie z profilem bezpieczeństwa samych ICI [23, 24].

Najnowsze dane sugerują, że odpowiedni profil mikrobiologiczny może stabilizować profil bezpieczeństwa immunoterapii poprzez minimalizowanie ryzyka wystąpienia irAEs [9, 22]. Mechanizm ten opiera się na zdolności bakterii komensalnych (m.in. z rodzajów *Bacteroides* oraz *Faecalibacterium*) do produkcji SCFA, które promują różnicowanie limfocytów Treg w błonie śluzowej jelita [5, 17]. Pozwala to na wybiórcze wygaszanie lokalnego odczynu zapalnego w przewodzie pokarmowym bez upośledzenia systemowej odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów CD8+ skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [9, 18]. W świetle tych właściwości FMT zyskuje zatem status innowacyjnej metody stosowanej jako adiuwant immunoterapii

[23, 33], ale również jako metoda leczenia powikłań gastroenterologicznych wywołanych przez ICI, w tym postaci opornych na glikokortykosteroidy [6, 34].

5. Podsumowanie i wnioski

Przedstawiona analiza sugeruje, że efektywne strategie terapeutyczne w czerniaku mogą wymagać wyjścia poza model skoncentrowany wyłącznie na biologii komórek nowotworowych. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych może być ściśle determinowana przez stan mikrobioty jelitowej pacjenta [6, 27]. Oporność na leczenie, postrzegana dotychczas jako trwała bariera terapeutyczna, okazuje się zjawiskiem podlegającym modulacji pod warunkiem uwzględnienia systemowych interakcji w obrębie osi mikrobiom–jelito–guz [5, 22].

Obecnie FMT wykracza poza ramy laboratorium, stając się obiecującą metodą wspierającą leczenie chorych na czerniaka. Na szczególną uwagę zasługują doniesienia sugerujące, że interwencja ta nie tylko może ułatwiać przywracanie odpowiedzi immunologicznej u pacjentów opornych, ale w dotychczasowych badaniach wskazuje również na potencjalną skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w terapii pierwszego rzutu [23, 33]. W onkologii rzadko spotyka się metody, które jednocześnie nasilają przeciwnowotworową odpowiedź efektorową i potencjalnie chronią organizm przed toksycznością immunoterapii. Przywrócenie eubiozy jelitowej może stanowić istotny czynnik ograniczający ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zapalnych, co znacząco poprawia jakość życia chorych w trakcie agresywnego leczenia przeciwnowotworowego [9].

Wdrożenie FMT do rutynowej praktyki onkologicznej wymaga jednak standaryzacji procesów logistycznych i technicznych [29]. Kluczowym wyzwaniem pozostaje zastąpienie metod inwazyjnych nowoczesnymi, doustnymi preparatami w formie kapsułek [30, 32] oraz precyzyjna identyfikacja cech tzw. „superdawcy" [28]. Jeśli wyniki trwających badań klinicznych II i III fazy potwierdzą dotychczasowe obserwacje, profilowanie i modyfikacja mikrobiomu mogą w przyszłości zyskać status integralnego elementu nowoczesnych standardów terapeutycznych [22]. Może to być przełom dla pacjentów z zaawansowanym nowotworem, którzy dotychczas nie reagowali na żadne dostępne formy leczenia czerniaka.

Referencje

[1] Mozga K, Synowiecka O, Rydzyk I, et al. The Frontier of Melanoma Treatment: Defeating Immunotherapy Resistance—A Systematic Review. Oncol Res. 2026;34(2):4. doi:10.32604/or.2025.070505.

[2] Meng Y, Sun J, Zhang G. A viable remedy for overcoming resistance to anti-PD-1 immunotherapy: Fecal microbiota transplantation. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2024;200:104403. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104403.

[3] Barbosa EC, Bucar EEC, Jubé GR, et al. Fecal microbiota transplantation and its repercussions in patients with melanoma refractory to anti-PD-1 therapy: scope review. Rev Col Bras Cir. 2023;50:e20233490. doi:10.1590/0100-6991e-20233490-en.

[4] Liang Y, Zheng Y, Zeng Y, et al. Immune checkpoint inhibitors in melanoma: mechanisms, immune cell interactions, and the tumour microenvironment. Front Immunol. 2025;16:1691608. doi:10.3389/fimmu.2025.1691608.

[5] Li S, Che C, Zhou Y, et al. Gut microecology empowers cancer immunotherapy: commensal microbiota-mediated mechanisms and translational prospects of PD-1/PD-L1 therapy. CancerBiol Med. 2026;23(1):60-77. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0347.

[6] Fortman DD, Hurd D, Davar D. The Microbiome in Advanced Melanoma: Where Are We Now?. CurrOncol Rep. 2023;25(9):997-1016. doi:10.1007/s11912-023-01431-3.

[7] Gazzaniga FS, Kasper DL. The gut microbiome and cancer response to immune checkpoint inhibitors. J Clin Invest. 2025;135(3):e184321. doi:10.1172/JCI184321.

[8] Park JS, Gazzaniga FS, Wu M, et al. Targeting PD-L2/RGMb overcomes microbiome-related immunotherapy resistance. Nature. 2023;617(7960):377-385. doi:10.1038/s41586-023-06026-3.

[9] Ziogas DC, Theocharopoulos C, Martinos A, et al. Toward Microbiome-Informed Melanoma Care: The Gut Microbiota in Melanoma Evolution, Immunotherapy Response and Immune-Related Toxicity. CurrOncol Rep. 2026;28:10. doi:10.1007/s11912-026-01744-z.

[10] Liu W, Yang X, Zhou Y, Huang Z, Huang J. Gut microbiota in melanoma: Effects and pathogeneses. Microbiol Res. 2025;296:128144. doi:10.1016/j.micres.2025.128144.

[11] Coschi CH, Juergens RA. Overcoming Resistance Mechanisms to Immune Checkpoint Inhibitors: Leveraging the Anti-Tumor Immune Response. CurrOncol. 2024;31(1):1-23. doi:10.3390/curroncol31010001.

[12] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239.

[13] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015;15(8):486-499. doi:10.1038/nri3862.

[14] Zhou J, Zeng X, Sun J, et al. Gut microbiota-derived indole-3-lactic acid suppresses anti-PD-1 efficacy in esophageal squamous cell carcinoma. Cell Host Microbe. 2026;34:1-18. doi:10.1016/j.chom.2026.02.019.

[15] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490.

[16] El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. EnvironSciPollut Res. 2021;28:36967-36983. doi:10.1007/s11356-021-14593-z.

[17] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.

[18] Bachem A, Makhlouf C, Binger KJ, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8+ T cells. Immunity. 2019;51(2):285-297.e5. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.002.

[19] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. Nat Commun. 2018;9(1):3294. doi:10.1038/s41467-018-05470-4.

[20] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science. 2015;350(6264):1084-1089. doi:10.1126/science.aac4255.

[21] Lin Y, Xie M, Lau HCH, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response. Med. 2025;6:100530. doi:10.1016/j.medj.2024.10.007.

[22] Routy B, Jackson T, Mählmann L, et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. Cancer Cell. 2024;42(1):16-34. doi:10.1016/j.ccell.2023.12.003.

[23] Routy B, Lenehan JG, Miller WH Jr, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. Nat Med. 2023;29(8):2121-2132. doi:10.1038/s41591-023-02453-x.

[24] Hadi DK, Baines KJ, Jabbarizadeh B, et al. Improved survival in advanced melanoma patients treated with fecal microbiota transplantation using healthy donor stool in combination with anti-PD1: final results of the MIMic phase 1 trial. J ImmunotherCancer. 2025;13:e012659. doi:10.1136/jitc-2025-012659.

[25] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science. 2021;371(6529):595-602. doi:10.1126/science.abf3363.

[26] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018;359(6371):104-108. doi:10.1126/science.aao3290.

[27] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236.

[28] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:2. doi:10.3389/fcimb.2019.00002.

[29] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017;66(4):569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017.

[30] Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(20):1985-1993. doi:10.1001/jama.2017.17077.

[31] Anselmo AC, Mitragotri S. Delivering the microbiome: new approaches to an old therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2016;105(Pt A):11-23. doi:10.1016/j.addr.2016.06.012.

[32] Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA. 2014;312(17):1772-1778. doi:10.1001/jama.2014.13875.

[33] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021;371(6529):602-609. doi:10.1126/science.abb5920.

[34] Wang Y, Wiesnoski DH, BA Helmink, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune-checkpoint-inhibitor-associated colitis. Nat Med. 2018;24(12):1804–1808. doi:10.1038/s41591-018-0238-9.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PREWENCJI NAWROTÓW ORAZ LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO

Marta Młynek[1], Wiktoria Nowojewska[1], Zofia Pankowska[1], Katarzyna Ochman[1], Anna Kożuch[1], Kamil Szemik[1], Alicja Pluta[2]

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

2. Collegium Medicum im. dr. Władysława Biegańskiego Uniwersytetu Jana Długosza w Częstochowie

Abstrakt: Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer,* CRC) stanowi istotny problem zdrowotny na świecie. Charakteryzuje się wysoką zapadalnością oraz znacznym ryzykiem nawrotów choroby pomimo zastosowania leczenia radykalnego. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie skutecznych metod profilaktyki oraz terapii wspomagających. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie roli kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid,* ASA) w prewencji oraz leczeniu CRC, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów jego działania, wyników badań klinicznych, ograniczeń stosowania oraz perspektyw dalszych prac eksperymentalnych. Opracowanie ma charakter przeglądowy i opiera się na analizie dostępnej literatury naukowej, obejmującej badania obserwacyjne, randomizowane oraz metaanalizy. Omówiono systemy działania ASA, zawierające zarówno szlaki zależne od cyklooksygenazy (ang. *cyclooxygenase,* COX), jak i niezależne od COX, a także jego wpływ na mikrośrodowisko guza oraz funkcję płytek krwi. Przedstawiono dane wskazujące, że ASA może ograniczać ryzyko rozwoju CRC oraz powstawania gruczolaków, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Może on również oddziaływać na przeżycie pacjentów, choć obserwacje te potrzebują potwierdzenia w analizach randomizowanych. Jednocześnie wykorzystywanie ASA wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, głównie krwawień z przewodu pokarmowego. Wymaga to indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Wskazano również na potrzebę dalszych badań, w tym analiz uwzględniających czynniki molekularne, takie jak mutacja genu PIK3CA, które mogą umożliwić personalizację terapii.

Słowa kluczowe: chemoprewencja, cyklooksygenaza, gruczolaki, kwas acetylosalicylowy, rak jelita grubego

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a significant global health problem. It is characterized by high incidence and a substantial risk of disease recurrence despite radical treatment. Therefore, there is a need to identify effective methods of prevention and adjuvant therapies. The aim of this study is to present the role of acetylsalicylic acid (ASA) in the prevention and treatment of CRC, with particular emphasis on mechanisms of action, clinical study results, limitations of its use, and future experimental work perspectives. This development is a review article and is based on the analysis of available scientific literature, including observational studies, randomized studies, and meta-analyses. The systems of action of ASA were discussed, containing both cyclooxygenase-dependent (COX) pathways and COX-independent mechanisms, as well as its impact on the tumor microenvironment and platelet function. Data indicate that ASA may reduce the risk of CRC development and adenoma formation, particularly with long-term use, and may also influence patient survival; however, these findings need confirmation in randomized analyses. At the same time, ASA use is associated with adverse effects, mainly gastrointestinal bleeding. It requires an individual assessment of the benefit-risk ratio. Further research is needed, particularly analyses taking into account molecular factors such as PIK3CA mutation, which may enable the personalization of therapy.

Keywords: acetylsalicylic acid, adenomas, chemoprevention, colorectal cancer, cyclooxygenase

1. Wstęp

Rak jelita grubego (CRC) stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów onkologicznych na świecie - rocznie odpowiada za ponad 600 000 z nich, pomimo wdrażania w wielu krajach programów badań przesiewowych ukierunkowanych na jego wczesne wykrycie. Należy on do najczęściej występujących nowotworów złośliwych i pozostaje poważnym problemem klinicznym ze względu na wysokie ryzyko nawrotów oraz ograniczoną skuteczność terapii w stadiach zaawansowanych [1].

Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu, znaczny odsetek pacjentów doświadcza wznowy choroby mimo zastosowania postępowania radykalnego, co uzasadnia konieczność poszukiwania skutecznych metod prewencji wtórnej oraz strategii wspomagających. Szacuje się, że do 2030 roku globalne obciążenie CRC wzrośnie o około 60%, co dodatkowo podkreśla potrzebę doskonalenia metod terapeutycznych, w tym leczenia adiuwantowego, w celu poprawy przeżycia chorych [2].

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie możliwością wykorzystania leków powszechnie stosowanych, o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa, w nowych wskazaniach, w tym w onkologii. Jednym z takich terapeutyków jest kwas acetylosalicylowy (ASA), szeroko stosowany ze względu na swoje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Wyniki licznych badań sugerują,

że ASA może wykazywać działanie chemoprewencyjne oraz potencjalnie korzystnie oddziaływać na profilaktykę i przebieg CRC [3, 4].

Dokładny mechanizm jego działania w kontekście raka jelita grubego nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Za kluczowe uznaje się hamowanie aktywności cyklooksygenaz COX-1 i COX-2, jak również mechanizmy od nich niezależne, obejmujące między innymi modulację odpowiedzi zapalnej.

Dostępne dane wskazują, że stosowanie ASA może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych, takich jak gruczolaki, oraz z obniżeniem zapadalności na CRC. Należy jednak podkreślić, że wyniki analiz w tym zakresie pozostają niejednoznaczne i wymagają dalszej weryfikacji w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie roli ASA w prewencji nawrotów choroby oraz ukazanie go jako elementu terapii wspomagającej w CRC, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów działania, wyników badań klinicznych, a także ograniczeń i perspektyw dalszych prac badawczych [5, 6].

2. Patogeneza raka jelita grubego oraz czynniki wpływające na ryzyko nawrotu

CRC jest nowotworem złośliwym rozwijającym się w wyniku transformacji komórek nabłonkowych jelita grubego oraz odbytnicy. Najczęściej progresja tej zmiany poprzedzona jest powstawaniem modyfikacji przednowotworowych, takich jak gruczolaki, które należą do polipów jelita grubego i wykazują potencjał przekształcenia nowotworowego. Powstają one w wyniku akumulacji mutacji genetycznych obejmujących onkogeny, geny supresorowe oraz te związane z procesami naprawy DNA. Mechanizm ten zachodzi zgodnie z tzw. sekwencją gruczolak-rak (*adenoma-carcinoma sequence*). Nagromadzenie tych zmian prowadzi do zaburzenia kontroli proliferacji i różnicowania komórek nabłonka jelitowego, co w konsekwencji skutkuje ich niekontrolowanym wzrostem [7].

Pomimo dostępności skutecznych metod leczenia, takich jak chemioterapia, radioterapia, immunoterapia czy leczenie chirurgiczne, u około 20% pacjentów z nieprzerzutową postacią choroby poddawanych leczeniu radykalnemu dochodzi do jej wznowy. Wprowadzenie badań przesiewowych oraz większy nacisk na profilaktykę przyczyniają się do wcześniejszego wykrywania opisywanej jednostki, jednak czynniki te nie eliminują ryzyka jej ponownego wystąpienia.

Nawroty CRC mogą wynikać z obecności mikroprzerzutów niewykrywalnych w trakcie leczenia pierwotnego, a także z właściwości biologicznych komórek nowotworowych oraz mikrośrodowiska guza, które sprzyja ich dalszemu wzrostowi.

Zrozumienie mechanizmów powstawania tego zaburzenia oraz składników wpływających na ryzyko nawrotu ma kluczowe znaczenie dla doboru odpowiednich strategii terapeutycznych i prewencyjnych [8, 9].

3. Mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w raku jelita grubego

ASA należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i wykazuje działanie antyinflamacyjne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Terapeutyk ten może być stosowany w prewencji zakrzepowych chorób sercowo-naczyniowych [10]. Jego właściwości biologiczne mogą odgrywać istotną rolę w prewencji oraz leczeniu raka jelita grubego. Główny mechanizm działania przeciwnowotworowego ASA nie jest jeszcze do końca poznany, jednak uważa się, że obejmuje on zarówno mechanizmy zależne, jak i niezależne od cyklooksygenaz (COX) [5, 11].

3.1. Hamowanie cyklooksygenaz

Enzymy COX stanowią istotne regulatory procesów zapalnych, angiogenezy oraz kancerogenezy. Wyróżnia się ich trzy izoformy: COX-1, COX-2 oraz COX-3. Pierwsza z nich jest wariantem stale obecnym w organizmie, w tym w płytkach krwi, gdzie odpowiada za ich agregację. Natomiast ekspresja COX-2 wzrasta w stanach patologicznych, takich jak stan zapalny, nowotworowy czy gojenie się ran [11, 12].

Mechanizm działania ASA polega na nieodwracalnym hamowaniu aktywności COX-1 i COX-2 poprzez ich acetylację. Enzymy te odgrywają kluczową rolę w biochemicznym szlaku przemiany kwasu arachidonowego do prostaglandyn, które uczestniczą natomiast w regulacji inflamacji, waskularyzacji oraz proliferacji komórkowej. Związki te, poprzez aktywację licznych szlaków sygnałowych, uczestniczą w patogenezie wielu chorób, zwłaszcza przewlekłych, takich jak nowotwory, co podkreśla ich istotną rolę w kontroli stanów zapalnych o różnym czasie trwania [5].

Szczególne znaczenie w rozwoju CRC ma nadekspresja COX-2, obserwowana w około 50% gruczolaków oraz w 80-90% przypadków raka jelita grubego. Prowadzi ona do zwiększonej syntezy prostaglandyn, zwłaszcza prostaglandyny E2 (PGE2), która stymuluje rozrost komórek nowotworowych, hamuje apoptozę oraz zwiększa ich zdolność do migracji.

ASA, poprzez inhibicję tych izoform enzymu, prowadzi do zmniejszenia syntezy mediatorów stanu zapalnego, co przyczynia się do osłabienia sygnałów sprzyjających wzrostowi i przeżyciu komórek nowotworowych. W konsekwencji ASA może doprowadzić do zahamowania rozwoju zmian prekursorowych neoplazji [10].

Ponadto hamowanie COX-1 w płytkach krwi prowadzi do zmniejszenia ich aktywności, co może ograniczać ich udział w procesach wspierających proliferację oraz rozsiew patologicznych komórek [13, 14].

3.2. Rola płytek krwi i mikrośrodowiska guza

Płytki krwi, oprócz swojej najbardziej znanej funkcji w hemostazie, odgrywają także istotną rolę w progresji nowotworów, w tym w CRC. Coraz więcej badań wskazuje, że te elementy morfotyczne krwi mogą powodować istotne zmiany w tkankach docelowych poprzez promowanie przerzutów neoplastycznych, modulację mikrośrodowiska guza oraz wspieranie zmian prokarcynogennych.

Istotnym elementem rozwoju raka jest dwukierunkowa komunikacja komórkowa między trombocytami a strukturami guza, zachodząca zarówno w jego otoczeniu lokalnym, jak i krążeniu obwodowym. Komórki nowotworowe stymulują agregację płytek krwi m.in. poprzez uwalnianie interleukiny 6 (IL-6), pochodzącej ze zmiany, co sprzyja rozwojowi trombocytozy. Ponadto uwalniają one czynniki proangiogenne, takie jak stymulator wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), który dodatkowo rekrutuje do mikrośrodowiska masy komórki o działaniu immunosupresyjnym, co przyczynia się do osłabienia odpowiedzi immunologicznej organizmu przeciwko komórkom neoplastycznym.

Receptory tych jednostek ułatwiają adhezję komórek o charakterze nowotworowym do śródbłonka naczyń, co skutkuje ich zatrzymaniem w łożysku i sprzyja powstawaniu przerzutów. Dodatkowo dochodzi do aktywacji przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (ang. *epithelial-mesenchymal transition*, EMT) co zwiększa dodatkowo zdolność do tworzenia ognisk wtórnych.

Jednym z kluczowych mediatorów funkcji płytek jest tromboksan A2 (TXA2), powstający w wyniku przemian kwasu arachidonowego z udziałem COX-1. Pełni on istotną funkcję, sprzyjając procesom agregacji oraz skurczowi naczyń krwionośnych. Jego nadmierna produkcja może wspierać rozwój nowotworów [15].

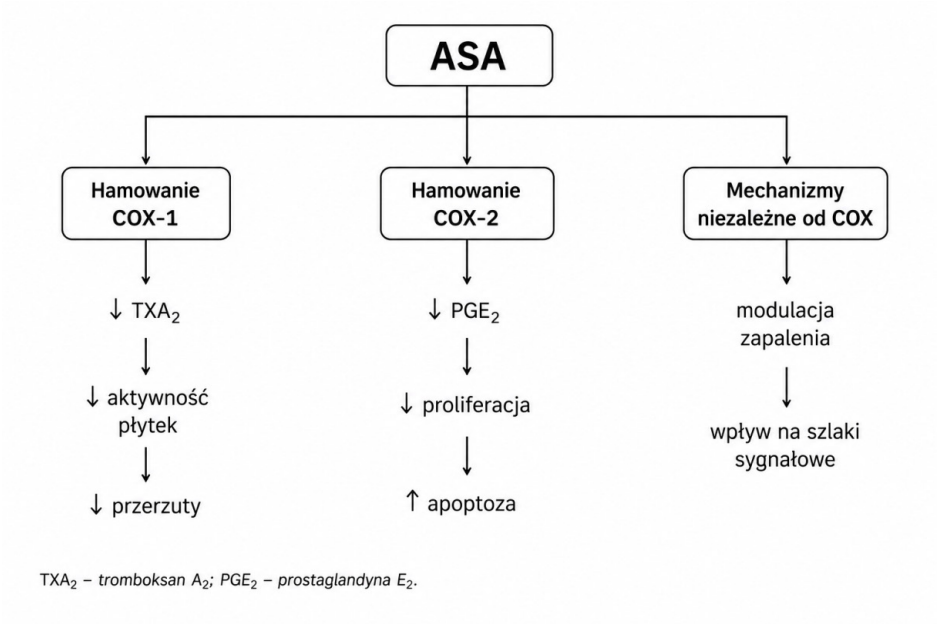
Kwas acetylosalicylowy, poprzez nieodwracalne hamowanie COX-1 w tych komórkach, prowadzi do zmniejszenia syntezy TXA2 oraz ograniczenia ich aktywności. W konsekwencji wykazano, że stosowanie ASA osłabia proliferację komórek nowotworowych zależną od płytek, zaburza kolonizację przerzutową oraz hamuje

angiogenezę, która sprzyja progresji neoplazji i tworzeniu przerzutów. U pacjentów z CRC wykazano, że małe dawki ASA skutecznie obniżają poziom metabolitów tromboksanu, co odzwierciedla hamowanie aktywności trombocytów [13, 14].

3.3. Mechanizmy niezależne od COX

Oprócz mechanizmów zależnych od cyklooksygenaz ASA wykazuje również działanie przeciwnowotworowe poprzez mechanizmy niezależne od tych enzymów. Zgodnie z aktualnymi hipotezami metabolity ASA stanowią istotny element odpowiedzialny za jego antyneoplastyczne działanie w CRC.

Ponadto sugeruje się, że ASA może oddziaływać na czynniki transkrypcyjne zaangażowane w regulację procesów zapalnych. Należy jednak podkreślić, że większość tych mechanizmów została opisana na podstawie badań in vitro, dlatego ich znaczenie kliniczne w prewencji i leczeniu CRC wymaga potwierdzenia w kolejnym szczeblu badań in vivo [5].



Rycina 1. Mechanizmy przeciwnowotworowego działania kwasu acetylosalicylowego (ASA) w raku jelita grubego. Opracowanie własne na podstawie - [5, 10]

4. Znaczenie ASA w CRC

4.1. Prewencja pierwotna – przyjmowanie ASA, a ryzyko zachorowania na CRC

Wśród proponowanych metod chemoprewencyjnych ASA należy do najlepiej przebadanych leków, dla których istnieją silne dowody potwierdzające jego potencjalnie szerokie zastosowanie w ograniczaniu częstości występowania CRC w populacji. W licznych metaanalizach potwierdzono te założenia. Oszacowano, że regularne stosowanie tego leku prowadzi do około 15% redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia choroby, a istotne zależności obserwowano również w przypadku przyjmowania codziennego lub długoterminowego [3, 11].

Wykazano również, że przewlekłe stosowanie ASA jest konieczne do osiągnięcia efektu ochronnego, a im dłuższy czas terapii, tym silniejsze działanie w zakresie zapadalności na CRC. Co istotne, efekt ten nie ogranicza się tylko do tego nowotworu. W analizach obejmujących sześć badań dotyczących codziennego użytkowania niskich dawek ASA w prewencji pierwotnej odnotowano około 20% spadek ogólnej zapadalności na patologie o podłożu onkologicznym w ciągu 3-5 lat od rozpoczęcia leczenia oraz około 30% redukcję przy czasie obserwacji przekraczającym ten okres [16]. W analizach dotyczących prewencji CRC zaobserwowano, że skuteczność ASA może zależeć od dawki, jednak wyniki te pozostają niejednoznaczne. Część badań sugeruje, że zarówno małe, jak i duże ilości terapeutyku wykazują porównywalną skuteczność, inne natomiast sugerują większe obniżenie ryzyka CRC przy stosowaniu wyższych stężeń [5, 6].

4.2. Rola ASA w zapobieganiu progresji zmian nowotworowych jelita grubego

4.2.1. Wpływ ASA na przeżycie pacjentów z CRC

ASA może odgrywać istotną rolę również po rozpoznaniu CRC. W jednym z prospektywnych badań kohortowych wykazano, że regularne stosowanie tego leku po diagnozie wiązało się z obniżeniem ryzyka zarówno śmiertelności swoistej, jak i całkowitej dla tego nowotworu [17]. Wyniki te znajdują potwierdzenie w licznych metaanalizach, w których również odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu CRC [18].

Należy jednak zaznaczyć, że dla pełnej oceny znaczenia klinicznego tych obserwacji oraz wyjaśnienia mechanizmów leżących u podstaw tej zależności konieczne

jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych oraz analiz mechanistycznych [19].

4.2.2. ASA, a gruczolaki jelita grubego

W większości przypadków CRC rozwija się w następstwie zmian przednowotworowych, przede wszystkim gruczolaków, dlatego ich wczesne wykrycie oraz zapobieganie wznowom tych patologii mają kluczowe znaczenie dla ograniczenia ryzyka zachorowania [7]. W przeciwieństwie do danych dotyczących wpływu ASA na przeżywalność pacjentów, w zakresie występowania polipów dostępne są badania randomizowane, co dostarcza silniejszych dowodów naukowych.

Opracowania te wykazały, że codzienne stosowanie leku wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania gruczolaków u chorych z przebytym CRC [20]. Z kolei inne analizy wskazują, że ASA wywiera umiarkowane działanie chemoprewencyjne, prowadząc do około 19% względnej redukcji ryzyka wystąpienia jednego lub większej liczby polipów. Efekt ten obserwowano głównie w przypadku stosowania niskich dawek terapeutyku, takich jak 81 mg/dobę [17, 21].

Metaanalizy potwierdzają te obserwacje. Sugerują one jednak, że mniejsze ilości leku mogą być szczególnie skuteczne w spadku częstości zmian, przy jednoczesnym ograniczonym wpływie na patologie mniej zaawansowane. Co interesujące, chociaż analizy względem placebo wskazują na większą efektywność wyższych poziomów terapeutycznych, bezpośrednie porównania sugerują zbliżoną, a niekiedy nawet większą rezultatywność niższych dawek w ograniczaniu częstości pojawiania się wszystkich gruczolaków. Wyniki te podkreślają istotną rolę ASA w zapobieganiu powstawaniu zmian przednowotworowych, które stanowią bezpośredni etap rozwoju CRC. Należy jednak podkreślić, że zależność dawka-efekt nie jest jednoznaczna i częściowo różni się między badaniami randomizowanymi a metaanalizami [22].

5. Działania niepożądane ASA

ASA, pomimo szerokiego zastosowania w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych oraz potencjalnych korzyści w prewencji i leczeniu nowotworów, wiąże się również z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczą one głównie przewodu pokarmowego i obejmują krwawienia, uszkodzenie błony śluzowej oraz chorobę wrzodową. Możliwość ta jest szczególnie wysoka u osób ze schorzeniami układu pokarmowego w wywiadzie [10].

Wykazano, że jego regularne stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów krwotocznych z przewodu pokarmowego, a może być ono nawet dwukrotnie wyższe w porównaniu z osobami niestosującymi tego leku. Mechanizm tych powikłań wynika z hamowania aktywności COX-1. Prowadzi to do zmniejszenia syntezy prostaglandyn pełniących funkcję ochronną w obrębie błony śluzowej układu [23, 24].

W kontekście stosowania ASA w CRC szczególnie istotne jest uwzględnienie indywidualnego bilansu korzyści i ryzyka. Z jednej strony ten lek wykazuje działanie chemoprewencyjne, zmniejszając zagrożenie rozwoju zmian przednowotworowych, potencjalnie wpływając na przeżycie pacjentów. Z drugiej strony jego przewlekłe stosowanie zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie u chorych wymagających długotrwałej terapii. Z tego względu postanowienie o włączeniu ASA powinno opierać się na wspólnej decyzji podjętej przez lekarza i pacjenta. Należy podkreślić, że preparat ten nie powinien być traktowany jako substytut standardowych metod leczenia. Jednak w krajach o ograniczonych zasobach finansowych oraz utrudnionym dostępie do nowoczesnych terapii może stanowić jedną z nielicznych, a niekiedy jedyną możliwą opcję terapeutyczną [25].

6. ASA w leczeniu CRC

6.1. Czy ASA może być stosowany jako terapia wspomagająca w leczeniu CRC?

Niezależnie od dowodów wskazujących na to, że ASA może chronić przed nawrotem gruczolaków i CRC, jego rola jako leku stosowanego w terapii wspomagającej pozostaje niejednoznaczna. Obecnie nie stanowi on standardu leczenia onkologicznego w raku jelita grubego, a dostępne dane nie pozwalają na wyraźne rekomendowanie jego rutynowego użytkowania w tym wskazaniu. Jednak ze względu na liczne wyniki analiz sugerujące jego potencjalną skuteczność jako terapeutyka adiuwantowego, prowadzone są dalsze badania w tym zakresie [26, 27].

Ponadto, mimo że niektórzy klinicyści rozważają regularne podawanie ASA na podstawie aktualnych wyników obserwacji, należy podkreślić, że w świetle istniejących wątpliwości takie podejście może być uznane za przedwczesne [28, 29].

6.2. Ograniczenia w stosowaniu ASA

Pomimo obiecujących wyników badań istnieją istotne ograniczenia utrudniające jednoznaczną ocenę skuteczności ASA w leczeniu CRC. Większość dostępnych dowodów opiera się na analizach obserwacyjnych, a niedobór opracowań randomizowanych utrudnia ustalenie jednoznacznego związku przyczynowo-skutkowego [18, 27, 29]. Dodatkowo brak spójnych danych dotyczących wpływu poszczególnych dawek ASA ogranicza możliwość uogólnienia wyników [6]. Istotnym czynnikiem pozostaje również ryzyko działań niepożądanych, które może ograniczać stosowanie ASA w praktyce klinicznej. Powyższe bariery znajdują odzwierciedlenie w dostępnej literaturze [10, 24, 26].

6.3. Perspektywy i kierunki dalszych badań

ASA pozostaje obiecującym kandydatem do zastosowania w prewencji, jak i leczeniu CRC, jednak jego rola kliniczna wymaga dalszego doprecyzowania. Coraz więcej badań wskazuje na możliwość personalizacji terapii z wykorzystaniem tego leku oraz biomarkerów molekularnych. Szczególną uwagę zwraca się na mutację genu PIK3CA, a także hipotezę, że stosowanie ASA po rozpoznaniu CRC może wywierać zróżnicowany wpływ na przeżycie pacjentów w zależności od obecności

Tabela 1. Korzyści i ograniczenia stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji i leczeniu raka jelita grubego. Opracowanie własne na podstawie - [5, 18, 29]

Korzyści	**Ograniczenia**
Zmniejszenie ryzyka zachorowania na CRC przy długotrwałym stosowaniu	Zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego
Redukcja nawrotów gruczolaków jelita grubego	Brak jednoznacznych dowodów dotyczących terapii adiuwantowej
Możliwa poprawa przeżycia chorych	Nieustalona optymalna dawka i czas stosowania
Niski koszt, dobra dostępność i dobrze poznany profil bezpieczeństwa	Konieczność indywidualnej oceny korzyści i ryzyka
Potencjał personalizacji terapii z wykorzystaniem biomarkerów (np. PIK3CA)	Brak rekomendacji do rutynowego stosowania ASA

tej modyfikacji. Element ten koduje katalityczną podjednostkę (p110α) enzymu fosfatydyloinozytolo-3-kinazy klasy I (PI3K). Jest to kluczowy komponent szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR, który reguluje takie procesy komórkowe jak wzrost, proliferacja i przeżywalność. Wyniki badań z zakresu epidemiologii sugerują, że mutacja ta może pełnić rolę predykcyjnego biomarkera molekularnego dla adiuwantowej terapii ASA. Należy jednak podkreślić, że wnioski te mają również pewne ograniczenia i wymagają dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych [27, 30, 31].

7. Wnioski

ASA jest jednym z najlepiej przebadanych leków o potencjalnym zastosowaniu w prewencji oraz leczeniu CRC. Dostępne dane wskazują, że jego implementacja może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii, a także z redukcją częstości występowania zmian przednowotworowych, takich jak gruczolaki.

Istnieją również przesłanki sugerujące, że lek ten może korzystnie wpływać na przeżycie pacjentów po rozpoznaniu CRC, jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. W chwili obecnej ASA nie stanowi standardu leczenia onkologicznego, a jego zastosowanie jako terapii wspomagającej pozostaje przedmiotem analiz.

Istotnym ograniczeniem jego wykorzystywania jest niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych, przede wszystkim krwawień z przewodu pokarmowego. Wymaga to indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta.

W przyszłości szczególne znaczenie może mieć personalizacja terapii z wykorzystaniem markerów molekularnych, takich jak mutacja genu PIK3CA, co umożliwi lepsze dopasowanie leczenia do osobniczych cech chorego.

Podsumowując, ASA stanowi obiecujący, lecz nie w pełni poznany element strategii prewencji i terapii CRC, wymagający dalszych badań biochemicznych i klinicznych [18, 22, 24, 30].

Referencje

[1] Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. Cancers (Basel). 2024;16(8):1530. doi:10.3390/cancers16081530.

[2] Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. Cancers (Basel). 2021;13(9):2025.

[3] Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(4–5):461–472.

[4] De Dios LV, Shaham SH, Vij P, Tripathi MK. Two Decades of Progress in the Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: From Aspirin to Targeted Therapy. Biomedicines. 2026;14(7):1472. doi:10.3390/biomedicines14071472.

[5] Sankaranarayanan R, Ramesh Kumar D, Altinoz MA, Jayarama Bhat G. Mechanisms of colorectal cancer prevention by aspirin: a literature review and perspective on the role of COX-dependent and -independent pathways. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9018.

[6] Nafisi S, Støer NC, Veierød MB, Randel KR, Hoff G, Löfling L, et al. Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway. Am J Gastroenterol. 2024;119(7):1402–1411.

[7] Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: an overview of colorectal cancer. Mol Clin Oncol. 2021;15(6):271.

[8] Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of recurrence and time to recurrence in stage I to III colorectal cancer: a nationwide Danish cohort study. JAMA Oncol. 2024;10(1):54–62.

[9] Menon G, Recio-Boiles A, Lotfollahzadeh S. Colon cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Apr 12].

[10] Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5(1):40–49.

[11] Goldberg RM, Meyerhardt JA. An Aspirin a Day for Improved Colorectal Cancer Outcomes. N Engl J Med. 2025;393(11):1131–1132. doi:10.1056/NEJMe2508634.

[12] Sheng J, Sun H, Yu FB, Li B, Zhang Y, Zhu YT. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. Int J Med Sci. 2020;17(8):1095–1101.

[13] Lichtenberger LM, Vijayan KV. Are platelets the primary target of aspirin's remarkable anticancer activity? Cancer Res. 2019;79(15):3820–3823.

[14] Kanwal R, Jawed B, Zakir SK, Gaudio F, Martinotti R, Botteghi M, et al. The anti-metastatic role of aspirin in cancer: a systematic review. Int J Mol Sci. 2026;27(3):1288. doi:10.3390/ijms27031288.

[15] Ashton AW, Zhang Y, Cazzolli R, Honn KV. The role and regulation of thromboxane A_2 signaling in cancer—Trojan horses and misdirection. Molecules. 2022;27(19):6234.

[16] Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, et al. Aspirin use and common cancer risk: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. Front Oncol. 2021;11:690219.

[17] Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA. 2009;302(6):649–658.

[18] Mädge JC, Stallmach A, Kleebusch L, Schlattmann P. Meta-analysis of aspirin-guided therapy of colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2022;148(6):1407–1417.

[19] Xiao S, Xie W, Fan Y, Zhou L. Timing of aspirin use among patients with colorectal cancer in relation to mortality: a systematic review and meta-analysis. JNCI Cancer Spectr. 2021;5(5):pkab067.

[20] Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med. 2003;348(10):891–899.

[21] Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348(10):883–890.

[22] Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2009;101(4):256–266.

[23] Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. Am J Med. 2011;124(5):426–433.

[24] Zhang WT, Wang MR, Hua GD, Li QY, Wang XJ, Lang R, et al. Inhibition of aspirin-induced gastrointestinal injury: systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2021;12:730681.

[25] Elwood PC, Morgan G, Delon C, Protty M, Galante J, Pickering J, et al. Aspirin and cancer survival: a systematic review and meta-analyses of 118 observational studies of aspirin and 18 cancers. Ecancermedicalscience. 2021;15:1258.

[26] Tougeron D, Sha D, Manthravadi S, Sinicrope FA. Aspirin and colorectal cancer: back to the future. Clin Cancer Res. 2014;20(5):1087–1094.

[27] Segelov E, Li S, Li I, Mouradov D, Yip S, Day D, et al. Adjuvant aspirin for colorectal cancer with PIK3CA-mutated and COX-2 overexpressed tumours: the ASCOLT translational research study and meta-analysis. EBioMedicine. 2026;130:106389. doi:10.1016/j.ebiom.2026.106389.

[28] Frouws MA, van Herk-Sukel MPP, Maas HA, van de Velde CJH, Portielje JEA, Liefers GJ, et al. The mortality reducing effect of aspirin in colorectal cancer patients: interpreting the evidence. Cancer Treat Rev. 2017;55:156–167.

[29] AlSawat AM, Alosaimi FS, Alamer I, Bukhari EM, Alsayed OH, Alotaibi HF, Almalki TA. Aspirin after completion of standard adjuvant therapy for colorectal cancer (ASCOLT): A systematic review and meta-analysis. Am J Surg. 2026;260:117028. doi:10.1016/j.amjsurg.2026.117028.

[30] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl J Med. 2012;367(17):1596–1606.

[31] Coyle C, Cafferty FH, Langley RE. Aspirin and colorectal cancer prevention and treatment: is it for everyone? Curr Colorectal Cancer Rep. 2016;12:27–34.

PENPULIMAB JAKO INNOWACYJNY INHIBITOR PD-1 W LECZENIU RAKA NOSOGARDŁA – NOWE PERSPEKTYWY IMMUNOTERAPII ONKOLOGICZNEJ

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

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

Abstrakt: Rak nosogardła (NPC) należy do dość rzadko spotykanego nowotworu złośliwego, który wyróżnia się istotnie zróżnicowanym geograficznie rozmieszczeniem zachorowań. Najczęściej diagnozowanymi pacjentami są mieszkańcy Azji Południowo-Wschodniej oraz południowej części Chin, a w Europie i Ameryce Północnej nowotwór ten pojawia się incydentalnie. Na podłoże NPC składa się wiele czynników, do których zalicza się uwarunkowania genetyczne, czynniki środowiskowe, a także znaczący wpływ infekcji wirusem Epsteina-Barr (EBV). Istotną rolę odgrywa przewlekłe zakażenie EBV, które ma swój udział w karcynogenezie poprzez ekspresję białek wirusowych, powodowanie zmian epigenetycznych i modyfikację mikrośrodowiska guza. Pozostałe elementy zwiększające ryzyko obejmują palenie tytoniu, alkohol oraz spożywanie żywności konserwowanej solą. Manifestacja kliniczna raka nosogardła kształtuje się w zależności od umiejscowienia guza i stadium choroby. Wsród najczęściej występujących objawów wymienia jednostronną niedrożność nosa, krwawienia z nosa, osłabienie słuchu, szumy uszne, powracające zapalenia ucha środkowego, dolegliwości bólowe głowy oraz powiększenie węzłów chłonnych w obrębie szyi. Podczas przebiegu cięższej postaci choroby mogą rozwinąć się objawy neurologiczne oraz przerzuty odległe, zlokalizowane głównie w kościach, płucach i wątrobie. Szanse przeżycia determinowane są stopniem ciężkości nowotworu określanym na podstawie klasyfikacji TNM, identyfikacją przerzutów oraz reakcją organizmu na terapię. Na wczesnym etapie NPC odnotowuje się wysoki 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego, jednak w miarę progresji choroby obserwuje się pogorszenie rokowania. Główna forma leczenia miejscowego NPC opiera się na radioterapii, przede wszystkim korzystając z techniki IMRT, która

przyczynia się do poprawy efektywności terapii i zmniejsza toksyczność. Podczas choroby miejscowo zaawansowanej i przerzutowej wykorzystuje się chemioradioterapię, a także chemioterapię bazującą na pochodnych platyny. W ciągu ostatnich lat wzrosło znaczenie immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego. Penpulimab stanowi humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-PD-1, zatwierdzone do użytku przez FDA w 2025 roku do terapii nawrotowego i przerzutowego niekeratynizującego NPC. Lek hamuje wiązanie receptora PD-1 z ligandami PD-L1/PD-L2, przywracając aktywność limfocytów T wobec komórek guza. W badaniach klinicznych penpulimab w połączeniu z chemioterapią zwiększał czas wolny od progresji choroby, a w monoterapii powodował istotny odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych wcześniej innymi metodami. Profil bezpieczeństwa jest zgodny z typowymi lekami anty-PD-1 i opiera się na objawach niepożądanych o etiologii immunologicznej. Penpulimab stanowi obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu zaawansowanej postaci raka nosogardła.

Słowa kluczowe: immunoterapia, penpulimab, rak nosogardła, wirus Epstein-Barr

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a relatively rare malignant tumor characterized by a highly geographically varied distribution of cases. The most frequently diagnosed patients are residents of Southeast Asia and southern China, while in Europe and North America, this cancer occurs only incidentally. The pathogenesis of NPC involves many factors, including genetic predisposition, environmental factors, and a significant influence of Epstein-Barr virus (EBV). Chronic EBV infection plays a significant role, contributing to carcinogenesis through the expression of viral proteins, causing epigenetic changes, and modifying the tumor microenvironment. Other risk factors include smoking, alcohol consumption, and the consumption of salt-preserved foods. The clinical presentation of nasopharyngeal carcinoma depends on the tumor's location and the stage of the disease. The most common symptoms include unilateral nasal obstruction, nosebleeds, hearing loss, tinnitus, recurrent otitis media, headaches, and enlarged lymph nodes in the neck. In more severe cases, neurological symptoms and distant metastases may develop, primarily in the bones, lungs, and liver. Survival rates are determined by the severity of the cancer, as defined by the TNM classification, the presence of metastases, and the body's response to treatment. In the early stages of NPC, a high 5-year overall survival rate is observed; however, as the disease progresses, the prognosis worsens. The primary form of local treatment for NPC is based on radiation therapy, primarily using IMRT, which improves treatment efficacy and reduces toxicity. For locally advanced and metastatic disease, chemoradiotherapy is used, as well as platinum-based chemotherapy. In recent years, the importance of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has increased. Pempulimab is a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody, approved by the FDA in 2025 for the treatment of recurrent and metastatic non-keratinizing NPC. The drug inhibits the binding of the PD-1 receptor to PD-L1/PD-L2 ligands, restoring T-cell activity against tumor cells. In clinical trials, penpulimab in combination with chemotherapy increased progression-free survival, and as monotherapy, it produced a significant response rate in patients previously treated with other therapies. The safety profile is consistent with typical anti-PD-1 drugs and is based on immune-related adverse events. Penpulimab represents a promising therapeutic strategy for the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: immunotherapy, penpulimab, nasopharyngeal carcinoma, Epstein-Barr virus

1. Charakterystyka raka nosogardła

1.1. Epidemiologia

Występowanie raka nosogardła jest dość rzadkie na świecie, jednak wykazuje znaczące zróżnicowanie geograficznie. Globalny wskaźnik zapadalności standaryzowany pod kątem wieku (ASIR) utrzymuje się na poziomie około 1,3 na 100 000 mieszkańców [1]. Najczęstsze zachorowania odnotowuje się w rejonach południowo-wschodniej Azji, a także w południowych Chinach, natomiast najniższe wskaźniki zauważalne są w Europie oraz Ameryce Północnej [2].

Różnice związane z poziomem chorobowości NPC wskazują na wieloczynnikowe podłoże, do którego można zaliczyć zarówno predyspozycje genetyczne, środowiskowe jak i infekcje [1]. W szczególności znaczącą rolę odgrywa zakażenie wirusem EBV, którego częstość występowania jest ściśle związana z zachorowalnością na NPC w grupach zwiększonego ryzyka [3,4]. Dodatkowo czynnikami predysponującymi są palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, a także nawyki żywieniowe, w tym obecność solonych pokarmów w diecie [5].

W ostatnich latach obserwowano niewielki wzrost wskaźnika zapadalności na NPC przy malejącej śmiertelności spowodowanej tym nowotworem [6].

1.2. Patofizjologia

Rak nosogardła jest nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego, który rozwija się głównie z błony śluzowej nosogardła, nieliczne przypadki rozwijają się z warstw nabłonka wielowarstwowego płaskiego [7]. Około 50% lokalizacji pierwotnych NPC mieści się w dole Rosenmüllera, bocznym zagłębieniu w ścianie nosogardzieli, który jest dominującą lokalizacją transformacji nowotworowej [8]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uwzględnia następujące podtypy histologiczne nowotworu: typ I- rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (keratynizujący), typ II- rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący zróżnicowany, typ III- niezróżnicowany oraz rzadką odmianę histologiczną, do której zaliczany jest basaloidny rak płaskonabłonkowy [9]. Zarówno typ II jak i typ III są najczęściej dodatnie pod względem EBV [10].

Pierwotne zakażenie EBV polega na inwazji wirusa przez komórki nabłonka nosogardła, a w następnym etapie zainfekowanie dojrzałych, ale nieaktywowanych limfocytów B, które znajdują się w pierścieniu migdałków Waldeyera. Nabłonek nosogardła traktowany jest jako rezerwuar wirusa, w którym ten może przechodzić cykl lityczny, a przez to namnażać swój genom, w wyniku czego nowoutworzone

cząsteczki wirusa są uwalniane do śliny i mogą zarażać kolejne osoby. Ważną rolę odgrywają zmiany epigenetyczne spowodowane zakażeniem EBV w tym hipermetylacja promotorów genów supresorowych, która prowadzi do zaniku ich zdolności ochronnych. Jednocześnie EBV jest zaangażowany w zmianę struktury chromatyny i modyfikacje w obrębie histonów co skutkuje inaktywacją genów odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego. Także wirusowe jak i komórkowe mikroRNA jest zaangażowane w kontrolowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za apoptozę, odpowiedź immunologiczną i namnażanie komórek nowotworowych [11].

Znaczący wpływ na nowotworzenie, związane z zakażeniem EBV przypisuje się utajonemu białku błonowemu 1 (LMP1) [12]. LMP1 funkcjonuje jako wirusowa onkoproteina imitująca sygnały komórkowe gospodarza, a także stymulująca szlaki sygnałowe NF-κB oraz PI3K/AKT, które zarówno wspierają proliferację komórek guza jak i ich przeżycie [13,14]. Obecność ekspresji LMP1 w komórkach w dużym stopniu determinuje obecność przerzutów co przekłada się na wysoką złośliwość choroby [15]. HLA klasy I biorą udział w prezentowaniu antygenów limfocytom T CD8+ co pozwala na skuteczne eliminowanie zakażonych komórek, dlatego wszelkie zmiany polimorficzne obserwowane w obrębie loci HLA klasy I mogą wpływać niekorzystnie na jakość wiązania i prezentowania antygenów, a tym samym spowodować większą podatność na rozwój NPC [16].

W patofizjologii raka nosogardła ważną rolę odgrywają czynniki środowiskowe m.in. ekspozycja na dym papierosowy, która powoduje wzrost poziomu przeciwciał IgA przeciw antygenom EBV co świadczy o wzmocnionej reaktywacji litycznej wirusa w obrębie błony śluzowej nosogardła oraz sprzyja utrzymywaniu się mikrośrodowiska sprzyjającego karcynogenezie [17]. Kolejnym czynnikiem, na który warto zwrócić uwagę jest spożywanie przetworzonej żywności, która ma wpływ na rozwój NPC [18]. Szczególnie połączenie alkoholu z tytoniem kilkukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej, krtani oraz gardła [19].

1.3. Obraz kliniczny

Objawy u każdego z pacjentów z rakiem nosogardła różnią się między sobą w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, a także jego dokładnej lokalizacji. Można wyróżnić objawy nosowe obejmujące niedrożność nosa występującą po jednej stronie, krwawienie z nosa, zauważalne pogorszenie węchu, a także nieprawidłowości jakościowe takie jak kakosomia. Badania wskazują, że niemal 80% pacjentów z NPC prezentuje powyższe objawy [20].

Także u chorych obserwuje się dolegliwości uszne w tym nawracające zapalenia ucha środkowego powiązane z nieprawidłowościami w trąbce słuchowej, upośledzenie słuchu z uwzględnieniem całkowitej głuchoty, krwawienia, wycieki i szumy uszne [20]. Symptomy neurologiczne zależą głównie od rozległości guza, zwraca się uwagę także na związek z nerwem przedsionkowo-ślimakowym, odwodzącym oraz twarzowym. W ich obrębie zauważa się zaburzenia czucia [21]. U chorych z rakiem nosogardła można wyczuć powiększone węzły chłonne, których główna lokalizacja obejmuje okolicę podżuchwową i szyjną, jednak zmiany w węzłach mogą występować także w innych odległych miejscach [20]. Ogólne objawy raka nosogardła mogą być niespecyficzne i obejmują dolegliwości bólowe głowy, niewielkie podwyższenie temperatury ciała, niedokrwistość, a także zauważalne zmniejszenie masy ciała [22].

Rak płaskonabłonkowy nosogardła wykazuje większe skłonności do przerzutów odległych niż pozostałe typy nowotworów głowy i szyi (HNC) [23]. Przerzuty lokalizują się najczęściej w tkance kostnej, płucach, wątrobie oraz odległych węzłach chłonnych, czemu często towarzyszy ból w obrębie jamy brzusznej i kości, uczucie duszności oraz kaszel [24].

1.4. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów chorych na nowotwór nosogardła jest mocno zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania raka w chwili postawienia diagnozy, od występowania przerzutów odległych oraz regionalnych, czy też reakcji organizmu na wdrożone leczenie. Przez ostatnie trzydzieści lat nastąpił duży postęp zarówno w leczeniu NPC jak i zrozumieniu mechanizmów molekularych [19].

Klasyfikacja TNM pozostaje nadal jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za rokowanie pacjentów z NPC. Dostępne dane wskazują na bardziej korzystną prognostykę przy wcześniejszych stadiach I oraz II choroby, odnotowywane jest także wysokie 5 letnie przeżycie [25]. Natomiast w przypadku stadium III oraz IV raka obserwuje się spadek przeżywalności oraz zwiększone ryzyko nawrotów [26]. Analizy pacjentów chorych na NPC wykazały, że swoiste przeżycie dla nowotworu (CSS) było zauważalnie gorsze przy większej ilości przerzutów oraz ich obecności w wątrobie (w tym przypadku ilość miejsc pozostałych przerzutów nie miała wpływu na rokowanie) [27].

Kolejnym istotnym czynnikiem związanym z rokowaniem jest plazmatyczne EBV DNA, które jest biomarkerem raka nosogardła. Aktywność nowotworu powiązana jest z jego poziomem i występowaniem. Potwierdzona obecność markera po zastosowanym leczeniu u pacjenta obniża jego rokowanie [28]. Zwiększony stosunek

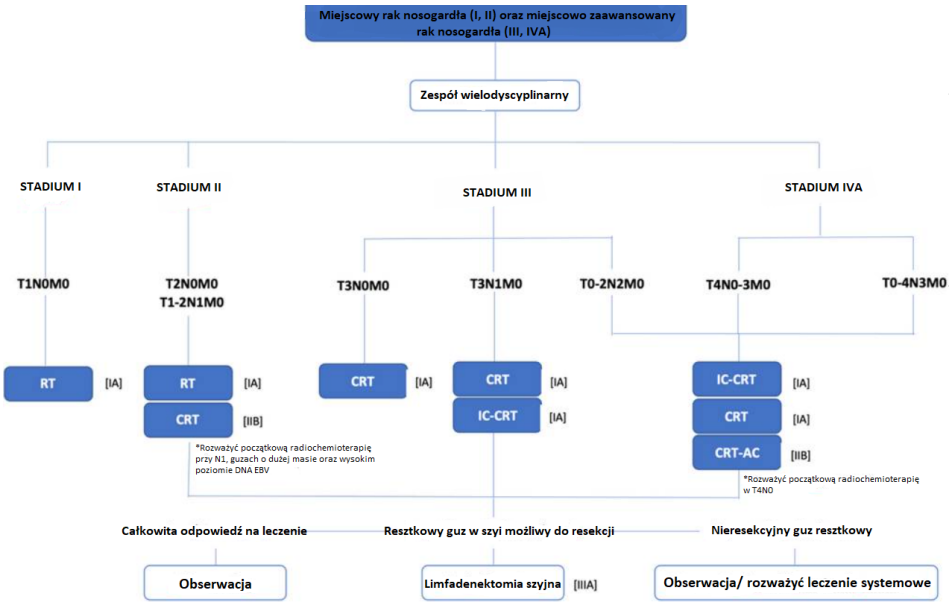
neutrofilów do limfocytów we krwi (NLR) wykryty przed wprowadzeniem leczenia wskazuje na pogorszenie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [29]. Typ I keratynizujący NPC widocznie pogarszał rokowanie pacjentów natomiast EBV-zależny rak nosogardła, czyli typ II niekeratynizujący według klasyfikacji WHO uzyskiwał bardziej korzystne wyniki po leczeniu [29].

Bardzo ważnym czynnikiem poprawiającym rokowanie jest zastosowanie u pacjenta z NPC radioterapii z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT) zamiast konwencjonalnej radioterapii konformalnej 3D (3D-CRT), ponieważ zwiększa ona całkowite przeżycie, a także przeżycie bez nawrotów choroby oraz przerzutów w porównaniu ze starszą metodą leczenia [31]. W przypadku zaawansowanego stadium raka nosogardła zastosowanie chemioradioterapii (CRT), która jest oparta na cisplatynie może poprawić każdy z poniższych parametrów: przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS), wczesne niepowodzenie odległe (EDF), a także przeżycie całkowite (OS) [32]. Także immunoterapia z wykorzystaniem punktów kontrolnych PD-1/PDL-1 może pozytywnie wpłynąć na prognostykę pacjentów z NPC, w którym obecne są przerzuty, bądź nawroty, co zostanie szerzej objaśnione w następnych podrozdziałach.

1.5. Metody leczenia

W wyborze odpowiedniego leczenia u pacjenta z NPC powinien brać udział zespół wielospecjalistyczny (schemat 1). Według Europejskich wytycznych SEOM podstawę leczenia miejscowego NPC nierozsianego stanowi radioterapia (RT). Jest ona też praktycznie wyłącznym wyborem przy nowotworach o niskim stadium zaawansowania. Dołączenie chemioterapii można rozważyć w przypadku ograniczonej ilości przypadków, do których zalicza się pacjentów z N1, masywnym T2 lub charakteryzujących się >4000 kopii na ml DNA EBV [33].

IMRT wykazuje zwiększoną skuteczność względem radioterapii 2D, która jest spowodowana wzmocnioną precyzją w określaniu obszaru napromieniowania, a także zwiększoną dokładnością w dostarczaniu określonej dawki promieniowania [35]. W przypadku pojawienia się przerzutów wprowadza się chemioradioterapię opartą na związkach platyny, aby poprawić wskaźniki przeżycia pacjenta. Wykazuje ona lepszą skuteczność niż samodzielna radioterapia. Kolejnym sposobem leczenia jest chemioterapia indukcyjna (IC), która przynosi lepsze rezultaty pod kątem przeżycia bez nawrotów w porównaniu do chemioradioterapii stosowanej przy miejscowo zaawansowanym NPC o wysokim ryzyku przerzutów. Do tego leczenia stosowane są leki takie jak związki platyny, 5-fluorouracyl, czy docetaksel.



Rycina 1. Możliwości terapeutyczne w leczeniu raka nosogardła we wczesnym i zaawansowanym stadium [opracowanie własne, 33]

W przypadku pojawienia się nawrotów miejscowych dostępnym leczeniem jest zabieg operacyjny polegający na resekcji nosogardła metodą otwartą lub endoskopową. Możliwe jest także powtórne napromieniowanie, a także stereotaktyczna radioterapia (SBRT), do której można włączyć chemioterapię. W momencie przejścia na leczenie paliatywne korzysta się z bardziej efektywnej chemioterapii cisplatyną z gemcytabiną, zamiast wcześniej stosowanego połączenia cisplatyny z 5-fluorouracylem. Według nowych badań immunoterapia inhibitorów punktów kontrolnych ludzkiego układu odpornościowego w połączeniu z chemioterapią skutecznie wydłuża czas wolny od progresji choroby u mieszkańców Azji [33].

2. Podstawy immunoterapii nowotworów

2.1. Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej

Pierwszym istotnym mechanizmem odpowiedzi immunologicznej jest prezentowanie antygenu nowotworowego. Reakcja immunologiczna przeciwnowotworowa zależy w dużej mierze od liczby antygenów nowotworowych ich jakości oraz skuteczności w prezentowaniu ich komórkom immunologicznym. Ważną rolę odgrywają

neoantygeny, które powstają podczas mutacji komórek nowotworowych, ponieważ mogą zostać uznane za obce przez komórki odpornościowe i zapoczątkować odpowiedź przeciwnowotworową [35]. Ze względu na silny związek NPC z EBV na komórkach guza nowotworowego mogą być obecne antygeny wirusowe, do których zaliczamy utajone białko błonowe 1 (LMP1), utajone białko błonowe 2 (LMP2), a także jądrowy antygen wirusa Epstein-Barr (EBNA1) [36]. Razem z neoantygenami są rozpoznawane przez limfocyty T i zapoczątkowują reakcję immunologiczną organizmu. Jednocześnie komórki guza potrafią wykształcić mechanizmy obronne poprzez zmianę ekspresji cząsteczek głównego białka układu zgodności tkankowej (MHC) bądź składnika aparatu przetwarzania antygenu (APM), która zaburza ekspozycję antygenu na komórce transformowanej nowotworowo [35].

Istotne znaczenie dla obrony immunologicznej w przypadku NPC przypisuje się limfocytom T. Można je podzielić na limfocyty efektorowe, które są odpowiedzialne za niszczenie komórek nowotworowych, a także na populacje immunosupresyjne, które ograniczają odpowiedź przeciwnowotworową. Wszystkie powyższe rodzaje limfocytów tworzą mikrośrodowisko guza [37]. Limfocyty T CD8+ eliminują komórki raka nosogardła na drodze apoptozy, po wcześniejszym rozpoznaniu antygenów prezentowanych przez MHC klasy I [38]. Do swojego działania wykorzystują uwolnione granzymy, perforyny, uruchamianie szlaku Fas/FasL, a także cytokin o działaniu przeciwnowotworowym, do których zaliczamy m.in. IFN- γ oraz TNF- α [37]. Obserwuje się wyższą ekspresję limfocytów T CD8+ w tkankach zmienionych nowotworowo w porównaniu ze zdrowymi komórkami. Ich obecność może warunkować korzystniejsze przeżycie bez przerzutów lub nawrotów, a także ogólne przeżycie w przypadku NPC [39].

Z drugiej strony limfocyty T regulatorowe (Treg) działają jako inhibitory odpowiedzi immunologicznej. Wykazano niekorzystny wpływ podwyższonego poziomu Treg w obrębie guza dla pacjentów z NPC, dla których wiązało się to z progresją choroby nowotworowej [40]. Ich działanie polega na uwalnianiu TGF- β oraz IL-10, które działają silnie immunosupresyjnie, tłumią działanie komórek prezentujących antygen [41].

2.2. Punkty kontrolne układu immunologicznego

PD1/ PD-L1 oraz antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T (CTLA-4) należą do głównych punktów kontrolnych w przypadku NPC. Są one głównymi celami leków, będących inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) [38].

PD1 należy do podrodziny CD28 i występuje na limfocytach T, a jego działanie polega zablokowaniu autoagresji oraz wyciszeniu nadmiernej reakcji immunologicznej [38]. Ekspresja PD-L1 jest widoczna na powierzchni komórek odpowiedzialnych za prezentowanie antygenu, a także na komórkach nowotworowych [42]. W komórce guza dochodzi do wzmożonej aktywacji osi PD1/PD-L1 co prowadzi do spowolnienia odpowiedzi przeciwnowotworowej [38].

Receptor hamujący CTLA-4 jest związkiem homologicznym do receptora CD28, z którym wspólnie konkurują o cząsteczkę CD80 (ligand B7-1) oraz CD86 (ligand B7-2), które są zlokalizowane na cząsteczkach prezentujących antygeny. Połączenie się receptora CTLA-4 z ligandem prowadzi do zahamowania proliferacji, wyciszenia odpowiedzi efektorowej ze strony limfocytów T, a także ograniczenia produkcji cytokin IL-2 odpowiedzialnych za wzmocnienie odpowiedzi odpornościowej [38]. Komórki guza mogą wzmocnić aktywację szlaku CTLA-4 co prowadzi do osłabienia funkcji limfocytów T przez co komórki nowotworowe nie są eliminowane przez układ immunologiczny [43].

3. Inhibitory PD-1 w onkologii

3.1. Przegląd dostępnych leków

Do leczenia raka nosogardła dopuszczone są toripalimab oraz penpulimab. Zostały zatwierdzone przez Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA) odpowiednio w 2023 roku oraz 2025 roku [44,45]. Penpulimab zostanie omówiony w dalszej części pracy.

Toripalimab stosowany jest w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z postacią nawrotową, miejscowo zaawansowaną NPC oraz w przypadku występowania przerzutów. Łączy się go z cisplatyną oraz gemcytabiną. Kolejnym wskazaniem do stosowania tego inhibitora PD-1 jest nieoperacyjny rak nosogardła, bądź jego postać przerzutowa, w której zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii zawierającej ciplastynę [44].

W przypadku stosowania toripalimabu można zaobserwować szereg działań niepożądanych, które różnią się w przypadku monoterapii oraz łączenia z wyżej wspomnianymi lekami: cisplatyną oraz gemcytabiną. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych toripalimabu (≥ 20%) należą osłabienie, bóle mięśni, a także niedoczynność tarczycy. W przypadku immunochemioterapii skojarzonej dominują objawy ze strony układu pokarmowego (utrata apetytu, wymioty, nudności, biegunka, zaparcia), skórne (wysypka), objawy ogólne (pogorszenie samopoczucia,

gorączka), zaburzenia funkcji tarczycy, bóle mięśniowo-szkieletowe, objawy neurologiczne (zawroty głowy, bezsenność, neuropatia obwodowa) oraz związane z układem oddechowym (kaszel, infekcja górnych dróg oddechowych) [44].

3.2. Skuteczność kliniczna i zastosowanie

W trzech badaniach randomizowanych fazy III sprawdzono skuteczność toripalimabu u pacjentów z wysokim i niskim PD-L1. Przy przeprowadzaniu badań skorzystano z dwóch sposobów pomiaru PD-L1, które uwzględniały TPS rozumiany jako odsetek komórek guza, które wykazują ekspresję PD-L1, a także CPS, czyli połączony wskaźnik PD-L1, który odnosi się do komórek nowotworowych oraz odpornościowych (w większości makrofagi i limfocyty). Jedna grupa była leczona samym toripalimabem z chemioterapią, a kolejna samą chemioterapią. Pierwsza grupa badawcza uzyskała wyższy wynik całkowitego przeżycia (OS), który był niezależny od ekspresji PD-L1 [46]. Na podstawie badań z randomizacją i badań jednoramiennych wykazano, że toripalimab cechuje się dobrą skutecznością w eliminowaniu komórek nowotworu nosogardła, jednak zauważono także dużą częstotliwość zgłaszanych objawów niepożądanych, szczególnie przy cięższych stadiach NPC [47].

4. Penpulimab

Penpulimab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko PD-1, które jest używane do leczenia NPC [48]. Za opracowanie leku jest odpowiedzialna firma biotechnologiczna Akeso z Chin, natomiast wprowadzenie do obrotu zostało przeprowadzone we współpracy z Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group [49]. FDA zarejestrowała produkt leczniczy w USA 23 kwietnia 2025 roku jako terapię pierwszego rzutu u osób dorosłych w przerzutowym, nawrotowym raku nosogardła typu niekeratynizującego w połączeniu z gemcytabiną lub cisplatyną, a także do stosowania w formie monoterapii w NPC u pacjentów, u których zaobserwowano zaostrzenie choroby nowotworowej w ciągu trwania chemioterapii z cisplatyną, bądź po jej zakończeniu. Ważne jest, aby przed zastosowaniem leku była zastosowana poprzednia linia leczenia [45].

Lek podaje się pacjentowi w formie dożylnej, a cały proces trwa około godziny. Standardowa dawka to 200 mg co 3 tygodnie razem z chemioterapią lub w przypadku pojedynczego stosowania 200 mg co 2 tygodnie. Zakończenie leczenia odbywa się w przypadku progresji choroby nowotworowej, wystąpienia toksyczności ograniczającej leczenie lub maksymalnie 2 lata.

Bezwzględnym przeciwskazaniem do stosowania preparatu jest ciężka nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. Nad wdrożeniem leczenia należy się dokładniej zastanowić w przypadku czynnych chorób autoimmunologicznych, u pacjentów po transplantacji narządu, ze względu na możliwość odrzucenia przeszczepu indukowanego przez lek, przy ciężkich zakażeniach, po wystąpieniu poważnych powikłań po poprzedniej immunoterapii, a także należy zachować ostrożność w trakcie trwania ciąży ze względu na ryzyko dla płodu. W trakcie stosowania leku sugeruje się sprawdzanie poziomu enzymów wątrobowych, kreatyniny, a także zwracanie uwagi na funkcjonowanie tarczycy [50].

4.1. Mechanizm działania

Preparat jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się z receptorami PD-1 obecnymi na limfocytach T, uniemożliwiając w ten sposób połączenie się ligandów komórkowych PD-L1 z receptorami. Blokada PD-1 powoduje wzmożoną aktywację limfocytów T, wzrost uwalniania cytokin skierowanych przeciwko nowotworowi, eliminację komórek guza i uogólnioną odpowiedź przeciwnowotworową. W odróżnieniu od pozostałych inhibitorów PD-1, penpulimab wykazuje słabszą toksyczność immunologiczną przy stale obecnym działaniu przeciwnowotworowym [51].

4.2. Badania kliniczne i skuteczność terapii

W przeprowadzonym randomizowanym badaniu III fazy z próbą podwójnie zaślepioną, w której objęto 291 chorych na NPC z formą nawrotową lub przerzutową wykazano, że penpulimab stosowany w połączeniu z cisplatyną/ karboplatyną i gemcytabiną zwiększył wartość wskaźnika wolnego od progresji (PFS) w stosunku do placebo z chemioterapią. W pierwszym przypadku mediana PFS liczyła 9,6 miesiąca natomiast w drugiej grupie wartość ta wyniosła 7 miesięcy. Zanotowano także istotny 55% spadek ryzyka progresji lub zgonu w przypadku chorych z leczeniem skojarzonym.

W badaniu jednoramiennym II fazy podjęto się oceny stosowania penpulimabu w formie monoterapii u 125 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem nosogardła, u których wcześniej została podjęta inna forma leczenia. Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie rozmiarów guza wynosił 28%. Wśród tych pacjentów w 0,8% przypadków nastąpiła odpowiedź całkowita (CR) i guz został w całości wyeliminowany. U 46% pacjentów poddanych leczeniu penpulimabem

została utrzymana skuteczność terapii przez co najmniej 1 rok. Mediana czasu trwania reakcji organizmu na terapię nie została zmierzona, ponieważ odpowiedź nadal utrzymywała się w trakcie przeprowadzania badania [50].

4.3. Bezpieczeństwo i działania niepożądane

Ze względu na oddziaływanie penpulimabu na układ odpornościowy może on wywołać odpowiedź immunologiczną, a zniszczenie zdrowych tkanek na skutek tego procesu może spowodować ciężkie, a w niektórych przypadkach także śmiertelne powikłania. Obserwowanie niekorzystnego wpływu leku można zaobserwować zarówno w trakcie jak i po zakończeniu leczenia preparatem, uszkodzenia mogą obejmować jeden narząd lub więcej, a ich nasilenie różni się między pacjentami. Chorych należy uważnie monitorować, aby w razie potrzeby możliwie szybko wdrożyć leczenie. W przypadku poważnych powikłań zaleca się trwałe lub czasowe odstawienie leku.

Najczęściej występujące działania niepożądane w przypadku leczenia penpulimabem w skojarzeniu z chemioterapią obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego m.in. nudności, wymioty, zaparcia, utrata apetytu, spadek masy ciała, objawy ogólne takie jak zmęczenie, gorączka, zmiany skórne pod postacią wysypki, a także kaszel i niedoczynność tarczycy. Natomiast podczas stosowania monoterapii odnotowuje się niedokrwistość i niedoczynność tarczycy [50].

5. Podsumowanie

Rak nosogardła jest stosunkowo rzadką chorobą, która występuje w szczególności w Azji Południowo-Wschodniej oraz południowych Chinach. Podłoże etiologiczne głównie obejmuje czynniki środowiskowe, genetyczne oraz zakażenie wirusem EBV. Objawy choroby dotyczą nosogardła, struktur sąsiednich, a także węzłów chłonnych szyi. Rokowanie uzależnione jest od stopnia zaawansowania nowotworu. Wcześnie zdiagnozowany NPC wykazuje wysoki wskaźnik 5-letniego przeżycia, natomiast w cięższych stadiach obserwuje się pogorszenie rokowań. Terapia miejscowa NPC opiera się na radioterapii techniką IMRT, natomiast w postaci zaawansowanej z przerzutami korzysta się z chemioradioterapii oraz chemioterapii z wykorzystaniem związków platyny. Nowym lekiem, który zyskuje na znaczeniu jest penpulimab stosowany w immunoterapii NPC, będący inhibitorem receptora PD-1. W połączeniu z chemioterapią wydłuża wskaźnik PFS, a w monoterapii zwiększa odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych wcześniej innymi metodami. Objawy niepożądane

najczęściej występują na podłożu immunologicznym. Penpulimab jest obiecującą alternatywą do leczenia zaawansowanej postaci raka nosogardła.

Referencje

[1] On ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah SC. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. Cancer Metastasis Revé. 2024;43(3):919-939. doi:10.1007/s10555-024-10176-9

[2] Liu P, Xue XM, Zhang C, Zhou HW, Ding ZW, Jiang YK, Wang L, Shen WD, Yang SM, Wang FY. Prognostic factor analysis in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma in the USA. Future Oncol. 2023 May;19(15):1063-1072.

[3] Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. Front Microbiol. 2023; 14:1116143. Published 2023 Feb 9. doi:10.3389/fmicb.2023.1116143

[4] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372(1732):20160270. doi:10.1098/rstb.2016.0270

[5] Okekpa SI, S M N Mydin RB, Mangantig E, et al. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association with Lifestyle, Diets, Socioeconomic and Sociodemographic in Asian Region. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(11):3505-3514. Published 2019 Nov 1. doi:10.31557/APJCP.2019.20.11.3505

[6] Yu H, Yin X, Mao Y, Chen M, Tang Q, Yan S. The global burden of nasopharyngeal carcinoma from 2009 to 2019: an observational study based on the Global Burden of Disease Study 2019. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(3):1519-1533. doi:10.1007/s00405-021-06922-2

[7] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372(20160270). doi:10.1098/rstb.2016.0270.

[8] Sinha S, Winters R, Gajra A. Nasopharyngeal Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 3, 2024.

[9] Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization. Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. Head Neck Pathol. 2022;16(1):19-30. doi:10.1007/s12105-022-01449-2

[10] Ahmed N, Abusalah MAHAA, Farzand A, Absar M, Yusnoraini NY, Rabaan AA, et al. Updates on Epstein–Barr Virus (EBV)Associated Nasopharyngeal Carcinoma: Emphasis on the Latent Gene Products of EBV. Medicina (Kaunas) 2023;59(1):2. doi:10.3390/medicina59010002

[11] Tang CL, Li XZ, Zhou T, et al. EBV DNA methylation profiles and its application in distinguishing nasopharyngeal carcinoma and nasal NK/T-cell lymphoma. Clin Epigenetics. 2024;16(1):11. Published 2024 Jan 11. doi:10.1186/s13148-024-01624-y

[12] He F, Gong Y, Tao G, Zhang J, Wu Q, Tan Y, Cheng Y, Wang C, Yang J, Han L, Wang Z, Gao Y, He J, Bai R, Sun P, Yu X, Zhou Y, Xie C. Targeting the LMP1-ALIX axis in EBV+ nasopharyngeal carcinoma inhibits immunosuppressive small extracellular vesicle secretion and boosts anti-tumor immunity. Cancer Commun (Lond). 2024;44(12):1391-1413. doi:10.1002/cac2.12619. PMID: 39402748

[13] Wang L, Ning S. New look of EBV LMP1 signaling landscape. Cancer (Basel) 2021;13(21):5451. doi:10.3390/cancers13215451. PMID: 34771613.

[14] Wang L, Ning S. New Look of EBV LMP1 Signaling Landscape. Cancer (Basel) 2021;13(21):5451. Published 2021 Oct 29. doi:10.3390/cancers13215451

[15] Ye D, Zhu J, Zhao Q, Ma W, Xiao Y, Xu G, Zhang Z. LMP1 up-regulates calreticulin to induce epithelial-mesenchymal transition via TGF-beta/Smad3/NRP1 pathway in nasopharyngeal carcinoma cells. J Cancer. 2020;11(5):1257-1269. doi:10.7150/jca.37415. PMID: 31956372.

[16] Ning L, Ko JM, Yu VZ, et al. Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM39 loci. Commun Biol. 2020;3(1):759. Published 2020 Dec 11. doi:10.1038/s42003-020-01487-y

[17] Hsu WL, Chien YC, Huang YT, et al. Cigarette smoking increases the risk of nasopharyngeal carcinoma through the elevated level of IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen: A mediation analysis. Cancer Med. 2020;9(5):1867-1876. doi:10.1002/cam4.2832

[18] Feng H, Zhou Y, Wang L, Wang Y, Zhou S, Tian F. Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Transl Cancer Res. 2022;11(4):872-879. doi:10.21037/tcr-22-690

[19] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(11):679-695. doi:10.1038/s41571-021-00524-x

[20] Shah AB, Zulfiqar H, Nagalli S. Nasopharyngeal carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Sep 8

[21] Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). Exp Ther Med. 2022;23(2):136. doi:10.3892/etm.2021.11059

[22] Liu Z, Li Y, Sun Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma: clinical achievements and considerations among treatment options. Front Oncol. 2021; 11:875642. doi:10.3389/fonc.2021.875642.

[23] Liao W, Tian M, Chen N. Characteristic and novel therapeutic strategies of nasopharyngeal carcinoma with synchronous metastasis. Cancer Manag Res. 2019; 11:8431-8442. doi:10.2147/CMAR.S219994.

[24] Epstein JB, Jones CK. Presenting signs and symptoms of nasopharyngeal carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;75(1):32-36. doi:10.1016/0030-4220(93)90402-p

[25] Pan JJ, Mai HQ, Ng WT, et al. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. JAMA Oncol. Published online October 10, 2024. doi:10.1001/jamaoncol.2024.4354

[26] Xu Z, Hao X, Lin L, Li J, Xing P. Concurrent chemotherapy and first-generation epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) with or without an antiangiogenic agent as first-line treatment in advanced lung adenocarcinoma harboring an EGFR mutation. Thorac Cancer. 2021;12(16):2233-2240. doi:10.1111/1759-7714.14057

[27] Qu W, Li S, Zhang M, Qiao Q. Pattern and prognosis of distant metastases in nasopharyngeal carcinoma: A large-population retrospective analysis. Cancer Med. 2020;9(17):6147-6158. doi:10.1002/cam4.3301

[28] Chan KC. Plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker for nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer. 2014;33(12):598-603. doi:10.5732/cjc.014.10192

[29] Zhao W, Li X, Lv L, et al. Systematic review and metanalysis of neutrophil to lymphocyte ratio and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2023;8(6):1522-1531. Published 2023 Oct 16. doi:10.1002/lio2.1161

[30] Alsavaf MB, Marquardt M, Abouammo MD, et al. Patient characteristics and treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in nonendemic regions. JAMA Netw Open. 2025;8(3):e251895. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.1895

[31] Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(24):e15951. doi:10.1097/MD.0000000000015951

[32] Yang XL, Zhang LL, Kou J, et al. Cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy improved the survival of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after induction chemotherapy by reducing early treatment failure. BMC Cancer. 2022;22:1230. doi:10.1186/s12885-022-10237-8

[33] Rueda Domínguez A, Cirauqui B, García Castaño A, et al. SEOM-TTCC clinical guideline in nasopharynx cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022;24(4):670-680. doi:10.1007/s12094-022-02814-x

[34] Yeh SA, Hwang TZ, Wang CC, et al. Outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. J Radiat Res. 2021;62(3):438-447. doi:10.1093/jrr/rrab008

[35] Xu JY, Wei XL, Wang YQ, Wang FH. Current status and advances of immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221096214. Published 2022 May 7. doi:10.1177/17588359221096214

[36] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019;394(10192):64-80.

[37] Su ZY, Siak PY, Leong CO, Cheah SC. Nasopharyngeal carcinoma and its microenvironment: Past, current, and future perspectives. Front Oncol. 2022;12:840467. doi:10.3389/fonc.2022.840467.

[38] Huang H, Yao Y, Deng X, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Current status and prospects (Review). Int J Oncol. 2023;63(2):97. doi:10.3892/ijo.2023.5545

[39] Li, Y., Dong, H., Dong, Y., Wu, Q., Jiang, N., Luo, Q., & Chen, F. (2022). Distribution of CD8 T Cells and NK Cells in the Stroma in Relation to Recurrence or Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma. Cancer Management and Research, 14, 2913–2926.

[40] Feng E, Yang Y, Yang J, et al. Tumor-infiltrating CD4+ CD25+ FOXP3+ Treg is associated with plasma EBV DNA and disease progression in nasopharyngeal carcinoma. Infect Agents Cancer. 2025;20:29. doi:10.1186/s13027-025-00660-4.

[41] Gong L, Luo J, Zhang Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma cells promote regulatory T cell development and suppressive activity via CD70-CD27 interaction. Nat Commun. 2023;14(1):1912. Published 2023 Apr 6. doi:10.1038/s41467-023-37614-6

[42] Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? BMC Med. 2016;14:73. doi:10.1186/s12916-016-0623-5.

[43] Yang Y, Li X, Ma Z, Wang C, Yang Q, Byrne-Steele M, Hong R, Min Q, Zhou G, Cheng Y, et al. CTLA-4 expression by B-1a B cells is essential for immune tolerance. Nat Commun. 2021;12:525. doi:10.1038/s41467-020-20874-x.

[44] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves toripalimab-tpzi for nasopharyngeal carcinoma. U.S. Food and Drug Administration; October 27, 2023. Accessed April 13, 2026.

[45] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves penpulimab-kcqx for non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma. U.S. Food and Drug Administration; April 23, 2025. Accessed April 24, 2025.

[46] Rajasekaran N, Wang X, Ravindranathan S, et al. Toripalimab, a therapeutic monoclonal anti-PD-1 antibody with high binding affinity to PD-1 and enhanced potency to activate human T cells. Cancer Immunol Immunother. 2024;73(3):60. Published 2024 Feb 24. doi:10.1007/s00262-024-03635-3

[47] Zhang H, Liu M, Yan L, Hu R, Dai L. Efficacy and safety of toripalimab in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of single-arm trials. BMC Immunol. 2025;26(1):62. Published 2025 Aug 25. doi:10.1186/s12865-025-00744-1

[48] Hockett JJ, Keller ME, Reeves DJ. Toripalimab and Penpulimab: Targeting PD-1 in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. Ann Pharmacother. 2026;60(5):500-511. doi:10.1177/10600280251391430

[49] Dhillon S. Penpulimab: First Approval. Drugs. 2021;81(18):2159-2166. doi:10.1007/s40265-021-01640-9

[50] FDA. Drug Trials Snapshots: PENPULIMAB-KCQX. U.S. Food and Drug Administration.

[51] Huang Z, Pang X, Zhong T, et al. Penpulimab, an Fc-Engineered IgG1 Anti-PD-1 Antibody, With Improved Efficacy and Low Incidence of Immune-Related Adverse Events. Front Immunol. 2022;13:924542. Published 2022 Jun 27. doi:10.3389/fimmu.2022.924542

INHIBITORY MENINY W TERAPII OSTRYCH BIAŁACZEK Z REARANŻACJĄ GENU KMT2A ORAZ MUTACJĄ GEMU NPM1

Tymoteusz Borowski[1], Amelia Piwowarska[2], Maria Zimoń[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 Klinice Psychiatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Abstrakt: Ostre białaczki z rearanżacją genu KMT2A oraz mutacją NPM1 stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne ze względu na wysoką oporność na standardowe leczenie, wynikającą z epigenetycznej zależności komórek nowotworowych od interakcji zmutowanego białka KMT2A z meniną. Niniejsza praca podsumowuje działanie nowej klasy leków celowanych - drobnocząsteczkowych inhibitorów meniny (m.in. rewumenibu i ziftomenibu), które poprzez odwrócenie blokady różnicowania komórkowego, indukują wysokie odsetki remisji (często z ujemnym statusem MRD) u pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Chociaż leki te wykazują przełomową skuteczność i obiecujący profil bezpieczeństwa, wymagają ścisłego monitorowania klinicznego pod kątem wystąpienia zespołu różnicowania oraz wydłużenia odstępu QTc. Głównym ograniczeniem tej nowatorskiej strategii leczenia pozostaje rozwój oporności wtórnej, warunkowanej nabytymi mutacjami somatycznymi w genie MEN1 (zmieniającymi konformację kieszeni wiążącej lek), co jednoznacznie wskazuje na konieczność projektowania inhibitorów kolejnych generacji.

Słowa kluczowe: białaczka, inhibitory meniny, KMT2A, nowotwory, NPM1

Abstract: Acute leukemias with KMT2A rearrangement and NPM1 mutation represent a significant therapeutic challenge due to their high resistance to standard treatment, resulting from the epigenetic dependence of cancer cells on the interaction between the mutated KMT2A protein and menin. This paper summarizes the action of a novel class of targeted drugs - small-molecule menin inhibitors (including revumenib

and ziftomenib) - which, by reversing the cellular differentiation block, induce high rates of deep remissions (often with negative MRD status) in patients with relapsed or refractory disease. Although these drugs demonstrate breakthrough efficacy and a manageable safety profile, they require close clinical monitoring for the occurrence of differentiation syndrome and QTc interval prolongation. The main limitation of this novel treatment strategy remains the development of secondary resistance, driven by acquired somatic mutations in the MEN1 gene (which alter the conformation of the drug-binding pocket), clearly indicating the necessity of designing next-generation inhibitors.

Keywords: cancer, KMT2A, leukemia, menin inhibitors, NPM1

1. Wprowadzenie

Lizyno-specyficzna N-metylotransferaza 2A (KMT2A; ang. *Lysine-specific N-methyltransferase 2A*), znana również jako białko białaczki o mieszanym fenotypie (MLL; ang. *mixed-lineage leukemia*), to białko enzymatyczne należące do rodziny metylotransferaz lizyny (KMT; ang. *Lysine methyltransferases*), które kodowane jest przez gen zlokalizowany na ludzkim chromosomie 11 (11q23.3), składający się z 90 343 par zasad i 37 eksonów [1]. Ekspresja KMT2A zachodzi głównie w jądrze komórkowym i jest powszechnie obserwowana w 27 tkankach, w szczególności w jajnikach, węzłach chłonnych, endometrium, tarczycy oraz tkance mózgowej [2]. Białka KMT (w tym KMT2A) katalizują przenoszenie grup metylowych z S-adenozylometioniny na reszty lizyny zlokalizowane na ogonach histonowych, w szczególności na ogonie histonu H3, przy czym białko menina pełni tu rolę kluczowego „rusztowania" (ang. *scaffold protein),* które zakotwicza kompleks KMT2A na chromatynie. W przeciwieństwie do innych enzymów epigenetycznych, takich jak acetylotransferazy (HAT; ang. *acetyltransferases*), enzymy KMT są bardziej specyficzne i zazwyczaj modyfikują zaledwie jedną lub dwie lizyny na pojedynczym histonie [3]. Reszty lizyny mogą ulegać monometylacji, dimetylacji lub trimetylacji bez zmiany ładunku elektrycznego łańcucha bocznego aminokwasu. Wpływ tych modyfikacji na stan chromatyny, tj. na to, czy aktywują one transkrypcję czy ją hamują, zależy od stopnia i umiejscowienia metylacji [4,5].

Metylotransferazy określane są mianem tzw. „pisarzy" (ang. *writers*), gdyż katalizują dodawanie grup chemicznych do ogonów histonowych lub DNA. Modyfikacje te nie są jednak permanentne i mogą zostać usunięte przez enzymy kasujące (tzw. „ścieracze" - ang. *erasers*), co pozwala odwrócić ich wpływ na ekspresję genów. Z kolei białka odczytujące (ang. *readers*) posiadają wyspecjalizowane domeny, zdolne

do rozpoznawania i interpretowania poszczególnych modyfikacji chemicznych. Białka z grup *writers*, *erasers* i *readers* tworzą wspólnie istotną maszynerię epigenetyczną. Mutacje w genach kodujących ten aparat prowadzą do zaburzeń konformacji chromatyny oraz nieprawidłowej ekspresji genów. Skutkuje to szeregiem zespołów chorobowych znanych jako chromatynopatie [6].

Rearanżacje chromosomowe z udziałem ludzkiego genu KMT2A powtarzalnie wiążą się z fenotypem chorobowym ostrych białaczek [7,8]. Obecność określonych rearanżacji KMT2A stanowi niezależny, niekorzystny czynnik rokowniczy, podczas gdy zaledwie kilka rearanżacji KMT2A wiąże się z dobrym lub pośrednim wynikiem leczenia [9]. Z kolei gen nukleofozminy 1 (NPM1; ang. *nucleophosmin 1*) koduje powszechnie występujące w jądrze komórkowym wielofunkcyjne „białko wahadłowe" (ang. *multifunctional shuttling protein*). NPM1 jest najczęściej ulegającym mutacji genem w ostrej białaczce szpikowej dorosłych [10]. Najbardziej charakterystyczną cechą zmutowanych białek NPM1 jest ich nieprawidłowa lokalizacja w cytoplazmie, co uwrażliwia komórki na zależność od osi menina-MLL w kontekście podtrzymywania ekspresji genów białaczkowych [11].

2. Mechanizm działania inhibitorów meniny

Menina pełni funkcję białka adaptorowego, które oddziałuje z krótkim odcinkiem aminokwasowym w pobliżu N-końca KMT2A, co ma kluczowe znaczenie dla wiązania KMT2A z wybranymi genami docelowymi, a tym samym dla procesu leukemogenezy zachodzącego za pośrednictwem KMT2A [12]. Zarówno w białaczkach z mutacją genu NPM1 jak i rearanżacją KMT2A - utrzymanie ekspresji genów białaczkowych jest uzależnione od wiązania kompleksu białkowego KMT2A z meniną [13,14].

Ze względu na kluczowe znaczenie interakcji KMT2A-menina w ostrych białaczkach, prace nad drobnocząsteczkowymi lekami skupiły się na inhibitorach, które obierają za cel kieszeń na meninie wiążącą między innymi białko KMT2A. Inhibitory meniny zaburzają funkcjonowanie kompleksu KMT2A-menina, co prowadzi do obniżenia ekspresji genów proleukemicznych, takich jak HOX i MEIS1, poprzez zmniejszenie zdolności wiązania się KMT2A z chromatyną oraz wyparcie meniny z chromatyny. Prowadzi to do różnicowania, a ostatecznie do apoptozy komórek białaczkowych [15].

3. Przegląd inhibitorów meniny

3.1. Rewumenib (SNDX-5613)

Rewumenib (SNDX-5613) to doustny, pierwszy w swojej klasie (ang. *first-in-class*) inhibitor meniny, opracowany przez firmę Syndax Pharmaceuticals do leczenia ostrej białaczki z rearanżacją genu KMT2A (KMT2Ar), ostrej białaczki szpikowej z mutacją genu NPM1 oraz guzów litych. Rewumenib uzyskał pierwsze zatwierdzenie 15 listopada 2024 r. w USA do leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie (R/R; ang. *relapsed or refractory*) ostrej białaczki z translokacją KMT2A u dorosłych i dzieci od 1. roku życia [16].

3.1.1. Aktywność kliniczna

Skuteczność monoterapii rewumenibem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu fazy I/II (AUGMENT-101).

Rewumenib wykazał aktywność przeciwbiałaczkową w części stanowiącej fazę I [17]. Wśród 60 poddanych ocenie pacjentów wskaźnik CR/CRh (całkowitej remisji oraz całkowitej remisji z częściową odnową hematologiczną) wyniósł 30%, przy medianie czasu do uzyskania CR/CRh wynoszącej 1,9 miesiąca i medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 9,1 miesiąca. Wskaźnik ogólnej odpowiedzi wyniósł 53%, a odsetek pacjentów z ujemną minimalną chorobą resztkową (MRD; ang. *measurable residual disease*) wśród chorych z CR/CRh osiągnął 78%. W populacji ocenianej pod kątem skuteczności 46 pacjentów miało białaczkę KMT2Ar, a 14 pacjentów mutację NPM1m [17].

W II fazie badania AUGMENT-101 rewumenib wykazał wysokie odsetki remisji u dorosłych i dzieci z R/R ostrą białaczką posiadającą translokację KMT2A [18]. We wcześniej zaplanowanej analizie okresowej wskaźnik CR/CRh wyniósł wówczas 22,8%, co przewyższyło hipotezę zerową zakładającą 10%. Mediana czasu do uzyskania pierwszej CR/CRh wyniosła 1,87 miesiąca, a mediana czasu trwania CR/CRh – 6,4 miesiąca. Wskaźnik OR wyniósł 63,2%, wskaźnik CRc (złożonej całkowitej remisji) wyniósł 43,9%, a odsetek pacjentów z ujemną MRD osiągnął 68,2%. Mediana wieku w populacji poddanej analizie skuteczności wyniosła 34 lata i obejmowała 13 pacjentów w wieku < 18 lat; 86% chorych miało ostrą białaczkę szpikową (AML; ang. *acute myeloid leukemia*), 12,3% miało ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL; ang. *acute lymphocytic leukemia*), a 1,8% - ostrą białaczkę o niejasnym pochodzeniu liniowym. Na początku badania odpowiednio 29,8%, 24,6% i 45,6% pacjentów

miało za sobą 1, 2 i ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia; 71,9% z nich otrzymywało wcześniej wenetoklaks, a 45,6% przeszło zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT; ang. *haematopoietic stem cell transplantation*). Wśród 13 pacjentów pediatrycznych odsetek CR/CRh wyniósł 23,1% [16].

Wyniki okresowe zostały potwierdzone w zaktualizowanej analizie obejmującej 104 ocenianych pacjentów, wykazując odsetek CR/CRh na poziomie 21,2%. Mediana czasu trwania CR/CRh wyniosła 6,4 miesiąca, a mediana czasu do osiągnięcia CR/CRh wynosiła 1,9 miesiąca. Spośród 83 pacjentów wymagających na początku badania przetoczeń krwinek czerwonych i/lub płytek krwi, 14% uniezależniło się od transfuzji w dowolnym 56-dniowym okresie po rozpoczęciu terapii. Z kolei spośród 21 pacjentów, którzy byli niezależni od transfuzji już na początku badania, 48% utrzymało ten status [16].

W II fazie badania AUGMENT-101 rewumenib wykazał również skuteczność w kohorcie pacjentów z R/R AML z mutacją NPM1 [19]. Wśród 64 ocenianych pacjentów odsetek CR/CRh wyniósł 23%, a mediana czasu trwania CR/CRh wynosiła 4,7 miesiąca. Wskaźnik OR osiągnął 47%, wskaźnik CRc ukształtował się na poziomie 30%, natomiast odsetek ujemnej MRD u pacjentów z CR/CRh wyniósł 64% [19].

Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej na rewumenib, niektórzy pacjenci zostali poddani zabiegowi przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach terapii konsolidującej, a następnie wznowili przyjmowanie rewumenibu jako leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu. W analizie obejmującej 16 takich pacjentów wykazano, że 75% utrzymało stan CRc, a 37,5% utrzymało remisję z ujemną MRD [20].

Odpowiedzi na leczenie rewumenibem zgłaszano również w programie wczesnego dostępu (tzw. zastosowania ze względów humanitarnych, ang. *compassionate use*) obejmującym intensywnie leczonych wcześniej pacjentów z R/R ostrą białaczką, w tym 19 pacjentów pediatrycznych i 11 dorosłych. Wydłużone remisje zaobserwowano u kilku pacjentów, którzy otrzymywali rewumenib w ramach terapii podtrzymującej po zabiegu HSCT [21].

Rewumenib znajduje się także obecnie w fazie rozwoju klinicznego pod kątem leczenia R/R AML z mutacją genu NPM1, a także jest badany w skojarzeniu ze standardowymi metodami leczenia w NPM1m AML oraz ostrej białaczce z rearanżacją KMT2A. Badania te obejmują również pacjentów nowo zdiagnozowanych oraz chorych z innymi nieprawidłowościami w obrębie osi KMT2A-menina. Trwają także prace nad jego rozwojem klinicznym w kierunku leczenia guzów litych [16].

3.2.1. Bezpieczeństwo

Monoterapia rewumenibem wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką z rearanżacją KMT2A. Bezpieczeństwo oceniano u 135 pacjentów (104 dorosłych, 31 dzieci) leczonych w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (mediana czasu ekspozycji wyniosła 2,3 miesiąca). Reakcje niepożądane ze skutkiem śmiertelnym wystąpiły u 3% pacjentów i obejmowały: zespół różnicowania (2 przypadki), krwotok (1) oraz nagły zgon (1). Ciężkie reakcje niepożądane zgłoszono u 73% pacjentów, a do najczęstszych należały: infekcja (24%), gorączka neutropeniczna (19%), zakażenie bakteryjne (17%), zespół różnicowania (12%), krwotok (9%) oraz zakrzepica (5%). Reakcje niepożądane doprowadziły do przerwy w dawkowaniu u 42% pacjentów (najczęściej z powodu wydłużenia odstępu QT w badaniu EKG, gorączki neutropenicznej, zespołu różnicowania, infekcji, hipokaliemii i nudności), zmniejszenia dawki u 10% (głównie z powodu wydłużenia odstępu QT w badaniu EKG) oraz do trwałego przerwania leczenia u 12% pacjentów (głównie z powodu infekcji i niewydolności oddechowej) [16].

Reakcje niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszone u ≥ 4% pacjentów leczonych rewumenibem obejmowały: gorączkę neutropeniczną (33%), infekcję (29%), zakażenie bakteryjne (20%), zespół różnicowania (13%), wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (12%), krwotok (9%), zmniejszenie apetytu (8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (6%), zakrzepicę (5%), leukocytozę (5%), zmęczenie (5%), nudności (4%), biegunkę (4%) i zakażenie wirusowe (4%). Nowe lub nasilające się nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych 3. lub 4. stopnia obejmowały: zmniejszenie stężenia potasu (5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3%), zwiększenie stężenia triglicerydów (3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (1%) [16].

3.2. Ziftomenib (KO-539)

Ziftomenib (KO-539) to doustny, selektywny inhibitor meniny wykazujący obiecującą aktywność kliniczną oraz niską toksyczność u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową.

3.2.1 Aktywność kliniczna

Skuteczność monoterapii ziftomenibu oceniono w badaniu KOMET-001 - wieloośrodkowym, otwartym badanie fazy I/II, stanowiące podstawę do rejestracji leku u dorosłych pacjentów z R/R AML.

W punkcie końcowym uzyskano wskaźnik CR/CRh na poziomie 22%, co było wartością znacznie wyższą w porównaniu z wynoszącym 12% historycznym wskaźnikiem odpowiedzi dla leczenia standardowego u pacjentów z R/R AML z mutacją NPM1 [22]. Spośród 92 pacjentów uwzględnionych w głównej analizie u 14% wystąpiła CR, a u 8% - CRh, przy medianie czasu do uzyskania CR/CRh na poziomie 2,8 miesiąca. Mediana czasu trwania CR/CRh wyniosła 3,7 miesiąca. 61% pacjentów odpowiadających na leczenie, którzy osiągnęli CR/CRh, dla których dostępne były próbki do oceny w laboratorium centralnym za pomocą testu sekwencjonowania nowej generacji, uzyskało ujemny wynik na obecność MRD. Złożony wskaźnik CR wyniósł 26%, a wskaźnik ogólnej odpowiedzi - 33%, z medianą czasu trwania ogólnej odpowiedzi wynoszącą 4,6 miesiąca. Mediana czasu do uzyskania pierwszej ogólnej odpowiedzi wynosiła 1,9 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia ukształtowała się na poziomie 6,6 miesiąca. Wśród pacjentów odpowiadających na leczenie mediana całkowitego przeżycia wyniosła 18,4 miesiąca. Dwóch z pacjentów wykazujących odpowiedź (jeden ze stanem wolnym od białaczki pod względem morfologicznym i jeden z całkowitą remisją z niepełną odnową hematologiczną) poddano następnie allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych, po czym obaj wznowili leczenie podtrzymujące ziftomenibem. W momencie odcięcia danych do niniejszej analizy dziewięciu pacjentów (w tym dwóch po przeszczepieniu) kontynuowało terapię ziftomenibem. Wskaźniki konwersji do stanu uniezależnienia od przetoczeń oraz utrzymania tego stanu w odniesieniu do krwinek czerwonych wyniosły odpowiednio 23% i 12%. Wskaźniki uzyskania uniezależnienia od przetoczeń i jego utrzymania dla płytek krwi wyniosły odpowiednio 15% i 38%. Ogółem wskaźnik uzyskania uniezależnienia od przetoczeń osiągnął 20%, a wskaźnik jego utrzymania - 20% [22].

3.2.2. Bezpieczeństwo

Łącznie u 93% pacjentów otrzymujących ziftomenib wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia w stopniu ≥3; do najczęstszych z nich (≥10%) należały: gorączka neutropeniczna (26%), niedokrwistość (20%), małopłytkowość (20%), zespół różnicowania (15%), zmniejszenie liczby płytek krwi (15%),

neutropenia (14%), zapalenie płuc (14%), sepsa (14%) oraz hipokaliemia (13%). Występujące w trakcie leczenia toksyczności hematologiczne (niezależnie od stopnia nasilenia), w tym cytopenie, które odnotowano u ≥10% pacjentów. U 79% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, najczęściej pod postacią gorączki neutropenicznej (21%). Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia w połączonej populacji z fazy Ib/II były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji z fazy II. U 33% pacjentów konieczne było wstrzymanie dawkowania, a u 3% – zmniejszenie dawki. 3% pacjentów trwale przerwało leczenie w ramach badania z powodu zdarzeń niepożądanych wywołanych ziftomenibem. Ocenione przez badaczy wydłużenie odstępu QTc związane z ziftomenibem zaobserwowano u 3% pacjentów. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiło wydłużenie QTc, przyjmowali dodatkowe leki powszechnie kojarzone z wydłużeniem odstępu QT. Żadne zdarzenie niepożądane związane ze stosowaniem ziftomenibu nie zakończyło się zgonem [22].

3.3. Inne cząsteczki

Bleksymenib (JNJ-75276617) to inhibitor meniny będący obecnie w fazie badań jako monoterapia oraz w schematach skojarzonych w leczeniu ostrych białaczek. W badaniach przedklinicznych wykazano, że bleksymenib zaburza wiązanie meniny z białkiem MLL, przywracając tym samym prawidłową hematopoezę. Ponadto, wyniki sugerują, że bleksymenib może zachowywać skuteczność u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką po wcześniejszej terapii, u których oporność wynika ze specyficznych mutacji w genie MEN1 [23].

DSP-5336 to kolejny inhibitor meniny, który podobnie wykazał aktywność przedkliniczną w ostrych białaczkach z rearanżacją KMT2A lub mutacją NPM1, a jego skuteczność u dorosłych pacjentów z AML i ALL jest wciąż badana [24].

Warto również wspomnieć o badaniu fazy I COVALENT-101, które ocenia cząsteczkę BMF-219 w ostrej białaczce, a także w szpiczaku mnogim, chłoniaku rozlanym z dużych komórek B oraz przewlekłej białaczce limfocytowej, jako że wcześniej odnotowano przedkliniczną aktywność tego związku we wspomnianych chorobach. Wyniki badania wskazują, że 2 z 5 pacjentów z AML uzyskało całkowitą remisję bez wyraźnych toksyczności ograniczających dawkę. Należy zauważyć, że według doniesień BMF-219 jest kowalencyjnym inhibitorem meniny, jednak jak dotąd nie opublikowano szczegółowych badań dotyczących mechanizmu jego działania [25].

4. Mechanizmy oporności na inhibitory meniny

Mutacje somatyczne w genie MEN1, które warunkują oporność na leczenie inhibitorami meniny, są często nabywane w komórkach białaczkowych z rearanżacją KMT2 i mutacją NPM1 u pacjentów. Mutacje te prowadzą do powtarzalnych zmian w resztach aminokwasowych M327, G331, T349 i S160 oraz wywołują oporność na strukturalnie odmienne klasy inhibitorów meniny. Aminokwasy G331, T349 i S160 zostały również zidentyfikowane jako przypuszczalne cele dla rozwoju oporności podczas badań przesiewowych genu MEN1 [26].

Te nowe mutacje MEN1 zmniejszają powinowactwo interakcji menina-inhibitor, zapobiegając wywołanemu przez lek wyparciu kompleksu menina-MLL z chromatyny, a tym samym znosząc kluczowe zmiany w ekspresji genów. Zmienione aminokwasy są niezbędne do wiązania wspomnianych leków, lecz pozostają bez wpływu na łączenie się białka MLL z meniną, co pozwala na nieprzerwaną aktywność onkogenną kompleksu menina-MLL na chromatynie [27].

Obserwacja, iż mutacje te warunkują oporność na wiele inhibitorów meniny, sugeruje, że do ominięcia tego powszechnego mechanizmu oporności konieczne będą inhibitory kolejnej generacji. Oparte na analizie strukturalnej projektowanie leków w celu uzyskania związków drugiej generacji, które skutecznie blokowałyby wiązanie MLL, omijając jednocześnie interakcje z resztami zmienionymi przez nabyte mutacje MEN1, może stanowić strategię walki z nabytą opornością na inhibitory meniny pierwszej generacji. W świetle powyższych ustaleń, u pacjentów poddawanych terapii inhibitorami meniny należy rozważyć prospektywne monitorowanie statusu mutacji MEN1, zwłaszcza w przypadku chorych z opóźnioną lub niepełną odpowiedzią, co ułatwiłoby podejmowanie decyzji terapeutycznych [26].

5. Podsumowanie

Wprowadzenie inhibitorów meniny do praktyki klinicznej stanowi jeden z najważniejszych przełomów w terapii celowanej ostrych białaczek ostatnich lat, dedykowany w szczególności pacjentom z rearanżacją genu KMT2A oraz mutacją w genie NPM1. Leki te, poprzez precyzyjne zaburzanie interakcji pomiędzy meniną a zmutowanym białkiem KMT2A, odwracają patologiczne procesy epigenetyczne napędzające leukemogenezę. Skutkuje to zniesieniem blokady różnicowania komórkowego, gwałtownym obniżeniem ekspresji proleukemicznych genów (takich jak HOX i MEIS1) i ostatecznie – indukcją apoptozy blastów białaczkowych.

Dane z najnowszych badań klinicznych nad wiodącymi przedstawicielami tej klasy leków, do których należą rewumenib (SNDX-5613) oraz ziftomenib (KO-539), jednoznacznie potwierdzają ich wysoką aktywność u pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby, u których wyczerpano standardowe opcje leczenia. Zdolność inhibitorów meniny do wywoływania głębokich remisji całkowitych, nierzadko przebiegających z ujemnym statusem mierzalnej choroby resztkowej, dowodzi ich silnego potencjału terapeutycznego, co w przypadku rewumenibu zaowocowało już rejestracją amerykańskiej agencji FDA. Należy jednak pamiętać, że stosowanie tej klasy cząsteczek wiąże się z unikalnym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania, toksyczności hematologicznych oraz pozaszpikowych (w tym istotnego wydłużenia odstępu QTc) wymusza wdrożenie ścisłego monitorowania klinicznego i proaktywnego zarządzania zdarzeniami niepożądanymi.

Zasadniczym wyzwaniem i czynnikiem ograniczającym długoterminową skuteczność monoterapii inhibitorami meniny pozostaje zjawisko oporności wtórnej. Rozwój mutacji somatycznych w genie MEN1 (obejmujących m.in. reszty M327, G331, T349) prowadzi do zmian konformacyjnych kieszeni wiążącej, znosząc powinowactwo leku, przy jednoczesnym zachowaniu onkogennej aktywności kompleksu na chromatynie. W związku z tym, optymalizacja leczenia w najbliższych latach powinna opierać się między innymi na projektowaniu inhibitorów nowej generacji zdolnych do przełamywania nabytej oporności mutacyjnej. Ponadto, istotnym elementem nowoczesnego postępowania terapeutycznego powinno stać się prospektywne monitorowanie molekularne statusu genu MEN1, co pozwoli na wczesną identyfikację klonów opornych i dynamiczną personalizację leczenia.

Referencje

[1] Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, et al. KMT2A: Umbrella Gene for Multiple Diseases. Genes. 2022;13(3):514. doi:10.3390/genes13030514

[2] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics*. Molecular & Cellular Proteomics. 2014;13(2):397-406. doi:10.1074/mcp.M113.035600

[3] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell. 2007;128(4):693-705. doi:10.1016/j.cell.2007.02.005

[4] Di Nisio E, Lupo G, Licursi V, Negri R. The Role of Histone Lysine Methylation in the Response of Mammalian Cells to Ionizing Radiation. Front Genet. 2021;12:639602. doi:10.3389/fgene.2021.639602

[5] Husmann D, Gozani O. Histone lysine methyltransferases in biology and disease. Nat Struct Mol Biol. 2019;26(10):880-889. doi:10.1038/s41594-019-0298-7

[6] Fahrner JA, Bjornsson HT. Mendelian disorders of the epigenetic machinery: postnatal malleability and therapeutic prospects. Accessed April 15, 2026. https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddz174

[7] Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. The Lancet. 2002;359(9321):1909-1915. doi:10.1016/S0140-6736(02)08782-2

[8] Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. Leukemia. 2003;17(4):700-706. doi:10.1038/sj.leu.2402883

[9] Szczepański T, Harrison CJ, van Dongen JJM. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. Lancet Oncol. 2010;11(9):880-889. doi:10.1016/S1470-2045(09)70369-9

[10] Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N Engl J Med. 2005;352(3):254-266. doi:10.1056/NEJMoa041974

[11] Falini B, Bolli N, Liso A, et al. Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: molecular basis and clinical implications. Leukemia. 2009;23(10):1731-1743. doi:10.1038/leu.2009.124

[12] Caslini C, Yang Z, El-Osta M, Milne TA, Slany RK, Hess JL. Interaction of MLL amino terminal sequences with menin is required for transformation. Cancer Res. 2007;67(15):7275-7283. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2369

[13] Heikamp EB, Henrich JA, Perner F, et al. The menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML. Blood. 2022;139(6):894-906. doi:10.1182/blood.2021012806

[14] Uckelmann HJ, Kim SM, Wong EM, et al. Therapeutic targeting of preleukemia cells in a mouse model of NPM1 mutant acute myeloid leukemia. Science. 2020;367(6477):586-590. doi:10.1126/science.aax5863

[15] Krivtsov AV, Evans K, Gadrey JY, et al. A Menin-MLL Inhibitor Induces Specific Chromatin Changes and Eradicates Disease in Models of MLL-Rearranged Leukemia. Cancer Cell. 2019;36(6):660-673.e11. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.001

[16] Syed YY. Revumenib: First Approval. Drugs. 2025;85(4):577-583. doi:10.1007/s40265-025-02161-5

[17] Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. Nature. 2023;615(7954):920-924. doi:10.1038/s41586-023-05812-3

[18] Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, et al. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). J Clin Oncol. 2025;43(1):75-84. doi:10.1200/JCO.24.00826

[19] Revumenib AUGMENT-101 Pivotal Data in R/R mNPM1 AML Call | Syndax Pharmaceuticals, Inc. Accessed April 16, 2026. https://ir.syndax.com/events/event-details/revumenib-augment-101-pivotal-data-rr-mnpm1-aml-call

[20] Zucenka A, Issa GC, Arellano M, et al. Revumenib Maintenance Therapy Following Revumenib-Induced Remission and Transplant. Blood. 2023;142(Supplement 1):4950. doi:10.1182/blood-2023-189036

[21] Rubnitz J, C. Issa G, M. Stein E, et al. P561: REVUMENIB IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS: COMPASSIONATE USE PROGRAM EXPERIENCE. Hemasphere. 2023;7(Suppl):e221187f. doi:10.1097/01.HS9.0000969148.22118.7f

[22] Wang ES, Montesinos P, Foran J, et al. Ziftomenib in Relapsed or Refractory NPM1-Mutated AML. J Clin Oncol. 2025;43(31):3381-3390. doi:10.1200/JCO-25-01694

[23] Chin KK, Abdul-Hay M, Shukla M, et al. Overcoming MEN1-mediated resistance with menin inhibitor switching in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. Leukemia. Published online April 10, 2026:1-4. doi:10.1038/s41375-026-02959-6

[24] Daver N, Ikezoe T, Watts J, et al. Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation, Dose Expansion Study of Menin Inhibitor DSP-5336 in Adult Patients with Acute Leukemia with and without Mixed-Lineage Leukemia (MLL)-Rearrangement (R) or Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation (m). Blood. 2022;140(Supplement 1):3371-3372. doi:10.1182/blood-2022-167674

[25] Ravandi-Kashani F, Kishtagari A, Carraway H, et al. P587: COVALENT-101: A PHASE 1 STUDY OF BMF-219, A NOVEL ORAL IRREVERSIBLE MENIN INHIBITOR, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LEUKEMIA, DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, AND MULTIPLE MYELOMA. HemaSphere. 2022;6:486. doi:10.1097/01.HS9.0000845236.32931.83

[26] Perner F, Stein EM, Wenge DV, et al. MEN1 mutations mediate clinical resistance to menin inhibition. Nature. 2023;615(7954):913-919. doi:10.1038/s41586-023-05755-9

[27] Rodrigues CP, Shvedunova M, Akhtar A. Epigenetic Regulators as the Gatekeepers of Hematopoiesis. Trends in Genetics. 2021;37(2):125-142. doi:10.1016/j.tig.2020.09.015

MOGAMULIZUMAB W LECZENIU ZIARNINIAKA GRZYBIASTEGO I ZESPOŁU SÉZARY'EGO: NOWOCZESNE PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE OPARTE NA IMMUNOMODULACJI

Aleksandra Achtelik, Łukasz Jaworecki, Maria Starosta, Amelia Stręk

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

Abstrakt: Ziarniniak grzybiasty (*ang. Mycosis fungoides, MF*) oraz zespół Sézary'ego (*ang. Sézary syndrome, SS*) należą do grupy chłoniaków skórnych T-komórkowych (*ang. cutaneous T-cell lymphomas, CTCL*), stanowiąc około 40% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry i 60% przypadków CTCL. Diagnostyka i leczenie tych nowotworów są istotnym wyzwaniem klinicznym ze względu na heterogenny przebieg choroby oraz ograniczone możliwości terapeutyczne. Skuteczność dostępnych metod leczenia jest szczególnie niska w zaawansowanych stadiach CTCL. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania terapiami celowanymi, które modulują mechanizmy immunologiczne uczestniczące w patogenezie choroby. Mogamulizumab jest defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi chemokin C-C typu 4 (CCR4), eliminującym komórki nowotworowe poprzez mechanizm cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC). Lek ten znalazł zastosowanie u pacjentów z nawrotowymi lub opornymi postaciami ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego, u których wcześniej zastosowano co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Celem niniejszego rozdziału jest ocena znaczenia mogamulizumabu w aktualnych standardach leczenia CTCL oraz wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań nad immunoterapią tych nowotworów.

Słowa kluczowe: mogamulizumab, receptor CCR4, zespół Sezary'ego, Ziarniniak grzybiasty

Abstract: Mycosis fungoides (MF) and Sezary syndrome (SS) belong to the group of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), accounting for approximately 40% of all primary cutaneous lymphomas and 60% of CTCL cases. The diagnosis and treatment of these malignancies remain a significant clinical challenge due to their heterogeneous course and limited therapeutic options. The efficacy of currently available treatments is particularly low in advanced stages of CTCL. In recent years, there has been a growing interest in targeted therapies that modulate immunological mechanisms involved in disease pathogenesis. Mogamulizumab is defucosylated monoclonal antibody directed against the C-C chemokine receptor type 4 (CCR4), which eliminates malignant cells through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). This agent has demonstrated clinical benefit in patients which relapsed or reflactory forms of mycosis fungoides and Sezary syndrome who have previously received at least one systemic therapy. The aim of this chapter is to evaluate the role of mogamulizumab in current CTCL treatment standards and outline potential directions for further research on immunotherapy in these malignancies.

Keywords: CCR4 receptors, mogamulizumab, Mycosis fungoides, Sezary syndrome

1. Wstęp

Ziarniniak grzybiasty (*ang. Mycosis fungoides, MF*) stanowi najczęściej występujący pierwotny chłoniak skóry, odpowiadając za około 40% wszystkich przypadków oraz 60% chłoniaków skórnych T-komórkowych (CTCL). Choroba występuje głównie u mężczyzn w 5-6 dekadzie życia. Charakterystyczny dla tego chłoniaka T-komórkowego jest immunofenotyp CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. Przebieg kliniczny MF jest zwykle wieloetapowy i obejmuje trzy fazy:

1. fazę wstępną (plamistą), w której pojawiają się rumieniowe, świądowe plamy, najczęściej zlokalizowane na obszarach skóry nieeksponowanych na promieniowanie UV,
2. fazę naciekową, charakteryzującą się powstawaniem zgrubiałych blaszek,
3. fazę guzowatą, w której zmiany przybierają postać sinoczerwonych guzów.

Niejednorodny obraz kliniczny MF często prowadzi do błędnego rozpoznania, co skutkuje opóźnieniem wdrożenia odpowiedniego leczenia. W przebiegu choroby może dojść do progresji w kierunku bardziej agresywnej postaci -zespołu Sézary'ego (*ang. Sézary syndrome, SS*). Zespół Sézary'ego cechuje się triadą objawów obejmującą uogólnioną limfadenopatię, erytrodermię oraz obecność komórek Sézary'ego w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Dodatkowo mogą występować objawy towarzyszące, takie jak: łysienie, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz dystrofia płytek paznokciowych. SS występuje głównie u starszych mężczyzn, zazwyczaj po

60. roku życia i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem - mediana przeżycia chorych wynosi od 2 do 4 lat.

2. Patogeneza ziarniniaka grzybiastego

Patogeneza ziarniniaka grzybiastego jest procesem złożonym, który obejmuje współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych. Najnowsze badania wskazują, że przewlekła stymulacja antygenowa u osób predysponowanych genetycznie prowadzi do aktywacji i klonalnej proliferacji limfocytów T $CD4^+$, co skutkuje rozwojem przewlekłego stanu zapalnego typowego dla MF.[20] W licznych analizach potwierdzono udział wielu genów w patogenezie tej choroby. Wykazano obecność zarówno aberracji strukturalnych, jak i liczbowych chromosomów, które sprzyjają transformacji nowotworowej. Najczęściej obserwuje się utratę chromosomów 1, 7 i 10 oraz delecje w regionie 9p21, obejmującym geny P15 i P16, których utrata jest powszechnie stwierdzana u pacjentów z rozpoznaniem MF [1]. We wczesnych stadiach choroby badania histopatologiczne ujawniają obecność zarówno komórek nowotworowych $CD4^+$, jak i reaktywnych limfocytów $CD8^+$, przy przewadze cytokin o profilu Th1. W miarę postępu choroby dominują limfocyty T $CD4^+$ oraz cytokiny o profilu Th2, co sprzyja uogólnieniu procesu nowotworowego i pogorszeniu rokowania. Istotnym elementem patogenezy MF jest zmienność profilu cytokinowego w zależności od stadium choroby. W fazach początkowych dominuje profil Th1, obejmujący cytokiny takie jak IFN-γ, IL-12 i IL-2 natomiast wraz z progresją choroby obserwuje się spadek ich ekspresji przy jednoczesnym wzroście poziomu cytokin profilu Th2: IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13 zarówno w skórze, jak i we krwi obwodowej [2]. Równocześnie zmniejsza się liczba limfocytów T $CD8^+$, które w początkowych etapach choroby pełnią istotną rolę przeciwnowotworową [3].

3. Obecne strategie terapeutyczne

Dostępne strategie terapeutyczne dla MF/SS niestety rzadko przynoszą długotrwałą remisję choroby. Obecnie wykorzystywane metody leczenia obejmują dwie strategie: leczenie ukierunkowane na zmiany skórne oraz terapie ogólnoustrojowe. Obydwie formy można przeprowadzać zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej. Strategia ukierunkowana na zmiany skórne obejmuje fototerapię, radioterapię oraz leki stosowane miejscowo, natomiast terapia ogólnoustrojowa wykorzystuje immunoterapie, leki biologiczne oraz chemioterapeutyki [4].

3.1. Strategia ukierunkowana na zmiany skórne

Strategia ukierunkowana na zmiany skórne jest wykorzystywana jako I etap leczenia MF/SS u osób w początkowych fazach choroby.

3.1.1. Miejscowe glikokortykosteroidy

Miejscowe glikokortykosteroidy w terapii MF/SS wykorzystują zdolność do hamowania wiązania limfocytów do śródbłonka naczyniowego oraz indukują apoptozę nowotworowych komórek T. Stosowane są raz do dwóch razy na dzień przez kilka tygodni lub miesięcy, aż do uzyskania całkowitej regresji lub znacznej poprawy zmian skórnych. Niestety długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów niesie za sobą powikłania w postaci ścieńczenia skóry, rozstępów oraz miejscowych podrażnień skóry [4].

3.1.2. Mechloretamina

Mechloretamina jest miejscowym chemioterapeutykiem, który oddziałuje na szybko dzielące się komórki nowotworowe uszkadzając ich DNA co prowadzi do ich śmierci. Preparaty mechloretaminy stosuje się raz dziennie na skórę objętą zmianami bądź na całą jej powierzchnię z wyjątkiem regionów urogenitalnych przez klika tygodni/miesięcy. Działania niepożądane obejmują: świąd, pieczenie oraz hiperpigmentację skóry, a także niewielki wzrost ryzyka zachorowania na nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry [6].

3.1.2. Beksaroten

Beksaroten jest retinoidem selektywnie aktywującym receptory jądrowe X, indukując różnicowanie komórek i apoptozę. Miejscowy preparat beksarotenu w postaci 1% maści stosowany jest co raz dziennie przez pierwszy tydzień leczenia, a następnie dwa razy dziennie bezpośrednio na zmiany skórne. Leczenie beksarotenem jest wskazane jedynie u pacjentów, których zmiany skórne nie przekraczają 15% powierzchni ciała. Działania niepożądane obejmują: świąd, pieczenie oraz podrażnienie skóry [4].

3.1.3. Imikwimod

Imikwimod jest agonistą TLR7, który zwiększa produkcję interferonu. Interferon wykazuje działanie antyproliferacyjne i antyangiogenne. Stymuluje również komórki Langerhansa do migracji do węzłów chłonnych, aktywując limfocyty T. Miejscowy imikwimod jest dostępny w postaci 5% kremu i jest nakładany na zmiany, trzy do pięciu razy w tygodniu, aż do ich ustąpienia. Działania niepożądane obejmują miejscową reakcję zapalną, z rumieniem, obrzękiem, pęcherzykami i owrzodzeniem [7].

3.1.4. Fototerapia wąskozakresowym UVB 311 nm

Fototerapia wąskozakresowym UVB 311 nm ze względu na krótką długość fali działa jedynie w zakresie naskórka na keratynocyty, komórki Langerhansa oraz limfocyty T położone w górnych warstwach skóry powodując ich supresję. Leczenie stosuje się 3-5 razy w tygodniu. W porównaniu do PUVA cechuje się większym bezpieczeństwem stosowania u kobiet w ciąży oraz niesie za sobą znikome ryzyko rozwoju raka skóry.

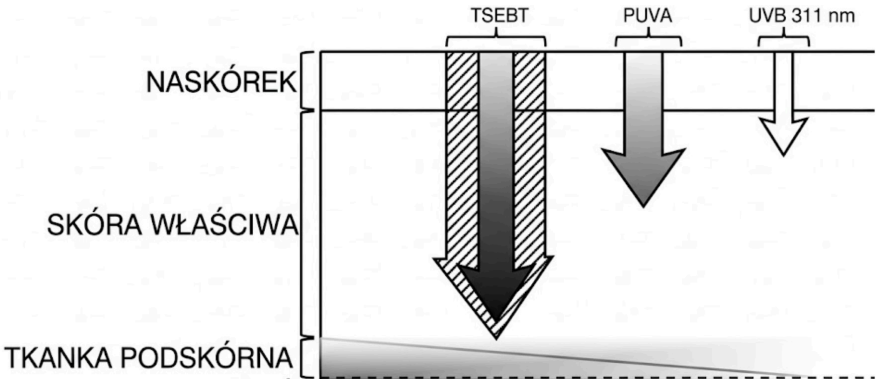
3.1.5. PUVA

PUVA jest rodzajem fotochemioterapii wykorzystującym substancje fotouczulające - psoraleny oraz światło ultrafioletowe w zakresie 315-400 nm, dzięki czemu osiąga górne warstwy skóry właściwej. Prowadzi do mutacji DNA oraz apoptozy limfocytów T. Jest to metoda, która znalazła zastosowanie w bardziej inwazyjnych postaciach MF/SS ze względu na swoje działanie niesie za sobą ryzyko rozwoju nowotworów skóry oraz jest przeciwskazania u kobiet w ciąży [4].

3.1.6. Terapia całkowitą wiązką elektronów skóry (TSEBT)

Terapia całkowitą wiązką elektronów skóry (TSEBT) umożliwia jednorodne napromieniowanie całej powierzchni skóry. Zwykła całkowita dawka do leczenia wynosi 36 Gy, podawana jako jeden do dwóch Gy na sesję przez pięć do dziewięciu tygodni. Wskaźniki całkowitej remisji są wysokie, jednak nawroty są częste. Niska dawka TSEBT jest wykonywana z 12 Gy, jeden Gy na frakcję przez trzy tygodnie. Działania niepożądane obejmują: rumień, wypadanie włosów, tymczasowe zatrzymanie wzrostu paznokci, obrzęk dłoni i stóp, niewielkie krwawienie z nosa, pęcherze na palcach rąk i nóg oraz trwałe łysienie. Niska dawka TSEBT jest lepiej tolerowana, a zdarzenia niepożądane są przemijające i łagodniejsze w porównaniu z dawką

standardową. Jednak wskaźniki odpowiedzi są niższe. [14] Po TSEB zaleca się terapię podtrzymującą beksarotenem lub IFNalfa. [15]



Rycina 1. Głębokość przenikania promieniowania UVB311, PUVA i TSEBT w strukturach skóry. Opracowanie własne.

3.1.7. Radioterapia

Radioterapia jest skuteczną metodą ze względu na stosunkowo dobrą radioczułość MF, działa ona wykorzystując promieniowanie jonizujące, które ma za zadanie hamowanie wzrostu, a także niszczenie komórek nowotworowych.

3.2. Strategia ogólnoustrojowa

Wykorzystanie tego typu terapii jest najbardziej skuteczne we wczesnych stadiach choroby oraz zaawansowanych stadiach MF/SS. Obecnie w strategii ogólnoustrojowej wykorzystywane są retinoidy, interferon alfa, chemioterapia, inhibitory deacetylazy histonowej oraz immunoterapia celowana.

3.2.1. Retinoidy stosowane doustnie

Retinoidy stosowane doustnie - w terapii MF/SS można zastosować: izotretinoinę, acytretynę oraz beksaroten. Są to pochodne witaminy A, które wiążąc się z receptorami jądrowymi (RAR i RXR) wpływają na procesy wzrostu, różnicowania i apoptozy komórek. Izotretinoina jest lekiem I-generacji stosowanym w codziennych dawkach 0.2-1 mg/kg masy ciała. Acytretyna jest lekiem II-generacji cechując

się lepszą lipofilnością w stosunku do izotretinoiny co pozwala na jej lepszą biodostępność. Stosowana jest w dziennych dawkach 0.3-0.5 mg/kg masy ciała. [9] Do III-generacji retinoidów należy bexaroten, który został dopuszczony do leczenia MF/SS w 2017 roku. Beksaroten jest poliaromatycznym retinoidem, który jest wysoce selektywny dla receptora RXR. Jest podawany w dziennej dawce doustnej 300 mg/m2. Wykazano dużą skuteczność leczenia beksarotenem w połączeniu z fotochemioterapią. [8, 9]

3.2.2. Interferon alfa (IFN-α)

Interferon alfa (IFN-α) - reguluje cykl komórkowy, wspomaga tłumienie onkogenów i moduluje adhezję komórkową. Leczenie IFN-α zwykle rozpoczyna się od dawki 3 milionów jednostek drogą podskórną, trzy razy w tygodniu (dawkę można zwiększyć do maksymalnie 9 milionów jednostek). Pegylowany IFN-α, jest preparatem, w którym lek jest uwięziony w liposomach, co skutkuje wydłużonym okresem półtrwania i lepszą akumulacją w tkankach nowotworowych, podaje się go drogą podskórną, w dawce 1,5 μg/kg masy ciała, raz w tygodniu. Działania niepożądane związane z interferonami zależą od dawki i obejmują objawy grypopodobne, dysfunkcję tarczycy, podwyższone wartości AspAT i AlAT, leukopenię, małopłytkowość, depresję i zaburzenia rytmu serca. [8, 9]

3.2.3. Chemioterapia skojarzona

Chemioterapia skojarzona - najczęściej stosowane kombinacje to: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon (CHOP); cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon (CVP); cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i etopozyd (CHOEP); CVP plus metotreksat (MTX). Powyższe schematy chemioterapii skojarzonej cechują się z wysokim wskaźnikiem odpowiedzi (70%-80%), ale są często krótkotrwałe (około 4 miesięcy). Chemioterapia wielolekowa jest również związana z licznymi działaniami niepożądanymi takimi jak mielosupresja i powikłania będące następstwem zakażeń. [10]

3.2.4. Inhibitory deacetylazy histonowej

Inhibitory deacetylazy histonowej - romidepsyna i worinostat. Deacetylaza histonowa (HDAC) jest klasą enzymów odpowiedzialnych za katalizowanie usuwania grup acetylowych z histonów, będących kluczowymi modulatorami transkrypcyjnej

regulacji epigenetycznej. Dwa leki z tej klasy mają dopuszczenie FDA do stosowania w MF/SS. Romidepsyna jest podawana jako pojedynczy środek w dawce 14 mg/m2 dożylnie w dniach 1, 8 i 15 28-dniowego cyklu. Najczęstszymi powiązanymi zdarzeniami niepożądanymi są nudności i zmęczenie. [9] Vorinostat jest doustnym inhibitorem HDAC. Podawany jest w dziennej dawce 400 mg dziennie. Jeśli nie jest tolerowany, można go zmniejszyć do 300 mg/dzień lub 300 mg, pięć dni w tygodniu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są biegunka, zmęczenie, nudności i anoreksja. [16]

3.2.5. Immunoterapia celowana

Immunoterapia celowana - dotychczas wykorzystywane przeciwciała monoklonalne takie jak alemtuzumab i brentuximab vedotin ustępują miejsca w terapii MF/SS najskuteczniejszemu mogamulizumabowi.

4. Mechanizm działania mogamulizumabu

Mogamulizumab to zhumanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, zaprojektowane do precyzyjnego wiązania się z receptorem chemokinowym typu 4 (CCR4). Receptor ten stanowi charakterystyczny punkt orientacyjny na powierzchni wybranych komórek układu odpornościowego - występuje naturalnie na limfocytach T pomocniczych typu 2 (Th2) oraz limfocytach T regulatorowych (Treg). Co kluczowe, ulega on również silnej nadekspresji na komórkach nowotworowych w przebiegu chłoniaków T-komórkowych, takich jak ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego czy chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL).

Główny mechanizm terapeutyczny leku opiera się na zjawisku cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Proces ten przebiega w kilku etapach:

1. Precyzyjne znakowanie: mogamulizumab selektywnie łączy się z receptorami CCR4 na powierzchni komórek nowotworowych.
2. Duże powinowactwo: dzięki zastosowaniu innowacyjnej technologii defukozylacji, która zwiększa powinowactwo fragmentu Fc przeciwciała do receptora FcγRIIIa (CD16) na komórkach NK. Lek wykazuje blisko 50-krotnie silniejsze powinowactwo do receptorów na komórkach efektorowych [11] w porównaniu do standardowych przeciwciał monoklonalnych.
3. Eliminacja nowotworu: tak silne połączenie staje się sygnałem dla komórek NK, które zostają gwałtownie aktywowane. Uwalniają one ze swoich ziarnistości białka lityczne - perforyny i granzymy, które bezpośrednio perforują

błonę komórkową nowotworu i wprowadzają go na ścieżkę apoptozy [11].

5. Kwalifikacja do leczenia z zastosowaniem mogamulizumabu

W sierpniu 2018 r. FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) wydała rutynowe zezwolenie na dopuszczenie do obrotu mogamulizumabu-kpkc (POTELIGEO; Kyowa Kirin, Inc.) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej. [12] Przed kwalifikacją pacjent musi spełnić następujące warunki:

1. Stan sprawności: Wynik w skali ECOG ≤ 2.
2. Wydolność narządowa:
   - Liczba neutrofili ≥1500/ul (lub >1000/ul przy zajęciu szpiku).
   - Liczba płytek krwi ≥100 000/ul.
   - Prawidłowa funkcja nerek i wątroby (transaminazy ≤ 2,5 górna granica normy).
3. Status wirusowy: Wykluczenie aktywnych zakażeń HIV, HTLV-1, HBV i HCV. [12]

6. Schemat dawkowania mogamulizumabu

U pacjentów z MF/SS zalecana dawka mogamulizumabu wynosi 1 mg/kg masy ciała, podawana w infuzji dożylnej trwającej co najmniej 60 minut w dniach 1., 8., 15. i 22. pierwszego 28-dniowego cyklu, a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Przed pierwszą infuzją zaleca się podanie premedykacji w postaci difenhydraminy oraz leku przeciwgorączkowego, aby złagodzić reakcje poprzetoczeniowe. [13]

7. Skuteczność kliniczna terapii z zastosowaniem mogamulizumabu

Skuteczność kliniczną mogamulizumabu najlepiej obrazuje badanie kliniczne porównujące efekty leczenia mogamulizumabem i vorinostatem. W badaniu fazy 3, obejmującym 372 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, oceniano skuteczność mogamulizumabu w porównaniu z vorinostatem. Mogamulizumab wykazał znaczną przewagę nad vorinostatem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), które oceniane było przez badaczy. Mediana PFS w grupie przyjmującej mogamulizumab wyniosła

7,7 miesiąca, podczas gdy w grupie przyjmującej vorinostat wynosiła 3,1 miesiąca. Różnica ta była statystycznie istotna (współczynnik ryzyka 0,53, p<0,0001). Odsetek działań niepożądanych 3 i 4 stopnia był podobny w obu grupach (41%). [17]

Tabela 1. Opracowanie własne.

Parametr	**Mogamulizumab**	**Worinostat**
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS)	7,7 miesiąca	3,1 miesiąca
Częstość zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia	41%	41%
Główne działania niepożądane	Osutka polekowa, reakcje poinfuzyjne, limfopenia	Nudności, zmęczenie, biegunka, anoreksja

8. Profil bezpieczeństwa mogamulizumabu

Profil produktu leczniczego jakim jest mogamulizumab według FDA wskazuje na dobrą tolerancję leczenia mogamulizumabem, a większość zdarzeń niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej obserwuje się:

1. Reakcje skórne u ok. 20-35% pacjentów pod postacią wysypki
2. Reakcje związane z infuzją ok 35% pacjentów obejmują one dreszcze, gorączkę, nudności i duszność
3. Zaburzenia hematologiczne - najczęściej występuje limfopenia [12]

Powyższe działania niepożądane w większości przypadków nie są wskazaniem do zaprzestania leczenia.[18][19]

9. Immunomodulacja a profil bezpieczeństwa

Unikalny profil bezpieczeństwa mogamulizumabu wynika bezpośrednio z jego mechanizmu działania jako humanizowanego, defukozylowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1κ skierowanego przeciwko receptorowi CCR4. Receptor ten ulega stałej ekspresji nie tylko na złośliwych limfocytach T w chłoniakach takich jak ziarniniak grzybiasty (MF) czy zespół Sézary'ego (SS), ale również na zdrowych komórkach T regulatorowych (Tregs) oraz komórkach Th2.[22][24] Wykorzystanie technologii defukozylacji znacząco wzmacnia cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC), co pozwala na skuteczne niszczenie komórek przy użyciu

mniejszych dawek. Jednak eliminacja komórek Tregs, które fizjologicznie hamują nadmierną aktywność układu odpornościowego, prowadzi do zjawiska immunomodulacji, mogącej wywoływać szerokie spektrum działań niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym.

Częste zdarzenia niepożądane i reakcje związane z infuzją Zgodnie z wynikami kluczowego badania fazy III MAVORIC, mogamulizumab charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, choć zdarzenia niepożądane występują u większości pacjentów.[23][25]

Do najczęstszych należą:

1. Reakcje związane z infuzją (33,2% – 35%): Zazwyczaj mają łagodny przebieg (stopień 1-2) i występują głównie podczas pierwszych dwóch podań leku.
2. Osutki polekowe (23,9% – 24%): Są drugą najczęstszą przyczyną powikłań i najczęstszym powodem przerwania terapii (7,1% przypadków).
3. Objawy ogólne: Biegunka (23,4%), zmęczenie (23,4%) oraz nudności (14,7%) były często raportowane przez pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych.

Toksyczność dermatologiczna i „paradoks wysypki" Reakcje skórne wywołane mogamulizumabem są wysoce różnorodne i mogą przybierać formy grudkowo-krostkowe, liszajowate lub przypominać sam chłoniak (np. *ang. folliculotropic MF*), co sprawia trudności diagnostyczne. W wytycznych EORTC 2023 podkreśla się konieczność wykonania biopsji skórnej przed przerwaniem leczenia, aby odróżnić reakcję polekową od progresji choroby.[26][28] Szczególnym rodzajem są reakcje liszajowate, które mogą obejmować skórę, błony śluzowe jamy ustnej oraz narządy płciowe. Istnieją silne dowody sugerujące, że wystąpienie osutki skórnej lub innych zjawisk autoimmunologicznych może być korzystnym wskaźnikiem prognostycznym, korelującym z lepszą odpowiedzią kliniczną i dłuższym czasem przeżycia całkowitego. [27, 30]

Perspektywa kliniczna i ekonomiczna (NICE) Mimo wysokiej skuteczności, brytyjski instytut NICE wyraził obawy dotyczące niepewności w zakresie długoterminowego przeżycia całkowitego (OS), które w badaniu MAVORIC było utrudnione do oceny przez duży odsetek pacjentów przechodzących do grupy leczonej aktywnie (crossover).[23][29] Ta niepewność metodologiczna, w połączeniu z ryzykiem specyficznych działań niepożądanych oraz brakiem bezpośrednich porównań ze standardem opieki w NHS (innym niż worynostat), wpłynęła na początkowe decyzje o braku rekomendacji dla rutynowego stosowania leku w Wielkiej Brytanii.

10. Wnioski i podsumowanie

Analiza dostępnych danych oraz wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania mogamulizumabu w terapii ziarniniaka grzybiastego (MF) i zespołu Sézary'ego (SS) pozwala na sformułowanie następujących wniosków. Mogamulizumab stanowi istotny postęp w leczeniu nawrotowych i opornych postaci CTCL, wykazując znaczącą przewagę nad konwencjonalnymi terapiami (np. vorinostatem) dzięki procesowi defukozylacji przeciwciała anty-CCR4, drastycznie zwiększa jego powinowactwo do komórek efektorowych NK przekładając się tym samym na wysoką skuteczność niszczenia limfocytów nowotworowych drogą cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC). Procesy te zapewniają wysoką skuteczność celowaną szczególnie u pacjentów z zespołem Sézary'ego. Korzystny profil bezpieczeństwa mogamulizumabu jest ważnym aspektem w planowaniu terapii osób z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sezary'ego, mimo występowania działań niepożądanych, takich jak osutki czy reakcje poinfuzyjne, lek jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a toksyczność rzadko prowadzi do konieczności definitywnego zakończenia terapii. Poprawa przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazana w wynikach badań klinicznych III fazy (MAVORIC) potwierdza, że zastosowanie mogamulizumabu pozwala na niemal dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu do standardowych inhibitorów HDAC.

Ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego pozostają chorobami o trudnym przebiegu klinicznym, a ich leczenie w stadiach zaawansowanych jest ważnym wyzwaniem współczesnej onkodermatologii. Tradycyjne metody, oparte na leczeniu miejscowym i chemioterapii, często nie gwarantują długotrwałej kontroli nad procesem nowotworowym i wiążą się z licznymi powikłaniami. Wprowadzenie mogamulizumabu do praktyki klinicznej otwiera nowy rozdział w leczeniu CTCL, oparty na precyzyjnej immunomodulacji. Dzięki specyficznemu działaniu na receptor CCR4, lek ten nie tylko eliminuje komórki nowotworowe, ale również wpływa na mikrośrodowisko immunologiczne skóry i krwi. [21] Aktualne standardy terapeutyczne coraz częściej wskazują na zasadność wczesnego rozważenia immunoterapii celowanej u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie I rzutu. Przyszłe badania powinny koncentrować się na opracowaniu optymalnych schematów leczenia skojarzonego (np. z fototerapią lub interferonem) oraz identyfikacji markerów predykcyjnych, które pozwolą na jeszcze lepszą personalizację terapii tym przeciwciałem monoklonalnym.

Referencje

[1] McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, i wsp. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. Blood. 2015;126(4):508-519.

[2] Sokołowska-Wojdyło M, Jankowska-Konsur A, Grzanka A, Maciejewska-Radomska A. Patogeneza ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Przegląd Dermatologiczny. 2012;99:235–240.

[3] Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 1995;32(3):448-453.

[4] Tarabadkar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. Frontiers in Oncology. 2019;9:260.

[5] Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. Front. Oncol. 2023;13:1141108.

[6] Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, i wsp. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 1989;20(3):416-428.

[7] Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, i wsp. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2015;126(12):1452-1461.

[8] EORTC. Consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

[9] Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, i wsp. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2021;96(3):332-343.

[10] Case DC Jr. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. American Journal of Clinical Oncology. 1984;7(5):453-456.

[11] Fernández-Guarino M, Ortiz P, Gallardo F, i wsp. Clinical and Real-World Effectiveness of Mogamulizumab: A Narrative Review. Int. J. Mol. Sci. 2024;25(4):2203.

[12] FDA. FDA Approval Summary: Mogamulizumab-kpkc for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. U.S. Food and Drug Administration. 2018.

[13] FDA. POTELIGEO (mogamulizumab-kpkc) injection, for ntravenous use [Full Prescribing Information]. AccessData FDA. 2018.

[14] Hoppe R, Harrison C, Tavallaee M, i wsp. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):286-292.

[15] Elsayad K, Susek KH, Eich HT. Total Skin Electron Beam Therapy as Part of Multimodal Treatment Strategies for Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. Oncol Res Treat. 2017;40(5):244-252.

[16] Kim EJ, Kim YH, Rook AH, i wsp. Clinically significant responses achieved with romidepsin across disease compartments in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56(10):2847-2854.

[17] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, i wsp. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(9):1192-1204.

[18] Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Mogamulizumab. 2023 Nov 15. PMID: 30272896.

[19] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Mogamulizumab. 2019 Apr 10. PMID: 31643268.

[20] Oymanns M, Elsayad K, Wilms L, et al. Evaluating mogamulizumab in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphoma. Immunotherapy. 2025;17(8):551-559.

[21] Querfeld C. Mechanisms of resistance to mogamulizumab. Blood. 2022;139(26):3674-3676.

[22] Ollila TA, Sahin I, Olszewski AJ. Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma. Onco Targets Ther. 2019;12:1085-1094.

[23] Grimm SE, Witlox W, Wolff R, et al. Mogamulizumab for Previously Treated Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2022;40(5):509-518.

[24] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome [TA754]. London: NICE; 2021 Dec 15.

[25] Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer. 2023;195:113343. (Note: Duplicate of #8)

[26] Trager MH, de Clippelé D, Ram-Wolff C, et al. Mogamulizumab-induced Mucocutaneous Lichenoid Reaction: A Case Report and Short Review. Acta Derm Venereol. 2020;100(10):adv00158.

[27] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Mogamulizumab (Poteligeo): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Mycosis fungoides, Sézary syndrome. Ottawa (ON): CADTH; 2022 Nov.

[28] Blackmon AL, Pinter-Brown L. Spotlight on Mogamulizumab-Kpkc for Use in Adults with Relapsed or Refractory Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome: Efficacy, Safety, and Patient Selection. Drug Des Devel Ther. 2020;14:3747-3754.

[29] Miyata K, Izawa-Ishizawa Y, Niimura T, et al. Pharmacovigilance study for the identification of mogamulizumab-induced immune-related adverse events using a real-world database. Oncologist. 2025;30(7):oyaf201.

[30] Raval NS, Alexander NA, De Monnin K, et al. Alopecia areata after mogamulizumab treatment. JAAD Case Rep. 2021;19:68-70.

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty czwarty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje szerokie spektrum współczesnych innowacji – od sztucznej inteligencji i zaawansowanych urządzeń medycznych, przez terapie biologiczne i spersonalizowaną farmakoterapię, po nowe kierunki immunoterapii i leczenia onkologicznego.

Trzydziesty czwarty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia będą źródłem aktualnej wiedzy, a zarazem inspiracją do dalszych badań i poszukiwania nowych rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-69024-07-3