

# INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH  
TECHNOLOGII XXI W.

## TOM XXX

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH  
Wydawnictwo Naukowe

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

**Tom 30**

**Redakcja  
Jakub Kufel  
Piotr Lewandowski**



# INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH  
TECHNOLOGII XXI W.

## TOM XXX

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

**Redakcja**

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

**Opieka naukowa**

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

**Recenzenci**

Dr n. med. i n. o zdr. Jakub Kufel

Lek. Patrycja Piłat

Lek. Piotr Lewandowski

Lek. Radosław Dutczak

Lek. Katarzyna Bargieł-Łączek

Lek. Iga Paszkiewicz

Mgr farm. Kamila Kuśpiel-Krystek

Mgr farm. Karol Krystek

**Korekta redaktorska, skład i projekt okładki**

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

**ISBN: 978-83-68410-91-4**

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:  
[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

**ARCHAEGRAPH**  
*Wydawnictwo Naukowe*

**ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, CZERWIEC 2026**

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Przedmowa</b>                                                                                                         | <b>8</b>  |
| <b>Inżynieria tkankowa i biodruk 3D rusztowań komórkowych</b>                                                            | <b>10</b> |
| Nikola Szyller, Maja Pluta, Alicja Pluta, Kacper Artykiewicz,<br>Aleksandra Skóra, Wiktoria Skwierczyńska                |           |
| <b>Mikrobiom jelitowy jako innowacyjny cel terapeutyczny<br/>we współczesnej medycynie</b>                               | <b>26</b> |
| Małgorzata Radzion, Martyna Górską,<br>Arkadiusz Jawień, Paulina Gładą                                                   |           |
| <b>Płynna biopsja -<br/>innowacyjne narzędzie diagnostyczne w onkologii</b>                                              | <b>41</b> |
| Paulina Piech, Natalia Ostrowska,<br>Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak                                                     |           |
| <b>Zastosowanie sztucznej inteligencji<br/>w diagnostyce obrazowej raka prostaty</b>                                     | <b>59</b> |
| Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska,<br>Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Dominika Kaczyńska |           |
| <b>Zastosowanie sztucznej inteligencji<br/>w diagnostyce obrazowej raka trzustki</b>                                     | <b>80</b> |
| Katarzyna Ochman, Anna Kożuch, Kamil Szemik, Miłosz Korbaś,<br>Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska, Alicja Pluta           |           |
| <b>Wykorzystanie sztucznej inteligencji<br/>w selekcji zarodków w zapłodnieniu pozaustrojowym</b>                        | <b>93</b> |
| Kinga Półgrabia, Aleksandra Borkowska,<br>Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk, Natalia Bogacz                              |           |

|                                                                                                                                                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Inhibitory kinaz Janusowych (JAK) jako nowa era<br/>w leczeniu chorób immunozależnych skóry:<br/>od mechanizmu molekularnego do sukcesu klinicznego</b> | <b>106</b> |
| Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz,<br>Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller                                                  |            |
| <b>Terapia CAR-T w chorobach autoimmunizacyjnych:<br/>przegląd literatury</b>                                                                              | <b>132</b> |
| Natalia Grzemska, Małgorzata Radzion,<br>Martyna Górską, Arkadiusz Jawień                                                                                  |            |
| <b>Innowacyjne leczenie powikłań narządowych<br/>w twardzinie układowej</b>                                                                                | <b>146</b> |
| Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak,<br>Paulina Piech, Natalia Ostrowska                                                                                       |            |
| <b>Adenomioza – innowacje w diagnostyce<br/>i leczeniu klinicznym</b>                                                                                      | <b>158</b> |
| Paulina Gładąta, Natalia Grzemska,<br>Małgorzata Radzion, Martyna Górską                                                                                   |            |
| <b>Innowacyjne strategie diagnostyczne<br/>i terapeutyczne w chorobie Huntingtona –<br/>przegląd aktualnego stanu wiedzy</b>                               | <b>174</b> |
| Oliwia Wręczycka, Martyna Zakrzewska                                                                                                                       |            |
| <b>Donanemab – humanizowane przeciwciało<br/>monoklonalne przeciwko amyloidowi <math>\beta</math></b>                                                      | <b>199</b> |
| Wiktoria Walotek, Adam Jaroszek, Paweł Hercog,<br>Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk, Nikodem Gębka                                                           |            |
| <b>Terapie genowe wykorzystujące VEGF w kardiologii.<br/>Nowoczesne strategie leczenia chorób<br/>sercowo – naczyniowych</b>                               | <b>211</b> |
| Aleksandra Borkowska, Natalia Bogacz,<br>Kinga Półgrabia, Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk                                                                |            |
| <b>Wykorzystanie miRNA w chorobach<br/>układu sercowo-naczyniowego</b>                                                                                     | <b>222</b> |
| Marcin Fyrla, Małgorzata Wachowicz, Maciej Baron,<br>Bartosz Bula, Andrzej Skrzypiec                                                                       |            |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Elamipretyd jako obiecująca terapia celowana zespołu Bartha</b> ..... | <b>237</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|

Sebastian Kościjański, Jakub Kmiec,  
Paweł Krupa, Zuzanna Złotnicka

|                                                                                                                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Inhibitory lipoproteiny(a) jako nowy kierunek w prewencji sercowo-naczyniowej – skuteczność, bezpieczeństwo i potencjał kliniczny terapii celowanych na Lp(a)</b> ..... | <b>253</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Kamil Janczyk, Kinga Abrachamczyk, Natalia Bogacz,  
Kinga Półgrabia, Aleksandra Borkowska

|                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Przegląd aktualnych i perspektywicznych metod leczenia zaburzeń rytmu serca</b> ..... | <b>267</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Amelia Stręk, Maria Starosta, Emilia Michalik

|                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Przezcewnikowe leczenie wad zastawkowych serca: przegląd dostępnych technologii, aktualnych wytycznych i wskazań</b> ..... | <b>287</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Maja Butrym, Kacper Jaros, Emilia Michalik, Armin Pietruczuk

## Szanowni Czytelnicy,

Z ogromną satysfakcją oddajemy w Państwa ręce trzydziesty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Jubileuszowe wydanie stanowi szczególny moment w historii naszej publikacji, będącej od lat platformą prezentacji najnowszych osiągnięć nauk biomedycznych, innowacyjnych technologii oraz przełomowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Trzydzieści kolejnych tomów odzwierciedla niezwykle dynamikę rozwoju współczesnej medycyny oraz rosnące znaczenie współpracy między naukami biologicznymi, inżynieryjnymi i informatycznymi.

Niniejszy tom ukazuje medycynę przyszłości jako dziedzinę coraz silniej opartą na precyzyjnej diagnostyce, zaawansowanych terapiach molekularnych oraz wykorzystaniu sztucznej inteligencji. Szczególne miejsce zajmują rozdziały poświęcone nowoczesnym technologiom diagnostycznym. Przedstawiono potencjał płynnej biopsji jako innowacyjnego narzędzia w onkologii oraz możliwości wykorzystania sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej raka prostaty i raka trzustki. Uzupełnieniem tej tematyki jest analiza zastosowania algorytmów sztucznej inteligencji w selekcji zarodków podczas procedur zapłodnienia pozaustrojowego, co stanowi przykład coraz szerszego wykorzystania metod obliczeniowych w medycynie reprodukcyjnej.

Kolejna część tomu poświęcona jest przełomowym terapiom ukierunkowanym na mechanizmy molekularne chorób. Autorzy omawiają zastosowanie inhibitorów kinaz Janusowych w leczeniu chorób immunozależnych skóry, rozwój terapii CAR-T w chorobach autoimmunizacyjnych oraz nowe możliwości leczenia powikłań narządowych w twardzinie układowej. Prace te ukazują, jak głębsze poznanie procesów immunologicznych prowadzi do powstawania coraz skuteczniejszych i bardziej precyzyjnych metod terapeutycznych.

Istotne miejsce zajmują również zagadnienia związane z neurologią i chorobami neurodegeneracyjnymi. Czytelnik znajdzie omówienie innowacyjnych strategii diagnostycznych i terapeutycznych w chorobie Huntingtona, a także analizę donanemabu – humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciwko amyloidowi  $\beta$ , które stanowi jeden z najbardziej obiecujących kierunków terapii choroby Alzheimera. Rozdziały te pokazują, że neurologia znajduje się obecnie

w okresie intensywnych przemian, otwierających nowe perspektywy leczenia schorzeń dotychczas uznawanych za nieuleczalne.

Znaczną część publikacji poświęcono kardiologii, która pozostaje jednym z najszybciej rozwijających się obszarów medycyny. Omówiono nowoczesne strategie terapii genowych wykorzystujących VEGF, rolę mikroRNA w chorobach układu sercowo-naczyniowego, a także nowe możliwości terapeutyczne związane z hamowaniem lipoproteiny(a). Przedstawiono również aktualne i perspektywiczne metody leczenia zaburzeń rytmu serca, przezcewnikowe leczenie wad zastawkowych oraz zastosowanie elamipretydu w terapii zespołu Bartha. Rozdziały te podkreślają rosnącą rolę medycyny precyzyjnej oraz technologii małoinwazyjnych w poprawie rokowania pacjentów.

W jubileuszowym tomie nie zabrakło także tematów ukazujących kierunki rozwoju medycyny regeneracyjnej i biologii translacyjnej. Szczególną uwagę zwrócono na inżynierię tkankową oraz biodruk 3D rusztowań komórkowych, które w przyszłości mogą zrewolucjonizować leczenie uszkodzeń narządów i tkanek. Uzupełnieniem tych zagadnień jest rozdział poświęcony mikrobiomowi jelitowemu jako nowemu celowi terapeutycznemu, wskazujący na rosnące znaczenie interakcji pomiędzy organizmem człowieka a jego środowiskiem biologicznym.

Trzydziesty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich osób zainteresowanych współczesnymi osiągnięciami nauk medycznych. Mamy nadzieję, że jubileuszowe wydanie nie tylko dostarczy aktualnej wiedzy o najnowszych technologiach i terapiach, lecz także ukaże skalę przemian, jakie dokonały się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat. Wierzymy, że przedstawione zagadnienia będą inspiracją do dalszych badań, współpracy interdyscyplinarnej oraz wdrażania innowacyjnych rozwiązań służących poprawie zdrowia i jakości życia pacjentów.

Serdecznie dziękujemy wszystkim Autorom, Recenzentom i Współpracownikom, którzy przyczynili się do powstania trzydziestu tomów monografii „Innowacje w Medycynie”. Ich zaangażowanie, wiedza i pasja pozwoliły stworzyć cykl publikacji dokumentujący najważniejsze kierunki rozwoju medycyny XXI wieku.

Czytelnikom życzymy inspirującej lektury oraz wielu odkryć, które potwierdzą, że przyszłość medycyny tworzy się już dziś.

*Z wyrazami szacunku,*

**Jakub Kufel**  
**Piotr Lewandowski**  
**Redaktorzy naukowci**

# INŻYNIERIA TKANKOWA I BIODRUK 3D RUSZTOWAŃ KOMÓRKOWYCH

**Nikola Szyller<sup>1</sup>, Maja Pluta<sup>1</sup>, Alicja Pluta<sup>1,2</sup>, Kacper Artykiewicz<sup>1,2</sup>,  
Aleksandra Skóra<sup>1,2</sup>, Wiktoria Skwierczyńska<sup>1</sup>**

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

**2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia,  
Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego,  
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie**

**Abstrakt:** Niniejsza praca stanowi kompleksowy przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat biodruku 3D jako przełomowej technologii w inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej. W publikacji szczegółowo przeanalizowano ewolucję metod wytwarzania rusztowań komórkowych – od tradycyjnych technik mikroinżynierii po zaawansowane metody addytywne oparte na projektowaniu komputerowym (CAD). Kluczowym elementem opracowania jest analiza triady inżynierii tkankowej, obejmującej synergiczne współdziałanie komórek (autologicznych, allogenicznych i macierzystych), czynników wzrostu oraz biomimetycznych rusztowań. W tekście zwrócono szczególną uwagę na parametry fizykochemiczne i biomechaniczne konstrukcji, takie jak porowatość, interkonektywność kanałów oraz moduł Younga, które poprzez mechanotransdukcję determinują losy komórek. Omówiono również różnicę między bioatramentami (zawierającymi żywe komórki) a atramentami biomateriałowymi oraz przedstawiono potencjał inteligentnych materiałów w technologii druku 4D. W sekcji poświęconej zastosowaniom klinicznym przybliżono sukcesy w tworzeniu zamienników skóry, chrząstki stawowej (np. produkt CMFlex®) oraz biodrukowanych modeli nowotworów wykorzystywanych w medycynie spersonalizowanej. Praca wskazuje na potencjał biodruku w rozwiązywaniu problemu niedoboru organów do transplantacji, jednocześnie nie pomijając barier technologicznych, takich jak konieczność naczyniarowania dużych tkanek. Ostatnia część tekstu koncentruje się na wyzwaniach etycznych i prawnych. Poruszono kwestie bezpieczeństwa immunologicznego, regulacji procesów

biofabrykacji oraz dylematy społeczne związane z „rozwarstwieniem biofabrykacyjnym” i dostępem do nowoczesnych terapii. Podsumowując, praca wskazuje, że choć biodruk 3D oferuje bezprecedensowe możliwości regeneracji narządów, jego powszechna translacja kliniczna wymaga dalszej optymalizacji technicznej oraz wypracowania globalnych standardów etycznych.

**Słowa kluczowe:** biodruk 3D, inżynieria tkankowa, rusztowania komórkowe (scaffolds), bioatramenty, medycyna regeneracyjna

**Abstract:** This work constitutes a comprehensive review of the current state of knowledge on 3D bioprinting as a breakthrough technology in tissue engineering and regenerative medicine. The publication details the evolution of cellular scaffold fabrication methods – from traditional microengineering techniques to advanced additive methods based on computer-aided design (CAD). A key element of the study is the analysis of the tissue engineering triad, encompassing the synergistic interaction of cells (autologous, allogeneic, and stem cells), growth factors, and biomimetic scaffolds. The text pays particular attention to the physicochemical and biomechanical parameters of the constructs, such as porosity, channel interconnectivity, and Young's modulus, which determine cell fates through mechanotransduction. The difference between bioinks (containing living cells) and biomaterial inks is also discussed, and the potential of smart materials in 4D printing technology is presented. In the section dedicated to clinical applications, successes in creating substitutes for skin, articular cartilage (e.g., the CMFlex® product), and bioprinted tumor models used in personalized medicine are presented. The work points to the potential of bioprinting in solving the problem of organ shortage for transplantation, while not overlooking technological barriers, such as the necessity of vascularizing large tissues. The final part of the text focuses on ethical and legal challenges. Issues of immunological safety, regulation of biofabrication processes, and social dilemmas related to “biofabrication stratification” and access to modern therapies are addressed. In conclusion, the work indicates that although 3D bioprinting offers unprecedented opportunities for organ regeneration, its widespread clinical translation requires further technical optimization and the development of global ethical standards.

**Keywords:** 3D bioprinting, tissue engineering, cellular scaffolds, bioinks, regenerative medicine

## 1. Wprowadzenie

Współczesna inżynieria tkankowa przechodzi paradygmatyczną zmianę, napędzaną przez integrację nowatorskich podejść w projektowaniu i produkcji rusztowań komórkowych. W tym kontekście biodruk 3D wyrósł na technologię o charakterze transformacyjnym, odgrywającą kluczową rolę w ewolucji medycyny regeneracyjnej. Dynamiczne tempo rozwoju tych metod radykalnie zwiększyło nasze zdolności do tworzenia struktur, które nie tylko naśladują budowę, ale i funkcje rodzimych

tkanek. Jak podkreślono w pracy, ostatnie lata przyniosły przełom w projektowaniu zaawansowanych rusztowań składających się z biomateriałów, cząsteczek bioaktywnych oraz żywych komórek. Te synergiczne układy indukują wzrost i różnicowanie komórkowe, a postęp w formułowaniu biotuszków oraz optymalizacji topologii struktur pozwala na tworzenie wysoce precyzyjnych konstruktów dopasowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta [1].

Choć wytwarzanie trójwymiarowych tkanek stało się standardem w ciągu ostatnich dekad, konwencjonalne techniki – takie jak mikroinżynieria czy inżynieria arkuszy komórkowych – często zawodzą w obliczu konieczności odtworzenia złożoności biologicznej z wymaganą precyzją. Wyzwanie to podejmuje biodruk 3D, oferując bezprecedensową dokładność w modelowaniu przestrzennym komórek i materiałów. Zostało to szerzej opisane w publikacjach, gdzie wskazuje się na rolę zautomatyzowanych, robotycznych mechanizmów wytwarzania w zapewnianiu wysokiej powtarzalności procesów biofabrykacji, co jest niezbędne do regeneracji lub zastępowania narządów uszkodzonych w wyniku chorób i urazów [2]. Fundamentem biodruku 3D jest wykorzystanie zasad wytwarzania addytywnego (AM) oraz projektowania wspomaganego komputerowo (CAD). Dzięki temu możliwe jest precyzyjne rozmieszczanie biotuszków – mieszanin hydrożeli, komórek i czynników wzrostu – w celu budowania funkcjonalnych architektur o wysokiej kontroli przestrzennej. Artykuły wskazują, że ta interdyscyplinarna dziedzina, łącząca biologię, informatykę i inżynierię materiałową, otwiera drogę do tworzenia tkanek unaczynionych, co minimalizuje ryzyko odrzucenia przeszczepu i poprawia jego integrację z organizmem gospodarza [3, 4].

Mimo tak obiecujących perspektyw, droga do powszechnej translacji klinicznej jest wciąż pełna wyzwań. Kluczowym aspektem pozostaje zapewnienie wydrukowanym konstruktom właściwości mechanicznych – takich jak wytrzymałość i elastyczność – które będą w pełni porównywalne z naturalnymi tkankami. Równie istotne są kwestie długoterminowej żywotności komórek, skalowalności procesów produkcji całych narządów oraz aspekty etyczne i regulacyjne. Niemniej jednak, jak sugeruje opracowanie, ciągły rozwój nauk o materiałach, biologii komórek macierzystych oraz implementacja sztucznej inteligencji w projektowaniu pozwalają wierzyć, że bariery te zostaną pokonane. Integracja tych nowoczesnych podejść stanowi fundament dla rozwoju spersonalizowanych terapii regeneracyjnych, które w najbliższej przyszłości mogą zdefiniować standardy współczesnej medycyny [5].

## 2. Fundamenty inżynierii tkankowej

### 2.1 Triada inżynierii tkankowej jako fundament strategii regeneracyjnej

Skuteczność współczesnych strategii medycyny regeneracyjnej jest bezpośrednio uzależniona od synergicznego współdziałania trzech kluczowych komponentów, określanych mianem triady inżynierii tkankowej: rusztowań komórkowych (*scaffolds*), czynników wzrostu oraz komórek macierzystych. Nadrzędnym celem tak zaprojektowanego układu jest nie tylko fizyczne zastąpienie uszkodzonej struktury, ale przede wszystkim przywrócenie jej pełnej funkcjonalności biologicznej poprzez stymulację naturalnych procesów naprawczych organizmu. W tym ujęciu materiał implantacyjny przestaje być jedynie biernym wypełniaczem, stając się aktywnym biokomponentem zdolnym do modulowania odpowiedzi tkankowej. Kluczowym elementem determinującym potencjał regeneracyjny układu jest dobór odpowiedniej populacji komórkowej. W zależności od uwarunkowań klinicznych i immunologicznych, w inżynierii tkankowej wykorzystuje się komórki o różnym pochodzeniu. Najbezpieczniejszą grupę stanowią komórki autologiczne, pozyskiwane bezpośrednio od pacjenta, co minimalizuje ryzyko odrzucenia przeszczepu. Alternatywę stanowią zasoby allogeniczne (pochodzące od innych osobników tego samego gatunku) oraz ksenogenne, gdzie wykorzystuje się materiał biologiczny izolowany od zwierząt. Spektrum stosowanych jednostek komórkowych jest szerokie i obejmuje zarówno multipotencjalne komórki macierzyste, jak i wyspecjalizowane komórki somatyczne, w tym fibroblasty, chondrocyty czy keratynocyty, które po osadzeniu na rusztowaniu inicjują syntezę nowej macierzy zewnątrzkomórkowej [6, 7].

Rola rusztowań w tym procesie ewoluowała na przestrzeni ostatnich lat – od prostych podpór mechanicznych do zaawansowanych biomimetyków macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Współczesne biomateriały projektowane są w taki sposób, aby poprzez swoją mikrostrukturę i właściwości fizykochemiczne dostarczać komórkom niezbędnych bodźców do adhezji, proliferacji i różnicowania. Co więcej, rusztowania te służą jako precyzyjne nośniki biocząsteczek i czynników wzrostu, które mogą być trwale związane z matrycą polimerową lub uwalniane w sposób kontrolowany. Taka integracja pozwala na dostarczanie długotrwałych sygnałów biochemicznych, niezbędnych do ukierunkowania rozwoju tkanki. Przykładem o ugruntowanej pozycji naukowej jest wykorzystanie białek morfogenetycznych kości (BMP) w celu indukowania osteogenezy oraz czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF) w procesach przyspieszających regenerację powłok skórnych i gojenie ran. Właściwa korelacja tych elementów pozwala na wytworzenie stabilnego mikrośrodowiska, które w sposób dynamiczny promuje regenerację *in vivo* [8].

## 2.2 Biomechaniczne i strukturalne determinanty funkcjonalności rusztowań

Projektowanie rusztowań w inżynierii tkankowej wymaga precyzyjnego zrównoważenia parametrów strukturalnych, które bezpośrednio wpływają na przeżywalność komórek oraz skuteczność integracji implantu z tkanką biorcy. Kluczową rolę odgrywa tutaj architektura porowata. Rusztowanie powinno cechować się wysoką porowatością całkowitą oraz – co szczególnie istotne – pełną interkonektywnością, czyli obecnością wzajemnie połączonych kanałów umożliwiających swobodny przepływ. Optymalna wielkość porów zależy od rodzaju tkanki: mniejsze pory sprzyjają początkowej adhezji komórek dzięki większej powierzchni właściwej, natomiast pory o średnicy przekraczającej 100  $\mu\text{m}$  są niezbędne dla efektywnej waskularyzacji i migracji komórek w głąb struktury. Brak odpowiedniej łączności między porami prowadzi do ograniczeń dyfuzji, co skutkuje powstawaniem stref martwicznych w centralnych obszarach scaffoldu na skutek niedoboru tlenu i nagromadzenia toksycznych produktów metabolizmu. Projektowanie rusztowań (scaffolds) w inżynierii tkankowej wymaga również dokładnego określenia parametrów geometrycznych i mechanicznych, które wspólnie tworzą sprzyjające mikrośrodowisko dla adhezji, proliferacji i różnicowania komórek. Zgodnie z literaturą, do najważniejszych czynników determinujących powodzenie regeneracji należą: architektura porowata, zdolność do transportu masowego oraz właściwości mechaniczne dopasowane do tkanki natywnej. Kluczowym wymogiem pozostaje wysoka porowatość (zazwyczaj w zakresie 60–90%) przy jednoczesnym zachowaniu pełnej interkonektywności, umożliwiającej infiltrację komórek oraz późniejszą waskularyzację. Wielkość porów powinna być dostosowana do konkretnego typu komórek – dla osteogenezy optymalne są pory o średnicy 100–400  $\mu\text{m}$ , natomiast mniejsze sprzyjają regeneracji tkanek miękkich, takich jak skóra czy chrząstka. Zbyt małe pory mogą prowadzić do zjawiska „mostkowania” (cell bridging), w wyniku którego komórki zamykają zewnętrzne warstwy rusztowania, blokując ich dalszą penetrację [9].

Z perspektywy inżynierskiej rusztowanie powinno funkcjonować jako dynamiczny układ dyfuzyjny. Oznacza to zapewnienie efektywnego transportu masowego – zarówno dostarczania tlenu i składników odżywczych (takich jak glukoza czy aminokwasy), jak i usuwania produktów przemiany materii (np. mleczanów i dwutlenku węgla). W strukturach o niskiej przepuszczalności powstają gradienty stężenia tlenu, które w większych konstrukcjach prowadzą do martwicy komórek w ich centralnych obszarach. Techniki biodruku 3D umożliwiają ograniczenie tego problemu poprzez projektowanie kanałów perfuzyjnych imitujących naturalną sieć

naczyń, co pozwala na transport substancji na odległości większe niż granica dyfuzji biernej, wynosząca około 150–200  $\mu\text{m}$ . Istotnym aspektem jest także dopasowanie modułu sprężystości (modułu Younga,  $E$ ) do właściwości mechanicznych tkanki docelowej. Komórki wykazują zdolność mechanosensingu – poprzez integryny i cytoskielet odczytują sztywność podłoża, co aktywuje określone szlaki sygnałowe (mechanotransdukcja). Wykazano, że komórki macierzyste na sztywnych podłożach (np. kompozytach polimerowo-ceramicznych o  $E > 1 \text{ GPa}$ ) preferencyjnie różnicują się w kierunku osteogenicznym, natomiast na miękkich (np. hydrożelach o  $E$  w zakresie kPa) – w kierunku neuronów lub adipocytów. Rusztowanie musi więc posiadać odpowiednią wytrzymałość mechaniczną, aby przenosić obciążenia fizjologiczne do czasu wytworzenia dojrzałej macierzy zewnątrzkomórkowej [10].

Idealne rusztowanie powinno również wykazywać kontrolowaną, programowalną biodegradowalność. Tempo degradacji biomateriału powinno być zsynchronizowane z tempem tworzenia nowej tkanki ( $V_{\text{degr}} \approx V_{\text{regen}}$ ). Produkty rozpadu, takie jak kwas mlekowy powstający z PLA, muszą być nietoksyczne i łatwo metabolizowane, aby nie wywoływać przewlekłych reakcji zapalnych. Dodatkowo, ze względu na często hydrofobowy charakter syntetycznych polimerów, stosuje się różnorodne modyfikacje powierzchniowe – na przykład powlekanie polidopaminą, żelatyną lub osoczem bogatopłytkowym. Zabiegi te zwiększają hydrofilowość materiału oraz wprowadzają bioaktywne motywy adhezyjne (takie jak sekwencje RGD), które są kluczowe dla stabilnego przyczepiania się komórek do powierzchni rusztowania [11].

### 3. Biomateriały i bioatramenty

Współczesna inżynieria tkankowa staje przed fundamentalnym wyzwaniem, jakim jest rygorystyczne i wieloaspektowe projektowanie rusztowań (tzw. scaffoldów), gdzie kluczowym determinantem końcowego sukcesu terapeutycznego pozostaje wybór optymalnego biomateriału. To właśnie specyficzne parametry fizykochemiczne, topograficzne oraz mechaniczne wybranej substancji definiują unikalne, niszowe mikrośrodowisko, w którym przebiegać będzie pełny cykl życiowy komórek – od ich adhezji, poprzez proliferację, aż po procesy różnicowania. W dobie dynamicznego rozwoju technologii addytywnych, a w szczególności biodruku 3D, od materiałów tych oczekuje się nie tylko spełnienia restrykcyjnych norm biozgodności i braku immunogenności, ale również posiadania wysoce specyficznych właściwości reologicznych. Doprowadziło to do wyłonienia się i ugruntowania pozycji wyspecjalizowanej klasy nośników, określanych mianem bioatramentów, które rewolucjonizują podejście do biomanufaktury struktur tkankowych [12].

Struktura molekularna, architektura sieci oraz pochodzenie chemiczne stanowią niezmienny fundament klasyfikacji biomateriałów, bezpośrednio rzutując na ich potencjał wdrożeniowy w medycynie regeneracyjnej. Tradycyjny standard w implantologii ortopedycznej oraz zaawansowanej stomatologii wciąż wyznaczają biomateriały metaliczne, w tym przede wszystkim wysokospecjalistyczne stale austenityczne oraz stopy tytanu. Są one cenione w literaturze przedmiotu za bezkonkurencyjną wytrzymałość mechaniczną, odporność na korozję w środowisku płynów ustrojowych oraz wysoki moduł Younga [13]. Równolegle, w obszarze regeneracji tkanki kostnej, nieodzowną rolę odgrywa bioceramika, reprezentowana głównie przez różnorodne fosforany wapnia oraz hydroksyapatyt. Ich naturalna osteokonduktywność oraz zdolność do wywoływania pożądanej odpowiedzi biologicznej sprzyjają budowaniu trwałych i stabilnych wiązań chemicznych z organizmem gospodarza. Najbardziej plastyczną i zróżnicowaną grupą pozostają jednak polimery, które w sposób dychoomiczny dzielą się na naturalne i syntetyczne. Te pierwsze, obejmujące alginiany, żelatynę, chitozan czy kolagen, dostarczają komórkom natywnych motywów adhezyjnych i sygnałów biochemicznych, podczas gdy warianty syntetyczne – przykładowo polikaprolakton (PCL), kwas polimlekowy (PLA) czy kwas poliglikolowy (PGA) – pozwalają badaczom na drobiazgową, niemal programowalną kontrolę nad kinetyką degradacji hydrolitycznej oraz finalną sztywnością konstrukcji [14].

Gwałtowna ewolucja metod addytywnych oraz konieczność standaryzacji procesów badawczych wymusiła wprowadzenie klarownej i precyzyjnej terminologii, pozwalającej na jednoznaczne odróżnienie klasycznych podłoży stałych od zaawansowanych substancji procesowych. Zgodnie z obecnie przyjętym konsensusem naukowym, terminem bioatrament (bioink) określamy wyłącznie te preparaty, które w swojej strukturze zawierają żywe i aktywne komponenty biologiczne, takie jak zawiesiny komórkowe, sferoidy lub organoidy, precyzyjnie zatopione w uwodnionej, hydrożelowej matrycy. W wyraźnej opozycji do nich stoją atramenty biomateriałowe (biomaterial inks). Służą one do wytwarzania pustych, bezkomórkowych rusztowań, które są przeznaczone do wtórnego zasiedlenia komórkami (np. poprzez inkubację lub perfuzję) dopiero po całkowitym zakończeniu fazy produkcyjnej i ewentualnej sterylizacji [15]. O faktycznej użyteczności konkretnego bioatramentu w procesach inżynierskich decyduje przede wszystkim jego zdolność do płynnej i niezakłóconej ekstruzji przez dyszę drukującą, przy jednoczesnym zachowaniu pełnej integralności strukturalnej oraz wierności kształtu tuż po procesie osadzania. Idealny materiał w tym kontekście powinien charakteryzować się pseudoplastycznością (rozrzedzaniem pod wpływem ścinania), która w sposób kluczowy minimalizuje naprężenia ścinające występujące wewnątrz igły, chroniąc tym samym delikatne i wrażliwe

struktury komórkowe przed uszkodzeniami mechanicznymi 3D bioprinting of tissues and organs. Ostateczna stabilizacja geometryczna wydruku następuje w procesie sieciowania (cross-linking), który w zależności od chemii materiału może przybrać formę fizyczną, chemiczną, radiacyjną bądź enzymatyczną. Obecnie szczególną uwagę badaczy przyciągają hydrożele fotopolimeryzowalne, takie jak GelMA (żelatyna modyfikowana grupami metakrylowymi). Materiały te pozwalają na błyskawiczne utrwalenie zadanej geometrii pod wpływem kontrolowanej wiązki światła, co umożliwia uzyskanie wysokiej precyzji odwzorowania mikrostruktury. Należy jednak krytycznie odnieść się do fizykochemicznych ograniczeń samych bioatramentów, co często bywa marginalizowane w doniesieniach literaturowych. Proces ekstruzji wymusza przepływ gęstej zawiesiny komórkowej przez dyszę o mikrometrycznej średnicy, co generuje drastyczne naprężenia ścinające (shear stress). Siły mechaniczne powstające podczas tego zjawiska mogą prowadzić do bezpośredniego rozerwania błon komórkowych i znaczącej redukcji żywotności populacji komórkowej w gotowym konstrukcie. Z kolei optymalizacja hydrożeli fotopolimeryzowalnych napotyka barierę w postaci toksyczności samego procesu sieciowania (crosslinking toxicity). Ekspozycja na promieniowanie UV oraz obecność fotoinicjatorów generują wolne rodniki, które wykazują potencjał do uszkodzania DNA i indukowania apoptozy, co wymusza rygorystyczne bilansowanie czasu i natężenia naświetlania.[16].

Współczesny horyzont badawczy wyznaczają obecnie biomateriały czwartej generacji oraz inteligentne bioatramenty (tzw. smart bioinks), które stanowią fundament rewolucyjnej technologii druku 4D. Materiały te, będące owocem zaawansowanej inżynierii molekularnej, wykazują unikalną zdolność do dynamicznej, przewidywalnej odpowiedzi na specyficzne bodźce zewnętrzne, takie jak zmiany pola magnetycznego, fluktuacje temperatury, natężenie światła czy modyfikacje pH środowiska lokalnego. Dzięki implementacji tych właściwości możliwe staje się tworzenie responsywnych rusztowań, które aktywnie zmieniają swoją funkcję, architekturę porowatości lub formę przestrzenną w czasie (wymiarze czwartym). Pozwala to na bezprecedensowe naśladownictwo naturalnej dynamiki i przebudowy natywnej macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), otwierając nowe drogi w regeneracji złożonych jednostek czynnościowych organizmu [10, 16].

#### **4. Zastosowanie kliniczne i perspektywy**

Wykorzystanie innowacyjnych materiałów, takich jak samoleczące hydrożele, w połączeniu z dynamicznym rozwojem technologii biodruku 3D, otwiera zupełnie nowe perspektywy w nowoczesnej medycynie i inżynierii tkankowej. Hydrożele te

wyróżniają się unikalną zdolnością do autonomicznej naprawy strukturalnych mikrozłamań, co czyni je idealnymi kandydatami na zaawansowane rusztowania nośne, zdolne do przetrwania w wymagającym środowisku biomechanicznym organizmu. Szczególnie obiecujące są materiały wzbogacone specyficznymi sekwencjami aminokwasowymi, takimi jak peptydy RGD, które pełnią rolę sygnałów biochemicznych stymulujących adhezję, migrację oraz intensywny wzrost komórek, co ma kluczowe znaczenie w regeneracji ubytków kostnych i chrzęstnych. W obszarze dermatologii i chirurgii plastycznej, samoleczące hydrożele w formie iniekcyjnej stanowią elastyczną matrycę ochronną, która nie tylko mechanicznie zabezpiecza ranę, ale również aktywnie wycisza stany zapalne i przyspiesza procesy naprawcze poprzez kontrolowane uwalnianie kapsułkowanych czynników wzrostu oraz nowoczesnych środków przeciwdrobnoustrojowych. Dzięki swoim reologicznym właściwościom, substancje te stają się fundamentem dla nowej generacji biotuszy [17, 18].

Współczesna medycyna regeneracyjna coraz śmielej sięga po biotuszowane tkanki 3D, które przechodzą już rygorystyczne testy kliniczne i przedkliniczne. Spektakularnym przykładem są biodrukowane zamienniki skóry, które wykazują ogromny potencjał w ratowaniu życia ofiar ciężkich oparzeń, oferując strukturę bardziej zbliżoną do naturalnej niż tradycyjne przeszczepy. Równolegle trwają intensywne prace nad ortopedycznymi implantami chrząstki i kości, które mogłyby na stałe zintegrować się z układem ruchu pacjenta. Jednak najbardziej wizjonerskim i wycelowanym kierunkiem jest pełna regeneracja narządów mięsnych. Badania nad drukowaniem funkcjonalnych fragmentów wątroby i nerek sugerują, że w niedalekiej przyszłości będziemy w stanie wytwarzać kompletne organy do transplantacji, co rozwiązałoby globalny problem niedoboru dawców. Dodatkowo, tworzenie specyficznych dla konkretnego pacjenta modeli nowotworowych pozwala na realizację założeń medycyny spersonalizowanej, umożliwiając onkologom precyzyjne dopasowanie farmakoterapii na podstawie reakcji biodrukowanej tkanki guza [3]. Przejście od fazy eksperymentalnej do zastosowań klinicznych wymaga wykorzystania polimerów o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa, w tym materiałów zatwierdzonych przez FDA. Obecnie możliwe jest wytwarzanie dużych, centymetrowych struktur 3D, które charakteryzują się niezwykłą wiernością kształtu oraz wysoką rozdzielczością, obejmującą nawet mikroskopijne architektury naczyniowe niezbędne do odżywiania głębokich warstw tkanek. Kamieniem milowym w tym procesie jest CMFlex® – komercyjnie dostępny, wchłaniany produkt medyczny składający się z hydroksyapatytu i poli(laktydu-ko-glikolidu). To porowate rusztowanie, dedykowane regeneracji kości w skomplikowanych zabiegach szcękowo-twarzowych, udowadnia,

że biodrukowane konstrukty mogą skutecznie przechodzić procesy regulacyjne i trafić do powszechnego użytku [19, 20].

Szczególne sukcesy odnotowuje się również w inżynierii chrząstki stawowej, gdzie technologia druku 3D pozwala na kreowanie struktur niemal identycznych z naturalną tkanką pod względem mechanicznym i biologicznym. Uzyskane w ten sposób bioprotezy cechują się optymalną porowatością, biokompatybilnością oraz zdolnością do zachowania fenotypu komórek *in situ*. Przyszły rozwój tej dziedziny powinien koncentrować się na trzech filarach: zaawansowanej optymalizacji metod druku (ze szczególnym uwzględnieniem technologii DLP – Digital Light Processing), opracowywaniu rusztowań o strukturze gradientowej oraz doskonaleniu składu chemicznego biotuszy. Integracja komórek macierzystych z nowoczesnymi kompozytami biomateriałowymi pozostaje obecnie najważniejszym wyzwaniem badawczym [21]. Zwieńczeniem tych osiągnięć są zróżnicowane techniki biodruku, które pozwalają na tworzenie wysoce funkcjonalnych konstrukcji narządowych. Najpowszechniej stosowany biodruk oparty na wytłaczaniu (extrusion-based) dominuje w produkcji tkanek unaczynionych, takich jak płaty wątroby czy łaty nasierdżiowe, ze względu na zdolność do przetwarzania materiałów o bardzo wysokim zagęszczeniu komórek przy jednoczesnym zachowaniu stabilności konstrukcji. W literaturze przedmiotu wyraźnie zarysowuje się dychotomia między stosowanymi technikami biofabrykacji, z których każda determinuje inne możliwości aplikacyjne. Zdecydowanie najpowszechniejszy biodruk ekstruzyjny (extrusion-based bioprinting) charakteryzuje się możliwością szybkiego nakładania relatywnie dużych objętości tkankowych o wysokim zagęszczeniu komórkowym, jednakże jego główną wadą pozostaje ekspozycja komórek na wspomniany wcześniej stres mechaniczny. W opozycji do tej metody stoją techniki wspomagane laserowo (laser-assisted bioprinting - LAB). Metody te, opierając się na bezkontaktowym transferze kropli z nośnika donorowego, pozwalają na osiągnięcie bezprecedensowej rozdzielczości rzędu pojedynczych komórek oraz zachowanie ich żywotności na poziomie przekraczającym 95%. Niemniej jednak, wyraźna przewaga technik laserowych w kontekście bezpieczeństwa biologicznego i wierności odwzorowania ekstremalnie skomplikowanych struktur (takich jak sinusoidy wątrobowe) jest silnie kompensowana przez znacznie dłuższą kinetykę procesu druku, wyższe koszty operacyjne oraz obecne trudności w skalowaniu produkcji do makroskopowych rozmiarów wymaganych w klinice [22, 23].

## 5. Wyzwania i aspekty etyczne

Technologia biodruku 3D stanowi obecnie jedną z najbardziej fascynujących, a zarazem skomplikowanych gałęzi inżynierii tkankowej, niosąc ze sobą obietnicę zrewolucjonizowania współczesnej medycyny regeneracyjnej. Choć na obecnym etapie rozwoju nauka potrafi już skutecznie wytwarzać struktury o relatywnie niskim stopniu złożoności, takie jak płyty skóry, chrząstki czy proste naczynia krwionośne, to wizja drukowania w pełni funkcjonalnych, wielowymiarowych narządów wewnętrznych – na przykład serca czy wątroby – wciąż pozostaje w sferze ambitnych wyzwań. Trudność ta wynika bezpośrednio z niesamowitej gęstości i precyzji architektury biologicznej tych organów, która wymaga nie tylko idealnego rozmieszczenia wielu zróżnicowanych typów komórek, ale także zapewnienia im natychmiastowej integracji funkcjonalnej, bariery techniczne są wielopoziomowe. Kluczowym elementem jest konieczność znacznego zwiększenia rozdzielczości i prędkości samego procesu druku, przy jednoczesnym zachowaniu żywotności komórek, które są niezwykle wrażliwe na stres mechaniczny i termiczny podczas nakładania kolejnych warstw [24, 25].

Fundamentem postępu w tej dziedzinie jest opracowanie nowej generacji biotuszów, które pełniłyby rolę czegoś więcej niż tylko nośnika – musiałyby one aktywnie wspierać proliferację, różnicowanie i komunikację międzykomórkową. Nierozwalnie wiąże się to z koncepcją rusztowań (tzw. scaffolds), czyli tymczasowych matryc 3D wykonanych z polimerów syntetycznych, naturalnych lub materiałów ceramicznych, które nadają kształt nowo powstającej tkance. Wprowadzenie takich struktur do organizmu człowieka rodzi poważne ryzyko immunologiczne. Interakcja między biomateriałem a układem odpornościowym gospodarza jest często nieprzewidywalna. Nawet jeśli wykorzystujemy naturalne komponenty, ryzyko odrzucenia pozostaje wysokie, a w przypadku materiałów hybrydowych – łączących cechy syntetyczne i biologiczne – układ immunologiczny może reagować jeszcze gwałtowniej. Szybsze rozpoznawanie takich struktur jako obcych ciał prowadzi do stanów zapalnych, co wymusza na naukowcach poszukiwanie metod lepszej biokompatybilności i personalizacji materiałów [26].

Wykraczając poza kwestie czysto biologiczne, biodruk 3D dotyka fundamentalnych pytań o istotę człowieczeństwa i granice naszej ingerencji w naturę. Wiele publikacji rzuca światło na kontrowersyjne projekty „wzmocnienia człowieka” (human enhancement). Możliwość wymiany zużytych narządów na nowe, wydrukowane „na miarę”, wpisuje się w szerszy nurt technologii odmładzania, zmierzających do zatrzymania procesu starzenia, a w skrajnych wizjach – do osiągnięcia „technologicznej

nieśmiertelności”. Taka perspektywa rodzi pytania o to, gdzie kończy się leczenie, a zaczyna niebezpieczna chęć projektowania człowieka wedle technologicznych standardów [28]. Z tymi dylematami muszą mierzyć się organy regulacyjne. Nadzór nad tą technologią jest niezwykle trudny, gdyż zbyt restrykcyjne przepisy mogą zahamować innowacje ratujące życie, podczas gdy ich brak naraża pacjentów na błędy wynikające z wadliwego procesu zautomatyzowanej produkcji, takich jak mikrouszkodzenia warstw czy błędy w oprogramowaniu CAD/CAM zarządzającym procesem biodruku [29].

Ostatnim, lecz niemal najważniejszym aspektem jest wymiar społeczny i sprawiedliwość dystrybucyjna. Wizja przyszłości opisywana w publikacjach sugeruje powstanie niebezpiecznego zjawiska „społecznego rozwarstwienia biofabrykacji”. Istnieje realne ryzyko, że świat podzieli się na tych, których stać na luksus posiadania własnych, wydrukowanych narządów bez ryzyka odrzucenia, oraz na resztę społeczeństwa, skazaną na tradycyjne listy oczekujących i wyczerpującą, dożywotnią terapię immunosupresyjną po przeszczepie od zmarłego dawcy. Taki wielopoziomowy system wymiany narządów mógłby pogłębić nierówności społeczne, czyniąc długowieczność i wysoką jakość życia towarem dostępnym tylko dla najzamożniejszych, co stawia przed globalną etyką medyczną jedno z największych wyzwań XXI wieku [30].

## 6. Podsumowanie i wnioski

Podsumowując powyższy przegląd literatury, należy stwierdzić, że biodruk 3D stanowi wysoce perspektywiczną technologię, która znacząco poszerza instrumentarium badawcze i terapeutyczne współczesnej medycyny regeneracyjnej. Zgromadzone dane wskazują na postępującą ewolucję paradygmatu w inżynierii tkankowej – od stosowania biopasywnych materiałów pełniących wyłącznie funkcje podporowe, w kierunku projektowania wysoce responsywnych, biomimetycznych konstruktów. Te nowoczesne rusztowania wykazują zdolność do dynamicznej interakcji ze szlakami sygnałowymi organizmu gospodarza, stymulując natywne procesy naprawcze. Wszystko to opiera się na tzw. triadzie inżynierii tkankowej, czyli połączeniu odpowiednich komórek, rusztowań (scaffoldów) i czynników przyspieszających gojenie. Dzięki technologii druku 3D naukowcy są w stanie budować te struktury z ogromną precyzją, co wcześniej, przy użyciu tradycyjnych metod, było praktycznie niemożliwe. Z analizy wynika, że kluczowym elementem sukcesu jest odpowiednia budowa rusztowania. Musi ono posiadać gęstą sieć połączonych ze sobą porów, które działają jak tunele dostarczające tlen i pożywienie do komórek. Bez tego nowa tkanka po prostu by obumarała. Ważne jest też to, aby materiał, z którego drukujemy, miał

odpowiednią sztywność – komórki potrafią bowiem „wyczuć” podłoże i na tej podstawie decydują, czy mają stać się np. kością, czy chrząstką. Dodatkowo nowoczesne bioatramenty, takie jak hydrogele, pozwalają na bezpieczne drukowanie żywych komórek, chroniąc je przed uszkodzeniem w trakcie przechodzenia przez dyszę drukarki. Bardzo ciekawym kierunkiem jest również druk 4D, w którym wydrukowana struktura potrafi zmieniać swój kształt już po wszczępieniu do organizmu, co jeszcze lepiej naśladuje naturalne procesy zachodzące w naszym ciele.

Obecnie medycyna odnosi już pierwsze sukcesy w tej dziedzinie, czego dowodem są biodrukowane zamienniki skóry dla osób poparzonych czy specjalistyczne rusztowania kostne, takie jak CMFlex®. Choć do wydrukowania całego serca czy wątroby wciąż prowadzi daleka droga – głównie ze względu na problem z odtworzeniem niezwykle gęstej sieci drobnych naczyń krwionośnych – to postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach, daje ogromne nadzieje. Praca zwraca jednak uwagę, że technologia to nie wszystko. Równie ważne są kwestie bezpieczeństwa, reakcji układu odpornościowego na nowe materiały oraz dylematy etyczne. Musimy zastanowić się, jak uregulować prawo, by biodruk był bezpieczny i dostępny dla każdego potrzebującego pacjenta, a nie tylko dla najbogatszych.

Analiza aktualnego stanu wiedzy dowodzi, że ścisła integracja zaawansowanej inżynierii materiałowej z biologią molekularną i modelowaniem obliczeniowym stwarza solidne podstawy do stopniowej translacji klinicznej tej technologii. Wykorzystanie materiału autologicznego w procesie biomanufaktury oferuje obiecujący potencjał w zakresie minimalizacji reaktywności immunologicznej organizmu i obniżenia ryzyka odrzucenia przeszczepu. Choć wizja rutynowego drukowania w pełni unaczynionych, złożonych narządów litych nadal napotyka istotne bariery technologiczne, systematyczny rozwój metod biodruku 3D może w perspektywie długoterminowej stanowić kluczowe, komplementarne rozwiązanie, pozwalające na redukcję globalnego deficytu narządów w transplantologii. Dalszy rozwój tej dziedziny z pewnością zdefiniuje na nowo możliwości współczesnej chirurgii i terapii regeneracyjnych.

## Referencje

- [1] I. C. Gebeshuber, S. Khawas, R. Sharma, i N. Sharma, „Bioprinted Scaffolds for Biomimetic Applications: A State-of-the-Art Technology”, *Biomimetics*, t. 10, nr 9, s. 595, wrz. 2025, doi: 10.3390/biomimetics10090595.
- [2] M. A. Heinrich et al., „3D Bioprinting: from Benches to Translational Applications”, *Small Wein. Bergstr. Ger.*, t. 15, nr 23, s. e1805510, cze. 2019, doi: 10.1002/smll.201805510.

- [3] M. Kazemi i S. Maralbashi, „Advances in 3D bioprinting for medical application: opportunities and challenges”, *Biomed. Eng. OnLine*, t. 25, s. 11, grud. 2025, doi: 10.1186/s12938-025-01498-y.
- [4] M. C. Leung i Z. Laksman, „3D Bioprinting Functional Engineered Heart Tissues”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 26, nr 21, s. 10707, lis. 2025, doi: 10.3390/ijms262110707.
- [5] A. Sharma, V. Puri, K. Huanbutta, i T. Sangnim, „The Role of 3D Printing in Regenerative Medicine: A Game-Changer in Tissue Engineering”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 27, nr 6, s. 2589, sty. 2026, doi: 10.3390/ijms27062589.
- [6] M. Kazemi i S. Maralbashi, „Advances in 3D bioprinting for medical application: opportunities and challenges”, *Biomed. Eng. OnLine*, t. 25, s. 11, grud. 2025, doi: 10.1186/s12938-025-01498-y.
- [7] C. M. Murphy, F. J. O'Brien, D. G. Little, i A. Schindeler, „Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad”, *Eur. Cell. Mater.*, t. 26, s. 120–132, wrz. 2013, doi: 10.22203/ecm.v026a09.
- [8] K. Dzobo et al., „Advances in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: Innovation and Transformation of Medicine”, *Stem Cells Int.*, t. 2018, s. 2495848, lip. 2018, doi: 10.1155/2018/2495848.
- [9] Q. L. Loh i C. Choong, „Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size”, *Tissue Eng. Part B Rev.*, t. 19, nr 6, s. 485–502, grud. 2013, doi: 10.1089/ten.teb.2012.0437.
- [10] S. V. Murphy i A. Atala, „3D bioprinting of tissues and organs”, *Nat. Biotechnol.*, t. 32, nr 8, s. 773–785, sie. 2014, doi: 10.1038/nbt.2958.
- [11] T. Zhang, K. C. Yan, L. Ouyang, i W. Sun, „Mechanical characterization of bioprinted in vitro soft tissue models”, *Biofabrication*, t. 5, nr 4, s. 045010, grud. 2013, doi: 10.1088/1758-5082/5/4/045010.
- [12] H.-G. Yi, H. Kim, J. Kwon, Y.-J. Choi, J. Jang, i D.-W. Cho, „Application of 3D bioprinting in the prevention and the therapy for human diseases”, *Signal Transduct. Target. Ther.*, t. 6, s. 177, maja 2021, doi: 10.1038/s41392-021-00566-8.
- [13] D. F. Williams, „On the nature of biomaterials”, *Biomaterials*, t. 30, nr 30, s. 5897–5909, paź. 2009, doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.027.
- [14] W. Fang et al., „Hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine: Current progress and challenges”, *Int. J. Bioprinting*, t. 9, nr 5, s. 759, maja 2023, doi: 10.18063/ijb.759.
- [15] J. Groll et al., „A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks”, *Biofabrication*, t. 11, nr 1, s. 013001, lis. 2018, doi: 10.1088/1758-5090/aec52.
- [16] B. S. Tabatabaei Hosseini, K. Meadows, V. Gabriel, J. Hu, i K. Kim, „Biofabrication of Cellulose-based Hydrogels for Advanced Wound Healing: A Special Emphasis on 3D Bioprinting”, *Macromol. Biosci.*, t. 24, nr 5, s. 2300376, 2024, doi: 10.1002/mabi.202300376.

- [17] Y. Yang et al., „Recent advances in polysaccharide-based self-healing hydrogels for biomedical applications”, *Carbohydr. Polym.*, t. 283, s. 119161, maja 2022, doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119161.
- [18] T. Agarwal et al., „3D bioprinting in tissue engineering: current state-of-the-art and challenges towards system standardization and clinical translation”, *Biofabrication*, t. 17, nr 4, s. 10.1088/1758-5090/ade47a, sie. 2025, doi: 10.1088/1758-5090/ade47a.
- [19] T. Agarwal et al., „3D bioprinting in tissue engineering: current state-of-the-art and challenges towards system standardization and clinical translation”, *Biofabrication*, t. 17, nr 4, s. 10.1088/1758-5090/ade47a, sie. 2025, doi: 10.1088/1758-5090/ade47a.
- [20] A. Olejnik, J. A. Semba, A. Kulpa, A. Dańczak-Pazdrowska, J. D. Rybka, i J. Gornowicz-Porowska, „3D Bioprinting in Skin Related Research: Recent Achievements and Application Perspectives”, *ACS Synth. Biol.*, t. 11, nr 1, s. 26–38, sty. 2022, doi: 10.1021/acssynbio.1c00547.
- [21] H. Tao, M. Feng, H. Feng, i H. Ren, „Research advance of 3D printing for articular cartilage regeneration”, *Regen. Med.*, t. 20, nr 1, s. 45–55, doi: 10.1080/17460751.2025.2466346.
- [22] A. Velu et al., „Advances and Challenges in 3D Bioprinting for Organ Transplantation: Bridging the Gap Between Research and Clinical Applications”, *Cureus*, t. 17, nr 11, s. e97947, doi: 10.7759/cureus.97947.
- [23] T. H. Jovic, E. J. Combella, Z. M. Jessop, i I. S. Whitaker, „3D Bioprinting and the Future of Surgery”, *Front. Surg.*, t. 7, s. 609836, lis. 2020, doi: 10.3389/fsurg.2020.609836.
- [24] G. Ricci, F. Gibelli, i A. Sirignano, „Three-Dimensional Bioprinting of Human Organs and Tissues: Bioethical and Medico-Legal Implications Examined through a Scoping Review”, *Bioengineering*, t. 10, nr 9, s. 1052, wrz. 2023, doi: 10.3390/bioengineering10091052.
- [25] M. Kazemi i S. Maralbashi, „Advances in 3D bioprinting for medical application: opportunities and challenges”, *Biomed. Eng. OnLine*, t. 25, s. 11, grud. 2025, doi: 10.1186/s12938-025-01498-y.
- [26] Y. Dong, X. Zhou, Y. Ding, Y. Luo, i H. Zhao, „Advances in tumor microenvironment: Applications and challenges of 3D bioprinting”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, t. 730, s. 150339, paź. 2024, doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150339.
- [27] C. Zhong, H.-Y. Xie, L. Zhou, X. Xu, i S.-S. Zheng, „Human hepatocytes loaded in 3D bioprinting generate mini-liver”, *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT*, t. 15, nr 5, s. 512–518, paź. 2016, doi: 10.1016/s1499-3872(16)60119-4.
- [28] A. Kirillova, S. Bushev, A. Abubakirov, i G. Sukikh, „Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting”, *Int. J. Bioprinting*, t. 6, nr 3, s. 272, kwi. 2020, doi: 10.18063/ijb.v6i3.272.

- [29] T. Mladenovska, P. F. Choong, G. G. Wallace, i C. D. O'Connell, „The Regulatory Challenge of 3D Bioprinting”, *Regen. Med.*, t. 18, nr 8, s. 659–674, sie. 2023, doi: 10.2217/rme-2022-0194.
- [30] N. Vermeulen, G. Haddow, T. Seymour, A. Faulkner-Jones, i W. Shu, „3D bioprint me: a socioethical view of bioprinting human organs and tissues”, *J. Med. Ethics*, t. 43, nr 9, s. 618–624, wrz. 2017, doi: 10.1136/medethics-2015-103347.

# MIKROBIOM JELITOWY JAKO INNOWACYJNY CEL TERAPEUTYCZNY WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

**Małgorzata Radzion, Martyna Górską, Arkadiusz Jawień, Paulina Głądała**

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

**Abstrakt:** Mikrobiom jelitowy stanowi złożony ekosystem mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy człowieka, obejmujący bakterie, archeony, wirusy oraz grzyby. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój badań nad jego rolą w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz wpływem na funkcjonowanie układu odpornościowego, metabolizm i rozwój chorób przewlekłych. Zaburzenia składu mikrobioty jelitowej, określane jako dysbioza, są powiązane z patogenezą licznych schorzeń, w tym chorób zapalnych jelit, otyłości, chorób autoimmunologicznych oraz niektórych nowotworów. Postęp w badaniach nad mikrobiomem oraz rozwój nowoczesnych metod analizy mikrobiologicznej przyczyniły się do rosnącego zainteresowania możliwościami terapeutycznej modulacji mikrobioty jelitowej. Współczesne strategie terapeutyczne obejmują między innymi stosowanie probiotyków, prebiotyków oraz transplantację mikrobioty jelitowej, która w ostatnich latach stała się obiecującą metodą leczenia wybranych chorób związanych z dysbiozą. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie znaczenia mikrobiomu jelitowego jako innowacyjnego celu terapeutycznego oraz omówienie jego potencjalnego zastosowania w nowoczesnych strategiach leczenia, szczególnie w chorobach reumatologicznych. W pracy dokonano przeglądu aktualnej literatury naukowej dotyczącej mikrobiomu jelitowego, jego wpływu na zdrowie człowieka oraz możliwości terapeutycznej modulacji mikrobioty. Zrozumienie roli mikrobiomu jelitowego może przyczynić się do rozwoju nowych, bardziej spersonalizowanych metod leczenia oraz stanowi istotny kierunek rozwoju współczesnej medycyny.

**Słowa kluczowe:** dysbioza, mikrobiom jelitowy, terapia, transplantacja mikrobioty

**Abstract:** The gut microbiome constitutes a complex ecosystem of microorganisms inhabiting the human gastrointestinal tract, including bacteria, archaea, viruses, and fungi. In recent years, there has been a rapid increase in research on its role in maintaining homeostasis, as well as its influence on immune system function, metabolism, and the development of chronic diseases. Alterations in the composition of the gut microbiota, referred to as dysbiosis, have been associated with the pathogenesis of numerous conditions, including inflammatory bowel diseases, obesity, autoimmune disorders, and certain types of cancer. Advances in microbiome research, along with the development of modern microbiological analytical methods, have contributed to growing interest in the therapeutic modulation of the gut microbiota. Contemporary therapeutic strategies include the use of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT), which has emerged as a promising treatment approach for selected diseases associated with dysbiosis. The aim of this study is to present the significance of the gut microbiome as a novel therapeutic target and to discuss its potential application in modern treatment strategies, particularly in rheumatic diseases. This paper provides a review of current scientific literature on the gut microbiome, its impact on human health, and the possibilities for therapeutic modulation of the gut microbiota. A better understanding of the role of the gut microbiome may contribute to the development of new, more personalized treatment approaches and represents an important direction in modern medicine.

**Keywords:** dysbiosis, fecal microbiota transplantation, gut microbiome, therapy

## 1. Wstęp

Mikrobiota jelitowa stanowi złożony i dynamiczny ekosystem mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy człowieka, obejmujący bakterie, archeony, grzyby oraz wirusy. Odgrywa ona istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie jej znaczeniem w kontekście chorób przewlekłych, w tym schorzeń o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym [1,2,3,4]. Zaburzenia równowagi mikrobioty jelitowej (dysbioza) mogą wpływać na rozwój chorób oraz funkcjonowanie organizmu gospodarza. Potwierdzają to badania eksperymentalne, w których wykazano, że eliminacja mikrobiomu u zwierząt prowadzi do zaburzeń wielu procesów fizjologicznych [5]. Mikrobiota jelitowa uczestniczy w trawieniu składników odżywczych, ochronie przed patogenami oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej. Utrzymanie równowagi mikrobiologicznej (eubiozy) jest kluczowe dla zachowania zdrowia. Coraz więcej badań wskazuje na związek między zaburzeniami mikrobioty we wczesnym okresie życia a zwiększonym ryzykiem chorób immunologicznych i metabolicznych w późniejszych latach. Wczesna mikrobiota jelitowa może również wpływać na czynniki ryzyka chorób w dorosłości, co stanowi podstawę do rozwoju strategii jej modulacji, m.in. poprzez stosowanie

probiotyków [6,7]. Mikrobiota jelitowa wykazuje ścisły związek ze zdrowiem człowieka oraz rozwojem chorób, w tym chorób reumatycznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Badania wskazują, że skład mikrobioty jelitowej u pacjentów z RZS różni się od obserwowanego u osób zdrowych, co sugeruje jej potencjalny udział w patogenezie choroby. Zaburzenia równowagi mikrobiologicznej mogą wpływać na funkcjonowanie układu odpornościowego oraz sprzyjać utrzymywaniu się stanu zapalnego. Pomimo rosnącej liczby doniesień naukowych mechanizmy tych zależności nie zostały dotychczas w pełni poznane [8,9, 10]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego roli mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem RZS i ZZSK, oraz ocena jej potencjalnego znaczenia w nowych strategiach terapeutycznych. W pracy omówiono skład i funkcje mikrobioty jelitowej, znaczenie dysbiozy w rozwoju chorób oraz możliwości jej modulacji, w tym zastosowanie probiotyków, przeszczepu mikrobioty jelitowej (FMT) oraz interwencji dietetycznych.

## 2., Mikrobiom jelitowy – skład i funkcje

Mikrobiom jelitowy stanowi złożony ekosystem mikroorganizmów, który jest charakterystyczny i unikalny dla każdej osoby, podobnie jak odcisk palca [1]. Mikroorganizmy można podzielić na bakterie, archeony, pierwotniaki oraz wirusy [2]. Szacunkowa liczba różnych bakterii znajdujących się w jelitach człowieka wynosi około 160 gatunków na osobę w próbce kału [3]. Natomiast całkowitą liczbę drobnoustrojów tworzących mikrobiom szacuje się na około  $10^{14}$ . Mikrobiom jelitowy pełni niezwykle ważne funkcje w utrzymaniu zdrowia człowieka. Wpływa na układ odpornościowy, wspiera odporność na patogeny, kontroluje proliferację i różnicowanie komórek odpornościowych, odgrywa rolę w procesach trawienia i metabolizmu, modyfikuje insulinooporność oraz oddziałuje na funkcje neurologiczne [4]. Aby podkreślić jego znaczenie w utrzymaniu homeostazy organizmu, warto zaznaczyć, że komórki pochodzenia ludzkiego stanowią jedynie około 10% całkowitej liczby komórek w organizmie, podczas gdy mikrobiota reprezentuje pozostałe 90% [2]. Istotnym elementem charakterystyki mikrobiomu jelitowego jest jego skład oraz zmienność w obrębie przewodu pokarmowego. Okrężnica posiada największą ilość mikrobiomu w porównaniu do żołądka czy jelita cienkiego, gdzie znajduje się tylko kilka gatunków bakterii [7]. Skład ludzkiej mikrobioty jelitowej (GM) obejmuje głównie cztery kategorie, w tym: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *actinomycetes* i *Proteobacteria* [8]. Zmiany w składzie powyższych szczepów bakterii mogą powodować zmiany

metaboliczne, wpływając na fenotyp gospodarza [7]. Istotnym parametrem opisującym skład flory jelitowej jest stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes*, który uznawany jest za wskaźnik zmian zachodzących w jej strukturze [8]. Skład mikrobiomu jelitowego podlega modyfikacjom pod wpływem wielu czynników środowiskowych. Należą do nich między innymi pH, poziom tlenu (stan redoks), dostępność składników odżywczych, aktywność wody oraz temperatura [6]. Jak udowodniono, mikrobiota zaczyna kształtować się już w okresie okołopłodowym, a około 2,5 roku życia swoim składem przypomina mikrobiom osoby dorosłej [9]. Należy jednak podkreślić, że mimo względnej stabilności nie jest on strukturą statyczną, lecz dynamiczną, ulegającą zmianom pod wpływem czynników środowiskowych, diety oraz stylu życia [10]. Badania wskazują, że zaburzenia mikrobioty jelitowej mogą przyczyniać się do rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym chorób o podłożu reumatologicznym [11].

### **3. Dysbioza w rozwoju chorób autoimmunologicznych**

Zaburzenia równowagi w składzie mikrobioty jelitowej, zwane dysbiozą, prowadzą do powstania różnych chorób autoimmunologicznych [12]. Istotą tych chorób jest nieprawidłowa odpowiedź układu immunologicznego skierowana przeciwko własnym tkankom. Kontakt antygenów z układem odpornościowym błony śluzowej w sposób prozapalny może wywołać ogólnoustrojową odpowiedź organizmu. Przyczyną tego zjawiska mogą być zakłócenia w mikrobiomie jelitowym [13]. Zaburzenia te wiążą się ze zmianą proporcji pomiędzy drobnoustrojami o działaniu korzystnym i potencjalnie patogennym. Do bakterii o działaniu przeciwzapalnym zalicza się m.in. *Faecalibacterium prausnitzii*, będące producentem krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA). Z kolei wzrost liczby bakterii oportunistycznych, takich jak *Staphylococcus*, może sprzyjać nasileniu procesów zapalnych. Zachowanie równowagi mikrobioty jelitowej odgrywa zatem istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz zapobieganiu rozwojowi chorób [12].

### **4. Mikrobiom jelitowy w chorobach reumatologicznych**

Wspominane wcześniej zaburzenia mikrobiomu jelitowego mogą prowadzić do chorób autoimmunologicznych, nie tylko związanych typowo z jelitami, ale również do chorób pozajelitowych, czyli reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) [14, 15]. Wspomniane choroby wraz z mechanizmami zaburzeń mikrobioty zostaną omówione w dalszej części rozdziału.

Tabela 1 Zmiany mikrobioty jelitowej w RZS i ZZSK

| Choroba | Bakterie zwiększone                                                                                                                | Bakterie zmniejszone                                                                         | Potencjalne konsekwencje                                           |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| RZS     | <i>Prevotella copri</i> ,<br><i>Lactobacillus salivarius</i> ,<br><i>Collinsella</i> , <i>Akkermansia</i>                          | <i>Bifidobacterium</i> ,<br><i>Eubacterium rectale</i> ,<br><i>Bacteroidetes</i>             | Aktywacja limfocytów Th17,<br>nasilenie stanu zapalnego            |
| ZZSK    | <i>Prevotella</i> , <i>Alistipes</i> ,<br><i>Parabacteroides</i> ,<br><i>Ruminococcus</i> , <i>Klebsiella</i><br><i>pneumoniae</i> | <i>Bifidobacterium</i> ,<br><i>Faecalibacterium</i> ,<br><i>Roseburia</i> , <i>Dialister</i> | Aktywacja osi IL-23/IL-17,<br>zwiększona przepuszczalność<br>jelit |

## 5. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną o charakterze zapalnym, z występującym zapaleniem i rozrostem błony maziowej, prowadzącą do zniszczenia chrząstki i kości [16]. Charakterystyczną cechą tej choroby jest również występowanie symetrycznego, wielostawowego bólu i obrzęku [14]. Patogeneza tej choroby jest dość złożona i obejmuje interakcje pomiędzy predyspozycjami genetycznymi, czynnikami środowiskowymi oraz nieprawidłowymi odpowiedziami immunologicznymi [17]. Mechanizmy te opierają się na interakcji pomiędzy wrodzoną a nabytą odpowiedzią immunologiczną, która przebiega z udziałem komórek prezentujących antygen (APC), autoreaktywnego tworzenia limfocytów T oraz produkcji autoprzeciwciał. Do wspomnianych autoprzeciwciał zalicza się czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała białkowe antycytrulinowane (ACPA) [19]. Ostatnie postępy naukowe wskazują na znaczenie dysbiozy mikrobioty jelitowej w patofizjologii RZS, obejmując zarówno aspekty diagnostyczne, jak i terapeutyczne [18]. Zebrane dane potwierdziły powiązanie zaburzeń niektórych bakterii z rozwojem nieprawidłowej odporności ogólnoustrojowej, co przyczynia się do rozwoju RZS. Przykładowo segmentowane bakterie nitkowate (SFB) nasilają zapalenie poprzez napędzanie akumulacji komórek T helper 17 (Th17) w błasce właściwej jelita cienkiego. Natomiast *Bacteroides fragilis* zwiększają aktywność limfocytów T regulatorowych (Tregs), przyczyniając się do zmniejszenia aktywności choroby [20].

### 5.1 Dysbioza mikrobioty jelitowej w RZS

Zaburzenia mikrobioty jelitowej są silnym czynnikiem rozwoju i postępu RZS, co potwierdzają liczne badania przeprowadzone w ostatnich latach. Myszy, którym przeszczepiono próbkę kału z mikrobiotą pacjentów chorych na RZS, charakteryzowały się zwiększoną liczbą komórek Th17 w jelitach i zwiększonym ryzykiem

wystąpienia ciężkiego zapalenia stawów [21]. Zmiany mikrobioty są związane z nasileniem i ryzykiem rozwoju choroby, powodując nieprawidłową aktywację komórek odpornościowych. Taka sytuacja może skutkować wzrostem cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 12 (IL-12), IL-13, interferonów typu I oraz redukcją cytokin przeciwzapalnych [19, 23]. Pacjenci chorzy na RZS wykazują istotne zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, co przekłada się na zaburzenia jej funkcji. Istotne jest również, że dysbioza jelitowa może wynikać z czynników środowiskowych, takich jak złe nawyki żywieniowe, zmiany związane z wiekiem czy płcią. Wszystko to sprawia, że zostaje zakłócona równowaga między korzystnymi a patogennymi bakteriami. Zaburzenia te sprzyjają nasileniu reakcji zapalnych oraz mogą prowadzić do występowania objawów bólowych w odległych strukturach stawowych dłoni, bioder i kolan [22].

## 5.2 Skład mikrobiomu w RZS

Mikrobiota jelitowa w patogenезie reumatoidalnego zapalenia stawów jest zmieniona w zależności od fazy zaostrzenia choroby. Jeśli pacjent znajduje się na wczesnym etapie rozwoju RZS, w jego mikrobiomie dominują bakterie z rodzaju *Prevotella copri* i *Lactobacillus*, podczas gdy *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* i *Eubacterium rectale* są zmniejszone. Co ważne, podwyższony poziom *Prevotella copri* był skorelowany ze zmniejszeniem ilości korzystnych bakterii w mikrobiomie. Natomiast gdy RZS jest nasilone, czyli znajduje się w aktywnej fazie, wtedy obfitość *Lactobacillus salivarius*, *Collinsella* i *Akkermansia* jest zwiększona, a obserwuje się spadek ilości *Haemophilus spp.* [23]. Zaobserwowano również zmniejszony poziom bakterii kwasu mlekowego (LAB) oraz przypuszczalnie zwiększoną lub zmniejszoną ilość *Clostridium* u osób zmagających się z RZS. To pokazuje, że rzeczywiście zmiana mikrobioty jelitowej powoduje autoreaktywną aktywację limfocytów T i może działać jako ukryty wyzwalacz ogólnoustrojowego zapalenia [24, 25]. Hipotezy dotyczące udziału „prozapalnych” drobnoustrojów w RZS zakładają, że aktywują one autoreaktywne limfocyty T w jelitach, które następnie przemieszczają się do stawów i nasilają stan zapalny. Gdy dochodzi do zaburzenia przepuszczalności jelit, przypuszcza się istnienie kilku mechanizmów aktywujących autoreaktywne komórki T, które łączą autoimmunizację z równowagą mikrobioty [26]. Do tego zalicza się mimikra molekularna, która polega na tym, że struktury molekularne mikroorganizmu przypominają struktury gospodarza [27]. Przykładem tego procesu jest cytrulinacja przez *Porphyromonas gingivalis* (PPAD). Proces ten występuje fizjologicznie w organizmie i polega na konwersji peptydyloargininy do cytruliny z zaangażowaniem  $\text{Ca}^{2+}$  przez enzym deiminazę peptydyloargininy (PAD). Cytrulinacja odpowiada za

apoptozę komórek, różnicowanie w stadium końcowym, regulację genów i rozwój reprodukcyjny. Natomiast w RZS proces ten pod wpływem wyżej wspomnianych bakterii przebiega bez udziału jonów wapnia. PPAD może katalizować cytrulinację nie tylko białek *P. gingivalis*, ale także różnych białek, takich jak wimentyna, fibrynogen i  $\alpha$ -enolaza, które są autoantygenami specyficznymi dla RZS [21]. Kolejnym mechanizmem jest zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej. W wyniku dysbiozy jelitowej następuje zwiększone uwalnianie białka zonuliny. Jest ona kluczowym regulatorem integralności i ciasnych połączeń w nabłonku jelitowym. Te międzykomórkowe ciasne połączenia są ważnymi strukturami w regulacji ruchu parakomórkowego przez barierę jelitową. Zwiększone wydzielanie zonuliny, które jest zależne od białka adaptera MYD88, narusza integralność bariery jelitowej. Cały ten proces prowadzi do zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia RZS, któremu sprzyjają zaburzona bariera jelitowa i utrzymujące się zapalenie jelit w przebiegu dysbiozy [28]. Podsumowując, zaburzenia mikrobioty jelitowej odgrywają istotną rolę w patogeniezie RZS poprzez wpływ na układ odpornościowy oraz nasilenie procesów zapalnych.

## 6. Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa (ZZSK)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest przewlekłą chorobą reumatyczną charakteryzującą się zajęciem szkieletu osiowego, szczególnie kręgosłupa i stawów biodrowo-krzyżowych [29]. Choroba ta ma złożoną patogenezę, na którą wpływają czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Szczególnie istotną rolę odgrywa antygen HLA-B27, który jest silnie związany z rozwojem ZZSK i może wpływać na odpowiedź immunologiczną oraz interakcje z mikrobiomem jelitowym. Klinicznie objawia się ona zapalnym bólem pleców, zapaleniem ścięgien (zapalenie w miejscach przyczepu ścięgien i więzadeł) oraz postępującym uszkodzeniem strukturalnym. W przebiegu choroby przewlekły stan zapalny może prowadzić do włóknienia, zwapnienia oraz zesztywnienia, szczególnie w obrębie kręgosłupa, co skutkuje znacznym ograniczeniem ruchomości, charakterystycznym obrazem radiologicznym tzw. „kręgosłupa bambusowego” w zaawansowanych stadiach oraz pogorszeniem jakości życia pacjentów. ZZSK jest bardziej rozpowszechnione wśród mężczyzn niż u kobiet w stosunku 3:1 [30, 31]. Największą częstość występowania choroby obserwuje się w wieku 20–30 lat, przy czym przypadki pojawiające się po 40. roku życia oraz przed ukończeniem 8. roku życia należą do rzadkości. Ostatnie badania sugerują istnienie pewnego związku pomiędzy zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa a mikrobiotą jelitową [32].

## 6.1 Znaczenie mikrobioty jelitowej w patogenezie ZZSK

Badania nad dokładnymi mechanizmami patogenyzy ZZSK w kontekście mikrobiomu jelitowego nadal trwają, jednak dotychczas wykazano, że u pacjentów z tą chorobą występują istotne zmiany w składzie i różnorodności mikrobioty jelitowej [29]. Antygen HLA-B27, będący jednym z kluczowych czynników genetycznych w ZZSK, może odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby poprzez wpływ na odpowiedź immunologiczną oraz interakcje z mikrobiomem jelitowym. Jednym z proponowanych mechanizmów jest wpływ HLA-B27 na prezentację antygenów, co może prowadzić do aktywacji autoreaktywnych limfocytów T w wyniku reakcji krzyżowej pomiędzy antygenami bakteryjnymi a własnymi strukturami organizmu. Ponadto sugeruje się, że nieprawidłowe fałdowanie HLA-B27 w siateczce śródplazmatycznej może prowadzić do stresu komórkowego oraz nasilenia odpowiedzi zapalnej, m.in. poprzez zwiększoną produkcję cytokin, takich jak IL-23 [33]. W tym kontekście szczególne znaczenie przypisuje się osi jelito–staw, która może odgrywać kluczową rolę w inicjacji i podtrzymywaniu procesów zapalnych. Sugeruje się, że dysbioza mikrobioty jelitowej oraz zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej umożliwiają translokację produktów bakteryjnych, co prowadzi do aktywacji komórek układu odpornościowego. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, w szczególności IL-23, która napędza aktywację limfocytów Th17 i wydzielanie IL-17. Cytokiny te mogą działać ogólnoustrojowo, przyczyniając się do rozwoju i utrzymywania przewlekłego stanu zapalnego oraz zmian strukturalnych w obrębie układu kostno-stawowego [34]. Zaburzenia integralności bariery jelitowej, określane jako zwiększona przepuszczalność jelit, mogą dodatkowo nasilać ten proces poprzez umożliwienie translokacji antygenów bakteryjnych, takich jak lipopolisacharyd (LPS), do krwiobiegu. Wykazano również, że u pacjentów z ZZSK obserwuje się podwyższony poziom zonuliny, co może wskazywać na zaburzenia szczelności bariery jelitowej i sprzyjać aktywacji odpowiedzi zapalnej [32].

## 6.2 Zmiany składu mikrobioty jelitowej w ZZSK

U pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa obserwuje się istotne zaburzenia składu mikrobioty jelitowej w porównaniu z osobami zdrowymi. Badania wskazują na zmniejszoną różnorodność mikrobioty oraz zmiany w proporcjach poszczególnych drobnoustrojów. W szczególności wykazano zwiększoną względną obfitość bakterii, takich jak *Prevotella*, *Alistipes*, *Lachnospiraceae*, *Parabacteroides* oraz *Ruminococcus*, a także obecność bakterii potencjalnie prozapalnych,

w tym *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* czy *Escherichia*. Jednocześnie obserwuje się spadek bakterii o działaniu ochronnym, takich jak *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Dialister* oraz *Anaerostipes*. Zmiany te mogą sprzyjać powstawaniu środowiska prozapalnego, prowadząc do aktywacji osi immunologicznej IL-23/IL-17 oraz nasilenia odpowiedzi zapalnej. Ponadto zaburzenia mikrobioty mogą wiązać się ze zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej oraz interakcją z czynnikami genetycznymi, takimi jak obecność antygeny HLA-B27, co może odgrywać istotną rolę w patogenezie ZZSK [31,32].

## 7. Znaczenie mikrobioty jelitowej w terapii chorób reumatologicznych

Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, dostępne terapie koncentrują się głównie na łagodzeniu objawów i hamowaniu procesów zapalnych, nie wpływając w pełni na podstawowe mechanizmy patogenetyczne choroby. W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę mikrobioty jelitowej jako potencjalnego czynnika zaangażowanego w rozwój i progresję tych schorzeń. Jednocześnie mimo rosnącego zainteresowania tym obszarem dane dotyczące wykorzystania modulacji mikrobioty jelitowej w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa pozostają ograniczone, a wiele proponowanych strategii terapeutycznych znajduje się nadal na etapie badań. W związku z tym szczególne znaczenie mają dalsze badania nad rolą mikrobioty jelitowej jako potencjalnego celu terapeutycznego w chorobach reumatycznych [31, 35, 36]. W dalszej części pracy skupiono się na wybranych strategiach modulacji mikrobioty jelitowej, takich jak probiotyki, przeszczep mikrobioty jelitowej oraz interwencje dietetyczne, które mogą wpływać na przebieg chorób reumatycznych.

## 8. Probiotyki

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Ich działanie polega m.in. na wspieraniu i przywracaniu równowagi mikrobioty jelitowej, szczególnie w stanach dysbiozy, a także na produkcji substancji bioaktywnych oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej, co może przyczyniać się do ograniczenia procesów zapalnych [21]. W odniesieniu do RZS probiotyki mogą łagodzić objawy poprzez wzmocnienie bariery jelitowej oraz korzystną modulację funkcji immunologicznych. Badania przeprowadzone na szczurach z RZS wywołanym przez adiuwant (AIA) wykazały, że

doustne podawanie *L. casei* lub *L. Acidophilus* zmniejsza stan zapalny stawów oraz związane z nim zniszczenie chrząstki. Ponadto wykazano, że podawanie *L. casei* szczurom z AIA istotnie łagodziło objawy zapalenia stawów i chroniło przed utratą masy kostnej poprzez zmniejszenie dysbiozy mikrobioty jelitowej. Nie wszystkie szczepy probiotyczne wykazują jednak skuteczność terapeutyczną, przykładowo *L. reuteri* oraz *L. rhamnosus* GG nie wpłynęły istotnie na aktywność choroby, co wskazuje na zróżnicowane działanie poszczególnych szczepów [20]. Badania przedkliniczne dostarczają silnych dowodów na terapeutyczne i profilaktyczne działanie probiotyków. W modelach zwierzęcych wykazano, że niektóre szczepy, takie jak *Bifidobacterium adolescentis* czy *Bifidobacterium longum*, mogą zwiększać liczbę limfocytów T regulatorowych, przywracać równowagę immunologiczną oraz zmniejszać częstość występowania zapalenia stawów. Również inne mikroorganizmy, m.in. *Lactobacillus helveticus* oraz *Parabacteroides histicola*, wykazują działanie ochronne poprzez modulację odpowiedzi komórek T i B zarówno lokalnie w jelitach, jak i ogólnoustrojowo. Należy jednak podkreślić, że podawanie probiotyków po rozwinięciu choroby często nie przynosi istotnych korzyści klinicznych. Podsumowując, pomimo obiecujących wyników badań eksperymentalnych, skuteczność probiotyków w praktyce klinicznej pozostaje niejednoznaczna. Ich potencjał wydaje się największy we wczesnych stadiach choroby, co wymaga dalszych badań [36].

## 9. Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT)

Przeszczep mikrobioty jelitowej (FMT), określane również jako transplantacja kału lub transfer mikrobioty kałowej, jest metodą terapeutyczną polegającą na przygotowaniu materiału biologicznego z kału zdrowych dawców poprzez jego rozcieńczenie, homogenizację i filtrację, a następnie podaniu go do przewodu pokarmowego biorcy, najczęściej za pomocą endoskopii lub kapsułek. Celem tej procedury jest odbudowa zaburzonej mikrobioty jelitowej, zwiększenie jej różnorodności oraz przywrócenie równowagi mikroorganizmów, co może prowadzić do poprawy stanu zdrowia w niektórych chorobach związanych z dysbiozą jelitową [37]. Zastosowanie tej procedury w leczeniu RZS pozostaje nadal przedmiotem badań, jednak w literaturze opisano przypadek skutecznego zastosowania FMT u 20-letniej kobiety. Preparat mikrobioty pochodzący od zdrowego, 8-letniego dawcy został podany drogą kolonoskopii, a w trakcie oraz po zabiegu nie odnotowano działań niepożądanych. Pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa rola FMT w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów pozostaje niejednoznaczna, a jego wpływ na przebieg choroby różni się w zależności od wyników badań. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że

FMT może potencjalnie wpływać na odpowiedź immunologiczną poprzez modulację populacji limfocytów T oraz poziomu cytokin prozapalnych, co może mieć znaczenie w patogenezie RZS. Jednocześnie wyniki tych badań nie są spójne, ponieważ w niektórych modelach obserwowano również nasilenie procesów zapalnych po zastosowaniu tej metody [38].

## **10. Dieta**

Dieta stanowi jeden z kluczowych czynników kształtujących skład i funkcjonowanie mikrobioty jelitowej, a dostępne dowody wskazują, że jej modyfikacja może stanowić skuteczną strategię opóźniania początku choroby oraz łagodzenia przebiegu RZS [36]. Szczególną uwagę zwraca dieta śródziemnomorska (MED), która charakteryzuje się wysokim spożyciem warzyw, owoców, roślin strączkowych, produktów pełnoziarnistych oraz oliwy z oliwek jako głównego źródła tłuszczu. Wzorzec ten wykazuje działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Badania kliniczne wskazują, że stosowanie diety śródziemnomorskiej może prowadzić do zmniejszenia aktywności choroby u pacjentów z RZS, a jej długotrwałe przestrzeganie wiąże się ze zmianami w składzie mikrobioty jelitowej [36, 39]. Dodatkowo korzystny wpływ diety śródziemnomorskiej może wynikać z jej oddziaływania na produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), powstających w wyniku fermentacji błonnika przez mikrobiotę jelitową. Dieta bogata w błonnik sprzyja zwiększeniu liczby bakterii zdolnych do wytwarzania SCFA, co przyczynia się do wzmocnienia bariery jelitowej oraz zmniejszenia jej przepuszczalności. Szczególną rolę odgrywa maślan, który wpływa na funkcjonowanie nabłonka jelitowego oraz ogranicza aktywację komórek układu odpornościowego, redukując tym samym nasilenie reakcji zapalnych. Mechanizmy te mogą częściowo wyjaśniać obserwowaną poprawę kliniczną u pacjentów z RZS stosujących dietę śródziemnomorską, choć konieczne są dalsze badania w celu pełnego potwierdzenia tych zależności [40].

## **11. Podsumowanie**

Mikrobiom jelitowy odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu oraz regulacji odpowiedzi immunologicznej, a jego zaburzenia mogą przyczyniać się do rozwoju chorób reumatologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów i zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. Zgromadzone dane wskazują, że dysbioza jelitowa wpływa na aktywację procesów zapalnych oraz mechanizmy autoimmunologiczne, stanowiąc potencjalny element patogenety tych schorzeń.

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na możliwości terapeutycznej modulacji mikrobioty jelitowej, obejmujące stosowanie probiotyków, przeszczep mikrobioty jelitowej oraz interwencje dietetyczne. Chociaż wyniki badań przedklinicznych są obiecujące, skuteczność tych strategii w praktyce klinicznej pozostaje niejednoznaczna i wymaga dalszych badań. Szczególnie istotne wydaje się znaczenie wczesnej interwencji oraz indywidualizacji podejścia terapeutycznego, co może przyczynić się do poprawy przebiegu choroby i jakości życia pacjentów.

## Referencje

- [1] Plewa P, Graczyk P, Figiel K, Dach A, Pawlik A. Gut and Joint Microbiome and Dysbiosis: A New Perspective on the Pathogenesis and Treatment of Osteoarthritis. *Pathogens*. 2026;15(1):62. Published 2026 Jan 7. doi:10.3390/pathogens15010062
- [2] El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(28):36967-36983. doi:10.1007/s11356-021-14593-z
- [3] Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. Published 2015 Feb 2. doi:10.3402/mehd.v26.26050
- [4] Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019;7:e7502. Published 2019 Aug 16. doi:10.7717/peerj.7502
- [5] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990
- [6] Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. Published 2017 Nov 8. doi:10.1128/MMBR.00036-17
- [7] Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6022. Published 2024 May 30. doi:10.3390/ijms25116022
- [8] Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:625913. Published 2021 Mar 17. doi:10.3389/fcimb.2021.625913
- [9] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16. doi:10.1042/BCJ20160510
- [10] Wang X, Yuan W, Yang C, et al. Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1365554. Published 2024 May 3. doi:10.3389/fimmu.2024.1365554
- [11] Christovich A, Luo XM. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:946248. Published 2022 Jun 27. doi:10.3389/fimmu.2022.946248

- [12] Paul JK, Azmal M, Haque ASNB, Meem M, Talukder OF, Ghosh A. Unlocking the secrets of the human gut microbiota: Comprehensive review on its role in different diseases. *World J Gastroenterol*. 2025;31(5):99913. doi:10.3748/wjg.v31.i5.99913
- [13] Adawi M. The role of gut microbiota in autoimmune disease progression and therapy: a comprehensive synthesis. *Front Microbiomes*. 2025;4:1553243. Published 2025 May 16. doi:10.3389/frmbi.2025.1553243
- [14] Hu W, Li R, Zhang Z. Natural compounds for the treatment of rheumatoid arthritis based on the 'gut-joint axis' (Review). *Mol Med Rep*. 2026;33(1):46. doi:10.3892/mmr.2025.13756
- [15] Lobiuc A, Groppa L, Chislari L, Russu E, Homitchi M, Ciorescu C, Hamamah S, Bran IC, Covasa M. Gut microbiota and ankylosing spondylitis: current insights and future challenges. *Microb Cell*. 2025 Aug 25;12:210-230. doi: 10.15698/mic2025.08.857. PMID: 40904690; PMCID: PMC12404692.
- [16] Zhan J, Fu Y, Liu Z, Zhang S, Wu C. Modulating the gut-immune axis to alleviate rheumatoid arthritis: mechanistic insights and therapeutic potential of traditional Chinese medicine. *Front Immunol*. 2025;16:1637942. Published 2025 Sep 11. doi:10.3389/fimmu.2025.1637942
- [17] Mahini SM, Salehi K, Irandoost H, Sadeghi R, Samare-Najaf M, Azadbakht MK, Jamali N. Rheumatoid arthritis: emerging genetic and immunologic biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2026 Feb 15;582:120801. doi: 10.1016/j.cca.2025.120801. Epub 2026 Jan 1. PMID: 41483844.
- [18] Qi XY, Liu MX, Jiang XJ, Gao T, Xu GQ, Zhang HY, Su QY, Du Y, Luo J, Zhang SX. Gut microbiota in rheumatoid arthritis: Mechanistic insights, clinical biomarkers, and translational perspectives. *Autoimmun Rev*. 2025 Dec 18;24(12):103912. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103912. Epub 2025 Aug 16. PMID: 40825448.
- [19] Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. doi:10.1155/2017/4835189
- [20] Zhao T, Wei Y, Zhu Y, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2022;13:1007165. Published 2022 Sep 8. doi:10.3389/fimmu.2022.1007165
- [21] Yang Y, Hong Q, Zhang X, Liu Z. Rheumatoid arthritis and the intestinal microbiome: probiotics as a potential therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1331486. Published 2024 Mar 6. doi:10.3389/fimmu.2024.1331486
- [22] You Y, Xiang T, Yang C, et al. Interactions between the gut microbiota and immune cell dynamics: novel insights into the gut-bone axis. *Gut Microbes*. 2025;17(1):2545417. doi:10.1080/19490976.2025.2545417
- [23] Zhao T, Wei Y, Zhu Y, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2022;13:1007165. Published 2022 Sep 8. doi:10.3389/fimmu.2022.1007165

- [24] Lin L, Zhang K, Xiong Q, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun.* 2023;141:103001. doi:10.1016/j.jaut.2023.103001
- [25] Bungau SG, Behl T, Singh A, et al. Targeting Probiotics in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2021;13(10):3376. Published 2021 Sep 26. doi:10.3390/nu13103376
- [26] Alpízar-Rodríguez D, Finckh A, Gilbert B. The Role of Nutritional Factors and Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis Development. *Nutrients.* 2020;13(1):96. Published 2020 Dec 30. doi:10.3390/nu13010096
- [27] Chasov V, Gilyazova E, Ganeeva I, et al. Gut Microbiota Modulation: A Novel Strategy for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Biomolecules.* 2024;14(12):1653. Published 2024 Dec 23. doi:10.3390/biom14121653
- [28] Kapoor B, Gulati M. Gut microbiome and rheumatoid arthritis: Revisiting the gut-joint axis. *Int Immunopharmacol.* 2025;165:115503. doi:10.1016/j.intimp.2025.115503
- [29] Su QY, Zhang Y, Qiao D, et al. Gut microbiota dysbiosis in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1376525. Published 2024 Oct 1. doi:10.3389/fcimb.2024.1376525
- [30] Huang T, Yang H, Zhang L, et al. HLA-B27-associated gut microbiota and amino acid perturbations promote ankylosing spondylitis through M1 macrophage activation. *Gut Microbes.* 2026;18(1):2630561. doi:10.1080/19490976.2026.2630561
- [31] Lobiuc A, Groppa L, Chislari L, et al. Gut microbiota and ankylosing spondylitis: current insights and future challenges. *Microb Cell.* 2025;12:210-230. Published 2025 Aug 25. doi:10.15698/mic2025.08.857
- [32] Liu B, Ding Z, Xiong J, Heng X, Wang H, Chu W. Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine Changes in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Biomed Res Int.* 2022;2022:1005111. Published 2022 Aug 19. doi:10.1155/2022/1005111
- [33] Xu H, Yin J. HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101499. doi:10.1016/j.berh.2020.101499
- [34] Zhang X, Jia L, Lin X, Zhou L. The gut-bone axis in ankylosing spondylitis: mechanistic insights and the translational gap. *Clin Exp Med.* 2025;26(1):12. Published 2025 Nov 18. doi:10.1007/s10238-025-01939-x
- [35] Chen S, Hoang MH, Hu D, He Q, Gao Y. Gut microbiota in early and established stages of rheumatoid arthritis: from pathogenesis to promising prevention and treatment. *Ann Med.* 2026;58(1):2613484. doi:10.1080/07853890.2026.2613484
- [36] Wei Y, Zhang S, Shao F, Sun Y. Ankylosing spondylitis: From pathogenesis to therapy. *Int Immunopharmacol.* 2025;145:113709. doi:10.1016/j.intimp.2024.113709
- [37] Hou S, Yu J, Li Y, Zhao D, Zhang Z. Advances in Fecal Microbiota Transplantation for Gut Dysbiosis-Related Diseases. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(13):e2413197. doi:10.1002/advs.202413197

- [38] Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10729. Published 2022 Sep 14. doi:10.3390/ijms231810729
- [39] Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations?. *Nutrients.* 2020;12(5):1456. Published 2020 May 18. doi:10.3390/nu12051456
- [40] Guerreiro CS, Calado Â, Sousa J, Fonseca JE. Diet, Microbiota, and Gut Permeability-The Unknown Triad in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:349. Published 2018 Dec 14. doi:10.3389/fmed.2018.00349

# PŁYNNA BIOPSJA - INNOWACYJNE NARZĘDZIE DIAGNOSTYCZNE W ONKOLOGII

**Paulina Piech, Natalia Ostrowska, Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak**

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

**Abstrakt:** Biopsja jest standardową procedurą diagnostyczną nowotworów, pozwalającą na pobranie próbki tkanki w celu oceny obecności mutacji i charakterystyki guza. Tradycyjne biopsje są ograniczone ze względu na ryzyko powikłań, trudność w powtarzaniu oraz niemożność pełnego monitorowania dynamicznych zmian molekularnych w przebiegu choroby. W odpowiedzi na te wyzwania rozwinięto płynną biopsję, która stanowi nowoczesną, nieinwazyjną metodę diagnostyczną. Umożliwia wykrywanie i monitorowanie nowotworów na podstawie materiału genetycznego krążącego w organizmie pacjenta, takiego jak fragmenty DNA (cfDNA), krążące komórki nowotworowe (CTC) oraz egzosomy. W ostatnich latach technologia ta zyskała znaczące uznanie w onkologii, oferując możliwość wczesnej diagnostyki, oceny odpowiedzi na terapię oraz predykcji nawrotów choroby. Niniejsza monografia przedstawia przegląd aktualnych badań nad płynną biopsją, z uwzględnieniem metod detekcji, takich jak cyfrowy PCR oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Omówione zostają również wyzwania związane z czułością, standaryzacją procedur oraz kosztami technologii.

**Słowa kluczowe:** płynna biopsja, cfDNA, CTC, egzosomy

**Abstract:** A biopsy is a standard diagnostic procedure for cancer that allows for the collection of a tissue sample to assess the presence of mutations and the characteristics of the tumor. Traditional biopsies are limited due to the risk of complications, the difficulty in repeating the procedure, and the inability to fully monitor dynamic molecular changes as the disease progresses. In response to these challenges, liquid biopsy was developed, representing a modern, non-invasive diagnostic method. It enables the detection and monitoring of cancers based on genetic material circulating in the patient's body, such as cell-free DNA (cfDNA), circulating tumor cells (CTCs), and exosomes. In recent years, this technology has gained significant recognition in oncology, offering the possibility of early diagnosis, assessment of response to therapy, and prediction of disease recurrence. This monograph provides an overview of current research on liquid biopsy, including detection methods such as digital PCR and next-generation sequencing (NGS). Challenges related to sensitivity, standardization of procedures, and the costs of the technology are also discussed.

**Keywords:** liquid biopsy, cfDNA, CTC, exosomes

## 1. Wstęp

Płynna biopsja to nowoczesna metoda diagnostyczna polegająca na pobraniu płynnego materiału biologicznego w celu przeprowadzenia jego analizy molekularnej. Technika ta ma charakter nieinwazyjny lub minimalnie inwazyjny, dzięki czemu jest uznawana za jedno z najbardziej perspektywicznych narzędzi współczesnej onkologii. W przebiegu choroby nowotworowej do krwiobiegu uwalniane są różnorodne komponenty pochodzące z guza, w tym krążące komórki nowotworowe (ang. circulating tumor cells CTC), fragmenty wolnego krążącego DNA (ang. cell-free DNA cfDNA), RNA, egzosomy oraz płytki krwi poddane oddziaływaniu nowotworu (ang. tumor-educated platelets, TEP). Ich izolacja i charakterystyka umożliwiają przeprowadzenie szczegółowych analiz genetycznych i molekularnych bez konieczności pobierania materiału tkankowego. [1]

Wraz z dynamicznym rozwojem technologii wysokoprzepustowych oraz metod biologii molekularnej zakres zastosowań płynnej biopsji systematycznie się poszerza. Obecnie analiza może dotyczyć nie tylko krwi obwodowej, lecz także innych płynów ustrojowych, takich jak mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyny z jam ciała (np. w przypadku wodobrzusza czy wysięku opłucnowego), a także ślina, stolec czy popłuczyny z jamy macicy. Rozszerza to możliwości diagnostyczne w zależności od lokalizacji i charakteru procesu chorobowego. [2,3]

Potencjalne zastosowania kliniczne płynnej biopsji obejmują szerokie spektrum działań: od wczesnego wykrywania choroby nowotworowej, przez dobór terapii celowanej na podstawie profilu molekularnego guza, aż po prognozowanie wyników leczenia. Metoda ta umożliwia również monitorowanie odpowiedzi na terapię, ocenę dynamiki zmian molekularnych w czasie, wykrywanie minimalnej choroby resztkowej oraz identyfikację mechanizmów oporności na leczenie. Mimo licznych zalet zastosowanie płynnej biopsji w codziennej praktyce klinicznej nadal napotyka istotne ograniczenia. Jednym z głównych problemów pozostają wysokie koszty zaawansowanych technologii molekularnych, takich jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) czy cyfrowa PCR (ddPCR), które wymagają specjalistycznej aparatury oraz wysoko wykwalifikowanego personelu. Dodatkowo dostępność tych metod w rutynowej diagnostyce klinicznej jest nadal ograniczona, szczególnie w mniejszych ośrodkach diagnostycznych i krajach o niższych nakładach na ochronę zdrowia. Istotnym wyzwaniem pozostaje również brak pełnej standaryzacji procedur związanych z pobieraniem, przechowywaniem oraz analizą materiału biologicznego, co może wpływać na powtarzalność i porównywalność uzyskiwanych wyników. Płynna biopsja znalazła zastosowanie w diagnostyce wielu typów nowotworów, w tym raka piersi, płuca, jajnika, wątroby, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego, nowotworów głowy i szyi, dróg żółciowych oraz w przypadku mięsaków.

Choć technika ta rozwijana jest przede wszystkim w onkologii, jej elementy znajdują zastosowanie również w innych dziedzinach medycyny, takich jak kardiologia (np. oznaczanie krążących komórek śródbłónka) czy diagnostyka prenatalna, gdzie analizuje się pozakomórkowe płodowe DNA.

W porównaniu z tradycyjną biopsją tkankową płynna biopsja stanowi rozwiązanie mniej obciążające dla pacjenta. Jest bezpieczniejsza, łatwiejsza do wielokrotnego wykonania w trakcie leczenia oraz potencjalnie bardziej reprezentatywna dla heterogenności guza. Należy jednak podkreślić, że skuteczność diagnostyczna płynnej biopsji zależy od stadium zaawansowania choroby nowotworowej. W początkowych stadiach nowotworów stężenie krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) może być bardzo niskie, co ogranicza czułość metod detekcji i zwiększa ryzyko wyników fałszywie ujemnych. Problem ten ma szczególne znaczenie w kontekście badań przesiewowych i wczesnego wykrywania nowotworów, gdzie ilość materiału nowotworowego obecnego w krwiobiegu jest często niewystarczająca do jednoznacznej identyfikacji zmian molekularnych. W przyszłości może częściowo zastąpić klasyczne, inwazyjne procedury diagnostyczne, które wiążą się z ryzykiem powikłań, wyższymi kosztami oraz ograniczoną możliwością powtarzalnego pobierania materiału w czasie trwania terapii.[4]

## 2. Podstawy biologiczne płynnej biopsji

Podstawy biologiczne płynnej biopsji opierają się na zjawisku uwalniania przez komórki nowotworowe różnorodnych struktur komórkowych i cząsteczek do krążenia ogólnoustrojowego. [5]

### 2.1 Krążące komórki nowotworowe (CTC)

Krążące komórki nowotworowe to pojedyncze komórki guza, które odrywają się od ogniska pierwotnego lub przerzutowego i trafiają do krwiobiegu, stanowiąc jedno z potencjalnych źródeł powstawania odległych przerzutów. [6] Pierwsze opisy CTC pochodzą z 1869 roku, kiedy to Thomas Ashworth je zidentyfikował, a w miarę rozwoju metod biologii molekularnej oraz technik izolacji komórek zaczęto je badać jako potencjalne biomarkery o znaczeniu diagnostycznym, prognostycznym i predykcyjnym w różnych typach nowotworów. Obecność CTC w krwiobiegu pacjenta umożliwia nie tylko wczesne rozpoznanie choroby, ale także dobór terapii celowanej i monitorowanie jej skuteczności. W porównaniu z klasyczną biopsją tkanekową analiza CTC jest mniej inwazyjna, może być wielokrotnie powtarzana i daje szerszy obraz heterogenności guza, obejmując materiał pochodzący z różnych ognisk choroby. Z uwagi na rzadkie występowanie CTC wśród elementów morfotycznych krwi ich izolacja, zliczanie i charakterystyka są technicznie wymagające, a pełne określenie ich wartości klinicznej wymaga dalszych badań. [7,8]

Najczęściej stosowane metody detekcji CTC opierają się na wykrywaniu markerów powierzchniowych charakterystycznych dla komórek nabłonkowych, w tym przede wszystkim antygenu (ang. epithelial cell adhesion molecule EpCAM). W praktyce klinicznej wykorzystuje się systemy takie jak CellSearch czy AdnaTest, a także techniki oparte na analizie PCR. Istnieją również podejścia niezależne od ekspresji markerów powierzchniowych, wykorzystujące cechy fizyczne komórek, takie jak wielkość i odkształcalność, właściwości dielektryczne czy różnice w gęstości. Większość tych metod stosuje się *in vitro* na niewielkich próbkach krwi obwodowej, zwykle o objętości około 10 ml. Rozwijane są jednak również technologie *in vivo*, w tym CellCollector (Gilupi GmbH), który wychwytuje CTC bezpośrednio z krwiobiegu pacjenta dzięki czasowemu wprowadzeniu do żyły detektora pokrytego przeciwciałami anti-EpCAM; w trakcie około 30-minutowego kontaktu z krwią umożliwia to analizę znacznie większej objętości i zwiększa szanse izolacji rzadko występujących komórek. Pomimo intensywnego rozwoju technologii izolacji CTC ich zastosowanie kliniczne nadal ograniczają problemy metodologiczne oraz brak

pełnej standaryzacji procedur laboratoryjnych. Poszczególne systemy różnią się czułością, swoistością oraz metodami identyfikacji komórek nowotworowych, co utrudnia porównywanie wyników pomiędzy badaniami. Dodatkowo izolacja CTC jest procesem kosztownym i wymagającym specjalistycznego zaplecza technologicznego, co ogranicza możliwość rutynowego wykorzystania tej metody w praktyce klinicznej. [9,10,11]

Dane kliniczne wskazują, że wykrycie CTC w nowotworach litych jest często związane z gorszym rokowaniem, co podkreśla ich potencjalne znaczenie jako biomarkerów prognostycznych. W badaniach wykryto obecność CTC u 75% pacjentek z rakiem endometrium, co sugeruje, że zastosowanie tej technologii umożliwia skuteczne wychwytywanie tych komórek. Pozwala to następnie na ich hodowlę przy zachowaniu pierwotnego fenotypu, co otwiera możliwość dalszych analiz funkcjonalnych i molekularnych CTC. [12]

## 2.2 Pozakomórkowe DNA (cfDNA)

Pozakomórkowe DNA (cfDNA) stanowi istotne, nieinwazyjne źródło informacji o mutacjach i zmianach genetycznych zachodzących w obrębie guza nowotworowego. Jego głównym rezerwuarem jest krwiobieg, jednak materiał ten można wykryć również w innych płynach ustrojowych, takich jak płyn mózgowo-rdzeniowy, mocz czy płyn wysiękowy jamy opłucnej. [13] W praktyce klinicznej analizę cfDNA izolowanego z krwi obwodowej przeprowadza się zarówno z osocza, jak i surowicy. Choć w surowicy stężenie cfDNA bywa wyższe, materiał ten nie jest preferowany ze względu na ryzyko zanieczyszczenia genomowym DNA uwalnianym podczas krzepnięcia krwi. Pomimo szybkiej degradacji przez nukleazy, cfDNA może odzwierciedlać aktualny status molekularny nowotworu, w tym zarówno zmiany pierwotne, jak i wtórne. [14] Chociaż cfDNA ulega szybkiemu rozpadowi pod wpływem nukleaz [15], może odzwierciedlać aktualne zmiany genetyczne w guzie. Wykazano, że jego poziom koreluje ze stadiem nowotworu [16], rozmiarem guza [17] oraz obecnością przerzutów [18], co sugeruje, że zarówno pierwotne, jak i wtórne zmiany genetyczne w guzie znajdują odzwierciedlenie w cfDNA. Do izolacji i analizy cfDNA wykorzystuje się różnorodne techniki molekularne, m.in. hybrydyzację in situ z użyciem fluorescencji (FISH), cyfrową reakcję łańcuchową polimerazy w kroplach (ddPCR) oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). [19] W badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność analizy ctDNA w identyfikacji mutacji molekularnych charakterystycznych dla wielu typów nowotworów. Czułość wykrywania mutacji zależy jednak od zastosowanej technologii, rodzaju nowotworu oraz stopnia jego

zaawansowania. Metody oparte na ddPCR i NGS osiągają wysoką swoistość diagnostyczną, często przekraczającą 90%, jednak ich czułość może być ograniczona w przypadku niskiego poziomu ctDNA obecnego we wczesnych stadiach choroby. Z tego względu interpretacja wyników wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego oraz korelacji z innymi metodami diagnostycznymi. W praktyce klinicznej szczególne znaczenie ma możliwość wykrywania mutacji związanych z opornością na leczenie oraz monitorowania minimalnej choroby resztkowej. Analiza ctDNA pozwala na identyfikację zmian genetycznych pojawiających się w trakcie terapii, często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych lub zmian widocznych w badaniach obrazowych. Wykorzystanie ultrasensytywnych metod, takich jak ddPCR oraz zaawansowane techniki NGS, umożliwia wykrywanie pojedynczych kopii zmutowanego DNA wśród dużej ilości prawidłowego cfDNA. Pomimo dużego potencjału diagnostycznego analiza cfDNA i ctDNA nadal wiąże się z istotnymi ograniczeniami technicznymi. Jednym z głównych problemów pozostaje niska frakcja ctDNA w całkowitej puli cfDNA, szczególnie u pacjentów z nowotworami we wczesnym stadium zaawansowania. W takich przypadkach stężenie ctDNA może wynosić poniżej 0,1% całkowitego cfDNA, co znacząco utrudnia wykrywanie zmian molekularnych. Na wynik analizy wpływają również czynniki przedanalizacyjne, takie jak sposób pobrania krwi, czas transportu próbki, warunki przechowywania oraz metoda izolacji materiału genetycznego. Istotnym wyzwaniem pozostaje także standaryzacja procedur laboratoryjnych oraz interpretacji wyników. Poszczególne laboratoria wykorzystują odmienne platformy analityczne i protokoły izolacji cfDNA, co może prowadzić do różnic w uzyskiwanych wynikach. Dodatkowo zaawansowane technologie molekularne stosowane do analizy ctDNA są kosztowne i wymagają specjalistycznego zaplecza laboratoryjnego, co ogranicza ich szeroką dostępność w rutynowej praktyce klinicznej.

Rozwój koncepcji tzw. płynnej biopsji, opartej na analizie cfDNA, otworzył nowe możliwości diagnostyczne w onkologii. cfDNA opisano po raz pierwszy ponad pół wieku temu, a kolejne obserwacje wykazały jego podwyższone stężenie u pacjentów z chorobą nowotworową w porównaniu z osobami zdrowymi. [20] Frakcja cfDNA pochodząca bezpośrednio z komórek nowotworowych określana jest jako krążące DNA guza (ctDNA). Analiza ctDNA umożliwia identyfikację zmian molekularnych charakterystycznych dla danego typu nowotworu, takich jak mutacje punktowe, niestabilność mikrosatelitarna, hipermetylacja DNA czy utrata heterozygotyczności. Jednocześnie wykrywanie ctDNA stanowi wyzwanie diagnostyczne ze względu na jego niskie stężenie i ograniczoną reprezentatywność materiału

uzyskiwanego podczas klasycznej biopsji tkankowej, co może utrudniać pełną ocenę heterogenności guza. [21]

Szczególne zainteresowanie budzi zastosowanie cfDNA w diagnostyce i monitorowaniu raka endometrium. W badaniach obejmujących pacjentki z tym nowotworem wykazano, że obecność i stężenie cfDNA mogą korelować z typem histologicznym, stopniem złośliwości (grading) oraz zaawansowaniem klinicznym (staging). Zaobserwowano m.in., że wyższe poziomy cfDNA występują częściej w rakach o wyższym stopniu złośliwości (G2 i G3) w porównaniu z G1, a także w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. W niektórych analizach sugerowano możliwość wykorzystania cfDNA jako niezależnego czynnika prognostycznego, zwłaszcza w raku endometrium typu II, choć podkreśla się, że pochodzenie i mechanizmy uwalniania cfDNA nie zostały dotąd w pełni wyjaśnione. [22,23]

Interesujące dane uzyskano także w badaniach płynu popłuczynowego z jamy macicy u pacjentek bez wcześniejszego rozpoznania nowotworu. W przypadkach, w których ostatecznie zdiagnozowano raka endometrium, mutacje charakterystyczne dla procesu nowotworowego wykrywano zarówno w DNA komórkowym, jak i w cfDNA obecnym w popłuczynach. Obserwacje te wskazują na potencjalne zastosowanie analiz molekularnych w materiałach płynnych jako narzędzia wczesnej diagnostyki, a w przyszłości być może również badań przesiewowych. [24]

## 2.3 Egzosomy

Egzosomy to specyficzna subpopulacja pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które po raz pierwszy zaobserwowano w latach 40. XX wieku. Przez długi czas nie wzbudzały one większego zainteresowania badaczy, gdyż początkowo przypisywano im wyłącznie funkcję usuwania zbędnych produktów przemiany materii z komórki. Przełom nastąpił w połowie pierwszej dekady XXI wieku, kiedy odkryto ich istotną rolę w komunikacji międzykomórkowej, co znacząco zwiększyło zainteresowanie tą tematyką. [25] Obecnie wiadomo, że egzosomy są kulistymi strukturami otoczonymi dwuwarstwą lipidową i są w sposób fizjologiczny wydzielane przez niemal wszystkie typy komórek do przestrzeni pozakomórkowej, w tym również przez komórki nowotworowe. [26] Biogeneza egzosomów zachodzi w obrębie późnych endosomów, określanych jako ciała wielopęcherzykowe (ang. multivesicular bodies MVB), gdzie dochodzi do wpuklania błony i formowania pęcherzyków wewnętrznych. W ich wnętrzu mogą znajdować się różnorodne cząsteczki biologiczne, takie jak DNA, RNA, białka, lipidy, struktury cukrowe, metabolity, a nawet fragmenty organeli komórkowych. Wysoki stopień powtarzalności składu białkowego egzosomów

sugeruje, że ich formowanie jest procesem ściśle regulowanym, a nie przypadkowym. Mechanizm ten zależy zarówno od obecności określonych, specyficznych białek, jak i od typu komórki, z której egzosomy pochodzą. [27]

Egzosomy wywodzące się z komórek nowotworowych (ang. tumor-derived exosomes, TEX) charakteryzują się obecnością licznych cząsteczek sprzyjających progresji guza oraz modulujących odpowiedź immunologiczną w kierunku immunosupresji. W ich składzie identyfikuje się m.in. ligandy indukujące apoptozę zależne od czynnika martwicy nowotworów (TNF), a także ligandy receptorów punktów kontrolnych układu odpornościowego. TEX zawierają ponadto cytokiny o działaniu immunosupresyjnym, takie jak interleukina 10 (IL-10) oraz transformujący czynnik wzrostu  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), a także prostaglandynę E2. Równocześnie w egzosomach nowotworowych mogą być obecne antygeny związane z guzem oraz cząsteczki kośtymulujące, jak również receptory czynników wzrostu, np. receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) czy receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER-2). Składniki te umożliwiają oddziaływanie z komórkami układu immunologicznego i mogą inicjować odpowiedź przeciwnowotworową. Tak zróżnicowany profil molekularny nadaje TEX podwójny charakter funkcjonalny. Z jednej strony zdolność do tłumienia reakcji immunologicznej, z drugiej zaś potencjał jej aktywacji. Egzosomy te mogą wchodzić w interakcje z komórkami dendrytycznymi oraz wpływać na aktywację limfocytów T. [28]

Szacuje się, że pojedyncza komórka nowotworowa może w ciągu 48 godzin uwolnić ponad 20 000 pęcherzyków. [29] Całkowita liczba pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w osoczu krwi oceniana jest na poziomie od  $10^7$  do  $10^{12}$  EV/mL. [30] U pacjentów z chorobą nowotworową obserwuje się zwiększoną ilość egzosomów pochodzenia nowotworowego w porównaniu z tymi wywodzącymi się z tkanek prawidłowych, co wiąże się z nasilonym metabolizmem komórek guza oraz obniżonym pH mikrośrodowiska, sprzyjającymi proliferacji. [31]

Dwuwarstwowa budowa lipidowa, relatywnie niska immunogenność oraz wysoka biokompatybilność sprawiają, że egzosomy stanowią istotny element komunikacji międzykomórkowej i przekazywania sygnałów. Uczestniczą one m.in. w regulacji autofagii, transporcie substratów energetycznych, utrzymaniu homeostazy komórkowej oraz procesach immunomodulacyjnych. Odgrywają również rolę w kształtowaniu mikrośrodowiska guza. Egzosomy nowotworowe transportują onkogenne miRNA, mRNA oraz fragmenty DNA, które mogą indukować transformację złośliwą komórek oraz sprzyjać inwazyjności. Poprzez sekrecję egzosomów komórki nowotworowe modyfikują swoje otoczenie, tworząc warunki sprzyjające progresji guza i powstawaniu przerzutów, m.in. poprzez indukcję przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego

(EMT), degradację macierzy zewnątrzkomórkowej oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń. [25]

Postęp w zakresie zastosowania egzosomów w diagnostyce klinicznej, w szczególności w biopsji płynnej, nadal napotyka na istotne trudności, które ograniczają ich rutynowe wykorzystanie. Podstawowym etapem umożliwiającym badania jest izolacja egzosomów. Wprowadzenie różnych metod izolacji pozwoliło uzyskać próbki o wysokiej wiarygodności analitycznej. Liczba egzosomów w pobranych biofluidach może wahać się od tysięcy do miliardów cząstek na mikrolitr próbki.

Egzosomy wydzielane są do licznych płynów ustrojowych, takich jak osocze, surowica, ślina, mleko, mocz, nasienie, płyn pęcherzykowo-oskrzelowy (BAL), płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, opłucnowy i osierdziowy. Ze względu na ich niewielki rozmiar oraz heterogeniczność pod względem wielkości, funkcji i pochodzenia, izolacja egzosomów jest procesem wymagającym i skomplikowanym. [25]

Większość obecnie stosowanych technologii nie pozwala całkowicie oddzielić egzosomów od innych składników biofluidów, takich jak białka (albumina, immunoglobuliny) czy lipoproteiny o różnej gęstości (HDL, LDL, VLDL, chylomikrony). Uzyskanie wysokiej czystości izolowanych pęcherzyków oraz skuteczna separacja od zanieczyszczeń pozostaje kluczowym wyzwaniem, które jest niezbędne do dalszej analizy funkcjonalnej i molekularnej.

Ultrawirowanie pozostaje jedną z podstawowych metod izolacji egzosomów ze względu na skuteczność w usuwaniu agregatów białkowych i lipoprotein. Umożliwia ono zachowanie integralności i funkcjonalności egzosomów, choć wysoka liczba cząstek w próbce może utrudniać ich ilościową ocenę. [32]

Ultrafiltracja wykorzystuje membrany o określonej wielkości porów (np. 0,22  $\mu\text{m}$ ) do selekcji cząstek o określonym rozmiarze, co może służyć jako uzupełnienie ultrawirowania, pozwalając odseparować większe mikropęcherzyki od egzosomów.

Chromatografia immunopowinowactwa opiera się na specyficznym wiązaniu przeciwciał z wybranymi epitopami na powierzchni egzosomów, umożliwiając ich selektywne wychwycenie z heterogenicznych mieszanin. Technika ta pozwala na wizualizację wychwyconych pęcherzyków, jednak nie umożliwia wykrywania antygenów wewnątrzkomórkowych. Często stosuje się połączenie chromatografii immunopowinowactwa z ultrawiroowaniem lub ultrafiltracją w celu uzyskania próbek wolnych od komórek.

Chromatografia wykluczania (ang. size exclusion chromatography, SEC) jest metodą separacji opartą na wielkości cząstek. Po wstępnym odwirowaniu lub filtracji większych struktur, mniejsze białka, np. albumina, zatrzymywane są w fazie

stacjonarnej, natomiast większe cząstki, w tym egzosomy, eluują szybciej. Technika ta jest szybsza niż ultrawiórowanie i pozwala uzyskać egzosomy o wysokiej czystości.

Mikroprzepływowe urządzenia do separacji egzosomów działają w oparciu o wielkość cząstek lub powinowactwo immunologiczne. Dzięki nim możliwe jest przetwarzanie niewielkich objętości próbki w krótkim czasie. [33]

Komercyjne zestawy do izolacji egzosomów oferują szybkie i wygodne procedury, często wykorzystujące glikol polietylenowy (PEG), który obniża rozpuszczalność pęcherzyków, umożliwiając ich zbieranie w procesie wirowania. Jednak czystość i wydajność tych metod są stosunkowo niskie, mogą powodować fałszywie dodatnie wyniki, a pozostający polimer utrudnia późniejsze analizy funkcjonalne.

Jednym z głównych problemów w diagnostyce egzosomów jest brak jednolitych wytycznych dotyczących określania ich w biopłynach. Klasyczne ultrawiórowanie jest czasochłonne i kosztowne przy analizie wielu próbek, podczas gdy komercyjne zestawy, mimo większej wygody, często wiążą się z ograniczeniami w wydajności i czystości próbek. Mała objętość próbki jest szczególnie istotna w przypadku diagnostyki u małych zwierząt, jednak zanieczyszczenie próbek białkami lub lipidami o podobnej gęstości ogranicza ilość uzyskanych egzosomów.

Najlepszym podejściem jest zazwyczaj łączenie kilku metod izolacji w celu uzyskania czystych i reprezentatywnych próbek z różnych biopłynów. Kolejnym wyzwaniem pozostaje rozróżnienie egzosomów pochodzenia nowotworowego (TEX) od tych wywodzących się z tkanek prawidłowych (non-TEX), co ma kluczowe znaczenie dla celów diagnostycznych. [34]

Różnice w metodach przygotowania próbek, czasie przechowywania materiału biologicznego czy sposobach izolacji pęcherzyków mogą wpływać na końcowe wyniki analiz. W konsekwencji ogranicza to możliwość wdrożenia diagnostyki egzosomalnej do rutynowej praktyki klinicznej i utrudnia porównywanie danych pomiędzy ośrodkami badawczymi. Coraz większe zainteresowanie budzi wykorzystanie egzosomów jako nośników biomarkerów nowotworowych. Zawarte w nich miRNA, mRNA, białka oraz fragmenty DNA mogą odzwierciedlać aktualny stan molekularny guza i dostarczać informacji o progresji choroby, potencjale przerzutowym oraz odpowiedzi na leczenie. W licznych badaniach wykazano, że profile miRNA obecne w egzosomach różnią się pomiędzy pacjentami z chorobą nowotworową a osobami zdrowymi, co wskazuje na możliwość wykorzystania tych struktur jako biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych. Egzosomy wykazują również dużą stabilność w płynach ustrojowych dzięki obecności błony lipidowej chroniącej materiał genetyczny przed degradacją enzymatyczną. Cecha ta sprawia, że mogą stanowić bardziej stabilne źródło biomarkerów niż wolne kwasy nukleinowe obecne w osoczu.

Dodatkowo ich zdolność do przenoszenia cząsteczek biologicznie aktywnych pomiędzy komórkami wpływa na kształtowanie mikrośrodowiska guza, angiogenezę, immunosupresję oraz rozwój przerzutów.

### **3. Zastosowanie kliniczne**

#### **3.1 Płynna biopsja w raku endometrium**

Rak endometrium należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów ginekologicznych na świecie [35,36]. Jednym z najczęstszych objawów raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. W przypadku ich wystąpienia właściwym postępowaniem jest jak najszybsze pobranie materiału do oceny histopatologicznej, co umożliwia weryfikację przyczyny krwawienia [37]. Większość kobiet z nieprawidłowym krwawieniem nie cierpi jednak na raka endometrium, a mimo to poddawana jest inwazyjnym zabiegom diagnostycznym, które niosą ryzyko powikłań. W tym kontekście płynna biopsja stanowi atrakcyjną alternatywę, pozwalającą na uniknięcie wyłyżeczkowania jamy macicy.

Płynna biopsja w raku endometrium ma szerokie zastosowanie kliniczne, obejmujące m.in. wczesne rozpoznanie choroby, fenotypowanie nowotworu, dobór terapii oraz monitorowanie przebiegu leczenia w czasie rzeczywistym. Standardowo materiał do analizy pobiera się z krwi obwodowej, jednak w przypadku raka endometrium coraz częściej wykorzystuje się również popłuczyny z jamy macicy. Płyn ten zawiera wiele białek charakterystycznych dla funkcji endometrium oraz informacje o jego stanie, a analiza popłuczyn pozwala na ocenę heterogenności genetycznej guza, eliminując ryzyko niepełnej charakterystyki molekularnej [38,39].

Oprócz krwi i popłuczyn z jamy macicy, w badaniach nad rakiem endometrium stosuje się także mocz oraz popłuczyny z jamy otrzewnej, przy czym do badań z krwi wykorzystuje się zarówno osocze, jak i surowicę [40]. Rozwój metod diagnostycznych i sprzętu laboratoryjnego umożliwił znaczne pogłębienie wiedzy na temat etiopatogenezy raka endometrium, uwypuklając jego histologiczną i molekularną heterogenność. Wiedza ta pozwala na opracowywanie spersonalizowanych strategii diagnostycznych i terapeutycznych.

#### **3.2 Płynna biopsja w urologii**

Zastosowanie płynnej biopsji w urologii obejmuje szeroki zakres możliwości diagnostycznych i prognostycznych w nowotworach układu moczowo-płciowego,

w szczególności w raku prostaty, pęcherza moczowego oraz nerki. Metoda ta umożliwia pobieranie próbek płynów ustrojowych, takich jak krew i mocz, w sposób minimalnie inwazyjny, co pozwala na wielokrotne monitorowanie pacjentów bez konieczności wykonywania powtarzalnych biopsji tkankowych. Płynna biopsja umożliwia wykrywanie biomarkerów nowotworowych w czasie rzeczywistym, które odzwierciedlają zarówno genetyczną, jak i epigenetyczną charakterystykę guza [41].

W raku prostaty analiza CTC i cfDNA pozwala na ocenę stopnia zaawansowania choroby, identyfikację mutacji odpowiedzialnych za oporność na terapię hormonalną lub celowaną oraz przewidywanie skuteczności leczenia. Dzięki temu możliwe jest wczesne wykrycie progresji nowotworu, a także precyzyjne dopasowanie strategii terapeutycznej do profilu molekularnego pacjenta. W przypadku raka pęcherza moczowego kluczową rolę odgrywają biomarkery obecne w moczu, które umożliwiają nieinwazyjne monitorowanie przebiegu choroby, ocenę ryzyka nawrotu i efektywności leczenia. Podobnie w raku nerki, zarówno analiza krwi, jak i moczu pozwala na identyfikację zmian molekularnych związanych z progresją choroby oraz odpowiedzią na terapię celowaną [42].

Płynna biopsja znajduje zastosowanie nie tylko w diagnostyce i monitorowaniu leczenia, ale również w badaniach translacyjnych, które pozwalają na lepsze zrozumienie biologii nowotworu. Regularne pobieranie próbek umożliwia śledzenie dynamicznych zmian w profilu genetycznym guza, co pozwala na wczesne wykrywanie powstających mutacji i adaptację leczenia w sposób spersonalizowany. Mimo że technika wymaga dalszej standaryzacji i ujednolicenia protokołów analitycznych, jej potencjał w integracji z rutynową praktyką kliniczną jest znaczący, a rozwój technologii molekularnych i analitycznych coraz bardziej zwiększa jej użyteczność w onkologii urologicznej.

### **3.3 Płynna biopsja w raku płuca**

Płynna biopsja odgrywa obecnie istotną rolę w diagnostyce i monitorowaniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), szczególnie w kontekście medycyny spersonalizowanej i terapii celowanych. W przypadku tego nowotworu analiza ctDNA umożliwia identyfikację mutacji w genach EGFR, ALK, KRAS, BRAF, MET oraz ROS1, które mają kluczowe znaczenie dla kwalifikacji pacjentów do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Metoda ta ma szczególne znaczenie kliniczne u chorych, u których wykonanie klasycznej biopsji tkankowej jest utrudnione ze względu na lokalizację guza, stan kliniczny pacjenta lub niewystarczającą ilość materiału histopatologicznego. Jednym z najważniejszych zastosowań płynnej biopsji

w raku płuca jest monitorowanie odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Analiza ctDNA pozwala na wykrywanie mutacji oporności pojawiających się w trakcie terapii, zwłaszcza mutacji T790M w genie EGFR, która stanowi jeden z głównych mechanizmów oporności na leczenie inhibitorami pierwszej i drugiej generacji. Dzięki regularnemu oznaczaniu ctDNA możliwe jest wykrycie progresji molekularnej jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych lub zmian widocznych w badaniach obrazowych, co pozwala na wcześniejszą modyfikację terapii. W licznych badaniach klinicznych wykazano wysoką swoistość analizy ctDNA w wykrywaniu mutacji EGFR, często przekraczającą 95%, przy czułości wynoszącej około 60–85% w zależności od zastosowanej technologii analitycznej i stadium zaawansowania choroby. Najwyższą skuteczność diagnostyczną osiągają metody oparte na NGS oraz ddPCR, jednak ich wykorzystanie wiąże się z wysokimi kosztami i koniecznością stosowania specjalistycznego zaplecza laboratoryjnego. Z tego względu dostępność płynnej biopsji w rutynowej praktyce klinicznej pozostaje ograniczona. Pomimo dynamicznego rozwoju technologii analiza ctDNA w raku płuca posiada również istotne ograniczenia diagnostyczne. W początkowych stadiach choroby stężenie ctDNA może być bardzo niskie, co zwiększa ryzyko wyników fałszywie ujemnych. Problem stanowi także brak pełnej standaryzacji procedur przedanalizy i analizy, obejmujących sposób pobierania materiału, izolacji cfDNA oraz interpretacji wyników. Obecnie płynna biopsja stanowi przede wszystkim narzędzie uzupełniające klasyczną diagnostykę histopatologiczną, jednak jej znaczenie kliniczne systematycznie wzrasta. [43,44]

### 3.4 Biopsja w raku jelita grubego

Płynna biopsja znajduje szerokie zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu raka jelita grubego, szczególnie w kontekście oceny mutacji molekularnych oraz monitorowania minimalnej choroby resztkowej. Analiza ctDNA umożliwia identyfikację mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF, które mają istotne znaczenie dla kwalifikacji pacjentów do terapii antyEGFR. Dzięki możliwości wielokrotnego pobierania materiału biologicznego metoda ta pozwala na dynamiczną ocenę zmian molekularnych zachodzących podczas leczenia systemowego. Szczególne znaczenie kliniczne płynnej biopsji w raku jelita grubego dotyczy monitorowania nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym. Wykazano, że obecność ctDNA po radykalnej resekcji guza może stanowić niezależny czynnik prognostyczny związany z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu. W wielu przypadkach wykrycie ctDNA poprzedza pojawienie się zmian widocznych w badaniach obrazowych nawet o kilka miesięcy,

co stwarza możliwość wcześniejszego wdrożenia leczenia uzupełniającego. W badaniach klinicznych czułość metod opartych na NGS i ddPCR w wykrywaniu mutacji związanych z rakiem jelita grubego wynosi około 70–90%, natomiast swoistość często przekracza 90%. Analiza ctDNA pozwala również na ocenę mechanizmów oporności rozwijających się podczas leczenia celowanego oraz monitorowanie skuteczności terapii w czasie rzeczywistym. Coraz większe zainteresowanie budzi także możliwość wykorzystania płynnej biopsji w badaniach przesiewowych, jednak zastosowanie to nadal wymaga dalszej walidacji klinicznej. Pomimo dużego potencjału diagnostycznego wdrożenie płynnej biopsji do codziennej praktyki klinicznej nadal napotyka liczne trudności. Jednym z głównych ograniczeń pozostaje brak ujednoliconych wytycznych dotyczących interpretacji wyników oraz standaryzacji procedur laboratoryjnych. Znaczenie mają również wysokie koszty zaawansowanych analiz molekularnych oraz ograniczona dostępność nowoczesnych technologii diagnostycznych. Dodatkowym problemem jest niskie stężenie ctDNA u części pacjentów, szczególnie we wczesnych stadiach choroby. [45,46]

### 3.5 Biopsja w raku piersi

Płynna biopsja znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu raka piersi, szczególnie w przypadku nowotworów zaawansowanych oraz hormonozależnych. Analiza ctDNA oraz CTC umożliwia ocenę heterogenności molekularnej guza, monitorowanie odpowiedzi na leczenie oraz wykrywanie mechanizmów oporności na terapię hormonalną i leczenie celowane. Szczególne znaczenie kliniczne ma identyfikacja mutacji w genie *PIK3CA*, które mogą wpływać na kwalifikację pacjentek do leczenia inhibitorami szlaku PI3K. W licznych badaniach wykazano, że poziom ctDNA koreluje z masą guza, stopniem zaawansowania choroby oraz przebiegiem klinicznym nowotworu. Analiza ctDNA umożliwia wykrywanie progresji choroby wcześniej niż klasyczne badania obrazowe, co pozwala na szybszą modyfikację leczenia. W przypadku zaawansowanego raka piersi czułość płynnej biopsji może przekraczać 80%, przy bardzo wysokiej swoistości diagnostycznej. Istotne znaczenie prognostyczne posiada również analiza CTC, ponieważ zwiększona liczba krążących komórek nowotworowych wiąże się z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz gorszą odpowiedzią na leczenie. Płynna biopsja umożliwia także monitorowanie zmian molekularnych pojawiających się podczas terapii systemowej. Wykrywanie nowych mutacji związanych z opornością na leczenie może wspomagać podejmowanie decyzji terapeutycznych i dobór kolejnych linii leczenia. Dzięki możliwości wielokrotnego pobierania materiału biologicznego metoda ta pozwala

na dynamiczną ocenę przebiegu choroby bez konieczności wykonywania kolejnych biopsji tkankowych. Pomimo rosnącego znaczenia klinicznego płynna biopsja w raku piersi nadal nie zastępuje całkowicie klasycznej biopsji tkankowej. Ograniczenia obejmują przede wszystkim niskie stężenie ctDNA u części pacjentek, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, a także brak pełnej standaryzacji procedur laboratoryjnych. Istotnym problemem pozostają również wysokie koszty zaawansowanych analiz molekularnych oraz ograniczona dostępność metod opartych na NGS i ddPCR w rutynowej praktyce klinicznej. [47,48]

#### 4. Podsumowanie

Płynna biopsja stanowi jedno z najbardziej obiecujących narzędzi współczesnej diagnostyki molekularnej i medycyny spersonalizowanej. Dzięki możliwości analizy biomarkerów nowotworowych obecnych w płynach ustrojowych, takich jak krążące komórki nowotworowe (CTC), pozakomórkowe DNA (cfDNA/ctDNA) oraz egzosomy, metoda ta umożliwia nieinwazyjną ocenę biologii nowotworu, monitorowanie przebiegu choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie w czasie rzeczywistym. Szczególne znaczenie płynnej biopsji widoczne jest w diagnostyce i terapii nowotworów takich jak rak płuca, rak piersi, rak jelita grubego, rak endometrium oraz nowotwory układu moczowo-płciowego. Rozwój zaawansowanych metod biologii molekularnej, w tym sekwencjonowania nowej generacji (NGS) oraz cyfrowej PCR (ddPCR), znacząco zwiększył możliwości wykrywania zmian genetycznych charakterystycznych dla poszczególnych typów nowotworów. Analiza ctDNA pozwala na identyfikację mutacji związanych z kwalifikacją do terapii celowanych, monitorowanie skuteczności leczenia oraz wykrywanie mechanizmów oporności terapeutycznej. Coraz większe znaczenie przypisuje się również możliwości wykrywania minimalnej choroby resztkowej oraz wczesnej identyfikacji nawrotów nowotworu jeszcze przed pojawieniem się zmian widocznych w badaniach obrazowych. Pomimo licznych zalet płynna biopsja nadal posiada istotne ograniczenia, które utrudniają jej pełne wdrożenie do rutynowej praktyki klinicznej. Jednym z głównych problemów pozostaje brak standaryzacji procedur przedanalizy i analizy, obejmujących pobieranie materiału biologicznego, izolację biomarkerów oraz interpretację wyników. Dodatkowym ograniczeniem są wysokie koszty zaawansowanych technologii molekularnych oraz ograniczona dostępność specjalistycznych laboratoriów diagnostycznych. Mimo istniejących trudności wyniki dotychczasowych badań wskazują, że płynna biopsja ma istotny potencjał kliniczny i może w przyszłości stać się integralnym elementem diagnostyki onkologicznej.

## Referencje

- [1] Huang T, Yang J, Tian G. Liquid Biopsies. Springer Nature; 2023.
- [2] Sylvain Ladame, Chang J. Bioengineering Innovative Solutions for Cancer. Academic Press; 2019.
- [3] Caballero D, Kundu SC, Reis RL. Microfluidics and Biosensors in Cancer Research. Springer Nature; 2022.
- [4] Kamińska P. Wybrane Metody Izolacji I Detekcji Krążących Komórek Nowotworowych W Różnych Typach Nowotworów. Post Biol Komórki; 2020.
- [5] Michail Ignatiadis, Sotiriou C, Pantel K. Minimal Residual Disease and Circulating Tumor Cells in Breast Cancer. Springer Science & Business Media; 2012.
- [6] Romano A, Tea Lanisnik Rizner, Andrzej Semczuk, Tokarz J, Fishman D. Translational Research for Better Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer. Frontiers Media SA; 2023.
- [7] Rossi E, Bocci M, Fabbri F, Rui. Liquid Biopsy: A Tool for Better Understanding of the Metastatic Process Ecosystem. Frontiers Media SA; 2022.
- [8] Frey B, Vehlow A, Eke I. Radiochemotherapy in Multimodal Cancer Therapy. Frontiers Media SA; 2022.
- [9] Z Hugh Fan. Circulating Tumor Cells : Isolation and Analysis. Wiley; 2016.
- [10] DIANAT-MOGHADAM H. The Role of Circulating Tumor Cells in the Metastatic Cascade: Biology, Technical Challenges, and Clinical Relevance. Cancers.; 2020.
- [11] Jesus M, Park JW. Isolation and Molecular Characterization of Circulating Tumor Cells. Springer; 2017.
- [12] Eibl MM, Huber C, Peter HH, Wahn U. Symposium in Immunology VII. Springer Science & Business Media; 2012.
- [13] Yassine Belloum. Circulating Tumor Cells (CTCs) and Circulating Cell-Free Tumor DNA (CtDNA) as Blood-Based Biomarkers for Managing Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients.; 2023.
- [14] Elizabeth Van Pelt-Verkuil, Alex Van Belkum, Hays JP. Principles and Technical Aspects of PCR Amplification. Springer; 2008.
- [15] Giri A, Sharma I, Ojha R. Exploring Noninvasive Disease Biomarkers with Urinary Omics Analysis. Academic Press; 2025.
- [16] Pashtoon Murtaza Kasi, Strickler J, Halfdanarson TR. Impact of Circulating Tumor DNA (CtDNA) in Patients with Gastrointestinal Malignancies. Frontiers Media SA; 2020.
- [17] Yang Z, Zhang M, Hussain Z, Li Y. Application of Novel Biomarkers and Natural Compounds in Precision Oncology. Frontiers Media SA; 2026.

- [18] Parkinson C. Circulating Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Prediction in Cancer - Part A. Academic Press; 2025.
- [19] Riyaz Ahmad Rather. Non-Invasive Prenatal Screening (NIPS) in Clinical Practice. Springer Nature; 2019.
- [20] Laganà A. Computational Methods for Precision Oncology. Springer; 2022.
- [21] Endometrial Cancer: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition. ScholarlyEditions; 2012.
- [22] Hirai Y, Fulciniti F. The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology : Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer; 2022.
- [23] Ronit Elhasid, He XY, Shukrun R, Stepanov A. The Role of Neutrophil Extra Cellular Traps (NETs) Formation in Tumor Microenvironment- from Basic Research to Clinical Applications. Frontiers Media SA; 2026.
- [24] Massimo Nabissi, Amant F, Gehrig P. Endometrial Cancer: From Biological to Clinical Approaches. Frontiers Media SA; 2019.
- [25] Prajapati BG, Kapoor DU, Ali N, Krishnan A. Nanocarriers in Prostate Cancer. Academic Press; 2025.
- [26] Pham PV, Sharmila Fagoonee. Stem Cell-Derived Exosomes and Microvesicles. Springer Nature; 2025.
- [27] Chen J, Tang X, Liu H, Ren Z. The Role of Tumor Microenvironment in the Development, Treatment and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. Frontiers Media SA; 2024.
- [28] Spada S, Ganguly A, Pang Z, Fu Q. Role of Extracellular Vesicles in Cancer: Implications in Immunotherapeutic Resistance. Frontiers Media SA; 2025.
- [29] César López-Camarillo, Marchat LA, Starling N, Ruiz-Garcia E. Neovascularization, Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Cancer. Frontiers Media SA; 2020.
- [30] Dutta S, Gal Bitan, Kendall Van Keuren-Jensen, Satish Balasaheb Nimse. Exosomes: Message in a Vesicle. Frontiers Media SA; 2022.
- [31] Dash M. Biomimetic Biomaterials for Tissue Regeneration and Drug Delivery. Springer; 2022.
- [32] Wang J. Novel Implications of Exosomes in Diagnosis and Treatment of Cancer and Infectious Diseases. BoD – Books on Demand; 2017.
- [33] Fouad Sabry. Microfluidics. One Billion Knowledgeable; 2022.
- [34] Extracellular Vesicles: Advances and Perspectives in Treatments, Therapies, and Vaccination. Academic Press; 2025.
- [35] Hoffman R, Bouvet M. Strategies for Curative Fluorescence-Guided Surgery of Cancer. Academic Press; 2020.
- [36] Giudice LC, Johannes, Healy DL. Endometriosis. John Wiley & Sons; 2012.

- [37] Tupacz-Mosakowska E. Nowotwór Trzonu Macicy – Trudności Diagnostyczne Ilustrowane Opisem Przypadków. Ann Acad Med Gedan; 2015.
- [38] Cheng L, Zhang X, Li CX, Guo R. Identification of Immune-Related Biomarkers for Cancer Diagnosis Based on Multi-Omics Data. Frontiers Media SA; 2023.
- [39] Ilze Strumfa, Gardovskis J. Liquid Biopsy. BoD – Books on Demand; 2019.
- [40] Asya Agulnik, Jennifer Ann McArthur, Kris Michael Mahadeo, Steiner ME. Critical Complications in Pediatric Oncology and Hematopoietic Cell Transplant. Frontiers Media SA; 2023.
- [41] Gu J, Wang X. Single Cell Biomedicine. Springer; 2018.
- [42] Cote RJ, Datar RH. Circulating Tumor Cells. New York, Ny Springer; 2016.
- [43] Cheema P, Garralda E, Sheffield BS, Pisapia P. Fast Facts: Molecular Profiling in Solid Tumors. Karger Medical and Scientific Publishers; 2022.
- [44] Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Wolters Kluwer; 2019.
- [45] Necchi A, Spiess PE, Springerlink (Online Service. Neoadjuvant Immunotherapy Treatment of Localized Genitourinary Cancers : Multidisciplinary Management. Springer International Publishing, Imprint Springer; 2022.
- [46] Saeid Latifi-Navid, Reza Safaralizadeh, Wei L. Circulating Tumor DNA in Cancer: A Role as a Response and Monitoring "Next-Generation" Biomarker in Cancer Therapy. Frontiers Media SA; 2023.
- [47] Suman S, Suman G, Mishra S. Current Advances in Breast Cancer Research: A Molecular Approach. Bentham Science Publishers; 2020.
- [48] Vande GF, Klein G. Advances in Cancer Research. Academic Press; 2009.

# ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ RAKA PROSTATY

**Kamil Szemik, Miłosz Korbaś, Marta Młynek, Wiktoria Nowojewska,  
Zofia Pankowska, Katarzyna Ochman, Dominika Kaczyńska**

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

**Abstrakt:** Rak gruczołu krokowego należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn, a jego wczesne wykrycie ma kluczowe znaczenie dla rokowania i wyboru odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Szczególną rolę we współczesnej diagnostyce odgrywa wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI), jednocześnie interpretacja badań obrazowych pozostaje częściowo zależna od doświadczenia radiologa, co uzasadnia rozwój narzędzi zwiększających obiektywność i powtarzalność oceny. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania sztucznej inteligencji (AI) w diagnostyce obrazowej raka prostaty. Praca ma charakter przeglądowy, analizę literatury przeprowadzono z wykorzystaniem baz PubMed, Scopus oraz Web of Science, uwzględniając publikacje poświęcone zastosowaniom AI w obrazowaniu raka prostaty, ze szczególnym uwzględnieniem mpMRI, radiomiki, modeli multimodalnych oraz walidacji klinicznej systemów AI. Omówiono podstawowe metody obrazowania i standardy diagnostyczne, ze szczególnym uwzględnieniem mpMRI. Scharakteryzowano również główne obszary zastosowania AI, takie jak detekcja zmian nowotworowych, segmentacja gruczołu krokowego i zmian patologicznych, klasyfikacja ognisk podejrzanых, ocena ryzyka raka istotnego klinicznie, radiomika oraz integracja danych obrazowych z informacjami klinicznymi. Analiza dostępnych badań wskazuje, że narzędzia oparte na AI mogą wspierać radiologów w interpretacji badań mpMRI, zwiększać trafność wykrywania raka istotnego klinicznie, poprawiać powtarzalność oceny oraz usprawniać wybrane elementy procesu diagnostycznego. Szczególnie obiecujące wydają się modele multimodalne, łączące dane obrazowe z parametrami klinicznymi. Jednocześnie wdrażanie tych technologii do codziennej praktyki klinicznej nadal napotyka istotne ograniczenia techniczne, kliniczne, prawne i etyczne. AI powinna być obecnie traktowana przede wszystkim jako narzędzie wspomagające pracę radiologa, a jej dalszy rozwój wymaga standaryzacji danych, walidacji klinicznej i bezpiecznej integracji z praktyką medyczną.

**Słowa kluczowe:** sztuczna inteligencja, mpMRI, diagnostyka obrazowa, prostata, rak prostaty

**Abstract:** Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms in men, and its early detection is crucial for prognosis and for selecting an appropriate therapeutic strategy. Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) plays a particularly important role in contemporary diagnostics; at the same time, however, the interpretation of imaging studies remains partly dependent on the radiologist's experience, which justifies the development of tools aimed at increasing the objectivity and reproducibility of assessment. The aim of this study is to present the current state of knowledge on the use of artificial intelligence (AI) in the imaging diagnostics of prostate cancer. This paper is a review-based analysis; the literature analysis was conducted using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, taking into account publications devoted to the applications of AI in prostate cancer imaging, with particular emphasis on mpMRI, radiomics, multimodal models, and the clinical validation of AI systems. Basic imaging methods and diagnostic standards were discussed, with particular emphasis on mpMRI. The main areas of AI application were also characterized, including detection of neoplastic lesions, segmentation of the prostate gland and pathological lesions, classification of suspicious foci, assessment of the risk of clinically significant prostate cancer, radiomics, and integration of imaging data with clinical information. Analysis of the available studies indicates that AI-based tools can support radiologists in the interpretation of mpMRI examinations, increase the accuracy of detecting clinically significant prostate cancer, improve the reproducibility of assessment, and enhance selected elements of the diagnostic process. Multimodal models combining imaging data with clinical parameters appear to be particularly promising. At the same time, the implementation of these technologies into routine clinical practice still faces significant technical, clinical, legal, and ethical limitations. AI should currently be regarded primarily as a tool supporting the radiologist's work, and its further development requires data standardization, clinical validation, and safe integration into medical practice.

**Keywords:** artificial intelligence, mpMRI, diagnostic imaging, prostate, prostate cancer

## 1. Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego (ang. *prostate cancer*, PC) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn na świecie. Dane epidemiologiczne mówią o częstości jego występowania na poziomie 37.5/100 000 mężczyzn w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego i śmiertelności na poziomie 8.1/100000 mężczyzn [1]. Wczesne wykrycie ma kluczowe znaczenie dla wyboru optymalnej strategii terapeutycznej i rokowania, co sprawia, że rozwój metod diagnostycznych i interpretacji ich wyników jest priorytetem współczesnej medycyny. W ostatnich latach szczególne znaczenie w diagnostyce PC zyskał wieloparametryczny rezonans magnetyczny (ang. *multiparametric magnetic resonance imaging*, mpMRI), umożliwiający jednoczesną ocenę morfologiczną i funkcjonalną gruczołu krokowego. Wprowadzenie standaryzowanych systemów oceny, takich jak PI-RADS (ang. *Prostate Imaging - Reporting and Data System*), spowodowało poprawę jakości

i ujednolicenie interpretacji badań diagnostycznych [2]. Mimo znaczącego rozwoju technik obrazowania, diagnostyka w dalszym ciągu pozostaje obciążona istotnymi ograniczeniami, takimi jak zmienność między obserwatorami, zależność od doświadczenia radiologa, ośrodka diagnostycznego lub trudność w ocenie zmian o granicznym charakterze [3,4].

Równolegle do rozwoju metod obrazowania, dynamiczny postęp zachodzi w rozwoju technologii sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI). Obejmuje on bardzo szeroki zakres metod, zaczynając od zbierania i analizy danych, przechodząc przez identyfikację wzorców, kończąc na wspomaganiu procesów diagnostycznych i decyzyjnych. W medycynie szerokie zastosowanie odnajdują techniki uczenia maszynowego (ang. *machine learning*, ML) i uczenia głębokiego (ang. *deep learning*, DL), które znajdują szerokie zastosowanie w analizie i interpretacji obrazów radiologicznych [5].

Zastosowanie AI w diagnostyce obrazowej PC obejmuje szereg obszarów, w tym automatyczną detekcję zmian nowotworowych, segmentację struktur anatomicznych, klasyfikację ognisk podejrzanych, predykcję istotności klinicznej nowotworu czy klasyfikację w skali PI-RADS [6]. W szczególności algorytmy głębokiego uczenia wykazują obiecującą skuteczność w analizie obrazów mpMRI, osiągając wyniki porównywalne ze skutecznością diagnostyczną mniej doświadczonych radiologów, a w niektórych przypadkach ją przewyższające. [7,8].

Kolejnym, bardzo istotnym kierunkiem rozwoju jest również radiomika, która umożliwia ekstrakcję ilościowych cech obrazowych oraz ich analizę z wykorzystaniem AI. Umożliwia to identyfikację subtelnych wzorców niewidocznych w klasycznej ocenie wizualnej przez radiologa, co pozwala na bardziej precyzyjne określenie charakterystyki zmian nowotworowych oraz lepszej stratyfikacji ryzyka pacjentów [9].

Pomimo obiecujących wyników badań, wdrożenie systemów opartych na AI do codziennej praktyki klinicznej wiąże się z szeregiem wyzwań. Obejmują one przede wszystkim konieczność standaryzacji danych obrazowych, zapewnienie odpowiedniej jakości i reprezentatywności zbiorów treningowych, ograniczoną interpretowalność modeli typu „black box”, a także kwestie prawne, etyczne i regulacyjne związane z odpowiedzialnością za decyzje diagnostyczne oraz ochroną danych pacjentów [10–12]. W związku z tym AI jest obecnie postrzegana i wykorzystywana jako narzędzie wspomagające pracę lekarza, a nie ją zastępujące [13].

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania AI w diagnostyce radiologicznej raka gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem mpMRI.

## 2. Metodologia

W niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury z wykorzystaniem baz PubMed, Scopus oraz Web of Science. Uwzględniono najnowsze publikacje dotyczące zastosowania AI w diagnostyce obrazowej PC, opublikowane głównie w latach 2019–2026, ze szczególnym uwzględnieniem badań dotyczących mpMRI, radiomiki, modeli multimodalnych oraz walidacji klinicznej systemów AI. Wyszukiwanie przeprowadzono z użyciem słów kluczowych obejmujących m.in. „prostate cancer”, „artificial intelligence”, „multiparametric MRI”, „radiomics”, „deep learning”, „segmentation” oraz „clinically significant prostate cancer”. Do pracy włączano prace oryginalne, przeglądowe i systematyczne, które odnosiły się do zastosowań klinicznych, dokładności diagnostycznej lub ograniczeń wdrożeniowych systemów AI.

## 3. Podstawy diagnostyki obrazowej raka prostaty

### 3.1 Metody obrazowania

Diagnostyka obrazowa odgrywa obecnie kluczową rolę w wykrywaniu PC, wykorzystywana jest nie tylko do identyfikacji zmian nowotworowych, lecz także do planowania biopsji oraz oceny ryzyka obecności raka istotnego klinicznie (ang. *clinically significant prostate cancer*, csPCa). W praktyce klinicznej wykorzystuje się kilka różnych metod obrazowania, które istotnie różnią się zakresem uzyskanej informacji diagnostycznej [14]. Obecnie największe znaczenie ma mpMRI, które umożliwia ocenę cech anatomicznych, jak i funkcjonalnych gruczołu krokowego, co zwiększa skuteczność wykrywania zmian nowotworowych [2,14]. Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. *transrectal ultrasonography*, TRUS) wykorzystywana jest głównie do przeprowadzania biopsji, jednak jej wartość w samym wykrywaniu PC jest ograniczona [15]. Tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT) ma mniejsze znaczenie w ocenie miejscowej zmiany pierwotnej, natomiast może być stosowana w ocenie zaawansowania choroby. Coraz większą rolę odgrywają także badania pozytonowej tomografii emisyjnej (Positron Emission Tomography-Computed Tomography, PET/CT), zwłaszcza z użyciem PSMA (ang. *Prostate-Specific Membrane Antigen*), szczególnie w ocenie rozsiewu i nawrotu choroby [14,16].

### 3.2 Standardy diagnostyczne

Wraz z upowszechnieniem mpMRI opracowano standardy ujednolicające interpretację badań obrazowych, z których najważniejszy jest system PI-RADS (Tabela 1.) [2]. Umożliwia ona ocenę prawdopodobieństwa obecności csPCa oraz poprawia komunikację między radiologiem a klinicystą. Pomimo standaryzacji diagnostyka obrazowa nadal pozostaje częściowo zależna od doświadczenia radiologa, co wiąże się ze zmiennością między obserwatorami i trudnościami w ocenie zmian granicznych [4]. Ograniczenia te, oprócz poprawy efektywności, stanowią jedną z przesłanek do rozwoju metod wykorzystujących AI [17]. Niektóre modele AI wykorzystujące dane z mpMRI służą do nieinwazyjnej predykcji agresywności PC, wykazując związek z histopatologiczną oceną nowotworu według klasyfikacji Gleasona (Tabela 2.) [18].

Tabela 1. Kategorie PI-RADS v2.1 oraz odpowiadające im prawdopodobieństwo obecności klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego [2]

| Kategoria PI-RADS v2.1 | Prawdopodobieństwo występowania raka istotnego klinicznie |
|------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1                      | bardzo małe prawdopodobieństwo                            |
| 2                      | małe prawdopodobieństwo                                   |
| 3                      | pośrednie prawdopodobieństwo                              |
| 4                      | duże prawdopodobieństwo                                   |
| 5                      | bardzo duże prawdopodobieństwo                            |

Tabela 2. Klasyfikacja Gleasona z uwzględnieniem grup stopnia złośliwości [19]

| Wynik                | Grupa stopnia złośliwości | Interpretacja                                                                               |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3+3=6                | 1                         | nowotwór o niskim stopniu złośliwości                                                       |
| 3+4=7                | 2                         | nowotwór o pośrednim stopniu złośliwości, z przewagą utkania o niższym stopniu agresywności |
| 4+3=7                | 3                         | nowotwór o pośrednim stopniu złośliwości, z przewagą utkania o wyższym stopniu agresywności |
| 8 (4+4, 3+5, 5+3)    | 4                         | nowotwór o wysokim stopniu złośliwości                                                      |
| 9–10 (4+5, 5+4, 5+5) | 5                         | nowotwór o bardzo wysokim stopniu złośliwości                                               |

## 4. Zastosowanie AI w diagnostyce obrazowej raka prostaty

Zastosowanie AI w obrazowaniu PC koncentruje się obecnie przede wszystkim na analizie badań mpMRI, ponieważ to właśnie ta metoda obrazowania obecnie dostarcza najwięcej informacji diagnostycznych. W praktyce badawczej i coraz częściej klinicznej systemy AI wykorzystywane są do pięciu głównych zadań: automatycznej detekcji ognisk podejrzanych o csPCa, segmentacji gruczołu krokowego i zmian ogniskowych, klasyfikacji i stratyfikacji ryzyka, ekstrakcji cech radiomicznych oraz budowy modeli multimodalnych łączących dane obrazowe z danymi klinicznymi. Aktualne dane literaturowe wskazują, że obecnie największą dojrzałość osiągnęły systemy wspomagające detekcję i segmentację, natomiast modele predykcyjne i multimodalne pozostają bardziej heterogeniczne metodologicznie i wymagają dalszej walidacji zewnętrznej.

### 4.1 Detekcja zmian nowotworowych

Celem detekcji modeli AI jest wskazanie lokalizacji zmiany oraz oszacowanie prawdopodobieństwa obecności csPCa. Najczęściej wykorzystywane są do tego architektury DL analizujące całe badanie MRI lub wybrane sekwencje, zwłaszcza T2-zależne, DWI (ang. *Diffusion-Weighted Imaging*) i mapy ADC (ang. *Apparent Diffusion Coefficient*). Analiza Molière i wsp. wykazała, że modele DL osiągają obiecujące wyniki w automatycznej detekcji, lokalizacji i charakterystyce csPCa. Natomiast porównanie ich skuteczności jest utrudnione, ze względu na dużą heterogeniczność zbiorów danych, strategii walidacji i definicji punktów końcowych [20]. Warto zaznaczyć, że w badaniach uwzględnionych przez Molière i wsp. punktem odniesienia była weryfikacja histopatologiczna, oparta na biopsji lub materiale po prostatektomii, natomiast jedynie około jednej trzeciej analizowanych prac obejmowało walidację zewnętrzną, co istotnie ogranicza możliwość uogólniania wyników [20]. Z klinicznego punktu widzenia szczególnie istotne jest to, że AI może funkcjonować jako system drugiego odczytu. W badaniu porównawczym z udziałem radiologów Labus i wsp. wykazali, że wsparcie DL-CAD (ang. *deep learning-based computer-aided detection*) poprawiało średnią skuteczność detekcji, a największą korzyść obserwowano u mniej doświadczonych oceniających, którzy z pomocą systemu osiągalni wyniki zbliżone do radiologów bardziej doświadczonych [21]. Z kolei Saha i wsp. w analizie porównawczej AI z radiologami wykazali, że systemy AI mogą osiągać wydajność porównywalną z oceną radiologiczną, ale stwierdzili też, że ich rola w tym

momencie jest najlepiej uzasadniona jako wsparcie procesu interpretacji, a nie samodzielna interpretacja [22].

Jednym z najbardziej znanych i historycznie istotnych modeli służących do detekcji zmian nowotworowych jest FocalNet, opracowany w 2019 r., czyli wieloklasowa architektura CNN (ang. *Convolutional Neural Network*) zaprojektowana do jednoczesnego wykrywania zmian i predykcji ich agresywności według skali Gleasona (ang. *Gleason Score*, GS). W badaniu Cao i wsp. model w analizie FROC (ang. *Free-response Receiver Operating Characteristic*) osiągnął czułość 89,7% dla zmian referencyjnych i 87,9% dla klinicznie istotnych zmian przy jednym wyniku fałszywie dodatnim na pacjenta [18]. Nowszym przykładem modelu opartego na AI jest ProstAtlasDiff, czyli model oparty na DDPM (ang. *denoising diffusion probabilistic models*), który wykorzystuje dodatkowo przestrzenny atlas częstości występowania raka w gruczole sterczowym. W niezależnej kohorcie wykrył on o 16% więcej klinicznie istotnych zmian niż radiolodzy, przy czułości 0,90 vs 0,75 i posiadał wyższą dokładność niż modele alternatywne [23].

## 4.2 Segmentacja prostaty i zmian patologicznych

Segmentacja jest jednym z najbardziej dojrzałych klinicznie zastosowań AI w MRI prostaty. W badaniach i przeglądach literaturowych najczęściej pojawiają się architektury U-Net i nnU-Net, wykorzystywane do wyodrębniania całego gruczołu, stref anatomicznych oraz samych ognisk nowotworowych. Zastosowanie segmentacji ma znaczenie praktyczne, ponieważ wpływa na obliczanie objętości prostaty i gęstości PSA (ang. *Prostate Specific Antigen*), planowanie biopsji i radioterapii [24]. Thimansson i wsp. w pracy oceniającej dwa komercyjnie dostępne systemy segmentacyjne wykazali, że AI-Rad Companion Prostate MR firmy Siemens oparty na sieci DI2IN (ang. *Deep Image-to-Image Network*) oraz Contour ProtégéAI firmy MIM Software oparty na architekturze U-Net osiągały jakość segmentacji całego gruczołu porównywalną z konturowaniem przez doświadczonego radiologa w wielośrodkowym, heterogenicznym zbiorze rzeczywistych badań klinicznych [25].

## 4.3 Klasyfikacja i ocena ryzyka

Po wykryciu zmiany kolejnym etapem jest jej klasyfikacja, czyli odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych oraz oszacowanie, czy dany nowotwór ma znaczenie kliniczne. W tym obszarze AI nie działa wyłącznie detekcyjnie, ale także jako system wspierający stratyfikację ryzyka. Wspomniany FocalNet oprócz lokalizacji

zmian umożliwił również klasyfikację agresywności raka, osiągając AUC (ang. *Area Under the Curve*) 0,81 dla klasyfikacji csPCa ( $GS \geq 3+4$ ) oraz 0,79 dla raka o wyższej agresywności ( $GS \geq 4+3$ ), co wskazuje na potencjał mpMRI i metod DL do nieinwazyjnej oceny biologicznego znaczenia zmiany, choć bez możliwości pełnego zastąpienia oceny histopatologicznej [18]. Z kolei nowsze systemy CAD wykorzystują cechy z wielu sekwencji mpMRI, przede wszystkim T2W (ang. *T2-weighted*), DWI i ADC, a niekiedy również dane kliniczne, wykorzystując do tego mechanizmy uwagi i strategię fuzji cech. Pozwala to nie tylko na lokalizację zmian podejrzanych, ale także na ich ocenę na poziomie pojedynczego ogniska oraz lepszą stratyfikację ryzyka csPCa i większą wiarygodność prognoz [26–29].

#### 4.4 Radiomika i modele predykcyjne

Radiomika polega na przekształceniu obrazów mpMRI w zestaw ilościowych cech opisujących teksturę, intensywność sygnału i morfologię zmiany, które następnie są analizowane z wykorzystaniem modeli ML lub DL. Podejście to stosuje się głównie do predykcji csPCa oraz niektórych cech miejscowego zaawansowania, zwłaszcza naciekania pozatorebkowego. Choć wyniki dotychczasowych badań są obiecujące, dalsze wdrażanie radiomiki ogranicza nadal brak pełnej standaryzacji segmentacji, ekstrakcji cech i walidacji modeli [30,31].

W nowszych rozwiązaniach etap segmentacji może być częściowo zautomatyzowany poprzez wykorzystanie modeli DL. Przykładem jest praca Bleker i wsp., w której zaproponowano metodę DLM auto-fixed VOI (ang. *deep learning masked auto-fixed volume of interest*) jako alternatywę dla manualnej segmentacji w radiomice bpMRI. Wykazano, że podejście oparte na automatycznie wyznaczanym VOI osiągnęło w zbiorze testowym wyższe AUC niż segmentacja manualna (0,76 vs 0,62) oraz zmniejszyło nakład czasu radiologa o ponad 97%, co wskazuje, że AI może pełnić w radiomice nie tylko funkcję predykcyjną, ale również standaryzować i przyspieszać przygotowanie danych wejściowych [32].

#### 4.5 Integracja z danymi klinicznymi

Jednym z najbardziej perspektywicznych kierunków rozwoju AI w diagnostyce PC są modele multimodalne, które łączą dane obrazowe z mpMRI z parametrami klinicznymi, takimi jak stężenie PSA, objętość gruczołu krokowego, gęstość PSA i wiek chorego [33].

W badaniu Roest i wsp. multimodalny model łączący wynik algorytmu DL

analizującego biparametrycznego rezonansu magnetycznego (ang. *biparametric magnetic resonance imaging*, bpMRI) z danymi klinicznymi osiągał lepsze wyniki niż modele oparte wyłącznie na MRI lub tylko na danych klinicznych [33]. Z kolei Bacchetti i wsp. porównali trzy modele u 538 mężczyzn - oparty tylko na danych klinicznych (clinical-only), oparty tylko na danych z MRI (MRI-only) i model zintegrowany. Najlepszy okazał się model łączący oba typy danych, osiągając AUC 0,822 vs 0,778 dla modelu MRI-only i 0,716 dla modelu clinical-only, dodatkowo pozwolił ograniczyć liczbę niepotrzebnych biopsji o 43,4% względem modelu clinical-only i o 21,2% względem modelu MRI-only [34].

Inne prace również pokazują, że korzyść z integracji danych nie wynika jedynie z dodania większej liczby zmiennych, lecz z bardziej zaawansowanej fuzji różnego rodzaju danych. Taguelmimt i wsp. opisali bimodalny model wykorzystujący bpMRI i dane kliniczne, w którym stosowano strategię fuzji oparte m.in. na TabNet, MLP (ang. *multilayer perceptron*) i mechanizmach wielogłowej uwagi (ang. *multi-head attention*). Wykazali, że modele łączące oba źródła danych przewyższały podejścia unimodalne, oparte wyłącznie na danych radiologicznych (AUC 0,85 vs 0,71), a integracja danych klinicznych z danymi obrazowymi w modelu bimodalnym nie tylko poprawiła wydajność diagnostyczną, ale także wzmocniła wiarygodność prognoz [29].

Podobne wnioski wykazują systematyczne przeglądy literaturowe, np. Manzoor i wsp. wykazali, że multimodalne techniki fuzji danych obrazowych, klinicznych i molekularnych zazwyczaj przewyższają modele unimodalne, choć nadal wymagają szerszej walidacji zewnętrznej i standaryzacji przed rutynowym wdrożeniem klinicznym [35].

## 5. Przegląd wybranych aktualnych rozwiązań komercyjnych

W ostatnich latach badania nad AI w MRI prostaty wyraźnie przesunęły się od badań wstępnych do większych badań porównawczych, testów porównawczych i pierwszych wdrożeń komercyjnych. Aktualne przeglądy literaturowe z lat 2024–2026 pokazują, że najlepiej rozwinięte obszary to: detekcja csPCa, segmentacja gruczołu i zmian nowotworowych, stratyfikacja ryzyka oraz modele multimodalne łączące MRI z danymi klinicznymi [10,20,26].

Nowsze modele nie ograniczają się do prostego dodania PSA do MRI, ale stosują bardziej złożone strategię fuzji cech. Przykładowo we wcześniej wspomnianej pracy Taguelmimt i wsp. z 2025 r. opisano bimodalny model łączący bpMRI i dane kliniczne z użyciem TabNet, MLP oraz multi-head attention [29].

Wśród dostępnych rozwiązań komercyjnych widać już wyraźne zróżnicowanie funkcjonalne na systemy ukierunkowane wsparcie wykrywania lub oznaczania zmian podejrzanych o raka:

- QP-Prostate CAD firmy Quibim jest przeznaczony do równoczesnego odczytu z badaniem lekarza i analizuje bpMRI. System automatycznie zaznacza obszary o umiarkowanym lub wysokim poziomie podejrzenia csPCa, może wyświetlać wyniki jako nakładkę w standardzie DICOM (ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*) i współpracować z PACS (ang. *Picture Archiving and Communication System*), ale zgodnie z przeznaczeniem nie powinien stanowić jedynej podstawy decyzji klinicznej. Posiada również funkcję segmentacji stref prostaty i pęcherzyków nasiennych oraz raportowania zgodnego z PI-RADS [36].
- MR Prostate firmy Siemens wspiera opis badania poprzez automatyczną segmentację gruczołu krokowego, ocenę jego objętości, wykrywanie i klasyfikację zmian podejrzanych o nowotwór na podstawie obrazów T2-zależnych i dyfuzyjnych oraz przygotowanie wstępnie uzupełnionego raportu zgodnego z PI-RADS. System może także wyeksportować wyniki do środowiska planowania biopsji fuzyjnej [37].
- Prostate Intelligence firmy Lucida Medical jest narzędziem, które ocenia ryzyko w skali 1–5, zaznacza podejrzone ogniska, segmentuje prostatę, oblicza objętości oraz generuje edytowalne wizualizacje 3D wspierające planowanie biopsji i leczenia [38].
- ProstatID firmy Bot Image to narzędzie analizujące obrazy T2-zależne, DWI oraz mapy ADC, automatycznie wskazuje obszary podejrzone, ocenia prawdopodobieństwo złośliwości oraz generuje sugestie interpretacji zgodną z PI-RADS [39].

Systemy, które są głównie ukierunkowane wsparcie opisu, segmentacji i planowania biopsji:

- Quantib Prostate 3.0 firmy RadNet koncentruje się na wsparciu ustrukturyzowanego raportowania i analizy ilościowej: obejmuje segmentację i wolumetrię, obliczanie gęstości PSA, korekcję ruchu, szybkie wyznaczanie zmian podejrzanych oraz wsparcie punktacji PI-RADS i mapy sektorowej [40].
- AI-Rad Companion Prostate MR firmy Siemens to narzędzie służące głównie do automatycznej segmentacji, obliczania objętości i przygotowania danych do biopsji fuzyjnej [41].

## 6. Walidacja kliniczna i ocena skuteczności modeli AI

Ocena skuteczności modeli AI stosowanych w diagnostyce obrazowej PC nie może ograniczać się wyłącznie do deklarowanej wysokiej trafności klasyfikacji. W zależności od rodzaju wykonywanego zadania wykorzystuje się różne miary jakości: w badaniach detekcyjnych najczęściej analizuje się czułość, swoistość oraz AUC, natomiast w segmentacji istotne znaczenie mają miary zgodności przestrzennej, takie jak współczynnik Dice'a. W przypadku algorytmów AI wykrywających ogniska podejrzane ocenia się dodatkowo liczbę wyników fałszywie dodatnich przypadających na pacjenta, gdyż ten parametr ma bezpośrednie znaczenie dla praktycznej użyteczności systemu w codziennej interpretacji MRI [10,26].

Wiele modeli osiąga bardzo dobre wyniki w walidacji wewnętrznej, jednak rzeczywistą wartość kliniczną można ocenić dopiero po przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej, czyli walidacji opartej na zbiorze danych pochodzącym z innych ośrodków, aparatów, czy populacji pacjentów. Badania z ostatnich lat pokazują, że po przeniesieniu modelu do nowych warunków skuteczność może się znacznie obniżyć, co wynika z różnic w protokołach obrazowania, jakości danych oraz doborze populacji. W związku z tym walidacja zewnętrzna jest obecnie uznawana za jeden z podstawowych warunków wiarygodnej oceny przez modele AI [10,42].

Pełna ocena modelu powinna obejmować kolejne poziomy weryfikacji: walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną, badania porównawcze z oceną radiologów oraz badania prospektywne i wdrożeniowe. Istotne znaczenie ma również rodzaj zastosowanego punktu odniesienia, którym może być wynik biopsji, ocena histopatologiczna po prostatektomii, odczyt ekspercki lub obserwacja kliniczna, ponieważ różnice w tym zakresie wpływają na porównywalność publikowanych wyników [20,22,43]. Z klinicznego punktu widzenia wysoka skuteczność statystyczna modelu nie jest wystarczająca, jeżeli nie przekłada się na poprawę decyzji diagnostycznych, ograniczenie liczby niepotrzebnych biopsji, skrócenie czasu diagnostyki lub zwiększenie ogólnego bezpieczeństwa postępowania. W związku z tym, coraz częściej podkreśla się, że ocena modeli AI nie powinna ograniczać się jedynie do parametrów technicznych, takich jak AUC, czułość czy swoistość, ale powinna obejmować także ocenę wpływu na organizację pracy, sposobu raportowania oraz ocenę wpływu rzeczywiste decyzje kliniczne [42–44].

## 7. Zalety zastosowania AI

Do najważniejszych zalet AI w diagnostyce obrazowej PC należy poprawa trafności diagnostycznej csPCa oraz zwiększenie powtarzalności oceny. W badaniu PI-CAI (ang. *Prostate Imaging-Cancer Artificial Intelligence*) system AI osiągnął wyższą średnią skuteczność niż radiolodzy oceniający badania według PI-RADS 2.1, pozostając jednocześnie porównywalnym ze standardową praktyką kliniczną [22]. Dodatkowo w badaniu obserwacyjnym z udziałem 61 lekarzy radiologów wsparcie AI poprawiało zarówno czułość, jak i swoistość interpretacji MRI prostaty [45]. Kolejną istotną korzyścią jest zmniejszenie różnic interpretacyjnych pomiędzy radiologami oraz poprawa jakości oceny u mniej doświadczonych specjalistów. Aktualne dane literaturowe wskazują, że największą użyteczność kliniczną narzędzia te wykazują obecnie jako systemy wspomagające interpretację, zwłaszcza w zakresie detekcji zmian, segmentacji prostaty oraz stratyfikacji ryzyka [21,26]. AI umożliwia automatyzowanie czasochłonnych etapów analizy, takie jak segmentacja gruczołu krokowego, pomiar objętości czy przygotowanie danych do dalszej oceny. W badaniu wdrożeniowym systemu ProAI zastosowanie AI poprawiało spójność diagnostyczną między radiologami i zwiększyło efektywność, skracając średni czas interpretacji badania z 72,7 do 48,7 sekundy [43]. Dodatkową zaletą jest możliwość integracji danych obrazowych z informacjami klinicznymi, takimi jak PSA, gęstość PSA czy wiek chorego. Badanie Bacchetti i wsp. wykazało, że model integrujący dane kliniczne i MRI osiągał wyższe AUC niż modele oparte wyłącznie na jednym źródle danych oraz pozwolił ograniczyć liczbę niepotrzebnych biopsji [34]. Warto również podkreślić, że AI może wspierać automatyczną ocenę jakości badań MRI, wykrywanie artefaktów oraz standaryzację jakości obrazów jeszcze przed właściwą interpretacją. Ma to istotne znaczenie, ponieważ skuteczność diagnostyki obrazowej zależy w dużym stopniu od jakości danych wejściowych [46].

Podsumowując, główne zalety wynikające z zastosowania AI obejmują poprawę skuteczności diagnostycznej, zwiększenie powtarzalności oceny, wsparcie mniej doświadczonych radiologów, automatyzację analizy obrazów oraz bardziej precyzyjną kwalifikację pacjentów do dalszej diagnostyki.

## 8. Ograniczenia i wyzwania

Pomimo obiecujących wyników badań, narzędzia oparte na AI do diagnostyki prostaty mają nadal pewne ograniczenia. Najnowsze publikacje wskazują, że wiele modeli osiąga bardzo dobre wyniki w warunkach badawczych, ale i ich

przełożenie na praktykę kliniczną jest znacznie trudniejsze. [10,44]. Jest to wynikiem nakładających się problemów technicznych, klinicznych, prawnych oraz etycznych.

## 8.1 Problemy techniczne

Do najważniejszych ograniczeń technicznych należy duża niejednorodność danych wejściowych. Modele są trenowane na obrazach pochodzących z różnych aparatów i protokołów akwizycji co utrudnia ich porównywanie i osłabia możliwość uogólniania wyników. Dodatkowym problemem jest fakt, że większość badań ma charakter retrospektywny, mediana liczebności kohort pozostaje stosunkowo niewielka i nie wszystkie publikacje obejmują rzeczywistą walidację zewnętrzną na danych z innych ośrodków. W jednym z najnowszych przeglądów literaturowych oszacowano, że po walidacji zewnętrznej średni spadek skuteczności wynosi od 12% do nawet 32% [10,47]. Dodatkowo Belue i wsp. zwracają uwagę, że rzeczywista ocena wartości takich narzędzi wymaga badań prowadzonych na współczesnych, heterogenicznych kohortach klinicznych, a nie jedynie na starannie wyselekcjonowanych zbiorach eksperymentalnych [42].

Znaczącym wyzwaniem jest także sama integracja techniczna modeli z infrastrukturą ośrodków medycznych. W literaturze wskazywano na problemy ze zgodnością z PACS, konieczność budowania dodatkowych interfejsów oraz trudności wynikające z różnic w nagłówkach DICOM pomiędzy producentami aparatów. Opisywano również potrzebę ciągłego monitorowania wersji modeli i ryzyko tzw. dryfu modelu, czyli pogarszania się działania algorytmu wskutek zmian lokalnych danych i praktyki obrazowania. Oznacza to, że skuteczny system AI wymaga nie tylko dobrego modelu, ale także stabilnego zaplecza informatycznego, standaryzacji danych i stałego nadzoru po wdrożeniu. W tej grupie skuteczność AI pozostaje umiarkowana i może być niewystarczająca do podjęcia samodzielnej i jednoznacznej decyzji [10].

## 8.2 Problemy kliniczne

Z punktu widzenia praktyki klinicznej jednym z najważniejszych problemów są przypadki niejednoznaczne diagnostycznie, o pośrednim prawdopodobieństwie złośliwości, zmiany klasyfikowane jako PI-RADS 3, gdzie niepewność decyzji klinicznej jest największa [10].

Badania wykazują, że AI może poprawiać wyniki odczytu, zwłaszcza u mniej doświadczonych radiologów, ale jednocześnie pojawia się ryzyko nadmiernego

polegania na rekomendacji systemu. W piśmiennictwie opisano zjawisko automatycznego podporządkowania się wskazaniom algorytmu, prowadzące do przeoczenia zmian, które radiolog mógłby zauważyć przy samodzielnym odczycie. Również warto zwrócić uwagę na to, że nawet badania wykazujące duże korzyść z AI podkreślają potrzebę dalszej oceny uogólnialności wyników oraz wpływu tych narzędzi na rzeczywistą organizację pracy w warunkach perspektywnych [45].

Należy podkreślić, że dobra skuteczność techniczna modelu nie zawsze przekłada się na istotną poprawę pracy lekarza w realnych warunkach klinicznych. Szersze analizy radiologiczne wskazują, że ocena AI nie powinna ograniczać się wyłącznie do parametrów takich jak AUC, czułość czy swoistość, lecz powinna obejmować także wpływ na czas pracy, sposób raportowania, organizację pracy oraz końcowe decyzje kliniczne [44,48].

### 8.3 Aspekty prawne i etyczne

W Unii Europejskiej oprogramowanie AI przeznaczone do celów medycznych jest traktowane jako system wysokiego ryzyka. Komisja Europejska podaje, że od 1 sierpnia 2024 r. obowiązuje unijny Akt w sprawie AI, a systemy medyczne tego typu muszą spełniać wymagania dotyczące m.in. ograniczania ryzyka, jakości danych, przejrzystości informacji dla użytkownika oraz nadzoru człowieka. Jednocześnie najnowszy dokument Medical Device Coordination Group i Artificial Intelligence Board wskazuje, że w przypadku wyrobów medycznych AI Act nie zastępuje MDR (ang. *Medical Device Regulation*), lecz działa równolegle z nim i go uzupełnia [49,50].

Poza samą zgodnością regulacyjną pozostają jednak kwestie etyczne i odpowiedzialności prawnej. W przeglądach dotyczących AI w radiologii najczęściej wskazuje się na problem stronniczości algorytmicznej AI, ograniczonej wyjaśnialności modeli obrazowych, ochrony danych pacjentów oraz niejasnego podziału odpowiedzialności w sytuacji błędnej diagnozy. Szczególnie problematyczne jest to, że odpowiedzialność może potencjalnie dotyczyć zarówno producenta, jak i placówki lub lekarza korzystającego z narzędzia, podczas gdy granice tej odpowiedzialności nadal nie są w pełni sprecyzowane. Z tego względu bezpieczne wdrażanie AI wymaga nie tylko skutecznego modelu, ale także jasnych zasad nadzoru, dokumentowania decyzji i kontroli użycia algorytmu w praktyce [10,51,52].

## 9. Przyszłość i kierunek rozwoju

Przyszły rozwój AI w diagnostyce obrazowej PC będzie najprawdopodobniej zmierzał w kierunku modeli multimodalnych, które łączą dane z mpMRI z informacjami klinicznymi, laboratoryjnymi, histopatologicznymi, a w dalszej perspektywie także z danymi genowymi i innymi danymi multiomicznymi. Takie podejście sprawi, że decyzja kliniczna nie będzie oparta tylko się na samym obrazie, lecz na całościowej i zindywidualizowanej ocenie ryzyka chorego. Aktualne przeglądy wskazują, że właśnie integracja wielu źródeł danych może zwiększyć użyteczność AI w kwalifikacji do biopsji, ocenie agresywności nowotworu i personalizacji dalszego postępowania [53,54]. Kolejnym istotnym kierunkiem rozwoju jest tworzenie modeli podstawowych oraz architektur o szerokim zastosowaniu w obrazowaniu medycznym. W piśmiennictwie z lat 2025–2026 coraz częściej pojawiają się prace wykorzystujące tego typu modele oraz architektury transformatorowe do segmentacji i klasyfikacji zmian w MRI prostaty, pozwalające na łatwiejsze dostosowywanie się do nowych zbiorów danych i posiadające różne zastosowania kliniczne [55].

Ważnym kierunkiem dalszego rozwoju pozostaje prowadzenie prospektywnych, wieloośrodkowych badań walidacyjnych, które pozwolą ocenić nie tylko skuteczność techniczną modeli, ale też ich rzeczywisty wpływ na organizację pracy diagnostycznej, decyzje kliniczne oraz bezpieczeństwo stosowania w codziennej praktyce klinicznej [56].

Istotne znaczenie może mieć również rozwój uczenia federacyjnego, które umożliwia trenowanie modeli na danych pochodzących z wielu ośrodków bez konieczności centralnego przesyłania danych pacjentów. Podejście to może poprawiać zdolność modeli do działania w różnych warunkach klinicznych, zwiększać różnorodność danych treningowych, a jednocześnie lepiej chronić prywatność pacjentów [56,57].

Kolejnym ważnym kierunkiem rozwoju jest zwiększenie przejrzystości modeli, czyli rozwój metod pozwalających lepiej zrozumieć sposób działania algorytmu. W praktyce klinicznej oznacza to potrzebę tworzenia systemów, które nie tylko generują wynik, ale także wskazują, które cechy obrazu miały wpływ na podjętą ocenę. Ma to znaczenie nie tylko praktyczne, ale też prawne i etyczne, ponieważ większa przejrzystość modeli może sprzyjać ich bezpieczniejszemu wdrażaniu do codziennej praktyki [58].

Najbardziej prawdopodobny scenariusz rozwoju zakłada, że AI nie będzie zastępować radiologa, lecz stanie się elementem zintegrowanego środowiska diagnostycznego, obejmującego analizę obrazu, dane kliniczne, automatyczne raportowanie, ocenę jakości badania oraz wspomaganie planowania biopsji i leczenia.

W takim ujęciu AI może pełnić rolę narzędzia zwiększającego precyzję, standaryzację i efektywność diagnostyki, pod warunkiem że jej rozwój będzie równolegle wspierany przez walidację kliniczną, harmonizację danych i odpowiedzialne ramy wdrożeniowe [10,54].

## **10. Wnioski i podsumowanie**

AI odgrywa coraz większą rolę w diagnostyce obrazowej PC, szczególnie w analizie mpMRI. Dotychczasowe badania wskazują, że AI jest w stanie skutecznie wspierać wykrywanie zmian nowotworowych, segmentację prostaty i ognisk podejrzanych, ocenę ryzyka csPCa oraz integrację danych obrazowych z informacjami klinicznymi. Dostępne wyniki wykazują, że narzędzia AI mogą osiągać skuteczność porównywalną z oceną radiologiczną, a w niektórych sytuacjach poprawiać jakość interpretacji, zwłaszcza u mniej doświadczonych radiologów. Jednocześnie rozwiązania te mogą zwiększać powtarzalność oceny, wspierać kwalifikację do biopsji oraz usprawniać organizację pracy i zwiększyć jej efektywność.

Pomimo dużego potencjału i zaawansowania modeli, wdrażanie AI do praktyki klinicznej nadal napotyka istotne ograniczenia. Należą do nich problemy techniczne związane z jakością i standaryzacją danych, ograniczona walidacja zewnętrzna modeli, trudności kliniczne w przypadkach niejednoznacznych oraz wyzwania prawne i etyczne, dotyczące odpowiedzialności prawnej, przejrzystości działania algorytmów i ochrony danych pacjentów.

Podsumowując, AI może stać się cennym narzędziem wspomagającym diagnostykę obrazową PC, jednak na obecnym etapie nie zastępuje radiologa. Jej dalszy rozwój powinien koncentrować się na zwiększeniu wiarygodności, użyteczności klinicznej i bezpiecznej integracji z codzienną praktyką kliniczną.

## **Referencje**

- [1] 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
- [2] Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033
- [3] Li JL, Phillips D, Towfighi S, et al. Second-opinion reads in prostate MRI: added value of subspecialty interpretation and review at multidisciplinary rounds. *Abdom Radiol.* 2022;47(2):827-837. doi:10.1007/s00261-021-03377-1

- [4] Brembilla G, Dell'Oglio P, Stabile A, et al. Interreader variability in prostate MRI reporting using Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.1. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3383-3392. doi:10.1007/s00330-019-06654-2
- [5] Bian Y, Li J, Ye C, Jia X, Yang Q. Artificial intelligence in medical imaging: From task-specific models to large-scale foundation models. *Chin Med J (Engl).* 2025;138(6):651-663. doi:10.1097/CM9.0000000000003489
- [6] Belue MJ, Turkbey B. Tasks for artificial intelligence in prostate MRI. *Eur Radiol Exp.* 2022;6(1):33. doi:10.1186/s41747-022-00287-9
- [7] Roest C, Fransen SJ, Kwee TC, Yakar D. Comparative Performance of Deep Learning and Radiologists for the Diagnosis and Localization of Clinically Significant Prostate Cancer at MRI: A Systematic Review. *Life.* 2022;12(10):1490. doi:10.3390/life12101490
- [8] Syer T, Mehta P, Antonelli M, et al. Artificial Intelligence Compared to Radiologists for the Initial Diagnosis of Prostate Cancer on Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Recommendations for Future Studies. *Cancers.* 2021;13(13):3318. doi:10.3390/cancers13133318
- [9] Ferro M, De Cobelli O, Musi G, et al. Radiomics in prostate cancer: an up-to-date review. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221109020. doi:10.1177/17562872221109020
- [10] Bolocan VO, Mitoi A, Nicu-Canareica O, Băean ML, Medar C, Popa GA. Artificial Intelligence in Prostate MRI: Current Evidence and Clinical Translation Challenges—A Narrative Review. *J Imaging.* 2025;11(10):335. doi:10.3390/jimaging11100335
- [11] Alqahtani S. Systematic Review of AI-Assisted MRI in Prostate Cancer Diagnosis: Enhancing Accuracy Through Second Opinion Tools. *Diagnostics.* 2024;14(22):2576. doi:10.3390/diagnostics14222576
- [12] Herington J, McCradden MD, Creel K, et al. Ethical Considerations for Artificial Intelligence in Medical Imaging: Deployment and Governance. *J Nucl Med.* 2023;64(10):1509-1515. doi:10.2967/jnumed.123.266110
- [13] Elhaddad M, Hamam S. AI-Driven Clinical Decision Support Systems: An Ongoing Pursuit of Potential. *Cureus.* Published online April 6, 2024. doi:10.7759/cureus.57728
- [14] Cornford P, Van Den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024;86(2):148-163. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.027
- [15] Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(1):24-28. doi:10.1111/j.1440-1673.2007.01906.x

- [16] Von Stauffenberg F, Poyet C, Beintner-Skawran S, Maurer A, Schmid FA. Current Clinical Applications of PSMA-PET for Prostate Cancer Diagnosis, Staging, and Treatment. *Cancers*. 2024;16(24):4263. doi:10.3390/cancers16244263
- [17] Penzkofer T, Padhani AR, Turkbey B, et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2021;31(12):9567-9578. doi:10.1007/s00330-021-08021-6
- [18] Cao R, Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, et al. Joint Prostate Cancer Detection and Gleason Score Prediction in mp-MRI via FocalNet. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;38(11):2496-2506. doi:10.1109/TMI.2019.2901928
- [19] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046
- [20] Molière S, Hamzaoui D, Ploussard G, et al. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Deep Learning Models for the Automatic Detection, Localization, and Characterization of Clinically Significant Prostate Cancer on Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol Oncol*. 2025;8(4):1182-1202. doi:10.1016/j.euo.2024.11.001
- [21] Labus S, Altmann MM, Huisman H, et al. A concurrent, deep learning-based computer-aided detection system for prostate multiparametric MRI: a performance study involving experienced and less-experienced radiologists. *Eur Radiol*. 2022;33(1):64-76. doi:10.1007/s00330-022-08978-y
- [22] Saha A, Bosma JS, Twilt JJ, et al. Artificial intelligence and radiologists in prostate cancer detection on MRI (PI-CAI): an international, paired, non-inferiority, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):879-887. doi:10.1016/S1470-2045(24)00220-1
- [23] Li CX, Bhattacharya I, Vesal S, et al. ProstAtlasDiff: Prostate cancer detection on MRI using Diffusion Probabilistic Models guided by population spatial cancer atlases. *Med Image Anal*. 2025;101:103486. doi:10.1016/j.media.2025.103486
- [24] Wu Y, Lu Q, Liu Z, et al. Advances in imaging and artificial intelligence for precision diagnosis and biopsy guidance in prostate cancer. *Front Oncol*. 2025;15:1614891. doi:10.3389/fonc.2025.1614891
- [25] Thimansson E, Baubeta E, Engman J, Bjartell A, Zackrisson S. Deep learning performance on MRI prostate gland segmentation: evaluation of two commercially available algorithms compared with an expert radiologist. *J Med Imaging*. 2024;11(01). doi:10.1117/1.JMI.11.1.015002
- [26] Choi MH. AI in Prostate MRI: A Task-Based Review. *J Korean Soc Radiol*. 2025;86(6):858. doi:10.3348/jksr.2025.0062
- [27] Xu Y, Wang R, Fang Z, Tang J. Feasibility study of AI-assisted multi-parameter MRI diagnosis of prostate cancer. *Sci Rep*. 2025;15(1):10530. doi:10.1038/s41598-024-84516-8

- [28] Saha A, Hosseinzadeh M, Huisman H. End-to-end prostate cancer detection in bpMRI via 3D CNNs: Effects of attention mechanisms, clinical priori and decoupled false positive reduction. *Med Image Anal.* 2021;73:102155. doi:10.1016/j.media.2021.102155
- [29] Taguelmimt K, Andrade-Miranda G, Harb H, et al. Towards more reliable prostate cancer detection: Incorporating clinical data and uncertainty in MRI deep learning. *Comput Biol Med.* 2025;194:110440. doi:10.1016/j.compbimed.2025.110440
- [30] Bao J, Qiao X, Song Y, et al. Prediction of clinically significant prostate cancer using radiomics models in real-world clinical practice: a retrospective multicenter study. *Insights Imaging.* 2024;15(1):68. doi:10.1186/s13244-024-01631-w
- [31] Antolin A, Roson N, Mast R, et al. The Role of Radiomics in the Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer in the PI-RADS v2 and v2.1 Era: A Systematic Review. *Cancers.* 2024;16(17):2951. doi:10.3390/cancers16172951
- [32] Bleker J, Kwee TC, Rouw D, et al. A deep learning masked segmentation alternative to manual segmentation in biparametric MRI prostate cancer radiomics. *Eur Radiol.* 2022;32(9):6526-6535. doi:10.1007/s00330-022-08712-8
- [33] Roest C, Yakar D, Renner Sitar DI, et al. Multimodal AI Combining Clinical and Imaging Inputs Improves Prostate Cancer Detection. *Invest Radiol.* 2024;59(12):854-860. doi:10.1097/RLI.0000000000001102
- [34] Bacchetti E, De Nardin A, Giannarini G, et al. A Deep Learning Model Integrating Clinical and MRI Features Improves Risk Stratification and Reduces Unnecessary Biopsies in Men with Suspected Prostate Cancer. *Cancers.* 2025;17(13):2257. doi:10.3390/cancers17132257
- [35] Manzoor F, Gupta V, Pinky L, et al. A Systematic Review of Multimodal Deep Learning and Machine Learning Fusion Techniques for Prostate Cancer Classification. *Oncology.* Preprint posted online August 11, 2025. doi:10.1101/2025.08.07.25333235
- [36] Quibim. QP-Prostate®. Accessed April 3, 2026. <https://quibim.com/qp-prostate/>
- [37] Siemens Healthineers. MR Prostate. Accessed April 3, 2026. <https://www.siemens-healthineers.com/fr-lu/infrastructure-it/artificial-intelligence/ai-campaign/mr-prostate>
- [38] Lucida Medical. Prostate Intelligence. Accessed April 3, 2026. <https://lucidamedical.com/>
- [39] Bot Image. ProstatID™. Accessed April 3, 2026. <https://botimageai.com/prostatid/>
- [40] DeepHealth. Quantib Prostate™ 3.0. Accessed April 3, 2026. <https://deephealth.com/quantib/>
- [41] Siemens Healthineers. AI-Rad Companion Prostate MR. Accessed April 3, 2026. <https://www.siemens-healthineers.com/en-th/digital-health-solutions/digital-solutions-overview/clinical-decision-support/ai-rad-companion/prostate-mr>

- [42] Belue MJ, Mukhtar V, Ram R, et al. External Validation of an Artificial Intelligence Algorithm Using Biparametric MRI and Its Simulated Integration with Conventional PI-RADS for Prostate Cancer Detection. *Acad Radiol.* 2025;32(7):3813-3823. doi:10.1016/j.acra.2025.03.039
- [43] Wu H, Liu F, Yang Q, et al. Automated MRI system for clinically significant prostate cancer detection development validation and real-world implementation. *Nat Commun.* 2025;16(1):11583. doi:10.1038/s41467-025-66593-z
- [44] Lawrence R, Dodsworth E, Massou E, et al. Artificial intelligence for diagnostics in radiology practice: a rapid systematic scoping review. *eClinicalMedicine.* 2025;83:103228. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103228
- [45] Twilt JJ, Saha A, Bosma JS, et al. AI-Assisted vs Unassisted Identification of Prostate Cancer in Magnetic Resonance Images. *JAMA Netw Open.* 2025;8(6):e2515672. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.15672
- [46] Song JS, Jang W. Prostate MRI Quality Assessment: PI-QUAL and Factors Influencing Image Quality. *J Korean Soc Radiol.* 2025;86(6):816. doi:10.3348/jksr.2025.0075
- [47] Yilmaz EC, Harmon SA, Law YM, et al. External Validation of a Previously Developed Deep Learning-based Prostate Lesion Detection Algorithm on Paired External and In-House Biparametric MRI Scans. *Radiol Imaging Cancer.* 2024;6(6):e240050. doi:10.1148/rycan.240050
- [48] Ponsiglione A, Di Costanzo G, Ponsiglione AM, et al. Concurrent AI-human interaction in prostate cancer MRI interpretation: More hype than help? *Eur Radiol Exp.* 2026;10(1):35. doi:10.1186/s41747-026-00695-1
- [49] Shojaei S, Yakar D, Vellinga N, et al. The AI Act and the MDR post-market requirements for semiautonomous AI SaMD: a radiology case study in prostate cancer. *Abdom Radiol.* Published online February 20, 2026. doi:10.1007/s00261-026-05434-z
- [50] Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 Laying down Harmonised Rules on Artificial Intelligence and Amending Regulations (EC) No 300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act) (Text with EEA Relevance). *OJ L.* 2024. Accessed April 3, 2026. <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj>
- [51] Koçak B, Ponsiglione A, Stanzione A, et al. Bias in artificial intelligence for medical imaging: fundamentals, detection, avoidance, mitigation, challenges, ethics, and prospects. *Diagn Interv Radiol.* Published online July 2, 2024. doi:10.4274/dir.2024.242854
- [52] Aldhafeeri FM. Governing Artificial Intelligence in Radiology: A Systematic Review of Ethical, Legal, and Regulatory Frameworks. *Diagnostics.* 2025;15(18):2300. doi:10.3390/diagnostics15182300

- [53] Zhu CY, Qu R, Dai Y, Yang L. Current Applications and Future Directions of Artificial Intelligence in Prostate Cancer Diagnosis: A Narrative Review. *Curr Oncol*. 2026;33(3):166. doi:10.3390/curroncol33030166
- [54] Wang X, Zhong S, Fang K, Du Y, Huang J. Application and prospect of artificial intelligence in diagnostic imaging of prostate cancer. *Npj Digit Med*. 2026;9(1):168. doi:10.1038/s41746-026-02354-6
- [55] Zhang Y, Ma X, Li M, et al. Generalist medical foundation model improves prostate cancer segmentation from multimodal MRI images. *Npj Digit Med*. 2025;8(1):372. doi:10.1038/s41746-025-01756-2
- [56] Alis D, Onay A, Colak E, Karaarslan E, Bakir B. A Narrative Review of Artificial Intelligence in MRI-Guided Prostate Cancer Diagnosis: Addressing Key Challenges. *Diagnostics*. 2025;15(11):1342. doi:10.3390/diagnostics15111342
- [57] Moradi A, Zerka F, Bosma JS, et al. Optimizing Federated Learning Configurations for MRI Prostate Segmentation and Cancer Detection: A Simulation Study. *Radiol Artif Intell*. 2025;7(5):e240485. doi:10.1148/ryai.240485
- [58] Karrar AE. Explainable AI: Enhancing Clinician Trust and Accuracy in Prostate Cancer Diagnosis. *J Intell Learn Syst Appl*. 2026;18(02):91-104. doi:10.4236/jilsa.2026.182006

# ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ RAKA TRZUSTKI

**Katarzyna Ochman<sup>1</sup>, Anna Kożuch<sup>1</sup>, Kamil Szemik<sup>1</sup>, Miłosz Korbaś<sup>1</sup>, Marta Młynek<sup>1</sup>, Wiktoria Nowojewska<sup>1</sup>, Alicja Pluta<sup>2</sup>**

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:** Sztuczna inteligencja (ang. artificial intelligence AI) znajduje coraz szersze zastosowanie w obrazowaniu medycznym, w tym również w ocenie nowotworów trzustki, które cechują się ograniczoną wykrywalnością oraz wysoką śmiertelnością. Celem niniejszego rozdziału jest zaprezentowanie aktualnych możliwości wykorzystania metod AI w diagnostyce raka trzustki oraz podsumowanie ich potencjału klinicznego. Dokonano przeglądu dostępnej literatury na temat użycia AI w analizie obrazów tomografii komputerowej (ang. computed tomography CT), rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging MRI), ultrasonografii endoskopowej (ang. endoscopic ultrasound EUS) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography PET). Skupiono się na głównych podejściach analizy danych wizualnych, m.in. na uczeniu maszynowym (ang. machine learning ML), głębokim uczeniu (ang. deep learning DL) oraz radiomice, z podkreśleniem ich roli w detekcji, segmentacji i klasyfikacji zmian ogniskowych trzustki. Wdrożenie AI do diagnostyki raka może zwiększyć dokładność wykrywania, różnicowania charakteru nieprawidłowości oraz oceny rokowania i zaawansowania choroby. Modele DL oraz systemy radiomiczne mogą umożliwić identyfikację wzorców niewidocznych w klasycznej ocenie radiologicznej. W przytoczonych opracowaniach podkreślono także wysoką skuteczność

układów AI, na podstawie osiąganych wartości czułości, swoistości oraz obszaru pod krzywą (ang. area under the curve AUC) w analizach wyników badań CT, MRI oraz EUS. Mimo pozytywnie rokujących rezultatów, obecne zastosowanie AI wiąże się z istotnymi ograniczeniami, niewystarczającą dostępnością odpowiedniej jakości danych, a także brakiem standaryzacji oraz walidacji klinicznej modeli. Wyzwaniem pozostają również aspekty regulacyjne oraz integracja narzędzi AI z praktyką kliniczną. Sztuczna inteligencja stanowi obiecujące narzędzie wspomagające ocenę obrazową raka trzustki, jednak jej rozwój wymaga ograniczenia obecnych barier.

**Słowa kluczowe:** sztuczna inteligencja, rak trzustki, uczenie maszynowe, głębokie uczenie, radiomika

**Abstract:** Artificial intelligence (AI) is increasingly used in medical imaging, including the evaluation of pancreatic neoplasms, which are characterized by limited detectability and high mortality. The aim of this chapter is to present the current possibilities of using AI methods in the diagnosis of pancreatic cancer and to summarize their clinical potential. A review of the available literature on the application of AI in the analysis of computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic ultrasound (EUS), and positron emission tomography (PET) images was performed. The focus was placed on the main approaches to visual data analysis, including machine learning (ML), deep learning (DL), and radiomics, with emphasis on their role in the detection, segmentation, and classification of focal pancreatic lesions. The implementation of AI in the diagnosis of cancer may increase the accuracy of detection, differentiation of abnormalities characteristics, and assessment of prognosis and disease stage. DL models and radiomics-based systems may enable the identification of patterns not visible in conventional radiological assessment. The cited studies also highlight the high performance of AI models, based on achieved values of sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) in the analysis of CT, MRI, and EUS examinations. Despite promising results, the current application of AI is associated with significant limitations, such as insufficient availability of high-quality data, as well as a lack of standardization and clinical validation of models. Regulatory aspects and the integration of AI tools into clinical practice also remain a challenge. Artificial intelligence represents a promising tool supporting the imaging-based assessment of pancreatic cancer, however, its further development requires overcoming existing barriers.

**Keywords:** artificial intelligence, pancreatic cancer, machine learning, deep learning, radiomics

## **1. Wprowadzenie**

Rak trzustki należy do grupy nowotworów o wysokim stopniu złośliwości oraz niekorzystnym rokowaniu, co wiąże się ze śmiertelnością zbliżoną do liczby zachorowań [1,2]. W 2020 roku na świecie odnotowano około 496 tysięcy nowych przypadków oraz 466 tysięcy zgonów z powodu tej choroby [1]. Najczęstszą jej postacią jest gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma PDAC),

odpowiadający za około 90% z nich [2]. Pierwsze symptomy choroby występują stosunkowo późno, a jej bezobjawowy przebieg oraz nieswoistość manifestacji wiąże się z opóźnieniem rozpoznania, które często następuje dopiero w zaawansowanym stadium [3]. Rak trzustki należy do głównych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie, zajmując siódme miejsce pod względem śmiertelności [1].

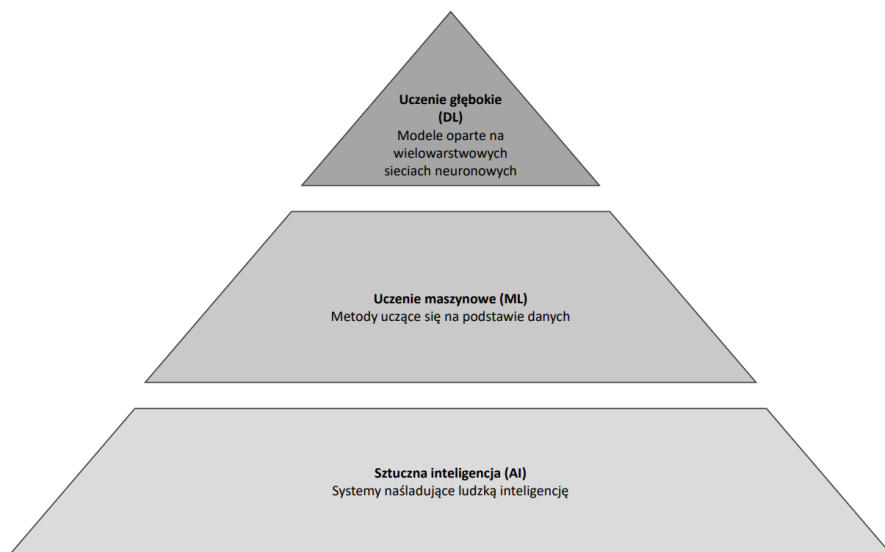
W diagnostyce nowotworów trzustki stosuje się różne metody obrazowania, m.in. ultrasonografię przezbrzuszną, CT, MRI, PET oraz EUS. Podstawową metodą pozostaje jednak CT, które pozwala na ocenę zaawansowania choroby oraz resekcyjności guza. Pozostałe techniki stanowią uzupełnienie procesu, zwłaszcza w sytuacjach niejednoznacznych, wymagających dokładniejszej oceny. Mimo ciągłego rozwoju dziedziny radiologii, rozpoznanie raka trzustki stanowi wyzwanie, zwłaszcza w zakresie wykrywania niewielkich zmian ogniskowych oraz różnicowania ich charakteru na łagodny i złośliwy [3,4].

W ostatnich latach AI znajduje coraz szersze zastosowanie w medycynie, stanowiąc pomocnicze narzędzie analizy danych uzyskanych z obrazów badań CT, MRI, EUS oraz PET [5,6]. Wykorzystanie ML, DL oraz radiomiki może wpłynąć na zwiększenie skuteczności detekcji nieprawidłowości, ich klasyfikacji oraz oceny zaawansowania i rokowania [6,7].

Celem pracy jest zaprezentowanie aktualnych możliwości zastosowania AI w diagnostyce raka trzustki, z uwzględnieniem różnych metod obrazowania oraz ich potencjału klinicznego.

## **2. Rodzaje algorytmów sztucznej inteligencji w diagnostyce raka trzustki**

Sztuczna inteligencja odróżnia się od konwencjonalnych metod programowania możliwością nauki na podstawie danych, a nie w oparciu o wcześniej ustalone reguły. Charakteryzuje się dużą elastycznością oraz zdolnością integracji dużych ilości informacji, co umożliwia jej zastosowanie w medycynie [8–11]. Jednym z ważniejszych podejść jest ML, będące częścią szerszego obszaru AI, z którego wywodzi się także DL (rycina 1.). W tym schemacie model uczy się zależności między danymi wejściowymi a wynikami, a następnie stosuje je do nowych, wcześniej niewidzianych danych. Dzięki umiejętności analize złożonych zbiorów danych algorytmy AI zdolne są do identyfikacji wzorców statystycznych i osiągania wysokiej dokładności predykcyjnej. W medycynie wiąże się to z możliwością prognozowania przebiegu choroby oraz identyfikacji grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku niekorzystnego przebiegu schorzenia [8].



Rycina 1. Relacja pomiędzy sztuczną inteligencją, uczeniem maszynowym i uczeniem głębokim [opracowanie własne], [5]

## 2.1 Uczenie maszynowe

ML jest dziedziną sztucznej inteligencji, która pozwala na tworzenie modeli zdolnych do nauki na podstawie dostarczonych danych, a także do poprawy wyników wraz ze wzrostem doświadczenia [5]. Algorytmy te można podzielić pod względem sposobów uczenia się na nadzorowane, nienadzorowane, półnadzorowane oraz wzmacniające, przy czym w medycynie najczęściej stosuje się pierwsze z nich. Są one doskonalone na podstawie oznaczonych informacji [5,12,13].

W kontekście klinicznym ML może znaleźć zastosowanie w analizie złożonych, dużych zbiorów danych. Z jego pomocą istnieje możliwość identyfikacji wzorców trudnych do zauważenia za pomocą klasycznych metod statystycznych. Należy jednak pamiętać, że skuteczność modelu ML jest skorelowana z jakością i liczbą dostarczonych materiałów treningowych, co wpływa na podatność na błędy oraz niemożność bezpośredniego wnioskowania przyczynowego [13].

## 2.2 Głębokie uczenie

DL jako podzbiór ML wykorzystuje złożone sieci neuronowe do automa-

tycznego przetwarzania oraz analizy danych [5]. W odróżnieniu od klasycznych metod nie wymaga ręcznej ekstrakcji cech i umożliwia analizę danych surowych, takich jak obrazy medyczne. Modele DL mają strukturę wielowarstwową, w której każda kolejna warstwa prowadzi do wyodrębnienia bardziej złożonych parametrów analizowanego obrazu. Pozwala to na odtworzenie szczegółowych zależności pomiędzy danymi wejściowymi a wynikami. Proces ten sprzyja osiągnięciu wysokiej skuteczności wielowymiarowych analiz. Zastosowanie w medycynie znajdują konwolucyjne sieci neuronowe (ang. convolutional neural networks CNN), sieci rekurencyjne, perceptrony wielowarstwowe oraz modele transformatorowe [5,14].

W praktyce klinicznej DL może znaleźć zastosowanie w detekcji i klasyfikacji zmian oraz segmentacji narządów, stanowiąc kluczowe wsparcie procesu diagnostycznego [6]. W przeciwieństwie do radiomiki, opierającej się na cechach definiowanych w sposób manualny, DL umożliwia ich automatyczne pozyskiwanie bezpośrednio z obrazów, zwiększając możliwości analizy [6,15]. Zastosowanie praktyczne DL może przyczynić się do zwiększenia dokładności diagnostycznej. Jednakże jego wykorzystanie napotyka ograniczenia, takie jak duże zapotrzebowanie na dane treningowe, trudności interpretacyjne oraz kwestie związane z bezpieczeństwem czy standaryzacją danych [15,16].

### 2.3 Radiomika

Radiomika zajmuje się wysokowydajnościową ekstrakcją cech ilościowych z obrazów medycznych, które pozostają niewidoczne lub trudne do oceny w analizie konwencjonalnej. Uzyskane informacje pozwalają na charakterystykę zmian w sposób bardziej obiektywny, umożliwiając ich wykrywanie, różnicowanie oraz ocenę rokowania [5,7].

Proces radiomiczny składa się z kilku etapów, m.in. akwizycji obrazu, segmentacji, ekstrakcji oraz selekcji cech. Następnie dochodzi do budowy modelu predykcyjnego z wykorzystaniem metod ML [5,17]. Wyodrębnione właściwości mogą odnosić się do tekstury, kształtu oraz intensywności sygnału, a ich analiza przekłada się na określenie wzorców biologicznych oraz heterogenności ogniska [7,17].

W przeciwieństwie do technik DL, których proces uczenia się cech z danych następuje w sposób automatyczny, modele radiomiczne polegają na jawnie zdefiniowanych parametrach. Wymaga to bardziej starannej selekcji oraz standaryzacji zbiorów wejściowych [5,17].

### 3. Sztuczna inteligencja w procesie diagnostycznym raka trzustki

#### 3.1 Tomografia komputerowa

Dominującą metodą diagnostyki guzów trzustki pozostaje CT z dożylnym podaniem kontrastu oraz zastosowaniem protokołu trzustkowego. Badanie pozwala określić stopień zaawansowania choroby oraz możliwość resekcji chirurgicznej nowotworu [5,18].

AI znajduje zastosowanie w analizie obrazów CT, wspierając detekcję ognisk patologicznych, segmentację trzustki oraz różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych [5,16]. Modele oparte na DL, w tym architektury CNN, mogą wspierać automatyczną segmentację narządu i zmian ogniskowych, co ma znaczenie w planowaniu leczenia oraz monitorowaniu przebiegu choroby [16,19,20].

Kolejnym obszarem analizy obrazów CT jest klasyfikacja zmian patologicznych. Wykorzystywane są zarówno metody ML, jak i modele DL, pozwalające na analizę obrazów bez ręcznej ekstrakcji cech. Podejścia te mogą wspierać różnicowanie tkanek prawidłowych i patologicznych oraz klasyfikację różnych typów zmian trzustki, takich jak PDAC, guzy neuroendokrynne (ang. pancreatic neuroendocrine tumor PNET) oraz zmiany torbielowate [14].

Zaawansowanym podejściem do analizy obrazów CT jest radiomika, która polega na pozyskiwaniu cech ilościowych obrazu, takich jak tekstura, kształt czy intensywność sygnału. Połączenie radiomiki z metodami ML może wspomóc różnicowanie PDAC, zmian torbielowatych oraz wybranych procesów zapalnych [5,21,22]. Efektywność modeli radiomicznych może być porównywalna z oceną doświadczonego radiologa. Wskazuje to na potencjał radiomiki w ograniczaniu ryzyka przeoczenia wczesnego stadium choroby [23].

W badaniach z ostatnich lat wykazano dużą skuteczność modeli AI w detekcji zmian na podstawie obrazów CT, z wartościami AUC od 0,71 do 0,99 [5]. W retrospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 190 pacjentów zastosowano model różnicujący PDAC od prawidłowego miękkiego narządu. Model osiągnął AUC 0,99, czułość 100% oraz swoistość 98,5% [24].

#### 3.2 Rezonans magnetyczny

Istotnym narzędziem w diagnostyce zmian trzustki jest również MRI. W porównaniu z CT badanie MRI umożliwia lepszą ocenę drobnych ognisk oraz dokładniejszą charakterystykę struktur miękkich. Szczególne znaczenie mają sekwencje

dyfuzyjne (ang. diffusion-weighted imaging DWI) oraz cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego, która pozwala na szczegółową ocenę przewodów trzustkowych [25]. Ograniczeniami tej metody są wyższe koszty badania niż w przypadku tomografii oraz podatność na artefakty [5,25]. Zastosowanie AI w analizie obrazów MRI, podobnie jak w CT, obejmuje segmentację trzustki, klasyfikację charakteru zmian oraz ocenę stopnia zaawansowania choroby [5,16].

Badania nad radiomiką MRI dotyczą m.in. różnicowania tkanek prawidłowych i nowotworowych oraz przewidywania efektów leczenia i czasu przeżycia pacjentów [16]. W jednym z retrospektywnych opracowań z udziałem 60 chorych porównano wartość predykcyjną radiomiki CT i MRI w przewidywaniu złośliwości wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych trzustki. Modele oparte na MRI wykazały lepszą powtarzalność cech radiomicznych oraz wyższą skuteczność w porównaniu z CT. Wartości AUC wynosiły odpowiednio 0,94 dla MRI i 0,86 dla CT. Modele radiomiczne były także skuteczniejsze niż modele kliniczne i obrazowe oparte na wytycznych [26].

Radiomika MRI, szczególnie z zastosowaniem sekwencji DWI, może być również przydatna w nieinwazyjnym przewidywaniu przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem trzustki. W retrospektywnym badaniu analizowano 102 chorych w grupie treningowej oraz 30 pacjentów w grupie walidacyjnej. Wykazano związek cech radiomicznych z podtypami histopatologicznymi guza, w tym z wariantami o gorszym rokowaniu [27].

### 3.3 Ultrasonografia endoskopowa

EUS dzięki wysokiej rozdzielczości obrazu pozwala na szczegółową ocenę mięszu trzustki oraz charakteru małych zmian. Umożliwia także określenie stopnia zaawansowania choroby, w tym ocenę skali naciekania okolicznych struktur. Techniki dodatkowe, takie jak ultrasonografia endoskopowa ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. contrast-enhanced endoscopic ultrasound CE-EUS) oraz elastografia, mogą zwiększyć trafność oceny i stanowić uzupełnienie konwencjonalnej EUS [28,29]. Ograniczeniem tej metody jest jej inwazyjność, ryzyko powikłań oraz zależność wyniku od doświadczenia operatora [5,29].

AI w diagnostyce ultrasonograficznej może wspierać analizę obrazów w czasie rzeczywistym. W jednym z badań wykorzystano połączenie CNN z sieciami pamięci długotrwałej do analizy obrazów EUS u 65 pacjentów z podejrzeniem ogniskowych zmian trzustki. Model osiągnął AUC na poziomie 0,98 przy wysokiej dokładności. Umożliwiło to różnicowanie PDAC i PNET od zmian nienowotworowych, takich

jak przewlekłe zapalenie trzustki (ang. chronic pancreatitis CP) [30].

Modele DL zastosowano także w ocenie obrazów CE-EUS. W retrospektywnej analizie obejmującej 558 pacjentów z rozpoznaniem PDAC lub CP system osiągnął AUC na poziomie 0,95. Parametry czułości i swoistości modelu były porównywalne z oceną radiologów biorących udział w badaniu [31].

### 3.4 Pozytonowa tomografia emisyjna

Badanie PET pozwala na ocenę procesów metabolicznych za pomocą radioznaczników. Umożliwia to wykrycie nieprawidłowej aktywności jeszcze przed pojawieniem się zmian strukturalnych. Ograniczeniem pozostaje trudność precyzyjnej lokalizacji ogniska patologicznego w stosunku do budowy anatomicznej. Problem można częściowo ograniczyć dzięki integracji PET z innymi metodami obrazowania morfologicznego, jak CT czy MRI [14].

W obrazowaniu PET/CT AI może wspierać łączną analizę informacji anatomicznych i metabolicznych. W jednym z badań zaprezentowano model hybrydowy ML przetestowany na 80 przypadkach. Osiągnął on czułość około 95% oraz swoistość około 97% [32].

W obrazowaniu PET/CT rozwijane są także metody radiomiczne. W retrospektywnej analizie obejmującej 112 pacjentów wykorzystano model oparty na danych uzyskanych w dwóch punktach czasowych. Służył on do różnicowania PDAC i autoimmunologicznego zapalenia trzustki. Dla modelu odnotowano wysoką skuteczność diagnostyczną, z AUC 0,97 [33].

## 4. Zastosowanie kliniczne sztucznej inteligencji

Wykorzystanie AI jako uzupełnienie różnych metod obrazowania może znaleźć wielopoziomowe zastosowanie w diagnostyce raka trzustki, m.in. w wykrywaniu ognisk patologicznych oraz ich klasyfikowaniu (rycina 2.). Analiza obrazów CT, MRI, EUS oraz PET za pomocą modeli ML i DL może zwiększyć czułość, swoistość oraz dokładność różnicowania przypadków trudnych w ocenie radiologicznej [5,16,30,33].

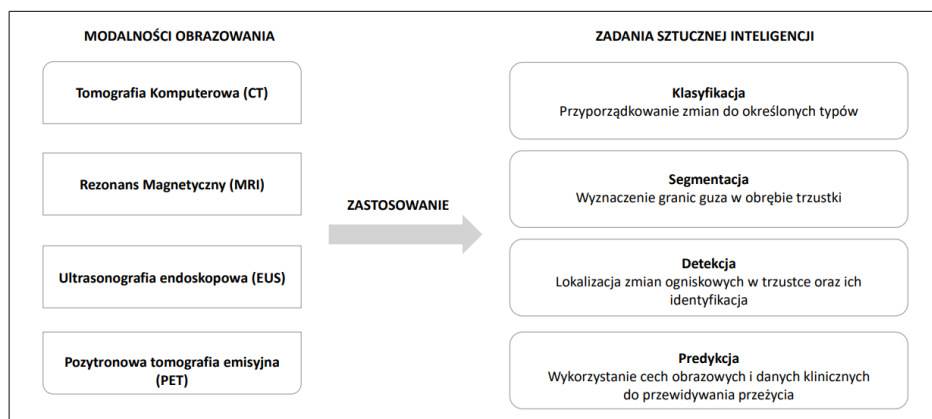
Zastosowanie AI w odróżnianiu PDAC i CP może wspierać proces diagnostyczny, potencjalnie przyczyniając się do ograniczenia konieczności wykonywania części procedur inwazyjnych oraz przyspieszenia wdrożenia właściwego leczenia [14,16].

Kluczowym elementem wykorzystania klinicznego sztucznej inteligencji wydają się być również analizy radiomiczne, szczególnie te z użyciem obrazów MRI oraz

PET/CT. Z ich pomocą możliwe jest przewidywanie przeżycia całkowitego pacjentów oraz ocena biologicznej charakterystyki nowotworu, w tym identyfikacja podtypu histologicznego związanego z rokowaniem [27,33].

Postęp zastosowań AI w medycynie może przyszłościowo wspierać podejmowanie decyzji klinicznych. Wydajniejsza analiza danych obrazowych może pozwolić na precyzyjniejszą ocenę zaawansowania choroby oraz charakteru zmian, co może wpłynąć na kwalifikację do terapii, poprawę samego procesu leczniczego oraz jego większą indywidualizację dla pacjenta [5,14].

W praktyce klinicznej wykorzystanie metod AI może być szczególnie przydatne w grupach wysokiego ryzyka, gdzie zwiększona czułość detekcji, zwłaszcza niewielkich zmian (poniżej 2 cm), może sprzyjać ich wcześniejszemu wykrywaniu, co pozostaje istotnym ograniczeniem klasycznej diagnostyki obrazowej [3,5].



Rycina 2. Zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce raka trzustki [opracowanie własne], [14]

## 5. Wyzwania, ograniczenia i perspektywy na przyszłość

Mimo wszechstronnego rozwoju AI w medycynie, w tym w diagnostyce raka trzustki, jej zastosowanie napotyka kluczowe wyzwania oraz ograniczenia. Istotnym problemem pozostaje dostępność danych treningowych o odpowiedniej jakości. Ograniczona liczebność, niejednorodność zbiorów oraz ich zmienność wynikająca z różnic protokołów obrazowania czy jakości badań wpływa na efektywność modeli AI [5,14].

Kolejną komplikacją jest generalizacja algorytmów oraz niewystarczająca walidacja kliniczna. Trenowanie modeli na określonych zasobach danych może prowadzić do niższej skuteczności w innych populacjach oraz warunkach klinicznych, co

wiąże się ze zmiennością anatomiczną oraz trudnością segmentacji trzustki czy zmian ogniskowych [5,14,15]. Część modeli nie została zweryfikowana w badaniach prospektywnych, ograniczając ich zastosowanie w praktyce klinicznej [15,16].

W przypadku radiomiki ograniczeniem pozostaje brak standaryzacji oraz mała powtarzalność uzyskiwanych cech. Niepełna klarowność metodologii oraz zmienność różnych etapów procesu radiomicznego obniżają możliwości praktycznego wykorzystania [7,17].

Aspekty prawne oraz regulacyjne również stanowią pewne trudności. Integracja algorytmów AI z systemami informatycznymi ośrodków medycznych wiąże się z koniecznością wprowadzenia odpowiedniej infrastruktury, szkoleń personelu i spełnienia wymogów normatywnych oraz etycznych [8,11].

Pomimo napotykaných ograniczeń postęp AI w diagnostyce raka trzustki jest możliwy. Rozwijająca się standaryzacja i rozwój wielośrodkowych baz danych mogą przyczynić się do zwiększenia wiarygodności oraz powtarzalności modeli [14,16]. Dalszy rozwój AI w procesie diagnostycznym i terapeutycznym wydaje się możliwy, szczególnie w zakresie medycyny spersonalizowanej. Wymaga jednak dalszej walidacji klinicznej oraz optymalizacji metod analizy danych [5,6].

## **6. Podsumowanie i wnioski**

AI stanowi obiecujące narzędzie wspomagające diagnostykę raka trzustki poprzez analizę obrazów uzyskanych za pomocą CT, MRI, EUS oraz PET [5,6].

Wykorzystanie metod ML, DL oraz radiomiki może sprzyjać zwiększeniu dokładności diagnostycznej, lepszemu różnicowaniu zmian ogniskowych oraz ocenie rokowania pacjenta. Istotnym zastosowaniem pozostają radiomika i modele DL, pozwalające na analizę danych trudnych do oceny metodami klasycznymi [6,7].

W praktyce klinicznej wdrożenie modeli AI może wspierać lekarzy w podejmowaniu decyzji diagnostycznych, ograniczając ryzyko przeoczenia niewielkich zmian ogniskowych oraz zwiększając powtarzalność oceny obrazów [5,16]. AI może również znaleźć zastosowanie na innych etapach ścieżki pacjenta - od detekcji i diagnostyki, przez ocenę zaawansowania, po monitorowanie leczenia [15].

Metody te cechują się dużym potencjałem, a ich dalszy rozwój w diagnostyce raka trzustki może przyczynić się do rozwoju medycyny spersonalizowanej [5,6]. Obecnie AI nie zastępuje lekarza, lecz stanowi narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji [8]. Kluczowym warunkiem pełnego wykorzystania potencjału AI pozostaje integracja tych metod z praktyką kliniczną oraz dalszy rozwój badań w tym obszarze [5,16].

## Referencje

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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
- [2] Hu JX, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, Lin YY, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol.* 2021;21;27(27):4298-4321. doi:10.3748/wjg.v27.i27.4298
- [3] Partyka O, Pajewska M, Kwaśniewska D, Czerw A, Deptała A, Budzik M, et al. Overview of Pancreatic Cancer Epidemiology in Europe and Recommendations for Screening in High-Risk Populations. *Cancers.* 2023 Jul 15;15(14):3634. doi:10.3390/cancers15143634
- [4] Rhee H, Park MS. The Role of Imaging in Current Treatment Strategies for Pancreatic Adenocarcinoma. *Korean J Radiol.* 2021;22(1):23. doi:10.3348/kjr.2019.0862
- [5] Huang B, Huang H, Zhang S, Zhang D, Shi Q, Liu J, et al. Artificial intelligence in pancreatic cancer. *Theranostics.* 2022;12(16):6931-6954. doi:10.7150/thno.77949
- [6] Yao L, Zhang Z, Keles E, Yazici C, Tirkes T, Bagci U. A review of deep learning and radiomics approaches for pancreatic cancer diagnosis from medical imaging. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;39(5):436-447. doi:10.1097/MOG.0000000000000966
- [7] Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol.* 2016;7;61(13):R150-166. doi:10.1088/0031-9155/61/13/R150
- [8] Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019;4;380(14):1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259
- [9] Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2668-2679. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521
- [10] Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1452-1460. doi:10.1111/cas.14377
- [11] Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;10;2(10):719-731. doi:10.1038/s41551-018-0305-z
- [12] Anta JA, Martínez-Ballesterio I, Eiroa D, García J, Rodríguez-Comas J. Artificial intelligence for the detection of pancreatic lesions. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2022;11;17(10):1855-1865. doi:10.1007/s11548-022-02706-z
- [13] Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med.* 2016;29;375(13):1216-1219. doi:10.1056/NEJMp1606181
- [14] Liu W, Zhang B, Liu T, Jiang J, Liu Y. Artificial Intelligence in Pancreatic Image Analysis: A Review. *Sensors.* 2024;22;24(14):4749. doi:10.3390/s24144749

- [15] Schuurmans M, Alves N, Vendittelli P, Huisman H, Hermans J, Litjens G, et al. Artificial Intelligence in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Imaging: A Commentary on Potential Future Applications. *Gastroenterology*. 2023;165(2):309-316. doi:10.1053/j.gastro.2023.04.003
- [16] Podină N, Gheorghe EC, Constantin A, Cazacu I, Croitoru V, Gheorghe C, et al. Artificial Intelligence in Pancreatic Imaging: A Systematic Review. *United Eur Gastroenterol J*. 2025;13(1):55-77. doi:10.1002/ueg2.12723
- [17] Dalal V, Carmicheal J, Dhaliwal A, Jain M, Kaur S, Batra SK. Radiomics in stratification of pancreatic cystic lesions: Machine learning in action. *Cancer Lett*. 2020;469:228-37. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.023
- [18] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0
- [19] Fu M, Wu W, Hong X, Liu Q, Jiang J, Ou Y, et al. Hierarchical combinatorial deep learning architecture for pancreas segmentation of medical computed tomography cancer images. *BMC Syst Biol*. 2018;12(S4):56. doi:10.1186/s12918-018-0572-z
- [20] Chen Z, Wang X, Yan K, Zheng J. Deep multi-scale feature fusion for pancreas segmentation from CT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2020;15(3):415-423. doi:10.1007/s11548-020-02117-y
- [21] Abel L, Wasserthal J, Weikert T, Sauter AW, Nesic I, Obradovic M, et al. Automated Detection of Pancreatic Cystic Lesions on CT Using Deep Learning. *Diagnostics*. 2021;19;11(5):901. doi:10.3390/diagnostics11050901
- [22] Chen HY, Deng XY, Pan Y, Chen JY, Liu YY, Chen WJ, et al. Pancreatic Serous Cystic Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms: Differential Diagnosis by Combining Imaging Features and Enhanced CT Texture Analysis. *Front Oncol*. 2021;23;11:745001. doi:10.3389/fonc.2021.745001
- [23] Chen PT, Chang D, Yen H, Liu KL, Huang SY, Roth H, et al. Radiomic Features at CT Can Distinguish Pancreatic Cancer from Noncancerous Pancreas. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;1;3(4):e210010. doi:10.1148/rycan.2021210010
- [24] Chu LC, Park S, Kawamoto S, Fouladi DF, Shayesteh S, Zinreich ES, et al. Utility of CT Radiomics Features in Differentiation of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma From Normal Pancreatic Tissue. *Am J Roentgenol*. 2019;213(2):349-357. doi:10.2214/AJR.18.20901
- [25] Zhao J, Wang J, Gu Y, Huang X, Wang L. Diagnostic methods for pancreatic cancer and their clinical applications (Review). *Oncol Lett*. 2025;27;30(1):1-15. doi:10.3892/ol.2025.15116
- [26] Cheng S, Shi H, Lu M, Wang C, Duan S, Xu Q, et al. Radiomics Analysis for Predicting Malignant Potential of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Comparison of CT and MRI. *Acad Radiol*. 2022;29(3):367-75. doi:10.1016/j.acra.2021.04.013

- [27] Kaissis G, Ziegelmayer S, Lohöfer F, Algül H, Eiber M, Weichert W, et al. A machine learning model for the prediction of survival and tumor subtype in pancreatic ductal adenocarcinoma from preoperative diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol Exp.* 2019;3(1):41. doi:10.1186/s41747-019-0119-0
- [28] Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2019;54(1):19-32. doi:10.1007/s00535-018-1519-2
- [29] Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Evans JA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):17-28. doi:10.1016/j.gie.2015.09.009
- [30] Udriștoiu AL, Cazacu IM, Gruionu LG, Gruionu G, Iacob AV, Burtea DE, et al. Real-time computer-aided diagnosis of focal pancreatic masses from endoscopic ultrasound imaging based on a hybrid convolutional and long short-term memory neural network model. Batra SK, editor. *PLOS ONE.* 2021;28;16(6):e0251701. doi:10.1371/journal.pone.0251701
- [31] Tong T, Gu J, Xu D, Song L, Zhao Q, Cheng F, et al. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound images for assisted diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *BMC Med.* 2022;2;20(1):74. doi:10.1186/s12916-022-02258-8
- [32] Li S, Jiang H, Wang Z, Zhang G, Yao Y dong. An effective computer aided diagnosis model for pancreas cancer on PET/CT images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;165:205-214. doi:10.1016/j.cmpb.2018.09.001
- [33] Liu Z, Li M, Zuo C, Yang Z, Yang X, Ren S, et al. Radiomics model of dual-time 2-[18F]FDG PET/CT imaging to distinguish between pancreatic ductal adenocarcinoma and autoimmune pancreatitis. *Eur Radiol.* 2021 Sep;(9):6983-6991. doi:10.1007/s00330-021-07778-0

# WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W SELEKCJI ZARODKÓW W ZAPŁODNIENIU POZAUSTROJOWYM

Kinga Półgrabia, Aleksandra Borkowska,  
Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk, Natalia Bogacz

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

**Abstrakt:** Niepłodność, mimo postępu w diagnostyce i leczeniu, pozostaje istotnym problemem, z którym mierzy się aż 1-1,5 mln par w Polsce w wieku rozrodczym. Zapłodnienie pozaustrojowe (In vitro fertilization, IVF) jest zaawansowaną metodą wspomaganego rozrodu, używaną w leczeniu bezpłodności u kobiet i mężczyzn. Mimo popularności tej metody, jej skuteczność jest niska i wymaga kilku cykli leczenia. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie zastosowań AI w udoskonaleniu metody IVF, szczególnie uwzględnione zostaną analizy obrazów statycznych, systemów time-lapse oraz krytyczna ocena jakości tych rozwiązań. Przedstawiono potencjał obecnego i przyszłego wykorzystania sztucznej inteligencji (AI) wraz z wyszczególnieniem uczenia maszynowego (ML) i uczenia głębokiego (DL) w embriologii klinicznej. Przeglądy systematyczne, metaanalizy i badania walidacyjne pokazują, że sztuczna inteligencja osiąga dobre parametry predykcyjne i może poprawiać skuteczność w technologiach wspomaganego rozrodu (ART). Personalizacja protokołu leczenia skutkująca lepszą jakością gamet, selekcja gamet i zarodków m.in. monitorując kluczowe wskaźniki efektywności są obiecującymi udoskonaleniami techniki IVF. Niezbędne są dalsze badania aby zapewnić dostępność, bezpieczeństwo i skuteczność w praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** sztuczna inteligencja; IVF; selekcja zarodków; ART

**Abstract:** Infertility, despite progress in diagnostics and treatment, remains a significant problem, affecting as many as 1–1.5 million couples of reproductive age in Poland. In vitro fertilization (IVF) is an advanced method of assisted reproduction, used in the treatment of infertility in women and men. Despite the popularity of this method, its effectiveness is low and requires several treatment cycles. The aim of this chapter is to discuss the applications of AI in improving IVF; analyses of static images, time-lapse systems, and a critical evaluation of the quality of these solutions will be particularly addressed. The potential of current and future use of artificial intelligence (AI), together with the specification of machine learning (ML) and deep learning (DL) in clinical embryology, is presented. Systematic reviews, meta-analyses, and validation studies show that artificial intelligence achieves good predictive parameters and may improve effectiveness in assisted reproductive technologies (ART). Personalization of the treatment protocol resulting in better gamete quality, selection of gametes and embryos, among others by monitoring key performance indicators, are promising improvements of the IVF technique. Further research is necessary to ensure availability, safety, and effectiveness in clinical practice

**.Keywords:** artificial intelligence; IVF; embryo selection; ART

## 1. Wstęp

Niepłodność jest chorobą zarówno żeńskiego jak i męskiego układu rozrodczego, którą definiujemy jako brak możliwości zajścia w ciążę przez ponad 12 miesięcy regularnego współżycia bez użycia środków antykoncepcji. Wyróżniamy niepłodność pierwotną występującą, gdy kobieta nigdy nie zaszła w ciążę oraz wtórną określającą niemożność donoszenia ciąży. [1]

Najbardziej aktualne badania szacują, że problem niepłodności dotyka 1 na 6 osób na świecie, czyli 17,5% ludności, natomiast 12,6% wykazało problem w trakcie przeprowadzania badania. Zakładając, iż skala zjawiska w Polsce jest analogiczna jak innych państw zachodnioeuropejskich, szacuje się, że problem dotyczy od 1 do 1,5 miliona par, co stanowi aż 20% społeczeństwa w wieku rozrodczym. [2]

Zapłodnienie in vitro (IVF) jest skuteczną metodą leczenia niepłodności dostępną niemal na całym świecie. Od ponad 40 lat metoda ta jest udoskonalana, ponieważ wiele wyzwań pozostaje nierozwiązanych. [3] Mimo swojej powszechności metody wspomaganego rozrodu (ART) pozostają kosztowne, czasochłonne, wyzywające fizycznie i emocjonalnie oraz pozbawione pewności co do ich wyniku. [4] Zakłada się, że do roku 2100 ok. 3% ludzkości – 400 milionów osób przyjdzie na świat z pomocą [5].

Innowacje takie jak przedłużona hodowla zarodków do stadium blastocysty oraz witrifikacja zarodków, przyczyniły się do poprawy wskaźników implantacji

oraz skuteczności kriokonserwacji. [6] Pomimo tych postępów, niektóre z kluczowych wskaźników efektywności, jak odsetek zapłodnień oraz przeżywalność zarodków, wykazują jedynie ograniczoną poprawę. Ta stagnacja wynika z rozproszonych praktyk oraz niewystarczającej standaryzacji w laboratoriach IVF. Dalszy postęp jest ograniczony bez integracji z naukami obliczeniowymi, w szczególności ze sztuczną inteligencją, oferującą analizy oparte na danych, zdolności predykcyjne oraz możliwość standaryzacji i skalowania procesów. [7]

Zdolność sztucznej inteligencji do transformacji procedur IVF może przyczynić się do ograniczenia niedoboru wykwalifikowanych klinicystów i embriologów. Pomimo utrzymujących się obaw dotyczących aspektów etycznych, efektywności i akceptacji technologii, najnowsze badania ankietowe wskazują, że większość embriologów postrzega integrację sztucznej inteligencji jako nieuniknioną i korzystną. [8]

## 2. Współczesne metody oceny jakości zarodka

Rozwój ludzkiego zarodka rozpoczyna się od zapłodnienia i przebiega poprzez serie następujących po sobie, restrykcyjnie kontrolowanych podziałów mitotycznych, z których każdy prowadzi do podwojenia liczby komórek, w miarę jak zarodek rozwija się od pojedynczej komórki do wielokomórkowej blastocysty.

Ocena jakościowa zarodków polega na weryfikacji określonego zestawu kryteriów obejmujących m. in. liczbę, wielkość i kształt blastomerów, stopień fragmentacji, morfologię oraz stopień ekspansji wężła zarodkowego i trofoektodermy. Ranking zarodków odnosi się natomiast do uporządkowania ich według szacowanego potencjału implantacyjnego i rozwojowego, określanego na podstawie cech morfologicznych oraz genetycznych. Proces ten stanowi o kolejności transferu zarodków. Selekcja zarodków do transferu ma na celu wybór zarodka bądź zarodków o najwyższym prawdopodobieństwie uzyskania ciąży zakończonej żywym urodzeniem. [9]

Pojęcie morfokinytyki stanowi integrację morfologii (formy i struktury zarodków) z kinetyką (dynamiką ich rozwoju) dostarczając kompleksowych ram do zrozumienia oraz oceny zarodków in vitro. Monitorowanie morfokinytyki zarodków umożliwia technologia time-lapse (TLT), gdzie zarodki są regularnie nagrywane, co umożliwia ich dynamiczną ocenę przez embriologów, bez przenoszenia ich z inkubatora. [10]

Kompetencja embrionu znajduje odzwierciedlenie również w jego dynamice rozwojowej, więc ocena morfologiczna powinna być przeprowadzana zgodnie z uprzednio zdefiniowanymi punktami czasowymi. Określone ramy czasowe do obserwacji zostały określone dla następujących etapów: zapłodnienie, syngamia,

wczesny podział na komórki, ocena zarodków w 2., 3., 4. i 5. dobie rozwoju. Podczas oceny zygoty ocenia się jej średnicę, obecność i pozycję przedjądrzy (PN), jąderkowe ciała prekursorowe (NPBs) i otoczkę cytoplazmatyczną. Większość tych danych jest ciężkich do zaobserwowania bądź nie wykazano ich istotnego wpływu na jakość zarodka. [11]

Wczesne podziały i ocena w 2. bądź 3. dniu po zapłodnieniu są bardzo dynamiczne, a ich morfologia może zmieniać się w ciągu kilku godzin, zarówno w kierunku lepszej jak i gorszej oceny. [12] Najważniejszym wskaźnikiem jakości zarodka jest wystąpienie wczesnych podziałów przed 25-27 godziną po zapłodnieniu, co koreluje z jakością zarodków na dalszych etapach rozwoju oraz odsetkiem udanych implantacji i żywych urodzeń. [13] Ilość blastomerów w 2. i 3. dobie są istotnym czynnikiem predykcyjnym wyników laboratoryjnych i klinicznych. [14] Optymalnie 44 godziny po zapłodnieniu oczekuje się 4-komórkowe zarodki, a 8-komórkowe po 68 godzinach. W rankingu dodatkowo ocenia się fragmentację, prawidłowość podziałów i kompaktację [8]

Stadium moruli oczekiwane w 4. dobie czyli po 92 godzinach po zapłodnieniu może prezentować znaczne różnice w stadiach podziałów komórkowych. W skrajnych przypadkach obserwuje się przyspieszenie bądź opóźnienie o nawet jeden dzień, przy czym nie wiąże się ich z gorszym wynikiem leczenia. [15]

Blastocysta formuje się pomiędzy dniem 4. a 7. dniem, choć zaleca się ocenę w 116 godzinie po zapłodnieniu. [16] Ostatecznym celem oceny jest uszeregowanie blastocyst pod względem kolejności wykorzystania w zabiegu, do czego używana jest Skala Gardnera. Najważniejszymi danymi branymi pod uwagę są dzień powstania blastocysty, stopień ekspansji i jakość wężła zarodkowego (ICM) oraz trofoektodermy (TE) [11]

Niektóre badania wskazują, różnice w osiągnięciu danych etapów, w zależności od metody zapłodnienia. Wykazują osiągnięcie etapu blastocysty później, natomiast osiągnięcie etapu 2 komórek szybciej w embrionach ICSI niż IVF. [17] Dodatkowo ramy czasowe mogą różnić się w zależności od innych czynników, takich jak BMI i wiek rodziców oraz podłoże hodowlane czy stężenie tlenu. Rozwój embrionu może być też opóźniony przez obniżoną temperaturę i podwyższone pH pożywki hodowlanej. [18]

### 3. Rodzaje sztucznej inteligencji i ich zastosowanie w embriologii

Pojęcie sztucznej inteligencji (AI) jest pojęciem obejmującym różne poddziedziny, takie jak tradycyjne uczenie maszynowe (ML), robotykę, widzenie

komputerowe oraz algorytmy uczenia głębokiego (DL). ML dzieli się na trzy główne podejścia: uczenie nadzorowane, nienadzorowane i uczenie z wzmocnieniem. Uczenie nadzorowane polega na utworzeniu zależności do dwóch określonych danych i przewidywanie wyników. Uczenie nienadzorowane modele mają za zadanie uchwycić dane nieoznaczone, pozwalając na interpretację nowych danych i ich wpływu. Uczenie ze wzmocnieniem natomiast polega na interakcji modelu ze środowiskiem i pracy w określonym kierunku [19, 6]

AI znalazło zastosowanie w procesowaniu i analizowaniu obszernych oraz nieustannie zmieniających się zbiorów danych występujących przy cyklach sztucznego zapłodnienia. [20]

Sztuczna inteligencja wykazuje potencjał w zakresie doboru leków i dawkowania, monitorowania cyklu, indukcji dojrzewania oocytów, selekcji najbardziej kompetentnych gamet oraz zarodków, dążąc do poprawy bezpieczeństwa i skuteczności technik wspomaganego rozrodu (ART.). [6]

Wybór embrionów najwyższej jakości jest kluczowym etapem wpływającym na dalsze etapy IVF. Embriolodzy dążą też do zredukowania ilości transferowanych zarodków, aby uniknąć mnogich ciąż, więc ocena i ranking embrionów przykuwa największą uwagę. [21]

Rodzaje AI wykorzystywane w IVF możemy podzielić ze względu na typ analizowanych danych, rodzaju algorytmu oraz zadania wykonywanego w laboratorium.

Danymi wejściowymi mogą być ręcznie zdefiniowane cechy wprowadzane do systemu przez człowieka, gdzie system uczy się reguł rankingu i stosuje ją na podstawie danych tabelarnych. [22] Analiza obrazów statycznych w postaci zdjęcia lub zdjęć najczęściej na etapie blastocysty nie potrzebuje ręcznych opisów cech zarodka, ponieważ sam analizuje je na podstawie wzorców przestrzennych. [23] Połączenie AI z sekwencją obrazów z time-lapse umożliwia badanie dynamiki zmian w czasie na podstawie filmu lub serii klatek. [24] Modele multimodalne natomiast łączą obrazy zarodka z danymi klinicznymi umożliwiając ocenę embrionu w kontekście pacjentki.

Najczęściej wykorzystywanymi algorytmami w analizie obrazów są konwulcyjne sieci neuronowe (CNN), które skanują obrazy i uczą się wzorców, używane są przy analizach opartych na TLT. [25] Modele sekwencyjne RNN/LSTM/GRU specjalizują się w analizie przebiegu zmian danych cech. 3D CNN natomiast uczą się zależności przestrzennych i czasowych nie rozdzielając ich na oddzielne struktury danych. Najnowsze modele opierają się na mechanizmach attention, które skupiają się na analizie, które części obrazów czy danych są ważniejsze, co umożliwia skupienie się na kluczowych cechach i zmianach. [24]

W zależności od zadania sztucznej inteligencji w laboratorium, modele mają różne zadania. Detekcja poszczególnych struktur i segmentacja obrazu służą ułatwieniu lokalizacji obiektu. Klasyfikacja stadium rozwoju i przypisanie go do danego etapu oraz ranking zarodków służy przypisaniu stopnia jakości. Natomiast modele obliczające prawdopodobieństwo powodzenia transferu pomagają w decyzji o kolejności użycia zarodków. [22]

#### 4. Walidacja wyników i jakość dowodów naukowych

Ocenenie skuteczności AI w IVF wymaga analiz kilku etapów dowodów. Niestety w literaturze poziomy te są mieszane, a cele nie są spójne. W obrębie IVF należy ocenić czy model sztucznej inteligencji prawidłowo rozróżnia zarodki na danych testowych, czy posiada zewnętrzną walidację poza zbiorem w danym laboratorium oraz na ile poprawia wyniki pacjentki. Ostatnie kryterium jest o tyle ciężkie do ocenienia, iż część badań za powodzenie uznaje żywe urodzenia, a część jedynie trwanie ciąży. Ocena jest też skomplikowana przez zmienność i indywidualność tych zabiegów. Dlatego w ocenie badań nad AI w embriologii należy wyraźnie rozdzielić dwa typy modeli. Pierwsze to modele rankingowe, które porządkują zarodki w obrębie kohorty jednej pacjentki i odpowiadają na pytanie, który zarodek powinien zostać wybrany jako pierwszy. Drugie to modele predykcyjne, które próbują oszacować bezwzględne prawdopodobieństwo określonego wyniku klinicznego po transferze, np. implantacji, ciąży klinicznej, trwającej ciąży lub żywego urodzenia. Wysoka skuteczność modelu w rankingu zarodków nie musi oznaczać równej dobrej predykcji wyniku transferu, dlatego tych celów nie należy analizować ani raportować łącznie. [26]

TRIPOD-AI to lista kontrolna obejmująca 27 punktów i wytyczne raportowania modeli predykcyjnych w medycynie, które wykorzystują sztuczną inteligencję i uczenie maszynowe. [27] Narzędzie PROBAST+AI jest rozwinięciem PROBAST-2019 i służy do ocen i rozwoju modeli. Najniższy poziom walidacji mają badania retrospektywne z walidacją zewnętrzną, wyższy poziom zajmują badania z walidacją zewnętrzną, sprawdzające, czy model utrzymuje działanie w niezależnym ośrodku. Natomiast badania prospektywne i randomizowane badania kliniczne zapewniają najwyższą wartość badania. [28] Wytyczne te zostały wprowadzone stosunkowo niedawno, więc ilość badań przeprowadzonych według określonych instrukcji jest stosunkowo niewielka.

Pomimo licznych artykułów, ich jakość jest niespójna. Przegląd literatury sprzed maja 2024 roku, obejmujący 77 badań nad DL i TLT, wykazał, że 99% badań było przeprowadzonych na prywatnych danych, a jedynie 24% korzystało

z danych z innych klinik. Dodatkowo 82% badań nie raportowało wieku matki, a 62% używało do walidacji metod hold-out. Przewidywanie implantacji lub ciąży dotyczyło 35% badań, a jedynie 10%, czyli 8 badań przewidywało żywe urodzenie. Dane te pokazują, że duża część piśmiennictwa zajmuje się możliwościami technicznymi modeli, a nie skutecznością kliniczną [24]

Przeglądy systematyczne również nie ukazują jednoznacznych danych. Badanie z 2023 roku wykazało lepsze wyniki osiągane przez AI w porównaniu z pracą embriologów w części analiz morfologicznych i predykcyjnych. Jednocześnie podkreśla potrzebę przesunięcia celu badań na trwające ciążę i żywe urodzenia, nie tylko powodzenia implantacji. [29]

Metaanaliza i przegląd systematyczny z 2025 roku natomiast wykazała łączną swoistość 0,62, czułość 0,69 w przewidywaniu sukcesu implantacji. Pole pod krzywą (AUC) osiągnęło wartość 0,7, co wskazuje na umiarkowaną zdolność dyskryminacyjną, lecz nie dowodzi jednoznacznie o wysokiej dokładności klinicznej. Dodatni iloraz wiarygodności wyniósł 1,84, a ujemny 0,5. Wyniki te sugerują potencjalną użyteczność AI w ocenie zarodków i przewidywaniu wybranych wyników ciąży, ale nie potwierdzają jeszcze poprawy najważniejszych punktów końcowych, takich jak żywe urodzenie. Wartości te nie rozstrzygają również o przewadze AI nad standardową praktyką embriologiczną. [30]

Dodatkowym problemem jest stabilność modeli, w pracy z 2026 roku wykazano niewielką zgodność w rankingu zarodków (współczynnik Kendalla – 0,35) poprzez modele AI oraz wysokie wskaźniki krytycznych błędów sięgające 15%. Często klasyfikując zarodki o wyższym potencjale rozwojowym niżej niż te o słabszej jakości. Zaobserwowano istotną zmienność między modelami, nawet tych o podobnej skuteczności predykcyjnej. Natomiast podczas testów modeli z różnych ośrodków niestabilność wzrastała wykazując wariancję błędu na poziomie 46%. Analizy ujawniły rozbieżne strategie podejmowania decyzji między modelami replikowanymi, mimo identycznej struktury i protokołów treningowych. [31]

Przeprowadzone badanie wykorzystujące różne kliniki z różnych krajów i wykorzystujące oddzielne dane treningowo-walidacyjne i zbiory danych wykazało, że część modeli zachowuje użyteczność poza pierwotnym ośrodkiem. Zewnętrzne walidacje są niezbędne, aby umożliwić generalizację modeli i pomóc w stabilności ich wyników. [32] Na obecnym etapie modele AI należy traktować przede wszystkim jako narzędzia wspomagania decyzji embriologicznej. Dostępne wyniki wskazują na ich potencjał w standaryzacji i przyspieszeniu oceny zarodków, ale nie potwierdzają jednoznacznej przewagi nad standardową oceną embriologiczną ani pewnej

poprawy wyników klinicznych. Konieczne są dalsze badania, szczególnie prospektywne, wieloośrodkowe i raportujące żywe urodzenia jako punkt końcowy. [33]

## 5. Ograniczenia i zagrożenia związane z wykorzystaniem AI

Niepotwierdzona skuteczność nasuwa pytanie czy obniżenie kosztów pracy poprzez podwyższenie wydajności laboratoriów uzasadniają nakłady pieniężne na technologie. Nie wykonuje się badań badających formalną analizę opłacalności (cost-effectiveness) dla metod selekcji zarodków. Ponadto konkurencja między ośrodkami zajmującymi się ART bywa bardzo silna i specjaliści mogą odczuwać presję, aby oferować pacjentom najnowsze innowacje. W konsekwencji ich wdrażanie może zostać spłycone do kwestii marketingu, a nie dowodów naukowych. Laboratoria IVF inwestują w nowe wynalazki i oferują ich wykorzystanie swoim pacjentom, często za dodatkową opłatą, która potencjalnie mogłaby zostać wykorzystana do opłacenia następnego cyklu IVF bądź innej metody leczenia. [34]

Niestety prywatne kliniki leczenia niepłodności często oferują dodatkowe usługi, „nowinki”, które nie mają ugruntowanego potwierdzenia naukowego. Dodatki te znacznie podwyższają cenę, nie gwarantując lepszych rezultatów. Informacje zamieszczone na stronach takich instytucji powinny być rzetelne, zgodne z prawdą i nie powinno się ukrywać możliwych komplikacji czy działań niepożądanych. [6]

Istotnym ograniczeniem technologii obejmujących przechowywanie i dostęp do dużych ilości danych wrażliwych jest ryzyko naruszeń bezpieczeństwa i prywatności. Sztuczna inteligencja jest szczególnie narażona na cyberataki, wycieki danych i „zatrucie danych” [35]

Wprowadzanie i rozwijanie innowacji z obszaru AI prowadzi też do automatyzacji wielu aspektów pracy embriologów. Miejsca pracy mogą zanikać, jednocześnie powstają nowe, dotychczas nieznanne zapotrzebowania. Ponieważ AI jest bardziej wydajna niż człowiek, rola embriologów może zostać zredefiniowana. Z etycznego punktu widzenia pogłębia też nierówności, gdyż nie każdy ma dostęp do narzędzi pozwalających nauczenia się nowych technologii i pozostania konkurencyjnym na rynku pracy. [36]

Obecnie niepokojący jest też wpływ na środowisko. Szacuje się, że do 2028 roku centra danych AI odpowiadać będą 12% zużycia energii elektrycznej w USA. W 2023 roku wynosiło jedynie 4,4%, co wskazuje szybki wzrost śladu węglowego AI. [37] Dodatkowo szacuje się, że do trenowania modeli GPT-3 w centrach danych Microsoft w USA zużyto dotychczas 5,4 mln litrów wody, a ilość ta jedynie będzie wzrastać. [38]

Ważnym aspektem jest też zaufanie i komfort pacjentów. Pacjenci poddawani IVF są mniej ufni opiece opartej na AI i nie są skłonni płacić więcej za leczenie

wspomagane AI. [39]

## 6. Perspektywy rozwoju i możliwości AI

Sztuczna inteligencja w IVF jest opisywana przede wszystkim jako narzędzie do wspomagania decyzji, zmniejszające subiektywność oceny, integrować duże i złożone zbiory danych oraz automatyzować czasochłonne etapy pracy w laboratorium.

Jedną z największych zalet wprowadzenia sztucznej inteligencji jest zwiększenie powtarzalności przy ocenie zarodków. Klasyczna ocena opiera się na manualnej obserwacji wizualnej, która jest subiektywna przez zmienność operatorów i osób przy tym procesie. Modele oparte na obrazach statycznych bądź time-lapse porządkowanie zarodków w kohorcie oraz ich ocena nie podlega różnicom w dokładności i doświadczeniu embriologów. Automatyzacja umożliwia ograniczenie bądź całkowitą eliminację ręcznych ocen. [6] Obrazy typu TLT wraz z połączeniem AI mają duży potencjał, osiągają wysoką dokładność i mogą potencjalnie przewyższać indywidualnych embriologów. [40]

Systemy głębokiego uczenia potrafią wychwytywać wzorce trudne do uchwycenia w standardowej ocenie mikroskopowej, które są trudne do uchwycenia dla ludzkiego oka. [22]

Jedną z obiecujących możliwości AI jest możliwość łączenia obrazu zarodka, danych oraz informacji klinicznych, takich jak wiek, BMI, parametry cyklu rodziców wraz z warunkami hodowli i rodzajem zapłodnienia. Taka personalizacja leczenia do pacjenta ma znaczącą przewagę nad traktowaniem każdego przypadku w ten sam sposób. AI może także poprawiać organizację pracy, usprawniając oceny zarodków i planowanie pracy zespołu. W randomizowanym badaniu z 2024r oku badającym czas oceny zarodka w 5 dniu, standardowa morfologia trwała 208 sekund, natomiast model sztucznej inteligencji dokonał oceny w zaledwie 21 sekund. [29]

Chociaż wdrożenie technologii AI wiąże się z kosztami, długoterminowo mogą przyczynić się do ich redukcji, zwiększając dostępność ART. Jeśli AI zostanie prawidłowo zintegrowana z praktyką kliniczną i rzeczywiście poprawi selekcję zarodków, może teoretycznie zmniejszyć liczbę nieudanych cykli. [41] Wykazano również, że wdrożenie narzędzi prognostycznych opartych na AI zwiększa wykorzystanie procedur IVF wśród nowych pacjentów, co sugeruje, że sztuczna inteligencja może poszerzać dostęp do leczenia i zwiększać świadomość dostępnych terapii. [42]

Ponadto dostosowanie sposobu komunikacji do języka użytkownika, jego poziomu wiedzy zdrowotnej, a nawet osobowości jest potężnym narzędziem wspierającym dostęp do opieki zdrowotnej oraz komunikację z pacjentami z różnych środowisk. [43]

## 6. Podsumowanie

Integracja sztucznej inteligencji z metodami wspomaganego rozrodu stanowi obiecujący kierunek w rozwoju embriologii klinicznej i medycyny rozrodu, poprawiając potencjalnie efektywność leczenia niepłodności. Ciągły rozwój metod AI najprawdopodobniej jeszcze bardziej zrewolucjonizuje tę dziedzinę personalizując podejście terapeutyczne. [44]

Warunkiem odpowiedzialnego wdrożenia AI jest współpraca między ośrodkami klinicznymi oraz embriologami, specjalistami medycyny rozrodu czy innymi specjalistami w tym obszarze. Szczególne znaczenie mają wieloośrodkowe zbiory danych obejmujące zróżnicowane populacje pacjentów, różne protokoły laboratoryjne oraz odmienne praktyki kliniczne. [45] Walidacja z wykorzystaniem odpowiednich wskaźników stanowi kluczowy etap skuteczności i efektywności modeli w środowisku klinicznym i pozytywnym wpływie na wyniki leczenia pacjentów. [6]

Sztuczna inteligencja w medycynie jest i powinna pozostać narzędziami wykorzystywanymi jako narzędzie wspomagającym decyzje kliniczne aniżeli autonomicznym zastępstwem specjalistów w tej dziedzinie. Ostateczna decyzja wymaga nadzoru człowieka, znającego kontekst kliniczny oraz uwzględniającego specyficzne potrzeby pacjenta. [46]

## Referencje

- [1] World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2018.
- [2] World Health Organization. Infertility prevalence estimates: 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [3] Bart Fauser B. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. Reprod Biomed Online. 2018.
- [4] Alice Domar A, Gordon K, Garcia-Velasco J, La Marca A, Barriere P, Beligotti F. Understanding the perceptions of and emotional barriers to infertility treatment: a survey in four European countries. Hum Reprod. 2012.
- [5] Mette Marie Reigstad MM, Randi Storeng R. Development of in vitro fertilization, a very important part of human reproductive medicine, in the last 40 years. Int J Womens Health Wellness. 2019;5:89.
- [6] Hanassab S, Abbara A, Yeung AC, et al. The prospect of artificial intelligence to personalize assisted reproductive technology. npj Digit Med. 2024;7(1):55. doi:10.1038/s41746-024-01006-x

- [7] Cohen J, Silvestri G, Paredes O, et al. Artificial intelligence in assisted reproductive technology: separating the dream from reality. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(4). doi:10.1016/j.rbmo.2025.104855
- [8] Alpha Scientists in Reproductive Medicine; European Society of Human Reproduction and Embryology Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1270–1283. doi:10.1093/humrep/der037
- [9] Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, et al; Time-Lapse User Group. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2650–2660. doi:10.1093/humrep/deu278
- [10] ESHRE Working Group on Time-Lapse Technology, Apter S, Ebner T, Freour T, et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Hum Reprod Open*. 2020;2020:hoaa008.
- [11] Coticchio G, Sciorio R, Fishel S, et al. Supplementary data SII for: The Istanbul Consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo morphological assessment. *Hum*
- [12] *Reprod*. 2025;40(6). doi:10.1093/humrep/deaf021
- [13] Montag M, Toth B, Strowitzki T. Time-lapse imaging in embryo development: usefulness and limitations. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(2):255–263. doi:10.1016/j.rbmo.2011.04.012
- [14] Salumets P, Hydén-Granskog C, Mäkinen S, et al. Early cleavage predicts the viability of human embryos in elective single embryo transfer procedures. *Hum Reprod*. 2003;18(4):821–825. doi:10.1093/humrep/deg155
- [15] Herrero J, Meseguer M. Selection of high potential embryos using time-lapse imaging: the era of morphokinetics. *Fertil Steril*. 2013;99(4):1030–1034. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.089
- [16] Racowsky C, Vernon M, Mayer J, et al. Standardization of grading embryo morphology. *Fertil Steril*. 2011;96(2):S27–S30. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.104
- [17] Shebl O, Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Tews G. Time-lapse analysis of embryo development: variability in cleavage timing and its impact on IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(2):321–
- [18] 329. doi:10.1016/j.rbmo.2020.10.019
- [19] Barrie A, Smith R, Campbell A, Fishel S. Optimisation of the timing of fertilisation assessment for oocytes cultured in standard incubation: lessons learnt from time-lapse imaging of 78,348 embryos. *Hum Reprod*. 2021;36:2840–2847.
- [20] Wale PL, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum Reprod Update*. 2016;22:2–22.

- [21] Bhaskar D, Chang TA, Wang S. Current trends in artificial intelligence in reproductive endocrinology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(4):159–63.
- [22] Rosenwaks Z. Artificial intelligence in reproductive medicine: a fleeting concept or the wave of the future? *Fertil Steril.* 2020;114(5):905–7
- [23] Basile N, Elkhatib I, Meseguer M. A strength, weaknesses, opportunities and threats analysis on time lapse. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(3):148–55.
- [24] Lee T, Natalwala J, Chapple V, Liu Y. A brief history of artificial intelligence embryo selection: from black-box to glass-box. *Hum Reprod.* 2024;39(2):285–292. doi:10.1093/humrep/dead254
- [25] Bormann CL, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, et al. Performance of a deep learning based neural network in the selection of human blastocysts for implantation. *Elife.* 2020;9:e55301. doi:10.7554/eLife.55301
- [26] AlSaad R, Abusarhan L, Odeh N, et al. Deep learning applications for human embryo assessment using time-lapse imaging: scoping review. *Front Reprod Health.* 2025;7. doi:10.3389/frph.2025.1549642
- [27] Liu H, Zhang Z, Gu Y, et al. Development and evaluation of a live birth prediction model for evaluating human blastocysts from a retrospective study. *Suturina LV, Azziz R, eds. eLife.* 2023;12:e83662. doi:10.7554/eLife.83662
- [28] Kragh MF, Karstoft H. Embryo selection with artificial intelligence: how to evaluate and compare methods? *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(7):1675–1689. doi:10.1007/s10815-021-02254-6
- [29] TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 2024;385:q902. doi:10.1136/bmj.q902
- [30] Moons KGM, Damen JAA, Kaul T, et al. PROBAST+AI: an updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. *BMJ.* 2025;388:e082505. doi:10.1136/bmj-2024-082505
- [31] Salih M, Austin C, Warty RR, et al. Embryo selection through artificial intelligence versus embryologists: a systematic review. *Hum Reprod Open.* 2023;2023(3):hoad031. doi:10.1093/hropen/hoad031
- [32] Mina A, Younesi M, Doohandeh T, et al. Predicting pregnancy outcomes in IVF cycles: a systematic review and diagnostic meta- analysis of artificial intelligence in embryo assessment. *Contracept Reprod Med.* 2025;10(1):59. doi:10.1186/s40834-025-00400-4
- [33] Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Kandula H, et al. Stability and reliability of artificial intelligence models in embryo selection for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2026;125(2):277–286. doi:10.1016/j.fertnstert.2025.08.021
- [34] Gilboa D, Garg A, Shapiro M, et al. Application of a methodological framework for the development and multicenter validation of reliable artificial intelligence

- p>in embryo evaluation.
- Reprod Biol Endocrinol.*
- 2025;23(1):16. doi:10.1186/s12958-025-01351-w
- [35] Illingworth PJ, Venetis C, Gardner DK, et al. Deep learning versus manual morphology-based embryo selection in IVF: a randomized, double-blind noninferiority trial. *Nat Med.* 2024;30(11):3114–3120. doi:10.1038/s41591-024-03166-5
  - [36] Kieslinger DC, Lambalk CB, Vergouw CG. The inconvenient reality of AI-assisted embryo selection in IVF. *Nat Med.* 2024. doi:10.1038/s41591-024-03289-9
  - [37] Alhammad N, Alajlani M, Abd-Alrazaq A, Epiphaniou G, Arvanitis T. Patients' perspectives on the data confidentiality, privacy, and security of mHealth apps: systematic review. *J Med Internet Res.* 2024;26:e50715.
  - [38] Coticchio G, Cimadomo D, Rienzi L. Do we still need embryologists? *Reprod Biomed Online.* 2025;50(4):104790.
  - [39] Ren S, Wierman A. Mitigating the public health impacts of AI data centers. *Harvard Business Review.* Published November 5, 2025. Accessed April 9, 2026.
  - [40] Li P, Yang J, Islam MA, Ren S. Making ai less' thirsty'. *Commun ACM.* 2025;68(7):54–61.
  - [41] Cromack SC, Lew AM, Bazzetta SE, Xu S, Walter JR. The perception of artificial intelligence and infertility care among patients undergoing fertility treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2025;42(3):855–63.
  - [42] Khosravi, P. et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digi. Med.* 2, 1–9 (2019).
  - [43] Leung F, Lau YC, Law M, Djeng SK. Artificial intelligence and end user tools to develop a nurse duty roster scheduling system. *Int J Nurs Sci.* 2022;9(3):373–7.
  - [44] Yao MWM, Nguyen ET, Retzlöff MG, Gago LA, Copland S, Nichols JE, et al. Improving IVF utilization with patient-centric artificial intelligence-machine learning (AI/ML): a retrospective multicenter experience. *J Clin Med.* 2024.
  - [45] Blease CR, Locher C, Gaab J, Hagglund M, Mandl KD. Generative artificial intelligence in primary care: an online survey of UK general practitioners. *BMJ Health Care Inform.* 2024.
  - [46] .Wu YC, Chia-Yu Su E, Hou JH, Lin CJ, Lin KB, Chen CH. Artificial intelligence and assisted reproductive technology: A comprehensive systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2025;64(1):11–26. doi:10.1016/j.tjog.2024.10.001
  - [47] Wiens, J. et al. Do no harm: a roadmap for responsible machine learning for health care. *Nat. Med.* 25, 1337–1340 (2019).
  - [48] Garg A, Seifer DB. The potential, perils and pitfalls of Artificial intelligence (AI) in Assisted Reproductive Technologies (ART). *Reprod Biol Endocrinol.* 2026;24(1):36. doi:10.1186/s12958-026-01542-z

# INHIBITORY KINAZ JANUSOWYCH (JAK) JAKO NOWA ERA W LECZENIU CHORÓB IMMUNOZALEŻNYCH SKÓRY: OD MECHANIZMU MOLEKULARNEGO DO SUKCESU KLINICZNEGO

Maja Pluta<sup>1</sup>, Wiktoria Skwierczyńska<sup>1</sup>, Kacper Artykiewicz<sup>1,2</sup>, Alicja Pluta<sup>1,2</sup>, Aleksandra Skóra<sup>1,2</sup>, Nikola Szyller<sup>1</sup>

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

3. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie

**Abstrakt:** Wprowadzenie inhibitorów kinaz Janusowych (JAK) stanowi jeden z najważniejszych punktów zwrotnych w nowoczesnej dermatologii, inicjując przejście od nieswoistej immunosupresji do precyzyjnej medycyny molekularnej. Zrozumienie roli szlaku JAK-STAT w patogenezie przewlekłych dermatoz pozwala na pełne wykorzystanie potencjału „małych cząsteczek”, które w przeciwieństwie do leków biologicznych modulują sygnały bezpośrednio wewnątrz cytoplazmy komórek docelowych. Fundamentem tej strategii jest selektywna blokada czterech izoform kinaz (JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2), które pośredniczą w transmisji sygnałów dla kluczowych cytokin prozapalnych i pruritogennych, przy jednoczesnym uwzględnieniu naturalnych mechanizmów regulacyjnych, takich jak białka SOCS. Ewolucja farmakologiczna od nieselektywnych inhibitorów pierwszej generacji do precyzyjnych cząsteczek drugiej generacji, takich jak upadacytynib czy abrocycynib, ukazuje bezpośrednią zależność między selektywnością molekularną a poprawą profilu bezpieczeństwa i ograniczeniem działań niepożądanych. Sukces kliniczny tej klasy leków jest obecnie najlepiej udokumentowany w leczeniu atopowego zapalenia skóry, łysienia plackowatego oraz bielactwa nabytego. Zastosowanie inhibitorów JAK pozwala na przerwanie samonapędzających się pętli zapalnych, co skutkuje nieosiągalną dotąd szybkością redukcji świądu, przywróceniem

uprzywilejowania immunologicznego mieszków włosowych oraz skuteczną repigmentację naskórka, nawet u pacjentów opornych na klasyczne leczenie systemowe. Ważnym elementem współczesnej immunodermatologii pozostaje obiektywna ocena profilu bezpieczeństwa, obejmująca analizę ryzyka reaktywacji zakażeń wirusowych, w tym wirusa półpaśca oraz monitorowanie rzadkich incydentów sercowo-naczyniowych zgodnie z wytycznymi agencji regulacyjnych. Dynamiczny rozwój postaci doustnych oraz preparatów miejscowych, takich jak krem z ruksolitynibem, wyznacza nowy standard w medycynie personalizowanej. Terapia ta oferuje unikalne narzędzia do precyzyjnego zarządzania przewlekłym procesem zapalnym, stanowiąc bazę do rozszerzania wskazań na rzadsze jednostki chorobowe o sygnaturze interferonowej, takie jak liszaj płaski czy toczень skóry, co trwale zmienia perspektywy terapeutyczne w chorobach immunozależnych skóry.

**Słowa kluczowe:** Atopowe zapalenie skóry, immunodermatologia, inhibitory JAK, łysienie plackowate, szlak JAK-STAT

**Abstract:** The introduction of Janus kinase (JAK) inhibitors represents one of the most significant turning points in modern dermatology, marking a shift from nonspecific immunosuppression to precise molecular medicine. Understanding the role of the JAK-STAT pathway in the pathogenesis of chronic dermatoses enables the full therapeutic potential of “small molecules” to be realized, which—unlike biologic agents—modulate signaling directly within the cytoplasm of target cells. The foundation of this strategy lies in the selective inhibition of four kinase isoforms (JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2), which mediate the transmission of signals for key proinflammatory and pruritogenic cytokines, while also accounting for natural regulatory mechanisms such as SOCS proteins. The pharmacological evolution from non-selective first-generation inhibitors to highly selective second-generation molecules, such as upadacitinib and abrocitinib, demonstrates a direct relationship between molecular selectivity and improved safety profiles with reduced adverse effects. The clinical success of this class of drugs is currently best documented in the treatment of atopic dermatitis, alopecia areata, and vitiligo. The use of JAK inhibitors enables the interruption of self-perpetuating inflammatory loops, resulting in an unprecedented speed of itch reduction, restoration of the immune privilege of hair follicles, and effective epidermal repigmentation—even in patients resistant to conventional systemic therapies. An essential aspect of contemporary immunodermatology remains the objective evaluation of safety profiles, including the assessment of the risk of viral reactivation, particularly herpes zoster, as well as monitoring for rare cardiovascular events in accordance with regulatory guidelines. The dynamic development of both oral formulations and topical agents, such as ruxolitinib cream, is establishing a new standard in personalized medicine. This therapeutic approach provides unique tools for the precise management of chronic inflammatory processes and forms the basis for expanding indications to rarer interferon-driven diseases, such as lichen planus and cutaneous lupus erythematosus, thereby fundamentally transforming therapeutic perspectives in immune-mediated skin disorders.

**Key words:** Alopecia areata, atopic dermatitis, immunodermatology, inhibitors, JAK-STAT pathway

## 1. Wstęp – znaczenie inhibitorów JAK w dermatologii XXI wieku

Współczesna dermatologia terapeutyczna znajduje się obecnie w kluczowym punkcie zwrotnym, czego wyrazem jest zatwierdzenie inhibitorów kinaz Janusowych (JAK) w leczeniu wielu chorób, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry (AZS), łysienie plackowate (AA) oraz bielactwo [1]. Ta przełomowa strategia terapeutyczna opiera się na fundamentach biologii komórki, których podstawy zostały sformułowane już w 1966 roku w pionierskich badaniach Krebsa i Fischera. Wykazali oni, że proces fosforylacji białek stanowi podstawowy mechanizm regulujący niemal wszystkie aspekty fizjologii komórkowej. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają kinazy białkowe - enzymy odpowiedzialne za przenoszenie grup fosforanowych z wysokoenergetycznych cząsteczek, takich jak adenozynotrójfosforan (ATP) czy guanozynotrójfosforan (GTP), na grupy hydroksylowe aminokwasów w białkach docelowych. Mechanizm ten jest niezbędny dla funkcjonowania receptorów cytokin typu I i II, które nie posiadając własnej aktywności enzymatycznej, całkowicie zależą od rekrutacji i aktywacji kinaz JAK w celu zapoczątkowania jakiegokolwiek przekazywania sygnału [2].

### 1.1. Historia i tło rozwojowe: od biologii komórki do celowanej inhibicji

Nazwa rodziny kinaz Janusowych wywodzi się od Janusa - rzymskiego boga o dwóch twarzach, co odzwierciedla ich unikalną budowę obejmującą zarówno domenę kinazową, jak i pseudokinazową, a także ich kluczową rolę jako wewnątrzkomórkowych łączników między receptorami błonowymi a aparatem sygnałowym komórki [3]. Szlak sygnałowy JAK-STAT stanowi główny węzeł integrujący sygnały immunologiczne, umożliwiając szybkie przekazywanie informacji z błony komórkowej bezpośrednio do aparatu genetycznego w jądrze. System ten charakteryzuje się znaczną redundancją i wszechstronnością - zaledwie cztery białka rodziny JAK (JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2) kontrolują sygnalizację ponad pięćdziesięciu różnych cytokin, w tym kluczowych interleukin prozapalnych (IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, IL-22, IL-23) oraz interferonów (np. IFN- $\gamma$ ) [4].

Aktywacja tego szlaku rozpoczyna się w momencie związania cytokiny z odpowiednim receptorem, co prowadzi do jego oligomeryzacji. Zbliżenie związanych z receptorem kinaz JAK umożliwia autofosforylację reszt tyrozynowych oraz utworzenie miejsc wiązania dla wewnątrzkomórkowych przekaźników sygnału - białek STAT (*ang. signal transducers and activators of transcription*). Po aktywacji białka STAT dimeryzują i przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie pełnią funkcję kluczowych

regulatorów ekspresji genów, wpływając zarówno na aktywację odpowiedzi zapalnej, jak i na procesy związane z nowotworzeniem [5]. Z uwagi na złożoność i wzajemne powiązania w obrębie tego systemu, selektywne ukierunkowanie terapii na pojedynczą kinazę JAK stanowi wyzwanie technologiczne, co w niektórych sytuacjach klinicznych przemawia za stosowaniem inhibitorów o szerokim spektrum działania (pan-JAKi), zdolnych do jednoczesnego hamowania wielu szlaków sygnałowych [6].

## **1.2. Aktualna pozycja JAKi – wyzwania systemowe i rewolucja miejscowa**

Choć inhibitory JAK wykazały wysoką skuteczność kliniczną w istotnym łagodzeniu objawów chorób zapalnych, ich ogólnoustrojowe stosowanie wiąże się z istotnymi wyzwaniami w zakresie bezpieczeństwa. Silne, szerokie zahamowanie aktywności kinaz Janusowych może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, takich jak incydenty sercowo-naczyniowe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ciężkie infekcje ogólnoustrojowe czy zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów [7]. Obawa przed toksycznością systemową skłoniła badaczy do poszukiwania alternatywnych metod podania, które umożliwiłyby skuteczne, miejscowe wygaszanie stanu zapalnego przy jednoczesnym ograniczeniu narażenia całego organizmu. W tym kontekście miejscowe inhibitory JAK stanowią przełomową kategorię leków, oferującą znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz mniejsze ryzyko interakcji lekowych. Zastosowanie preparatów miejscowych pozwala na bezpośrednie dostarczenie substancji czynnej do zmienionej chorobowo tkanki, umożliwiając precyzyjną modulację ekspresji tysięcy genów w zajętych obszarach skóry, jak ma to miejsce w aktywnym bielactwie czy atopowym zapaleniu skóry [8]. Takie podejście znacząco ogranicza wchłanianie ogólnoustrojowe, czyniąc miejscowe inhibitory JAK jednym z głównych obszarów zainteresowania współczesnej dermatologii. Terapie te są badane zarówno jako leczenie monoterapeutyczne, jak i element terapii skojarzonych, wyznaczając nowy standard spersonalizowanej opieki nad przewlekłymi chorobami skóry, w której nadrzędnym celem jest osiągnięcie maksymalnej skuteczności przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka ogólnoustrojowego [9].

## **2. Mechanizmy działania inhibitorów JAK**

### **2.1. Architektura i funkcjonalność komponentów szlaku JAK-STAT**

Szlak sygnałowy JAK-STAT stanowi kluczowy mechanizm przekazywania sygnałów zewnętrznych bezpośrednio do jądra komórkowego, umożliwiając

precyzyjną regulację transkrypcji DNA w odpowiedzi na szerokie spektrum cytokin i czynników wzrostu. Główne elementy tego szlaku obejmują cztery cytoplazmatyczne, niereceptorowe kinazy tyrozynowe z rodziny JAK (JAK1, JAK2, JAK3 oraz kinazę tyrozynową 2 [TYK2]) oraz siedem białek należących do rodziny STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B i STAT6). Enzymy te wykazują odmienną swoistość tkankową; podczas gdy JAK1, JAK2 i TYK2 są szeroko ekspresjonowane i odgrywają istotną rolę w ogólnej regulacji odpowiedzi immunologicznej, ekspresja JAK3 jest w dużej mierze ograniczona do komórek linii hematopoetycznej, co czyni tę kinazę wyspecjalizowanym regulatorem hematopoezy oraz funkcji komórek układu odpornościowego.

**Tabela 1.** Główne cytokiny i czynniki wzrostu zależne od sygnalizacji różnych podtypów JAK u ludzi [10]

| JAK  | Cytokiny i czynniki wzrostu                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JAK1 | IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-15, IL-19, IL-21, IL-22, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35, Rzęskowe czynnik neurotroficzny (CNTF), Onkostatyna-M (OSM), Kardiotrofina (CT-1)                                                                    |
| JAK2 | IFN $\gamma$ , IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-35, czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), erytropoetyna (EPO), peroksydaza tarczycowa (TPO), leptyna, wirusowy onkogen białaczki mieloproliferacyjnej (MPL), prolaktyna, hormon wzrostu (GH) |
| JAK3 | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| TYK2 | IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IL-10, IL-11, IL-12, IL-19, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29                                                                                                                                                                                                                         |

Pod względem strukturalnym kinazy Janusa charakteryzują się konserwatywną budową obejmującą siedem domen homologii JAK (JH1–JH7). Funkcjonalny rdzeń enzymu stanowi tandemowa domena kinazowa zlokalizowana na końcu C, obejmująca domenę kinazy tyrozynowej (JH1) oraz domenę pseudokinazową (JH2). Domena JH1 działa jako fosfotransferaza, odpowiadając za katalityczną fosforylację substratów, i tym samym stanowi główny cel współczesnych terapii inhibitorami JAK. Z kolei domena pseudokinazowa, mimo braku aktywności enzymatycznej, pełni istotną funkcję regulacyjną - uczestniczy w dimeryzacji i aktywacji kompleksu receptorowego oraz jednocześnie hamuje aktywność JH1 poprzez bezpośrednią interakcję. Oddziaływania z wewnątrzkomórkowymi motywami peptydowymi receptorów cytokinowych, określanymi jako „Box1” i „Box2”, są stabilizowane przez domeny N-końcowe, obejmujące domenę FERM oraz domenę homologii Src 2 (SH2) [11]. Inicjacja sygnalizacji następuje, gdy cytokiny wiążą się z zewnątrzkomórkowymi regionami receptorów typu I lub typu II, co wywołuje zmiany strukturalne oraz agregację (klasteryzację) podjednostek receptorowych. Proces ten zbliża do siebie konstytutywnie związane cząsteczki JAK, umożliwiając ich autofosforylację

oraz transfosforylację. Po aktywacji kinazy fosforylują cytoplazmatyczne ogony receptorów, tworząc swoiste miejsca dokowania dla białek STAT. Białka te są rekrutowane za pośrednictwem swoich domen SH2 i ulegają fosforylacji na resztach tyrozynowych, co inicjuje ich dimeryzację - prowadzącą do powstawania homo- lub heterodimerów, a sporadycznie także tetramerów [12]. Co istotne, białka STAT wykazują również funkcje nietypowe: mogą być aktywowane przez kinazy inne niż JAK, mogą ulegać fosforylacji serynowej w celu zwiększenia aktywności transkrypcyjnej, a nawet przemieszczać się do jądra komórkowego bez uprzedniej fosforylacji. Charakterystyczną cechą szlaku JAK-STAT, w porównaniu z tradycyjnymi lekami immunosupresyjnymi, jest jego zdolność do selektywnego hamowania określonych grup cytokin. Na przykład sygnalizacja IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21 zależy od współdziałania JAK1 i JAK3, natomiast szlak sygnalizacyjny IL-12/IL-23 opiera się na współpracy JAK2 i TYK2. Należy podkreślić, że ze względu na specyficzną budowę receptorów szlak ten nie pośredniczy bezpośrednio w przekazywaniu sygnału dla mediatorów takich jak TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 ani chemokin, takich jak IL-8, co wyznacza określone ograniczenia terapeutyczne inhibitorów JAK [13].

Końcowy etap kaskady sygnałowej obejmuje translokację zdimerowanych białek STAT do jądra komórkowego, gdzie poprzez wiązanie się z sekwencjami regulatorowymi DNA oraz modyfikację architektury chromatyny regulują one ekspresję szerokiego spektrum genów kontrolujących proliferację komórek, apoptozę, migrację oraz różnicowanie komórek skóry i komórek układu odpornościowego. Biorąc pod uwagę znaczną redundancję w obrębie tego układu, ponad 60 cytokin oddziałuje jedynie z czterema kinazami - zahamowanie pojedynczego podtypu JAK wywołuje zróżnicowane efekty immunomodulacyjne, co pozostaje przedmiotem intensywnych badań w biologii komórki [14].

## 2.2. Selektywność molekularna: I vs II generacja

Zasada selektywności molekularnej stanowi podstawę rozwoju inhibitorów kinaz Janusa (JAKi) i jest kluczową cechą odróżniającą dwie generacje tych leków. Inhibitory JAK pierwszej generacji, do których należą ruksolitynib, tofacytynib i barycytynib, charakteryzują się szerokim spektrum hamowania, obejmującym wiele przedstawicieli rodziny kinaz Janusa. Działanie to, polegające na jednoczesnym blokowaniu różnych szlaków sygnałowych, okazuje się szczególnie skuteczne w leczeniu łysienia plackowatego (AA), w którym nakładające się i redundantne sygnały cytokinowe wymagają wielokierunkowego podejścia immunologicznego [15, 16]. Tofacytynib jako prekursor tej grupy, jest zazwyczaj klasyfikowany jako inhibitor pan-JAK,

wykazujący preferencyjne działanie wobec kombinacji JAK1/JAK3. Jego zdolność do hamowania sygnalizacji cytokin z rodziny  $\gamma$ c oraz interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) pozwala mu oddziaływać jednocześnie na komórki układu odpornościowego i mieszkci włosowe. Dane kliniczne wskazują, że tak szeroka blokada prowadzi do istotnego zmniejszenia ekspresji genów IFN oraz redukcji liczby cytotoksycznych limfocytów T, co ostatecznie skutkuje odrostem włosów nawet w cięższych postaciach choroby (AT/AU) [17]. Z kolei barycycynib wykazuje selektywność wobec JAK1 i JAK2. Badania wskazują, że poprzez hamowanie tej konkretnej pary enzymów lek zapobiega utracie tzw. uprzywilejowania immunologicznego mieszków włosowych, co zostało potwierdzone w kluczowych badaniach III fazy (BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2), zakończonych pierwszą aprobatą FDA dla systemowej terapii AA [18]. Inhibitory JAK drugiej generacji stanowią etap ewolucji w kierunku większej precyzji molekularnej. Leki te zostały zaprojektowane tak, aby selektywnie hamować pojedynczą izoformę z rodziny JAK, co umożliwiłaby bardziej ukierunkowaną interwencję dostosowaną do konkretnego profilu cytokinowego danej choroby. Głównym celem opracowania tej klasy było ograniczenie zakresu działania hamującego, a tym samym zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych typowo związanych z inhibicją pan-JAK [19]. Wśród leków drugiej generacji szczególne znaczenie w dermatologii mają abrocycynib i upadacycynib - wysoce selektywne inhibitory JAK1. Ich wybiórczość sprawia, że są one szczególnie skuteczne u pacjentów z „podwójnym rozpoznaniem”, na przykład współistniejącym atopowym zapaleniem skóry (AZS) oraz łysieniem plackowatym. Poprzez selektywne oddziaływanie na szlak JAK1 skutecznie redukują stan zapalny skóry i sprzyjają odrostowi włosów, przy jednoczesnym korzystniejszym profilu bezpieczeństwa hematologicznego; unikanie hamowania JAK2 zmniejsza ryzyko zaburzeń erytropoezy [20]. Choć badania nad zastosowaniem inhibitorów drugiej generacji w izolowanym AA są stosunkowo nowe, wstępne opisy przypadków sugerują, że selektywność wobec jednej izoformy może być wystarczająca do uzyskania pełnej remisji klinicznej, wyznaczając tym samym nowy standard w zapobieganiu długoterminowym powikłaniom [21].

### **2.3. Mechanizmy negatywnej regulacji: Rola białek SOCS w modulacji szlaku JAK-STAT**

Utrzymanie równowagi immunologicznej oraz zapobieganie nadmiernie nasilonym reakcjom zapalnym opiera się na kluczowej pętli samoregulującej, w której centralną rolę odgrywa grupa białek SOCS (*ang. Suppressors of Cytokine Signaling*). Rodzina ta, odkryta pod koniec lat 90., obejmuje osiem odrębnych białek

(SOCS1-7 oraz CIS), które pełnią funkcję klasycznych negatywnych regulatorów szlaku sygnałowego JAK-STAT. Ich ekspresja gwałtownie wzrasta w odpowiedzi na aktywację przez cytokiny, takie jak IL-2, IL-4, IL-6 czy interferony, co umożliwia komórce skuteczne wyciszenie sygnału po osiągnięciu pożądanego efektu biologicznego. Strukturalnie białka te charakteryzują się obecnością centralnej domeny SH2 oraz konserwatywnego regionu C-końcowego określanego jako „SOCS box”, który umożliwia im działanie jako silne wewnątrzkomórkowe inhibitory [22]. Mechanizm działania białek SOCS jest złożony i obejmuje kilka etapów hamowania sygnalizacji. Po pierwsze, białka takie jak CIS bezpośrednio konkurują z białkami STAT o miejsca wiązania na receptorach cytokinowych, blokując fizycznie przyłączenie i aktywację przekazników sygnału. Następnie SOCS1 i SOCS3 działają jako swoiste „fałszywe substraty” - SOCS1 wiąże się z kinazami JAK, natomiast SOCS3 łączy się z receptorami sygnałowymi (np. gp130), fizycznie blokując miejsce wiązania substratu w obrębie domeny kinazowej JAK, co skutecznie hamuje jej aktywność enzymatyczną. W końcowym etapie domena SOCS box wiąże się z kompleksem białkowym (elongina B i C, kulina 5, RBX2), tworząc ligazę ubiquitynową E3. Kompleks ten znakuje kinazy JAK lub receptory do trwałej degradacji w proteasomach [23]. Znaczenie białek SOCS szczególnie wyraźnie uwidacznia się w patogenezie atopowego zapalenia skóry oraz innych chorób autoimmunologicznych. Poprzez modulowanie równowagi między limfocytami Th1 i Th2 białka te mogą istotnie ograniczać stan zapalny wywołany nadmierną aktywnością odpowiedzi Th2. Przykładowo, SOCS1 uczestniczy w regulacji dojrzewania komórek i odpowiedzi immunologicznej w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE) oraz stwardnieniu rozsianym, natomiast SOCS3 odgrywa rolę w ograniczaniu reakcji zapalnych w łuszczycy i nieswoistych chorobach zapalnych jelit (IBD). Ponadto funkcje niektórych członków rodziny, takich jak SOCS4-7, wykraczają poza klasyczną regulację sygnalizacji cytokinowej i obejmują kontrolę receptorów czynników wzrostu (EGF) oraz hormonów, takich jak insulina. Zdolność SOCS1 do wiązania się z podjednostką p65 w jądrze komórkowym przyczynia się dodatkowo do regulacji utrzymującej się aktywacji szlaku NF- $\kappa$ B, czyniąc te białka istotnym mechanizmem ochronnym przed niekontrolowaną ekspresją genów prozapalnych [24]. Lepsze poznanie tych endogennych mechanizmów wygaszania sygnału nie tylko pogłębia zrozumienie patogenyzy chorób skóry, lecz także wskazuje nowe możliwości terapeutyczne - modulowanie poziomu białek SOCS może w przyszłości zwiększać skuteczność syntetycznych inhibitorów JAK [25].

### **3. Skuteczność kliniczna – przełom w dermatozach**

#### **3.1. Atopowe zapalenie skóry (AZS) – od patogenезy do przełomu terapeutycznego**

##### **3.1.1. Epidemiologia i obciążenie kliniczne**

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest powszechną, przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną skóry, która dotyka nawet 20–25% dzieci i około 10% dorosłych, częściej występując w krajach wysoko rozwiniętych. Chociaż u ponad połowy pacjentów objawy ustępują przed 6. rokiem życia, u znacznej części chorych choroba utrzymuje się lub rozpoczyna w późniejszym wieku. Klinicznie AZS objawia się suchością skóry, zmianami rumieniowo-zapalnymi oraz uporczywym świądem, który stanowi największe obciążenie psychiczne. Przewlekły świąd prowadzi do zaburzeń snu, obniżonej samooceny oraz znacząco zwiększa ryzyko depresji, zaburzeń lękowych, myśli samobójczych, a także zaburzeń neurorozwojowych, takich jak ADHD czy spektrum autyzmu. AZS rzadko występuje jako choroba izolowana - często współistnieje z astmą, alergicznym nieżytem nosa, alergiami pokarmowymi oraz innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak bielactwo czy łysienie plackowate [26].

##### **3.1.2. Rola szlaku JAK-STAT w immunopatogenezie AZS**

Rozwój AZS opiera się na złożonej interakcji czynników genetycznych, środowiskowych oraz zaburzeń odpowiedzi immunologicznej, w której kluczową rolę odgrywa szlak JAK-STAT. Centralnym elementem jest nadmierna aktywacja limfocytów Th2, produkujących cytokiny takie jak IL-4, IL-13 oraz IL-31. Ich działanie biologiczne jest ściśle zależne od sygnalizacji z udziałem JAK1 [27]. Uszkodzenie bariery naskórkowej, wynikające z defektów genetycznych (np. mutacji filagryny) lub działania cytokin Th2, umożliwia stałą penetrację alergenów. Wykazano, że IL-4 i IL-13, działając poprzez STAT3, hamują syntezę białek strukturalnych - filagryny, lorykryny i inwolukryny - prowadząc do osłabienia połączeń międzykomórkowych oraz zwiększenia przeznaskórkowej utraty wody (TEWL). Dodatkowo podwyższony poziom IL-22 (zależny od JAK1/TYK2) sprzyja pogrubieniu naskórka i dalszemu uszkodzeniu bariery. Świąd wywołany jest głównie przez IL-31 oraz tymiczną limfopoetynę zrębową (TSLP), które aktywują zakończenia nerwowe poprzez kinazy JAK1 i JAK2 [28].

### 3.1.3. Skuteczność kliniczna inhibitorów JAK

Wprowadzenie inhibitorów JAK (JAKi) zapoczątkowało nową erę w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego AZS, oferując wysoką skuteczność u pacjentów niewystarczająco reagujących na standardowe terapie. Baricytynib (JAK1/2): jako pierwszy inhibitor JAK dopuszczony w Europie do leczenia AZS wykazał istotną poprawę w zakresie wskaźników EASI-75 oraz IGA 0/1 w badaniach z programu BREEZE-AD. Jedną z kluczowych zalet baricytynibu jest szybka redukcja świądu, obserwowana już w pierwszym tygodniu terapii przy dawce 4 mg. Abrocycytynib (selektywny JAK1): w badaniach III fazy JADE wykazał wysoką skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z leczeniem miejscowym. W badaniu bezpośrednio porównującym z dupilumabem dawka 200 mg abrocycytynibu okazała się skuteczniejsza w szybkim zmniejszaniu świądu w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Upadacytynib (selektywny JAK1): należy do najbardziej skutecznych doustnych inhibitorów JAK. W badaniach Measure Up dawka 30 mg pozwoliła osiągnąć 90% poprawę w skali EASI u blisko 50% pacjentów w 16. tygodniu terapii. Upadacytynib wykazuje także przewagę nad dupilumabem pod względem częstości uzyskania EASI-75 oraz szybkości ustępowania świądu [29, 30] .

### 3.1.4. Bezpieczeństwo i alternatywy miejscowe

Pomimo wysokiej skuteczności, doustne inhibitory JAK wymagają monitorowania ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nudności, zmiany trądzikopodobne (szczególnie w przypadku upadacytynibu), infekcje wirusowe (półpasiec, opryszczka) oraz przejściowy wzrost poziomu kinazy kreatynowej (CPK) [31]. U pacjentów z łagodniejszą postacią choroby alternatywę stanowią miejscowe inhibitory JAK, takie jak delgocytynib (pan-JAK) czy ruksolitynib (JAK1/2), które umożliwiają odbudowę bariery naskórkowej i zwiększenie poziomu filagryny przy mniejszym ryzyku działań ogólnoustrojowych. Podsumowując, inhibitory JAK jako małowcząsteczkowe leki doustne zapewniają większą kontrolę dawkowania oraz szerszą modulację odpowiedzi immunologicznej w porównaniu z lekami biologicznymi. Przyszłość terapii AZS może opierać się na łączeniu tych grup leków lub personalizacji leczenia w oparciu o indywidualne biomarkery pacjenta [32].

## **3.2. Łysienie plackowate (Alopecia Areata) – powrót do wzrostu**

### **3.2.1. Obraz kliniczny i obciążenie psychiczne**

Łysienie plackowate (AA) jest częstą, przewlekłą i nawrotową chorobą autoimmunologiczną o podłożu genetycznym, przebiegającą z niebliznowacjącą utratą włosów. Szacuje się, że ryzyko zachorowania w ciągu życia wynosi około 2%, a choroba dotyka osoby niezależnie od płci, pochodzenia etnicznego czy wieku, choć szczyt zachorowań przypada na trzecią i czwartą dekadę życia. Obraz kliniczny jest zróżnicowany - od niewielkich, wyraźnie odgraniczonych, okrągłych ognisk wyłysienia na skórze głowy po cięższe postaci, takie jak Alopecia Totalis (AT - całkowita utrata włosów na skórze głowy) oraz Alopecia Universalis (AU - całkowita utrata owłosienia na całym ciele) [33]. Chociaż AA nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia, wywiera znaczący wpływ na zdrowie psychiczne. Pacjenci często zgłaszają nasilone objawy depresyjne i lękowe oraz istotne obniżenie jakości życia (QoL). W szczególnie ciężkich przypadkach, zwłaszcza u nastolatków niedawno zdiagnozowanych, odnotowywano epizody samouszkodzeń, co podkreśla pilną potrzebę szybkiego i skutecznego leczenia [34].

### **3.2.2. Podłoże molekularne: utrata uprzywilejowania immunologicznego**

Za główny mechanizm patogenetyczny AA uznaje się utratę tzw. „uprzywilejowania immunologicznego” mieszków włosowych. W warunkach prawidłowych mieszki włosowe są chronione przed reakcją układu odpornościowego, jednak w przebiegu AA dochodzi do ekspozycji autoantygenów, co wywołuje atak autoreaktywnych cytotoksycznych limfocytów T (CD8+ NKG2D+). Proces ten jest ściśle regulowany przez szlak sygnałowy JAK-STAT [35]. Kluczowymi mediatorami są interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) oraz interleukina-15 (IL-15). Przekazywanie sygnału IFN- $\gamma$  odbywa się głównie poprzez JAK1/2, co prowadzi do zwiększonej produkcji IL-15 w komórkach mieszka włosowego. Następnie IL-15, wykorzystując sygnalizację JAK1/3, stymuluje limfocyty T do dalszej produkcji IFN- $\gamma$ . Powstaje w ten sposób samopodtrzymująca się pętla zapalna, która hamuje wzrost włosa, utrzymując go w fazie telogenu (spoczynku) i uniemożliwiając przejście do fazy anagenu (wzrostu) [36].

### 3.2.3. Inhibitory JAK jako nowa strategia terapeutyczna

Przez wiele lat leczenie łysienia plackowatego (AA) opierało się na metodach o niespójnej i często ograniczonej skuteczności, takich jak miejscowe lub ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, minoksydyl czy metotreksat, które wiązały się z licznymi działaniami niepożądanymi (np. zmianami trądzikopodobnymi, przyrostem masy ciała). Przełom nastąpił wraz z wprowadzeniem precyzyjnego hamowania enzymów JAK. Baricytynib (JAK1/2): 13 czerwca 2022 roku stał się pierwszym lekiem ogólnoustrojowym zatwierdzonym przez FDA do leczenia ciężkiego AA u dorosłych. W badaniach BRAVE-AA1 oraz BRAVE-AA2 dawki 2 mg i 4 mg wykazały wyraźną przewagę nad placebo, prowadząc do trwałego odrostu włosów u pacjentów, którzy wcześniej nie uzyskali poprawy przy zastosowaniu innych metod leczenia. Ritlecytynib (JAK3/TEC): zatwierdzony w 2023 roku, reprezentuje nowszą klasę leków, selektywnie hamujących JAK3 oraz kinazy z rodziny TEC. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ lek uzyskał rejestrację zarówno u dorosłych, jak i u młodzieży, odpowiadając na istotną potrzebę terapeutyczną w populacji pediatrycznej. Tofacytynib i inne inhibitory JAK: choć często stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, tofacytynib (JAK1/3) zapoczątkował erę inhibitorów JAK w leczeniu AA, wykazując zdolność do przywracania wzrostu włosów poprzez hamowanie wydzielania cytokin takich jak IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21 [37, 38].

### 3.2.4. Alternatywy i perspektywy terapii miejscowych

Obecne badania koncentrują się na miejscowych inhibitorach JAK ze względu na obawy dotyczące działań ogólnoustrojowych, takich jak infekcje czy incydenty zakrzepowo-zatorowe. Preparaty takie jak 2% maść z tofacytynibem czy krem z rukсолitynibem wykazały obiecujące wyniki (osiągnięcie poprawy SALT50 u około 32% pacjentów), przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka działań ogólnoustrojowych. Nadal jednak wyzwaniem pozostaje optymalizacja formulacji w celu zwiększenia przenikania leku przez skórę [39]. Obecnie inhibitory JAK nie tylko hamują proces utraty włosów poprzez stymulowanie angiogenezy i aktywację komórek macierzy mieszków włosowego, lecz także aktywnie odwracają proces wyłysienia, dając pacjentom nadzieję na trwałą poprawę kliniczną [40].

### **3.3. Bielactwo – nowa era repigmentacji i immunomodulacji**

#### **3.3.1. Charakterystyka i etiopatogeneza**

Bielactwo jest przewlekłą, nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się pojawianiem wyraźnie odgraniczonych, mlecznobiałych plam wynikających z całkowitego zaniku funkcjonalnych melanocytów w naskórku i błonach śluzowych. Choroba dotyczy od 0,5% do 2% populacji na świecie, niezależnie od płci i rasy, przy czym u około 80% pacjentów jej początek następuje przed 30. rokiem życia. Choć nie skraca długości życia, bielactwo powoduje znaczne obciążenie psychiczne, prowadząc do stygmatyzacji, lęku społecznego, obniżonej samooceny oraz depresji – szczególnie u osób o ciemniejszej karnacji [41].

Patogeneza opiera się na tzw. „teorii konwergencji”, zakładającej współdziałanie predyspozycji genetycznych (zidentyfikowano ponad 50 związanych loci), stresu oksydacyjnego oraz mechanizmów autoimmunologicznych. Co istotne, badania epidemiologiczne wykazują odwrotną zależność między bielactwem a nowotworami skóry – osoby z bielactwem mają około trzykrotnie mniejsze ryzyko rozwoju czerniaka i raka kolczystokomórkowego. Sugeruje to, że choroba może stanowić przejaw nadmiernie aktywnego nadzoru immunologicznego, w którym komórki odpornościowe pierwotnie przeznaczone do zwalczania komórek nowotworowych powodują „uboczne” uszkodzenie prawidłowych melanocytów [42].

#### **3.3.2. Klasyfikacja kliniczna: bielactwo niesegmentalne vs. Segmentalne**

Wyróżnia się dwie główne postaci choroby, różniące się przebiegiem i obrazem klinicznym: Bielactwo niesegmentalne (uogólnione): najczęstsza postać, charakteryzująca się symetrycznym rozmieszczeniem zmian po obu stronach ciała. Silnie wiąże się z chorobami autoimmunologicznymi o podłożu ogólnoustrojowym (np. chorobami tarczycy, cukrzycą typu 1) [43]. Bielactwo segmentalne: występuje jednostronnie, często wzdłuż linii Blaschki, co sugeruje udział mozaicyzmu komórkowego melanocytów. Zwykle rozpoczyna się w młodszy wieku (8-12 lat), szybko postępuje w ciągu 1-2 lat, a następnie stabilizuje się. Rzadziej współistnieje z chorobami ogólnoustrojowymi, jednak wykazuje miejscową odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów T dodatnich dla CXCR3B [44].

### 3.3.3. Szlak IFN- $\gamma$ /JAK/STAT jako mechanizm depigmentacji

Kluczowy mechanizm prowadzący do zniszczenia melanocytów obejmuje aktywację autoreaktywnych limfocytów T CD8+. Komórki te produkują interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), który poprzez swój receptor aktywuje wewnątrzkomórkowy szlak JAK1/JAK2/STAT1. W odpowiedzi keratynocyty wydzielają chemokiny CXCL9 i CXCL10, które poprzez receptor CXCR3 przyciągają kolejne limfocyty T do skóry, tworząc samopodtrzymującą się pętlę zapalną [45]. Utrzymywanie się zmian oraz nawroty choroby są dodatkowo podtrzymywane przez rezydujące w skórze limfocyty pamięci (Trm), których przeżycie zależy od sygnalizacji z udziałem IL-15. Zahamowanie szlaku JAK przerywa tę kaskadę, zmniejsza stan zapalny i umożliwia repigmentację poprzez aktywację pozostałych melanocytów (często pochodzących z mieszków włosowych) [46].

### 3.3.4. Przełom terapeutyczny: inhibitory JAK i repigmentacja

Dotychczasowe metody leczenia, takie jak miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny czy fototerapia NB-UVB, cechowały się ograniczoną skutecznością oraz wysokim odsetkiem nawrotów (do 40% w ciągu roku) [47]. Wprowadzenie inhibitorów JAK zapoczątkowało nową erę terapii: Ruksolitynib (JAK1/2): w 2022 roku krem zawierający 1,5% ruksolitynibu został pierwszym lekiem zatwierdzonym przez FDA i EMA specjalnie do leczenia bielactwa w celu uzyskania repigmentacji. W badaniach III fazy (TRuE-V) około 50% pacjentów osiągnęło istotną poprawę repigmentacji twarzy (F-VASI75) po 52 tygodniach terapii. Stanowi to istotny przełom, oferując leczenie celowane pozbawione typowych działań niepożądanych steroidów (np. atrofia skóry) [48].

Tofacytynib (JAK1/3): stosowany głównie ogólnoustrojowo (często poza wskazaniami rejestracyjnymi), wykazał znaczną skuteczność w repigmentacji dłoni, przedramion i twarzy, zwłaszcza w połączeniu z fototerapią, która stymuluje proliferację melanocytów [49]. Perspektywy przyszłości: nowe strategie terapeutyczne koncentrują się nie tylko na wygaszaniu stanu zapalnego, lecz także na eliminacji limfocytów Trm (np. poprzez blokadę IL-15) oraz wykorzystaniu mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w celu regeneracji pigmentu. Podsumowując, leczenie bielactwa ewoluuje od nieselektywnej immunosupresji w kierunku precyzyjnej modulacji molekularnej. Inhibitory JAK stanowią obecnie najskuteczniejszą metodę hamowania progresji choroby i indukowania repigmentacji, choć ich koszt oraz dostępność pozostają istotnymi wyzwaniami klinicznymi [50].

## 4. Profil bezpieczeństwa i zarządzanie ryzykiem

### 4.1. Ryzyko zakażeń i reaktywacji wirusa ospy wietrznej-półpaśca

Szlak sygnałowy JAK-STAT odgrywa kluczową rolę w ochronie organizmu przed patogenami; dlatego jego zahamowanie może sprzyjać reaktywacji i ponownemu namnażaniu się wirusów. Chociaż leki biologiczne oraz inhibitory kinaz Janusa (JAKi) są na ogół uznawane za stosunkowo bezpieczne pod względem ryzyka zakażeń oportunistycznych, ogólne ryzyko infekcji wzrasta przy stosowaniu wysokich dawek inhibitorów JAK o szerokim spektrum działania. Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym związanym z tą grupą leków jest reaktywacja wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*ang. Varicella-Zoster Virus, VZV*) [51]. Półpasiec zazwyczaj objawia się bolesną wysypką ograniczoną do określonego dermatomu, jednak może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak neuralgia popółpaścowa czy zaburzenia widzenia [52].

Dane wskazują, że ryzyko rozwoju półpaśca podczas stosowania inhibitorów JAK jest około dwukrotnie wyższe w porównaniu z klasycznymi lekami biologicznymi. Wskaźniki częstości występowania wynoszą około 4,4 przypadków na 100 pacjentów dla tofacytynibu oraz 3,2 dla barycytynibu, przy czym ryzyko jest szczególnie wysokie w populacjach azjatyckich, takich jak mieszkańcy Japonii czy Korei [53, 54]. Ponadto badania dotyczące abrocytynibu i upadacytynibu wykazały statystycznie istotny wzrost częstości występowania zarówno półpaśca, jak i zakażeń wirusem opryszczki zwykłej (HSV) w porównaniu z placebo. Dane kliniczne wskazują, że najwyższe ryzyko dotyczy osób starszych (powyżej 65. roku życia), pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz osób jednocześnie przyjmujących glikokortykosteroidy lub metotreksat [55].

Poza VZV stosowanie inhibitorów JAK wiąże się także z ryzykiem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), szczególnie obserwowanym po doustnym stosowaniu ruksolitynibu, gdzie w niektórych badaniach odsetek reaktywacji sięgał nawet 26,7%. Chociaż istnieje również ryzyko reaktywacji gruźlicy (TB), prawdopodobnie jest ono niższe niż w przypadku terapii anty-TNF [56, 57]. W związku z tym w praktyce dermatologicznej zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem zakażeń, ocenę czynników ryzyka przed rozpoczęciem terapii oraz szczepienie przeciwko półpaścowi przed wdrożeniem leczenia. Należy podkreślić, że miejscowe stosowanie tych leków, na przykład w postaci kremu z ruksolitynibem, wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem infekcji ze względu na niewielkie wchłanianie ogólnoustrojowe [58].

## 4.2. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Szerokie działanie polegające na blokowaniu cytokin i powiązanych elementów sygnalizacji przez inhibitory kinaz Janusa (JAKi) prawdopodobnie odpowiada za różnorodne i zmienne działania niepożądane wykraczające poza ryzyko infekcji. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe, w szczególności ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), obejmującej zakrzepicę żył głębokich (DVT) oraz zatorowość płucną (PE). Obawy te doprowadziły do wprowadzenia rygorystycznych ostrzeżeń w charakterystyce produktu leczniczego, zwłaszcza dla pacjentów posiadających dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak podeszły wiek (powyżej 65 lat), otyłość (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), wcześniejsza historia VTE czy planowane zabiegi chirurgiczne wymagające ograniczenia ruchu [59, 60]. Przełomowym momentem w ocenie bezpieczeństwa tej grupy leków było ogłoszenie przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 2019 roku tzw. „black box warning”. Decyzja ta była oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu, które wykazały zwiększoną częstość zatorowości płucnej u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Choć większość zdarzeń zgłoszonych w systemie FAERS (*ang. FDA Adverse Event Reporting System*) dotyczyła tofacytynibu - głównie dlatego, że jest on dostępny najdłużej (od 2012 roku) - organy regulacyjne zdecydowały się rozszerzyć ostrzeżenie na inne zatwierdzone inhibitory JAK, takie jak baricytynib i upadacytynib. Warto jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych III fazy oraz w długoterminowych obserwacjach dotyczących ich stosowania w chorobach dermatologicznych (np. w atopowym zapaleniu skóry) częstość występowania VTE pozostawała niska i była porównywalna z wynikami obserwowanymi w grupach placebo lub u pacjentów leczonych dupilumabem [61, 62]. Mechanizmy potencjalnie zwiększające ryzyko zakrzepicy są złożone i nadal pozostają przedmiotem badań. Przypuszcza się, że niekorzystny wpływ na płytki krwi może wynikać z oddziaływania na komórki macierzyste w ich wczesnych stadiach różnicowania, a nie bezpośrednio na megakariocyty. Ponadto stosowanie inhibitorów JAK wpływa na metabolizm lipidów: obserwuje się wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), zwykle towarzyszący jednoczesnemu wzrostowi frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz zmianom w transporcie cholesterolu. Inne istotne zmiany laboratoryjne obejmują zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (wskazujące na zmniejszoną filtrację kłębuszkową), podwyższone poziomy transaminaz oraz wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CPK) [63, 64]. W kontekście patogenazy chorób kluczowe znaczenie ma również zjawisko tzw. „immunozakrzepicy” (immunothrombosis). Cytokiny prozapalne, takie jak IL-6, które

sygnalizują poprzez szlak JAK/STAT, mogą nasilać proces krzepnięcia jako element reakcji obronnej organizmu. Uszkodzenie śródbłonna naczyń oraz zwiększona skłonność do krzepnięcia krwi są często wrodzonymi cechami przewlekłych zapalnych chorób skóry, co oznacza, że pacjenci z tymi schorzeniami mogą już naturalnie mieć wyższe ryzyko powstawania zakrzepów w porównaniu z osobami zdrowymi. Dlatego w praktyce klinicznej istotne jest rozróżnienie czy zdarzenie zakrzepowo-zatorowe wynika bezpośrednio z działania leku, czy raczej z samego procesu chorobowego i istniejących chorób współistniejących pacjenta. Zaleca się, aby dermatolodzy przed rozpoczęciem leczenia doustnymi inhibitorami JAK oceniali tzw. wyjściowe czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu czy stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych [65, 66].

## **5. Nowe kierunki i perspektywy rozwoju**

### **5.1. Terapie miejscowe i personalizacja**

W dziedzinie dermatologii rozwój inhibitorów kinaz Janusa (JAKi) koncentruje się obecnie na ograniczeniu ryzyka ogólnoustrojowego oraz zwiększeniu precyzji terapii. Kluczowym elementem tej strategii jest opracowywanie nowych miejscowych inhibitorów JAK (topical JAKi). Ich wprowadzenie bezpośrednio odpowiada na obawy dotyczące bezpieczeństwa ogólnoustrojowego, w tym ryzyka zakażeń oportunistycznych oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych [67]. Współczesne badania farmaceutyczne dążą do identyfikacji związków o silnym działaniu przeciwzapalnym, które są zdolne do głębokiej penetracji naskórka i bezpośredniego hamowania szlaku JAK-STAT w komórkach efektorowych skóry, przy jednoczesnym minimalnym przenikaniu do krążenia ogólnego. Krem z ruksolitynibem stanowi wyraźny przykład tego postępu; w badaniach III fazy wykazał skuteczność w redukcji świądu w atopowym zapaleniu skóry (AZS) oraz w indukowaniu repigmentacji w bielactwie, bez wywoływania ogólnoustrojowej immunosupresji [68, 69]. Równocześnie dermatologia wkracza w erę pełnej personalizacji leczenia, opartej na doborze inhibitora zgodnie z indywidualnym profilem cytokinowym pacjenta. Medycyna precyzyjna zastępuje przestarzałe podejście „one-size-fits-all”, a wybór konkretnego leku zależy od dominującego endotypu choroby. Dzięki postępom w diagnostyce molekularnej, w tym nieinwazyjnym metodom pobierania biomarkerów (np. technice tape stripping), możliwe jest dokładne określenie najbardziej aktywnych szlaków sygnałowych u danego pacjenta. Umożliwia to zastosowanie selektywnych inhibitorów, takich jak wysoce wybiórcze inhibitory JAK1 u pacjentów, u których dominuje świąd

w przebiegu AZS, czy allosteryczne inhibitory TYK2 u osób, u których kluczowe znaczenie ma blokowanie szlaku IL-23/Th17, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej hematopoezy [70]. Personalizacja terapii obejmuje również optymalizację schematów dawkowania, łącząc intensywną fazę indukcji remisji z wykorzystaniem leków ogólnoustrojowych z bezpieczną fazą podtrzymującą opartą na leczeniu miejscowym. Co istotne, takie kompleksowe podejście sprzyja opracowaniu bezpiecznych strategii długoterminowego leczenia przewlekłych chorób zapalnych skóry, zwiększając odsetek pacjentów osiągających pełną remisję zmian skórnych [71].

## 5.2 Rozszerzanie wskazań: Liszaj płaski i Toczeń (CLE)

Spektakularny sukces kliniczny inhibitorów JAK w leczeniu atopowego zapalenia skóry oraz łysienia plackowatego otworzył drogę do intensywnych badań nad zastosowaniem tej ścieżki terapeutycznej w rzadszych i często opornych na leczenie chorobach. Najbardziej obiecującym obszarem obecnych badań jest wykorzystanie tej grupy leków w chorobach charakteryzujących się tzw. „sygnaturą interferonową”, w których patologiczna nadprodukcja interferonów typu I i II bezpośrednio prowadzi do przewlekłego uszkodzenia tkanek [72].

Liszaj płaski, zwłaszcza jego bolesna postać nadżerkowa, stanowi klasyczny przykład takiej patologii i od lat pozostaje wyzwaniem terapeutycznym ze względu na ograniczoną skuteczność glikokortykosteroidów. Proces chorobowy jest napędzany przez cytotoksyczną odpowiedź limfocytów T skierowaną przeciwko keratynocytom warstwy podstawnej, a jego przebieg zależy od osi sygnałowej IFN- $\gamma$ -JAK1/2-CXCL10 [73]. Wstępne badania kliniczne potwierdzają, że selektywne inhibitory JAK mogą skutecznie redukować naciek zapalny, sprzyjając regeneracji błon śluzowych oraz zapewniając długotrwałe złagodzenie bólu [74]. Podobnie przełomowe koncepcje rozwijają się w leczeniu tocznia rumieniowatego skórno (CLE), którego patogenezą jest w dużej mierze zależna od interferonów typu I, takich jak IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ . Hamowanie przekazywania sygnału poprzez kinazy JAK1 i TYK2 pozwala skutecznie przerwać pętlę zapalną odpowiedzialną za powstawanie zmian skórnych i blizn u pacjentów z toczniem krążkowym lub podoстрыm toczniem skórny [75]. Szczególnie obiecujące są allosteryczne inhibitory TYK2, które dzięki swojej selektywności umożliwiają blokowanie sygnalizacji interferonowej przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa hematologicznego - co ma kluczowe znaczenie w długoterminowym leczeniu chorób ogólnoustrojowych [76]. Rosnąca lista wskazań do stosowania inhibitorów JAK obejmuje również choroby ziarniniakowe, takie jak sarkoidoza skórna czy ziarniniak obrączkowaty. W tych schorzeniach

kluczową rolę odgrywa odpowiedź immunologiczna typu Th1, a badania histopatologiczne potwierdzają istotną aktywację szlaku JAK-STAT w obrębie samych ziarniaków. Ukierunkowane hamowanie kinaz Janusa pozwala ograniczyć patologiczną aktywację makrofagów, oferując pacjentom pierwszą realną alternatywę dla nieswoistej immunosupresji [77]. Zmiana zakresu wskazań terapeutycznych przesuwając współczesną dermatologię od leczenia objawowego w kierunku precyzyjnej interwencji molekularnej. Fakt, że tak różnorodne dermatozy odpowiadają na tę samą klasę leków, potwierdza, iż szlak JAK-STAT stanowi wspólne ogniwo dla szerokiego spektrum reakcji zapalnych skóry. Wyniki przyszłych badań klinicznych II i III fazy mogą wkrótce ustanowić te terapie standardem leczenia w dotychczas zaniedbanych obszarach medycyny [78].

## 6. Podsumowanie

Zatwierdzenie inhibitorów kinaz Janusa (JAK) do leczenia przewlekłych i wyniszczających chorób skóry stanowi przełomowy moment dla współczesnej dermatologii terapeutycznej. To nowatorskie podejście opiera się na biologii komórki, w której fosforylacja białek przez kinazy stanowi podstawowy mechanizm regulujący niemal wszystkie aspekty funkcjonowania komórek. Szlak sygnałowy JAK-STAT, działając jako centralny węzeł integrujący sygnały immunologiczne, umożliwia szybkie przekazywanie informacji z receptorów cytokin bezpośrednio do aparatu genetycznego w jądrze komórkowym. Mimo swojej złożoności system ten wyróżnia się wysoką precyzją - jedynie cztery białka z rodziny JAK regulują sygnalizację ponad 50 różnych mediatorów zapalnych, w tym kluczowych interleukin prozapalnych i interferonów. Badania kliniczne potwierdzają, że inhibitory JAK znacząco poprawiają wyniki leczenia w chorobach, w których wcześniejsze terapie wielokrotnie zawodziły. Hamowanie szlaku JAK1 w atopowym zapaleniu skóry umożliwia szybkie opanowanie przewlekłego świądu oraz odbudowę bariery naskórkowej poprzez wpływ na białka strukturalne, takie jak filagryna. Ukierunkowana inhibicja kinaz JAK1/2 oraz JAK1/3 w łysieniu plackowatym pozwala zatrzymać autoimmunologiczny atak na mieszki włosowe, przywrócić ich uprzywilejowanie immunologiczne oraz stymulować ciągły wzrost włosów. Podobnie precyzyjne wygaszenie osi IFN- $\gamma$ /JAK/STAT w bielactwie przerywa samonapędzającą się pętlę depigmentacji, umożliwiając regenerację melanocytów i repigmentację skóry. Pomimo wysokiej skuteczności, stosowanie inhibitorów JAK w terapii ogólnoustrojowej wiąże się z pewnymi zagrożeniami, takimi jak ryzyko reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca oraz konieczność monitorowania parametrów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych.

Odpowiedzią na te wyzwania jest rozwój inhibitorów drugiej generacji o większej selektywności molekularnej oraz dynamiczny postęp w zakresie terapii miejscowych. Preparaty stosowane miejscowo umożliwiają precyzyjną modulację ekspresji genów bezpośrednio w zmienionej chorobowo tkance, przy jednoczesnym ograniczeniu wchłaniania ogólnoustrojowego i zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych. Przyszłość dermatologii, oparta na szlaku JAK-STAT, zmierza w kierunku pełnej personalizacji terapii oraz rozszerzenia wskazań na rzadsze dermatozy o wyraźnej sygnaturze interferonowej, takie jak liszaj płaski czy toczень rumieniowaty skórny. Rozwój diagnostyki molekularnej już teraz zmienia podejście terapeutyczne - w niedalekiej przyszłości standardem stanie się dobór inhibitora dopasowanego do indywidualnego profilu cytokinowego pacjenta. Inhibitory JAK nie tylko wypełniły istotną lukę terapeutyczną, ale stały się także fundamentem nowoczesnej medycyny precyzyjnej, oferując pacjentom możliwość długotrwałej remisji oraz wyraźnej poprawy jakości życia.

## Referencje

- [1] M. Spadafora, S. Morsia, V. G. Di Lernia, S. Kaleci, G. Pellacani, and C. Longo, "Off-Label Use of Topical Ruxolitinib in Dermatology: A Systematic Literature Review and Current Perspectives," Apr. 01, 2025, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1111/exd.70095.
- [2] F. Solimani, K. Meier, and K. Ghoreschi, "Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology," Dec. 03, 2019, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847.
- [3] A. Rajput Khokhar, K. Ghoreschi, and J. Huynh, "Adverse effects of Janus kinase inhibitors with relevance for daily practice in dermatology," JDDG - Journal of the German Society of Dermatology, vol. 23, no. 9, pp. 1127–1140, Sep. 2025, doi: 10.1111/ddg.15796.
- [4] R. P. Agashe, S. M. Lippman, and R. Kurzrock, "JAK: Not Just Another Kinase," Mol. Cancer Ther., vol. 21, no. 12, pp. 1757–1764, Dec. 2022, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0323.
- [5] C. Samuel, H. Cornman, A. Kambala, and S. G. Kwatra, "A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring," Mar. 01, 2023, Adis. doi: 10.1007/s13555-023-00892-5.
- [6] P. A. Ireland, M. Verheyden, N. Jansson, D. Sebaratnam, and J. Sullivan, "Infection risk with JAK inhibitors in dermatoses: a meta-analysis," Jan. 01, 2025, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1111/ijd.17501.
- [7] C. Xue et al., "Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer," Dec. 01, 2023, Springer Nature. doi: 10.1038/s41392-023-01468-7

- [8] Q. Hu et al., "JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fbioe.2023.1110765.
- [9] F. Bernardi et al., "JAK Inhibitors and Risk of Cancer in IBD Patients," Jun. 01, 2025, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/cancers17111795.
- [10] H. A. Miot, P. R. Criado, C. C. S. de Castro, M. Ianhez, C. Talhari, and P. M. Ramos, "JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology," Sep. 01, 2023, *Elsevier Espana S.L.U.* doi: 10.1016/j.abd.2023.03.001.
- [11] I. Ryguła, W. Pikiewicz, and K. Kaminiów, "Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions," Dec. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/molecules28248064.
- [12] M. Bonelli et al., "Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: New evidence for a still evolving story," Nov. 03, 2023, *BMJ Publishing Group*. doi: 10.1136/ard-2023-223850.
- [13] S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina, S. Hasni, and D. M. Schwartz, "JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects," Apr. 01, 2017, *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
- [14] D. Ciobanu et al., "JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis (Review)," *Exp. Ther. Med.*, Jul. 2020, doi: 10.3892/etm.2020.8982.
- [15] M. Lensing and A. Jabbari, "An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata," Aug. 30, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2022.955035.
- [16] A. M. Shawky, F. A. Almalki, A. N. Abdalla, A. H. Abdelazeem, and A. M. Gouda, "A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors," May 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/pharmaceutics14051001.
- [17] S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina, S. Hasni, and D. M. Schwartz, "JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects," Apr. 01, 2017, *Springer International Publishing*. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
- [18] G. Foggi et al., "JAK-Inhibitors Beyond the Label: Emerging Applications in Dermatology," *Medicina (B. Aires)*., vol. 62, no. 1, p. 190, Jan. 2026, doi: 10.3390/medicina62010190.
- [19] W. Damsky and B. A. King, "JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class," Apr. 01, 2017, *Mosby Inc.* doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
- [20] M. E. F. Mohamed, S. Bhatnagar, J. M. Parmentier, P. Nakasato, and P. Wung, "Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science," Jan. 01, 2024, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1111/cts.13688.

- [21] R. Chovatiya and A. S. Paller, "JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 148, no. 4, pp. 927–940, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009.
- [22] S. R. Kopalli, V. P. Annamneedi, and S. Koppula, "Potential Natural Biomolecules Targeting JAK/STAT/SOCS Signaling in the Management of Atopic Dermatitis," Jul. 01, 2022, MDPI. doi: 10.3390/molecules27144660.
- [23] R. Pandey, M. Bakay, and H. Hakonarson, "SOCS-JAK-STAT inhibitors and SOCS mimetics as treatment options for autoimmune uveitis, psoriasis, lupus, and autoimmune encephalitis," 2023, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fimmu.2023.1271102.
- [24] K. Inagaki-Ohara, T. Kondo, M. Ito, and A. Yoshimura, "SOCS, inflammation, and cancer," *JAKSTAT*, vol. 2, no. 3, p. e24053, Jul. 2013, doi: 10.4161/jkst.24053.
- [25] B. A. Croker, H. Kiu, and S. E. Nicholson, "SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway," 2008, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.semcd.2008.07.010.
- [26] I. H. Huang, W. H. Chung, P. C. Wu, and C. B. Chen, "JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review," Dec. 08, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2022.1068260.
- [27] M. D. Howell, F. I. Kuo, and P. A. Smith, "Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases," Oct. 09, 2019, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2019.02342.
- [28] N. Sideris, E. Vakirlis, A. Tsentemidou, A. Kourouklidou, D. Ioannides, and E. Sotiriou, "Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases," *Mediterr. J. Rheumatol.*, vol. 31, pp. 137–144, 2020, doi: 10.31138/MJR.31.1.137.
- [29] S. Butala et al., "Biologic Versus Small Molecule Therapy for Treating Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Clinical Considerations," *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 11, no. 5, pp. 1361–1373, May 2023, doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.011.
- [30] M. Nogueira and T. Torres, "Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Focus on abrocitinib, Baricitinib, and upadacitinib," *Dermatol. Pract. Concept.*, vol. 11, no. 4, Oct. 2021, doi: 10.5826/dpc.1104a145.
- [31] H. Wan, H. Jia, T. Xia, and D. Zhang, "Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis," Sep. 01, 2022, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1111/dth.15636.
- [32] M. Kamata and Y. Tada, "Optimal Use of Jak Inhibitors and Biologics for Atopic Dermatitis on the Basis of the Current Evidence," May 01, 2023, Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.xjidi.2023.100195.
- [33] D. Wei, Y. Chen, Y. Shen, B. Xie, and X. Song, "Efficacy and safety of different JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: a network meta-analysis," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1152513.

- [34] E. H. C. Wang, B. N. Salle, C. I. Tejada, and A. M. Christiano, "JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata," Sep. 01, 2018, Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.027.
- [35] J. Yeung et al., "Management of Alopecia Areata with Topical JAK Inhibitor Therapy: An Evidence-Based Review," 2023. [Online]. Available: <https://orcid.org/0000-0002-2252-5663>
- [36] T. Yan, T. Wang, M. Tang, and N. Liu, "Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata: a systematic review and network meta-analysis," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fphar.2024.1372810.
- [37] K. Sanchez et al., "Evaluating Current and Emergent JAK Inhibitors for Alopecia Areata: A Narrative Review," Oct. 01, 2025, Adis. doi: 10.1007/s13555-025-01517-9.
- [38] T. Passeron et al., "Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions," 2023, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2023.1243556.
- [39] E. Freitas, E. Guttman-Yassky, and T. Torres, "Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata," Jun. 01, 2023, Adis. doi: 10.1007/s40265-023-01873-w.
- [40] K. A. L. Dillon, "A comprehensive literature review of jak inhibitors in treatment of alopecia areata," 2021, Dove Medical Press Ltd. doi: 10.2147/CCID.S309215.
- [41] J. Perez-Bootello, R. Cova-Martin, J. Naharro-Rodriguez, and G. Segurado-Miravalles, "Vitiligo: Pathogenesis and New and Emerging Treatments," Dec. 01, 2023, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/ijms242417306.
- [42] R. Speeckaert, E. Van Caelenberg, A. Belpaire, M. M. Speeckaert, and N. van Geel, "Vitiligo: From Pathogenesis to Treatment," Sep. 01, 2024, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/jcm13175225.
- [43] A. A. Mohammed et al., "Efficacy and Safety of JAK Inhibitors in the Management of Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis," Jul. 01, 2025, Adis. doi: 10.1007/s13555-025-01397-z.
- [44] Y. Feng and Y. Lu, "Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets," Aug. 31, 2022, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2022.986918.
- [45] S. H. Seong and S. H. Oh, "Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo," 2024, Korean Dermatological Association. doi: 10.5021/ad.24.038.
- [46] I. B. Ismail, Y. J. Bhat, and M. S. ul Islam, "Treatment Advances in Vitiligo: An Updated Review," Jan. 01, 2025, Mattioli 1885. doi: 10.5826/dpc.1501a4600.
- [47] W. Li, P. Dong, G. Zhang, J. Hu, and S. Yang, "Emerging Therapeutic Innovations for Vitiligo Treatment," Mar. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/cimb47030191.
- [48] H. Ghani, I. J. Tan, S. Ghofrani, M. Tchack, and B. Rao, "Vitiligo: Ruxolitinib and Other Oral Treatment Options Beyond Ruxolitinib," Skin Research and Technology, vol. 31, no. 10, Oct. 2025, doi: 10.1111/srt.70276.

- [49] W. L. Chang, W. R. Lee, Y. C. Kuo, and Y. H. Huang, "Vitiligo: An Autoimmune Skin Disease and its Immunomodulatory Therapeutic Intervention," Dec. 14, 2021, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fcell.2021.797026.
- [50] J. A. Dyer, "SCIENCE OF MEDICINE | FEATURE SERIES JAK Inhibitors: A New Weapon in the Skin Care Providers' Arsenal."
- [51] M. Mansilla-Polo and D. Morgado-Carrasco, "Biologics Versus JAK Inhibitors. Part II: Risk of Infections. A Narrative Review," Aug. 01, 2024, Adis. doi: 10.1007/s13555-024-01203-2.
- [52] Q. Xu, L. He, and Y. Yin, "Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis," 2023, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fphar.2023.1241954.
- [53] A. K. Gupta, Susmita, and V. Economopoulos, "Infection Risk in Dermatology Patients Receiving Next-Generation Medication: A Meta-Analysis of JAK Inhibitors and Biologics," Nov. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/medicina61112053.
- [54] K. Bechman, M. Yates, and J. B. Galloway, "The new entries in the therapeutic armamentarium: The small molecule JAK inhibitors," Sep. 01, 2019, Academic Press. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104392.
- [55] Y. Zhang and G. Jiang, "Application of JAK inhibitors in paradoxical reaction through immune-related dermatoses," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2024.1341632.
- [56] G. Lauletta, D. Cecere, L. Potestio, F. di Vico, C. Patrino, and M. Napolitano, "The Use of JAK Inhibitors in Elderly Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Narrative Review of Clinical and Real-World Evidence," Sep. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/jcm14176327.
- [57] A. Jarneborn, P. K. Kopparapu, and T. Jin, "The Dual-Edged Sword: Risks and Benefits of JAK Inhibitors in Infections," Apr. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/pathogens14040324.
- [58] Q. He et al., "Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2024.1342810.
- [59] S. Rajasimhan, O. Pamuk, and J. D. Katz, "Safety of Janus Kinase Inhibitors in Older Patients: A Focus on the Thromboembolic Risk," *Drugs Aging*, vol. 37, no. 8, pp. 551–558, Aug. 2020, doi: 10.1007/s40266-020-00775-w.
- [60] H. R. Tsai, J. W. Lu, L. Y. Chen, and T. L. Chen, "Application of janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: An updated systematic review and meta-analysis of clinical trials," 2021, MDPI AG. doi: 10.3390/jpm11040279.
- [61] P. J. Kotyla, M. Engelmann, J. Gienza-Stokłosa, B. Wnuk, and M. A. Islam, "Thromboembolic adverse drug reactions in janus kinase (Jak) inhibitors: Does the inhibitor specificity play a role?" Mar. 01, 2021, MDPI AG. doi: 10.3390/ijms22052449.

- [62] D. J. Zhao, X. Li, H. X. Lin, H. Zheng, D. Zhou, and P. Tang, "Efficacy and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review," *PLoS One*, vol. 19, no. 7 July, Jul. 2024, doi: 10.1371/journal.pone.0306463.
- [63] C. Zhang et al., "Safety profile and dose-dependent adverse events of upadacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis," 2025, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fphar.2025.1598972.
- [64] F. Tian, Z. Chen, and T. Xu, "Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis," Jun. 01, 2019, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/0300060519847414.
- [65] K. Tokareva et al., "JAK inhibitors and black box warnings: what is the future for JAK inhibitors?" 2023, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/1744666X.2023.2249237.
- [66] A. Molla et al., "The efficacy and safety of upadacitinib in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis," *Medicine (United States)*, vol. 104, no. 42, p. e45239, Oct. 2025, doi: 10.1097/MD.00000000000045239.
- [67] Y. Zhang and G. Jiang, "Application of JAK inhibitors in paradoxical reaction through immune-related dermatoses," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fimmu.2024.1341632.
- [68] J. J. O'Shea, D. M. Schwartz, A. V. Villarino, M. Gadina, I. B. McInnes, and A. Laurence, "The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention," *Annu. Rev. Med.*, vol. 66, pp. 311–328, Jan. 2015, doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- [69] H. A. Miot, P. R. Criado, C. C. S. de Castro, M. Ianhez, C. Talhari, and P. M. Ramos, "JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology," Sep. 01, 2023, *Elsevier Espana S.L.U*. doi: 10.1016/j.abd.2023.03.001.
- [70] K. Welsch, J. Holstein, A. Laurence, and K. Ghoreschi, "Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors," Jul. 01, 2017, *Wiley-VCH Verlag*. doi: 10.1002/eji.201646680.
- [71] M. D. Howell, F. I. Kuo, and P. A. Smith, "Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases," Oct. 09, 2019, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2019.02342.
- [72] M. Munera-Campos and J. M. Carrascosa, "Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: New Perspectives," Sep. 01, 2023, *Elsevier Doyma*. doi: 10.1016/j.ad.2023.04.025.
- [73] A. S. Bazargan, A. Jafarzadeh, and N. N. Nobari, "Successful treatment of resistant plantar ulcerative lichen planus with tofacitinib: A case report and comprehensive review of the literature," *Clin. Case Rep.*, vol. 11, no. 10, Oct. 2023, doi: 10.1002/ccr3.8066.
- [74] J. Yeung, A. Abduekmula, A. Bagit, A. Mufti, and K. C. Yeung, "The Use of Janus Kinase Inhibitors for Lichen Planus: An Evidence-Based Review," 2023.

- [75] A. Alunno, I. Padjen, A. Fanouriakis, and D. T. Boumpas, "Pathogenic and therapeutic relevance of JAK/STAT signaling in systemic lupus erythematosus: Integration of distinct inflammatory pathways and the prospect of their inhibition with an oral agent," Aug. 01, 2019, MDPI. doi: 10.3390/cells8080898.
- [76] P. Richter et al., "Why Do We Need JAK Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus?" Oct. 01, 2022, MDPI. doi: 10.3390/ijms231911788.
- [77] J. Gu et al., "Clinical updates of JAK inhibitors in cutaneous granulomatous diseases," 2025, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2025.1698816.
- [78] Y. Liu, S. A. Gibson, E. N. Benveniste, and H. Qin, "Opportunities for translation from the bench: Therapeutic intervention of the JAK/STAT pathway in neuroinflammatory diseases," 2015, Begell House Inc. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2016015517.

# TERAPIA CAR-T W CHOROBAH AUTOIMMUNIZACYJNYCH: PRZEGLĄD LITERATURY

Natalia Grzemska, Małgorzata Radzion,  
Martyna Górską, Arkadiusz Jawień

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

**Abstrakt:** Terapia CAR-T (ang. *Chimeric Antigen Receptor T cells*) zyskuje coraz większe znaczenie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, oferując selektywne hamowanie patologicznych limfocytów i modulację odpowiedzi immunologicznej. Przegląd obejmuje podstawy biologiczne terapii CAR-T, mechanizmy ukierunkowania autoreaktywnych limfocytów oraz nowatorskie strategie terapeutyczne, w tym zastosowanie limfocytów T regulacyjnych modyfikowanych receptorem CAR (CAR-Tregs). Analizie poddano publikacje systematyczne, artykuły przeglądowe, raporty przedkliniczne oraz wczesne próby kliniczne z ostatnich pięciu lat. Szczególną uwagę zwrócono na skuteczność terapii w modelach mysich i u ludzi, bezpieczeństwo leczenia. Omówiono także ryzyko immunotoksyczności, w tym zespół uwalniania cytokin, oraz wyzwania logistyczne związane z produkcją i personalizacją komórek CAR-T. W literaturze opisano zastosowanie terapii w chorobach takich jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz stwardnienie rozsiane (MS). Pojedyncze infuze komórek CAR-T doprowadziły do obiektywnej poprawy klinicznej i utrzymującej się remisji w małych grupach pacjentów lub modelach przedklinicznych. Dane wskazują, że terapia CAR-T umożliwia selektywne hamowanie patologicznych limfocytów oraz modyfikację odpowiedzi immunologicznej, co może prowadzić do długotrwałej remisji. Jednocześnie wskazano ograniczenia terapii, w tym konieczność precyzyjnego doboru celów antygenowych, ryzyko działań niepożądanych, złożoność produkcji komórek oraz wysokie koszty leczenia. Przegląd uwzględnia także perspektywy dalszych badań i możliwe zastosowania praktyczne, obejmujące rozwój CAR-Tregs, strategie zwiększania bezpieczeństwa terapii oraz integrację z innymi metodami immunomodulacji. Terapia CAR-T w chorobach autoimmunologicznych stanowi

innowacyjne i obiecujące podejście, które może stanowić podstawę spersonalizowanych interwencji w przypadkach opornych na standardowe leczenie immunosupresyjne.

**Słowa kluczowe:** choroby autoimmunologiczne, immunomodulacja, limfocyty T regulatorowe, terapia CAR-T

**Abstract:** CAR-T therapy (Chimeric Antigen Receptor T cells) is gaining increasing importance in the treatment of autoimmune diseases, offering selective inhibition of pathological lymphocytes and modulation of the immune response. This review covers the biological basis of CAR-T therapy, the mechanisms of targeting autoreactive lymphocytes, and innovative therapeutic strategies, including the use of regulatory T cells modified with a CAR receptor (CAR-Tregs). The analysis included systematic reviews, review articles, preclinical reports, and early clinical trials published in the last five years. Special attention was paid to the efficacy of therapy in mouse models and humans, as well as treatment safety. The risks of immunotoxicity, including cytokine release syndrome, and the logistical challenges related to the production and personalization of CAR-T cells were also discussed. In the literature, the application of CAR-T therapy has been described in diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), and multiple sclerosis (MS). Single infusions of CAR-T cells led to objective clinical improvement and sustained remission in small patient groups or preclinical models. Data indicate that CAR-T therapy allows selective inhibition of pathological lymphocytes and modulation of the immune response, which may lead to long-term remission in autoimmune diseases. At the same time, limitations of the therapy have been identified, including the need for precise selection of antigen targets, the risk of adverse effects, the complexity of cell production, and high treatment costs. The review also considers prospects for further research and potential practical applications, including the development of CAR-Tregs, strategies to increase therapy safety, and integration with other immunomodulatory methods. CAR-T therapy in autoimmune diseases represents an innovative and promising approach that may serve as the basis for personalized interventions in patients resistant to standard immunosuppressive treatment.

**Keywords:** autoimmune diseases, CAR-T therapy, immunomodulation, regulatory T cells

## 1. Wstęp

Ze względu na przewlekły przebieg, różnorodność objawów oraz ograniczoną skuteczność standardowych terapii immunosupresyjnych, choroby autoimmunologiczne stanowią istotny problem kliniczny. Wyróżniono 81 chorób autoimmunologicznych, z których najczęściej występujące to autoimmunologiczne choroby tarczycy (Hashimoto, Gravesa-Basedowa), reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczyca. [1] Wielu pacjentów, pomimo stosowanej terapii immunomodulującej, nie osiąga oczekiwanych jej efektów i trwałej remisji, dlatego nowym celem staje się znalezienie innowacyjnych strategii terapeutycznych.

Terapia CAR-T, choć początkowo powstała jako metoda innowacyjnego leczenia nowotworów hematologicznych, zyskała zainteresowanie jako potencjalne narzędzie w leczeniu chorób autoimmunologicznych. W literaturze coraz częściej podkreśla się potencjał terapii CAR-T w badaniach przedklinicznych i wczesnych badaniach klinicznych. [2] Pozwala ona na eliminację autoreaktywnych limfocytów T i B, co potencjalnie może prowadzić do remisji długotrwałej, przy jednoczesnym ograniczeniu korzystania z immunosupresji ogólnoustrojowej. [3]

W poniższym rozdziale przedstawiony został aktualny stan wiedzy na temat terapii CAR-T w chorobach autoimmunologicznych, włącznie z jej mechanizmem działania, wynikami badań przedklinicznych i klinicznych, kwestie bezpieczeństwa tej terapii oraz perspektywy jej rozwoju w przyszłości. Skupiono się także na głównych wyzwaniach terapii i kierunkach dalszych badań, które mogą prowadzić do wdrożenia terapii komórkami CAR-T do praktyki klinicznej.

## **2. Podstawy immunologiczne chorób autoimmunizacyjnych**

Przyczyną chorób autoimmunologicznych są zaburzenia mechanizmów tolerancji immunologicznej, skutkujące atakiem układu odpornościowego na własne komórki i tkanki. Autoagresja może być konsekwencją dysfunkcji limfocytów T, limfocytów B, a także innych elementów układu immunologicznego, włącznie z nieprawidłową regulacją wydzielania cytokin. [4, 5]

### **2.1 Zaburzenia tolerancji immunologicznej**

Tolerancja immunologiczna może być zaburzona na poziomie centralnym, który zachodzi w grasicy (dla limfocytów T) oraz szpiku kostnym (dla limfocytów B), a także na poziomie obwodowym, który obejmuje mechanizmy kontrolujące te komórki, które pozytywnie przeszły selekcję centralną.

Podczas selekcji limfocytów w tolerancji centralnej autoreaktywne limfocyty - rozpoznające własne antygeny zbyt silnie - ulegają eliminacji w selekcji negatywnej. Dla limfocytów T w grasicy dochodzi do rozpoznania podwójnie pozytywnych tymocytów (CD4+ CD8+) i eliminacji autoreaktywnych komórek spośród nich. Dla limfocytów B proces ten przebiega głównie na drodze delecji, anergii (brak aktywacji po rozpoznaniu własnego antygeny) i modyfikacji receptorów BCR. W chorobach autoimmunizacyjnych część tych komórek przetrwa selekcję, co zwiększa ryzyko autoagresji w postaci choroby autoimmunologicznej. [5]

W tolerancji obwodowej kluczowe procesy dla limfocytów T to anergia, supresja

dokonywana przez limfocyty T regulatorowe, a także regulacja przez cytokiny, objawiająca się jako równowaga między cytokinami prozapalnymi a przeciwzapalnymi. [4, 5] Dla limfocytów B ważna jest rola limfocytów B regulatorowych, chroniących przed patologiczną autoreaktywnością limfocytów B. [5]

## 2.2 Rola limfocytów T i B

Tabela 1 Rola limfocytów T i B [opracowanie własne]

| Rodzaj limfocytów                | Rola                                                                                                                       |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Limfocyty T pomocnicze – CD4+    | Aktywacja limfocytów B i wytwarzania autoprzeciwciał,<br>Wydzielanie cytokin prozapalnych, nasilających uszkodzenie tkanek |
| Limfocyty T cytotoksyczne – CD8+ | Bezpośrednia zdolność cytotoksyczna                                                                                        |
| Limfocyty T regulatorowe         | Hamowanie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, w tym komórek autoreaktywnych                                             |
| Limfocyty B                      | Wytwarzanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym białkom                                                         |

## 2.3 Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych

Zazwyczaj choroby autoimmunizacyjne rozwijają się w efekcie interakcji predyspozycji genetycznych, czynników środowiskowych oraz zaburzeń regulacji układu odpornościowego. [6] Najważniejsze z tych czynników omówiono poniżej.

Główną rolę w ryzyku genetycznym rozwoju choroby autoimmunizacyjnej pełnią antygeny HLA (ang. *Human Leukocytes Antigen*, ludzkie antygeny zgodności tkankowej). [7] W reumatoidalnym zapaleniu stawów HLA-DR3 i HLA-DR4 zwiększają ryzyko wystąpienia choroby 4-krotnie. Z kolei HLA-B27 podnosi ryzyko zachorowania na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa nawet 90-krotnie. W stwardnieniu rozsianym istotny jest antygen HLA-DR2, zwiększający ryzyko zachorowania 4-krotnie, z kolei HLA-DR3 – 10-krotnie. [8]

Wpływ na wyzwolenie objawów autoimmunizacji mają także infekcje. Najważniejszym mechanizmem dla ich rozwoju jest mimikra molekularna - podobieństwo strukturalne pomiędzy antygenami patogenów a własnymi antygenami gospodarza. Prowadzi do krzyżowej reakcji komórek odpornościowych nie tylko z antygenami patogenów, ale także własnymi antygenami. [9] Przykładami takich powiązań w chorobach autoimmunologicznych są: EBV (ang. *Epstein-Barr Virus*) dla SM i SLE, wirus *Coxsackie* dla cukrzycy typu I lub *Streptococcus pyogenes* dla gorączki reumatycznej. [8, 10] Oprócz mimikry molekularnej silna odpowiedź podczas

infekcji może aktywować limfocyty autoreaktywne które wcześniej były w stanie anergii. Mechanizm ten polega na obniżaniu progu aktywacji limfocytów T przez cytokiny prozapalne (np. IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6). [8] Kolejnym mechanizmem jest rozprzestrzenianie epitopów – uwalnianie antygenów endogennych podczas pierwotnej odpowiedzi stymuluje autoreaktywne limfocyty T i odgrywa kluczową rolę w progresji choroby. [10]

Nadmierna produkcja cytokin prozapalnych, takich jak IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$  czy IFN- $\gamma$  sprzyja autoimmunizacji. Robi to na drodze obniżania progu aktywacji limfocytów T, poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek kostymulujących na komórkach prezentujących antygen lub nasilać sygnalizację wewnątrzkomórkową. [11, 12].

Ostatnią grupą czynników ryzyka autoimmunizacji są czynniki środowiskowe. Do najważniejszych należą infekcje, palenie tytoniu, zaburzenia mikrobioty jelitowej, promieniowanie UV, dieta oraz czynniki hormonalne. Mechanizmy obejmują mimikrę molekularną, aktywację przygodną, zwiększoną ekspozycję autoantygenów oraz zaburzenie równowagi limfocytów Treg/Th17. [6, 13, 14, 15]

## 2.4 Efekty autoagresji w tkankach

W wyniku zaburzeń tolerancji immunologicznej lub nadmiernej aktywacji limfocytów B oraz T dochodzi do tworzenia się przewlekłego stanu zapalnego. Nadmierna aktywacja limfocytów prowadzi do uszkodzeń tkankowych w takich chorobach, jak cukrzyca typu I i toczeń rumieniowaty układowy. W przebiegu cukrzycy tkankami docelowymi dla autoreaktywnych limfocytów T (CD8 i CD4) poprzez szlak Fas-FasL są komórki beta wysp trzustkowych [16]. Z kolei w toczeniu rumieniowatym układowym limfocyty B produkują autoprzeciwciała tworzące kompleksy immunologiczne odkładające się w tkankach, głównie w nerkach, aktywujące układ dopełniacza. Aktywacja dopełniacza przez te kompleksy prowadzi do uszkodzenia narządów [17].

Przewlekły stan zapalny w przebiegu chorób autoimmunologicznych wynika również z działania cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) [11, 12], które dodatkowo nasilają zapalenie i uszkodzenie tkanek. Taki mechanizm dotyczy reumatoidalnego zapalenia stawów i prowadzi do rozrostu błony maziowej, obrzęku i degradacji chrząstki i kości. [18]

Efektom powyższych mechanizmów są utrwalone uszkodzenia tkanek i rozwój charakterystycznych dla chorób objawów klinicznych. Objawy te są odzwierciedleniem zaburzeń immunologicznych jako podłoża chorób autoimmunologicznych.

### 3. Mechanizm działania CAR-T

Terapia CAR-T polega na modyfikacji genetycznej limfocytów T tak, aby nadać im zdolności do swoistego rozpoznawania i eliminacji komórek docelowych. Zachodzi ona niezależnie od prezentacji antygeny przez cząsteczki układu MHC. [2] To działanie umożliwia precyzyjnie ukierunkowaną na wybrane komórki odpowiedź immunologiczną. Stanowi to przewagę CAR-T nad klasycznymi metodami immunosupresji, ponieważ limfocyty są przekształcane na podstawie indywidualnej analizy pacjenta. [2, 19]

Receptor CAR to syntetyczna konstrukcja białkowa zbudowana z kilku domen. Domena zewnątrzkomórkowa rozpoznaje antygen, najczęściej jako fragment scFv (single-chain variable fragment), odpowiada za wiązanie antygeny bezpośrednio z powierzchnią komórki docelowej. Domena ta jest związana z domeną transbłonową i regionem zawiasowym – zapewniają one stabilność i prawidłową lokalizację receptora w błonie. Część wewnątrzkomórkowa receptora posiada domenę sygnałową CD3 $\zeta$  oraz domeny kostymulujące (np. CD28 lub 4-1BB), które wzmacniają proliferację i funkcje efektorowe komórek CAR-T. [20]

Wyróżnia się różne generacje receptorów chimerycznych, a kryteriami są liczba oraz rodzaj domen kostymulujących. Pierwsza generacja składała się wyłącznie z domeny zewnątrzkomórkowej połączonej z wewnątrzkomórkową, bez obecności kostymulacji. W efekcie proliferacja była ograniczona i komórki słabo utrzymywały się w organizmie. Druga generacja to wzbogacenie pierwszej o jedną domenę kostymulującą, znajdującą się wewnątrzkomórkowo, obok CD3 $\zeta$ . Poprawiało to proliferację i przeżywalność komórek, co zwiększało skuteczność terapeutyczną. Trzecia generacja to wzbogacenie poprzednich o dodatkową domenę kostymulującą, co jeszcze bardziej wzmacniało odpowiedź immunologiczną. Najczęściej stosowane są cząsteczki drugiej i trzeciej generacji. [20]

W ostatnich latach wyróżniono także czwartą generację CAR, znaną jako TRUCKs (ang. *T-cells redirected for universal cytokine killing*). Rozszerza ona klasyczną strukturę o gen kodujący cytokiny (lub inne cząstki immunomodulujące) wydzielane po aktywacji komórki. Poprawia to proliferację i przeżycie limfocytów w mikrośrodowisku zapalnym lub nowotworowym, czyniąc czwartą generację najbardziej efektywną w terapii. [21]

Proces tworzenia komórek CAR-T rozpoczyna się izolacją limfocytów T z krwi obwodowej pacjenta. Pobrane komórki następnie ulegają modyfikacji genetycznej (najczęściej przez wektory wirusowe) i wprowadzany jest gen kodujący receptor CAR. Kolejnym etapem jest namnażanie zmodyfikowanych limfocytów w warunkach in

vitro, aby na końcu podać je pacjentowi w formie infuzji. [2]

Po wprowadzeniu CAR-T do organizmu pacjenta rozpoznają one antygeny powierzchniowe komórek docelowych bezpośrednio i niezależnie od HLA, w efekcie prowadząc do aktywacji i proliferacji. [2, 22] Aktywowane komórki wydzielają cytokiny prozapalne i działają cytotoksycznie przez perforyny i granzymy, prowadząc do apoptozy celów. [22]

W aspekcie chorób autoimmunizacyjnych mechanizm ten znajduje zastosowanie w eliminacji selektywnej autoreaktywnych limfocytów, szczególnie B z ekspresją antygeny CD19, co potwierdzono w najnowszych badaniach klinicznych. [22] Potwierdzono, że terapia ta może prowadzić do długotrwałej remisji przez eliminację komórek odpowiedzialnych za tworzenie przeciwciał. [19, 22] Alternatywną formą wykorzystania CAR-T jest używanie limfocytów T regulatorowych – przez właściwości immunosupresyjne mogą przyczyniać się do przywracania tolerancji immunologicznej. [2]

#### **4. Zastosowanie CAR-T w chorobach autoimmunologicznych**

Zastosowanie komórek CAR-T w schorzeniach autoimmunologicznych polega przede wszystkim na selektywnej eliminacji autoreaktywnych limfocytów, które są kluczowe dla rozwoju danej choroby. W zależności od jej mechanizmu, celem terapii mogą być zarówno limfocyty B (odpowiedzialne za produkcję autoprzeciwciał) lub limfocyty T (bezpośrednio uszkadzające tkanki). [19]

##### **4.1 Terapia skierowana przeciwko limfocytom B**

W chorobach, w których kluczową rolę w patogenezie odgrywają limfocyty B, CAR-T są projektowane do rozpoznawania antygeny CD19. Antygen ten jest charakterystyczny dla większości limfocytów B. Prowadzone są także badania skierowane na antygen BCMA, również charakterystyczny dla limfocytów B. Taki mechanizm pozwala na selektywną eliminację autoreaktywnych limfocytów B, zmniejszenie stanu zapalnego i ograniczenie aktywności choroby. Do chorób autoimmunologicznych związanych z patologiczną rolą limfocytów B należy toczeń rumieniowaty układowy. [19, 22, 23]

##### **4.2 Terapia skierowana przeciwko limfocytom T**

W chorobach, w których głównym elementem patogenezy są limfocyty T,

znaczenie zyskują CAR-Tregs, które wykorzystują modyfikowane limfocyty T regulatorowe. Tregs przyczyniają się do przywracania tolerancji immunologicznej, zmniejszając ryzyko uszkodzeń tkankowych. Do chorób autoimmunologicznych związanych z autoreaktywnymi limfocytami T należą reumatoidalne zapalenie stawów i stwardnienie rozsiane. [2]

## **5. Analiza badań dotyczących zastosowania CAR-T w leczeniu chorób autoimmunologicznych**

### **5.1 Toczeń rumieniowaty układowy**

W patogenezie SLE istotną rolę odgrywają kompleksy immunologiczne odkładające się w nerkach, naczyniach krwionośnych oraz innych narządach, gdzie powodują wyżej opisane uszkodzenia. Terapia CAR-T w przypadku tocznia polega na działaniu ukierunkowanym na antygen CD19. Po rozpoznaniu tego antygenu dochodzi do eliminacji autoreaktywnych limfocytów B, produkujących przeciwciała antyjądrowe. [19, 22, 23]

Badania przedkliniczne na modelach mysich wykazały redukcję liczby limfocytów B we krwi obwodowej po pojedynczej infuzji CAR-T anty-CD19. Ponadto doszło do obniżenia poziomu autoprzeciwciał, poprawy parametrów nerkowych i ograniczenia odkładania się w tkankach kompleksów immunologicznych. [23]

Wstępne doniesienia kliniczne na małych grupach pacjentów (6 i 8 chorych) z oporną na leczenie postacią SLE wykazały, że po pojedynczej infuzji komórek CAR-T anty-CD19 doszło do całkowitej lub częściowej remisji objawów klinicznych w ciągu kilku tygodni, spadku poziomu autoprzeciwciał przeciwko dsDNA (antyjądrowych). Efekt terapeutyczny utrzymywał się od kilku miesięcy do nawet roku, przy łagodnych i odwracalnych działaniach niepożądanych (za wyjątkiem zapalenia płuc leczonego antybiotykami). [22, 23]

CAR-T dla SLE nie tylko zredukowała liczbę limfocytów B, ale także pośrednio zmniejszyła stężenie IL-6 i TNF- $\alpha$  (cytokiny prozapalne) oraz zmiany poziomu IL-7 i BAFF, co wskazuje na ograniczoną aktywację limfocytów autoreaktywnych. [24]

### **5.2 Reumatoidalne zapalenie stawów**

W patogenezie RZS kluczową rolę odgrywają autoreaktywne limfocyty T. Limfocyty T CD4+ wydzielają cytokiny prozapalne, które aktywują makrofagi, fibroblasty i limfocyty B do produkcji autoprzeciwciał. Powstałe autoprzeciwciała powodują

odkładanie się kompleksów immunologicznych i nasilenie objawów choroby wymienionych wyżej. Terapia CAR-T dla RZS opiera się na ukierunkowaniu CAR-Tregs na przywrócenie tolerancji immunologicznej [25] lub, tak jak w SLE, na CAR-T przeciwko limfocytom B (anty-CD19). [26]

W terapii skierowanej przeciwko limfocytom T z użyciem CAR-Tregs po pojedynczej infuzji w badaniach przedklinicznych na modelach mysich doszło do zmniejszenia proliferacji autoreaktywnych limfocytów T, obniżenia stężenia we krwi cytokin prozapalnych. Doprowadziło to do ograniczenia uszkodzeń stawów i zmniejszenia obrzęku. [25]

W terapii z użyciem CAR-T anty-CD19 w modelach przedklinicznych dochodziło do selektywnej eliminacji autoreaktywnych limfocytów B, redukcji stanu zapalnego, ograniczenia uszkodzeń tkanek. We wstępnych badaniach klinicznych na małych grupach pacjentów z RZS opornym na leczenie pojedyncza infuzja CAR-T anty-CD19 doprowadziła do zmniejszenia liczby limfocytów B, spadku poziomu autoprzeciwciał i zmniejszenia bólu stawów z poprawą parametrów klinicznych stanu zapalnego. [26]

### 5.3 Stwardnienie rozsiane

W patogenezie SM kluczowe są autoreaktywne limfocyty T przekraczające barierę krew-mózg. Powodują one proces zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Limfocyty T CD4+, poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych, uszkadzają osłonki mielinowe. Ważne są również limfocyty B, które, tak, jak w innych chorobach autoimmunologicznych, produkują autoprzeciwciała. [27, 28]

Terapia anty-CD19 w badaniach przedklinicznych prowadziła do eliminacji limfocytów B, zmniejszenia aktywności zapalnej i ograniczenia procesów demielinizacyjnych w OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Wstępne doniesienia kliniczne na małej grupie pacjentów (2 chorych) wskazują, że zastosowanie tej metody może prowadzić do podobnych efektów, jednak u jednej z pacjentek w pierwszych dniach po infuzji wystąpiły odwracalne powikłania, a leczenie doprowadziło do poprawy stanu pacjentki. Ze względu na ograniczoną liczbę badań, bezpieczeństwo tej terapii wymaga dalszej oceny. [27]

Alternatywnym kierunkiem badań jest zastosowanie limfocytów CAR-Tregs. W badaniach przedklinicznych opracowano CAR-Tregs przeciwko antygenowi MOG (ang. *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*). Na modelach mysich EAE (eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie rdzenia i mózgu) wykazały one skuteczność *in vitro* oraz *in vivo*. Terapia doprowadziła do spowolnienia odpowiedzi

immunologicznej autoreaktywnej i zredukowała aktywację mikrogleju i stan zapalny w OUN. [28]

## 6. Bezpieczeństwo terapii CAR-T w leczeniu chorób autoimmunologicznych

Terapia CAR-T, pomimo obiecujących wyników, wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wynikają one z intensywnej aktywacji układu immunologicznego.

Najczęstszym poważnym powikłaniem jest zespół uwalniania cytokin (CRS). Rozwija się on na skutek intensywnego uwalniania cytokin prozapalnych przez aktywowane komórki CAR-T i inne komórki układu odpornościowego. Kluczowymi mediatorami tego procesu są: IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Objawy CRS to głównie gorączka, hipotensja oraz zaburzenia oddychania. Nasilenie tych objawów koreluje z intensywnością odpowiedzi immunologicznej i aktywacją komórek efektorowych. [29, 30]

Drugim często występującym poważnym powikłaniem jest neurotoksyczność – ICANS (ang. *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*). Mechanizm tego zjawiska jest związany z działaniem cytokin prozapalnych na OUN i zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg. ICANS prowadzi do zaburzeń w homeostazie środowiska neuronalnego i zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia świadomości, afazja, drgawki czy zaburzenia funkcji poznawczych. W ciężkim przebiegu tego powikłania może dojść do obrzęku mózgu. [30, 31]

Do innych obserwowanych działań niepożądanych CAR-T należą zaburzenia hematologiczne, objawy grypopodobne oraz zwiększona podatność na infekcje, wynikające z przejściowego zaburzenia funkcji układu odpornościowego. To one występują najczęściej. [30]

Potencjalnie profil bezpieczeństwa terapii mogą poprawić CAR-Tregs, które nie eliminują komórek, a modulują układ immunologiczny. Wstępne badania wykazały, że CAR-Tregs mogą wiązać się z niższym ryzykiem wystąpienia CRS i ICANS. [30]

Dostępne dane sugerują, że terapia CAR-T w leczeniu chorób autoimmunologicznych ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż w onkologii. [30] W przeglądzie systematycznym obejmującym 80 pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi większość działań niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany przebieg, a ciężkie postaci CRS i ICANS występowały stosunkowo rzadko. [29] Nie odnotowano również żadnego zgonu bezpośrednio związanego z terapią, co wskazuje na potencjalnie bezpieczne stosowanie CAR-T u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi. [29, 30]

## 7. Perspektywy zastosowania terapii komórkami CAR-T w chorobach autoimmunologicznych

Dotychczasowe przeanalizowane wyniki badań wskazują na istotny potencjał terapii CAR-T w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Podejście to jednak nadal pozostaje we wczesnym etapie rozwoju. Wczesne badania kliniczne wykazują, że terapia ta może skutecznie prowadzić do eliminacji autoreaktywnych komórek i poprawy stanu pacjenta, ze zmniejszeniem objawów klinicznych. [23-28] Szczególną efektywność terapia może osiągnąć dla SLE.

Pomimo obiecujących wyników, istnieje szereg ograniczeń związanych z szerszym zastosowaniem terapii CAR-T przy leczeniu chorób autoimmunologicznych. Dotychczas przeprowadzone badania dotyczyły bardzo małych grup pacjentów. Ponadto okres obserwacji po infuzji jest stosunkowo krótki, co nie pozwala na ocenę skuteczności długoterminowo. [29-31]

U części pacjentów występują również powikłania. Choć najczęściej są one łagodne lub umiarkowane i odwracalne, nie można z pewnością jeszcze stwierdzić, że terapia jest w pełni bezpieczna. Rozważa się również możliwość wystąpienia wtórnych zjawisk autoimmunologicznych i nawrotów choroby. [30]

Istotnym ograniczeniem pozostają także wyzwania logistyczne związane z produkcją i podawaniem CAR-T. Proces ten obejmuje pobranie autologicznych limfocytów T, ich modyfikację genetyczną oraz namnażanie *in vitro*. [2] Procedura jest więc złożona, droga i czasochłonna, co ogranicza możliwość szybkiego zastosowania terapii, szczególnie u pacjentów wymagających pilnej interwencji, w stanie ciężkim.

W związku z tymi ograniczeniami konieczne są dalsze badania – na większych grupach pacjentów i przy dłuższej obserwacji po terapii, aby w pełni ocenić bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

## 8. Wnioski

Terapia CAR-T stanowi jedno z najbardziej obiecujących podejść w leczeniu chorób autoimmunologicznych, umożliwiając selektywne oddziaływanie na kluczowe populacje komórek układu odpornościowego odpowiedzialne za patogenezę tych schorzeń. Dotychczasowe wyniki badań przedklinicznych oraz wczesnych badań klinicznych wskazują na możliwość uzyskania istotnej poprawy klinicznej, a w niektórych przypadkach długotrwałej remisji choroby.

Największy potencjał terapeutyczny obserwuje się w strategiach ukierunkowanych na eliminację limfocytów B (np. CD19) oraz w podejściach

immunoregulacyjnych z wykorzystaniem CAR-Tregs, które mogą przywracać zaburzoną tolerancję immunologiczną zamiast jedynie eliminować komórki efektorowe.

Jednocześnie terapia CAR-T wiąże się z istotnymi ograniczeniami, obejmującymi zarówno ryzyko działań niepożądanych (np. CRS i ICANS), jak i brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa oraz skuteczności. Dodatkowo ograniczenia wynikają z małej liczby pacjentów w badaniach klinicznych, krótkiego okresu obserwacji oraz wysokiej złożoności i kosztów terapii.

W związku z powyższym terapia CAR-T w chorobach autoimmunologicznych pozostaje metodą eksperymentalną, wymagającą dalszych badań klinicznych na większych populacjach oraz długoterminowej obserwacji. Kluczowe znaczenie ma również rozwój bezpieczniejszych i bardziej precyzyjnych konstrukcji CAR oraz optymalizacja procesów produkcyjnych, co może w przyszłości zwiększyć dostępność i zastosowanie tej terapii w praktyce klinicznej.

## Referencje

- [1] Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):754-765. doi:10.1016/j.autrev.2012.02.001
- [2] Kong Y, Li J, Zhao X, Wu Y, Chen L. CAR-T cell therapy: developments, challenges and expanded applications from cancer to autoimmunity. *Front Immunol.* 2025;15:1519671. doi:10.3389/fimmu.2024.1519671
- [3] Taubmann J, Müller F, Fagni F, et al. Long-term safety and efficacy of CAR-T cell treatment in severe and treatment refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(suppl 1):OP0027.
- [4] Romagnani S. Immunological tolerance and autoimmunity. *Intern Emerg Med.* 2006;1(3):187-196. doi:10.1007/BF02934736
- [5] Meng X, Layhadi JA, Keane ST, Cartwright NJK, Durham SR, Shamji MH. Immunological mechanisms of tolerance: central, peripheral and the role of T and B cells. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(4):175-186. doi:10.5415/apallergy.0000000000000128
- [6] Kumar M, Yip L, Wang F, Marty SE, Fathman CG. Autoimmune disease: genetic susceptibility, environmental triggers, and immune dysregulation. Where can we develop therapies? *Front Immunol.* 2025;16:1626082. doi:10.3389/fimmu.2025.1626082
- [7] Cruz-Tapias P, Castiblanco J, Anaya JM. HLA association with autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., eds. *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. El Rosario University Press; 2013.

- [8] Gołąb J, Lasek W, Nowis D, Stokłosa T. Immunologia. 8th ed. Wydawnictwo Naukowe PWN; 2023.
- [9] Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(1):102-111. doi:10.1007/s12016-011-8294-7
- [10] Strizzi CT, Ambrogio M, Zanoni F, et al. Epitope spreading in immune-mediated glomerulonephritis: the expanding target. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11096. doi:10.3390/ijms252011096
- [11] Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
- [12] McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-442. doi:10.1038/nri2094
- [13] Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228-2233. doi:10.1172/JCI78088
- [14] Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017;46(4):562-576. doi:10.1016/j.immuni.2017.04.008
- [15] Chowaniec M, Kawalec A, Pawlas K. Environmental risk factors in autoimmune diseases: a review of literature. *Med Srod.* 2017;20(3):12-20. doi:10.19243/2017302
- [16] Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001;358(9277):221-229. doi:10.1016/S0140-6736(01)05415-0
- [17] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-2121. doi:10.1056/NEJMr1100359
- [18] Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
- [19] Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402:2034-2044. doi:10.1016/S0140-6736(23)01968-6
- [20] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* 2013;3(4):388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548
- [21] Tang L, Pan S, Wei X, Xu X, Wei Q. Arming CAR-T cells with cytokines and more: innovations in the fourth-generation CAR-T development. *Mol Ther.* 2023;31(11):3146-3162. doi:10.1016/j.ymthe.2023.09.021
- [22] Li YR, Lyu Z, Chen Y, Fang Y, Yang L. Frontiers in CAR-T cell therapy for autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2024;45(9):839-857. doi:10.1016/j.tips.2024.07.005

- [23] Mougiakakos D, Sengupta R, Gold R, et al. Successful generation of fully human, second-generation anti-CD19 CAR T cells for clinical use in patients with diverse autoimmune disorders. *Cytotherapy*. 2025;27(2):236-246. doi:10.1016/j.jcyt.2024.09.008
- [24] Nunez D, Patel D, Volkov J, et al. Cytokine and reactivity profiles in SLE patients following anti-CD19 CAR-T therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2023;31:101104. doi:10.1016/j.omtm.2023.08.023
- [25] Queiro R, Alonso S, Alperi M. Beyond cytokine blockade: could CAR-Tregs open a new era of tissue-targeted immune tolerance in psoriatic arthritis? *Front Immunol*. 2026;17:1772369. doi:10.3389/fimmu.2026.1772369
- [26] Freeley M. CAR T cell therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):100. doi:10.1007/s12016-025-09113-7
- [27] Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis. *Med*. 2024;5(6):550-558.e2.
- [28] Frikeche J, David M, Mouska X, et al. MOG-specific CAR Tregs: a novel approach to treat multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):268.
- [29] Kattamuri L, Mohan Lal B, Vojjala N, et al. Safety and efficacy of CAR-T cell therapy in patients with autoimmune diseases: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2025;45(1):18. doi:10.1007/s00296-024-05772-5
- [30] Conforti A, Cifuentes-González C, Ariani A, Lo Gullo A, Agrawal R. CAR-T cell therapy in autoimmune diseases: promise, progress, and pitfalls. *Rheumato*. 2025;5(4):15. doi:10.3390/rheumato5040015
- [31] Li Y, Ming Y, Fu R, et al. The pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of CAR-T cell therapy-related adverse reactions. *Front Pharmacol*. 2022;13:950923. doi:10.3389/fphar.2022.950923

# INNOWACYJNE LECZENIE POWIKŁAŃ NARZĄDOWYCH W TWARDZINIE UKŁADOWEJ

Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak, Paulina Piech, Natalia Ostrowska

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

**Abstrakt:** Twardzina układowa jest rzadką chorobą autoimmunologiczną o złożonej patogenecie, charakteryzującą się uszkodzeniem mikrokrazenia, nadmiernym włóknieniem tkanek oraz zajęciem narządów wewnętrznych. Powikłania narządowe, w szczególności oraz nadciśnienie płucne, stanowią główną przyczynę zwiększonej chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów. W ostatnich latach istotny postęp dokonał się w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej, głównie dzięki wprowadzeniu leków przeciwfibrotycznych, takich jak nintedanib, który skutecznie spowalnia progresję włóknienia płuc. Równolegle rozwijane są innowacyjne strategie leczenia ciężkich postaci choroby i innych powikłań narządowych obejmujące terapie biologiczne oraz autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u wybranych pacjentów z agresywnym przebiegiem twardziny układowej. Coraz większe znaczenie w terapii twardziny układowej odgrywa także medycyna personalizowana. Jest ona oparta na indywidualnym profilu klinicznym, obecności autoprzeciwciał oraz biomarkerów aktywności choroby, co umożliwia lepsze dopasowanie leczenia do potrzeb pacjenta. Celem niniejszej pracy jest opisanie i zebranie danych związanych z innowacyjnymi metodami leczenia twardziny układowej.

**Słowa kluczowe:** autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, nintedanib, śródmiąższowa choroba płuc, tocilizumab, twardzina układowa

**Abstract:** Systemic sclerosis is a rare autoimmune disease with a complex pathogenesis, characterised by microcirculatory damage, excessive tissue fibrosis and involvement of internal organs. Organ complications, in particular interstitial lung disease and pulmonary hypertension, are the main cause of increased morbidity and mortality in this patient group. In recent years, significant progress has been made in the treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis, mainly due to the introduction of antifibrotic drugs such as nintedanib, which effectively slows the progression of pulmonary fibrosis. At the same time, innovative treatment strategies for severe forms of the disease and other organ complications are being developed, including biological therapies and autologous haematopoietic stem cell transplantation in selected patients with aggressive systemic sclerosis. Personalised medicine, based on individual clinical profiles, the presence of autoantibodies and disease activity biomarkers, is also playing an increasingly important role in the treatment of systemic sclerosis, enabling treatment to be better tailored to the patient's needs. The aim of this paper is to describe and compile data relating to innovative methods of treating systemic sclerosis.

**Keywords:** autologous stem cell transplantation, interstitial lung disease, nintedanib, systemic sclerosis, tocilizumab

## 1. Wstęp

Twardzina układowa (ang. Systemic sclerosis SSc) to złożona autoimmunologiczna, przewlekła choroba tkanki łącznej, charakteryzująca się autoimmunizacją, zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz waskulopatią. W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób. Choroba ta dotyczy kobiet 3-krotnie częściej niż mężczyzn. Wiek zachorowania przypada najczęściej między 30. a 50. roku życia [1]. Twardzina układowa ma najwyższą śmiertelność spośród wszystkich chorób reumatycznych. Pomimo postępu w diagnostyce i opiece wielospecjalistycznej, choroba nadal wiąże się z istotną chorobowością i skróceniem przeżycia, głównie na skutek zajęcia narządów wewnętrznych [2]. Do najpoważniejszych powikłań determinujących rokowanie należą choroba śródmiąższowa płuc oraz nadciśnienie płucne, które są głównymi przyczynami zgonów w tej grupie chorych [3]. Tradycyjne strategie terapeutyczne, oparte przede wszystkim na nieswoistej immunosupresji, często okazują się niewystarczające w hamowaniu progresji choroby i zapobieganiu nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów. Ostatnie lata przyniosły istotny przełom w leczeniu twardziny układowej, szczególnie w zakresie terapii jej powikłań narządowych. Wprowadzenie leków o ukierunkowanym mechanizmie działania, takich jak inhibitory kinaz tyrozynowych czy przeciwciała monoklonalne, a także rozwój nowoczesnych metod leczenia nadciśnienia płucnego i strategii immunomodulujących, stworzyły nowe możliwości terapeutyczne dla pacjentów z ciężkimi i szybko postępującymi postaciami choroby [4]. Równocześnie rośnie zainteresowanie terapiami

zaawansowanymi, w tym autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, które u wybranych chorych mogą istotnie zmieniać naturalny przebieg twardziny układowej. Celem niniejszej monografii jest przedstawienie aktualnych i innowacyjnych strategii leczenia powikłań twardziny układowej [5].

## 2. Innowacyjne leczenie choroby śródmiąższowej płuc

Śródmiąższowa choroba płuc ang. interstitial lung disease (ILD) jest częstą manifestacją twardziny układowej. Szacuje się, że około 50–65% pacjentów z twardziną układową wykazuje nieprawidłowości w obrębie płuc śródmiąższowych w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości ang. high-resolution computed tomography (HRCT) [6,7]. Stan ten stanowi istotne obciążenie dla pacjentów i jest jedną z głównych przyczyn zgonów związanych z twardziną układową [8]. W celu monitorowania progresji choroby wykonuje się badania czynnościowe płuc ang. pulmonary function tests (PFT), które powinny obejmować pomiar zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla ang. diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) oraz natężonej pojemności życiowej płuc ang. forced vital capacity (FVC). Na wyniki badań PFT mogą wpływać czynniki pozapłucne, takie jak zwłóknienie w obrębie jamy ustnej, zwłóknienie klatki piersiowej, miopatia, zmęczenie oraz wyniszczenie. Badania te mogą wspierać identyfikację pacjentów z postępującym fenotypem włóknienia, którzy mogą odnieść korzyść z bardziej intensywnych lub alternatywnych strategii terapeutycznych [9].

Europejskie wytyczne ang. European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) rekomendują stosowanie cyklofosfamid w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową SSc-ILD [10]. Wyniki najnowszych randomizowanych badań klinicznych (ang. randomized controlled trials RCT) wskazują jednak, że skuteczną alternatywę terapeutyczną stanowią mykofenolan mofetylu [11,12] oraz rytuksymab [13,14]. U pacjentów z szybko postępującą postacią twardziny układowej, obciążonych ryzykiem niewydolności narządowej, możliwe jest rozważenie przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych jako opcji terapeutycznej, jednak jest to terapia z istotnym ryzykiem powikłań oraz wymaga rygorystycznej kwalifikacji [15,16]. W wybranych przypadkach, w sytuacji braku skuteczności innych metod leczenia, rozważa się również przeszczep płuc [17].

W ostatnich randomizowanych badaniach klinicznych oceniano również skuteczność nowych strategii terapeutycznych, w tym przeciwciała monoklonalne go tocilizumab, skierowanego przeciwko receptorowi interleukiny-6 (IL-6), oraz leku przeciwzwłóknieniowego nintedanib. Interleukina-6 odgrywa istotną rolę

w aktywacji kluczowych szlaków profibrotycznych [18], a tocilizumab wykazał zdolność do stabilizacji parametrów czynnościowych płuc u pacjentów z wczesną rozlaną postacią SSc w badaniach ang. Fighting Autoimmunity and Systemic Sclerosis with interleukin-6 Antagonist Therapy (FaSScinate) i ang. Fibrosis Outcomes in patients with Cutaneous Systemic Sclerosis treated with tocilizumab (FocuSSed), co doprowadziło do jego zatwierdzenia w leczeniu SSc-ILD w 2021 roku [19,20]. Dodatkowe analizy badania FocuSSed oraz dane z praktyki klinicznej potwierdziły korzystny wpływ tej terapii w SSc-ILD [21,22,23,24]. Nintedanib, inhibitor kinazy tyrozynowej o działaniu przeciwzwłóknieniowym i przeciwzapalnym, oceniano w badaniu ang. Scleroderma Lung Study with Nintedanib in Systemic Sclerosis (SENSCIS), w którym wykazano istotne zmniejszenie rocznego tempa spadku natężonej pojemności życiowej płuc w porównaniu z placebo. W 2020 roku lek ten został dopuszczony do stosowania w leczeniu SSc-ILD [25].

### **3. Innowacyjne podejścia w leczeniu nadciśnienia płucnego i immunoterapia komórkowa**

Nadciśnienie płucne stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań twardziny układowej i istotnie pogarsza rokowanie. Choroba ta dotyczy od 3% do 12% chorych na twardzinę układową. Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc stwierdza się u około 2% pacjentów z twardziną układową. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca dotyczy od 1,5% do 8% chorych, natomiast nadciśnienie płucne w przebiegu płucnej choroby żylna-okluzyjnej występuje u około 0,2% pacjentów z twardziną układową [27,28].

Najczęstszą postacią w tej grupie jest tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej, należące do grupy 1 klasyfikacji hemodynamicznej WHO [29]. U części pacjentów występuje również komponenta śródmiąższowa lub zakrzepowo-zatorowa, co dodatkowo komplikuje obraz kliniczny [30]. Nadciśnienie płucne powoduje duszność wysiłkową oraz ograniczenie wydolności fizycznej. Objawy te mogą w początkowym okresie ująć uwagę zarówno chorego, jak i lekarza, zwłaszcza jeśli inne powikłania twardziny układowej, takie jak dolegliwości ze strony układu ruchu, ograniczają wydolność fizyczną pacjenta i uniemożliwiają wykonywanie większych wysiłków. Pacjenci mogą również skarżyć się na bóle w klatce piersiowej oraz omdlenia. W zaawansowanym stadium choroby dochodzi do rozwoju niewydolności prawokomorowej [31].

Obecnie podstawowym badaniem przesiewowym jest echokardiografia z Dopplerem, która pozwala na ocenę prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną,

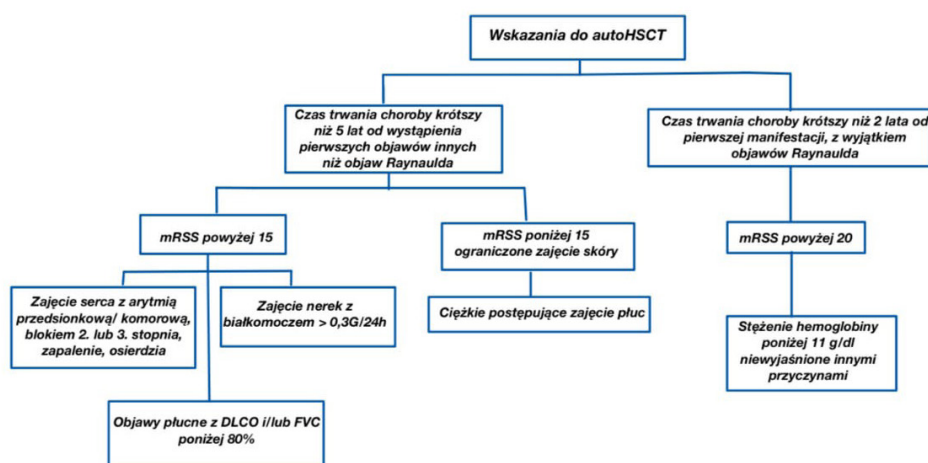
umożliwiają oszacowanie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej. Pewne rozpoznanie nadciśnienia płucnego można postawić wyłącznie na podstawie bezpośredniego pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej podczas cewnikowania prawego serca ang. right heart catheterization (RHC) [32]. Cewnikowanie prawego serca umożliwia także ocenę szeregu innych parametrów hemodynamicznych o kluczowym znaczeniu dla ustalenia przyczyny nadciśnienia płucnego oraz wyboru odpowiedniego leczenia. Pomiar ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych ang. pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) pozwala na różnicowanie przed- i postkapilarnych postaci nadciśnienia płucnego, natomiast test z wazodylatorami umożliwia oszacowanie prawdopodobieństwa korzystnej odpowiedzi na leczenie blokerami kanałów wapniowych [32].

Leczenie nadciśnienia płucnego w przebiegu twardziny układowej ma charakter kompleksowy i obejmuje farmakoterapię, rehabilitację oraz profilaktykę stanów mogących pogorszyć wydolność oddechowo-kръżeniową. Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie oraz ustalenie etiologii nadciśnienia płucnego. Do terapii wprowadzono szereg nowych leków skutecznych u chorych nieodpowiadających na test z wazodylatorami, do których należy większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej. Wiele z tych leków może być stosowanych doustnie lub w formie inhalacji, co korzystnie wpływa na jakość życia chorych [33]. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego stosuje się antagonistów receptorów endoteliny (bosentan, ambrisentan), które oddziałują na szlak endoteliny poprzez blokowanie receptorów endoteliny ETA i ETB, wspomagając rozszerzenie naczyń krwionośnych i hamowanie proliferacji [34]. Inną grupą leków jest selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil, wardenafil). Leki te mogą być podawane pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej ang. New York Heart Association (NYHA II) lub wyższej. Chorzy w klasie NYHA III lub IV mogą ponadto otrzymywać epoprostenol oraz analogi prostacykliny, takie jak iloprost czy treprostinil. W przypadku nieskuteczności monoterapii możliwe jest łączenie leków z różnych grup [35,36]. Oprócz wymienionych leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego pacjenci powinni, przy braku przeciwwskazań, otrzymywać leczenie przeciwwkrzepliwie oraz leczenie objawowe, takie jak tlenoterapia, leki moczopędne czy glikozydy naparstnicy [33].

#### 4. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) stanowi jedną z najbardziej zaawansowanych strategii terapeutycznych stosowanych u pacjentów z ciężką i szybko postępującą postacią twardziny układowej, w tym z zajęciem płuc w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną. Metoda ta jest rozważana przede wszystkim u chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby, u których standardowa terapia immunosupresyjna nie pozwala na skuteczne zahamowanie procesu chorobowego. Procedura AH SCT ma na celu eliminację autoreaktywnych klonów limfocytów oraz „reset” układu immunologicznego, a przeszczepienie komórek macierzystych umożliwia odtworzenie hematopoezy po intensywnej terapii kondycjonującej [37].

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami towarzystw naukowych, w tym EULAR oraz ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych należy rozważyć u wybranych pacjentów z ciężką postacią twardziny układowej, szczególnie w przypadku wczesnego, szybko postępującego przebiegu choroby [38]. Do najważniejszych wskazań należą:



Rycina 1. Wskazania do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w twardzinie układowej. Pojemność dyfuzyjna tlenu węgla DLCO; natężona pojemność życiowa FVC; zmodyfikowany wskaźnik skórny Rodnana ang. modified Rodnan skin score (mRSS) [39].

Kwalifikacja do AHSCT wymaga wykluczenia przeciwwskazań takich jak: wiek powyżej 65 lat, czynne palenie tytoniu, ciąża, choroba nowotworowa, zajęcie głównych narządów (płuco, serce, nerka, wątroba) [40]. Procedura ta obejmuje kilka etapów. w pierwszym etapie przeprowadza się mobilizację komórek macierzystych, najczęściej przy użyciu cyklofosfamidu oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów ang. granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) co umożliwia ich przejście ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Następnie odbywa się leukaferesa, pobranie komórek macierzystych oraz ich przechowywanie. Komórki te są przechowywane zamrożone w procesie kriokonserwacji [41]. Następny etap rozpoczyna się po kilku tygodniach do miesiąca. Stosowana jest terapia kondycjonująca o działaniu immunoablacyjnym, celem jej jest eliminacja patologicznych klonów limfocytów odpowiedzialnych za rozwój choroby. Proces ten trwa około dwóch tygodni. Po zakończeniu terapii kondycjonującej następuje ponowne przetoczenie autologicznych komórek macierzystych, co umożliwia regenerację układu krwiotwórczego [41].

Skuteczność AHSCT w leczeniu twardziny układowej została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych takich jak ang. autologous Stem Cell Systemic Sclerosis Immune Suppression Trial (ASSIST), ang. Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial (ASTIS) oraz ang. Scleroderma Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT). W badaniach tych wykazano, że u odpowiednio dobranej grupy chorych terapia ta może prowadzić do poprawy przeżycia całkowitego, stabilizacji lub poprawy funkcji narządów, w tym płuc oraz do zmniejszenia stopnia włóknienia skóry w porównaniu z konwencjonalną terapią immunosupresyjną [42,43].

## 5. Podsumowanie

Twardzina układowa pozostaje chorobą o złożonej patogenezie i wysokiej śmiertelności, wynikającej głównie z zajęcia narządów wewnętrznych, w szczególności płuc i układu sercowo-naczyniowego. Pomimo istotnego postępu w ostatnich latach, dostępne metody leczenia nadal nie pozwalają na pełne zahamowanie ani odwrócenie progresji choroby. Wprowadzenie terapii ukierunkowanych, takich jak nintedanib, umożliwiło spowolnienie progresji włóknienia płuc, jednak ich działanie ma charakter głównie modyfikujący przebieg choroby. Również terapie biologiczne, w tym tocilizumab, wykazują skuteczność jedynie w wybranych grupach pacjentów, co podkreśla heterogenność kliniczną twardziny układowej. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje najbardziej efektywną metodą u chorych z agresywnym przebiegiem choroby, jednak jego zastosowanie

ogranicza ryzyko powikłań oraz ściśle kryteria kwalifikacji. Obecnie kluczowym kierunkiem rozwoju pozostaje medycyna personalizowana, oparta na identyfikacji biomarkerów i indywidualnych fenotypów choroby. Coraz większe znaczenie przypisuje się również rozwojowi nowych terapii antyfibrotycznych oraz terapii celowanych, ukierunkowanych na konkretne szlaki molekularne odpowiedzialne za proces włóknienia i dysfunkcję immunologiczną. Badania nad nowymi cząsteczkami oraz terapiami kombinowanymi stwarzają nadzieję na skuteczniejsze kontrolowanie przebiegu choroby i poprawę rokowania pacjentów. Dalszy postęp terapeutyczny będzie zależał od opracowania strategii umożliwiających nie tylko spowolnienie, lecz także odwrócenie procesów włóknienia.

## Referencje

- [1] Brożek P. Twardzina układowa. Wwww.mp.pl. Published 2026. <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333>
- [2] Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet* (London, England). 2022;401(10373). doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0)
- [3] Son HH, Moon SJ. Pathogenesis of systemic sclerosis: an integrative review of recent advances. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2024;32(2). doi:<https://doi.org/10.4078/jrd.2024.0129>
- [4] Sari A, Campochiaro C, Nihtyanova S, et al. 197 Clinical features and prevalence of double antibody positivity in a large cohort of systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 2018;57(suppl\_3). doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key075.421>
- [5] Bagnato G, Versace AG, La Rosa D, et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Systemic Sclerosis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Cells*. 2022;11(5):843. doi:<https://doi.org/10.3390/cells11050843>
- [6] Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(10):1258-1266. doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0486oc>
- [7] Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(4):519-524. doi:<https://doi.org/10.1002/acr.21583>
- [8] Jaafar S, Alain Lescoat, Huang S, et al. Clinical characteristics, visceral involvement, and mortality in at-risk or early diffuse systemic sclerosis: a longitudinal analysis of an observational prospective multicenter US cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23(1):170-170. doi:<https://doi.org/10.1186/s13075-021-02548-1>

- [9] Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, et al. Performance Characteristics of Pulmonary Function Tests for the Detection of Interstitial Lung Disease in Adults With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1892-1896. doi:<https://doi.org/10.1002/art.41415>
- [10] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;76(8):1327-1339. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
- [11] Misbah Baqir, Ashima Makol, Osborn TG, Bartholmai BJ, Ryu JH. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease: A real world experience. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177107-e0177107. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177107>
- [12] Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023;19(4):212-226. doi:<https://doi.org/10.1038/s41584-023-00909-5>
- [13] Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2020;60(2):557-567. doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa550>
- [14] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):35-47. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoal1703327>
- [15] van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(24):2490-2498. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>
- [16] Pradère P, I. Tudorache, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(7):903-911. doi:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.003>
- [17] Denton CP, Ong VH, Xu S, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(9):1362-1371. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213031>
- [18] Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10038):2630-2640. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00232-4)
- [19] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(10):963-974. doi:[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30318-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30318-0)

- [20] Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(7):1301-1310. doi:<https://doi.org/10.1002/art.41668>
- [21] Kuster S, Jordan S, Elhai M, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD open*. 2022;8(2):e002477. doi:<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002477>
- [22] Narváez J, LLuch J, Alegre Sancho JJ, Molina-Molina M, Nolla JM, Castellví I. Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case series. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;78(11):e123-e123. doi:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214449>
- [23] Ghazipura M, Macrea M, Herman D, et al. Tocilizumab in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2024;21(2):328-337. doi:<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-056OC>
- [24] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2518-2528. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1903076>
- [25] Maysoun Kudsi, Raghad Tarcha, Naram Khalayli. Nintedanib in systemic sclerosis treatment: a case report. *Journal of medical case reports*. 2024;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13256-024-04433-2>
- [26] Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(6):1831-1839. doi:<https://doi.org/10.1002/art.24525>
- [27] Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(11):2290-2298. doi:<https://doi.org/10.3899/jrheum.100245>
- [28] Launay D, Olivier Sitbon, Jérôme Le Pavec, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. 2010;49(3):490-500. doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep398>
- [29] Saygin D, Domsic RT. Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2019;Volume 11(11):323-333. doi:<https://doi.org/10.2147/oarr.s228234>
- [30] Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Research*. 2014;115(1):115-130. doi:<https://doi.org/10.1161/circresaha.115.301146>

- [31] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2009;30(20):2493-2537. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
- [32] Calderone A, Stevens W, Prior D, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHInX study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(12):e011028. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011028>
- [33] Heresi GA, Minai OA. Bosentan in systemic sclerosis. *Drugs of Today*. 2008;44(6):415. doi:<https://doi.org/10.1358/dot.2008.44.6.1220138>
- [34] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38). doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [35] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(9):1023-1030. doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
- [36] Burt RK, Shah SJ, Dill KE, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST)*. 2011;378(9790):498-506. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60982-3)
- [37] Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):165. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
- [38] Alexander T, Roldan E, Del Papa N, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for rheumatic diseases: best practice recommendations from the EBMT Practice Harmonization and Guidelines Committee. *Bone Marrow Transplantation*. 2025;60(14). doi:<https://doi.org/10.1038/s41409-025-02695-y>
- [39] Farge D, Abdallah NA, Marjanovic Z, Papa ND. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *La Presse Médicale*. 2021;50(1):104065-104065. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>
- [40] Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(10). doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02390>

- [41] Bruera S, Harish Sidanmat, Molony DA, et al. Stem cell transplantation for systemic sclerosis. *TheCochranelibrary*. 2022;2022(7). doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd011819.pub2>
- [42] Burt RK, Farge D. Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(4):189-191. doi:<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.34>
- [43] Xu Y, Wang X, Hu Z, et al. Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. *Heliyon*. 2024;20(11):e39302-e39302. doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39302>

# ADENOMIOZA – INNOWACJE W DIAGNOSTYCE I LECZENIU KLINICZNYM

Paulina Głądała, Natalia Grzemska, Małgorzata Radzion, Martyna Górską

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

**Abstrakt:** Adenomioza to przewlekła choroba ginekologiczna charakteryzująca się obecnością tkanki endometrialnej w mięśniu macicy, co prowadzi do przewlekłego bólu miednicy, obfitych miesiączek oraz zaburzeń płodności. Choroba ta stanowi istotny problem kliniczny. Tradycyjne metody leczenia obejmują farmakoterapię hormonalną lub zabiegi chirurgiczne, które zazwyczaj tylko łagodzą objawy i mogą wiązać się z niepożądanymi działaniami. W odpowiedzi na wyzwania związane z adenomiozą przedmiotem badań stały się nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne. Zaawansowana ultrasonografia przezpochwowa i rezonans magnetyczny, pozwalają na dokładniejsze mapowanie zmian i ocenę stopnia zaawansowania choroby, co umożliwia personalizację leczenia. Rozwój terapii minimalnie inwazyjnych, farmakoterapii celowanej oraz metod wspomaganego rozrodu umożliwia poprawę jakości życia pacjentek. Szczególnie istotna staje się medycyna precyzyjna, która pozwala dobierać strategię terapeutyczne w oparciu o profil pacjentki. Połączenie zaawansowanej diagnostyki obrazowej z indywidualnie dobranym leczeniem może nie tylko skrócić czas potrzebny do postawienia diagnozy, ale też zwiększyć skuteczność terapii i poprawić wyniki reprodukcyjne. Niezbędne są dalsze badania nad mechanizmami choroby oraz optymalizacją nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** adenomioza, personalizowane leczenie, farmakoterapia

**Abstract:** Adenomyosis is a chronic gynecological disease characterized by the presence of endometrial tissue within the uterine muscle, which leads to chronic pelvic pain, heavy menstrual bleeding and fertility disorders. This condition constitutes a significant clinical problem. Traditional treatment methods include hormonal pharmacotherapy or surgical procedures, which usually only alleviate symptoms and may be associated with adverse effects. In response to the challenges associated with adenomyosis, modern diagnostic and therapeutic methods have become the subject of research. Advanced transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging allow for more precise mapping of lesions and assessment of disease severity, enabling the personalization of treatment. The development of minimally invasive therapies, targeted pharmacotherapy, and assisted reproductive techniques makes it possible to improve patients' quality of life. Precision medicine is becoming particularly important, as it allows therapeutic strategies to be tailored based on the patient's profile. The combination of advanced imaging diagnostics with individually tailored treatment may not only shorten the time needed to establish a diagnosis but also increase the effectiveness of therapy and improve reproductive outcomes. Further research is necessary on the mechanisms of the disease and the optimization of modern diagnostic and therapeutic methods.

**Keywords:** adenomyosis, personalized treatment, pharmacotherapy

## 1. Wprowadzenie

Adenomioza jest przewlekłą chorobą ginekologiczną charakteryzującą się naciekiem endometrium na mięśniówkę macicy [1]. Prowadzi do przebudowy strukturalnej myometrium oraz zaburzeń jego funkcji, co klinicznie objawia się bólem miednicy, bolesnymi miesiączkami oraz nieprawidłowymi krwawieniami [2]. W ostatnich latach zwraca się również uwagę na istotny wpływ adenomiozy na płodność.

Zmiany w adenomiozie spowodowane są wpuklaniem się warstwy podstawnej endometrium do myometrium. Wykazano również obecność powtarzających się mutacji genu KRAS w ogniskach adenomiozy oraz w gruczołach warstwy podstawnej endometrium [3]. Badania wykazały mutacje somatyczne w komórkach nabłonkowych u kobiet z adenomiozą. Komórki nabłonkowe napędzają migrację zmian, zwiększając stężenie estradiolu. Do tej pory jednak nie poznano czynników, które inicjują inwazję oraz są odpowiedzialne za włóknienie głębokich ognisk.

Przez wiele lat rozpoznanie adenomiozy było możliwe wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego po histerektomii. Dynamiczny rozwój metod obrazowania, w szczególności ultrasonografii przezpochwowej oraz rezonansu magnetycznego, umożliwił wczesne i nieinwazyjne rozpoznawanie tej jednostki chorobowej. W ostatnich latach lepiej poznano molekularną patogenezę adenomiozy.

Wykonywano również badania z użyciem mikromacierzy i sekwencjonowania RNA, które wykazały istotne zmiany transkrypcyjne w różnych fazach cyklu miesięczkowego. Transkryptomika pojedynczych komórek pozwala na badanie procesów patologicznych na poziomie komórkowym oraz identyfikację populacji komórek charakterystycznych dla zmian chorobowych. Badania sekwencjonowania RNA i transkryptomika umożliwiły nie tylko określenie typu komórek, ale także ich rozmieszczenie w tkance [3].

## **2. Patofizjologia i klasyfikacja adenomiozy**

### **2.1 Teorie powstawania choroby**

Obecnie dominują dwie konkurencyjne teorie powstawania adenomiozy: teoria wgłobienia i teoria metaplazji. Teoria wgłobienia głównie bazuje na hipotezie uszkodzenia i naprawy tkanek (TIAR). Z kolei pojęcie metaplazji wywodzi się z obserwacji anatomicznych i histologicznych [4]. Zakłada, że ogniska adenomiozy mogą powstawać w wyniku przekształcenia przemieszczonych embrionalnych komórek Mullera, które są pluripotencjalne. Jednak na tą chwilę nie poznano mechanizmów tego procesu. Sugeruje się również, że komórki macierzyste endometrium mogą funkcjonować nieprawidłowo, a ich komórki potomne różnicujące się, przemieszczają się w kierunku myometrium zamiast do warstwy czynnościowej endometrium, co prowadzi do rozwoju zmian.

Do tej pory brak jednoznacznych danych eksperymentalnych, które potwierdzałyby lub obalały którąkolwiek z teorii. W przypadku teorii wgłobienia nie poznano przyczyny pierwotnych uszkodzeń. Podobnie niejasne pozostaje, w jaki sposób komórki macierzyste są rekrutowane i przekształcane w komórki endometrium zdolne do tworzenia ognisk chorobowych.

Zaproponowano również hipotezę o zaburzeniu ciągłości granicy endometrium i myometrium (EMID) [4]. Dane wskazują, że zabiegi jatrogenne w obrębie macicy, takie jak łyżeczkowanie, zwiększają ryzyko rozwoju adenomiozy w późniejszym okresie życia. Hipoteza ta zakłada, że ryzyko to zależy od stopnia i rodzaju uszkodzenia. Uszkodzenie tkanek w przebiegu EMID prowadzi do uwolnienia mediatorów zapalnych, takich jak substancja P i prostaglandyna E2 oraz aktywacji osi stresu, co prowadzi do wzrostu poziomu katecholamin [4]. Substancje te powodują osłabienie odporności komórkowej, co utrudnia eliminację komórek endometrium, które przedostały się do myometrium.

## 2.2 Klasyfikacja kliniczna i obrazowa

Wyróżnia się różne klasyfikacje adenomiozy, które są oparte na obrazie histopatologicznym, ultrasonograficznym oraz rezonansie magnetycznym. Dotychczas nie opracowano jednego, powszechnie obowiązującego systemu klasyfikacji.

### 2.2.1 Klasyfikacja histopatologiczna

Najczęściej analizowana jest głębokość naciekania zmian w mięśniówce macicy oraz ich rozległość. Jedną z pierwszych klasyfikacji zaproponowaną przez Birda, dzieli adenomiozę na 3 stopnie: I - zmiany powierzchowne, II - naciekanie do środkowej warstwy myometrium, III - głębokie naciekanie poza środkową warstwę. Wykazano, że nasilenie bolesnego miesiączkowania rośnie wraz z głębokością naciekania. Inne systemy uwzględniają również lokalizację zmian, ich liczbę i stosunek głębokości nacieku do grubości mięśniówki. W niektórych klasyfikacjach wyróżnia się też postać ogniskową. Nowsze podejście koncentruje się na zmianach w strefie podleczenia endometrium i myometrium, które mogą mieć znaczenie prognostyczne i wpływać na skuteczność leczenia. [5]

### 2.2.2 Klasyfikacja ultrasonograficzna (USG)

Grupa MUSA opracowała zestaw cech charakterystycznych dla adenomiozy w badaniu USG przezpochwowym, takich jak:

- powiększona, kulista macica
- asymetryczne pogrubienie mięśniówki
- torbiele w myometrium
- nieregularna strefa przejściowa
- charakterystyczne cieniowanie

Na ich podstawie powstały systemy klasyfikacyjne, które uwzględniają typ zmian, lokalizację, liczbę i wielkość ognisk, stopień zajęcia myometrium. [6]

### 2.2.3 Klasyfikacja MRI

Rezonans magnetyczny zapewnia bardziej obiektywną ocenę. Kluczowe cechy to pogrubienie strefy połączenia oraz ogniska o wysokim sygnale w myometrium. MRI umożliwia dokładne określenie lokalizacji i rozległość zmian. [5]

### **3. Nowoczesna diagnostyka adenomiozy**

#### **3.1 Ultrasonografia przezpochwowa (TVUS)**

TVUS stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne ze względu na dostępność, niską inwazyjność i wysoką czułość [7]. Standardowe badanie 2D w trybie skali szarości z użyciem Dopplera mocy, obejmuje ocenę miednicy mniejszej, w tym: macicy, myometrium, endometrium, przydatków, zatoki Douglasa, pęcherza moczowego, odbytnicy, połączenia odbytniczo-esiczego, moczowodów, przymacicza, przegrody odbytniczo-pochwowej, zachyłka pęcherzowo-macicznego i więzadeł krzyżowo-macicznych. Doppler mocy służy do oceny m.in. unaczynienia w głęboko naciekającej endometriozie. Pomaga on również w ocenie przepływu krwi w myometrium przy podejrzeniu adenomiozy [8].

Badanie 3D umożliwia ocenę morfologii jamy macicy i integralności JZ.

Mięśniówkę macicy ocenia się szczegółowo pod kątem obecności bezpośrednich i pośrednich cech ultrasonograficznych adenomiozy, zgodnie z kryteriami MUSA. Do cech bezpośrednich zaliczono: torbiele w myometrium, hiperechogeniczne wyspy oraz echogeniczne linie i uwypuklenia podendometrialne. Cechy pośrednie to: kulisty kształt macicy, asymetryczne pogrubienie mięśniówki, wachlarzowate cieniowanie, obecność unaczynienia przechodzącego przez zmianę, a także nieregularna lub przzerwana strefa połączenia. Badania kliniczne prowadzone wśród młodych pacjentek z bolesnymi i obfitymi miesiączkami potwierdzają przydatność ultrasonografii przezpochwowej oraz trójwymiarowej oceny macicy w diagnostyce adenomiozy [8]. Wykluczone zostały kobiety stosujące hormonalną antykoncepcję oraz panie z chorobami współistniejącymi. Wykonywano przezpochwowe badanie ultrasonograficzne u pacjentek aktywnych seksualnie. U pozostałych proponowano badanie przezodbytnicze. W badaniu 3D rekonstruowano przekrój czołowy macicy w celu oceny jamy macicy oraz strefy połączenia. Zgodnie z kryteriami MUSA rozpoznanie adenomiozy stawiano w przypadku stwierdzenia co najmniej jednej cechy bezpośredniej [8].

#### **3.1.1 Elastografia**

Nowym, obiecującym narzędziem diagnostycznym jest elastografia, która umożliwia ocenę sztywności tkanek, odzwierciedlającej stopień zwłóknienia zmian. Jest to kluczowe, ponieważ zwłóknienie stanowi kluczowy element progresji adenomiozy. Elastografia pozwala różnicować adenomiozę i mięśniaki, oceniać zaawansowanie

zmian, przewidywać odpowiedź na leczenie hormonalne, korelować wyniki z nasileniem objawów. Może być realizowana jako ultrasonograficzna elastografia (UE) lub elastografia rezonansu magnetycznego (MRE). Elastografia jest mniej zależna od doświadczenia badającego i zapewnia lepszą lokalizację przestrzenną zmian. UE zyskuje coraz większą popularność. Umożliwia nieinwazyjną ocenę właściwości biomechanicznych tkanek oraz wykazuje znacznie szerszy zakres dynamiczny detekcji. Wyróżniamy elastografię odkształcaniową i fali poprzecznej [9]. Do wykonania obu z tych elastografia wymagane jest mechaniczne pobudzenie tkanek. W odkształceniowej mierzona jest deformacja tkanki pod wpływem nacisku sondy, a w elastografii fali poprzecznej analizowana jest propagacją fal ścinających w tkance. Na podstawie sztywności tkanek, dzięki elastografii jesteśmy w stanie ocenić jak dana zmiana zareaguje na leczenie.

Istnieją jednak pewne ograniczenia w stosowaniu elastografii, ponieważ w odkształceniowej wynik zależy od siły nacisku wywieranego przez operatora, co może wpływać na powtarzalność pomiarów. Problem stanowi również stosowanie wskaźników takich jak LFI (liver function index). Pierwotnie zostały one opracowane, żeby móc ocenić stopień zwłóknienia wątroby, zatem nie są specyficzne dla tkanek macicy, co ogranicza ich precyzję [9]. Dodatkowym ograniczeniem szerszego wdrożenia elastografii są możliwe artefakty ruchowe oraz różnice między aparatami, co utrudnia standaryzację pomiarów.

### 3.2 Rezonans magnetyczny (MRI)

Zgodnie z wytycznymi ESUR, MRI jest badaniem drugiego wyboru w diagnostyce chorób miednicy mniejszej - stosowanym po niejednoznacznym TVUS. W rezonansie magnetycznym adenomiozę opisuje się jako beleczkowaty obraz mięśniówki macicy, z naprzemiennie występującymi obszarami o wysokiej i średniej intensywności sygnału. W obrazach T2-zależnych za bezpośrednią cechę adenomiozy uznaje się obecność podendometrialnych torbieli, widocznych jako słabo odgraniczone obszary o niskiej intensywności sygnału w obrębie myometrium [10,11]. Pogrubienie strefy połączenia (JZ) w adenomiozie wynika z proliferacji i hiperplazji komórek mięśni gładkich wokół ectopowego endometrium. W późniejszych badaniach okazało się że pogrubiona strefa połączenia może występować także u kobiet bez adenomiozy, a jej prawidłowa grubość nie wyklucza choroby. Dodatkowo obraz JZ może ulegać zmianom pod wpływem czynników fizjologicznych, takich jak perystaltyka macicy czy wahania hormonalne, co ogranicza jego wartość diagnostyczną jako jedyne kryterium. W MRI wyróżnia się adenomiozę wewnętrzną i zewnętrzną. Adenomioza

wewnętrzna dotyczy wewnętrznej warstwy myometrium i charakteryzuje się obecnością torbieli (2-9mm), pogrubieniem JZ i ogniskami o wysokim sygnale. Adenomioza zewnętrzna zlokalizowana jest w zewnętrznych warstwach myometrium, współistnieje często z głęboką endometriozą. Najczęściej dotyczy tylnej ściany macicy. W MRI ma nieregularne pogrubienie, czasem obecne torbiele krwotoczne [10]. Występuje również coś takiego jak adenomioma. Jest to ograniczona zmiana guzowata w mięśni macicy. W MRI wygląda jak słabo odgraniczona masa, wyróżniają się torbiele lub jamy krwotoczne.

### **3.3 Innowacje diagnostyczne**

#### **3.3.1 Sztuczna inteligencja (AI)**

Technologie AI mogą stanowić nową szansę na skrócenie opóźnienia diagnostycznego, które jest bardzo charakterystyczne dla adenomiozy. Kluczowe jest, aby algorytmy cechowały się wysoką dokładnością i swoistością, co zmniejszy ryzyko niepotrzebnego niepokoju pacjentek. AI ma duży potencjał w poprawie jakości diagnostyki radiologicznej poprzez analizę obrazów USG i MRI oraz wykrywanie subtelnych nieprawidłowości na podstawie wcześniej zgromadzonych danych [12]. W diagnostyce adenomiozy AI może różnicować pacjentki chore i zdrowe, wspierać diagnostykę w przypadkach atypowych, kompensować brak doświadczonych specjalistów. Sztuczna inteligencja jest w stanie również odróżnić adenomiozę od innych schorzeń. Zwykle szczególne wyzwanie stanowi ocena zatoki Douglasa. Jej zarośnięcie zwiększa ryzyko powikłań operacyjnych. AI analizująca osiągnęła dokładność bliską 90%.

Sztuczna inteligencja jest również w stanie umożliwić tworzenie modeli predykcyjnych, które określają ryzyko endometriozy u pacjentek z bólem miednicy lub niepłodnością, dzięki zdolności analizy dużych zbiorów danych. W ginekologii wykazano 91% trafności odpowiedzi udzielonych przez ChatGPT-4, na pytania dotyczące endometriozy [12]. Aby ograniczyć problemy związane z szerzeniem nieprawdziwych informacji przez AI, rozwojowi podlegają takie modele, które trenowane są na wytycznych medycznych i najnowszej literaturze naukowej. Mimo obiecujących rezultatów większość modeli AI znajduje się nadal na etapie walidacji klinicznej. Ich skuteczność zależy od jakości danych, a przed szerokim wdrożeniem konieczne jest potwierdzenie wyników w niezależnych populacjach pacjentek.

### 3.3.2 Biomarkery i miRNA

Zaczęto również przeprowadzać badania, podczas których do diagnozy adenomiozy pobierane są próbki moczu od pacjentek. Ulega on wirowaniu, a następnie supernatant jest mrożony w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . Analizuje się w nim cztery biomarkery oraz poziom kreatyniny. Po rozmrożeniu próbek w temperaturze pokojowej, oznaczane są stężenia: CA125, alfa-1-antytrypsyny, białka wiążącego witaminę D (VDBP), enolazy-1 i kreatyniny [13]. Oznaczenia wykonywane są przy użyciu zestawów ELISA. Po zakończeniu procedury, należy odczytać absorbancję za pomocą czytnika płytek i obliczyć stężenie na podstawie krzywej wzorcowej. W dalszej kolejności powyższe dane podlegają analizie przy użyciu programu SPSS. Takie badanie przeprowadzono w 2019 roku na 52 pacjentkach, wśród których 33 miały endometriozę lub adenomiozę, natomiast 19 pacjentek było w grupie kontrolnej. Istotne różnice zaobserwowano w przypadku stężenia CA125, które było wyższe u pacjentek z adenomiozą, natomiast stosunek CA125/kreatynina i VDBP/kreatynina w moczu był istotnie podwyższony. Biomarkery CA125 i VDBP wykazały wysoką czułość i trafność. Połączenie biomarkerów surowiczych i moczowych znacząco zwiększa skuteczność diagnostyczną adenomiozy. Należy jednak podkreślić, że badanie zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentek, dlatego uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia. Przed wprowadzeniem tej metody do rutynowej praktyki klinicznej konieczna jest jej dalsza walidacja na dużych populacjach pacjentek. Badanie to może stanowić mniej inwazyjną i bardziej precyzyjną metodę diagnostyczną w przyszłości [13].

Zaczęto również stosować badania miRNA. W przypadku adenomiozy przeprowadza się je na próbkach endometrium. Wykazano w nich nadekspresję miRNA w endometrium u kobiet z adenomiozą. Należy również zwrócić uwagę na to, że poziomy ekspresji miRNA mogą ulegać zmianie po zastosowaniu leczenia, na przykład terapii skoncentrowanymi ultradźwiękami o wysokiej intensywności, co zaobserwowano w przypadku miR-191-5p, którego poziom obniżał się po terapii [14].

## 4. Leczenie adenomiozy – podejście klasyczne i nowoczesne

### 4.1 Leczenie hormonalne

Najczęściej stosowane są progestageny, takie jak system wewnątrzmaciczny uwalniający lewonorgestrel (LNG-IUS) oraz dienogest. Wykazują one skuteczność w zmniejszaniu objawów oraz redukcji objętości macicy. W tkance adenomiozy

obserwuje się zmniejszoną ekspresję receptorów progesteronowych typu B. Pomimo tego wysokie dawki progestagenów podawane miejscowo wykazują dobrą skuteczność terapeutyczną. LNG-IUS bezpośrednio wpływa na ogniska adenomiozy, jak i modulację czynników endometrialnych. Lewonorgestrel, który jest uwalniany lokalnie powoduje zmniejszenie ekspresji receptorów estrogenowych, co prowadzi do zaniku ektopowego endometrium. System ten znacznie poprawia unaczynienie macicy i przynosi szybką ulgę w objawach.

Dienogest również wykazuje wysoką skuteczność w redukcji objętości macicy i łagodzeniu objawów adenomiozy. Nie zapewnia on natomiast pełnej ochrony antykoncepcyjnej. Ważne jest również to, że charakterystyczna dla adenomiozy oporność na progesteron może powodować stopniowe zmniejszanie skuteczności progestagenów w czasie. Doustne złożone środki antykoncepcyjne oraz tabletki zawierające tylko progestagen są również stosowane w leczeniu objawowym adenomiozy. Analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH-a) stosowane są jako leczenie drugiego rzutu, gdy progestageny są nieskuteczne lub źle tolerowane. Hamują wydzielanie FSH i LH, co prowadzi do zahamowania produkcji hormonów płciowych przez jajniki [15]. Antagoniści GnRH blokują receptory GnRH w przysadce, co prowadzi do natychmiastowego zahamowania funkcji osi rozrodczej. Wstępne badania wskazują skuteczność linzagoliksi w leczeniu adenomiozy [15].

## 4.2 Leczenie chirurgiczne

Tradycyjnie jedyną metodą definitywnego leczenia adenomiozy była histerektomia. Obecnie coraz częściej stosuje się metody oszczędzające macicę. Adenomiomektomia polega na usunięciu ogniskowej zmiany. Zabieg ten jest trudniejszy niż usunięcie mięśniaków ze względu na brak wyraźnej granicy między zmianą a zdrową tkanką. Chirurgia cytoredukcyjna polega na szerokim usunięciu zmian wraz z częścią zdrowego myometrium. Metoda „triple-flap” polega na przecięciu macicy, usunięciu zmian i trójwarstwowej rekonstrukcji. Leczenie chirurgiczne pozwala na redukcję bólu i krwawień u ponad 70% pacjentek [15].

### 4.2.1 Histerektomia

Histerektomia to operacyjne usunięcie macicy, należała do najczęściej wykonywanych zabiegów w ginekologii. Przeprowadzana drogą brzuszną, laparoskopową lub pochwową. Poszczególne metody różnią się stopniem inwazyjności. Za najmniej inwazyjną uznawana jest histerektomia pochwowa, ponieważ nie wymaga otwierania

jamy brzusznej [16]. Technika laparoskopowa pozwala na przeprowadzenie zabiegu w sposób małoinwazyjny, co wiąże się z krótszym okresem rekonwalescencji. Laparotomia znajduje zastosowanie w bardziej skomplikowanych przypadkach.

#### **4.2.2 Histeroskopia**

Małoinwazyjna metoda leczenia ognisk adenomiozy położonych blisko endometrium. W warunkach ambulatoryjnych możliwe jest opróżnienie torbielowatych zmian krwotocznych o średnicy poniżej 1,5cm przy użyciu narzędzi mechanicznych lub elektrod bipolarnych. Zmiany muszą być widoczne w histeroskopii jako uwypuklenia do jamy macicy. W przypadku głębiej położonych zmian torbielowatych pomocne może być użycie Spirotome, które pod kontrolą USG umożliwia utworzenie kanałów i dostęp histeroskopowy do zmiany, co pozwala na jej resekcję [17].

### **4.3 Leczenie innowacyjne**

#### **4.3.1 Embolizacja tętnic macicznych (UEA)**

Jest to procedura angiograficzna polegająca na podaniu materiałów embolizacyjnych do tętnic macicznych w celu wywołania niedokrwiennej martwicy ognisk adenomiozy. Technika ta jest skierowana na zwiększone unaczynienie charakterystyczne dla adenomiozy, prowadząc do hipoksji, niedokrwienia oraz martwicy tkanek przy minimalnym wpływie na otaczające zdrowe struktury. Pod względem technicznym UEA w leczeniu adenomiozy jest zbliżona do embolizacji wykonywanej w przypadku mięśniaków macicy, z tą różnicą, że celem zabiegu jest bardziej agresywny efekt końcowy, polegający na całkowitym zatrzymaniu przepływu krwi w tętnicach macicznych. Ból po zabiegu bywa bardziej nasilony niż w innych wskazaniach. Przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały, że długoterminowa poprawa objawów po UEA wynosi około 74% w przypadku izolowanej adenomiozy oraz 85,4% w przypadkach współistnienia adenomiozy z mięśniakami macicy. Badania obrazowe metodą rezonansu magnetycznego przed i po zabiegu UEA wykazują istotne zmniejszenie objętości macicy. Obserwuje się również obszary o obniżonej intensywności sygnału odpowiadające martwiczej tkance adenomiozy [17,18]. Klinicznie przekłada się to na wyraźną poprawę objawów, zwłaszcza w zakresie obfitych krwawień i bolesnego miesiączkowania. Należy jednak pamiętać, że UEA wymaga dostępu do pracowni radiologii interwencyjnej i doświadczonego zespołu. Z tego względu metoda ta

jest zwykle rozważana u wybranych pacjentek, szczególnie gdy leczenie farmakologiczne nie przyniosło oczekiwanych efektów.

### 4.3.2 High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Ogniska adenomiozy można leczyć przy użyciu HIFU. Jest to niechirurgiczna metoda leczenia, wykorzystująca fale ultradźwiękowe do termicznej ablacji ognisk adenomiozy. Po dokładnej lokalizacji zmiany przy użyciu ultrasonografii można rozpocząć ablację HIFU od centrum zmiany, stopniowo obejmując cały obszar - punkt po punkcie. Do oceny skuteczności leczenia stosuje się systemy punktowe dla bolesnych miesiączek oraz obfitości krwawień. HIFU jest bardziej skuteczną metodą w leczeniu zmian zlokalizowanych na przedniej ścianie macicy niż na tylnej. Wynika to z ograniczonej penetracji fal ultradźwiękowych, co może prowadzić do mniej efektownej ablacji głęboko położonych ognisk adenomiozy [17,19]. Do badania włączono 350 pacjentek z rozpoznaną adenomiozą, które poddano terapii HIFU i obserwowano przez 2 lata. Zabieg zakończył się powodzeniem u wszystkich pacjentek. Bezpośrednio po leczeniu stwierdzano obszary braku perfuzji we wszystkich leczonych zmianach. Nie odnotowano ciężkich powikłań ani konieczności ponownej hospitalizacji. Terapia HIFU jest skuteczna w redukcji bólu i obfitych miesiączek, ma również wysoki profil bezpieczeństwa.

Jeśli chodzi o płodność, wpływ HIFU nie jest jeszcze jednoznacznie określony. Poziomy hormonu antymullerowskiego przed i po leczeniu nie wykazały istotnych różnic, co wskazuje na brak negatywnego wpływu na funkcjonowanie jajników [19]. W porównaniu z laparoskopowym wycięciem zmian, HIFU wiąże się z wyraźnie wyższym odsetkiem ciąż i naturalnych poczęć, przy porównywalnej skuteczności w redukcji bólu i obfitych miesiączek. Pomimo korzystnych wyników klinicznych dostępność HIFU pozostaje ograniczona ze względu na wysokie wymagania sprzętowe oraz niewielką liczbę wyspecjalizowanych ośrodków. Ponadto nadal potrzebne są dane dotyczące odległych wyników leczenia i wpływu terapii na płodność.

### 4.3.3 Leczenie biologiczne

Współczesne badania nad adenomiozą, coraz wyraźniej wskazują, że choroba ta ma charakter nie tylko strukturalny, lecz także molekularny i immunologiczny, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne ukierunkowane na konkretne mechanizmy patogenetyczne. W szczególności podkreśla się rolę przewlekłego stanu zapalnego, zaburzeń hormonalnych oraz zmian epigenetycznych, które wpływają na proliferację

i inwazję komórek endometrium w obrębie myometrium. Wykazano, że w tkankach objętych adenomiozą dochodzi do zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny oraz czynnik martwicy nowotworów alfa, co sprzyja utrzymywaniu się stanu zapalnego i progresji choroby [20]. Z tego względu potencjalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie leków o działaniu immunomodulującym, które mogłyby ograniczać aktywność zapalną oraz hamować rozwój zmian. Równolegle rozwijane są terapie ukierunkowane na gospodarkę hormonalną [21]. Adenomioza jest chorobą estrogenozależną, a nadmierna aktywność estrogenów odgrywa istotną rolę w jej patogenezie. W związku z tym stosuje się analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny oraz selektywne modulatory receptorów progesteronowych, które wykazują zdolność do hamowania proliferacji ektopowego endometrium oraz redukcji objawów klinicznych. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budzą również inhibitory aromatazy, które ograniczają lokalną produkcję estrogenów w tkance zmienionej chorobowo. Kolejnym istotnym kierunkiem badań są zmiany epigenetyczne, które odgrywają rolę w regulacji ekspresji genów związanych z proliferacją, angiogenezą oraz odpowiedzią zapalną. Wykazano, że zaburzenia metylacji DNA oraz ekspresji mikroRNA mogą przyczyniać się do rozwoju i utrzymywania się adenomiozy. W związku z tym rozważa się możliwość zastosowania terapii epigenetycznych, które mogłyby wpływać na regulację ekspresji genów i odwracać patologiczne zmiany molekularne. W kontekście biologicznego leczenia adenomiozy, coraz większe znaczenie przypisuje się także procesom angiogenezy [22]. Tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest kluczowe dla utrzymania ognisk chorobowych, dlatego inhibitory angiogenezy mogą stanowić potencjalny cel terapeutyczny. Pomimo obiecujących wyników badań eksperymentalnych, zastosowanie biologicznych metod leczenia adenomiozy w praktyce klinicznej pozostaje ograniczone. Wynika to przede wszystkim z braku dużych, randomizowanych badań klinicznych oraz niewystarczającej standaryzacji terapii.

## 5. Adenomioza a bezpłodność

Związek pomiędzy adenomiozą a niepłodnością stanowi jeden z kluczowych obszarów badań współczesnej ginekologii, a jego znaczenie kliniczne jest coraz szerzej podkreślane w literaturze. Wykazano, że obecność adenomiozy wiąże się z istotnym obniżeniem zdolności reprodukcyjnych [23]. Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za obniżoną płodność jest zaburzenie receptywności endometrium. W adenomiozie dochodzi do zmian w ekspresji genów odpowiedzialnych za implantację zarodka, w tym cząsteczek adhezyjnych oraz czynników wzrostu. Zmiany te

prowadzą do nieprawidłowego przygotowania błony śluzowej macicy, co utrudnia prawidłową implantację zarodka [24].

Istotną rolę odgrywa również przewlekły stan zapalny, który prowadzi do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych oraz stresu oksydacyjnego [25]. Środowisko zapalne w obrębie macicy wpływa negatywnie na jakość endometrium oraz może zaburzać interakcje pomiędzy zarodkiem a błoną śluzową macicy. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia szans na utrzymanie ciąży oraz zwiększenia ryzyka jej wczesnej utraty.

Kolejnym istotnym mechanizmem jest zaburzenie perystaltyki macicy [26]. Prawidłowa aktywność skurczowa myometrium odgrywa kluczową rolę w transporcie plemników oraz zarodka. W adenomiozie dochodzi do dezorganizacji włókien mięśniowych oraz zaburzeń kurczliwości, co może utrudniać migrację plemników i implantację zarodka.

Pogrubienie strefy JZ oraz jej nieprawidłowa budowa prowadzą do zaburzeń funkcjonalnych macicy, w tym nieprawidłowej odpowiedzi na bodźce hormonalne. Wykazano, że zmiany te są silnie skorelowane z obniżeniem skuteczności zapłodnienia in vitro [27,28]. W kontekście procedur wspomaganego rozrodu obecność adenomiozy wiąże się z obniżeniem wskaźników implantacji, niższym odsetkiem ciąż klinicznych oraz zwiększonym ryzykiem poronień [28]. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest istotne, ponieważ wskazuje na potrzebę indywidualizacji leczenia niepłodności u pacjentek z adenomiozą. W praktyce klinicznej stosuje się strategie mające na celu poprawę receptywności endometrium, w tym leczenie hormonalne. Pomimo tych działań, wyniki leczenia nadal pozostają mniej korzystne niż w populacji ogólnej, co podkreśla potrzebę dalszych badań nad skutecznymi metodami terapeutycznymi.

## 6. Podsumowanie

Analiza dostępnych danych wskazuje jednoznacznie, że adenomioza stanowi złożoną jednostkę chorobową o wieloczynnikowej patogenezie, obejmującej mechanizmy hormonalne, zapalne oraz molekularne. Postęp w diagnostyce obrazowej, szczególnie w zakresie ultrasonografii przezpochwowej oraz rezonansu magnetycznego, znacząco poprawił możliwości rozpoznawania choroby na wcześniejszych etapach, jednak nadal brakuje jednoznacznych i powszechnie akceptowanych kryteriów diagnostycznych, co ogranicza porównywalność badań klinicznych. Współczesne podejście terapeutyczne ulega stopniowej transformacji, od leczenia objawowego w kierunku strategii ukierunkowanych na mechanizmy patogenetyczne. Szczególne

znaczenie zyskują terapie hormonalne nowej generacji. Wyniki badań wskazują, że przyszłość leczenia adenomiozy może opierać się na medycynie spersonalizowanej, uwzględniającej indywidualny profil pacjentki. Istotnym aspektem klinicznym pozostaje wpływ adenomiozy na płodność. Dostępne dane potwierdzają, że choroba ta zaburza proces implantacji zarodka poprzez zmiany w receptywności endometrium, przewlekły stan zapalny oraz zaburzenia kurczliwości macicy. W konsekwencji obserwuje się obniżenie skuteczności zarówno naturalnego zapłodnienia, jak i procedur wspomaganego rozrodu, w tym zapłodnienia *in vitro*. Pomimo rosnącej liczby badań, nadal istnieją istotne luki w wiedzy, szczególnie w zakresie standaryzacji diagnostyki oraz skuteczności nowych terapii biologicznych. Brak dużych, randomizowanych badań klinicznych ogranicza możliwość jednoznacznej oceny skuteczności wielu nowoczesnych metod leczenia. Podsumowując, adenomioza pozostaje istotnym wyzwaniem klinicznym, wymagającym interdyscyplinarnego podejścia oraz dalszych badań nad mechanizmami choroby. Integracja nowoczesnych metod diagnostycznych z terapiami ukierunkowanymi molekularnie może w przyszłości znacząco poprawić wyniki leczenia oraz jakość życia pacjentek.

## Referencje

- [1] Zhang H, Li C, Li W, Xin W, Qin T. Research Advances in Adenomyosis-Related Signaling Pathways and Promising Targets. *Biomolecules*. 2024; 14(11):1402. <https://doi.org/10.3390/biom14111402>
- [2] Schragger S, Yogendran L, Marquez CM, Sadowski EA. Adenomyosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2022;105(1):33-38.
- [3] Li B, Qi J, Cao Y, et al. From Invaginating Site to Deep Lesion: Spatial Transcriptomics Unravels Ectopic Endometrial Penetration Features in Adenomyosis. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(20):e2411752. doi:10.1002/advs.202411752
- [4] Guo SW. Cracking the enigma of adenomyosis: an update on its pathogenesis and pathophysiology. *Reproduction*. 2022;164(5):R101-R121. Published 2022 Oct 10. doi:10.1530/REP-22-0224
- [5] Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, Pirtea P, Guani B, Afaneh H, Ayoubi JM, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(14):4828. <https://doi.org/10.3390/jcm12144828>
- [6] Zhao Q, Yang T, Xu C, et al. Automatic diagnosis for adenomyosis in ultrasound images by deep neural networks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;301:128-134. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.07.046

- [7] Vannuccini S, Meleca C, Toscano F, et al. Adenomyosis diagnosis among adolescents and young women with dysmenorrhoea and heavy menstrual bleeding. *Reprod Biomed Online*. 2024;48(5):103768. doi:10.1016/j.rbmo.2023.103768
- [8] Exacoustos C, Mandosi C, Nocita E, et al. Severe dysmenorrhea in adolescents need non-invasive ultrasound evaluation to early detect endometriosis/adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2025;313:114639. doi:10.1016/j.ejogrb.2025.114639
- [9] Guo S-W, Benagiano G, Bazot M. In Search of an Imaging Classification of Adenomyosis: A Role for Elastography? *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(1):287. <https://doi.org/10.3390/jcm12010287>
- [10] Harmsen MJ, Trommelen LM, de Leeuw RA, et al. Uterine junctional zone and adenomyosis: comparison of MRI, transvaginal ultrasound and histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(1):42-60. doi:10.1002/uog.26117
- [11] Celli V, Dolciami M, Ninkova R, Ercolani G, Rizzo S, Porpora MG, Catalano C, Manganaro L. MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(10):5840. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105840>
- [12] Cetera GE, Tozzi AE, Chiappa V, Castiglioni I, Merli CEM, Vercellini P. Artificial Intelligence in the Management of Women with Endometriosis and Adenomyosis: Can Machines Ever Be Worse Than Humans? *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(10):2950. <https://doi.org/10.3390/jcm13102950>
- [13] Chen W-C, Cheng C-M, Liao W-T, Chang T-C. Urinary Biomarkers for Detection of Clinical Endometriosis or Adenomyosis. *Biomedicines*. 2022; 10(4):833. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040833>
- [14] Chico-Sordo L, García-Velasco JA. MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Female Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(23):12979. <https://doi.org/10.3390/ijms252312979>
- [15] Capezzuoli T, Toscano F, Ceccaroni M, et al. Conservative surgical treatment for adenomyosis: New options for looking beyond uterus removal. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;95:102507. doi:10.1016/j.bpobgyn.2024.102507
- [16] Kala E, Stojko R, Sadlocha M. Hysterectomy costs depending on operational technique. *Ginekol Pol*. 2018;89(12):672-676. doi:10.5603/GP.a2018.0113
- [17] Selntigia A, Molinaro P, Tartaglia S, Pellicer A, Galliano D, Cozzolino M. Adenomyosis: An Update Concerning Diagnosis, Treatment, and Fertility. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(17):5224. <https://doi.org/10.3390/jcm13175224>
- [18] Kröncke T. An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus. *Br J Radiol*. 2023;96(1143):20220121. doi:10.1259/bjr.20220121
- [19] Shui L, Mao S, Wu Q, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem*. 2015;27:677-681. doi:10.1016/j.ultsonch.2015.05.024

- [20] Cao Y, Yang D, Cai S, et al. Adenomyosis-associated infertility: an update of the immunological perspective. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(5):104703. doi:10.1016/j.rbmo.2024.104703
- [21] Han L, Liu Y, Lao K, et al. Individualized conservative therapeutic strategies for adenomyosis with the aim of preserving fertility. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1133042. doi:10.3389/fmed.2023.1133042
- [22] Guo SW. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):485. doi:10.3390/jcm9020485.
- [23] Vannuccini S, Petraglia F. Adenomyosis: fertility and reproductive outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023;35(4):273-279. doi:10.1097/GCO.0000000000000886
- [24] Benaglia L, Cardellicchio L, Filippi F, et al. The impact of adenomyosis on IVF outcomes: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(1):27-36. doi:10.1016/j.rbmo.2022.09.008
- [25] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Cell proliferation effect of cytokines in adenomyosis. *Hum Reprod*. 2023;38(2):245-256. doi:10.1093/humrep/deac245
- [26] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of adenomyosis and uterine peristalsis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(2):289-298. doi:10.1007/s00404-022-06670-3
- [27] Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on IVF outcomes. *Fertil Steril*. 2023;119(3):389-397. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.11.018
- [28] Mishra I, Melo P, Easter C, et al. Prevalence of adenomyosis in women with subfertility: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(1):23-41. doi:10.1002/uog.26159

# INNOWACYJNE STRATEGIE DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE W CHOROBY HUNTINGTONA – PRZEGLĄD AKTUALNEGO STANU WIEDZY

Oliwia Wręczyska, Martyna Zakrzewska

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

**Abstrakt:** Choroba Huntingtona (HD, ang. *Huntington's Disease*) stanowi paradygmatyczne schorzenie neurodegeneracyjne o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, u którego podstaw leży patologiczna ekspansja powtórzeń trinukleotydu CAG w genie huntingtyny (HTT). Niniejsza praca stanowi kompleksowy przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat HD, koncentrując się na korelacji między mechanizmami molekularnymi a innowacyjnymi strategiami diagnostyczno-terapeutycznymi. W części poświęconej etiologii i epidemiologii omówiono znaczenie długości traktu CAG oraz zjawisko niestabilności somatycznej, modulowane przez genetyczne mechanizmy naprawy DNA, jako kluczowe determinanty wieku zachorowania i tempa progresji atrofii mózgu. Analiza diagnostyczna wskazuje na kluczową rolę zintegrowanego podejścia, łączącego zaawansowane techniki neuroobrazowania, takie jak MRI o ultrawysokim polu (7T) i obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), z czułymi biomarkerami płynowymi, w tym neurofilamentami lekkimi (NFL) oraz bezpośrednim pomiarem stężenia zmutowanego białka (mHTT). Narzędzia te pozwalają na precyzyjne mapowanie neuropatologii już w fazie premanifestacyjnej, co jest niezbędne dla optymalizacji okna interwencji terapeutycznej. Głównym przedmiotem opracowania jest analiza przełomowych technologii nakierowanych na przyczynowe leczenie HD. Szczególną uwagę poświęcono metodom obniżania poziomu huntingtyny (ang. *huntingtin-lowering*), w tym terapii genowej AMT-130 opartej na wektorach AAV5, oligonukleotydami antysensownym (ASO) oraz doustnym inhibitorom splicingu, takim jak PTC518. Ponadto omówiono potencjał permanentnej korekty defektu genetycznego przy użyciu systemu CRISPR/Cas9, wskazując na wyzwania związane z precyzją edycji i immunogennością nośników. Praca konkluduje, że synergia między wczesną diagnostyką molekularną a technologiami wyciszania genów wyznacza nową erę w medycynie translacyjnej, dając nadzieję na modyfikację naturalnego przebiegu choroby Huntingtona i poprawę jakości życia pacjentów obciążonych mutacją.

**Słowa kluczowe:** AMT-130, choroba Huntingtona, CRISPR/Cas9, ekspansja CAG, neurodegeneracja

**Abstract:** Huntington's Disease (HD) represents a paradigmatic neurodegenerative disorder with autosomal dominant inheritance, caused by a pathological expansion of CAG trinucleotide repeats in the huntingtin gene (*HTT*). This paper provides a comprehensive review of the current state of knowledge regarding HD, focusing on the correlation between molecular mechanisms and innovative diagnostic and therapeutic strategies. The section on etiology and epidemiology discusses the significance of the CAG tract length and the phenomenon of somatic instability, modulated by genetic DNA repair mechanisms, as key determinants of the age of onset and the rate of brain atrophy progression. Diagnostic analysis indicates the crucial role of an integrated approach, combining advanced neuroimaging techniques—such as ultra-high-field MRI (7T) and Diffusion Tensor Imaging (DTI)—with sensitive fluid biomarkers, including neurofilament light chains (NFL) and direct measurement of mutant huntingtin (mHTT) levels. These tools allow for precise mapping of neuropathology during the premanifest stage, which is essential for optimizing the window for therapeutic intervention. The primary focus of this study is the evaluation of breakthrough technologies aimed at the causative treatment of HD. Particular attention is given to huntingtin-lowering methods, including the AAV5-based gene therapy AMT-130, antisense oligonucleotides (ASO), and oral splicing inhibitors such as PTC518. Furthermore, the potential for permanent correction of the genetic defect using the CRISPR/Cas9 system is discussed, highlighting challenges related to editing precision and the immunogenicity of delivery vehicles. The paper concludes that the synergy between early molecular diagnostics and gene-silencing technologies marks a new era in translational medicine, offering real hope for modifying the natural course of Huntington's Disease and improving the quality of life for patients carrying the mutation.

**Keywords:** Huntington's disease, CAG expansion, AMT-130, CRISPR/Cas9, neurodegeneration

## 1. Wstęp

Aspekt historyczny choroby Huntingtona (HD, ang. *Huntington's Disease*) nie-  
rozerwalnie wiąże się z nazwiskiem amerykańskiego lekarza George'a Huntingtona,  
który w 1872 roku na łamach *The Medical and Surgical Reporter* opublikował kla-  
syczny opis schorzenia, znanego wówczas jako „pląsawica dziedziczna” (ang. *heredi-  
tary chorea*). Choć wzmianki o podobnych jednostkach chorobowych pojawiały się  
w literaturze medycznej już wcześniej, to właśnie Huntington, bazując na wielopo-  
koleniowych obserwacjach rodzin z Long Island, jako pierwszy dokonał precyzyjnej  
charakterystyki klinicznej triady objawów: ścisłego dziedziczenia autosomalnego,  
tendencji do zaburzeń psychicznych oraz postępującego deficytu ruchowego pro-  
wadzącego do zgonu [1]. Przez ponad stulecie od tego odkrycia HD pozostawała  
paradygmatycznym schorzeniem neurodegeneracyjnym, którego molekularny me-  
chanizm pozostawał nieuchwytny aż do przełomowego roku 1993, kiedy to zidenty-  
fikowano gen *HTT* na krótkim ramieniu chromosomu 4 [2, 3]. Współcześnie cho-  
roba Huntingtona definiowana jest jako postępująca neuropatologia uwarunkowana

genetycznie, u której podstaw leży niestabilna ekspansja powtórzeń trinukleotydu CAG w obrębie pierwszego eksonu genu huntingtyny (HTT) [4]. Analiza epidemiologiczna wskazuje, że HD występuje we wszystkich populacjach ludzkich, jednak częstość jej manifestacji wykazuje znaczną zmienność etniczną, co jest ściśle skorelowane z dystrybucją długości powtórzeń CAG w danej grupie. W populacji europejskiej, gdzie średnia liczba powtórzeń wynosi około 18,4–18,7, odnotowuje się najwyższą prevalencję schorzenia, oscylującą w granicach 10,6–13,7 przypadków na 100 000 osób. Dla porównania, w Azji i Afryce częstość ta jest znacznie niższa i wynosi około 0,5 na 100 000 (m.in. w Japonii czy Chinach) [3]. Kluczowym determinantem klinicznym jest precyzyjna liczba powtórzeń jednostek CAG. Za normę uznaje się wartości równe 26 i poniżej. Przedział 27–35 jednostek definiuje allele pośrednie, które mimo braku manifestacji u nosiciela, wykazują tendencję do ekspansji meiotycznej w kierunku zakresu patogennego w kolejnych pokoleniach. Allele o długości 36–39 charakteryzują się zmniejszoną penetracją, co oznacza zmienność w wystąpieniu objawów, natomiast liczba 40 powtórzeń i więcej wiąże się z niemal całkowitą penetracją genetyczną i nieuchronnym ujawnieniem się fenotypu HD [5]. Biosynteza zmutowanego białka (mHTT) inicjuje wielopoziomową kaskadę dysfunkcji komórkowych o charakterze toksycznego nabycia funkcji (ang. *gain-of-function*). Patofizjologia obejmuje formowanie cytotoksycznych agregatów, upośledzenie transportu pęcherzykowego oraz niewydolność systemów proteostazy, co prowadzi do selektywnej śmierci neuronów, głównie w obrębie prążkowiec [5, 6]. Mimo intensywnych badań, horyzont kliniczny HD przez długi czas pozostawał ograniczony do leczenia objawowego. Współczesna nauka wskazuje jednak na istnienie krytycznego „okna możliwości” terapeutycznej. Odkryto, że pierwotna długość traktu CAG nie jest jedynym determinantem losów pacjenta; kluczowym modyfikatorem wieku manifestacji oraz tempa atrofi mózgu jest zjawisko niestabilności somatycznej, regulowane przez genetyczne mechanizmy naprawy DNA [7]. W związku z tym, optymalizacja innowacyjnych narzędzi diagnostycznych, takich jak biomarkery płynowe (NfL, mHTT) oraz obrazowanie 7T MRI, staje się warunkiem koniecznym do wdrożenia skutecznej neuroprotekcji [7,8,]. Poszukiwanie metod leczenia przyczynowego – od technologii wyciszania genów (AMT-130, ASO) po systemy edycji genomu CRISPR/Cas9 – stanowi obecnie jedyną realną drogę do przełamania historycznej bezsilności terapeutycznej [9]. Niniejsze opracowanie stanowi krytyczną analizę tych innowacyjnych podejść, które niosą nadzieję na fundamentalną zmianę standardów opieki i rokowania dla osób obciążonych mutacją w genie HTT.

## 2. Patomechanizm choroby Huntingtona

Procesy patogenetyczne leżące u podstaw choroby Huntingtona są wielokierunkowe i obejmują szereg kaskadowych zaburzeń wewnątrzkomórkowych, do których należą m.in. dysfunkcja mitochondriów prowadząca do deficytów energetycznych i stresu oksydacyjnego, uszkodzenia aksonów skutkujące zaburzeniami transportu pęcherzykowego i neuronalnego, nieprawidłowa agregacja białek, objawiająca się formowaniem toksycznych inkluzji cytoplazmatycznych oraz jądrowych [10,11]. Podstawową przyczyną schorzenia jest patologiczna ekspansja powtórzeń trinukleotydowych CAG w obrębie pierwszego eksonu genu *HTT* (lokalizacja 4p16.3), kodująca wydłużony odcinek poliglutaminowy (polyQ) w strukturze białka huntingtyny [11,12,13]. Glutamina jest aminokwasem powstającym z glutaminianu oraz amoniaku w reakcji katalizowanej przez syntazę glutaminową. W wyniku mutacji dochodzi do syntezy zmutowanej huntingtyny (mHTT), która poprzez wydłużony odcinek polyQ zyskuje skłonność do nieprawidłowego konformowania i odkładania się w neuronach [13]. Współczesne badania dowodzą, że mechanizm cytotoxyczności opiera się na toksycznym nabyciu funkcji przez mHTT, która wchodzi w nieprawidłowe interakcje z białkami regulatorowymi, oraz na równoległej utracie fizjologicznej funkcji białka dzikiego, co upośledza mechanizmy neuroprotektoryjne [14]. Kluczowym elementem dynamiki patomechanizmu, na który wskazują najnowsze doniesienia, jest zjawisko niestabilności somatycznej. Oznacza ono, że liczba powtórzeń CAG nie jest statyczna i ulega dalszemu wydłużaniu w komórkach somatycznych (zwłaszcza w neuronach prądkowia) w ciągu życia pacjenta, co przyspiesza moment przekroczenia progu neurotoksyczności. Proces ten jest ściśle powiązany z błędnym splicingiem mRNA, w wyniku którego powstaje wysoce agresywny fragment HTT exon 1, wykazujący największy potencjał do tworzenia jądrowych agregatów białkowych [12,14]. W populacji ogólnej prawidłowa liczba powtórzeń wynosi zazwyczaj od 16 do 20 jednostek, podczas gdy u pacjentów z HD przekracza ona próg 40 powtórzeń. Co istotne, badania kliniczne nie wykazały istotnych różnic w wieku zachorowania ani tempie progresji schorzenia pomiędzy heterozygotami a homozygotami, co sugeruje, że obecność jednego zmutowanego allelu jest wystarczająca do zainicjowania pełnej kaskady neurodegeneracyjnej [15]. Stwierdzono natomiast silną dodatnią korelację między liczbą powtórzeń CAG a wczesnym początkiem choroby oraz stopniem nasilenia objawów klinicznych [16,17]. Postać młodzieńcza HD (JHD) wiąże się zazwyczaj z ekstremalną ekspansją przekraczającą 60 powtórzeń CAG, przy czym w najcięższych przypadkach dziecięcych notuje się wartości sięgające 80 jednostek. Szacuje się, że ta agresywna postać schorzenia

stanowi około 5% wszystkich zdiagnozowanych przypadków HD [18,19].

### 3. Obraz kliniczny

Objawy choroby zwykle rozpoczynają się w 3.–4. dekadzie życia, choć mogą wystąpić znacznie wcześniej lub później, a następnie postępują przez 10–20 lat, prowadząc do śmierci [20]. Postać młodzieńcza HD (początek przed 21. rokiem życia) stanowi 4–10% przypadków i zazwyczaj objawia się parkinsonizmem oraz dystonią jako pierwszymi objawami ruchowymi, a nie płasawicą [21]. Objawy HD można podzielić na trzy główne grupy: postępujące zaburzenia ruchowe, poznawcze, oraz psychiatryczno-behawioralne.

U większości pacjentów w trakcie choroby pojawiają się objawy ze wszystkich tych obszarów w różnych kombinacjach. Pierwszymi manifestacjami choroby są zazwyczaj niespecyficzne zaburzenia o charakterze poznawczym i psychiatrycznym. W przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego objawy te mogą już w znacznym stopniu ułatwić rozpoznanie HD [20,21]. Dysfunkcje ruchowe stanowią najbardziej rozpoznawalną cechę choroby Huntingtona i często pojawiają się jako pierwszy jednoznaczny objaw choroby [21,22,23]. Występują wielokierunkowe zaburzenia neurologiczne zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Następuje utrata funkcji neuronów, co prowadzi w konsekwencji do zaburzeń poznawczych oraz ruchowych. We wczesnych stadiach dochodzi do degeneracji neuronów GABA-ergicznych w prążkowie, zwłaszcza neuronów średniokołczystych (MSNs) z ekspresją receptora D2 w szlaku pośrednim jąder podstawy, co prowadzi do odhamowania kory i nadmiernej aktywności ruchowej [21,24,25]. Obraz ruchowy choroby jest złożony i zmienia się wraz z jej postępem, obejmując dystonię, zaburzenia chodu, nietrwałość ruchową, mioklonie, zaburzenia ruchów gałek ocznych, a w zaawansowanych stadiach także bradykinezję i sztywność [24]. We wczesnych stadiach HD zaburzenia ruchowe przejawiają się głównie jako płasawica – krótkie, nieregularne, mimowolne i spontaniczne ruchy mięśni o różnym nasileniu, tak zwane taneczne. Kluczową cechą odróżniającą ją od innych ruchów hiperkinetycznych jest ich losowość w czasie, rozmieszczeniu i kierunku [24,26]. Początkowo ma ona postać atetozu (nieregularne, wijące ruchy, głównie w dystalnych częściach kończyn) z ruchami szarpanymi, zlokalizowanymi w obrębie twarzy i kończyn. Wraz z postępem choroby zwiększa się częstość i czas trwania tych ruchów, a także rozprzestrzeniają się one na całe ciało [26]. Jednym z najwcześniejszych objawów HD są nocne ruchy płasawicze [26,27]. Mimo że te zjawiska są zauważalne, to często pacjenci nie są ich świadomi – anosognozja. Płasawica w HD może wpływać na różne funkcje organizmu, takie

jak chód czy ruchy gałek ocznych. Zaburzenia wzrokowe mogą pojawić się już we wczesnych stadiach, np. trudności w śledzeniu wzrokiem (zaburzenia sakkadowe), które częściowo ulegają kompensacji w bardziej zaawansowanych stadiach. W późniejszych stadiach choroby dominują objawy hipokinetyczne – bradykinezja, dystonia i sztywność mięśni, które przypominają zespół parkinsonowski [27,28]. Objawy te zwiększają ryzyko upadków i nasilają się wraz z postępem choroby. Zaburzenia ruchowe wpływają na wiele funkcji organizmu, w tym na chód, równowagę, mowę i połykanie. Dysfagia (zaburzenia połykania) występuje u ponad połowy pacjentów. Pojawia się na różnych etapach choroby i nasila się wraz z jej postępem, dlatego może być wskaźnikiem ciężkości HD. Objawy dysfagii mogą obejmować zaleganie pokarmu w gardle, zaburzenia ruchów języka oraz niewydolność warg. Poważnym powikłaniem dysfagii jest zachłystowe zapalenie płuc [28,29]. Zmniejszone przyjmowanie pokarmów oraz stan kataboliczny obserwowany w HD prowadzą do utraty masy ciała, co skutkuje zwiększonym osłabieniem i ograniczeniem sprawności fizycznej. W miarę postępu choroby często konieczne staje się żywienie przez sondę w celu podtrzymania życia. Dyzartria, wynikająca z zaburzeń napięcia i koordynacji mięśni jamy ustnej, istotnie utrudnia komunikację [29]. W późniejszych etapach HD pojawia się znaczne spowolnienie ruchowe i sztywność, co prowadzi do utraty samodzielności.

### 3.1 Zaburzenia psychiatryczne

Praktyka kliniczna wykazała, że więcej pacjentów niż wcześniej szacowano – nawet 98% – doświadcza w pewnym stopniu objawów psychiatrycznych w trakcie choroby, zarówno epizodycznie, jak i przewlekłe [30]. Często objawy te pojawiają się w stadium przedklinicznym, przed wystąpieniem objawów ruchowych [30,31]. Do objawów należy obniżony nastrój, zmniejszona aktywność, lęk, zaniedbywanie samoopieki oraz brak inicjatywy, które mogą utrzymywać się przez długi czas i w konsekwencji doprowadzić do ciężkiej apatii, wpływającej na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie. W niektórych przypadkach występuje również psychoza i agresja. Apatia jest jedynym objawem psychiatrycznym, którego nasilenie postępuje wraz z chorobą [30,31,32]. Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym związanym z HD i występuje u nawet 75% pacjentów; kolejnym jest lęk [32,33]. Rzadziej pojawiają się omamy i urojenia. Należy podkreślić, że objawy psychiatryczne stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju myśli samobójczych u pacjentów z HD, które są jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie. W populacji pacjentów z HD występują uzależnienia oraz samookaleczenia [33]. Obecnie leczenie tych objawów

ma charakter głównie objawowy i opiera się głównie na opiniach ekspertów oraz doświadczeniach z leczenia podobnych objawów w innych chorobach neurologicznych i psychiatrycznych. Terapie modyfikujące przebieg choroby są nadal w fazie badań i dają nadzieję na bardziej celowane leczenie.

### **3.2 Zaburzenia funkcji poznawczych**

Pogorszenie funkcji poznawczych jest stałym i istotnym elementem obrazu klinicznego HD, często pojawiającym się już w fazie prodromalnej [33,34]. Dysfunkcje te obejmują pogorszenie uwagi, pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych oraz uczenia się werbalnego. Chorzy mają trudności z koncentracją, planowaniem działań i podejmowaniem decyzji, co znacząco utrudnia codzienne funkcjonowanie. Charakterystyczne są także zaburzenia poznania społecznego, objawiające się trudnościami w rozumieniu emocji i intencji innych ludzi, co sprzyja konfliktom interpersonalnym [35]. Z czasem dochodzi do rozwoju otępienia podkorowego, w którym upośledzeniu ulega zdolność wykonywania złożonych czynności przy relatywnie zachowanej wiedzy ogólnej. Wczesne deficyty poznawcze można wykryć w specjalistycznych testach neuropsychologicznych jeszcze przed wystąpieniem objawów ruchowych, a ich nasilenie koreluje z postępem neurodegeneracji w prążkowi i korze czołowej. Dodatkowym problemem jest anosognozja, czyli brak świadomości własnych deficytów poznawczych i ruchowych, co utrudnia współpracę z personelem medycznym i planowanie leczenia [36].

### **3.3 Zaburzenia snu**

Zaburzenia psychiatryczne często nakładają się na zaburzenia rytmu dobowego i snu, co nasila objawy emocjonalne i pogarsza jakość życia. U pacjentów z HD obserwuje się zaburzenia snu poprzedzające typowe objawy kliniczne, takie jak płasawica oraz objawy psychiatryczne i poznawcze. Problemy ze snem występują u 58–77% pacjentów z HD [37]. Badania polisomnograficzne wskazują, że pacjenci z HD mają skrócony sen wolnofalowy, zaburzoną fazę REM oraz liczne wybudzenia nocne [37,38]. Współwystępowanie depresji dodatkowo pogłębia te problemy. Nadmierna senność dzienna jest również częsta i dotyczy 12–50% chorych.

## 4. Diagnostyka

### 4.1 Rozpoznanie kliniczne oraz fenotypowanie

Diagnostyka kliniczna opiera się na identyfikacji triady objawów, przy czym kluczowe jest rozróżnienie fazy przedobjawowej od manifestacyjnej. Współczesna diagnostyka choroby Huntingtona (HD) opiera się na zintegrowanym podejściu, które łączy ocenę fenotypową z precyzyjną analityką molekularną i obrazową. Pozwala to na mapowanie patologii nie tylko w fazie objawowej, ale również w stadium premanifestacyjnym, co ma kluczowe znaczenie dla monitorowania progresji i oceny nowych interwencji terapeutycznych [39].

### 4.2 Genetyka molekularna i niestabilność somatyczna

Fundamentem diagnostycznym pozostaje identyfikacja patologicznej liczby powtórzeń trinukleotydu CAG w pierwszym eksonie genu *HTT*. Podczas gdy allele o pełnej penetracji gwarantują wystąpienie choroby, zakres 36–39 powtórzeń charakteryzuje się zmienną ekspresją fenotypową [39,40]. Najnowsze badania kładą jednak nacisk na niestabilność somatyczną – proces dalszej ekspansji CAG w neuronach prążkowania i kory, który zachodzi w ciągu życia pacjenta. Tempo tej ekspansji, a tym samym wiek zachorowania, jest determinowane przez genetyczne modyfikatory naprawy DNA. Kompleks MSH3/MLH1 promuje patologiczną ekspansję poprzez stabilizację błędnych struktur DNA, natomiast nukleaza FAN1 pełni funkcję ochronną, hamując ten proces [41]. Dodatkowo ekstremalnie długie trakty CAG prowadzą do błędnego splicingu mRNA, skutkującego produkcją toksycznego fragmentu HTT exon 1, który stanowi bezpośredni marker molekularnej agresywności choroby.

### 4.3 Zaawansowane techniki neuroobrazowania

Neuroobrazowanie dostarcza obiektywnych dowodów na toczącą się neurodegenerację, często wyprzedzając objawy kliniczne.

Tabela 1. Zaawansowane techniki neuroobrazowania w chorobie Huntingtona, [opracowanie własne], [42].

| Technika obrazowania           | Charakterystyka / zastosowanie w HD                                                                                                         | Znaczenie kliniczne i badawcze                                                                                                            |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MRI ultra-wysokopole (7-Tesla) | Umożliwia wizualizację subregionalnej atrofi prążkowania oraz zmian w laminacji kory mózgowej, niewidocznych w standardowych skanerach MRI. | Pozwala na bardzo precyzyjną ocenę zmian neurodegeneracyjnych we wczesnych stadiach choroby oraz dokładniejsze monitorowanie progresji HD |

| <b>Technika obrazowania</b>             | <b>Charakterystyka / zastosowanie w HD</b>                                                                                                                                    | <b>Znaczenie kliniczne i badawcze</b>                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DTI<br>(obrazowanie tensora dyfuzji)    | Ujawnia uszkodzenia mikrostruktury istoty białej oraz dysfunkcję oligodendrocytów, m.in. w obrębie ciała modelowego.                                                          | Zmiany mogą być wykrywalne nawet do 20 lat przed pojawieniem się objawów ruchowych, co czyni DTI potencjalnym biomarkerem przedobjawowego HD          |
| PET<br>(Pozytonowa Tomografia Emisyjna) | Wykorzystuje radioligandy, m.in. znaczniki białka synaptycznego SV2A do oceny utraty gęstości synaps oraz znaczniki mikroglejowe (np. PBR28) do monitorowania neurozapalenia. | Umożliwia ocenę aktywności procesów neurodegeneracyjnych i zapalnych na poziomie molekularnym, wspierając diagnostykę oraz ocenę skuteczności terapii |
| MEG<br>(Magnetoencefalografia)          | Rejestruje nieprawidłowe oscylacje neuronalne i umożliwia funkcjonalne mapowanie dysfunkcyjnych sieci neuronalnych.                                                           | Dostarcza informacji o zaburzeniach funkcjonalnych mózgu w HD oraz wspiera analizę zmian aktywności neuronalnej związanych z progresją choroby.       |

#### **4.4 Biochemiczne biomarkery płynowe**

Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i osocza pozwala na monitorowanie progresji choroby.

Neurofilamenty lekkie (NfL): Uznawane za jedną z najlepszych metod monitorowania stopnia uszkodzenia neuronów; ich stężenie koreluje z tempem atrofi mózgu i bliskością konwersji klinicznej [42].

Zmutowana huntingtyna (mHTT): Pomiar stężenia mHTT w PMR jest kluczowym parametrem oceny skuteczności terapii AMT-130 czy ASO – redukcja jej poziomu świadczy o sukcesie biologicznym interwencji [43].

MikroRNA i cytokiny: Cząsteczki takie jak miR-34b oraz poziomy IL-6 służą jako stabilne markery obwodowe odzwierciedlające wczesne procesy patologiczne i zapalne [41,42,44,].

Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz osocza umożliwia monitorowanie progresji choroby Huntingtona poprzez ocenę biomarkerów związanych z neurodegeneracją i procesami zapalnymi. Neurofilamenty lekkie (NfL) są uznawane za jedno z najbardziej wiarygodnych markerów uszkodzenia neuronów, a ich stężenie koreluje zarówno z tempem atrofi mózgu, jak i bliskością konwersji klinicznej [42]. Istotne znaczenie ma również pomiar stężenia zmutowanej huntingtyny (mHTT) w PMR, który stanowi kluczowy parametr oceny skuteczności terapii, takich jak AMT-130 czy ASO – obniżenie poziomu mHTT świadczy o biologicznym sukcesie interwencji terapeutycznej [43,45]. Dodatkowo mikroRNA oraz cytokiny, w tym miR-34b i IL-6, mogą pełnić funkcję stabilnych markerów obwodowych odzwierciedlających wczesne procesy patologiczne i zapalne zachodzące w przebiegu choroby [41,42,44,].

## 4.5 Fenotypowanie kliniczne i skale diagnostyczne

Mimo postępu technicznego skala UHDRS pozostaje niezbędna do oceny sprawności funkcjonalnej (TFC) oraz motorycznej (TMS). Diagnozę kliniczną stawia się przy wyniku „4” w skali pewności diagnostycznej [46]. Diagnostyka neuropsychiatryczna (np. poprzez PBA) skupia się na identyfikacji apatii, drażliwości oraz depresji, które wynikają z dysfunkcji obwodów czołowo-podkorowych [47]. Wczesna diagnostyka obejmuje również ocenę spowolnienia prędkości sakad ocznych oraz zaburzeń rytmów dobowych korelujących z dysfunkcją podwzgórza.

## 4.6 Manifestacje systemowe

HD jest chorobą ogólnoustrojową, co znajduje odzwierciedlenie w diagnostyce pozaneuronalnej. Obejmuje ona monitorowanie zmian w mikrobiomie jelitowym, które korelują z deficytami poznawczymi, a także kardiomiopatię i specyficzną atrofię mięśni szkieletowych [48,49]. Istotną rolę odgrywa więc również ocena stomatologiczna, gdyż zmiany w składzie śliny i dysfunkcje motoryczne jamy ustnej stanowią wczesne odzwierciedlenie systemowej toksyczności mHTT [50].

## 5. Leczenie

Dotychczasowe leczenie objawowe choroby Huntingtona. Mimo intensywnego rozwoju medycyny, obecnie nie istnieją zatwierdzone terapie o udowodnionym działaniu przyczynowym, które mogłyby zatrzymać lub cofnąć postęp neurodegeneracji w chorobie Huntingtona (HD). Farmakoterapia koncentruje się na łagodzeniu objawów motorycznych, neuropsychiatrycznych oraz poprawie jakości życia pacjenta [51].

### 5.1 Leczenie zaburzeń motorycznych (Chorea)

Płásawica jest najczęściej leczonym objawem ruchowym, choć decyzja o włączeniu leków zależy od stopnia, w jakim ruchy mimowolne utrudniają codzienne funkcjonowanie[.

Inhibitory VMAT2: Główną grupą leków są odwracalne inhibitory pęcherzykowego transportera monoamin typu 2 (VMAT2), takie jak tetrabenazyna oraz jej nowsze pochodne – deutetrabenazyna i walbenazyna. Mechanizm ich działania polega na wyczerpywaniu zapasów dopaminy w szczelinach synaptycznych, co prowadzi

do redukcji ruchów płasawicznych [51,52]. Tetrabenazyna wymaga ostrożności ze względu na ryzyko wywoływania depresji i myśli samobójczych [47,51,52].

Neuroleptyki (Leki przeciwpsychotyczne): W leczeniu chorei stosuje się również leki blokujące receptory dopaminergiczne D2. Leki typowe (np. haloperidol) oraz atypowe (np. olanzapina, risperidon, kwetiapina) są szczególnie przydatne, gdy płasawicy towarzyszą zaburzenia psychotyczne lub silne pobudzenie [51,52].

Inne substancje: Amantadyna, działająca jako antagonist receptoru NMDA, jest niekiedy stosowana jako lek wspomagający w redukcji chorei, choć jej skuteczność jest niższa niż inhibitorów VMAT2 [52].

## **5.2 Leczenie zaburzeń neuropsychiatrycznych**

Zaburzenia nastroju i zachowania często stanowią większe obciążenie dla pacjenta i opiekunów niż objawy ruchowe.

Depresja i lęk: Standardem są selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), takie jak sertralina, citalopram czy fluoksetyna. W przypadku współistniejących zaburzeń snu lub apatii stosuje się mirtazapinę lub wenlafaksynę (SNRI) [53,54].

Drażliwość i agresja: W pierwszej linii stosuje się SSRI, a w przypadku braku odpowiedzi – leki przeciwpsychotyczne (np. risperidon) lub leki stabilizujące nastrój (np. kwas walproinowy, karbamazepina) [53,54].

Apatia: Jest jednym z najtrudniejszych do leczenia objawów; próby stosowania leków stymulujących (np. metylofenidatu) dają ograniczone rezultaty [53,54].

## **5.3 Leczenie zaburzeń snu i rytmów dobowych**

Zaburzenia architektury snu wynikają z dysfunkcji podwzgórza i są stałym elementem HD. Stosuje się pochodne benzodiazepiny (z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko upadków), zolpidem oraz preparaty melatoniny, które pomagają w regulacji cyklu sen-czuwanie [55].

## **5.4 Opieka wspierająca i interdyscyplinarna**

Współczesne podejście kładzie ogromny nacisk na niefarmakologiczne metody wsparcia. Pierwszą z nich jest rehabilitacja i fizjoterapia. Regularne ćwiczenia pomagają utrzymać mobilność, poprawiają równowagę i zmniejszają ryzyko upadków [49,56,57]. Ważną rolę pełni również logopedia i dieta. W późniejszych stadiach

kluczowe jest zarządzanie dysfagią (zaburzeniami połykania) poprzez modyfikację konsystencji pokarmów, co zapobiega zachłystowemu zapaleniu płuc. Opieka paliatywna stanowi kolejny kluczowy element. Skupia się na komforcie pacjenta w zaawansowanym stadium, obejmując leczenie bólu, duszności oraz wsparcie duchowe i socjalne rodziny [56,57]. Pacjenci z HD powinni być także objęci stałą opieką stomatologiczną, ponieważ ze względu na płasawicę i zmiany w składzie śliny są narażeni na próchnicę i choroby przyzębia, co wymaga specyficznego podejścia dentystycznego oraz regularnych, częstych kontroli stomatologicznych.

## **6. Analiza molekularna i kliniczna terapii genowej AMT-130**

Terapia AMT-130 reprezentuje paradygmatyczne przesunięcie w strategii terapeutycznej choroby Huntingtona, stanowiąc pierwszą wdrożoną do badań klinicznych metodę trwałego obniżania poziomu huntingtyny (*huntingtin-lowering*) poprzez bezpośrednią interwencję w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest to produkt leczniczy oparty na wektorze wirusowym, zaprojektowany do wywołania długotrwałej supresji syntezy białka HTT na poziomie posttranskrypcyjnym [58,59].

### **6.1 . Mechanizm molekularny i konstrukcja wektora**

AMT-130 wykorzystuje technologię sztucznego mikroRNA (miRNA), którego sekwencja jest komplementarna do mRNA kodującego białko huntingtynę. Nośnikiem kasety ekspresyjnej jest rekombinowany wektor adeno-asocjacyjny serotypu 5 (rAAV5). Po wnikięciu do neuronu, wektor indukuje stałą produkcję cząsteczek miRNA, które wiążą się z matrycowym RNA huntingtyny, prowadząc do jego degradacji przez kompleks wyciszający RNA (RISC). Strategia ta jest niespecyficzna względem allelu (*allele-agnostic*), co oznacza, że AMT-130 hamuje ekspresję zarówno zmutowanego (mHTT), jak i dzikiego typu białka (wtHTT). Podejście to znajduje uzasadnienie w badaniach przedklinicznych, wskazujących na dobrą tolerancję umiarkowanej redukcji całkowitej puli huntingtyny w dorosłym mózgu [43,53,59].

### **6.2. Neurochirurgiczna procedura podania i biodystrybucja**

W przeciwieństwie do terapii antysensownych (ASO), AMT-130 wymaga jednorazowej administracji wewnątrzczaszkowej. Lek jest podawany drogą obustronnej mikroinfuzji stereotaktycznej bezpośrednio do struktur prążkowiego – jądra ogoniastego oraz skorupy. Wykorzystanie techniki konwekcyjnego wzmocnienia dostarczania

(*convection-enhanced delivery* – CED) zapewnia optymalną penetrację tkankową wektora w obrębie jąder podstawy, które stanowią pierwotne ognisko neurodegeneracji. Istotnym aspektem farmakokinetyki AMT-130 jest zdolność wektora rAAV5 do transportu aksonalnego (zarówno anterogradnego, jak i retrogradnego), co umożliwia dystrybucję efektu terapeutycznego do funkcjonalnie połączonych obszarów kory mózgowej, zwiększając zasięg neuroprotekcji [43,53,60].

### 6.3 Ewaluacja biomarkerów w badaniach klinicznych fazy I/II

Monitorowanie skuteczności AMT-130 w badaniach u ludzi opiera się na analizie płynowych biomarkerów neurodegeneracji, co pozwala na obiektywizację odpowiedzi biologicznej organizmu:

Dynamika stężenia mHTT: Dane kliniczne potwierdzają statystycznie istotną redukcję stężenia zmutowanej huntingtyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów poddanych terapii, co stanowi bezpośredni dowód na skuteczność wyciszenia genu *HTT* w tkance mózgowej [43, 53,60].

Analiza poziomu NfL: Neurofilamenty lekkie (NfL) służą jako marker integralności aksonalnej. Wyniki długofalowe wskazują na stabilizację poziomu NfL po początkowym, proceduralnym wzroście związanym z interwencją chirurgiczną. Sugeruje to potencjalne zahamowanie tempa rozpadu neuronów u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę preparatu.

Korelacje wolumetryczne: Zaawansowane neuroobrazowanie MRI u pacjentów leczonych AMT-130 jest wykorzystywane do oceny stabilizacji objętości prążkowiego, co stanowi kluczowy parametr strukturalny weryfikujący potencjał neuroprotektoryjny terapii [60,61].

### 6.4 Bezpieczeństwo i perspektywy terapeutyczne

Profil bezpieczeństwa AMT-130 charakteryzuje się dobrą tolerancją, przy czym najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane są związane z samą procedurą neurochirurgiczną lub przejściową odpowiedzią immunologiczną na kapsyd wektora AAV5. Główną zaletą tej metody nad terapiami wymagającymi powtarzalnych iniekcji dokanałowych jest trwałość efektu po pojedynczej dawce, co eliminuje problem fluktuacji stężenia leku oraz obciążenia pacjenta inwazyjnymi zabiegami cyklicznymi. AMT-130 stanowi obecnie najbardziej zaawansowany klinicznie projekt w obszarze genetycznych terapii Huntingtona, wyznaczając standardy dla przyszłych interwencji opartych na edycji genomu [60,61].

## 7. Genetyczna edycja genomu za pomocą systemu CRISPR/Cas9 w patogenezie HD

Wykorzystanie systemu CRISPR/Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Cas9*) reprezentuje najbardziej zaawansowaną technologicznie strategię terapeutyczną, dążącą do trwałej modyfikacji *locus* genu *HTT*. W przeciwieństwie do metod przejściowego wyciszania RNA (*RNA interference* – RNAi) czy stosowania oligonukleotydów antysensownych (ASO), edycja genomu oferuje potencjalnie permanentną korektę defektu genetycznego bezpośrednio na poziomie kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), co eliminuje konieczność powtarzalnej administracji preparatu [62,63].

### 7.1 Precyzja molekularna i strategię inżynierii genetycznej

System CRISPR/Cas9 opiera się na dualnym mechanizmie obejmującym endonukleazę Cas9 oraz specyficzny kwas rybonukleinowy naprowadzający (*guide RNA* – gRNA). gRNA, poprzez komplementarne wiązanie się z docelową sekwencją w obrębie eksonu 1 genu *HTT*, precyzyjnie pozycjonuje enzym Cas9, który indukuje dwuniciowe pęknięcie DNA (*Double-Strand Break* – DSB). W badaniach nad HD implementowane są dwie zasadnicze strategię operacyjne:

Eksmisja traktu powtórzeń CAG: Procedura ta zakłada zastosowanie dwóch cząsteczek gRNA flankujących patologiczną ekspansję. Skutkuje to wycięciem całego segmentu poliglutaminowego, co przy pomyślnej naprawie drogą łączenia końców niehomologicznych (NHEJ) prowadzi do rekonstrukcji genu o prawidłowej długości [62,63].

Trwała inaktywacja allelu (ang. Gene Knock-out): Poprzez indukcję pęknięcia w krytycznych regionach regulatorowych lub kodujących, dochodzi do powstania mutacji typu *indel* (insercja/delecja), co skutecznie przerywa ramkę odczytu i trwale uniemożliwia biosyntezę toksycznej huntingtyny.

### 7.2 Selektywność alleliczna i wykorzystanie haplotypów SNP

Kluczowym wyzwaniem bioetycznym i klinicznym w terapii HD jest zachowanie fizjologicznej funkcji dzikiego typu białka huntingtyny (wtHTT), którego ekspresja jest niezbędna dla homeostazy neuronów i transportu pęcherzykowego. Twoje źródła dokumentują rozwój metod edycji specyficznych dla allelu (ang. *allele-specific editing*), które opierają się na wykorzystaniu polimorfizmów pojedynczego

nukleotydu (ang. *Single Nucleotide Polymorphisms* – SNP) występujących w heterozygotycznym układzie z mutacją CAG. Poprzez projektowanie gRNA komplementarnych wyłącznie do haplotypu związanego z mutacją, system CRISPR/Cas9 jest w stanie selektywnie degradować zmutowany allel (mHTT), pozostawiając allel prawidłowy w stanie nienaruszonym. Jest to podejście optymalne z perspektywy długofalowego bezpieczeństwa biologicznego pacjenta [63,64].

### 7.3 Edycja epigenomu: Innowacje CRISPRi oraz CRISPRa

Najnowsze doniesienia (2024–2025) wskazują na intensywny rozwój technik edycji epigenetycznej, które omijają ryzyko związane z nacinaniem nici DNA. Wykorzystują one katalitycznie nieaktywny enzym Cas9 (ang. *dead Cas9* – dCas9), który pełni rolę platformy transportowej dla efektorów modulujących strukturę chromatyny.

CRISPR Interference (CRISPRi): Mechanizm ten polega na rekrutacji domen represorowych (np. KRAB) do promotora genu *HTT*, co skutkuje indukcją lokalnej heterochromatyzacji i trwałym wyciszeniem transkrypcji bez naruszania ciągłości helisy DNA [64].

Zalety epigenetyczne: Takie podejście drastycznie redukuje ryzyko wystąpienia niekontrolowanych mutacji poza celowych (ang. *off-target effects*) oraz eliminuje problem mozaicyzmu wynikającego z błędnej naprawy DNA po przecięciu przez standardowe Cas9 [64].

### 7.4 Wyzwania w dostarczaniu systemów edycji i immunogenność

Implementacja CRISPR/Cas9 w leczeniu HD napotyka na bariery biofizyczne związane z barierą krew-mózg oraz gęstością tkanki prądkowia. Analizowane źródła wskazują na dominację wektorów adeno-asocjacyjnych (AAV) jako optymalnych nośników ze względu na ich wysoką neurotropowość. Niemniej jednak, długotrwała ekspresja bakteryjnego białka Cas9 w neuronach budzi obawy dotyczące potencjalnej odpowiedzi immunologicznej oraz cytotoksyczności. Alternatywą stają się nanozastępczki lipidowe (LNP) oraz dostarczanie bezpośrednio rybonukleoprotein (RNP), co pozwala na ograniczoną w czasie aktywność enzymu, wystarczającą do dokonania edycji, lecz minimalizującą ryzyko efektów ubocznych [62,63,64].

## 7.5 Perspektywy translacyjne i bariery wdrożeniowe

Mimo bezprecedensowego potencjału terapeutycznego, systemy CRISPR/Cas9 pozostają obecnie w fazie rygorystycznych testów przedklinicznych i badań na modelach zwierzęcych oraz organoidach mózgowych. Główne wyzwania uniemożliwiające natychmiastową translację kliniczną obejmują konieczność precyzyjnej walidacji wszystkich potencjalnych miejsc *off-target* w ludzkim genomie oraz opracowanie metod monitorowania stabilności edycji w skali dekad, co jest niezbędne w przypadku chorób o charakterze postępującym, takich jak HD.

## 8. Implementacja oligonukleotydów antysensownych (ASO) w terapiach redukujących poziom huntingtyny

Oligonukleotydy antysensowne (ASO) stanowią obecnie jedną z najbardziej zaawansowanych platform technologicznych w obszarze medycyny personalizowanej ukierunkowanej na przyczynowe leczenie choroby Huntingtona. Są to krótkie, syntetyczne, jednoniciowe sekwencje kwasów nukleinowych, zazwyczaj o długości od 15 do 25 nukleotydów, które zostały zaprojektowane w celu selektywnego wiązania się z matrycowym RNA (mRNA) genu *HTT* poprzez komplementarne parowanie zasad. Fundamentalny mechanizm molekularny działania ASO opiera się na aktywacji endonukleazy RNazy H1, enzymu naturalnie występującego w jądrze komórkowym i cytoplazmie. Po wnikięciu do neuronu, cząsteczka ASO tworzy heterodupleks z docelowym pre-mRNA lub mRNA huntingtyny, co indukuje RNazę H1 do selektywnej degradacji nici RNA w obrębie hybrydy DNA/RNA. Proces ten drastycznie obniża wydajność translacji toksycznego białka, przy czym sama cząsteczka ASO pozostaje nienaruszona, co umożliwia jej wielokrotne inicjowanie cyklu degradacji kolejnych kopii mRNA [45,65,66]. W badaniach klinicznych nad zastosowaniem ASO w chorobie Huntingtona wyłoniły się dwie zasadnicze strategie terapeutyczne: niespecyficzna względem allelu oraz selektywna. Podejście niespecyficzne, reprezentowane przez cząsteczkę tominersen (RG6042), celuje w regiony wspólne dla obu alleli, co skutkuje redukcją zarówno zmutowanej (mHTT), jak i fizjologicznej huntingtyny (wtHTT). Mimo że badanie fazy III (GENERATION HD1) zostało przerwane z powodu braku oczekiwanych korzyści klinicznych w szerokiej populacji, analizy post-hoc dostarczyły cennych danych na temat zależności odpowiedzi terapeutycznej od wieku pacjenta i stopnia zaawansowania neurodegeneracji, co wymusiło rewizję protokołów dawkowania w celu minimalizacji potencjalnej neurotoksyczności wynikającej z nadmiernego wyciszenia genu [65,66]. Równolegle

rozwijane są strategie selektywne (np. cząsteczki firmy Wave Life Sciences), które wykorzystują polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) występujące wyłącznie w powiązaniu ze zmutowanym allelem. Pozwala to na precyzyjną degradację toksycznego mHTT przy jednoczesnym zachowaniu ekspresji białka wtHTT, co jest kluczowe dla utrzymania neuroprotektoryjnych funkcji huntingtyny w dorosłym mózgu [67]. Z perspektywy farmakokinetycznej, ASO charakteryzują się wysoką masą cząsteczkową i polarnością, co uniemożliwia im przekroczenie bariery krew-mózg. W związku z tym wymagają one podawania drogą iniekcji dokanałowej bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego. Dzięki zaawansowanym modyfikacjom chemicznym szkieletu cukrowo-fosforanowego (np. fosforotioanowanie oraz modyfikacje 2'-O-metoksyetylu), cząsteczki te wykazują znaczną odporność na działanie nukleaz wewnątrzkomórkowych i długi okres półtrwania w ośrodkowym układzie nerwowym, co umożliwia rzadką administrację leku, zazwyczaj w odstępach kilku miesięcy [66,67]. Monitorowanie odpowiedzi na terapię ASO opiera się na analizie biomarkerów płynowych, gdzie spadek stężenia mHTT w płynie mózgowo-rdzeniowym służy jako bezpośredni dowód zaangażowania celu molekularnego. Najnowsze doniesienia wskazują również na rozwój oligonukleotydów modyfikujących splicing (ang. *splice-switching oligonucleotides*), które zamiast indukować degradację, maskują specyficzne miejsca w pre-mRNA, zapobiegając powstawaniu wysoce toksycznego fragmentu HTT exon 1. Fragment ten, będący wynikiem błędnego splicingu indukowanego przez patologiczne trakty CAG, jest uznawany za jeden z najbardziej agresywnych czynników napędzających śmierć neuronów w HD [67,68]. Małocząsteczkowe inhibitory splicingu stanowią jedną z najbardziej innowacyjnych i obiecujących grup terapeutycznych w badaniach nad chorobą Huntingtona, oferując unikalną przewagę nad terapiami genowymi dzięki możliwości podawania doustnego oraz zdolności do systemowej dystrybucji leku w całym organizmie, w tym skutecznego przekraczania bariery krew-mózg.

**Mechanizm molekularny:** Indukcja błędnego splicingu i pseudo-eksonów Podstawą działania cząsteczek takich jak branaplam oraz PTC518 jest precyzyjna modulacja procesu dojrzewania pre-matrycowego RNA (pre-mRNA) genu *HTT*. Leki te funkcjonują jako modulatory splicingu, które promują włączanie do dojrzałego transkryptu mRNA tzw. pseudo-eksonów (nazywanych również eksonami kryptydowymi). Pseudo-eksony zawierają w swojej sekwencji przedwczesne kodony stop (ang. *Premature Termination Codon* – PTC). Wprowadzenie takiego kodonu do nici mRNA inicjuje komórkowy mechanizm kontroli jakości, znany jako degradacja mRNA uwarunkowana nonsensem (*Nonsense-Mediated Decay* – NMD). W rezultacie, zamiast translacji toksycznego białka mHTT, zmodyfikowany transkrypt RNA

zostaje zdegradowany przez rybonukleazy, co prowadzi do znaczącego obniżenia całkowitego poziomu huntingtyny w komórce. Strategia ta jest niespecyficzna względem allelu (ang. *allele-agnostic*), co oznacza, że redukcji ulega zarówno zmutowana, jak i dzika forma białka [66,67,68].

Charakterystyka kliniczna preparatów branaplam i PTC518 Branaplam (LMI070): Pierwotnie opracowany do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), został poddany badaniom w kierunku HD (badanie VIBRANT-HD). Mimo początkowych obiecujących wyników w redukcji poziomu mHTT w płynie mózgowo-rdzeniowym, badanie zostało wstrzymane w 2022 roku. Powodem były sygnały dotyczące potencjalnej neurotoksyczności, objawiającej się wzrostem stężenia neurofilamentów lekkich (NfL) oraz wystąpieniem objawów neuropatii obwodowej u części pacjentów, co podkreśla wyzwania związane z bezpieczeństwem długofalowej modulacji splicingu.

PTC518: Jest to cząsteczka zaprojektowana od podstaw z myślą o wysokiej selektywności wobec mRNA *HTT*. W badaniach fazy II (PIVOT-HD) PTC518 wykazało zdolność do zależnej od dawki redukcji poziomu białka huntingtyny w krwi obwodowej oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i braku istotnego statystycznie wzrostu NfL w obserwacji krótkoterminowej. PTC518 charakteryzuje się bardzo dobrą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego, co czyni go kluczowym kandydatem do dalszych faz testów klinicznych [69].

Zalety i wyzwania systemowej redukcji HTT Głównym atutem małych cząsteczek jest ich biodostępność po podaniu doustnym, co eliminuje konieczność przeprowadzania inwazyjnych procedur neurochirurgicznych (jak w przypadku AMT-130) czy bolesnych iniekcji dokanałowych (jak przy ASO). Ponadto, ponieważ leki te działają systemowo, mogą one potencjalnie łagodzić objawy pozaneuronalne HD, takie jak kardiomiopatia czy zaburzenia metaboliczne, które wynikają z obecności mHTT w tkankach obwodowych [68,69,70]. Wyzwaniem pozostaje jednak precyzyjne skalowanie dawki – konieczne jest znalezienie tzw. okna terapeutycznego, które pozwoli na wystarczającą redukcję mHTT w mózgu bez wywoływania efektów ubocznych w innych narządach lub nadmiernego wyciszenia fizjologicznej funkcji huntingtyny.

## 9. Podsumowanie

Analiza aktualnego stanu wiedzy na temat choroby Huntingtona (HD) wskazuje na bezprecedensowy postęp w zrozumieniu jej złożonego patomechanizmu oraz

na dynamiczny rozwój technologii terapeutycznych. Współczesna diagnostyka HD ewoluje w stronę zintegrowanego podejścia, w którym fundamentem pozostaje identyfikacja patologicznej liczby powtórzeń trinukleotydu CAG w genie *HTT*. Coraz większą rolę w prognozowaniu wieku zachorowania oraz tempa neurodegeneracji przypisuje się zjawisku niestabilności somatycznej, modulowanemu przez genetyczne mechanizmy naprawy DNA, takie jak aktywność kompleksu MSH3 czy nukleazy FAN1. Implementacja zaawansowanych technik neuroobrazowania, w tym MRI o ultrawysokim polu (7T) oraz obrazowania tensora dyfuzji (DTI), pozwala na obiektywne monitorowanie atrofi prążkowiec i uszkodzeń mikrostruktury istoty białej na wiele lat przed jawną manifestacją kliniczną. Równolegle, biochemiczne biomarkery płynowe, ze szczególnym uwzględnieniem poziomu neurofilamentów lekkich (NfL) oraz zmutowanej huntingtyny (mHTT) w płynie mózgowo-rdzeniowym, stały się kluczowymi narzędziami w ocenie integralności neuronalnej i odpowiedzi na innowacyjne interwencje. W obszarze terapeutycznym obserwujemy paradygmatyczne przesunięcie od tradycyjnego leczenia objawowego, skupionego na redukcji płasawicy i zaburzeń neuropsychiatrycznych, ku zaawansowanym strategiom modyfikującym przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapies*). Terapia genowa AMT-130, wykorzystująca wektory AAV5 do trwałego wyciszania ekspresji genu *HTT*, wyznacza nowe granice w dziedzinie neuroprotekcji. Równie obiecujące są technologie oparte na oligonukleotydach antysensownych (ASO), które poprzez selektywną degradację mRNA pozwalają na precyzyjne obniżanie poziomu toksycznego białka. Najbardziej innowacyjne podejścia, takie jak edycja genomu systemem CRISPR/Cas9 oraz małocząsteczkowe inhibitory splicingu (np. PTC518), oferują potencjał permanentnej korekty defektu genetycznego lub mniej inwazyjnej, doustnej modulacji procesów molekularnych. Mimo że pełne zatrzymanie postępu neurodegeneracji pozostaje wyzwaniem, synergia między wczesną diagnostyką a technologiami wyciszania genów otwiera nową erę w medycynie translacyjnej. Przyszłość opieki nad pacjentem z HD będzie opierać się na personalizacji terapii, precyzyjnym dobieraniu okna terapeutycznego oraz systemowym podejściu do manifestacji poza-neuronalnych, co daje realną nadzieję na znaczące wydłużenie sprawności i poprawę jakości życia chorych.

## Referencje

- [1] Jiang A, Handley RR, Lehnert K, Snell RG. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *IJMS*. 2023;24(16):13021. doi:10.3390/ijms241613021

- [2] Irfan, Z., Khanam, S., Karmakar, V., Firdous, S. M., El Khier, B. S. I. A., Khan, I., Rehman, M. U., & Khan, A. (2022). Pathogenesis of Huntington's Disease: An Emphasis on Molecular Pathways and Prevention by Natural Remedies. *Brain Sciences*, 12(10), 1389. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101389>
- [3] Tong H, Yang T, Xu S, et al. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *IJMS*. 2024;25(7):3845. doi:10.3390/ijms25073845
- [4] Tabrizi, S. J., Estevez-Fraga, C., van Roon-Mom, W. M. C., Flower, M. D., Scahill, R. I., Wild, E. J., Muñoz-Sanjuan, I., Sampaio, C., Rosser, A. E., & Leavitt, B. R. (2022). Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology*, 21(7), 645–658. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00121-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00121-1)
- [5] Alkanli SS, Alkanli N, Ay A, Albeniz I. CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease. *Mol Neurobiol*. 2022;60(3):1486-1498. doi:10.1007/s12035-022-03150-5
- [6] Valor LM. Molecular Research on Huntington's Disease. *IJMS*. 2023;24(5):4310. doi:10.3390/ijms24054310
- [7] Aldous SG, Smith EJ, Landles C, et al. A CAG repeat threshold for therapeutics targeting somatic instability in Huntington's disease. *Brain*. 2024;147(5):1784-1798. doi:10.1093/brain/awae063
- [8] Martí-Martínez, S., & Valor, L. M. (2022). A Glimpse of Molecular Biomarkers in Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5411. <https://doi.org/10.3390/ijms23105411>
- [9] Cheng, Y., Zhang, S., & Shang, H. (2024). Latest advances on new promising molecular-based therapeutic approaches for Huntington's disease. *Journal of Translational Internal Medicine*, 12(2), 134–147. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0142>
- [10] Tung, C.-W., Huang, P.-Y., Chan, S. C., Cheng, P.-H., & Yang, S.-H. (2021). The regulatory roles of microRNAs toward pathogenesis and treatments in Huntington's disease. *Journal of Biomedical Science*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00755-1>
- [11] Mühlbäck A, van Walsem M, Nance M, et al. What we don't need to prove but need to do in multidisciplinary treatment and care in Huntington's disease: a position paper. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1). doi:10.1186/s13023-023-02622-8
- [12] Mehanna, R., & Jankovic, J. (2024). Systemic Symptoms in Huntington's Disease: A Comprehensive Review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 11(5), 453–464. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14029>
- [13] Landles, C., Osborne, G. F., Phillips, J., Canibano-Pico, M., Nita, I. M., Ali, N., Bobkov, K., Greene, J. R., Sathasivam, K., & Bates, G. P. (2024). Mutant huntingtin protein decreases with CAG repeat expansion: implications for therapeutics and bioassays. *Brain Communications*, 6(6). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae410>

- [14] Chuang, C.-L., & Demontis, F. (2021). Systemic manifestation and contribution of peripheral tissues to Huntington's disease pathogenesis. *Ageing Research Reviews*, 69, 101358. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101358>
- [15] Ko, J., Furby, H., Ma, X., Long, J. D., Lu, X.-Y., Slowiejko, D., & Gandhi, R. (2023). Clustering and prediction of disease progression trajectories in Huntington's disease: An analysis of Enroll-HD data using a machine learning approach. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1034269>
- [16] Langbehn, D. R., Sathe, S. S., Loy, C., Sampaio, C., & Mccusker, E. A. (2023). A Phenotypic Atlas for Huntington Disease Based on Data From the Enroll-HD Cohort Study. *Neurology Genetics*, 9(6). <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000200111>
- [17] McLean, Z. L., Gao, D., Correia, K., Roy, J. C. L., Shibata, S., Farnum, I. N., Valdepenas-Mellor, Z., Kovalenko, M., Rapuru, M., Morini, E., Ruliera, J., Gillis, T., Lucente, D., Kleinstiver, B. P., Lee, J.-M., MacDonald, M. E., Wheeler, V. C., Mouro Pinto, R., & Gusella, J. F. (2024). Splice modulators target PMS1 to reduce somatic expansion of the Huntington's disease-associated CAG repeat. *Nature Communications*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47485-0>
- [18] Barry, A., & Nopoulos, P. C. (2025). Cortical and Striatal Functional Connectivity in Juvenile-Onset Huntington's Disease. *Brain Sciences*, 15(6), 663. <https://doi.org/10.3390/brainsci15060663>
- [19] Oosterloo, M., Touze, A., Byrne, L. M., Achenbach, J., Aksoy, H., Coleman, A., Lammert, D., Nance, M., Nopoulos, P., Reilmann, R., Saft, C., Santini, H., Squitieri, F., Tabrizi, S., Burgunder, J.-M., & Quarrell, O. (2024). Clinical Review of Juvenile Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 13(2), 149–161. <https://doi.org/10.3233/jhd-231523>
- [20] Andhale, R., & Shrivastava, D. (2022). Huntington's Disease: A Clinical Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28484>
- [21] Olmedo-Saura G, Bernardi E, Bojtos L, et al. Update on the Symptomatic Treatment of Huntington's Disease: From Pathophysiology to Clinical Practice. *IJMS*. 2025;26(13):6220. doi:10.3390/ijms26136220
- [22] Duble H, Ouanounou A. Huntington's Disease and Dentistry: A Review of Its Etiology, Clinical Presentation, Symptomatic Pharmacotherapy, and Dental Management. *Special Care in Dentistry*. 2025;45(2). doi:10.1111/scd.70024
- [23] Conner, L., Srinageshwar, B., Bakke, J., Dunbar, G., & Rossignol, J. (2023). Advances in stem cell and other therapies for Huntington's disease: An update. *Brain Research Bulletin*, 199, 110673. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110673>
- [24] Cao, L., Yin, J., Du, G., Yang, Q., & Huang, Y. (2024). Identifying and verifying Huntington's disease subtypes: Clinical features, neuroimaging, and cytokine changes. *Brain and Behavior*, 14(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.3469>
- [25] Hyeon, J. W., Kim, A. H., & Yano, H. (2021). Epigenetic regulation in Huntington's disease. *Neurochemistry International*, 148, 105074. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105074>

- [26] van der Zwaan, K. F., Mentink, M. D. C., Jacobs, M., Roos, R. A. C., & de Bot, S. T. (2022). Huntington's disease influences employment before and during clinical manifestation: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 96, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.02.022>
- [27] Gibson, J. S., & Claassen, D. O. (2021). State-of-the-art pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(8), 1015–1024. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1876666>
- [28] Azman, K. F., & Zakaria, R. (2025). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Huntington's Disease: Neurobiology and Therapeutic Potential. *Current Neuropharmacology*, 23(4), 384–403. <https://doi.org/10.2174/1570159x22666240530105516>
- [29] Raines, C., Clark, M., & Donohue, C. (2025). Profiling Swallowing Safety and Physiology in People With Huntington's Disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 37(7). <https://doi.org/10.1111/nmo.70035>
- [30] Mühlbäck, A., Hoffmann, R., Pozzi, N. G., Marziniak, M., Brieger, P., Dose, M., & Priller, J. (2024). Psychiatrische Symptome der Huntington-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 95(9), 871–884. <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01728-z>
- [31] Watson, K. H., Ciriegio, A. E., Pfalzer, A. C., Snow, A. L. B., Diehl, S., McDonell, K. E., Vnencak-Jones, C. L., Long, J. D., Compas, B. E., & Claassen, D. O. (2025). Psychiatric Symptoms Among Adolescents and Young Adults With or Without the Huntingtin Gene Expansion. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 37(3), 230–237. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20240104>
- [32] Ramos, E. M., Gillis, T., Mysore, J. S., Lee, J., Alonso, I., Gusella, J. F., Smoller, J. W., Sklar, P., MacDonald, M. E., & Perlis, R. H. (2015). Prevalence of Huntington's disease gene CAG trinucleotide repeat alleles in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(4), 403–408. <https://doi.org/10.1111/bdi.12289>
- [33] Grimaldi, A., Veneziani, I., Culicetto, L., Quartarone, A., & Lo Buono, V. (2024). Risk Factors and Interventions for Suicide in Huntington's Disease—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12), 3437. <https://doi.org/10.3390/jcm13123437>
- [34] Horta-Barba, A., Martínez-Horta, S., Pérez-Pérez, J., Sampedro, F., Puig-Davi, A., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2022). Measuring the functional impact of cognitive impairment in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 269(7), 3541–3549. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10955-2>
- [35] Fisher, A., Lavis, A., Greenfield, S., & Rickards, H. (2023). What does social cognition look like in everyday social functioning in Huntington's disease? A protocol for a scoping review to explore and synthesise knowledge about social cognition alongside day-to-day social functioning of people with Huntington's disease. *BMJ Open*, 13(7), e073655. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073655>
- [36] Bagga, K., Xu, A., Hall, A., Kaur, J., Gilbert, P. E., & Corey-Bloom, J. (2025). How Early Does Anosognosia Begin in Huntington's Disease? *Movement Disorders Clinical Practice*, 12(11), 1942–1946. <https://doi.org/10.1002/mdc3.70342>

- [37] Saade-Lemus S, Videnovic A. Sleep Disorders and Circadian Disruption in Huntington's Disease. Morton J, ed. *Journal of Huntington's Disease*. 2023;12(2):121-131. doi:10.3233/jhd-230576
- [38] Herzog-Krzywoszanska, R., & Krzywoszanski, L. (2019). Sleep Disorders in Huntington's Disease. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00221>
- [39] Cao, L., Yin, J., Du, G., Yang, Q., & Huang, Y. (2024). Identifying and verifying Huntington's disease subtypes: Clinical features, neuroimaging, and cytokine changes. *Brain and Behavior*, 14(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.3469>
- [40] Massey TH, McLauchlan DJ. Huntington's disease: A clinical primer for acute and general physicians. *Clinical Medicine*. 2024;24(2):100200. doi:10.1016/j.clinme.2024.100200
- [41] Mouro Pinto, R., Murtha, R., Azevedo, A., Douglas, C., Kovalenko, M., Ulloa, J., Crescenti, S., Burch, Z., Oliver, E., Kesavan, M., Shibata, S., Vitalo, A., Mota-Silva, E., Riggs, M. J., Correia, K., Elezi, E., Demelo, B., Carroll, J. B., Gillis, T., ... Wheeler, V. C. (2025). In vivo CRISPR–Cas9 genome editing in mice identifies genetic modifiers of somatic CAG repeat instability in Huntington's disease. *Nature Genetics*, 57(2), 314–322. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02054-5>
- [42] Farag M, Knights H, Scahill RI, McColgan P, Estevez-Fraga C. Neuroimaging Techniques in Huntington's Disease: A Critical Review. *Movement Disord Clin Pract*. 2025;12(5):561-576. doi:10.1002/mdc3.70010
- [43] Kordasiewicz, H. B., Stanek, L. M., Wancewicz, E. V., Mazur, C., McAlonis, M. M., Pytel, K. A., Artates, J. W., Weiss, A., Cheng, S. H., Shihabuddin, L. S., Hung, G., Bennett, C. F., & Cleveland, D. W. (2012). Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Huntingtin Synthesis. *Neuron*, 74(6), 1031–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.05.009>
- [44] Zhang S, Cheng Y, Shang H. The updated development of blood-based biomarkers for Huntington's disease. *J Neurol*. 2023;270(5):2483-2503. doi:10.1007/s00415-023-11572-x
- [45] Mwape C, Qureshi AA, Saeed MZ, et al. AMT-130 gene therapy: a promising disease-modifying approach for Huntington's disease. *Annals of Medicine & Surgery*. 2025;88(1):1144-1145. doi:10.1097/ms9.0000000000004574
- [46] Li X, Tong H, Xu S, et al. Neuroinflammatory Proteins in Huntington's Disease: Insights into Mechanisms, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *IJMS*. 2024;25(21):11787. doi:10.3390/ijms252111787
- [47] Ertural, B., Çiçek, B. N., & Kurnaz, I. A. (2025). RNA Therapeutics: Focus on Antisense Oligonucleotides in the Nervous System. *Biomolecules & Therapeutics*, 33(4), 572–581. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2025.022>
- [48] Boersema-Wijma DJ, van Duijn E, Heemskerk AW, van der Steen JT, Achterberg WP. Palliative care in advanced Huntington's disease: a scoping review. *BMC Palliat Care*. 2023;22(1). doi:10.1186/s12904-023-01171-y

- [49] Peball, M., Schörghuber, P., Carbone, F., Zinganell, A., Di Pauli, F., Schwarzová, K., Djamshidian, A., Seppi, K., & Heim, B. (2025). Silent destruction: hidden muscle wasting and body decline in early Huntington's disease. *Journal of Neural Transmission*, 133(1), 143–153. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-02991-3>
- [50] Mehanna R, Jankovic J. Systemic Symptoms in Huntington's Disease: A Comprehensive Review. *Movement Disord Clin Pract*. 2024;11(5):453-464. doi:10.1002/mdc3.14029
- [51] Li, X., Li, S., Li, X.-J., Nguyen, H. P., Petersen, A., & Pouladi, M. A. (2025). The role of oligodendroglial dysfunction in Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, 14(3), 270–278. <https://doi.org/10.1177/18796397251358017>
- [52] Gupta, H., Perkins, W., Stark, C., Kikkeri, S., Kakazu, J., D. Kaye, A., & D. Kaye, A. (2022). deutetabenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease. *Health Psychology Research*, 10(5), 1. <https://doi.org/10.52965/001c.36040>
- [53] Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A. Current and Possible Future Therapeutic Options for Huntington's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14. doi:10.1177/11795735221092517
- [54] Kim, A., Lalonde, K., Truesdell, A., Gomes Welter, P., Brocardo, P. S., Rosenstock, T. R., & Gil-Mohapel, J. (2021). New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8363. <https://doi.org/10.3390/ijms22168363>
- [55] Gavgani, P. M., & García-Domínguez, M. (2025). Revolutionizing Huntington's Disease Treatment: Breakthroughs in AAV-Mediated Gene Therapy. *Cells*, 14(19), 1514. <https://doi.org/10.3390/cells14191514>
- [56] Ogilvie, A. C., Carnahan, R. M., Chrischilles, E. A., & Schultz, J. L. (2022). The effects of antidepressants on depressive symptoms in manifest Huntington's disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 162, 111023. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111023>
- [57] Owen, N. E., Barker, R. A., & Voysey, Z. J. (2023). Sleep Dysfunction in Huntington's Disease: Impacts of Current Medications and Prospects for Treatment. *Journal of Huntington's Disease*, 12(2), 149–161. <https://doi.org/10.3233/jhd-230567>
- [58] Harrison, M. B., Morrissey, D. L., Dalrymple, W. A., D'Abreu, A., & Daly, F. N. (2022). Primary Palliative Care in Huntington's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(1), 55–63. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13589>
- [59] Zarotti, N., Storey, A., Lloyd, S., Guevara, L. M., Caswell, H., Chen, C., & Simpson, J. (2025). Emotion recognition in people with Huntington's disease: A comprehensive systematic review. *Journal of Huntington's Disease*, 15(1), 20–54. <https://doi.org/10.1177/18796397251390252>
- [60] 51Morena E, Romano C, Marconi M, et al. Peripheral Biomarkers in Manifest and Premanifest Huntington's Disease. *IJMS*. 2023;24(7):6051. doi:10.3390/ijms240760

- [61] Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology*. 2022;21(7):645-658. doi:10.1016/s1474-4422(22)00121-1
- [62] Shin, J. W., Hong, E. P., Park, S. S., Choi, D. E., Seong, I. S., Whittaker, M. N., Kleinstiver, B. P., Chen, R. Z., & Lee, J.-M. (2022). Allele-specific silencing of the gain-of-function mutation in Huntington's disease using CRISPR/Cas9. *JCI Insight*, 7(19). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141042>
- [63] Byun, S., Lee, M., & Kim, M. (2022). Gene Therapy for Huntington's Disease: The Final Strategy for a Cure? *Journal of Movement Disorders*, 15(1), 15–20. <https://doi.org/10.14802/jmd.21006>
- [64] Duan, W., Urani, E., & Mattson, M. P. (2023). The potential of gene editing for Huntington's disease. *Trends in Neurosciences*, 46(5), 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.02.005>
- [65] Tan, K., Siller, D. D. B., Xiong, A. Y., Wang, A. X. A., McCallister, T. X., Mummadi, S., St John, L. A., Lee, T. K., Carrillo, A., Renshaw, D. G., Zhou, R. H., Lim, C. K. W., He, J., Fields, C. J., Hayden, M. R., & Gaj, T. (2025). Treatment of Huntington's disease with a pan-HTT-targeting CRISPR nuclease. *openRxiv*. <https://doi.org/10.64898/2025.12.20.695720>
- [66] Far, B. F., Akbari, M., Habibi, M. A., Katavand, M., & Nasseri, S. (2025). <sc>CRISPR</sc> Technology in Disease Management: An Updated Review of Clinical Translation and Therapeutic Potential. *Cell Proliferation*, 58(11). <https://doi.org/10.1111/cpr.70099>
- [67] Ou, K., Jia, Q., Li, D., Li, S., Li, X.-J., & Yin, P. (2025). Application of antisense oligonucleotide drugs in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease. *Translational Neurodegeneration*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00466-9>
- [68] Ocampo-Ortega, S. A., Sierra-Sanchez, V. M., Blancas-Napoles, C. M., González-Carteño, A., Mera-Jiménez, E., Macías-Pérez, M. E., Hernandez-Guerra, A., Romero-Nava, R., Huang, F., Hong, E., & Villafañá, S. (2024). Evaluation of an Antisense Oligonucleotide Targeting CAG Repeats: A Patient-Customized Therapy Study for Huntington's Disease. *Life*, 14(12), 1607. <https://doi.org/10.3390/life14121607>
- [69] Kordasiewicz, H. B., Stanek, L. M., Wancewicz, E. V., Mazur, C., McAlonis, M. M., Pytel, K. A., Artates, J. W., Weiss, A., Cheng, S. H., Shihabuddin, L. S., Hung, G., Bennett, C. F., & Cleveland, D. W. (2012). Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Huntingtin Synthesis. *Neuron*, 74(6), 1031–1044. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.05.009>
- [70] Ou, K., Jia, Q., Li, D., Li, S., Li, X.-J., & Yin, P. (2025). Application of antisense oligonucleotide drugs in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease. *Translational Neurodegeneration*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-025-00466-9>

# DONANEMAB - HUMANIZOWANE PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE PRZECIWKO AMYLOIDOWI B

Wiktoria Walotek, Adam Jaroszuk, Paweł Hercog,  
Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk, Nikodem Gębka

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

**Abstrakt:** Donanemab (donanemab-azbt; Kisunla™), opracowany przez Eli Lilly and Company, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw zmodyfikowanej, odkładanej w mózgu postaci amyloidu  $\beta$  i należy do grupy terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera. Preparat jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną objawową postacią choroby, obejmującą łagodne zaburzenia poznawcze oraz łagodną demencję z potwierdzoną obecnością patologii amyloidowej. Niniejsza praca stanowi przegląd danych dotyczących rozwoju klinicznego donanemabu, obejmujących badania fazy I–III, analizę skuteczności ocenianej za pomocą standaryzowanych skal poznawczych i funkcjonalnych, ocenę zmian biomarkerów obrazowych w badaniach PET oraz charakterystykę właściwości farmakokinetycznych i zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych. Uwzględniono również zagadnienia związane z immunogennością, ekspozycją na lek oraz czynnikami biologicznymi wpływającymi na odpowiedź terapeutyczną. Profil bezpieczeństwa donanemabu jest typowy dla przeciwciał antyamyloidowych i obejmuje przede wszystkim zdarzenia określane jako ARIA (*ang. amyloid-related imaging abnormalities*) oraz reakcje związane z podaniem dożylnym. W pracy omówiono także miejsce donanemabu wśród innych terapii antyamyloidowych stosowanych lub ocenianych w leczeniu choroby Alzheimera, w tym porównania z Lecanemab oraz Aducanumab, w kontekście ich mechanizmu działania, skuteczności klinicznej i tolerancji.

**Słowa kluczowe:** amyloid  $\beta$ , ARIA, Choroba Alzheimera, Donanemab, terapia

**Abstract:** Donanemab (donanemab-azbt; Kisunla™), developed by Eli Lilly and Company, is a humanized monoclonal antibody targeting a modified, deposited form of amyloid  $\beta$  in the brain and belongs to the class of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. The product is indicated for the treatment of adult patients with early symptomatic Alzheimer's disease, including mild cognitive impairment and mild dementia with confirmed amyloid pathology. This paper provides a review of data concerning the clinical development of donanemab, including phase I–III trials, analyses of efficacy assessed using standardized cognitive and functional scales, evaluation of imaging biomarkers in PET studies, and characterization of pharmacokinetic properties and pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships. Issues related to immunogenicity, drug exposure, and biological factors influencing therapeutic response are also addressed. The safety profile of donanemab is characteristic of anti-amyloid monoclonal antibodies and primarily includes amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) and infusion-related reactions. The paper also discusses the position of donanemab among other anti-amyloid therapies used or evaluated in the treatment of Alzheimer's disease, including comparisons with Lecanemab and Aducanumab, in terms of their mechanisms of action, clinical efficacy, and tolerability.

**Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid  $\beta$ , ARIA (amyloid-related imaging abnormalities), Donanemab, therapy

## 1. WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera jest neurodegeneracyjnym zaburzeniem poznawczym, charakteryzującym się progresywną utratą pamięci, funkcji wykonawczych i zdolności adaptacyjnych, wiążącym się patologicznie z akumulacją amyloidu  $\beta$  oraz powstawaniem splątków neurofibrylarnych składających się z zagregowanego i hiperfosforylowanego białka tau. [1,2] Konwencjonalne terapie łagodzą objawy, ale nie modyfikują przebiegu choroby. [3] W ostatnich latach terapia skierowana przeciwko amyloidowi  $\beta$ , polegająca na rozwoju przeciwciał monoklonalnych, które mogą redukować nagromadzenie amyloidu w mózgu i spowalniać kliniczny spadek funkcji poznawczych, stała się dominującym kierunkiem badań. [3] Badania te są tak ważne, ponieważ choroba Alzheimera została uznana za globalny priorytet zdrowia publicznego. W 2020 r. występowała u prawie 6,07 miliona osób w Stanach Zjednoczonych, a przewiduje się, że ta liczba potroi się aż do 13,8 milionów osób w 2060 r. [5]

Donanemab (oznaczony jako LY3002813 i sprzedawany pod nazwą Kisunla™) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 produkowanym przez Eli Lilly and Company, które wiąże się z postacią A $\beta$  amyloidu i promuje jego eliminację. [6] Dzięki swojemu mechanizmowi działania donanemab pozwala na szybsze

usuwanie amyloidu z mózgu w porównaniu do większości przeciwciał stworzonych, by pełnić tę samą funkcję. [6,7,8]

W badaniach klinicznych donanemab był testowany w populacji pacjentów z wczesnymi objawami choroby Alzheimera, obejmującymi łagodne zaburzenia poznawcze oraz łagodną demencję, u których potwierdzono obecność patologii amyloidowej za pomocą obrazowania PET (*ang. Positron Emission Tomography*). W fazie II klinicznej próby TRAILBLAZER ALZ donanemab wykazał statystycznie istotne spowolnienie progresji choroby w porównaniu z placebo, mierzone za pomocą zintegrowanej skali AD Rating Scale (iADRS). [9]

Badania fazy III, w tym TRAILBLAZER ALZ 2, potwierdziły, że leczenie donanemabem istotnie spowalnia progresję choroby, aczkolwiek korzyści są najlepiej widoczne u pacjentów we wcześniejszym stadium choroby. [9]

Warto zaznaczyć, że mimo pozytywnych wyników w zakresie redukcji amyloidowych płyt i spowolnienia klinicznego pogorszenia, preparat ten wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych szczególnie w postaci ARIA), obejmującej obrzęk i mikrokrwawienia, co wymaga uważnego monitorowania podczas terapii. [10,11]

Obecnie donanemab, podobnie jak inne przeciwciała antyamyloidowe, stanowi ważny przykład nowoczesnych terapii modyfikujących przebieg choroby Alzheimera i jest intensywnie badany pod kątem optymalnych schematów dawkowania i bezpieczeństwa.

## **2. CHARAKTERYSTYKA LEKU**

Donanemab (LY3002813, Kisunla™) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, skierowanym przeciwko zmodyfikowanej formie amyloidu  $\beta$ , w której występuje N-terminalnie zmienione białko pE3-amyloid. Ten rodzaj amyloidu gromadzi się w rdzeniach płyt amyloidowych w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera i jest uważany za szczególnie toksyczny dla neuronów. [1,12] Donanemab wiąże się selektywnie z tymi płytami, aktywując mechanizmy immunologiczne do ich eliminacji, głównie poprzez mikroglejowe fagocytowanie. [13]

### **2.1 Mechanizm działania**

Przeciwciało donanemab rozpoznaje epitop pyroglutaminowego amyloidu  $\beta$  (pE3-A $\beta$ ), obecny w dojrzałych płytach amyloidowych. Wiązanie do płyty aktywuje mikroglej i mechanizmy komórkowe, prowadzące do usunięcia zdegenerowanego amyloidu, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie jego całkowitego obciążenia

w korze mózgowej. [12,14] W badaniach obrazowych PET obserwowano redukcję amyloidu w ciągu kilku miesięcy terapii. [6]

## 2.2 Farmakokinetyka

Donanemab podaje się dożylnie w postaci wlewów co kilka tygodni. Po podaniu wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie stosowanych dawek, z połowicznym okresem półtrwania wynoszącym około 12 dni. [6,15] Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest zazwyczaj po zakończeniu wlewu dożylnego. Lek jest metabolizowany głównie przez procesy proteolityczne typowe dla białek endogennych i nie wymaga aktywnego wydalania przez nerki lub wątrobę. [6,16]

## 2.3 Farmakodynamika i korelacja z efektami klinicznymi

Redukcja amyloidu  $\beta$  w mózgu obserwowana w badaniach PET koreluje ze spowolnieniem progresji poznawczej, mierzonej skalą iADRS (*ang. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) i CDR-SB (*ang. Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*). Efekt terapeutyczny jest silniejszy u pacjentów we wczesnym stadium choroby i przy wysokim poziomie ekspozycji na lek. [9,17] W badaniach obserwowano również, że genotyp APOE (*ang. apolipoprotein E*)  $\epsilon 4$  może wpływać na ryzyko wystąpienia ARIA oraz na odpowiedź terapeutyczną. [10]

## 2.4 Bezpieczeństwo i immunogenność

Donanemab wykazuje wysoki wskaźnik powstawania przeciwciał anty-lekowych ADA (*ang. anti-drug antibodies*) — w badaniu fazy II TRAILBLAZER-ALZ ADA wykryto u około 92% pacjentów. Mimo to ich wpływ na farmakokinetykę i skuteczność kliniczną leku jest ograniczony klinicznie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są ARIA E i ARIA H (obrzęk i mikrokrwawienia w mózgu oraz w przypadku ARIA-E ból głowy i stan splątania) [10], które wymagają monitorowania obrazowego. [9] Reakcje związane z podaniem dożylnym (np. gorączka, dreszcze) zdarzają się rzadziej i są zazwyczaj łagodne. [12]

## 3. BADANIA KLINICZNE DONANEMABU I ZMIANY OBRAZOWE W BADANIACH PET

Donanemab był oceniany w szeregu badań klinicznych, obejmujących fazy I, II

i III, których wspólnym elementem była ocena wpływu terapii na obciążenie amyloidowe w mózgu, mierzona za pomocą amyloid PET. [26, 27] Obrazowanie PET umożliwia ilościową ocenę zmian patologii A $\beta$  w mózgu i stanowi kluczowy biomarker efektywności terapii antyamyloidowych. [27]

### 3.1 Badanie fazy I/Ib

Badanie fazy Ib oceniało działanie leku Donanemab u pacjentów z chorobą Alzheimera we wczesnym i umiarkowanym stadium. Wzięło w nim udział 61 osób, którym podawano różne dawki leku jednorazowo lub wielokrotnie albo placebo, a zmiany w mózgu oceniano za pomocą badania PET. Wyniki wykazały, że donanemab szybko i znacząco zmniejsza ilość blaszek amyloidowych, nawet po pojedynczej dawce, a przy wielokrotnym podawaniu efekt ten jest silniejszy i utrzymuje się nawet do 72 tygodni; u części pacjentów uzyskano całkowity klirens amyloidu. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, jednak najczęściej obserwowano działania niepożądane typowe dla tej grupy, takie jak obrzęk mózgu i mikrókrwawienia widoczne w rezonansie. Wniosek z badania jest taki, że donanemab skutecznie usuwa amyloid z mózgu i jest obiecującą terapią, ale wymaga dalszych badań nad bezpieczeństwem i wpływem na przebieg choroby. [6]

### 3.2 Badanie fazy II- TRAILBLAZER-ALZ

W badaniu fazy II z serii TRAILBLAZER-ALZ wykazano, że Donanemab-azbt istotnie spowalnia pogorszenie funkcji poznawczych i funkcjonalnych u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera, szczególnie w grupie z określonym poziomem białka tau. Leczenie prowadziło również do wyraźnej redukcji blaszek amyloidowych w mózgu, co potwierdza mechanizm działania leku ukierunkowany na amyloid. [18]

### 3.3 Badanie fazy III- TRAILBLAZER-ALZ

W badaniu fazy III (TRAILBLAZER-ALZ 2) potwierdzono skuteczność donanemabu-azbt w większej populacji pacjentów, wykazując około 35% spowolnienie pogorszenia funkcji poznawczych w skali iADRS oraz 36% w skali CDR-SB, a także poprawę w zakresie codziennych aktywności i zmniejszenie ryzyka progresji choroby. Leczenie wiązało się z istotnym zmniejszeniem obciążenia amyloidem, jednak obserwowano działania niepożądane, charakterystyczne dla tej grupy leków, głównie nieprawidłowości w obrazowaniu mózgu związane z amyloidem (ARIA).

Pomimo tego donanemab-azbt stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, wymagającą odpowiedniej kwalifikacji pacjentów i monitorowania bezpieczeństwa. [18]

### 3.4 Zależność zmian amyloidowych od poziomu wyjściowego i efekty kliniczne

Analizy dodatkowe z badań klinicznych wykazały, że redukcja amyloidu B mierzona PET jest silnie zależna od wartości wyjściowej – pacjenci z niższym poziomem amyloidu na starcie częściej osiągnęli kompletne oczyszczenie płyt. Ponadto dane sugerowały, że większa redukcja amyloidu może korelować z wolniejszą progresją patologii białka tau oraz bardziej sprzyjającymi wynikami klinicznymi, co wspiera hipotezę, że usuwanie amyloidu daje efekt modyfikujący przebieg choroby. [19]

### 3.5 PET jako biomarker odpowiedzi na leczenie

PET z amyloidowymi środkami kontrastowymi jest obecnie uznawany za wiarygodny biomarker ilościowego obciążenia A $\beta$  w mózgu. [20,21] Pomiar zmian w SUVR (*ang. standardized uptake value ratio*) oraz Centiloidach umożliwia porównanie wyników pomiędzy badaniami i ocenę biologicznej odpowiedzi na terapię. W badaniach donanemabu obserwowano znaczące spadki SUVR i Centiloidów, co odzwierciedla oczyszczenie zmian amyloidowych w korze mózgowej. [6,18,19]

## 4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA DONANEMABU

Bezpieczeństwo donanemabu zostało szczegółowo ocenione w badaniach faz I–III, obejmujących zarówno małe, jak i większe grupy uczestników. Lek jest generalnie dobrze tolerowany, jednak charakterystyczne dla terapii antyamyloidowych są specyficzne działania niepożądane, które wymagają uważnego monitorowania.

### 4.1 ARIA – amyloid related imaging abnormalities

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym są zmiany obrazowe określone jako ARIA, obejmujące dwa typy:

- ARIA E (edema / obrzęk) – obrzęk mózgu lub zwiększona przepuszczalność naczyń, wykrywany w obrazach MRI (*ang. magnetic resonance imaging*). [10] Objawy kliniczne mogą obejmować bóle głowy, nudności, zaburzenia równowagi, dezorientację, ale często ARIA E jest bezobjawowa i wykrywana

- tylko w badaniach obrazowych. Czynnikiem ryzyka rozwoju ARIA-E jest nosicielstwo Apoε4 i wcześniejsze liczne mikrokrwotoki mózgowe.
- ARIA H (hemorrhage / mikrokrwawienia) – mikrokrwawienia lub krwotoki podkorowe. Czynnikiem ryzyka ARIA-H jest wiek, stosowanie leków przeciwzakrzepowych oraz przebyte udary mózgu. [11]

## 4.2 Reakcje związane z podaniem dożylnym

IRR (*ang. Infusion-Related Reactions*) podczas podawania dożylnego donanemabu były analizowane w badaniach wieloośrodkowych, w tym TRAILBLAZER ALZ, TRAILBLAZER ALZ 2, TRAILBLAZER EXT oraz TRAILBLAZER ALZ 4. IRR występowały u 8,3% pacjentów i w większości przypadków miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, przy czym poważne zdarzenia odnotowano rzadko (0,5%). Większość reakcji pojawiała się w trakcie lub w ciągu 30 minut po infuzji, a najczęstszymi objawami w ciągu 24 godzin od wlewu były nudności i wymioty, dreszcze oraz rumień. U części pacjentów zaobserwowano podwyższone poziomy tryptazy po IRR, co wiązało się z częstszym umiarkowanym nasileniem zdarzeń. Ponowne podanie donanemabu było zazwyczaj tolerowane, a stosowanie leków profilaktycznych, głównie przeciwhistaminowych, nie zmniejszało ryzyka wystąpienia reakcji. Analiza czynników predykcyjnych wykazała, że wcześniejsza alergia na lek i wcześniejsza anafilaksja znacząco zwiększały ryzyko wystąpienia IRR. [6]

## 4.3 Immunogenność i czynniki modyfikujące odpowiedź na leczenie

Donanemab charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem powstawania przeciwciał anty-lekowych (ADA) — w badaniu TRAILBLAZER-ALZ wykryto je u około 92% uczestników. Jednak pomimo wysokiej częstości występowania ADA, ich wpływ na ekspozycję na lek i skuteczność kliniczną był ograniczony. Pacjenci z wysokim mianem ADA wykazywali nieco niższe stężenia donanemabu między dawkami i nieznacznie mniejszy klirens amyloidu, ale bez istotnego efektu klinicznego. Ponadto wyniki podkreślają, że odpowiedź terapeutyczna jest modyfikowana przez czynniki genetyczne i patologiczne – w szczególności nosicielstwo alleli APOE ε4, obecność blaszek amyloidowych, mikrokrwotoków i korowej siderozy powierzchniowej wpływa na ryzyko ARIA i odpowiedź na leczenie. [10]

## 5. PORÓWNANIE DONANEMABU Z INNYMI TERAPIAMI ANTYAMYLOIDOWYMI

Terapie antyamyloidowe stanowią obecnie jeden z najważniejszych kierunków leczenia wczesnej choroby Alzheimera. Oprócz donanemabu, do najczęściej badanych przeciwciał należą lekanemab i aducanumab, które różnią się swoimi epitopami docelowymi, farmakokinetyką oraz profilem bezpieczeństwa. Porównanie skuteczności klinicznej przedstawiono w Tabeli 1, natomiast porównanie zmian obrazowych – w Tabeli 2.

### 5.1 Charakterystyka leków

Donanemab – humanizowane przeciwciało IgG1, wiąże się z pyroglutaminowym A $\beta$  (pE3 A $\beta$ ) w rdzeniach płyt amyloidowych, aktywując mikroglej do ich eliminacji. [25]

Lekanemab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które wiąże się z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnych protofibrili A $\beta$ . [23]

Aducanumab – przeciwciało monoklonalne selektywne wobec agregatów  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ). W czerwcu 2021 roku adukanumab stał się pierwszym lekiem leżącym u podstaw patofizjologii choroby Alzheimera (AD) zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracji. [24]

### 5.2 Skuteczność kliniczna i zmiany obrazowe (funkcje poznawcze i funkcjonalne)

Tabela 1. Porównanie skuteczności klinicznej donanemabu, lekanemabu i aducanumabu w zakresie funkcji poznawczych i funkcjonalnych [opracowanie własne], [25]

| Lek       | Wyniki w ADAS-Cog ( <i>ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale</i> ) | Wyniki w CDR-SB                                                                                                                                                                                           | Wyniki w MMSE ( <i>ang. Mini-Mental State Examination</i> ) | Uwagi                                                                          |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Donanemab | Dwukrotnie większy efekt niż Aducanumab i Lecanemab                                         | Największy efekt (prawie 3x większy niż inne leki), najwyższe SUCRA ( <i>ang. Surface Under the Cumulative Ranking curve</i> ), niski wynik entropii → wysokie prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem | Istotnie skuteczniejszy niż placebo                         | Najlepiej sklasyfikowany lek w rankingach NMA (częstotliwościowa i bayesowska) |

|                   |                                                                                                                                            |                                                                                                          |                 |                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
| <b>Lekanemab</b>  | Wyniki mniej przekonujące w bayesowskiej NMA ( <i>ang. Bayesian Network Meta-Analysis</i> ), częstotliwośćowo podobny efekt jak Aducanumab | Efekt bliski zeru w bayesowskiej NMA w niektórych porównaniach                                           |                 | Efekt umiarkowany, mniej pewny           |
| <b>Aducanemab</b> | Istotnie skuteczny vs placebo, mniejszy efekt niż Donanemab                                                                                | Istotnie skuteczniejszy niż Bapineuzumab, efekt bliski zeru w bayesowskiej NMA w niektórych porównaniach | Nieco skuteczny | Dobre efekty, ale mniejsze niż Donanemab |

Tabela 2. Porównanie zmian obrazowych (amyloid PET i p-tau) donanemabu, lekanemabu i aducanumabu [opracowanie własne], [25]

| Lek        | PET amyloid                                   | p-tau                                                | Uwagi                                                                  |
|------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Donanemab  | Usuwa blaszki amyloidowe, szybkie efekty      | Niskie/średnie poziomy tau → lepsze efekty kliniczne | Skuteczność obrazowa wysoka, choć Lecanemab nieco lepszy w amyloid PET |
| Lekanemab  | Największa redukcja obciążenia amyloidem      | N/A                                                  | Najlepszy pod względem zmian obrazowych                                |
| Aducanemab | Redukcja amyloidu, ale mniejsza niż Lecanemab | N/A                                                  | Słaba skuteczność obrazowa                                             |

### Podsumowanie porównawcze

Donanemab – najlepsza skuteczność kliniczna (ADAS-Cog, CDR-SB, MMSE (*ang. Mini-Mental State Examination*)), wysoka skuteczność obrazowa; preferowany u pacjentów z wczesną chorobą i niskim/średnim tau. [25]

Lecanemab – najlepsze efekty obrazowe (redukcja amyloidu), umiarkowana poprawa funkcji poznawczych.

Aducanumab – umiarkowane efekty zarówno kliniczne, jak i obrazowe.

## 6. PODSUMOWANIE

Donanemab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko zmodyfikowanej postaci amyloidu  $\beta$ , skutecznie redukującym płytki amyloidowe w mózgu pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera. [6, 7, 8]

Redukcja amyloidu mierzona PET koreluje ze spowolnieniem progresji poznawczej, co potwierdzają badania fazy I–III. [6, 18, 20]

Profil bezpieczeństwa obejmuje przede wszystkim ARIA i łagodne reakcje związane z podaniem dożylnym. Mimo wysokiej częstości powstawania przeciwciał anty-lekowych (ADA), ich wpływ kliniczny na skuteczność leku jest ograniczony. [6, 10, 11]

W porównaniu z lekanemabem i aducanumabem, donanemab wykazuje szybszą i większą redukcję amyloidu, co przekłada się na bardziej zauważalne efekty kliniczne u pacjentów we wczesnym stadium choroby. [23, 24, 25]

Terapia wymaga odpowiedniego monitorowania obrazowego i selekcji pacjentów, a dalsze badania powinny skupić się na optymalizacji schematów dawkowania oraz integracji terapii w bardziej kompleksowe strategie leczenia Alzheimer'a. [6, 10]

## Referencje

- [1] Abdulkhaliq AA, Kim B, Almoghrabi YM, Khan J, Ajoolabady A, Ren J, Bahijri S, Tuomilehto J, Borai A, Pratico D. Amyloid- $\beta$  and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. *Cell Death Dis.* 2026 Jan 9;17(1):21. doi: 10.1038/s41419-025-08186-8. PMID: 41513640; PMCID: PMC12789470.
- [2] Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Kopel J, Reddy PH. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 26;23(21):12924. doi: 10.3390/ijms232112924. PMID: 36361714; PMCID: PMC9655207.
- [3] Qi X, Nizamutdinov D, Yi SS, Wu E, Huang JH. Disease Modifying Monoclonal Antibodies and Symptomatic Pharmacological Treatment for Alzheimer's Disease. *Biomedicines.* 2024 Nov 19;12(11):2636. doi: 10.3390/biomedicines12112636. PMID: 39595200; PMCID: PMC11592475.
- [4] Ashesh AM, Gupta S, Jawaid T, Wal P, Bhise MR, Kumar A, Gasmi A. Antibody Therapies Targeting Amyloid- $\beta$  and Tau in Alzheimer's Disease with Insights on Mechanisms, Clinical Trials, and Challenges. *Curr Top Med Chem.* 2026 Feb 19. doi: 10.2174/0115680266418206251122102530. Epub ahead of print. PMID: 41735210.
- [5] Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement.* 2021 Dec;17(12):1966-1975. doi: 10.1002/alz.12362. Epub 2021 May 27. PMID: 34043283; PMCID: PMC9013315.
- [6] Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, Lo AC, Fleisher AS, Dage JL, Ardayfio P, Aguiar G, Ishibai M, Takaichi G, Chua L, Mullins G, Sims JR. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):414-424. doi: 10.14283/jpad.2021.56. PMID: 34585215; PMCID: PMC12280776.
- [7] Salloway S, Pain A, Lee E, Papka M, Ferguson MB, Wang H, Hu H, Lu M, Oru E, Ardayfio PA, Hoban DB, Collins EC, Brooks DA, Sims JR. TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025 May;21(5):e70293. doi: 10.1002/alz.70293. PMID: 40390253; PMCID: PMC12089073.

- [8] Loeffler DA. Antibody-Mediated Clearance of Brain Amyloid- $\beta$ : Mechanisms of Action, Effects of Natural and Monoclonal Anti-A $\beta$  Antibodies, and Downstream Effects. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023 Aug 14;7(1):873-899. doi: 10.3233/ADR-230025. PMID: 37662616; PMCID: PMC10473157.
- [9] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239. PMID: 37459141; PMCID: PMC10352931.
- [10] Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):461-469. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0065
- [11] Doran SJ, Sawyer RP. Risk factors in developing amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front Neurosci.* 2024;18:1326784. Published 2024 Jan 19. doi:10.3389/fnins.2024.1326784
- [12] Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, et al. Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Healthcare (Basel).* 2022;11(1):32. Published 2022 Dec 22. doi:10.3390/healthcare11010032
- [13] Tobeh NS, Bruce KD. Emerging Alzheimer's disease therapeutics: promising insights from lipid metabolism and microglia-focused interventions. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1259012. Published 2023 Oct 25. doi:10.3389/fnagi.2023.1259012
- [14] Yadollahikhales G, Rojas JC. Anti-Amyloid Immunotherapies for Alzheimer's Disease: A 2023 Clinical Update. *Neurotherapeutics.* 2023;20(4):914-931. doi:10.1007/s13311-023-01405-0
- [15] Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(6):1258-1267. doi:10.1002/cpt.2875
- [16] Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH: Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Aug;49(8):493-507. doi: 10.2165/11531280-000000000-00000.
- [17] Gueorguieva I, Chow K, Chua L, et al. Donanemab exposure-response in early symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(7):e70491. doi:10.1002/alz.70491
- [18] Khartabil N, Awaness A. Targeting Amyloid Pathology in Early Alzheimer's: The Promise of Donanemab-Azbt. *Pharmacy (Basel).* 2025;13(1):23. Published 2025 Feb 8. doi:10.3390/pharmacy13010023

- [19] Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793
- [20] Ruan D, Sun L. Amyloid- $\beta$  PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav.* 2023;13(1):e2850. doi:10.1002/brb3.2850
- [21] Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(5):297-309. doi:10.1016/j.tips.2015.03.002
- [22] Salloway S, Wojtowicz J, Voyle N, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Clinical Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2025;82(1):19-29. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3937
- [23] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
- [24] Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging.* 2022;17:797-810. Published 2022 May 18. doi:10.2147/CIA.S325026
- [25] Danko Jeremic, Juan D. Navarro-López, Lydia Jiménez-Díaz medRxiv 2024.03.31.24305134; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.31.24305134>
- [26] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab w wczesnej chorobie Alzheimera. *N Engl J Med.* 2021 6 maja; 384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708. Epub 2021 13 marca. PMID: 33720637.
- [27] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; ŚLEDZCY TRAILBLAZER-ALZ 2. Donanemab w wczesnej objawowej chorobie Alzheimera: randomizowane badanie kliniczne TRAILBLAZER-ALZ 2. *JAMA.* 8 sierpnia 2023; 330(6):512-527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239. PMID: 37459141; PMCID: PMC10352931.

# TERAPIE GENOWE WYKORZYSTUJĄCE VEGF W KARDIOLOGII. NOWOCZESNE STRATEGIE LECZENIA CHORÓB SERCOWO – NACZYNIOWYCH

**Aleksandra Borkowska, Natalia Bogacz, Kinga Półgrabia,  
Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk**

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

**Abstrakt:** Choroby układu sercowo–naczyniowego, pomimo rozwoju nowych metod terapii, wciąż pozostają globalną przyczyną śmiertelności. Terapie genowe, w szczególności oparte na naczyniowo–śródbłonkowym czynniku wzrostu (VEGF) stanowią innowacyjne rozwiązanie dla pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową, oporną dławicą piersiową oraz niewydolnością serca, u których tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie terapii z użyciem VEGF, który odgrywa kluczową rolę w angiogenezie. Stymuluje on tworzenie nowych naczyń krwionośnych w niedokrwionych tkankach mięśnia sercowego. Przedstawiono mechanizm działania VEGF, jego wpływ na poprawę perfuzji oraz funkcji mięśnia sercowego. Rozdział przedstawia metody terapii z wykorzystaniem wektorów adenowirusowych, plazmidów oraz syntetycznego mRNA służące do wprowadzenia VEGF do niedokrwionych tkanek, a także możliwości ich zastosowania klinicznego. Wyniki badań klinicznych i przedklinicznych potwierdzają skuteczność zastosowania terapii genowej z VEGF, poprawę ukrwienia, redukcję objawów niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym. Wyzwaniem dla terapii stanowi immunogenność oraz opracowywanie optymalnych systemów dostarczania genów, co wymaga dalszych badań, aby wdrożyć te metody do praktyki klinicznej.

**Słowa kluczowe:** terapia genowa, VEGF, angiogeneza, choroba wieńcowa

**Abstract:** Cardiovascular diseases remain a leading cause of death worldwide, despite the development of new treatment methods. Gene therapies, particularly those based on vascular endothelial growth factor (VEGF), offer an innovative solution for patients with advanced coronary artery disease, refractory angina, and heart failure, in whom traditional treatments are ineffective. The aim of this chapter is to discuss therapies using VEGF, which plays a key role in angiogenesis. It stimulates the formation of new blood vessels in ischemic myocardial tissues. The mechanism of action of VEGF and its effect on improving myocardial perfusion and function are presented. The chapter describes therapeutic methods using adenoviral vectors, plasmids, and synthetic mRNA to deliver VEGF to ischemic tissues, as well as the possibilities for their clinical application. The results of clinical and preclinical studies confirm the efficacy of VEGF gene therapy, improved blood supply, reduction of myocardial ischemia symptoms, and prevention of cardiovascular events. The challenges for this therapy include immunogenicity and the development of optimal gene delivery systems, which require further research to implement these methods into clinical practice.

**Keywords:** gene therapy, VEGF, angiogenesis, coronary artery disease

## 1. Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. *cardiovascular diseases*) stanowią główną przyczynę śmiertelności na świecie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), CVD odpowiadają za 19,8 milionów zgonów rocznie, co stanowi 30% wszystkich zgonów. Mimo postępu metod leczenia liczba przypadków wciąż rośnie. Wiąże się to ze starzeniem się społeczeństwa, wzrostem otyłości oraz niezdrowym stylem życia. Te czynniki przyczyniają się do wzrostu zachorowań na miażdżycę, cukrzycę oraz nadciśnienie tętnicze [1].

Tradycyjne terapie są często niewystarczające, zwłaszcza u osób starszych oraz z chorobami współistniejącymi. U chorych z zaawansowanymi postaciami CVD (np. oporną dławicą piersiową czy niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową) często obserwuje się obniżoną skuteczność tradycyjnej farmakoterapii. Mimo że istnieją sprawdzone metody leczenia, które mogłyby znacząco zmniejszyć obciążenie CVD, to nadal mniej niż połowa pacjentów jest leczona najskuteczniejszymi metodami. Ta sytuacja stwarza pilną potrzebę rozwoju innowacyjnych strategii, takich jak terapie genowe oparte na zastosowaniu naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) [2, 3].

Wytwarzanie nowych naczyń krwionośnych w niedokrwionych tkankach jest stymulowane przez VEGF, który jest ważnym czynnikiem pobudzającym angiogenezę. Występuje on w postaci różnych izoform, takich jak VEGF-A (np. VEGF-A<sub>165</sub>), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz VEGF-E. Czynniki VEGF łączą się

z receptorami VEGFR (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors*). Dodatkowo VEGF-A chroni kardiomiocyty przed apoptozą oraz reguluje ich metabolizm, co sprzyja regeneracji niedokrwionych kardiomiocytów [4].

Wyzwaniem dla terapii genowej związanej z zastosowaniem czynnika VEGF jest niska skuteczność metod dostarczania genów. Początki terapii genowej sięgają lat 70., kiedy to zaproponowano metody terapii genowych z wykorzystaniem wektorów wirusowych oraz niewirusowych, które wprowadzały egzogenne geny do komórek i tkanek docelowych. Rozwój badań nad możliwościami terapii genowych był spowalniany przez niską skuteczność samych metod dostarczania lub edycji genów pacjenta. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie potencjału oraz mechanizmów metod terapii opartych na VEGF. Obecnie badane są różne strategie, w tym wektory oparte na wirusach towarzyszących adenowirusom (AAV, ang. *Adeno-Associated Virus*), plazmidy oraz syntetyczny mRNA [5]. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie potencjału oraz mechanizmów tych metod, ze szczególnym uwzględnieniem ich zastosowań klinicznych.

## **2. Początki działań nad angiogenezą**

W 1989 r. Napoleone Ferrara dokonał początkowego odkrycia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. Następnie Ferrara kontynuował badania na pęcherzykowo-gwiazdzistych komórkach przysadki mózgowej bydła. Tego samego roku Ferrara i William J. Henzel wyizolowali dwufuzyjny mitogen specyficzny dla komórek śródbłonka, który otrzymał nazwę VEGF. Dzięki sekwencjonowaniu aminokwasów odróżniono wyizolowany VEGF od innych, znanych już wcześniej mitogenów komórek śródbłonka, takich jak kwaśne i zasadowe czynniki wzrostu fibroblastów (aFGF i bFGF). W kolejnych latach odróżniono pięć genów związanych z czynnikiem VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz VEGF-E. U ssaków zidentyfikowano 5 izoform czynnika VEGF o długości odpowiednio 121, 145, 169, 186 i 206 aminokwasów. Powstają one w wyniku alternatywnego splicingu mRNA z pojedynczego genu zawierającego 8 eksonów [6].

Transdukcja sygnału przez VEGF zachodzi za pośrednictwem receptorów VEGFR, które należą do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych. Wyróżniamy podtypy receptorów VEGFR: VEGFR-1, VEGFR-2 oraz VEGFR-3. Aktywacja receptora zachodzi pod wpływem związania go z ligandem, po czym ulega on dimeryzacji. W wyniku aktywacji reszty tyrozynowe receptora ulegają transfosforylacji. Przekazywanie sygnału przez VEGFR wymaga modulacji przez koreceptory, takie jak neuropiliny, integryny oraz siarczany heparanu [7].

Główny receptor sygnalizacji w komórkach śródbłónka to VEGFR-2. Ulega on aktywacji poprzez wspólne działanie kilku mechanizmów. Aktywacja kanoniczna polega na związaniu receptora z typowym ligandem VEGF, który jest jednym z wariantów powstających w wyniku alternatywnego splicingu np. VEGF-A<sub>121</sub>, i VEGF-A<sub>189</sub> oraz VEGF-C i VEGF-D. Aktywacja niekanoniczna, w odróżnieniu od aktywacji kanonicznej, przebiega bez udziału klasycznych ligandów VEGF. Jest ona indukowana częściowo przez czynniki mechaniczne, np. siłę ścinającą. Aktywuje ona fosforylację VEGFR wraz z udziałem PECAM-1 (ang. *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1*), tworząc kompleks mechanosensoryczny. Do innych czynników aktywacji niekanonicznej należą np. gremlina, LDL, galektyny oraz mleczan.

Receptor VEGFR-1 ulega aktywacji kanonicznej poprzez połączenie z VEGF-A, VEGF-B oraz PlGF (ang. *Placenta Growth Factor*). Natomiast aktywacja niekanoniczna nie została opisana. Jego koreceptorami są neuropiliny oraz siarczan heparanu. W przypadku receptora VEGFR-3 jego aktywatorami kanonicznymi są VEGF-C oraz VEGF-D, a aktywacja niekanoniczna zachodzi pod wpływem siły ścinającej [8].

### 3. Metody dostarczania genów

Terapie genowe stanowią dziedzinę obejmującą różnorodne metody edycji oraz dostarczania genów. Systemy służące do dostarczania genów można podzielić na dwie grupy: niewirusowe systemy fizykochemiczne oraz rekombinowane systemy oparte na wirusach. Do zalet systemów niewirusowych należą: łatwość produkcji, większy rozmiar kasety ekspresyjnej oraz stosunkowo małe ryzyko biologiczne. Należą do nich: plazmidowe DNA, mRNA oraz kompleksy polimer/liposom-DNA/mRNA. mRNA nie wymaga internalizacji z jądrowym materiałem genetycznym gospodarza, w przeciwieństwie do plazmidowego DNA.

Do metod wirusowych należą m.in. wektory adenowirusowe, wektory oparte na wirusach towarzyszących adenowirusom AAV, lentiwirusowe oraz retrowirusowe [9,10].

Wektory AAV zostały zoptymalizowane, aby zwiększyć efektywność transdukcji przy minimalnym ryzyku mutagenyzy. Inżynieria genetyczna umożliwia ponadto wytworzenie serotypów specyficznych tkankowo [11].

Metody oparte na genach charakteryzują się niedostateczną kontrolą dawkowania oraz czasu działania. Dodatkowo, niska wydajność transferu genów wiąże się z wysokim ryzykiem niekorzystnej transfekcji komórek gospodarza, co może prowadzić do karcynogenezy [12].

#### 4. VEGF mRNA

Technologię mRNA, która z powodzeniem została zastosowana w szczepionkach przeciwko COVID-19, zaadaptowano do terapii pacjentów z niewydolnością serca. Przed przystąpieniem do badań klinicznych zastosowano terapię mRNA VEGF-A na modelach zwierzęcych, w tym na szczurach i świnich z indukowanym zawałem mięśnia sercowego. U szczurów po bezpośrednim wstrzyknięciu mRNA VEGF-A do mięśnia sercowego zaobserwowano istotny wzrost LVEF (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) oraz zwiększenie ilości naczyń włosowatych w mięśniu sercowym objętym zawałem. Natomiast u świń, którym wstrzyknięto mRNA VEGF, LVEF, która początkowo wynosiła 47%, wzrosła do 52% po 2 miesiącach od podania czynnika. Zaobserwowano również poprawę parametrów hemodynamicznych, zmniejszenie włóknienia oraz zwiększenie ukrwienia obszaru objętego zawałem. Badania te dostarczyły dowodów na potencjalną skuteczność metody, dzięki czemu przeprowadzono badanie EPICCURE u ludzi.

W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym EPICCURE, zrekrutowano pacjentów z obniżoną LVEF, którzy przechodzili pomostowanie aortalno-wieńcowego (CABG, ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*). Pacjenci otrzymali 30 iniekcji nasierdziowych mRNA VEGF-A w trakcie przedłużonej procedury chirurgicznej CABG (każda o objętości 0,2 ml i dawce 0,1 mg w buforze cytrynianowym). Mapowanie miejsc iniekcji zostało indywidualnie opracowane dla każdego pacjenta z wykorzystaniem obrazowania PET [ $^{15}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$ . Technika ta polegała na ilościowym pomiarze krwi przepływającej przez narządy z wykorzystaniem wody znakowanej izotopem tlenu [ $^{15}\text{O}$ ]. Czynniki mRNA VEGF-A zostały zmodyfikowane poprzez zastąpienie urydyny pseudourydyną, co zmniejszyło aktywację odpowiedzi immunologicznej wywoływanej wprowadzeniem egzogennej mRNA, szczególnie odpowiedzi indukowaną przez receptory TLR3, TLR7, TLR8 (ang. *Toll Like Receptors*) oraz receptory RIG-1 (ang. *Retinoic Acid-Inducible Gene 1*). Ograniczyło to przedostawanie się czynnika wzrostu do układu krążenia, zwiększając stabilność lokalną.

Terapia mRNA VEGF-A umożliwia lokalne i kontrolowane dostarczenie mRNA do mięśnia sercowego, co prowadzi do czasowej ekspresji czynnika VEGF-A. mRNA VEGF-A ulega degradacji po kilku dniach, co ogranicza nadmierną stymulację angiogenezy oraz ryzyko działań niepożądanych. Badanie EPICCURE wykazało, że metoda terapii mRNA VEGF-A jest bezpieczna - nie wykazano poważnych działań niepożądanych, a ponadto była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów. Mimo że badanie zostało przerwane przed czasem z powodu zbyt wolnej rekrutacji,

wstępne wyniki przedstawiają poprawę perfuzji mięśnia sercowego.

Wyniki badań przedklinicznych na modelach zwierzęcych oraz badanie EPIC-CURE wykazały potencjał terapeutyczny terapii genowej mRNA VEGF-A w leczeniu niewydolności serca. Oczyszczony i zoptymalizowany mRNA w buforze cytrynianowym jest swoisty tkankowo, charakteryzuje się wydłużonym czasem działania oraz brakiem indukcji odpowiedzi immunologicznej. Wyniki te stanowią podstawę dla dalszego rozwoju metody oraz kolejnych badań klinicznych, co może prowadzić do zastosowania tej metody w praktyce klinicznej. [13, 14, 15]

## 5. Wektory AAV

Badania nad terapiami genowymi zostały usprawnione dzięki odkryciu, że istnieją wirusy rozpoznające białka na powierzchni komórek gospodarza, co może umożliwić rozpoznanie oraz wprowadzenie danego genu do odpowiedniej komórki. Skuteczne okazały się wirusy towarzyszące adenowirusom. AAV cechują się niską immunogennością, która ogranicza się jedynie do indukcji syntezy przeciwciał przeciwko białkom ich kapsydu. AAV to niepatogenne wirusy z rodziny Parvoviridae. Posiadają jednoniciowy DNA o długości około 4,8 kb. Genom zawiera geny niezbędne do replikacji i budowy kapsydu, rozdzielone odwróconymi powtórzeniami końcowymi ITR (ang. *Inverted Terminal Repeats*). Sekwencje ITR odpowiadają za replikację i pakowanie genomu [16,17].

Wektor AAV może zostać zmodyfikowany poprzez wprowadzenie ryboprzełącznika (ang. *Riboswitch*) regulowanego przez teofilinę, co umożliwia kontrolę ekspresji genu VEGF-B. Ryboprzełączniki to sekwencje RNA odpowiadające za wiązanie cząsteczek sygnałowych, np. teofiliny. Przyłączenie liganda do ryboprzełącznika reguluje translację genu, co w przypadku VEGF-B jest istotne ze względu na ryzyko niekontrolowanej angiogenezy lub wystąpienia obrzęku. Dzięki temu ekspresja VEGF-B może być regulowana w zależności od potrzeb, co czyni terapię bezpieczniejszą i bardziej przewidywalną. W badaniach przedklinicznych na modelu mysim, zastosowano wektor AAV regulowany ryboprzełącznikiem w celu wprowadzenia VEGF-B do niedokrwionego mięśnia sercowego. Badanie wykazało zwiększenie gęstości naczyń włosowatych oraz poprawę funkcji mięśnia sercowego po zwiększeniu ekspresji czynnika VEGF-B. Nie zaobserwowano niekontrolowanej angiogenezy, obrzęku ani innych działań niepożądanych, dzięki odpowiedniej kontroli ekspresji genu z zastosowaną metodą [18].

## 6. Wektory Adenowirusowe

Adenowirusy (Ad) to grupa bezotczkowych wirusów o ikosaedrycznym kształcie. Zawierają dwuniciowy DNA (dsDNA), a ich średnica wynosi 70-90 nm. Znaną już 54 ludzkie serotypy adenowirusa, natomiast w terapii genowej znalazł zastosowanie serotyp Ad5. Adenowirusy mogą wprowadzać geny do różnych rodzajów komórek, co umożliwia ich zastosowanie w różnych terapiach genowych. Ad5 nie integruje się z genomem gospodarza, dzięki czemu zmniejszone jest ryzyko niekorzystnych mutacji oraz możliwa jest kontrola czasu działania genu. Rekombinowane wektory adenowirusowe mają zdolność transdukcji wszystkich głównych typów komórek serca *in vitro* oraz *in vivo* [19,20].

Genom adenowirusów zawiera regiony ITR oraz geny E1-E4. W celu wyprodukowania wektorów pierwszej generacji usunięto regiony E1 i E3, co zmniejszyło odpowiedź immunologiczną gospodarza oraz umożliwiło wprowadzenie odpowiednich insertów. Wektory drugiej generacji pozbawiono dodatkowo genów E2 i E4, a w trzeciej generacji zachowano jedynie geny niezbędne do replikacji [21].

W badaniu klinicznym fazy I wykorzystano rekombinowany wektor adenowirusowy do transferu genu VEGF<sub>121</sub> (AdGVVEGF121.10) w celu zwiększenia angiogenezy u pacjentów z istotną klinicznie chorobą wieńcową. Czynniki wraz z wektorem podawano bezpośrednio do mięśnia sercowego 21 pacjentom podczas przedłużenia zabiegu CABG (grupa A, n = 15) lub w monoterapii poprzez minitorakotomie (grupa B, n = 6). W grupie A wystąpiły 2 zgony okołoperacyjne, a powikłania nie były związane bezpośrednio z terapią genową. W grupie B nie zarejestrowano zgonów, a rekonwalescencja pacjentów przebiegała bez komplikacji. U pacjentów w 30. dniu zarejestrowano poprawę klasyfikacji dławicy piersiowej oraz wzrost ruchomości ściany serca pod obciążeniem w porównaniu ze stanem przed terapią. W wynikach przedstawiono bezpieczeństwo terapii, brak powikłań hemodynamicznych oraz nieprawidłowości w EKG. Przejściowy wzrost stężenia VEGF wystąpił w 3. dniu. Nie wykryto rozprzestrzeniania się wektora, natomiast stwierdzono oczekiwany wzrost miana przeciwciał neutralizujących Ad5 [22].

## 7. Plazmidy kodujące VEGF

Plazmidy są wektorami niewirusowymi. Mogą być one zastosowane w celu bezpośredniego wprowadzenia genu kodującego izoformę VEGF<sub>165</sub>. Po jego wstrzyknięciu do mięśnia sercowego ulega on transkrypcji, a następnie translacji. Wykazują one niską immunogenność oraz nie integrują się z genomem gospodarza, co chroni przed

niekorzystną mutagenezą [23].

Terapia oparta na plazmidzie kodującym VEGF została zastosowana u pacjentów, u których inne metody rewaskularyzacji, takie jak CABG lub przezskórne interwencje wieńcowe (PCI, ang. *Percutaneous Coronary Intervention*), nie mogły być zastosowane.

W badaniu Euroinject One oceniono bezpieczeństwo oraz skuteczność domięśniowego podania plazmidu phVEGF<sub>165</sub>. W badaniu wzięło udział 80 pacjentów z stabilną dławicą piersiową. 40 pacjentów otrzymało iniekcje zawierające plazmid, natomiast druga połowa pacjentów - iniekcje placebo. W badaniu wykorzystano system NOGA-Myostar, który umożliwił podanie czynnika odpowiednio do obszaru objętego niedokrwieniem. Wyniki badania wykazały istotną poprawę ruchomości ścian serca u grupy pacjentów, którzy otrzymali VEGF w porównaniu do placebo. Natomiast w badaniu SPECT (ang. *single-photon emission computed tomography*) nie wykazano istotnego wzrostu perfuzji. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych, choć u 5 pacjentów wystąpiły powikłania związane z przeprowadzaną procedurą [24].

Terapia z wykorzystaniem plazmidu kodującego VEGF indukuje czasową mobilizację komórek EPC (ang. *Endothelial Progenitor Cells*) z szpiku kostnego. Po zastosowaniu plazmidowego VEGF zarejestrowano krótkotrwały wzrost liczby komórek EPC. Stężenie komórek po 9. oraz 27. dniu od podania czynnika wróciło do pierwotnego poziomu. Szczyt mobilizacji wystąpił w 3. dniu od wstrzyknięcia plazmidu z VEGF. [23]

Po podaniu plazmidu kodującego VEGF zaobserwowano zmniejszenie nasilenia dławicy piersiowej, istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory po 6 miesiącach oraz poprawę jakości życia. Niestety poprawa LVEF nie utrzymywała się po 2 latach, co wskazuje na konieczność rozwoju badań w celu potwierdzenia skuteczności terapii [25].

## 8. Podsumowanie

Terapie wykorzystujące VEGF stanowią obiecującą alternatywę dla pacjentów z CVD, u których standardowe leczenie jest niewystarczające. VEGF odgrywa istotną rolę w angiogenezie, co sprzyja regeneracji kardiomiocytów oraz ukrwieniu obszarów objętych niedokrwieniem. Skuteczność terapii genowych jest zależna od efektywności metod dostarczania genów do komórek docelowych poprzez różnego rodzaju wektory (np. AAV, wektory adenowirusowe, plazmidy lub mRNA). Badania kliniczne wykazują bezpieczeństwo i dobrą tolerancję opisanych metod. Wstępne

wyniki wskazują na poprawę reperfuzji mięśnia sercowego objętego niedokrwieniem. Terapie genowe wykorzystujące VEGF są obiecującą alternatywą terapii dla pacjentów cierpiących na CVD odporne na leczenie klasyczne. Metody te jednak wymagają dalszych badań klinicznych, aby je zoptymalizować, sprawdzić ich długoterminowe działanie, skuteczność oraz bezpieczeństwo.

## Referencje

- [1] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(11):1001-1015. doi:10.1093/eurjpc/zwae281
- [2] Singh R, Chandi SK, Sran S, et al. Emerging Therapeutic Strategies in Cardiovascular Diseases. *Cureus.* 16(7):e64388. doi:10.7759/cureus.643881.
- [3] Osude N, Spall HV, Bosworth H, et al. Advancement of the implementation of evidence-based therapies for cardiovascular-kidney-metabolic conditions: A multi-stakeholder perspective. *American Heart Journal.* 2025;286:18-34. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.005 1.
- [4] Giacca M, Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Ther.* 2012;19(6):622-629. doi:10.1038/gt.2012.171.
- [5] Zhang H, Zhan Q, Huang B, Wang Y, Wang X. AAV-mediated gene therapy: Advancing cardiovascular disease treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:952755. doi:10.3389/fcvm.2022.952755
- [6] Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials - an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4-5):383-388. doi:10.1387/ijdb.103216dr
- [7] Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction – A brief update. *Vascular Pharmacology.* 2016;86:14-17. doi:10.1016/j.vph.2016.05.011
- [8] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):611-625. doi:10.1038/nrm.2016.87
- [9] Sultana N, Magadum A, Hadas Y, et al. Optimizing Cardiac Delivery of Modified mRNA. *Molecular Therapy.* 2017;25(6):1306-1315. doi:10.1016/j.ymthe.2017.03.016
- [10] Shchukina EI, Mazunin IO, Eremin II, Moskalev AA. Gene Therapy Techniques and Delivery Methods (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2025;17(6):56-67. doi:10.17691/stm2025.17.6.06
- [11] Walkey CJ, Snow KJ, Bulcha J, et al. A comprehensive atlas of AAV tropism in the mouse. *Mol Ther.* 2025;33(3):1282-1299. doi:10.1016/j.ymthe.2025.01.041

- [12] Zangi L, Lui KO, von Gise A, et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nat Biotechnol.* 2013;31(10):898-907. doi:10.1038/nbt.26821.
- [13] Collén A, Bergenheim N, Carlsson L, et al. VEGFA mRNA for regenerative treatment of heart failure. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):79-80. doi:10.1038/s41573-021-00355-6
- [14] Carlsson L, Clarke JC, Yen C, et al. Biocompatible, Purified VEGF-A mRNA Improves Cardiac Function after Intracardiac Injection 1 Week Post-myocardial Infarction in Swine. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development.* 2018;9:330-346. doi:10.1016/j.omtm.2018.04.003
- [15] Kondrat J, Sultana N, Zangi L. Synthesis of Modified mRNA for Myocardial Delivery. In: Ishikawa K, ed. *Cardiac Gene Therapy.* Vol 1521. *Methods in Molecular Biology.* Springer New York; 2017:127-138. doi:10.1007/978-1-4939-6588-5\_8
- [16] Rutkowski A, Jaźwa A, Józkowicz A, Dulak J. Wektory AAV w terapii genowej. *Biotechnologia.* 2007;(3):33-44.
- [17] Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs.* 2017;31(4):317-334. doi:10.1007/s40259-017-0234-5
- [18] Eriksson RAE, Nieminen T, Galibert L, et al. Optimized riboswitch-regulated AAV vector for VEGF-B gene therapy. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1052318. doi:10.3389/fmed.2022.1052318
- [19] Bradshaw AC, Parker AL, Duffy MR, et al. Requirements for Receptor Engagement during Infection by Adenovirus Complexed with Blood Coagulation Factor X. *PLOS Pathogens.* 2010;6(10):e1001142. doi:10.1371/journal.ppat.1001142 Chaanine AH, Kalman J, Hajjar RJ. *Cardiac Gene Therapy. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;22(2):127-139. doi:10.1053/j.semtcvs.2010.09.009
- [20] Borovjagin AV, Gomez-Gutierrez JG, Shirwan H, Matthews QL. Adenovirus-Based Vectors for the Development of Prophylactic and Therapeutic Vaccines. *Novel Technologies for Vaccine Development.* Published online July 16, 2014:203-271. doi:10.1007/978-3-7091-1818-4\_8
- [21] Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation.* 1999;100(5):468-474. doi:10.1161/01.cir.100.5.468
- [22] Ferraro B, Cruz YL, Coppola D, Heller R. Intradermal delivery of plasmid VEGF(165) by electroporation promotes wound healing. *Mol Ther.* 2009;17(4):651-657. doi:10.1038/mt.2009.12
- [23] Kastrup J, Jørgensen E, Rück A, et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):982-988. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.068

- [24] Rodrigues CG, Plentz RD, Dipp T, et al. VEGF 165 gene therapy for patients with refractory angina: mobilization of endothelial progenitor cells. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(2):149-153. doi:10.5935/abc.20130128
- [25] Favalaro L, Diez M, Mendiz O, et al. High-dose plasmid-mediated VEGF gene transfer is safe in patients with severe ischemic heart disease (Genesis-I). A phase I, open-label, two-year follow-up trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(6):899-906. doi:10.1002/ccd.24555

# WYKORZYSTANIE MIRNA W CHOROBAH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

**Marcin Fyrla<sup>1</sup>, Małgorzata Wachowicz<sup>1</sup>, Maciej Baron<sup>2</sup>,  
Bartosz Bula<sup>1</sup>, Andrzej Skrzypiec<sup>1</sup>**

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

2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Patomorfologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, obejmując m.in. zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową oraz migotanie przedsionków. W ostatnich latach istotną rolę w ich patogenezie przypisuje się mikroRNA (miRNA), czyli krótkim, niekodującym cząsteczkom RNA regulującym ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym. MiRNA uczestniczą w kluczowych procesach biologicznych, takich jak apoptoza kardiomiocytów, przebudowa mięśnia sercowego, angiogeneza oraz odpowiedź zapalna. Celem pracy jest przedstawienie znaczenia mikroRNA w patofizjologii najważniejszych chorób sercowo-naczyniowych oraz ocena ich potencjału jako biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych. Szczególną uwagę zwrócono na miRNA związane z sercem, takie jak miR-1, miR-133a, miR-208 oraz miR-499, które odgrywają kluczową rolę w regulacji funkcji kardiomiocytów. W pracy omówiono ich udział w zawał mięśnia sercowego, gdzie wykazują zmienioną ekspresję i potencjał diagnostyczny, a także w migotaniu przedsionków, gdzie uczestniczą w procesach włóknienia i przebudowy elektrycznej przedsionków. Przeanalizowano również ich znaczenie w chorobie wieńcowej, w której wpływają na procesy zapalne, funkcję śródbłonna oraz rozwój miażdżycy. Dostępne dane wskazują, że mikroRNA mogą stanowić obiecujące biomarkery chorób sercowo-naczyniowych ze względu na wysoką stabilność i specyficzność tkankową. Jednocześnie ich zastosowanie terapeutyczne wymaga dalszych badań ze względu na złożoność działania i potencjalne efekty uboczne.

**Słowa kluczowe:** kardiologia, miRNA, migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa

**Abstract:** Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death worldwide, including myocardial infarction, coronary artery disease, and atrial fibrillation. In recent years, a significant role in their pathogenesis has been attributed to microRNAs (miRNAs), short, non-coding RNA molecules that regulate gene expression at the post-transcriptional level. MiRNAs participate in key biological processes such as cardiomyocyte apoptosis, myocardial remodeling, angiogenesis, and inflammatory response. The aim of this paper is to present the importance of microRNAs in the pathophysiology of major cardiovascular diseases and to assess their potential as diagnostic and prognostic biomarkers. Particular attention is paid to heart-related miRNAs, such as miR-1, miR-133a, miR-208, and miR-499, which play a key role in regulating cardiomyocyte function. This study discusses their involvement in myocardial infarction, where they demonstrate altered expression and diagnostic potential, as well as in atrial fibrillation, where they participate in atrial fibrosis and electrical remodeling. Their role in coronary artery disease is also analyzed, where they influence inflammatory processes, endothelial function, and the development of atherosclerosis. Available data indicate that microRNAs may be promising biomarkers of cardiovascular disease due to their high stability and tissue specificity. However, their therapeutic application requires further investigation due to the complexity of their actions and potential side effects.

**Key words:** cardiology, miRNA, atrial fibrillation, myocardial infarction, coronary artery disease

## 1. Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*- CVD) stanowią grupę schorzeń wpływających na funkcjonowanie zarówno serca, jak i naczyń krwionośnych. Należą do nich między innymi migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, czy choroba wieńcowa [1]. CVD są główną przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że w 2022 r. na choroby układu krążenia zmarło około 19,8 mln osób, co stanowi około 32% wszystkich zgonów na świecie [2]. W związku z tym ogromne znaczenie mają działania ukierunkowane zarówno na zapobieganie, jak i leczenie oraz kontrolowanie chorób układu sercowo-naczyniowego [1].

MikroRNA (miRNA) to niekodujące sekwencje regulatorowe, które uczestniczą w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów poprzez wiązanie się głównie z regionami regulatorowymi mRNA [3]. Odgrywają one istotną rolę w wielu procesach biologicznych, w tym w rozwoju, funkcjonowaniu oraz chorobach serca [1]. Krążące miRNA wykazują potencjał jako stabilne biomarkery. Funkcjonalnie uczestniczą w podstawowych mechanizmach regulacyjnych komórki, w tym również w procesach zapalnych. Może to sugerować, że dysregulacja funkcji miRNA, wynikająca m.in. ze stresu sercowego, prowadzi do aberracyjnej ekspresji genów i odgrywa istotną rolę w podatności na choroby [3, 4].

Do miRNA związanych z sercem należą m.in. miR-1, miR-133a, miR-208a/b oraz miR-499. Występują one obficie w tkance sercowej i odgrywają kluczową rolę w kardiogenezie, funkcjonowaniu oraz patologii mięśnia sercowego. MiR-1 oraz miR-133a odpowiadają za kontrolę przewodnictwa oraz automatyzmu serca poprzez regulację różnych faz potencjału czynnościowego. Natomiast miR-208 oraz miR-499 są zlokalizowane w intronach genów kodujących ciężkie łańcuchy miozyny i odpowiadają za regulację ekspresji białek kurczliwych sarkomeru. W stanach patologicznych serca ekspresja miRNA ulega istotnym zmianom, co prowadzi do niekorzystnych konsekwencji [5].

## **2. MikroRNA w zawałe mięśnia sercowego**

Zawał mięśnia sercowego stanowi jedną z najczęstszych ostrych manifestacji chorób układu sercowo-naczyniowego. Wynika z niedokrwienia i niedotlenienia, z współwystępującym stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym [5]. Jednakże pierwszy epizod niedokrwienno-mięśniowy często nie jest śmiertelny [6]. Mechanizmy te powodują nasilenie produkcji reaktywnych form tlenu, obumieranie kardiomiocytów i ich przebudowę, z towarzyszącymi zmianami w sygnalizacji wewnątrzsercowej. W patologicznych warunkach przebudowa zazwyczaj prowadzi do zwłóknienia serca, kardiomiopatii rozstrzeniowej, czy też niewydolności serca [5]. Powikłania z tym związane są bardziej powszechne u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Wynika to z faktu, iż choroby takie jak miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, czy też migotanie przedsionków, znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego [7].

### **2.1 MikroRNA jako potencjalne biomarkery uszkodzenia mięśnia sercowego**

Dotychczas w diagnostyce uszkodzenia mięśnia sercowego najczęściej wykorzystywano oznaczenia troponiny sercowej I oraz T. Szczególnie warte uwagi są troponiny wysokoczułe (ang. high-sensitivity cardiac troponin- hs-cTn), które pozwalają na wykrycie uszkodzenia mięśnia sercowego z dużym prawdopodobieństwem. Testy hs-cTn umożliwiają wykrycie nawet bardzo niskich stężeń troponiny we krwi. Dzięki swojej wysokiej czułości zwiększają skuteczność szybkiej diagnostyki zawału serca. W diagnostyce uszkodzenia mięśnia sercowego wykorzystywane są również izoenzymu kinazy kreatynowej, dehydrogenazy mleczanowej oraz aminotransferazy asparaginianowej, jednak te markery wykazują pewne ograniczenia diagnostyczne, gdyż opóźnione uwalnianie ich do krwiobiegu oraz możliwość występowania wyników

falszywie dodatnich w przypadku urazów niezwiązanych bezpośrednio z układem sercowo-naczyniowym ogranicza ich wartość kliniczną [8]. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie wzbudzają mikroRNA. Wykazują wysoką stabilność w krążeniu, względną swoistość tkankową oraz możliwość wykrywania za pomocą nowoczesnych metod biologii molekularnej. Dzięki tym właściwościom są one rozważane jako potencjalne biomarkery diagnostyczne ostrego zawału mięśnia sercowego. W licznych badaniach wykazano zmienioną ekspresję wielu miRNA u pacjentów po zawale serca, w tym między innymi miR-1, miR-21, miR-133a, miR-208a oraz miR-499 [9-14]. Szczególnie istotne znaczenie przypisuje się miR-1, miR-208a/b oraz miR-499, których zmiany poziomu ekspresji obserwuje się już we wczesnych etapach choroby [9-11].

Jednym z najlepiej poznanych mikroRNA związanych z uszkodzeniem mięśnia sercowego jest miR-1. Wykazano, że jego poziom w krążeniu jest istotnie podwyższony u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Zwiększone stężenie miR-1 może być pomocne w różnicowaniu zawału serca od innych zdarzeń kardiologicznych, takich jak dusznica bolesna. Ponadto stężenie miR-1 w surowicy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wykazuje silną korelację ze stężeniem troponiny T, która uznawana jest za marker uszkodzenia mięśnia sercowego. Należy jednak podkreślić, że wartość diagnostyczna miR-1, podobnie jak innych miRNA specyficznych dla serca, nie przewyższa wartości diagnostycznej troponiny T, dlatego konieczne są dalsze badania nad jego potencjalną wartością prognostyczną [15]. Istotną rolę w funkcjonowaniu serca odgrywa również miR-133a, które uczestniczy w procesach kardiogenezy oraz regulacji zmian funkcjonalnych zachodzących w przebiegu chorób serca. Z tego względu miR-133a uznawany jest za potencjalny cel terapeutyczny w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Badania kliniczne wskazują również na jego przydatność jako biomarkera diagnostycznego ostrego zawału mięśnia sercowego [13,14]. Kolejnym ważnym mikroRNA jest miR-208 zbadane przez Wu i wsp. Po zawale mięśnia sercowego obserwowano zmniejszenie się jego ekspresji w tkance serca, natomiast jego stężenie w osoczu lub surowicy było znacząco podwyższone u pacjentów z ostrymi zdarzeniami wieńcowymi. Co istotne, miR-208a nie jest wykrywalny we krwi pacjentów z innymi schorzeniami, takimi jak udar mózgu, urazy czy uszkodzenia nerek, co wskazuje na jego wysoką swoistość dla uszkodzenia mięśnia sercowego. W przytaczanym badaniu wykazano również, że miR-208a może być wykryty we krwi już około godzinę po wystąpieniu zawału u większości pacjentów, często wcześniej niż wzrost stężenia troponiny T [16]. Oznaczanie miR-208a pozwala na wykrywanie ostrego zawału mięśnia sercowego z dużą czułością i swoistością,

jednak wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach obejmujących większe grupy pacjentów [5].

Znaczenie diagnostyczne wykazano również w przypadku innych mikroRNA, takich jak miR-499 oraz miR-22. Badanie z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym wykazało, że poziom ekspresji miR-499 wzrasta u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, natomiast ekspresja miR-22 wykazuje tendencję spadkową. Przy określonych wartościach granicznych czułość diagnostyczna dla obu markerów wynosiła około 86%, natomiast swoistość osiągała 98% dla miR-499 (AUC: 0,959; 95% CI: 0,921-0,997) oraz 94% dla miR-22 (AUC: 0,908; 95% CI: 0,845-0,971). Ponadto połączenie oznaczeń miR-499 i miR-22 z systemem punktacji GRACE (ang. *Global Registry of Acute Coronary Events*) może zwiększać zdolność przewidywania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, osiągając czułość 100% oraz swoistość około 79% [17].

## 2.2 MikroRNA w regulacji przeżycia kardiomiocytów

MikroRNA odgrywają istotną rolę w regulacji apoptozy oraz szlaków przeżycia kardiomiocytów. Wyróżnia się zarówno mikroRNA o działaniu proapoptotycznym, jak i antyapoptotycznym. Do pierwszej grupy należą między innymi rodziny miR-15, miR-34, miR-320 oraz miR-140, natomiast do drugiej grupy zalicza się miR-24 oraz miR-214 [6]. Badania eksperymentalne wykazały, że hamowanie członków rodziny miR-15 przy użyciu krótkich antymiR opartych na zmodyfikowanych kwasach nukleinowych prowadzi do zmniejszenia rozmiaru zawału po uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym [18]. Podobnie zahamowanie ekspresji miR-34 z wykorzystaniem antymiR lub antagomiR opartych na kwasach nukleinowych może poprawiać przeżycie kardiomiocytów po zawale [19]. Z kolei nadekspresja miR-320 zwiększa śmierć komórek mięśnia sercowego, natomiast jego wyciszenie prowadzi do zmniejszenia rozmiaru zawału w modelach zwierzęcych [20]. W przypadku miR-140 wykazano związek z regulacją morfologii mitochondriów poprzez oddziaływanie na mitofuzynę-1, a jego hamowanie prowadziło do zmniejszenia wielkości zawału mięśnia sercowego [21]. Do mikroRNA o działaniu antyapoptotycznym należą między innymi miR-24, którego nadekspresja może zmniejszać rozmiar zawału i poprawiać funkcję serca po niedokrwieniu. Regulacja tego mikroRNA jest jednak złożona, ponieważ po zawale obserwowano spadek jego ekspresji w kardiomiocytach i fibroblastach, natomiast w warunkach niedotlenienia w hodowlach komórkowych dochodziło do jej zwiększenia. Dodatkowo miR-24 wykazuje działanie antyangiogenne oraz może zaburzać sprzężenie pobudzenie-skurcz, dlatego jego potencjalne

zastosowanie terapeutyczne budzi pewne wątpliwości. Wykazano natomiast, że hamowanie miR-24 może poprawiać neowaskularyzację oraz funkcję serca po niedokrwieniu [6,22].

### 2.3 MikroRNA w regulacji angiogenezy i ograniczenia terapii miRNA

MikroRNA uczestniczą także w regulacji innych procesów istotnych dla regeneracji mięśnia sercowego, takich jak proliferacja kardiomiocytów oraz angiogeneza. Wykazano, że niektóre miRNA mogą stymulować proliferację komórek mięśnia sercowego, natomiast inne regulują proces powstawania nowych naczyń krwionośnych poprzez oddziaływanie na komórki śródbłónka [6].

Rozwój terapii opartych na mikroRNA wiąże się jednak z licznymi wyzwaniami. Wiele miRNA, które mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne w chorobach serca, uczestniczy także w innych procesach patologicznych, w tym w nowotworzeniu. Przykładowo hamowanie miR-34 może wspomagać regenerację serca po zawałe, jednak jednocześnie może zwiększać ryzyko procesów nowotworowych. Z tego względu konieczne są dalsze badania oceniające bezpieczeństwo oraz potencjalne skutki uboczne terapii opartych na mikroRNA [6].

### 3. MikroRNA w migotaniu przedsionków

Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation- AF) jest najczęściej występującą arytmią serca i dotyka około 5% populacji w wieku powyżej 65 lat oraz 7,1% osób w wieku powyżej 85 lat [23]. Częstość występowania oraz śmiertelność związana z AF stale rosną, co prowadzi do poważnych powikłań, takich jak niewydolność serca czy udar mózgu [24,25]. Pomimo licznych badań podstawowych i klinicznych dokładny mechanizm powstawania oraz utrzymywania się AF nie został dotychczas w pełni wyjaśniony [23]. Występowanie i progresja AF są związane z przebudową przedsionków, obejmującą przebudowę elektryczną i strukturalną, zaburzenia gospodarki jonami  $Ca^{2+}$  oraz zmiany neurohormonalne [24,26]. Uważa się, że różne czynniki, takie jak proces zapalny, zwłóknienie przedsionków, uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym, ogólnoustrojowe reakcje zapalne, zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego oraz aktywacja neurohormonalna, są związane z występowaniem migotania przedsionków [23,26]. Jedną z powszechnie stosowanych metod leczenia AF jest ablacja cewnikowa, polegająca na dostarczaniu prądu elektrycznego o wysokiej częstotliwości do docelowych obszarów tkanki mięśnia sercowego w celu ich selektywnej destrukcji [25].

### **3.1 Zmiany ekspresji miRNA w tkance przedsionkowej u pacjentów z migotaniem przedsionków**

Można wyróżnić miRNA hamujące rozwój AF oraz takie cząsteczki miRNA, które sprzyjają jego powstawaniu i progresji [24]. W swoim badaniu Nishi i wsp. dokonali analizy ekspresji miRNA w tkankach prawego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków, gdzie zaobserwowano zmienioną ekspresję 98 cząsteczek miRNA, z czego 94 wykazywały nadekspresję, a 4 obniżoną ekspresję. Wśród nich szczególnie istotny wzrost ekspresji odnotowano dla miRNA-21 (3,3-krotny wzrost), miRNA-23b (4,7-krotny), miRNA-199b (3,3-krotny) oraz miRNA-208b (3,1-krotny) w porównaniu z pacjentami z zachowanym rytmem zatokowym. Dodatkowa analiza z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją potwierdziła zwiększoną ekspresję miRNA-21 (1,9-krotny wzrost) oraz miRNA-208b (4,2-krotny wzrost) w grupie pacjentów z AF w porównaniu z grupą kontrolną [23].

### **3.2 MiRNA-21 a włóknienie przedsionków w przebiegu AF**

Istotnym procesem patologicznym w migotaniu przedsionków jest włóknienie, które przyczynia się do utrwalenia tej choroby. Wykazano, że ekspresja miRNA-21 w tkance przedsionkowej człowieka koreluje z nasileniem włóknienia przedsionków, co sugeruje jego udział w rozwoju migotania przedsionków. Z tego względu miRNA-21 może stanowić potencjalny biomarker w diagnostyce oraz leczeniu pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym. Jednocześnie stwierdzono, że stężenie miRNA-21 w osoczu pacjentów z AF było istotnie niższe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, a pomiędzy poziomem jego ekspresji w tkance przedsionkowej a poziomem w osoczu obserwowano zależność odwrotną [23].

### **3.3 Udział miRNA w przebudowie elektrycznej przedsionków**

Znaczenie miRNA w patogenezie AF nie ogranicza się wyłącznie do procesów włóknienia. Wykazano, że niektóre miRNA mogą wpływać także na przebudowę elektryczną przedsionków. Przykładowo zwiększona ekspresja miR-155 u pacjentów z migotaniem przedsionków może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genu CACNA1C, co skutkuje obniżeniem gęstości kanałów wapniowych typu L ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Mechanizm ten przyczynia się do powstawania zmian elektrofizjologicznych charakterystycznych dla przebudowy elektrycznej przedsionków w przebiegu AF [27].

Dodatkowo wykazano, że obniżenie poziomu miR-106b-25 u pacjentów z migotaniem przedsionków prowadzi do zwiększenia ekspresji receptora RyR2, co sprzyja wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia jonów  $\text{Ca}^{2+}$ . Zaburzenia gospodarki wapniowej w komórkach mięśnia sercowego mogą stanowić jeden z mechanizmów uczestniczących w inicjacji oraz progresji migotania przedsionków [24,28].

### 3.4 Rola miRNA-155 w procesach zapalnych i przebudowie przedsionków

Ekspresja miRNA-155 została także powiązana z procesami zapalnymi towarzyszącymi chorobom układu sercowo-naczyniowego. Grupa badaczy z Chin wykazała, że ekspresja miRNA-155 była istotnie wyższa u pacjentów z nawrotem migotania przedsionków w porównaniu z pacjentami bez nawrotu arytmii. Jednocześnie zauważono, że zarówno wzrost, jak i spadek ekspresji miRNA-155 w różnych chorobach sercowo-naczyniowych może stanowić odpowiedź organizmu na toczące się procesy patologiczne. Mechanizm udziału miRNA-155 w progresji migotania przedsionków prawdopodobnie związany jest z reakcją zapalną. Dostępne dane wskazują, że czynniki zapalne mogą promować udział tego miRNA w patogenezie AF, jednak dokładny mechanizmy, za pomocą których stan zapalny przyczynia się do rozwoju migotania przedsionków, nie został dotychczas w pełni poznany [26].

Badanie Zhang i wsp. wykazało, że nadmierna ekspresja miRNA-155 w fibroblastach serca może sprzyjać patologicznej przebudowie mięśnia sercowego. Zaobserwowano również dodatnie korelacje pomiędzy poziomem miRNA-155 a wymiarem lewego przedsionka (ang. *left atrial diameter*- LAD), stężeniem białka C-reaktywnego o wysokiej czułości w osoczu oraz czasem trwania arytmii u pacjentów z AF. Ponadto poziomy miRNA-155 w osoczu korelowały ze zwiększeniem LAD w grupie pacjentów z nawrotem migotania przedsionków. Na podstawie tych ustaleń można przypuszczać, że miRNA-155 może być związane z występowaniem i rozwojem migotania przedsionków, co sugeruje, że zwiększona ekspresja miRNA-155 w połączeniu ze stanem zapalnym może odgrywać rolę w przebudowie przedsionków u pacjentów z nawrotem migotania przedsionków [26].

### 3.5 Znaczenie miR-26 w patogenezie i pooperacyjnym AF

W patogenezie AF istotną rolę mogą odgrywać także inne cząsteczki miRNA, w tym miR-26. Dai i wsp. w swoim badaniu wykazali, że miR-26 oraz jego izoforma miR-26b mogą pełnić funkcję regulatorową w rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych. Analiza funkcjonalna sugeruje, że miRNA mogą kontrolować liczne procesy

biologiczne związane z progresją migotania przedsionków, takie jak metabolizm energetyczny komórek, metabolizm glukanów, angiogenezę czy rozwój układu sercowo-naczyniowego. Niektóre miRNA, w tym miR-355p oraz miR-26b, powiązano również z reakcjami zapalnymi towarzyszącymi migotaniu przedsionków. W badaniu tym wykazano również, że ekspresja miR-26 była obniżona u pacjentów z pooperacyjnym migotaniem przedsionków w porównaniu z pacjentami z zachowanym rytmem zatokowym. Zgodnie z uzyskanymi wynikami nadekspresja miR-26 może zmniejszać podatność na wystąpienie migotania przedsionków, natomiast obniżenie jego ekspresji może sprzyjać rozwojowi pooperacyjnego AF, u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [28].

#### 4. MikroRNA w chorobie wieńcowej

Choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease- CAD) w dalszym ciągu stanowi jedno z głównych wyzwań zdrowotnych, przyczyniając się do znacznej zachorowalności i śmiertelności oraz generując istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne na całym świecie [29]. Pomimo znaczącego postępu w zakresie diagnostyki, leczenia oraz stratyfikacji ryzyka, nadal istnieje potrzeba identyfikacji nowych biomarkerów diagnostycznych oraz potencjalnych celów terapeutycznych, które mogłyby przyczynić się do ograniczenia skali tej choroby. W ostatnich latach coraz więcej dowodów wskazuje na związek pomiędzy deregulacją miRNA a chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym CAD [30]. Główną przyczyną CAD jest miażdżycy - przewlekły, postępujący proces zapalny prowadzący do odkładania się blaszek miażdżycowych w ścianach tętnic [31]. MiRNA odgrywają istotną rolę w patofizjologii CAD, a ich ekspresja może ulegać zarówno zwiększeniu, jak i obniżeniu, w zależności od konkretnego miRNA. Przykładowo, wykazano obniżony poziom takich miRNA jak miR-378, miR-196-5p oraz miR-636-3p u pacjentów z CAD, co może wspierać różnicowanie chorych od osób zdrowych. Z kolei podwyższony poziom miR-223 może wskazywać na obecność choroby wieńcowej. Wyniki te sugerują, że miRNA mogą znaleźć zastosowanie nie tylko w diagnostyce, lecz także w ocenie progresji choroby oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie [32].

##### 4.1 Rola mikroRNA w patogenezie choroby wieńcowej

MiRNA odgrywają istotną rolę w patogenezie CAD, wpływając na liczne procesy komórkowe i molekularne związane z jej rozwojem. W szczególności regulują one aktywność komórek mięśni gładkich naczyń (ang. vascular smooth muscle

cell- VSMC), odpowiedź zapalną, uszkodzenie mięśnia sercowego, angiogenezę oraz adhezję leukocytów. W procesach tych uczestniczą m.in. miR-18-5p, miR-32 i miR-574-5p (modulacja VSMC), miR-146a, miR-181a-3p, miR-383-3p, miR-216a oraz miR-3614 (odpowiedź zapalna), a także miR-26a-5p, miR-136-3p i miR-218 (uszkodzenie mięśnia sercowego). Dodatkowo miR-92a-3p i miR-206 uczestniczą w regulacji angiogenezy, natomiast miR-21 i miR-25 wpływają na proces adhezji leukocytów [29].

## 4.2 MikroRNA jako biomarkery diagnostyczne choroby wieńcowej

Znacząca stabilność miRNA w krążeniu oraz ich wykrywalność w osoczu sprawiają, że stanowią one obiecujące biomarkery diagnostyczne CAD. W badaniu pilotażowym wykazano zwiększoną ekspresję miR-34a, miR-21 oraz miR-23a u pacjentów z chorobą wieńcową, co sugeruje ich potencjalne zastosowanie w monitorowaniu progresji choroby [31]. Jednocześnie inne badanie wykazało istotne obniżenie ekspresji let-7c, miR-155 oraz miR-145 w tej grupie chorych. Co istotne, kombinacja tych trzech miRNA tworzy specyficzną sygnaturę diagnostyczną, charakteryzującą się wartością AUC równą 0,708 (95% CI: 0,600–0,811;  $p = 0,001$ ), czułością 75,76% oraz swoistością 63,33%, co wskazuje na ich potencjalną użyteczność jako niezależnych markerów predykcyjnych CAD [34].

## 4.3 Znaczenie mikroRNA w różnicowaniu postaci klinicznych choroby wieńcowej

Pomimo licznych badań, nadal nie opracowano idealnego testu opartego na miRNA, który umożliwiłby jednoznaczne różnicowanie stabilnej i niestabilnej dławicy piersiowej. Wykazano, że miR-1, miR-122, miR-126, miR-133a/b, miR-199a oraz miR-485-3p są podwyższone zarówno w stabilnej, jak i niestabilnej postaci choroby, podczas gdy miR-145 wykazuje istotny wzrost jedynie w niestabilnej dławicy piersiowej. Chociaż kombinacja miR-1, miR-126 i miR-133a pozwalała na prawidłową klasyfikację ponad 87% przypadków jako niestabilnej dławicy piersiowej, żadna z analizowanych konfiguracji nie umożliwiła wiarygodnego rozróżnienia obu stanów klinicznych [35]. Warto jednak podkreślić, że podwyższone poziomy miR-134, miR-198 oraz miR-370 w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej mogą stanowić potencjalny biomarker zwiększonego ryzyka progresji do ostrych zespołów wieńcowych [36,37].

#### 4.4 Wartość prognostyczna mikroRNA w chorobie wieńcowej

Istotne znaczenie miRNA obserwuje się również w kontekście rokowania u pacjentów z chorobą wieńcową. Płytkopochodne miR-197 oraz miR-223 wskazano jako predyktory zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym ich wartość prognostyczna była szczególnie widoczna u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. Co ciekawe, analiza łączna obu cząsteczek nie przynosiła dodatkowych korzyści w porównaniu z oceną pojedynczego miRNA [38]. W grupie pacjentów poddawanych podwójnej terapii przeciwplatekowej jedynie miR-126 spośród badanych miRNA związanych z płytkami krwi stanowił niezależny predyktor poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie jednego roku po przeszłorocznej interwencji wieńcowej. Ponadto wykazano, że zwiększona ekspresja miR-126 oraz miR-199 w krążących pęcherzykach pochodzenia śródbłonkowego i płytkowego, w przeciwieństwie do ich poziomu w osoczu, wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD [39]. Sugeruje to potencjalną rolę pęcherzyków międzykomórkowych jako nośników funkcjonalnych miRNA wpływających na komunikację międzykomórkową oraz przebieg kliniczny choroby [40].

#### 5. Podsumowanie

MiRNA uczestniczą w patologii układu krążenia, poprzez regulację apoptozy kardiomiocytów, angiogenezy, odpowiedzi zapalnej oraz przebudowy mięśnia sercowego.

W zawale mięśnia sercowego zmieniona ekspresja miR-1, miR-133a, miR-208 i miR-499 wskazuje na ich potencjał diagnostyczny jako biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego. W migotaniu przedsionków miRNA wpływają na włóknienie i przebudowę elektryczną przedsionków, uczestnicząc w rozwoju oraz utrwalaniu arytmii. Natomiast w chorobie wieńcowej regulują procesy związane z miażdżycą, funkcją śródbłonka oraz stanem zapalnym.

Dostępne badania wskazują, że miRNA mogą stanowić wartościowe biomarkery diagnostyczne i prognostyczne chorób sercowo-naczyniowych dzięki swojej wysokiej stabilności i swoistości tkankowej. Mimo obiecujących wyników ich zastosowanie terapeutyczne wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego.

## Referencje

- [1] Lozano-Velasco E, Inácio JM, Sousa I, et al. miRNAs in Heart Development and Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1673. Published 2024 Jan 30. doi:10.3390/ijms25031673
- [2] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization. Updated June 11, 2025. Accessed May 31, 2026. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [3] Kishore A, Borucka J, Petrková J, Petrek M. Novel insights into miRNA in lung and heart inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:259131. doi:10.1155/2014/259131
- [4] Fiedler J, Batkai S, Thum T. MicroRNA-based therapy in cardiology. *Herz.* 2014;39(2):194-200. doi:10.1007/s00059-013-4047-0
- [5] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol.* 2016;94:107-121. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- [6] Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):135-142. doi:10.1038/nrcardio.2014.207
- [7] Sharma AK, Bisht P, Gupta B, et al. Investigating miRNA subfamilies: Can they assist in the early diagnosis of acute myocardial infarction?. *Drug Discov Today.* 2023;28(10):103695. doi:10.1016/j.drudis.2023.103695
- [8] Hempel TT, Wyatt A. High Sensitivity Troponins. *Emerg Med Clin North Am.* 2022;40(4):809-821. doi:10.1016/j.emc.2022.07.002
- [9] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction. *Int J Biol Sci.* 2012;8(6):811-818. doi:10.7150/ijbs.4439
- [10] Li P, Li SY, Liu M, Ruan JW, Wang ZD, Xie WC. Value of the expression of miR-208, miR-494, miR-499 and miR-1303 in early diagnosis of acute myocardial infarction. *Life Sci.* 2019;232:116547. doi:10.1016/j.lfs.2019.116547
- [11] Li C, Fang Z, Jiang T, et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med Genomics.* 2013;6:16. Published 2013 May 4. doi:10.1186/1755-8794-6-16
- [12] Wang K, Li K, Li Z, Yan X. Circulating miRNA-21 as early potential diagnostic biomarker for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1330884. Published 2024 Aug 22. doi:10.3389/fcvm.2024.1330884
- [13] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):446-454. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958975

- [14] Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology*. 2010;115(3):163-169. doi:10.1159/000268088
- [15] Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):872-875. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.07.011
- [16] Wu AH, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem*. 1998;44(6 Pt 1):1198-1208.
- [17] Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(8):2410-2417. doi:10.1002/jcla.23332
- [18] Hullinger TG, Montgomery RL, Seto AG, et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury. *Circ Res*. 2012;110(1):71-81. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.244442
- [19] Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE, et al. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(43):17615-17620. doi:10.1073/pnas.1206432109
- [20] Ren XP, Wu J, Wang X, et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20. *Circulation*. 2009;119(17):2357-2366. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814145
- [21] Li J, Li Y, Jiao J, et al. Mitofusin 1 is negatively regulated by microRNA 140 in cardiomyocyte apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2014;34(10):1788-1799. doi:10.1128/MCB.00774-13
- [22] Meloni M, Marchetti M, Garner K, et al. Local inhibition of microRNA-24 improves reparative angiogenesis and left ventricle remodeling and function in mice with myocardial infarction. *Mol Ther*. 2013;21(7):1390-1402. doi:10.1038/mt.2013.89
- [23] Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, et al. Impact of microRNA expression in human atrial tissue in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *PLoS One*. 2013;8(9):e73397. Published 2013 Sep 12. doi:10.1371/journal.pone.0073397
- [24] Wen JL, Ruan ZB, Wang F, Hu Y. Progress of circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA axis in atrial fibrillation. *PeerJ*. 2023;11:e16604. Published 2023 Dec 19. doi:10.7717/peerj.16604
- [25] Dai M, Jiang T, Luo CD, et al. Radiofrequency ablation reduces expression of SELF by upregulating the expression of microRNA-26a/b in the treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;65(3):663-673. doi:10.1007/s10840-022-01305-x
- [26] Zhang X, Xiao XP, Ren XA, Cui T. Plasma miRNA-155 Levels Predict Atrial Fibrillation Recurrence after Cardioversion. *Heart Surg Forum*. 2019;22(2):E140-E148. Published 2019 Mar 11. doi:10.1532/hcf.2281

- [27] Wang J, Ye Q, Bai S, et al. Inhibiting microRNA-155 attenuates atrial fibrillation by targeting CACNA1C. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;155:58-65. doi:10.1016/j.yjmcc.2021.02.008
- [28] Zhu H, Xue H, Jin QH, Guo J, Chen YD. Increased expression of ryanodine receptor type-2 during atrial fibrillation by miR-106-25 cluster independent mechanism. *Exp Cell Res.* 2019;375(2):113-117. doi:10.1016/j.yexcr.2018.11.025
- [29] Jiang Y, Zhao Y, Li ZY, Chen S, Fang F, Cai JH. Potential roles of microRNAs and long noncoding RNAs as diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2023;384:90-99. doi:10.1016/j.ijcard.2023.03.067
- [30] Bergami M, Fabin N, Cenko E, Bugiardini R, Manfrini O. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Curr Top Med Chem.* 2023;23(6):454-469. doi:10.2174/1568026623666221221124530
- [31] Zareba L, Fitas A, Wolska M, et al. MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Coronary Artery Disease: New and Potential Therapeutic Targets. *Cardiol Clin.* 2020;38(4):601-617. doi:10.1016/j.ccl.2020.07.005
- [32] Kondracki B, Kłoda M, Jusiak-Kłoda A, Kondracka A, Waciński J, Waciński P. MicroRNA Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6430. Published 2024 Jun 11. doi:10.3390/ijms25126430
- [33] Han H, Qu G, Han C, et al. MiR-34a, miR-21 and miR-23a as potential biomarkers for coronary artery disease: a pilot microarray study and confirmation in a 32 patient cohort. *Exp Mol Med.* 2015;47(2):e138. Published 2015 Feb 6. doi:10.1038/emmm.2014.81
- [34] Faccini J, Ruidavets JB, Cordelier P, et al. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease. *Sci Rep.* 2017;7:42916. Published 2017 Feb 16. doi:10.1038/srep42916
- [35] D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, et al. Diagnostic potential of plasmatic MicroRNA signatures in stable and unstable angina. *PLoS One.* 2013;8(11):e80345. Published 2013 Nov 15. doi:10.1371/journal.pone.0080345
- [36] Hoekstra M, van der Lans CA, Halvorsen B, et al. The peripheral blood mononuclear cell microRNA signature of coronary artery disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394(3):792-797. doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.075
- [37] Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):624-633. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037
- [38] Schulte C, Molz S, Appelbaum S, et al. miRNA-197 and miRNA-223 Predict Cardiovascular Death in a Cohort of Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145930. Published 2015 Dec 31. doi:10.1371/journal.pone.0145930

- [39] Jansen F, Yang X, Proebsting S, et al. MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001249. Published 2014 Oct 27. doi:10.1161/JAHA.114.001249
- [40] Stojkovic S, Nossent AY, Haller P, et al. MicroRNAs as Regulators and Biomarkers of Platelet Function and Activity in Coronary Artery Disease. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1563-1572. doi:10.1055/s-0039-1693702

# ELAMIPRETYD JAKO OBIECUJĄCA TERAPIA CELOWANA ZESPOŁU BARTHA

Sebastian Kościjański, Jakub Kmieć, Paweł Krupa, Zuzanna Złotnicka

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

**Abstrakt:** Zespół Bartha jest rzadkim, sprzężonym z chromosomem X schorzeniem mitochondrialnym, wynikającym z mutacji genu TFAZZIN kodującego enzym tafazynę odgrywającą kluczową rolę w metabolizmie kardiolipiny, co prowadzi do dysfunkcji energetycznej komórek. Obraz kliniczny obejmuje przede wszystkim kardiomiopatię, miopatię szkieletową, neutropenię przerywaną oraz przewlekłe zmęczenie, co znacząco wpływa na długość i jakość życia dotkniętych tą chorobą pacjentów. Przez wiele lat terapia skupiała się wyłącznie na łagodzeniu objawów. Ważnym krokiem było wprowadzenie elamipretynu, substancji o działaniu celowanym, polegającym na oddziaływaniu z kardiolipiną oraz stabilizacji błony wewnętrznej mitochondriów. Taki mechanizm przyczynia się do lepszego funkcjonowania mitochondriów, wzrostu wydajności produkcji ATP oraz ograniczenia stresu oksydacyjnego, co odróżnia elamipretyn od dotychczas stosowanych strategii terapeutycznych. Lek został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków we wrześniu 2025 roku jako pierwszy środek o takim działaniu dedykowany pacjentom z zespołem Bartha. Wyniki otwartej fazy obserwacyjnej badania TAZPOWER ukazują pozytywne efekty w zakresie poprawy sprawności fizycznej, funkcji mięśniowej i parametrów kardiologicznych przy dłuższym stosowaniu leku. Owe rezultaty, w połączeniu z pozytywnym profilem bezpieczeństwa, dają dużą nadzieję pacjentom z zespołem Bartha oraz stanowią znaczący postęp w terapii chorób mitochondrialnych.

**Słowa kluczowe:** elamipretyn, kardiolipina, tafazyna, zespół Bartha

**Abstract:** Barth syndrome is a rare, X-linked mitochondrial disorder resulting from a mutation in the TFAZZIN gene, which encodes the enzyme tafazzin, which plays a key role in cardiolipin metabolism. This leads to cellular energy dysfunction. The clinical picture primarily includes cardiomyopathy, skeletal myopathy, intermittent neutropenia, and chronic fatigue, significantly impacting the lifespan and quality of life of affected patients. For many years, therapy focused solely on symptomatic relief. A significant step was the introduction of elamipretide, a substance with a targeted action that interacts with cardiolipin and stabilizes the inner membrane of mitochondria. This mechanism contributes to improved mitochondrial function, increased ATP production, and reduced oxidative stress, distinguishing elamipretide from previously used therapeutic strategies. The drug was approved by the US Food and Drug Administration in September 2025 as the first agent with this effect dedicated to patients with Barth syndrome. The results of the open-label follow-up phase of the TAZPOWER study demonstrate positive effects on physical fitness, muscle function, and cardiac parameters with prolonged use of the drug. These results, combined with the positive safety profile, offer significant hope for patients with Barth syndrome and represent significant advances in the treatment of mitochondrial diseases.

**Keywords:** Barth syndrome, cardiolipin, elamipretide, tafazzin

## 1. Wprowadzenie

Zespół Bartha znany również jako fibroelastoza wsierdza typu 2 została opisana po raz pierwszy przez doktora Peter Barth w 1983 jako triada kardiomiopatii, miopatii mięśni szkieletowych i neutropenii. Etiopatologia tego zespołu polega na mutacji genu TFAZZIN (znany również pod nazwą G4.5) zlokalizowanym na chromosomie Xq28 [1]. Szacunkowa częstość występowania BTHS wynosi około jednego przypadku na milion urodzeń i dotyczy głównie populacji męskiej [2]. Oprócz wcześniej przytoczonej triady w skład obrazu klinicznego wchodzi nawracające infekcje oraz opóźnienie wzrostu [3]. Pacjenci z ciężką kardiomiopatią kwalifikowani są do przeszczepu serca jednak obecnie kardiomiopatia w przebiegu zespołu Bartha leczona jest głównie objawowo [4]. Główną patognomoniczną nieprawidłowością metaboliczną w BTHS jest zwiększenie stosunku monolizokardiolipiny do kardiolipiny [5]. W związku z tym, w przypadku podejrzenia klinicznego rozpoznania można potwierdzić poprzez analizę biochemiczną stosunku monolizokardiolipiny do kardiolipiny lub też za pomocą sekwencjonowania całego egzomu lub genomu [2]. Podstawowym zaburzeniem wynikającym z mutacji genu TFAZZIN są malformacje oraz utrata prawidłowej funkcji mitochondriów w tkance mięśniowej serca

[6]. Elamipretyd (SS-31, MTP-131, Bendavia) jest tetrapeptydem ukierunkowanym na mitochondria, zaprojektowanym w celu leczenia dysfunkcji mitochondrialnej poprzez wiązanie się z kardiolipiną w obrębie wewnętrznej błony mitochondrialnej [7-9]. Takie miejsce wiązania leku oraz interakcja elamipretydu z kardiolipiną skutkuje redukcją stresu oksydacyjnego, stabilizacją grzebieni mitochondrialnych i zwiększeniem produkcji ATP. Te właściwości terapeutyczne stały się obiektem badania w wielu chorobach, między innymi w zespole Bartha [10].

## 2. Zespół Bartha

Zespół Bartha jest schorzeniem charakteryzującym się złożoną patofizjologią oraz różnorodnymi objawami klinicznymi. W literaturze zwraca się uwagę zarówno na zaburzenia funkcjonowania mitochondriów i przemian kardiolipiny, jak i na skutki tych zmian w tkankach o dużym zapotrzebowaniu na energię. Z uwagi na fakt, że choroba przebiega w sposób dość zróżnicowany, jej leczenie wymaga uwzględnienia indywidualnych potrzeb pacjentów [8].

### 2.1 Patomechanizm

Głównym mechanizmem choroby jest dysfunkcja mitochondrialna, wynikająca z nieprawidłowego składu kardiolipiny. W mitochondriach pełniących rolę „elektrowni” komórek, zachodzi produkcja ATP w procesie fosforylacji oksydacyjnej, z udziałem łańcucha transportu elektronów (kompleksy I-IV) na wewnętrznej błonie mitochondrialnej. W tym procesie przepływ elektronów skutkuje przepompowywaniem protonów (z macierzy do przestrzeni międzymbłonowej), prowadząc do powstania gradientu elektrochemicznego, z którego syntaza ATP (kompleks V) korzysta do przekształcania ADP i fosforanu nieorganicznego w ATP. Prawidłowe funkcjonowanie tego systemu jest szczególnie istotne w tkankach, które mają wysokie zapotrzebowanie na energię, takie jak mięsień sercowy. Kardiolipina odgrywa szereg kluczowych ról strukturalnych oraz organizacyjnych: stabilizuje kompleksy związane z łańcuchem oddechowym, wspomaga tworzenie tzw. „superkompleksów”, odpowiada za prawidłowy przebieg procesów fuzji i podziału mitochondriów oraz utrzymanie stabilności mitochondrialnego DNA. Kardiolipina w mięśniach szkieletowych oraz mięśniu sercowym występuje głównie w postaci tetralinoleoilu (L4CL), a jej ostateczne dojrzewanie zależy od tafazyny. Niedobór tego enzymu prowadzi do akumulacji niedojrzałych form kardiolipiny, takich jak monolizokardiolipina (MLCL), a także do zmniejszenia ilości dojrzałej L4CL. Rezultatem tego

jest zwiększony stosunek MLCL do CL, co jest typowe dla zespołu Bartha. Nieprawidłowa kardiolipina powoduje niestabilność superkompleksów oddechowych, co wpływa na obniżenie efektywności transportu elektronów oraz produkcji ATP. Równolegle rośnie poziom wolnych rodników tlenowych, które dodatkowo uszkadzają lipidy, białka oraz mitochondrialne DNA. Może dochodzić również do odłączenia kluczowych elementów łańcucha oddechowego, takich jak cytochrom c i koenzym Q10, pogłębiając deficyt energetyczny komórek. W mięśniu sercowym, te zaburzenia mają szczególne znaczenie, gdyż prawie 90% ATP jest wykorzystywane do skurczu i rozkurczu serca. Niedobór tafazyny skutkuje osłabieniem kurczliwości kardiomiocytów, destabilizacją struktury sarkomerów i zwiększonym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu oraz prowadzi do zaburzeń wychwytu wapnia w mitochondriach, co ogranicza wydolność wysiłkową serca i sprzyja arytmii komorowym. Na skutek wymienionych zaburzeń mitochondrialnych rozwija się kardiomiopatia oraz miopatia o zróżnicowanym obrazie klinicznym, prowadząc do niewydolności serca oraz osłabienia siły mięśniowej [8].

## 2.2 Obraz kliniczny

W większości przypadków osoby z zespołem Bartha prezentują objawy już w okresie niemowlęcym, jednak obraz kliniczny choroby cechuje się dużą zmiennością [11]. Średni czas pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a postawieniem rozpoznania wynosi około 3,3 roku [12]. W łagodniejszych postaciach choroby diagnoza może zostać ustalona dopiero w okresie adolescencji lub dorosłości, natomiast opisywane są również przypadki manifestacji prenatalnej [13]. Kardiomiopatia prowadząca do niewydolności serca, arytmii, a w sytuacji krytycznej do nagłego zgonu sercowego, stanowi objaw początkowy u 73% pacjentów. Neutropenia objawiająca się nawracającymi zakażeniami (np. zapalenia jamy ustnej, skóry, dróg oddechowych) będącymi czynnikami ryzyka sepsy, jest pierwszą manifestacją choroby u tylko 18% chorych [14]. Co równie istotne, u około 30% pacjentów nie stwierdza się neutropenii w momencie rozpoznania [1]. Miopatia, obejmująca głównie mięśnie proksymalne, opóźnienie rozwoju oraz opóźnienie wzrastania w okresie przedpokwintaniowym należą do istotnych lecz znacznie rzadszych elementów obrazu klinicznego choroby. Należy jednak podkreślić, że obecność wszystkich wymienionych cech nie jest niezbędne do zdiagnozowania zespołu Bartha. Zdecydowaną większość chorych z zespołem Bartha stanowią mężczyźni, natomiast jedynie sporadycznie objawy choroby mogą występować u heterozygotycznych kobiet [12].

## 2.3 Dostępne leczenie

Pomimo postępu w zrozumieniu patomechanizmów zespołu Bartha, nadal brak jest skutecznej, powszechnie dostępnej terapii przyczynowej, która pozwalałaby na korekcję podstawowego defektu molekularnego. W związku z tym postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zespołem Bartha koncentruje się przede wszystkim na leczeniu objawowym oraz zapobieganiu powikłaniom wynikającym z zajęcia różnych układów i narządów. Podejście to obejmuje wielokierunkowe działania mające na celu kontrolę kardiomiopatii, leczenie neutropenii, wsparcie metaboliczne oraz poprawę jakości życia pacjentów.

Postępowanie u niemowląt z ciężką niewydolnością serca może wymagać zastosowania dożylniej terapii inotropowej oraz diuretyków. W przypadku uzyskania poprawy i możliwości przejścia na leczenie doustne, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, -adrenolityków oraz spironolaktonu wiąże się często z poprawą funkcji skurczowej komór oraz korzystnym wpływem na procesy remodelingu mięśnia sercowego. U dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją rozważa się zastosowanie terapii obejmującej hamowanie nepryliny w skojarzeniu z antagonistą receptora angiotensyny, która może stanowić preferowaną opcję terapeutyczną [15].

Neutropenia stanowi istotny czynnik ryzyka zwiększonej podatności na zakażenia bakteryjne, szczególnie wywołane przez bakterie endogenne. Do najczęstszych patogenów należą bakterie Gram-dodatnie skóry oraz bakterie Gram-ujemne przewodu pokarmowego i układu moczowego. Wprowadzenie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) przyczyniło się do znaczącego zmniejszenia częstości występowania infekcji bakteryjnych u chorych z neutropenią [16]. Strategie postępowania terapeutycznego w kontekście ryzyka zakażeń obejmują zarówno leczenie ostre, jak i działania profilaktyczne. W przypadku ostrych zakażeń bakteryjnych stosuje się antybiotykoterapię w skojarzeniu z czasowo ograniczonym podawaniem G-CSF. Natomiast w podejściu profilaktycznym wykorzystuje się przewlekłe stosowanie G-CSF w celu redukcji ryzyka nawrotowych zakażeń bakteryjnych. Dodatkowo w wybranych przypadkach można rozważyć zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii.

Zaburzenia stanu odżywienia oraz wzrastania stanowią istotny element obrazu klinicznego zespołu Bartha. U niemowląt i dzieci często obserwuje się nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz opóźnienie wzrastania, które według dostępnych danych dotyczą ponad 50% pacjentów. W okresie niemowlęcym szczególne znaczenie mają trudności w efektywnym ssaniu i polykaniu, wynikające z wczesnej męczliwości oraz

hipotonii mięśniowej, co może prowadzić do zahamowania prawidłowego rozwoju somatycznego. W celu zapewnienia odpowiedniego bilansu energetycznego zaleca się podawanie mniejszych objętościowo, lecz częstszych posiłków, a dodatkowo zaleca się regularne monitorowanie parametrów wzrastania. W przypadkach utrzymującego się zahamowania przyrostu masy ciała lub braku postępów rozwojowych konieczne może być wdrożenie żywienia wspomagającego, w tym za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub przez gastrostomię [14].

### 3. Elamipretyd

Elamipretyd (FORZINITY™) jest krótkim, kationowym tetrapeptydem ukierunkowanym na mitochondria i opracowanym jako terapia modyfikująca przebieg choroby u pacjentów z zespołem Bartha. Preparat został zatwierdzony we wrześniu 2025 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, do stosowania u osób dorosłych oraz dzieci o wadze  $\geq 30$  kg w celu poprawy siły mięśniowej. Jego rejestracja miała miejsce w trybie przyspieszonym na podstawie wpływu na pośredni punkt końcowy, czyli siłę mięśni prostowników stawu kolanowego. Lek jest dostępny w formie roztworu do wstrzyknięć podskórnych, w zalecanej dawce wynoszącej 40 mg raz dziennie. W przypadku ciężkiego upośledzenia funkcji nerek, zaleca się redukcję dawki do 20 mg dziennie, jednak nie ma wystarczających informacji na temat stosowania tego leku osób poddawanych dializie oraz w grupie pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek [17,18].

#### 3.1 Mechanizm działania

Elamipretyd, dzięki swojej budowie łatwo przechodzi przez błony komórkowe i gromadzi się w obrębie wewnętrznej błony mitochondrialnej. Kluczowym elementem jego działania jest specyficzna interakcja z kardiolipiną- fosfolipidem, który jest charakterystyczny dla tej błony i ma istotne znaczenie w organizacji grzebieni mitochondrialnych, utrzymaniu stabilności mtDNA i zapewnieniu sprawnego działania łańcucha oddechowego. Połączenie elamipretydu z kardiolipiną prowadzi do zwiększenia stabilności wewnętrznej błony mitochondrialnej, co z kolei poprawia integralność ultrastrukturalną grzebieni oraz sprzyja bardziej efektywnej organizacji kompleksów oddechowych w postaci tak zwanych superkompleksów. Na poziomie bioenergetycznym, ten mechanizm skutkuje poprawą wydajności procesu fosforylacji oksydacyjnej i intensyfikacją wytwarzania ATP, jednocześnie hamując szkodliwą produkcję reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS). Ograniczenie

stresu oksydacyjnego ma fundamentalne znaczenie, gdyż nadmiar ROS może prowadzić do peroksydacji lipidów, uszkodzenia mtDNA oraz niewłaściwego funkcjonowania białek łańcucha oddechowego. Elamipretyd przeciwdziała tym problemom, stabilizując środowisko mitochondrialne i redukując wtórne uszkodzenia struktur komórkowych. Kolejnym ważnym aspektem działania elamipretydu jest także jego oddziaływanie na metabolizm i przebudowę kardiolipiny. Przykładowo w zespole Bartha, obserwuje się zarówno obniżenie ogólnego poziomu kardiolipiny, jak i zmiany w jej składzie jakościowym, co wynika między innymi z nasilonej peroksydacji oraz nieprawidłowego działania enzymów odpowiedzialnych za jej tworzenie i przebudowę. Elamipretyd potrafi przywrócić równowagę tym procesom poprzez wpływ na regulację ekspresji oraz aktywności kluczowych enzymów, takich jak syntaza kardiolipiny (CLS-1), tafazyna oraz ALCAT-1, co przyczynia się do odbudowy właściwego składu lipidowego błony mitochondrialnej oraz poprawy jej właściwości biofizycznych. Działanie elamipretydu obejmuje również regulację dynamiki mitochondrialnej, która uwzględnia procesy rozszczepienia i fuzji mitochondriów. Kiedy mitochondria funkcjonują wadliwie, równowaga tych procesów zostaje zachwiana, co prowadzi do rozbicia sieci mitochondrialnej, zwiększenia apoptozy oraz pogorszenia funkcji komórek. Elamipretyd oddziałuje na ekspresję białek, które regulują te procesy, takich jak Mfn-2 i OPA-1 (zaangażowane w fuzję) oraz Drp-1 i Fis-1 (powiązanych z rozszczepieniem), przywracając bardziej fizjologiczny profil ich aktywności. Dodatkowo, normalizuje poziom PGC-1 (koaktywator receptora gamma aktywowanego proliferatorem peroksysomów), istotnego regulatora biogenezy mitochondriów, oraz mitofiliny, białka niezbędnego do zachowania właściwej struktury wewnętrznej membrany i grzebieni. Poprzez wpływ na kardiolipinę i dynamikę mitochondrialną, elamipretyd pośrednio moduluje także mitofagię, czyli proces usuwania uszkodzonych mitochondriów. Przywrócenie równowagi między fuzją, rozszczepieniem a degradacją mitochondriów przyczynia się do utrzymania właściwej jakości puli mitochondrialnej w komórce, zapobiegając tym samym zarówno nadmiernemu usuwaniu sprawnych organelli, jak i gromadzeniu się mitochondriów nieprawidłowych. W zakresie funkcjonalnym, elamipretyd przeciwdziała kluczowym zaburzeniom mitochondrialnym, takim jak spadek potencjału błony mitochondrialnej, otwarcie porów przejściowych przepuszczalności (mPTP), spadek aktywności kompleksów łańcucha oddechowego i zmniejszenie produkcji ATP. Stabilizacja kardiolipiny oraz redukcja stresu oksydacyjnego prowadzą do poprawy działania kompleksów oddechowych, zwłaszcza I i IV oraz redukcji uwalniania cytochromu c, co ogranicza uruchamianie szlaków apoptozy. Ostatecznie, przekłada się to na wzrost efektywności oddychania mitochondrialnego i poprawę ogólnej

równowagi energetycznej komórki. Podsumowując, sposób działania elamipretytu oparty jest na kompleksowej modulacji zarówno struktury, jak i funkcji mitochondriów, w której kluczowe znaczenie ma interakcja z kardioliną. Wzmocnienie błony wewnętrznej, polepszenie organizacji łańcucha oddechowego, zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz przywrócenie odpowiedniej dynamiki i jakości mitochondriów wspólnie prowadzą do przywrócenia prawidłowej homeostazy bioenergetycznej komórki [19, 20].

### 3.2 Dane przedkliniczne

Badania przedkliniczne nad elamipretydem dostarczają istotnych dowodów na jego pozytywny wpływ na funkcjonowanie mitochondriów oraz polepszenie bioenergetyki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego, co stanowi podstawę dla jego możliwego zastosowania w leczeniu zespołu Bartha. W eksperymentach na zwierzętach zaobserwowano, że elamipretyd wykazywał zdolność zwiększania wrażliwości tkanki mięśniowej na ADP, prowadząc do wzrostu tempa produkcji ATP, poprawy wydajności łańcucha oddechowego oraz redukcji stresu oksydacyjnego. Zjawisko to występowało zarówno w mięśniu sercowym, jak i w mięśniach szkieletowych, a całe to działanie polegało na poprawie funkcji transportera nukleotydów adeninowych (ANT) poprzez zmniejszenie jego S-glutationylacji, wskazując na możliwą potranslacyjną obróbkę białek zaangażowanych w transport ADP/ATP [21,22]. Dodatkowo, elamipretyd wpływał na regulację białka SERCA2A w kardiomiocytach, co prowadziło do przywrócenia prawidłowego działania pompy wapniowej oraz poprawy fosforylacji fosfolambanu, który w postaci nieufosforylowanej hamuje wspomnianą pompę. W badaniach na zwierzętach z niewydolnością serca lub wyciszonym genem TAZ (badawczy model zespołu Bartha) stwierdzono, że długotrwałe stosowanie leku przywracało funkcję SERCA2A oraz przyczyniało się do poprawy relaksacji mięśnia sercowego i zmniejszenia dysfunkcji rozkurczowej. Efekty te mogły być również związane z redukcją stresu oksydacyjnego i ograniczeniem negatywnego wpływu reaktywnych form tlenu na białka regulacyjne. Elamipretyd wykazywał także działanie przeciwzapalne. U psów z niewydolnością serca obserwowano normalizację poziomów cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  i IL-6, co było skorelowane z ograniczeniem włóknienia mięśnia sercowego, zahamowaniem hipertrofii kardiomiocytów oraz zmniejszonym rozszerzeniem lewej komory [22,23]. Dodatkowo, lek korzystnie wpływał na architekturę mitochondriów oraz biogenezę kardiolipiny, normalizując jej skład i poziom białek zaangażowanych w jej przemianę. Lek przywracał również prawidłowe proporcje białek regulujących procesy fuzji

i rozszczepienia mitochondriów, a także prawidłowy poziom mitofiliny, co wiązało się z poprawą ultrastruktury grzebieni mitochondrialnych oraz wydajności oddychania komórkowego. Badania na komórkach ludzkich oraz modelach zwierzęcych potwierdziły również, że elamipretyd wpływa na poprawę funkcji mitochondrialnych przez zwiększenie wydajności kompleksów: I, III i IV oraz stabilizację superkompleksów łańcucha oddechowego. W eksperymentach z udziałem zwierząt po epizodach niedokrwienia/reperfuzji zaobserwowano z kolei zmniejszenie apoptozy, ograniczenia bliznowacenia, a także poprawę zarówno skurczowej jak i rozkurczowej funkcji lewej komory serca [22]. Co więcej, u zwierząt zauważono również normalizację proporcji włókien mięśniowych typu I do typu II w mięśniach szkieletowych, co wskazywało na ogólną poprawę funkcji bioenergetycznej oraz wytrzymałości mięśni [24]. Podsumowując, uzyskane dane przedkliniczne sugerują, że elamipretyd działa wielokierunkowo. Te bioenergetyczne oraz strukturalne zmiany prowadziły u zwierząt do poprawy funkcjonowania mięśni szkieletowych oraz serca, co przekładało się również na poprawę wyników w testach funkcjonalnych. Stanowiło to mocną podstawę dla dalszych badań klinicznych nad zastosowaniem leku m.in. w zespole Bartha [22].

### 3.3 Dane kliniczne

TAZPOWER (SPIBA 201,NCT03098797) jest najbardziej kluczowym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo elamipretydu w leczeniu zespołu Bartha. Projekt tego badania został dostosowany do specyfiki tej ultraradziej choroby i składał się z dwóch faz: 28-tygodniowej fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej, kontrolowanej placebo z układem naprzemiennym (ang. „*crossover*”), a następnie wieloletniej fazy otwartej (ang. *open-label extension*, *OLE*), co dawało możliwość oceny długotrwałych efektów terapii. Do fazy randomizowanej zakwalifikowano 12 mężczyzn w wieku od 12 do 35 lat z potwierdzonym molekularnie zespołem Bartha, spowodowanym mutacją w genie TAFAZZIN. Wszyscy uczestnicy badania byli pacjentami leczonymi ambulatoryjnie, zdolnymi do wykonania testów funkcjonalnych, w tym 6-minutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test*, *6-MWT*). Średni dystans pokonywany przez pacjentów we wspomnianym teście w momencie włączenia do badania wynosił 395,5 m. Z kolei średni wynik w skali zmęczenia BTHS-SA (ang. *Barth Syndrome Symptom Assessment*) wynosił 8,0 punktów. Wyniki te wskazywały na ograniczenie wydolności fizycznej oraz nasilenie zmęczenia w tej grupie. W fazie randomizowanej pacjenci zostali przydzieleni losowo (1:1) do jednej z dwóch sekwencji leczenia. Jedna z sekwencji obejmowała elamipretyd (40

mg podawany podskórnie raz dziennie) przez okres 12 tygodni, a następnie 4-tygodniowy okres wypłukiwania (ang. „washout”) oraz 12 tygodni placebo. W przypadku drugiej sekwencji ta kolejność była odwrócona i zaczynało się od placebo. Do głównych punktów końcowych należała zmiana w pokonywanym dystansie w teście 6-MWT oraz zmiana ogólnego wyniku zmęczenia w skali BTHS-SA po 12 tygodniach leczenia. Pomimo zastosowanego schematu „crossover” w celu zwiększenia mocy statystycznej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy działaniem elamipretetu a placebo. Nie zaobserwowano także znaczących różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, takich jak siła mięśniowa mierzona za pomocą dynamometrii, wyniki testów funkcjonalnych ani parametry echokardiograficzne. Te uzyskane rezultaty sugerują, że 12-tygodniowe, krótkotrwałe podawanie elamipretetu nie przyniosło klinicznie dostrzegalnej poprawy u pacjentów z zespołem Bartha, co początkowo mogło wskazywać na ograniczenia w jego skuteczności terapeutycznej. Warto jednak podkreślić, że w momencie projektowania badania nie dysponowano danymi, które pozwoliłyby określić optymalny czas trwania terapii dla tej choroby.

Do OLE włączono 10 z 12 pacjentów, którzy ukończyli fazę randomizowaną. W tym etapie wszyscy uczestnicy otrzymywali elamipretet w dawce 40 mg podawanej podskórnie raz dziennie. Już po pierwszych miesiącach obserwacji ujawniły się klinicznie istotne efekty terapii. Po upływie 12 tygodni fazy OLE (co daje łącznie 24 tygodnie przyjmowania leku) średnia poprawa w teście 6MWT wynosiła 60,5 m, a po 36 tygodniach osiągnęła ona wartość 95,9 m, co odpowiadało około 25% poprawie względem wartości wyjściowej. Równocześnie zauważono istotne zmniejszenie nasilenia zmęczenia (ocenianego za pomocą skali BTHS-SA) o 1,6 punktu po 12 tygodniach (fazy OLE) oraz o 2,1 punktu po 36 tygodniach całkowitej ekspozycji. Istotnej poprawie uległa również siła mięśniowa mierzona za pomocą dynamometrii ręcznej (wzrost o 37,9 N po 12 tygodniach oraz o 56,0 N po 36 tygodniach). Ponadto zaobserwowano korzystne zmiany w ogólnych ocenach stanu pacjenta (ang. *Patient Global Impression - PGI*, *Clinical Global Impression - CGI*) oraz tendencje do poprawy w testach równowagi i wydolności funkcjonalnej. Z kolei badania echokardiograficzne wykazały zwiększenie objętości wyrzutowej lewej komory serca o około 16% w stosunku do wartości wyjściowej oraz znaczący trend wzrostowy tego parametru w trakcie trwania terapii.

Kontynuacja leczenia w przedłużonej fazie OLE (czas obserwacji do 168. tygodnia) dostarczyła dodatkowych, ważnych danych potwierdzających skuteczność terapii. Do tego etapu przystąpiło 10 pacjentów, z czego 8 ukończyło pełny okres obserwacji. Terapia była dobrze tolerowana, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami

niepożądanymi były reakcje w miejscu iniekcji, takie jak rumień, świąd oraz dolegliwości bólowe. Obserwowano je u większości uczestników (70-80%), jednak miały one charakter łagodny lub umiarkowany i rzadko wymuszały przerwanie leczenia. Poza tym, nie odnotowano żadnych zgonów ani poważnych działań niepożądanych związanych z terapią. W zakresie oceny skuteczności terapii stwierdzono trwałą i narastającą poprawę parametrów funkcjonalnych. Średnia poprawa dystansu w teście 6MWT wynosiła 96,1 m po 168 tygodniach leczenia, co wyraźnie przekraczało próg minimalnej, istotnej klinicznie zmiany. Poprawa była obserwowana we wszystkich punktach czasowych badania. Równocześnie występowała utrzymująca się redukcja zmęczenia oraz poprawa siły mięśniowej i równowagi. Istotne zmiany dotyczyły również funkcji serca. Badania echokardiograficzne ujawniły poprawę wskaźnika objętości wyrzutowej (ang. *stroke volume index*, *SVI*), który wzrósł o ponad 45% w porównaniu do wartości wyjściowych (średnio o 14,4 mL/m<sup>2</sup>). Zauważone zmiany sugerują korzystny remodeling mięśnia sercowego oraz polepszenie jego funkcji hemodynamicznych. Co istotne, stwierdzono pozytywny związek pomiędzy poprawą parametrów echokardiograficznych a wynikami testów funkcjonalnych, wskazując na spójny efekt terapeutyczny (obejmujący mięśnie szkieletowe oraz mięsień sercowy). Na poziomie molekularnym wystąpiło z kolei znaczące obniżenie stosunku MLCL/CL, będącego charakterystycznym biomarkerem zespołu Bartha. Było to skorelowane z poprawą parametrów klinicznych, wskazując na bezpośredni wpływ elamipretynu na podstawowy defekt metaboliczny choroby, związany z zaburzeniami przemiany kardiolipiny. Podsumowując, analiza danych z kolejnych faz badania TAZPOWER podkreśla istotny aspekt działania elamipretynu, jakim jest opóźniony efekt terapeutyczny. Brak widocznej skuteczności w krótkoterminowej fazie randomizowanej kontrastuje z wyraźną, stopniową poprawą obserwowaną w trakcie długotrwałej terapii. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest konieczność zapewnienia długotrwałej stabilizacji błony mitochondrialnej oraz zajęcia strukturalnej regeneracji mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych, zanim pojawią się istotne klinicznie rezultaty [15,25].

#### 4. Zastosowanie elamipretynu w innych schorzeniach

Pomimo, że elamipretyn jest obecnie zarejestrowany jedynie do leczenia zespołu Bartha, jego możliwe zastosowania są intensywnie badane również w innych chorobach, w których kluczową rolę odgrywają zaburzenia mitochondrialne oraz wtórne zaburzenia bioenergetyki komórkowej. Dzięki swojemu mechanizmowi, który koncentruje się na stabilizacji funkcji mitochondriów oraz redukcji stresu oksydacyjnego,

substancja ta ma potencjał jako nowatorska opcja terapeutyczna w różnych schorzeniach. Poniżej przedstawiono wybrane badania kliniczne, w których analizowano skuteczność elamipretynu w tych alternatywnych zastosowaniach [26].

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne oceniające zastosowanie elamipretynu w innych (niż zespół Bartha) jednostkach chorobowych [27-30]

| Badanie                                                                                 | Jednostka chorobowa                                                                              | Kluczowe wyniki                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMBRACE-STEMI (faza 2a, badanie randomizowane, podwójnie zasłepione)                    | Ostry zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczony przezskórną interwencją wieńcową. | Brak wpływu na wielkość zawału; zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu                                                                            |
| PROGRESS-HF (faza 2, badanie randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo) | Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.                                    | Nie osiągnięto głównego punktu końcowego (redukcja objętości końcowo-skurczowej lewej komory); obserwowana poprawa jakości życia i funkcji mitochondriów                                                   |
| ReCLAIM (faza 2, badanie randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo)     | Sucha postać zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem                                     | Brak istotnej poprawy w zakresie głównych punktów końcowych; spowolnienie degradacji strefy eliptycznej fotoreceptorów (bogatej w mitochondria)                                                            |
| MMPOWER 3 (faza 3, badanie randomizowane, podwójnie zasłepione, kontrolowane placebo)   | Pierwotne miopatie mitochondrialne                                                               | Brak istotnej poprawy w teście 6-minutowego marszu; zmniejszenie odczuwanego zmęczenia; korzystne efekty w podgrupach pacjentów z określonymi defektami genetycznymi (jądrowego lub mitochondrialnego DNA) |

Analiza dostępnych badań klinicznych pokazuje, że mimo iż większość prób nie osiągnęła głównych punktów końcowych, elamipretyn wykazuje sygnały potencjalnej skuteczności w niektórych aspektach patofizjologii chorób związanych częściowo lub całkowicie z dysfunkcją mitochondriów. Te spostrzeżenia wskazują, że aby dokładnie ocenić potencjał tego preparatu w leczeniu innych schorzeń, przyszłe badania powinny uwzględniać lepszą stratyfikację pacjentów (np. na podstawie podłoża genetycznego), dłuższy okres leczenia oraz bardziej czułe punkty końcowe, które mogłyby lepiej odzwierciedlać jego wpływ [26].

## 5. Podsumowanie

Zespół Bartha jest bardzo rzadkim schorzeniem o złożonym, wielonarządowym charakterze, bezpośrednio związanym z dysfunkcją mitochondriów. Nieprawidłowości w procesie przebudowy kardiolipiny skutkują poważnymi zaburzeniami

w bioenergetyce komórkowej, zwłaszcza w tkankach o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak mięsień sercowy oraz mięśnie szkieletowe. Klinicznie objawia się to w postaci kardiomiopatii, miopatii, neutropenii oraz znacznego ograniczenia wydolności fizycznej, wiążąc się ze zwiększonym ryzykiem powikłań i śmierci w młodym wieku. Przez długi czas, leczenie zespołu Bartha koncentrowało się głównie na łagodzeniu objawów, skupiając się na kontroli niewydolności serca, zapobieganiu infekcjom oraz poprawie jakości życia pacjentów. Brak terapii ukierunkowanej na pierwotny mechanizm choroby stanowił istotną lukę terapeutyczną. W tym kontekście wprowadzenie elamipretynu – cząsteczki, która działa bezpośrednio na mitochondria, stanowi przełom w podejściu do terapii tego schorzenia, przesuwając podejście terapeutyczne z leczenia objawowego w kierunku terapii modyfikującej przebieg choroby. Wyniki badania TAZPOWER przedstawiają złożony, lecz spójny obraz skuteczności elamipretynu. Brak istotnych efektów w krótkoterminowej, randomizowanej fazie badania uwypukla ograniczenia tradycyjnego podejścia do oceny terapii w schorzeniach mitochondrialnych, gdzie wyraźny efekt kliniczny może wymagać dłuższego okresu leczenia. Jednocześnie dane z otwartej fazy badania wskazują na znaczną, postępującą w czasie poprawę funkcji i siły mięśni oraz wydolności układu sercowo-naczyniowego. Szczególnie istotna jest zgodność obserwowanych zmian w obszarze klinicznym, echokardiograficznym i biochemicznym, co wzmacnia wiarygodność efektu terapeutycznego i sugeruje jego związek z działaniem leku na podstawowe zaburzenia metaboliczne. Kluczowy wniosek płynący z analizy badania dotyczy czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zauważalnej poprawy. Leczenie elamipretynem zdaje się wykazywać efekt z opóźnieniem, co prawdopodobnie wynika z potrzeby stopniowej odbudowy struktury i funkcji mitochondriów oraz remodelingu mięśnia sercowego. Jest to kluczowe w kontekście planowania przyszłych badań klinicznych dla chorób mitochondrialnych, gdzie krótkoterminowe punkty końcowe mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego potencjału terapeutycznego [25]. Jednocześnie należy zachować ostrożność w interpretacji wyników. Ograniczenia badania TAZPOWER, takie jak niewielka liczba uczestników, brak grupy kontrolnej w długoterminowej fazie oraz potencjalny wpływ efektu placebo, sprawiają, że nie można na ten moment jednoznacznie określić stopnia skuteczności w ujęciu populacyjnym. Dodatkowo, różnorodność fenotypowa zespołu Bartha oraz zmienność naturalnego przebiegu choroby mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. W związku z tym, mimo że dostępne dane są obiecujące, konieczne jest ich potwierdzenie w przyszłych, najlepiej wieloośrodkowych badaniach randomizowanych, mimo oczywistych trudności związanych z rzadkością występowania tej choroby. Trzeba również zwrócić uwagę na fakt, że dotychczasowe dane ze stosowania elamipretynu

w leczeniu innych jednostek chorobowych wykazują powtarzający się wzorzec: pomimo zaobserwowania pewnych pozytywnych zmian w zakresie wybranych funkcji lub struktur organizmu, główne punkty końcowe nie zostały osiągnięte. Może to sugerować, że działanie tego leku, choć biologicznie uzasadnione, jest subtelne, uzależnione czasowo oraz potencjalnie ograniczone do określonych podgrup pacjentów i konkretnych fenotypów chorób mitochondrialnych. Podsumowując, elamipretyd stanowi bardzo obiecującą próbę leczenia przyczynowego zespołu Bartha i jednocześnie ważny krok w rozwoju leczenia chorób mitochondrialnych jako całości [26]. Pomimo istniejących ograniczeń, spójność danych zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych oraz zaobserwowana poprawa podczas przedłużonej fazy otwartej wskazują, że modulacja funkcji mitochondriów może stać się priorytetową strategią terapeutyczną. Kolejne badania powinny skupić się na identyfikacji pacjentów, którzy mogą uzyskać największe korzyści z leczenia, optymalizacji czasu terapii oraz odpowiednim doborze punktów końcowych, które będą adekwatne do specyfiki chorób mitochondrialnych.

## Referencje

- [1] Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1). doi:10.1186/1750-1172-8-23
- [2] Miller PC, Ren M, Schlame M, Toth MJ, Phoon CKL. A Bayesian Analysis to Determine the Prevalence of Barth Syndrome in the Pediatric Population. *The Journal of Pediatrics.* 2020;217:139-144. doi:10.1016/j.jpeds.2019.09.074
- [3] Pang J, Bao Y, Mitchell-Silbaugh K, Veevers J, Fang X. Barth Syndrome Cardiomyopathy: An Update. *Genes.* 2022;13(4):656. doi:10.3390/genes13040656
- [4] Dudek J, Hartmann M, Rehling P. The role of mitochondrial cardiolipin in heart function and its implication in cardiac disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2019;1865(4):810-821. doi:10.1016/j.bbadis.2018.08.025
- [5] Houtkooper RH, Rodenburg RJ, Thiels C, et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. *Analytical Biochemistry.* 2009;387(2):230-237. doi:10.1016/j.ab.2009.01.032
- [6] Ikon N, Ryan RO. Barth Syndrome: Connecting Cardiolipin to Cardiomyopathy. *Lipids.* 2017;52(2):99-108. doi:10.1007/s11745-016-4229-7
- [7] Birk AV, Liu S, Soong Y, et al. The Mitochondrial-Targeted Compound SS-31 Re-Energizes Ischemic Mitochondria by Interacting with Cardiolipin. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;24(8):1250-1261. doi:10.1681/asn.2012121216

- [8] Sabbah HN, Taylor C, Vernon HJ. Temporal Evolution of the Heart Failure Phenotype in Barth Syndrome and Treatment with Elamipretide. *Future Cardiol.* 2023;19(4):211-225. doi:10.2217/fca-2023-0008
- [9] Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. *British J Pharmacology.* 2014;171(8):2029-2050. doi:10.1111/bph.12461
- [10] Goldstein AC, Pantano C, Redko M, MacMullen LE, Maeda K, O'Connor MJ. Expanded-access use of elamipretide in a critically ill patient with Barth syndrome. *Genetics in Medicine Open.* 2024;2:101859. doi:10.1016/j.gimo.2024.101859
- [11] Rigaud C, Lebre AS, Touraine R, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):70. doi:10.1186/1750-1172-8-70
- [12] Taylor C, Rao ES, Pierre G, et al. Clinical presentation and natural history of Barth Syndrome: An overview. *J of Inher Metab Disea.* 2021;45(1):7-16. doi:10.1002/jimd.12422
- [13] Seitz A, Hinck A, Bekeredjian R, Sechtem U. Late Diagnosis of Barth Syndrome in a 39-Year-Old Patient with Non-Compaction Cardiomyopathy and Neutropenia. *ESC Heart Failure.* 2020;7(2):697-701. doi:10.1002/ehf2.12588
- [14] Roberts AE, Nixon C, Steward CG, et al. The Barth Syndrome Registry: Distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *American J of Med Genetics Pt A.* 2012;158A(11):2726-2732. doi:10.1002/ajmg.a.35609
- [15] Reid Thompson W, Hornby B, Manuel R, et al. A phase 2/3 randomized clinical trial followed by an open-label extension to evaluate the effectiveness of elamipretide in Barth syndrome, a genetic disorder of mitochondrial cardiolipin metabolism. *Genetics in Medicine.* 2021;23(3):471-478. doi:10.1038/s41436-020-01006-8
- [16] Steward CG, Groves SJ, Taylor CT, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteristics, risks, and management. *Current Opinion in Hematology.* 2019;26(1):6-15. doi:10.1097/moh.0000000000000472
- [17] FORZINITY (elamipretide) injection, for subcutaneous use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Initial U.S. Approval: 2025. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/215244s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215244s000lbl.pdf). Accessed March 31, 2026
- [18] Shirley M. Elamipretide: First Approval. *Drugs.* 2025;86(3):377-383. doi:10.1007/s40265-025-02269-8
- [19] Sabbah HN. Barth syndrome cardiomyopathy: targeting the mitochondria with elamipretide. *Heart Fail Rev.* 2020;26(2):237-253. doi:10.1007/s10741-020-10031-3
- [20] Sabbah HN. Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid. *Heart Fail Rev.* 2021;27(5):1911-1923. doi:10.1007/s10741-021-10177-8

- [21] Pharaoh G, Kamat V, Kannan S, et al. The mitochondrially targeted peptide elamipretide (SS-31) improves ADP sensitivity in aged mitochondria by increasing uptake through the adenine nucleotide translocator (ANT). *GeroScience*. 2023;45(6):3529-3548. doi:10.1007/s11357-023-00861-y
- [22] Jacob N, Schechter D, Marshall M, et al. Elamipretide in the Management of Barth Syndrome: Current Evidence and a Case Report. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2025;146(1-2):109220. doi:10.1016/j.ymgme.2025.109220
- [23] Sabbah HN, Gupta RC, Kohli S, Wang M, Hachem S, Zhang K. Chronic Therapy With Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circ: Heart Failure*. 2016;9(2). doi:10.1161/circheartfailure.115.002206
- [24] Sabbah HN, Gupta RC, Singh-Gupta V, Zhang K. Effects of Elamipretide on Skeletal Muscle in Dogs with Experimentally Induced Heart Failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(2):328-335. doi:10.1002/ehf2.12408
- [25] Thompson WR, Manuel R, Abbruscato A, et al. Long-term efficacy and safety of elamipretide in patients with Barth syndrome: 168-week open-label extension results of TAZPOWER. *Genetics in Medicine*. 2024;26(7):101138. doi:10.1016/j.gim.2024.101138
- [26] Tung C, Varzideh F, Farroni E, et al. Elamipretide: A Review of Its Structure, Mechanism of Action, and Therapeutic Potential. *IJMS*. 2025;26(3):944. doi:10.3390/ijms26030944
- [27] Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;37(16):1296.1-1303. doi:10.1093/eurheartj/ehv597
- [28] Butler J, Khan MS, Anker SD, et al. Effects of Elamipretide on Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The PROGRESS-HF Phase 2 Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(5):429-437. doi:10.1016/j.cardfail.2020.02.001
- [29] Ehlers JP, Hu A, Boyer D, et al. ReCLAIM-2: A Randomized Phase II Clinical Trial Evaluating Elamipretide in Age-related Macular Degeneration, Geographic Atrophy Growth, Visual Function, and Ellipsoid Zone Preservation. *Ophthalmology Science*. 2025;5(1):100628. doi:10.1016/j.xops.2024.100628
- [30] Karaa A, Bertini E, Carelli V, et al. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy. *Neurology*. 2023;101(3). doi:10.1212/wnl.0000000000207402

# **INHIBITORY LIPOPROTEINY(A) JAKO NOWY KIERUNEK W PREWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWEJ – SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I POTENCJAŁ KLINICZNY TERAPII CELOWANYCH NA LP(A)**

**Kamil Janczyk, Kinga Abrachamczyk, Natalia Bogacz,  
Kinga Pógrabia, Aleksandra Borkowska**

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

**Abstrakt:** Lipoproteina(a) (Lp(a)) jest genetycznie uwarunkowanym, niezależnym czynnikiem predysponującym do występowania miażdżycowych chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zwężenia zastawki aortalnej. Stężenie Lp(a) pozostaje w dużej mierze stałe przez całe życie i w niewielkim stopniu podlega modyfikacji poprzez interwencje nefarmakologiczne. Dostępne obecnie metody farmakoterapii zaburzeń lipidowych, obejmujące m.in. statyny czy inhibitory subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), mają ograniczony wpływ na stężenie Lp(a), co podkreśla potrzebę opracowania terapii celowanych. Rozwój terapii molekularnych umożliwił stworzenie leków bezpośrednio hamujących syntezę apolipoproteiny(a) w hepatocytach, które w badaniach wczesnych faz wykazują istotną redukcję stężenia Lp(a) przy obiecującym wstępnym profilu bezpieczeństwa w krótkoterminowych obserwacjach i długim czasie działania. Trwające badania fazy III mają ocenić, czy tak głęboka redukcja stężenia Lp(a) przełoży się na zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Zastosowanie inhibitorów Lp(a) stanowi obiecujący kierunek terapeutyczny, aby w nadchodzących latach zindywidualizować terapię, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których pomimo wprowadzenia optymalnego leczenia utrzymuje się nadal istotne ryzyko rezydualne.

**Słowa kluczowe:** choroby sercowo-naczyniowe, inhibitory Lp(a), lipoproteina(a)

**Abstract:** Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a genetically determined, independent risk factor predisposing to atherosclerotic cardiovascular diseases and aortic valve stenosis. Lp(a) levels remain largely stable throughout life and are minimally modifiable through non-pharmacological interventions. Currently available lipid-lowering therapies, including statins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, have limited impact on Lp(a) concentrations, highlighting the need for targeted therapies. The development of molecular therapies has enabled the creation of agents that directly inhibit apolipoprotein(a) synthesis in hepatocytes. In early-phase studies, these agents have demonstrated substantial reductions in Lp(a) concentrations, with a promising preliminary safety profile in short-term observations and prolonged duration of action. Ongoing phase III clinical trials are designed to determine whether such profound reductions in Lp(a) translate into a decreased incidence of cardiovascular events. The use of Lp(a) inhibitors represents a promising therapeutic approach for individualizing treatment in the coming years, particularly in patients at high cardiovascular risk, in whom substantial residual risk persists despite optimal therapy.

**Keywords:** cardiovascular disease, Lp(a) inhibitors, lipoprotein(a)

## 1. Wstęp

Zrozumienie patogenezy chorób sercowo-naczyniowych i intensywny rozwój w dziedzinie kardiologii przyczyniły się na przełomie ostatnich kilkudziesięciu lat do poprawy leczenia i prewencji chorób sercowo-naczyniowych, przy jednoczesnym ponad dwukrotnym spadku umieralności z powodu chorób serca [1]. Jednakże pomimo zauważalnej poprawy wyników terapeutycznych choroby sercowo-naczyniowe nadal pozostają główną przyczyną zgonów na całym świecie, powodując około 20,5 miliona zgonów rocznie, co odpowiada blisko jednej trzeciej wszystkich przypadków śmiertelnych na świecie [2]. Jednym z najważniejszych problemów klinicznych w kontekście chorób układu krążenia jest miażdżyca. Rozwój tego schorzenia jest w dużej mierze zależny od stylu życia pacjenta. Czynniki takie jak otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, a także nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, palenie tytoniu i brak aktywności fizycznej należą do wielu czynników ryzyka przyspieszających proces odkładania się blaszki miażdżycowej, zwiększając jednocześnie prawdopodobieństwo pojawienia się przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak współczesne dowody naukowe sugerują, że predyspozycje genetyczne stanowią istotny, niemodyfikowalny czynnik rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe nadal może pozostawać wysokie pomimo wdrożenia optymalnego leczenia i prowadzenia zdrowego trybu życia [3]. Lp(a) jest w dużej mierze genetycznie uwarunkowanym czynnikiem ryzyka

chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak miażdżycy czy zwężenie zastawki aortalnej [4]. Strategie obniżania stężenia LDL są od wielu lat podstawą leczenia hipolipemizującego, natomiast dopiero rozwój terapii molekularnych umożliwił uzyskanie istotnych efektów redukcji stężenia Lp(a) w badaniach wczesnych faz klinicznych. Obecne postępy w opracowywaniu leków dostarczają obiecujących danych wskazujących na redukcję stężenia Lp(a) wynoszącą od 65% do nawet 90% w zależności od mechanizmu działania preparatu i przyjmowanej przez pacjenta dawki [5,6]. Wyniki badań klinicznych fazy I i II sugerują wysoką skuteczność omawianych terapii w obniżaniu stężenia Lp(a) oraz ich korzystny profil bezpieczeństwa, jednak ostateczne potwierdzenie ich profilu klinicznego wymaga ukończenia długoterminowych obserwacji. Aktualnie prowadzone badania fazy III koncentrują się na ocenie realnego związku uzyskanej redukcji Lp(a) z ograniczeniem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, a ich wyniki pozwolą na jednoznaczne określenie roli tych terapii w prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

## 2. Lp(a) jako istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Lipoproteina(a) (Lp(a)) jest cząsteczką podobną do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W jej skład wchodzi: rdzeń lipidowy (zawierający triacyloglicerole oraz estry cholesterolu) oraz otoczka, złożona z fosfolipidów, wolnego cholesterolu i apolipoproteiny B-100 (apoB-100). Charakterystyczną cechą odróżniającą tę molekułę od LDL jest apolipoproteina(a) (apo(a)), kowalencyjnie związana z apoB-100. Synteza Lp(a) zachodzi niemal wyłącznie w wątrobie, gdzie stwierdza się wysoką ekspresję matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) apo(a) w hepatocytach, a stężenie Lp(a) w osoczu zależy przede wszystkim od tempa jej syntezy, a nie od tempa katabolizmu [7]. Pod względem wielkości i struktury cząsteczki lipidowej Lp(a) wykazuje wiele podobieństw do LDL. Warto natomiast zwrócić uwagę na odmienne właściwości fizykochemiczne, mobilność elektroforetyczną oraz masę cząsteczkową, co jest wynikiem obecności kluczowej w patofizjologii Lp(a) apolipoproteiny – apo(a), która strukturalnie przypomina plazminogen [3,8]. Zmienna liczba powtórzeń domeny budującej apo(a) – KIV2 – determinuje wielkość różnych izoform apo(a). Różnice w fałdowaniu, transporcie i sekrecji białka, a także polimorfizmy genu LPA, dodatkowo przyczyniają się do międzyosobniczej zmienności stężenia i właściwości Lp(a), co sprawia, że apo(a) jest jednym z najbardziej polimorficznych białek osocza u człowieka. Z wyższymi stężeniami Lp(a) korelują mniejsze formy apo(a) wykazujące zwiększoną zdolność wiązania utlenionych fosfolipidów, co sprzyja ich odkładaniu się w ścianach naczyń krwionośnych [9]. Ponadto Lp(a)

poprzez ograniczenie aktywności plazminy, silnie hamuje fibrynolizę, co zwiększa ogólny potencjał prozakrzepowy organizmu. Heterogenność Lp(a) i apo(a) ma istotne znaczenie kliniczne w kontekście zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania populacyjne wykazują, że zmiany te korelują także z wczesnymi markerami miażdżycy, takimi jak zwiększona grubość kompleksu intima-media czy dysfunkcja śródbłonna, co sugeruje bezpośrednią rolę Lp(a) w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych [10]. Zależność między stężeniem Lp(a) a ryzykiem sercowo-naczyniowym przedstawia Tabela 1. (Tab.1).

Tabela 1. Zależność między stężeniem Lp(a) we krwi a kategorią ryzyka sercowo-naczyniowego, [opracowanie własne], [11]

| Stężenie Lp(a) | Wartość w nmol/l | Kategoria ryzyka      |
|----------------|------------------|-----------------------|
| < 30 mg/dl     | < 75 nmol/l      | Niskie ryzyko         |
| 30-50 mg/dl    | 75-125 nmol/l    | Umiarkowane ryzyko    |
| 50-180 mg/dl   | 125-450 nmol/l   | Wysokie ryzyko        |
| >180 mg/dl     | > 450 nmol/l     | Bardzo wysokie ryzyko |

### 3. Obecne strategie terapeutyczne i ich ograniczenia

W związku z istotną rolą Lp(a) w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych, leczenie pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowi szczególne wyzwanie terapeutyczne. Pacjenci, u których stwierdza się podwyższone stężenie Lp(a), są narażeni na dodatkowy, niemodyfikowalny poprzez zmianę stylu życia, uwarunkowany genetycznie czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego jakim jest aterogenna molekula Lp(a). W związku z rosnącą świadomością negatywnego wpływu Lp(a) na układ sercowo-naczyniowy, terapie ingerujące w obniżanie stężenia Lp(a) stały się na przestrzeni ostatnich lat istotnym i obiecującym celem terapeutycznym. Dotychczas stosowane leki hipolipemizujące nie wnoszą istotnych korzyści w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, wynikających bezpośrednio z obniżonego stężenia Lp(a) [3]. Wpływ statyn na stężenie Lp(a) pozostaje niejednoznaczny, jednak dostępne metaanalizy sugerują brak istotnego klinicznie efektu tej grupy leków, mimo obserwowanych w części badań niewielkich wzrostów stężenia Lp(a) rzędu około 10% [12,13]. W przypadku stosowania ezymibu również nie obserwujemy istotnych korzyści [14]. Natomiast niacyna, mimo zdolności redukcji stężenia Lp(a) nawet o 30%, nie ma udowodnionych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych [15]. Istotniejszy wpływ na ten biomarker wykazują inhibitory subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Sugeruje się, że

ich stosowanie może wiązać się z redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od obniżenia LDL. Pomimo że redukcja stężenia Lp(a) w przypadku stosowania leków z tej grupy nie jest ich głównym mechanizmem działania, to obserwuje się obniżenie jej stężenia w granicach 20-30% [16]. Mimo stosowania wielu alternatywnych metod leczenia hipercholesterolemii sposoby oddziaływania dotychczasowych leków na stężenie Lp(a) nie są zadowalające. Jednocześnie, coraz większą uwagę poświęca się zaawansowanym metodom inżynierii molekularnej, w których działanie leków opiera się na bezpośredniej ingerencji w ekspresję genów komórkowych lub mechanizmy przekazywania informacji genetycznej. Wstępne wyniki badań nad tymi terapiami wskazują na możliwość uzyskania znaczącego obniżenia stężenia Lp(a), co czyni je obiecującym kierunkiem dalszych badań klinicznych [17].

#### **4. Terapie celowane na Lp(a)**

##### **4.1 Antysensowne oligonukleotydy**

Innowacyjne terapie koncentrują się na hamowaniu produkcji Lp(a) w wątrobie poprzez stosowanie antysensownych oligonukleotydów, które odpowiadają za bezpośrednie wyciszenie ekspresji konkretnego genu na poziomie mRNA. Mipomersen był jednym z pierwszych antysensownych oligonukleotydów badanych pod kątem wpływu na stężenie Lp(a). Mechanizm redukcji stężenia Lp(a) przez mipomersen nie został w pełni wyjaśniony. Lek działa poprzez hamowanie ekspresji mRNA apolipoproteiny B-100, co prowadzi do zmniejszenia syntezy lipoprotein zawierających apoB. Sugeruje się, że obniżenie stężenia Lp(a) może wynikać z ograniczenia dostępności apoB uczestniczącej w jej powstawaniu [18]. W badaniach wykazano redukcję stężenia Lp(a) o 27% w porównaniu z grupą kontrolną [19,20]. Lek ten znacząco obniżał także stężenia LDL-C, apolipoproteiny B (apoB) oraz innych aterogennych lipoprotein [21]. Choć obserwacje długoterminowe u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią sugerowały potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe wynikające z intensywnej redukcji lipidów, prospektywne badania kliniczne z mipomersenem koncentrowały się przede wszystkim na ocenie parametrów lipidowych jako punktów końcowych. W związku z tym wpływ terapii na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych nie został jednoznacznie potwierdzony w randomizowanych badaniach kontrolowanych [22]. Niestety, mimo udowodnionej skuteczności w obniżaniu parametrów lipidowych, mipomersen został wycofany z rynku w 2019 r. ze względu na ryzyko działań hepatotoksycznych, takich jak stłuszczenie wątroby oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy

asparaginianowej (AST) [23,24]. Nowsze czynniki terapeutyczne są bezpośrednio ukierunkowane na syntezę apo(a). Pelacarsen jest antysensownym oligonukleotydem skierowanym przeciwko apo(a), podawanym w formie wstrzyknięć podskórnych, w strukturze cząsteczek sprzężonych z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc) [25]. Umożliwia to swoiste wychwytywanie cząsteczek terapeutycznych przez receptory asjaloglikoproteinowe obecne na powierzchni hepatocytów. Takie rozwiązanie nie tylko przynosi korzyści w postaci ukierunkowanego dostarczania leku do wątroby, ale także przekłada się na zwiększenie skuteczności terapii oraz ograniczenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych [26]. Wykazana w badaniach skuteczność pelacarsenu w obniżaniu stężenia Lp(a) sięga, w zależności od zastosowanej dawki, od 35% do nawet 80% [8,27]. W badaniach wczesnych faz nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych w zakresie liczby płytek krwi, parametrów wątrobowych i nerkowych ani objawów grypopodobnych, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia [8]. W kontekście skuteczności leczenia prowadzone jest obecnie badanie kliniczne Lp(a) HORIZON, mające na celu określenie wpływu pelacarsenu na redukcję częstości zdarzeń i śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) oraz udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową [27].

## 4.2 Interferencja RNA

Mechanizm interferencji RNA, odkryty w 1998 roku, stanowi podstawę nowoczesnych terapii ukierunkowanych na wyciszenie ekspresji genów [28]. W kontekście możliwości terapeutycznych mechanizm endogennej interferencji RNA umożliwił opracowanie strategii selektywnego wyciszania ekspresji genów i precyzyjnego modulowania syntezy białek poprzez degradację docelowego mRNA [28]. Rozwój terapii opartych na interferujących RNA (siRNA) w obszarze zaburzeń lipidowych został dodatkowo usprawniony, podobnie jak w przypadku pelacarsenu, dzięki zastosowaniu koniugatów N-acetylogalaktozaminy (GalNAc) [29]. Olpasiran jest pierwszym preparatem z omawianej grupy leków badanym pod kątem skuteczności u pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, które koreluje z wysokim stężeniem Lp(a). Preparat ten jest siRNA skierowanym przeciwko specyficznemu dla Lp(a) mRNA. Jego modyfikacje chemiczne mają na celu stabilizację dwuniciowej struktury, co zwiększa trwałość i skuteczność działania terapeutycznego [29]. W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy II OCEAN(a)-DOSE (O'Donoghue i wsp. [6]) oceniano olpasiran w grupie 281 pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i stężeniem Lp(a) >150 nmol/l. Po 36 tygodniach terapii

odnotowano średnią, skorygowaną o placebo redukcję stężenia tego biomarkera, wynoszącą od 70% do blisko 99% u pacjentów przyjmujących najwyższe dawki. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż redukcja Lp(a) o ponad 40% względem stanu wyjściowego utrzymywała się przez ponad 12 miesięcy po ostatniej dawce [6]. Prowadzone obecnie badanie (OCEAN(a)-Outcomes) ma na celu ocenić wpływ olpasiranu na ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego lub pilnej rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową i wysokim Lp(a) [17]. Lepodisiran jest kolejnym siRNA sprzężonym z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), ukierunkowanym na hepatocyty i hamowanie ekspresji genu LPA, kodującego apo(a) - charakterystyczny składnik lipoproteiny(a) [30]. Randomizowane badanie kliniczne fazy I z eskalacją dawki, opublikowane przez Nissena i wsp. [31], obejmujące dorosłych uczestników wskazywało na wyraźny efekt dawkozależny, z obniżeniem Lp(a) sięgającym 96% przy zastosowaniu najwyższej dawki. Odnotowano również długotrwałe utrzymywanie się efektu działania preparatu - nawet do kilkunastu miesięcy po jednorazowym podaniu leku. Ma to istotne znaczenie kliniczne, gdyż może umożliwiać wygodne dawkowanie leku w wydłużonych odstępach czasowych, potencjalnie raz lub dwa razy w roku. Optymalny schemat dawkowania wymaga jednak dalszej oceny w kolejnych fazach badań klinicznych. Preparat był na ogół dobrze tolerowany, a działania niepożądane miały głównie łagodny charakter i obejmowały przede wszystkim reakcje w miejscu podania [31]. Skuteczność lepodisiranu potwierdzono także w badaniu fazy II (ALPACA) [30]. Uzyskano podobną redukcję stężenia Lp(a), sięgającą około 90%. Najnowsze, trwające obecnie badania fazy III (ACCLAIM-Lp(a)) [17] obejmują zarówno populację prewencji wtórnej, jak i pierwotnej i mają na celu ocenę wpływu lepodisiranu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a). **Zerlasiran** jest kolejnym omawianym lekiem z grupy siRNA, o podobnej budowie i właściwościach jak wcześniej opisywane preparaty. Podobnie jak inne terapie oparte na interferencji RNA, prowadzi do degradacji mRNA apolipoproteiny(a), skutkując znacznym obniżeniem stężenia Lp(a) [32]. Badanie fazy I z pojedynczą i wielokrotną dawką [33] sugeruje wyraźny dawkozależny wpływ na redukcję Lp(a). Odnotowano obniżenie stężenia Lp(a) w granicach 96-98% przy zastosowaniu pojedynczej dawki oraz około 99% przy zastosowaniu dwóch dawek. Maksymalne obniżenie Lp(a) obserwowano u pacjentów już po kilku tygodniach od podania, a efekt utrzymywał się przez okres kilku miesięcy [33]. W randomizowanym badaniu klinicznym fazy II przeprowadzonym przez Nissena i wsp. [34] na 178 badanych oceniano zerlasiran u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i wyjściowym stężeniem Lp(a)  $\geq 125$  nmol/L. Dostępne dane wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa zerlasiranu na tym etapie badań, a jego stosowanie

wiązało się z redukcją stężenia Lp(a) przekraczającą 80% po 36 tygodniach leczenia u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) [34]. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do przeprowadzenia dużego badania klinicznego fazy III z udziałem zerlasiranu, które znajduje się obecnie w fazie planowania [17].

### 4.3 Inhibitory małocząsteczkowe

Pomimo zainteresowania opracowaniem małocząsteczkowych inhibitorów, złożona struktura apo(a) przez wiele lat stanowiła istotną przeszkodę w opracowaniu skutecznych i selektywnych preparatów [17]. Przełomem w tej kwestii jest **muvalaplin**, czyli pierwszy małocząsteczkowy inhibitor Lp(a). Jego mechanizm działania opiera się na blokowaniu interakcji domen 7 i 8 typu Kringle IV apolipoproteiny(a) z apoB-100, co uniemożliwia powstawanie Lp(a) w wątrobie. Na uwagę zasługuje fakt, że muvalaplin wiąże się selektywnie z apo(a), nie wpływając istotnie na stężenie plazminogenu [35]. Jest to istotne z uwagi na dużą homologię strukturalną między apo(a) i plazminogenem, co we wczesnych etapach badań budziło obawy dotyczące możliwych działań niepożądanych. Ponadto muvalaplin charakteryzuje się tym, że jest pierwszym doustnym preparatem ukierunkowanym na redukcję Lp(a) [36]. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy I [35], przeprowadzone na grupie 114 uczestników, wskazywało na dawkozależną zdolność do obniżania stężenia Lp(a) w surowicy u dorosłych badanych. Efekty te były zauważalne już po 2 dniach stosowania muvalaplinu, przy czym maksymalna redukcja sięgała 64% po 14 dniach, a efekt leczniczy utrzymywał się, w zależności od dawki, do 2 miesięcy od zaprzestania terapii. Badanie fazy II [37], obejmujące 120 pacjentów z podwyższonym Lp(a), obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, wykazało spadek Lp(a) sięgający 85% po terapii trwającej 12 tygodni. Preparat był na ogół dobrze tolerowany, a zgłaszane działania niepożądane miały głównie łagodny charakter. Wymagane są dalsze badania nad tym preparatem, aby ocenić wpływ muvalaplinu na prewencję występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [38].

## 5. Inne terapie i przyszłe kierunki rozwoju

Nowe terapie ukierunkowane na obniżanie stężenia Lp(a) mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w redukcji rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak ich wpływ na twarde punkty końcowe wymaga dalszej oceny. Oprócz bezpośredniego wpływu na stężenie Lp(a), potencjalne korzyści kliniczne mogą wynikać również z jednoczesnego oddziaływania na inne aterogenne lipoproteiny, proces zapalny oraz

pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [39]. Inhibitory białka transportującego estry cholesterolu (ang. cholesteryl ester transfer protein, CETP) stanowią odrębny kierunek badawczy w obszarze modyfikacji profilu lipidowego. Choć ich punkt uchwytu nie jest bezpośrednio wymierzony w Lp(a), wykazują one zdolność do wtórnego obniżania stężenia tej lipoproteiny, co pozwala postrzegać je jako potencjalne uzupełnienie terapii celowanych na Lp(a) [40]. Obicetrapib jest inhibitorem CETP nowej generacji, podawanym doustnie raz na dobę w małej dawce, będącym obecnie w trakcie rozwoju klinicznego. Oprócz wpływu na stężenie Lp(a), przy stosowaniu obicetrapibu obserwuje się redukcję LDL-C, cholesterolu nie-HDL, apoB i wzrost stężenia HDL-C [40]. W badaniu fazy II przeprowadzonym przez Nicholls SJ i wsp. [41], obejmującym 120 pacjentów z dyslipidemią leczonych statynami o dużej intensywności, obicetrapib powodował redukcję stężenia Lp(a) sięgającą 56%, jednak wymagane są dalsze badania, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo tego preparatu. Inne perspektywy leczenia zaburzeń lipidowych stwarza terapia oparta na edycji genów. Wczesne badanie przedkliniczne na modelach zwierzęcych wykazało, że podanie specjalnie zaprojektowanego preparatu genowego w liposomach może przyczyniać się do obniżenia stężenia Lp(a) nawet o 90% [42]. Wyniki te wymagają jednak ostrożnej interpretacji z uwagi na bariery translacyjne oraz konieczność eliminacji potencjalnych efektów off-target w obrębie genomu ludzkiego. Obecne badania nad inhibitorami Lp(a) koncentrują się głównie na pacjentach ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. W miarę pojawiania się wyników badań klinicznych oceniających wpływ tych terapii na twarde punkty końcowe, przyszłe badania mogą objąć również osoby z grupy wysokiego ryzyka w profilaktyce pierwotnej oraz osoby bezobjawowe z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym [43]. Ponadto analizy genetyczne i badania obserwacyjne sugerują, że obniżenie stężenia Lp(a) może nieść za sobą korzyści kliniczne także w pozasercowych stanach chorobowych, takich jak przewlekłe choroby nerek czy stłuszczeniowa choroba wątroby [17]. Dotychczas prowadzone badania, mimo dostarczania obiecujących krótkoterminowych wyników co do redukcji Lp(a), nie umożliwiają jednoznacznej oceny wpływu tych terapii na redukcję częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Trwające programy badań klinicznych III fazy mają na celu uzyskanie kluczowych danych dotyczących długoterminowej oceny efektywności i bezpieczeństwa inhibitorów celowanych na Lp(a).

## 6. Podsumowanie

Podwyższone stężenie lipoproteiny(a), jako uwarunkowanego genetycznie czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, od wielu lat pozostaje przedmiotem zainteresowania badaczy na całym świecie. Złożona struktura molekularna Lp(a) stanowiła istotne wyzwanie w opracowaniu skutecznych leków ukierunkowanych na Lp(a). Intensywne badania doprowadziły w ostatnich latach do opracowania terapii koncentrujących się bezpośrednio na Lp(a), które w badaniach wykazały istotny wpływ na redukcję stężeń Lp(a). Do leków o silnym potencjale hipolipemizującym zaliczane są m.in. podawane podskórnym antysensowne oligonukleotydy (ASO) – w tym pelacarsen – oraz preparaty, których mechanizm działania opiera się na interferencji RNA (siRNA), takie jak olpasiran, lepodisiran i zerlasiran. Podobne wyniki uzyskano stosując podawany doustnie małą cząsteczkowy inhibitor hamujący tworzenie Lp(a) – muwalaplin. Zarówno badania I, jak i II fazy sugerują wysoką skuteczność i korzystny wstępny profil bezpieczeństwa omawianych terapii, z redukcją stężenia Lp(a) sięgającą 90% w porównaniu do stanu wyjściowego, z długotrwałe utrzymującym się efektem. Najnowsze postępy wskazują, że rozwijane strategie terapeutyczne mogą nie tylko prowadzić do istotnego obniżenia stężenia Lp(a), ale potencjalnie także przekładać się na ograniczenie występowania incydentów sercowo-naczyniowych u obciążonych genetycznie pacjentów. Konieczne jest jednak równoczesne przeprowadzenie dokładnej oceny długofalowych efektów leczenia w celu pełnego zweryfikowania profilu bezpieczeństwa oraz rzeczywistego przełożenia obniżenia stężenia Lp(a) jako biomarkera na redukcję twardych punktów końcowych - incydentów sercowo-naczyniowych. W tym celu prowadzone są obecnie badania kliniczne fazy III, których wyniki będą kluczowe dla określenia miejsca tych nowych strategii terapeutycznych w praktyce klinicznej.

## Referencje

- [1] King SJ, Wangdak Yuthok TY, Bacong AM, et al. Heart Disease Mortality in the United States, 1970 to 2022. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(13):e038644. doi:10.1161/JAHA.124.038644
- [2] Laranjo L, Lanas F, Sun MC, et al. World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: 2023 Update. *Glob Heart.* 2024;19(1):8. Published 2024 Jan 22. doi:10.5334/gh.1278
- [3] Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules.* 2023;28(3):969. Published 2023 Jan 18. doi:10.3390/molecules28030969

- [4] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
- [5] Nicholls SJ, Nelson AJ. Current perspectives on Lp(a)-lowering therapies: Who may benefit? *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska).* 2025;83(6):688–694. doi:10.33963/v.phj.106327.
- [6] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(20):1855-1864. doi:10.1056/NEJMoa2211023
- [7] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016;57(8):1339-1359. doi:10.1194/jlr.R067314
- [8] Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines.* 2021;9(7):838. Published 2021 Jul 19. doi:10.3390/biomedicines9070838
- [9] El-Menyar A, Khan NA, Al Mahmeed W, Al Suwaidi J, Al-Thani H. Cardiovascular Implications of Lipoprotein(a) and its Genetic Variants: A Critical Review From the Middle East. *JACC Asia.* 2025;5(7):847-864. doi:10.1016/j.jacasi.2025.04.012
- [10] Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, Lopez P. Relationship between lipoprotein(a) concentrations and intima-media thickness: a healthy population study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(6):1290-1295. doi:10.1177/1741826711423216
- [11] Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. *Arch Med Sci.* 2024;20(1):8-27. Published 2024 Jan 31. doi:10.5114/aoms/183522
- [12] Wang X, Li J, Ju J, Fan Y, Xu H. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021;163:105275. doi:10.1016/j.phrs.2020.105275
- [13] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2275-2284. doi:10.1093/eurheartj/ehz310.
- [14] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):17887. Published 2018 Dec 14. doi:10.1038/s41598-018-36204-7
- [15] Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(2):e001696. doi:10.1161/CIRCGEN.117.001696

- [16] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):133-144. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.057
- [17] Nicholls SJ. Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors. *Drugs*. 2024; 84(6):637-643. doi:10.1007/s40265-024-02046-z
- [18] Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense therapy. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14(Suppl 1):51-56. doi:10.1007/s11789-019-00096-2
- [19] Visser ME, Wagener G, Baker BF, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1142-1149. doi:10.1093/eurheartj/ehs023
- [20] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):998-1006. doi:10.1016/S0140-6736(10)60284-X
- [21] Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2178-2184. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.081
- [22] Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:651-659. doi:10.2147/VHRM.S28581
- [23] Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, Witztum JL, Tsimikas S, Kastelein JJP. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):1011-1021. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.013
- [24] Cronin JM, Yu AM. Small RNA or oligonucleotide drugs and challenges in evaluating drug-drug interactions. *Front Pharmacol*. 2025;16:1720361. Published 2025 Nov 27. doi:10.3389/fphar.2025.1720361
- [25] Bhatia HS, Bajaj A, Goonewardena SN, Moriarty PM. Pelacarsen: Mechanism of action and Lp(a)-lowering effect. *J Clin Lipidol*. 2025;19(5):1208-1222. doi:10.1016/j.jacl.2025.06.004
- [26] Cui H, Zhu X, Li S, Wang P, Fang J. Liver-Targeted Delivery of Oligonucleotides with N-Acetylgalactosamine Conjugation. *ACS Omega*. 2021;6(25):16259-16265. Published 2021 Jun 14. doi:10.1021/acsomega.1c01755
- [27] Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and Rationale of Lp(a) HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *Am Heart J*. 2025;287:1-9. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019

- [28] Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-811. doi:10.1038/35888
- [29] Hu J, Wang J, Zhang H, et al. Efficacy and safety of lipoprotein(a)-targeted therapeutics: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2026;13:1758366. Published 2026 Mar 5. doi:10.3389/fcvm.2026.1758366
- [30] Nissen SE, Ni W, Shen X, et al. Lepodisiran - A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *N Engl J Med*. 2025;392(17):1673-1683. doi:10.1056/NEJMoa2415818
- [31] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(21):2075-2083. doi:10.1001/jama.2023.21835
- [32] Tang XL, Hooper AJ, Burnett JR. Assessing the clinical development of zerlasiran, a small-interfering RNA for elevated lipoprotein(a). *Expert Opin Investig Drugs*. 2025;34(11):819-824. doi:10.1080/13543784.2025.2598458
- [33] Nissen SE, Wolski K, Watts GF, et al. Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zerlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(18):1534-1543. doi:10.1001/jama.2024.4504
- [34] Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Zerlasiran-A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(23):1992-2002. doi:10.1001/jama.2024.21957
- [35] Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(11):1042-1053. doi:10.1001/jama.2023.16503
- [36] Diaz N, Perez C, Escribano AM, et al. Discovery of potent small-molecule inhibitors of lipoprotein(a) formation. *Nature*. 2024;629(8013):945-950. doi:10.1038/s41586-024-07387-z
- [37] Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, et al. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333(3):222-231. doi:10.1001/jama.2024.24017
- [38] Hooper AJ, Fernando PMS, Burnett JR. Assessing the clinical progress of muvalaplin for reducing lipoprotein(a). *Expert Opin Investig Drugs*. 2025;34(11):825-830. doi:10.1080/13543784.2025.2588651
- [39] Alhomoud IS. Emerging therapies targeting lipoprotein(a): the next frontier in cardiovascular risk reduction. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1727918. Published 2025 Dec 18. doi:10.3389/fmed.2025.1727918
- [40] Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26(2):35-44. doi:10.1007/s11883-023-01184-1

- [41] Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1672-1678. doi:10.1038/s41591-022-01936-7
- [42] Morrow PK, D'Souza S, Wood T, et al. Abstract 17013: CTX320: An Investigational in vivo CRISPR-Based Therapy Efficiently and Durably Reduces Lipoprotein(a) Levels in Non-Human Primates After a Single Dose. *Circulation.* 2023;148(suppl 1):A17013. doi:10.1161/CIRC.148.suppl\_1.17013
- [43] Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26(3):75-82. doi:10.1007/s11883-024-01187-6

# PRZEGLĄD AKTUALNYCH I PERSPEKTYWICZNYCH METOD LECZENIA ZABURZEŃ RYTMU SERCA

**Amelia Stręć, Maria Starosta, Emilia Michalik**

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

**Abstrakt:** Zaburzenia rytmu serca stanowią istotny i narastający problem zdrowotny o znaczeniu globalnym, związany zarówno ze starzeniem się populacji, jak i zwiększoną częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz innych czynników ryzyka. Celem niniejszego opracowania jest kompleksowy przegląd aktualnych oraz perspektywicznych metod leczenia arytmii, ze szczególnym uwzględnieniem migotania przedsionków jako najczęstszej manifestacji klinicznej zaburzeń rytmu. Praca ma charakter przeglądowy i opiera się na analizie dostępnej literatury naukowej oraz aktualnych wytycznych klinicznych. W opracowaniu omówiono epidemiologię, etiologię, obraz kliniczny oraz powikłania zaburzeń rytmu serca, a także przedstawiono współczesne podejście diagnostyczne i terapeutyczne. Szczególną uwagę poświęcono strategii kompleksowego leczenia, obejmującej profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych, kontrolę rytmu i częstości pracy serca oraz leczenie chorób współistniejących. W dalszej części przedstawiono rozwijające się technologie terapeutyczne, w tym nowoczesne techniki ablacyjne, takie jak ablacja pulsacyjnym polem elektrycznym (ang. pulsed field ablation, PFA), stereotaktyczna radioablacja (ang. Stereotactic Arrhythmia Radioablation, STAR) czy zaawansowane formy krioablacji. Omówiono również innowacyjne kierunki badań obejmujące personalizowaną medycynę, modele in silico, robotykę, neuromodulację, terapię genową i komórkową oraz nowe strategie farmakologiczne ukierunkowane molekularnie. Analiza dostępnych danych wskazuje, że metody interwencyjne, zwłaszcza ablacja przezcewnikowa, wykazują wyższą skuteczność w kontroli rytmu serca i redukcji nawrotów arytmii w porównaniu z farmakoterapią u wybranych grup pacjentów. Jednocześnie rozwój nowych technologii stwarza możliwości dalszej poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, choć ich długoterminowa efektywność wymaga dalszej walidacji klinicznej. Przewiduje się, że przyszłość terapii zaburzeń

rytmu serca będzie związana z dalszą personalizacją leczenia, integracją nowoczesnych technologii diagnostycznych i terapeutycznych oraz pogłębieniem wiedzy na temat mechanizmów molekularnych arytmii. Takie podejście może przyczynić się do poprawy rokowania oraz jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka powikłań.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia rytmu serca; migotanie przedsionków; ablacja przezcewnikowa; nowoczesne terapie; medycyna personalizowana

**Abstract:** Cardiac arrhythmias constitute a significant and increasingly prevalent global health problem, associated with population aging and the rising burden of cardiovascular diseases and related risk factors. The aim of this study is to provide a comprehensive review of current and emerging therapeutic strategies for arrhythmias, with particular emphasis on atrial fibrillation as the most common clinical entity. This work is a narrative review based on an analysis of the available scientific literature and current clinical guidelines. It summarizes the epidemiology, etiology, clinical presentation, and complications of cardiac arrhythmias, and outlines contemporary diagnostic and therapeutic approaches. Particular attention is given to an integrated management strategy, including prevention of thromboembolic complications, rate and rhythm control, and management of comorbid conditions. Furthermore, the review discusses evolving therapeutic technologies, including novel ablation techniques such as pulsed field ablation (PFA), stereotactic arrhythmia radioablation (STAR), and advanced cryoablation modalities. Emerging research directions are also addressed, including personalized medicine, in silico modeling, robotic-assisted procedures, neuromodulation, gene and cell-based therapies, and novel targeted pharmacological strategies. Available evidence suggests that interventional approaches, particularly catheter ablation, demonstrate superior efficacy in rhythm control and reduction of arrhythmia recurrence compared to pharmacotherapy in selected patient populations. At the same time, the development of innovative technologies offers the potential to further improve treatment efficacy and safety, although their long-term clinical effectiveness requires further validation. In conclusion, the future of arrhythmia management is likely to be driven by increasing personalization of therapy, integration of advanced diagnostic and therapeutic technologies, and a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying arrhythmogenesis. Such an approach may improve patient outcomes and quality of life while minimizing the risk of complications.

**Keywords:** cardiac arrhythmias; atrial fibrillation; catheter ablation; novel therapies; personalized medicine

## 1. Wstęp

Zaburzenia rytmu serca stanowią istotny problem zdrowotny o narastającym znaczeniu epidemiologicznym. Szczególną rolę odgrywa migotanie przedsionków, które jest najczęściej występującą arytmia na świecie i według danych z 2019 roku dotyczy aż 59 milionów osób globalnie, a wedle danych epidemiologicznych liczba ta stale rośnie. Jest to związane zarówno ze starzeniem się populacji, jak i zwiększoną częstością występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

Najczęstszą arytmia jest migotanie przedsionków, na które ryzyko zachorowania istotnie wzrasta wraz z wiekiem - w badaniach populacyjnych wykazano, że u osób powyżej 65. roku życia, odsetek chorych może sięgać nawet około 30% w długoterminowej obserwacji. Więcej przypadków zachorowania zaobserwowano u płci męskiej. Dane te podkreślają wyraźną zależność między wiekiem, a ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca, wskazując na ich szczególne znaczenie w populacji geriatrycznej [2].

Uwagę zwraca się także na inne czynniki mające istotny wpływ na wykształcanie zaburzeń rytmu serca - palenie papierosów, spożywanie alkoholu, występowanie nadciśnienia tętniczego oraz współistniejących wad serca, a także zapalenie płuc, cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność nerek, choroby zapalne. Arytmie mogą być także konsekwencją operacji sercowo-naczyniowych i torakochirurgicznych, oraz innych zabiegów inwazyjnych w obrębie struktur klatki piersiowej [2 - 4].

W ostatnich latach zwraca się również uwagę na wpływ nowych czynników środowiskowych i chorobowych na epidemiologię arytmii. Przykładem jest zakażenie wirusem SARS-CoV-2, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, zarówno nadkomorowych, jak i komorowych. Wyniki analiz wskazują na istotny wzrost ryzyka rozwoju arytmii po przebyciu COVID-19, co sugeruje długoterminowy wpływ tej choroby na układ sercowo-naczyniowy i może dodatkowo przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania arytmii w populacji [5].

Arytmie nie są jednak izolowaną patologią serca - wpływają one ogólnoustrojowo na pacjenta, pogarszają jego rokowanie, szybkość powrotu do zdrowia, generują dodatkowe powikłania zdrowotne, szczególnie jeśli występują z chorobą towarzyszącą - znacząco zwiększają śmiertelność pacjentów, prowadzą do chorób zatorowo-zakrzepowych, w wyniku których może dochodzić do udarów niedokrwiennych nerek, mózgu, serca, wywołując powikłania wielonarządowe [6].

Zaburzenia rytmu serca, ze względu na swoją rosnącą częstość, zróżnicowaną etiologię oraz istotne konsekwencje kliniczne, stanowią jedno z kluczowych wyzwań współczesnej kardiologii. Analiza ich epidemiologii ma fundamentalne znaczenie dla

planowania działań profilaktycznych, optymalizacji strategii terapeutycznych oraz oceny obciążenia systemów ochrony zdrowia.

## 2. Wiadomości ogólne – arytmie

### 2.1. Epidemiologia zaburzeń rytmu pracy serca

Epidemiologia zaburzeń rytmu serca jest ściśle związana z wiekiem i obejmuje zarówno zaburzenia automatyzmu, przewodzenia, jak i tachyarytmie nadkomorowe oraz komorowe. W przebiegu starzenia dochodzi do istotnych zmian strukturalnych w obrębie układu bódźcprzewodzącego, w tym spadku liczby komórek rozrusznikowych w węźle zatokowym (<10% po 75. roku życia), jednak częstość bradykardii zatokowej nie wzrasta i u osób >65. roku życia pozostaje niska (<5%); w badaniu BLSA wynosiła 4,1%, a objawowa postać zespołu chorego węzła zatokowego występuje niemal wyłącznie po 65. roku życia (1/600 pacjentów). Jednocześnie 70–80% implantacji stymulatorów z powodu dysfunkcji węzła zatokowego dotyczy tej grupy wiekowej. Wraz z wiekiem narasta także częstość zaburzeń przewodzenia – odstęp PR wydłuża się (u mężczyzn 153→182 ms, u kobiet 148→166 ms), a blok przedsionkowo-komorowy I stopnia występuje u 3–4% starszych mężczyzn; w siódmej dekadzie życia 20% osób ma PR ≥200 ms. Blok Mobitz I obserwuje się rzadziej (2,2% w monitorowaniu Holterowskim), natomiast blok AV wysokiego stopnia jest bardzo rzadki (0,04%), choć odpowiada za około 40% implantacji stymulatorów. Zaburzenia przewodzenia śródkomorowego również nasilają się z wiekiem – częstość RBBB wzrasta do 4,1% u mężczyzn i 1,6% u kobiet w wieku 75–79 lat, a LBBB występuje u około 0,1% populacji i jest silnie związany z chorobą serca [7].

W grupie tachyarytmii nadkomorowych pobudzenia przedwczesne występują u 5–10% osób >60 lat w EKG spoczynkowym, natomiast w monitorowaniu 24-godzinnym nawet u 97% osób ≥65 lat. Najczęstszą klinicznie arytmia jest migotanie przedsionków, które dotyczy około 6% osób >65 lat i 12% >85 lat (ok. 2,3 mln Amerykanów), a jego częstość ma wzrosnąć 2,5-krotnie; odpowiada ono za około 25% udarów u osób w podeszłym wieku. Trzepotanie przedsionków jest rzadsze (zapadalność 0,14% vs 0,73% dla AF), natomiast napadowe SVT występuje z częstością 6,16/1000 u osób >65 lat, choć bezobjawowe epizody mogą dotyczyć do 50% populacji starszej. Arytmie komorowe wykazują bardzo wysoką częstość – pobudzenia komorowe występują u 8–8,6% w EKG spoczynkowym, a w monitorowaniu całodobowym u 69–96% osób starszych (82% w CHS, 96% >80 r.ż.), przy czym ich znaczenie prognostyczne zależy od obecności choroby serca. Najcięższym

powikłaniem jest nagła śmierć sercowa, odpowiadająca za 184 000–462 000 zgonów rocznie, której częstość wyraźnie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 74. roku życia, a niewydolność serca zwiększa jej ryzyko 5-krotnie u kobiet i 16-krotnie u mężczyzn [7].

## 2.2. Etiologia zaburzeń rytmu pracy serca

Etiologia zaburzeń rytmu serca jest wieloczynnikowa i w istotnym stopniu związana z procesami starzenia oraz współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego i ogólnoustrojowymi. Wraz z wiekiem dochodzi do zmian strukturalnych w obrębie układu bódzoprzewodzącego, takich jak odkładanie tkanki tłuszczowej i kolagenu w okolicy węzła zatokowego oraz jego stopniowa utrata komórek rozrusznikowych, co sprzyja zaburzeniom automatyzmu i przewodzenia. Równocześnie obserwuje się zwapnienia szkieletu serca, szczególnie w obrębie ciała włókniściego centralnego, co predysponuje do zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego. Istotną rolę odgrywają także zmiany w regulacji autonomicznej – zmniejszenie aktywności przywspółczulnej oraz względna przewaga układu współczulnego mogą prowadzić do tachyarytmii, natomiast zwiększone napięcie nerwu błędnego może sprzyjać bradyarytmii i blokom przedsionkowo-komorowym. Do ważnych czynników etiologicznych należą również choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, kardiomiopatie czy wady zastawkowe, które sprzyjają powstawaniu zmian strukturalnych - np. przez powiększenie lewego przedsionka, zmniejszoną elastyczność komór. Dodatkowo arytmie mogą być wywoływane przez czynniki ostre i odwracalne, takie jak gorączka, nadczynność tarczycy, niedokrwistość, hipowolemia czy inne stany zwiększające aktywność układu współczulnego. Istotną przyczyną zaburzeń rytmu są również uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym zawał serca, zabiegi kardiochirurgiczne, zapalenie wsierdzia oraz inne urazy serca, które mogą prowadzić do trwałych zaburzeń przewodzenia, w tym bloków wysokiego stopnia. W patogenezie arytmii komorowych kluczowe znaczenie mają zmiany bliznowate i niedokrwienne, natomiast w przypadku nadkomorowych – zwłaszcza migotania przedsionków – istotną rolę odgrywają zarówno czynniki strukturalne, jak i hemodynamiczne, w tym wzrost ciśnienia i rozmiaru lewego przedsionka oraz dysfunkcja rozkurczowa lewej komory [7].

Nowe dane wskazują, że komórki układu odpornościowego mogą odgrywać istotną rolę nie tylko w patofizjologii arytmii, ale również w regulacji prawidłowego rytmu serca poprzez interakcje z kardiomiocytami. Szczególne znaczenie przypisuje się leukocytom, których rekrutacja w obrębie mięśnia sercowego może wpływać na kształtowanie podłoża arytmogennego. Dotyczy to zwłaszcza arytmii typu re-entry,

czyli zaburzenia rytmu serca spowodowanego krążeniem fali pobudzenia elektrycznego w zamkniętej pętli w obrębie mięśnia sercowego. Wynika to z obecności niejednorodności przewodzenia i refrakcji, co prowadzi do powtarzalnej, nieprawidłowej aktywacji kardiomiocytów [8].

Mechanizm re-entry, stanowiący podstawę większości utrwalonych arytmii, opiera się na współdziałaniu dwóch elementów: czynnika wyzwalającego, którym najczęściej jest łagodna arytmia oraz podłoża strukturalnego umożliwiającego podtrzymanie arytmii. Podłoże to obejmuje przede wszystkim przebudowę mięśnia sercowego, taką jak blizny pozawałowe czy włóknienie związane z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego [8].

### **2.3. Obraz kliniczny arytmii**

Obraz kliniczny zaburzeń rytmu serca jest wysoce zróżnicowany i zależy od rodzaju arytmii, jej czasu trwania, częstości rytmu komór oraz obecności chorób współistniejących. Arytmie mogą przebiegać bezobjawowo lub manifestować się szerokim spektrum objawów subiektywnych i obiektywnych, przy czym ich charakter często ma przebieg napadowy, co utrudnia diagnostykę i ocenę częstości występowania [9].

Najczęściej zgłaszanym objawem jest kołatanie serca, opisywane przez pacjentów jako uczucie nieregularnej, przyspieszonej pracy serca. Objaw ten może mieć charakter przerywany lub utrwalony i nie zawsze koreluje z ciężkością arytmii. W wielu przypadkach zaburzeniom rytmu towarzyszą objawy wynikające z upośledzenia hemodynamicznego, takie jak duszność, zmniejszona tolerancja wysiłku oraz uczucie zmęczenia, będące konsekwencją obniżonego rzutu serca [9].

W bardziej zaawansowanych przypadkach mogą występować objawy niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zawroty głowy, stany przedomdleniowe oraz omdlenia, wynikające z przejściowego spadku perfuzji mózgowej [9].

### **2.4. Powikłania zaburzeń rytmu serca**

Zaburzenia rytmu serca mogą przebiegać zarówno objawowo, jak i bezobjawowo, a napadowy charakter utrudnia dokładną ocenę rzeczywistej częstości ich występowania. Arytmie, a w szczególności migotanie przedsionków jako najczęstsza arytmia kliniczna, wiążą się z szerokim spektrum powikłań ogólnoustrojowych, które istotnie wpływają na rokowanie, jakość życia oraz śmiertelność pacjentów. Jednym z najważniejszych powikłań są zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przede wszystkim udar niedokrwienno-mózgowy oraz zatory obwodowe, wynikające z powstawania

skrzeplin w jamach serca, zwłaszcza w uszku lewego przedsionka, w warunkach zaburzonego przepływu i utraty skoordynowanej czynności mechanicznej przedsionków. Ryzyko tych powikłań narasta wraz z obecnością chorób współistniejących oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co uzasadnia konieczność stosowania leczenia przeciwkrzepliowego jako podstawowego elementu terapii [9].

Istotnym następstwem arytmii jest rozwój lub progresja niewydolności serca, która może być zarówno przyczyną, jak i konsekwencją zaburzeń rytmu. Utrata synchronizacji przedsionkowo-komorowej, przyspieszona lub nieregularna czynność komór oraz zmniejszenie efektywnego rzutu serca prowadzą do pogorszenia hemodynamiki i nasilenia objawów niewydolności krążenia [9].

Kolejnym istotnym powikłaniem jest zwiększona śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa. Arytmie, szczególnie utrwalone oraz współistniejące z chorobą strukturalną serca, są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zarówno w mechanizmie nagłej śmierci sercowej, jak i poprzez progresję niewydolności serca czy powikłania zatorowo-zakrzepowe [9].

Istnieją także powikłania związane z leczeniem, zwłaszcza terapią przeciwzakrzepową, które obejmują krwawienia o różnym stopniu nasilenia, w tym krwawienia wewnętrzzaszkowe. W związku z tym konieczna jest indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz regularna modyfikacja czynników zwiększających ryzyko krwawień [9].

Istotnym aspektem klinicznym jest także progresja samej arytmii – przechodzenie postaci napadowej w przetrwałą i utrwaloną, co wiąże się z nasileniem przebudowy elektrycznej i strukturalnej przedsionków oraz pogorszeniem skuteczności leczenia [9].

Ponadto zaburzenia rytmu serca prowadzą do istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów, manifestującego się objawami takimi jak kołatanie serca, duszność, ograniczenie tolerancji wysiłku czy uczucie zmęczenia, co stanowi ważny element oceny skuteczności terapii [9].

## **2.5. Diagnostyka zaburzeń rytmu serca**

Diagnostyka zaburzeń rytmu serca opiera się na wieloetapowym, systematycznym podejściu, którego celem jest nie tylko potwierdzenie arytmii, ale także kompleksowa ocena jej znaczenia klinicznego, ryzyka powikłań oraz chorób współistniejących. Podstawą rozpoznania jest udokumentowanie arytmii w zapisie elektrokardiograficznym - EKG, co stanowi warunek konieczny do postawienia diagnozy. W tym celu wykorzystuje się zarówno standardowe EKG spoczynkowe, jak i metody

wydłużonego monitorowania rytmu serca, szczególnie u pacjentów z podejrzeniem napadowych arytmii lub przebiegiem bezobjawowym [9].

Istotnym elementem diagnostyki jest aktywne wykrywanie arytmii, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka, w tym osób w podeszłym wieku oraz chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. W tym kontekście zaleca się stosowanie różnych metod monitorowania, w tym urządzeń noszonych oraz wszczepialnych, które umożliwiają wykrycie bezobjawowych epizodów arytmii, mających istotne znaczenie prognostyczne [9].

Kolejnym kluczowym etapem jest ocena ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ocena ta powinna być wykonywana u wszystkich pacjentów z rozpoznaną arytmia oraz regularnie powtarzana w trakcie obserwacji, ponieważ ryzyko to ma charakter dynamiczny i może ulegać zmianom w czasie. Równolegle należy przeprowadzić ocenę ryzyka krwawień, identyfikując czynniki modyfikowalne, które mogą zwiększać ryzyko powikłań terapii przeciwkrzepliwej. Celem tej oceny jest optymalizacja bezpieczeństwa leczenia poprzez eliminację czynników ryzyka [9].

Integralną częścią diagnostyki jest także identyfikacja i leczenie chorób współistniejących oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, otyłość czy wady zastawek [9].

W przypadku wystąpienia powikłań, zwłaszcza udaru niedokrwinnego mózgu mimo stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego, konieczna jest pogłębiona diagnostyka przyczynowa, obejmująca ocenę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, prawidłowości dawkowania leków oraz identyfikację innych potencjalnych mechanizmów udaru [9].

### **3. Ogólne sposoby leczenia zaburzeń rytmu serca**

Postępowanie terapeutyczne w zaburzeniach rytmu serca, ze szczególnym uwzględnieniem migotania przedsionków jako najczęściej opisywanej arytmii, opiera się na zintegrowanym, holistycznym podejściu określanym jako strategia AF-CARE, obejmująca: C- leczenie chorób współistniejących i czynników ryzyka, A- zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, R - kontrolę objawów poprzez kontrolę rytmu i częstości, oraz E- ciągłą ocenę i modyfikację terapii [9].

Podstawowym elementem leczenia arytmii jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowo - zatorowym w szczególności udarowi niedokrwinnemu mózgu. W tym celu zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, preferencyjnie bezpośrednich antykoagulantów- DOAC u pacjentów podwyższonego ryzyka. Terapia ta powinna być kontynuowana niezależnie od obecności objawów czy skuteczności

kontroli rytmu, ponieważ ryzyko udaru nie jest bezpośrednio związane z aktualną obecnością epizodów arytmii. Jednocześnie nie zaleca się stosowania monoterapii przeciwpłytkowej w celu prewencji udaru [9].

U wybranych pacjentów, szczególnie poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym lub ablacji, można rozważyć zamknięcie uszka lewego przedsionka jako uzupełnienie leczenia przeciwkrzepliowego w celu redukcji ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych [9].

Leczenie objawowe obejmuje dwie podstawowe strategie: kontrolę częstości rytmu komór oraz kontrolę rytmu zatokowego. Kontrola ta ma na celu ograniczenie hemodynamicznych konsekwencji arytmii i może być realizowana przy użyciu leków zwalniających przewodzenie przedsionkowo-komorowe takich jak  $\beta$ -blokery, digoksyna lub inne leki antyarytmiczne. W stanach niestabilnych hemodynamicznie dopuszcza się zastosowanie leków dożylnych, takich jak amiodaron i krótko działające  $\beta$ -blokery [9].

Kontrola rytmu polega na przywróceniu i utrzymaniu rytmu zatokowego i może być realizowana zarówno farmakologicznie, jak i za pomocą metod interwencyjnych. W aktualnych wytycznych podkreśla się rosnącą rolę wczesnej kontroli rytmu jako strategii poprawiającej rokowanie oraz redukującej objawy [9].

Ablacja przezcewnikowa stanowi metodę leczenia arytmii rekomendowaną u pacjentów z objawowym migotaniem przedsionków, szczególnie w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia farmakologicznego. W najnowszych wytycznych jej znaczenie zostało rozszerzone – może być stosowana jako leczenie pierwszego wyboru u wybranych pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków [9].

Ablacja może również odgrywać istotną rolę u pacjentów z niewydolnością serca, u których arytmia przyczynia się do pogorszenia funkcji lewej komory, poprawiając rokowanie i zmniejszając liczbę hospitalizacji [9].

Integralnym elementem terapii jest leczenie chorób współistniejących oraz modyfikacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Obejmuje to kontrolę nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości oraz leczenie chorób strukturalnych serca. Zaleca się również zmiany w stylu życia, takie jak redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu oraz zwiększenie aktywności fizycznej, co może prowadzić do zmniejszenia częstości nawrotów arytmii [9].

#### **4. Nowoczesne i rozwijające się metody leczenia**

Dynamiczny rozwój elektrofizjologii klinicznej oraz technologii biomedycznych doprowadził do powstania nowych strategii terapeutycznych, które wykraczają

poza klasyczne podejście farmakologiczne i standardową ablację. Wśród najbardziej obiecujących kierunków znajdują się metody oparte na selektywnej destrukcji tkanki, interwencjach molekularnych oraz zaawansowanej analizie danych.

#### **4.1. Pulsed Field Ablation (PFA)**

Ablacja pulsacyjnym polem elektrycznym (ang. Pulsed Field Ablation, PFA) stanowi jedną z najbardziej innowacyjnych metod przezcewnikowego leczenia arytmii, szczególnie migotania przedsionków. Technika ta wykorzystuje krótkotrwałe impulsy elektryczne o wysokim napięciu, które prowadzą do nieodwracalnej elektroporacji błon komórkowych i w konsekwencji do selektywnej martwicy kardiomiocytów, bez istotnego efektu termicznego [10, 11]. W odróżnieniu od klasycznych metod ablacyjnych PFA charakteryzuje się większą swoistością tkankową, co ogranicza ryzyko uszkodzenia struktur sąsiednich [12].

Wyniki badań klinicznych wskazują, że skuteczność PFA w izolacji żył płucnych jest porównywalna z metodami termicznymi, przy jednoczesnym skróceniu czasu procedury oraz niskim odsetku powikłań okołozabiegowych [13]. Dodatkowo, obserwuje się wysoką skuteczność uzyskania natychmiastowej izolacji elektrycznej oraz korzystny profil bezpieczeństwa, co czyni tę metodę szczególnie obiecującą w leczeniu napadowego migotania przedsionków [14].

#### **4.2. Stereotaktyczna radioablacja (STAR)**

Stereotaktyczna radioablacja (STAR) jest innowacyjną, nieinwazyjną metodą leczenia refrakcyjnej tachykardii komorowej, stanowiącą alternatywę dla klasycznej ablacji przezcewnikowej u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nieskutecznością dotychczasowych terapii. Metoda ta wywodzi się z technik stereotaktycznej radioterapii ciała (SBRT) stosowanej w onkologii, polegającej na precyzyjnym dostarczeniu wysokiej dawki promieniowania jonizującego do wyznaczonego obszaru w mięśniu sercowym, co ma prowadzić do modyfikacji arytmogennego podłoża przez zmiany w przewodnictwie elektrycznym i indukcję włóknienia [15, 16].

Dane kliniczne wskazują na znaczną redukcję częstości epizodów tachykardii komorowej po zastosowaniu STAR oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w obserwacji krótkoterminowej i średnioterminowej. Pooled analysis wykazuje średnią redukcję obciążenia komorowymi zaburzeniami rytmu (ang. ventricular tachycardia, VT) o około 75% w ciągu 6 miesięcy od zabiegu, przy stosunkowo niskim odsetku poważnych zdarzeń niepożądanych [15, 17].

Planowanie i wykonanie zabiegu opiera się na integracji obrazowania elektroanatomicznego, co pozwala na dokładne określenie objętości docelowej i minimalizację dawek do tkanek sąsiednich. Zastosowanie STAR wiąże się z wyzwaniami, takimi jak optymalizacja dawek promieniowania, standaryzacja protokołów oraz niepełne dane dotyczące efektów długoterminowych, co podkreśla konieczność dalszych badań kontrolowanych i rejestrów klinicznych [15, 18].

#### **4.3. Ultra-cold cryoablation i nowe energie ablacyjne**

Nowatorskim kierunkiem jest krioablacja z zastosowaniem ultraniskich temperatur (ang. ultra-low temperature cryoablation, ULTC), system ablacyjny operujący przy ekstremalnie niskich temperaturach (do  $-196^{\circ}\text{C}$ ), wykazujący zdolność tworzenia głębszych zmian tkankowych w obrębie mięśnia sercowego w porównaniu z konwencjonalnymi technikami krioablacji. Pierwsze obserwacje kliniczne sugerują, że ULTC stosowana w izolacji żył płucnych u pacjentów z migotaniem przedsionków może wykazywać porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność w krótkim okresie po zabiegu, przy korzystnych wynikach dotyczących utrzymania rytmu zatokowego w obserwacji do 12 miesięcy [19, 20].

Ponadto intensywnie badane są alternatywne źródła energii ablacyjnej, takie jak laserowe źródła termiczne oraz technologie oparte na ultradźwiękach skupionych o wysokiej mocy (HIFU), które w modelach eksperymentalnych wykazały możliwość precyzyjnego dostarczania energii bez konieczności tradycyjnej ablacji punktowej. Choć ich zastosowanie kliniczne w terapii arytmii pozostaje obecnie ograniczone, potencjał tych technologii w tworzeniu spójnych, kontrolowanych zmian tkankowych w obrębie mięśnia sercowego stanowi przedmiot intensywnych badań [21].

#### **4.4. Personalizowana medycyna i modele komputerowe (in-silico)**

Personalizowana medycyna i modele komputerowe (in-silico) stanowią nowatorskie podejście w diagnostyce i terapii arytmii, integrując dane pacjenta z modelami serca do symulacji elektrycznej aktywności mięśnia sercowego. Modele in-silico rekonstruowane są na podstawie obrazowania oraz klinicznych pomiarów elektroanatomicznych i pozwalają na tworzenie wirtualnych prezentacji układu przewodzenia pacjenta, które umożliwiają analizę mechanizmów arytmii oraz mogą wspierać planowanie procedur ablacyjnych poprzez identyfikację kluczowych obszarów generujących zaburzenia rytmu [22, 23].

Badania przeglądowe podkreślają potencjał modeli komputerowych w indywidualnej ocenie ryzyka nagłej śmierci sercowej z powodu arytmii, optymalizacji strategii leczenia, zwłaszcza u pacjentów z migotaniem przedsionków czy tachykardią komorową, przewidywaniu odpowiedzi na ablację oraz ocenie różnych scenariuszy terapeutycznych bez konieczności interwencji inwazyjnej [23].

Pomimo obiecujących wyników, adaptacja tych technologii w codziennej praktyce klinicznej wymaga dalszych badań i optymalizacji procesu personalizacji modeli, w tym integracji metod uczenia maszynowego oraz sztucznej inteligencji w celu poprawy dokładności predykcji i efektywności terapeutycznej [24].

#### **4.5. Robotyka i nawigacja magnetyczna w ablacji**

Robotyka i nawigacja magnetyczna w ablacji stanowią zaawansowane technologie wspomagające leczenie zaburzeń rytmu serca poprzez zwiększenie precyzji prowadzenia cewników ablacyjnych oraz poprawę bezpieczeństwa procedur. Robotyczne systemy sterowania cewnikiem, w tym robotyczna nawigacja magnetyczna (ang. robotic magnetic navigation, RMN), umożliwiają zdalne kierowanie końcówką cewnika za pomocą zewnętrznych pól magnetycznych z wykorzystaniem specjalnych kaeterów, które za pomocą zmiennego pola magnetycznego mogą być precyzyjnie pozycjonowane zapewniając stabilność kontaktu z tkanką, potencjalnie poprawiając jakość tworzonych zmian ablacyjnych, redukując zależność od manualnych manipulacji operatora oraz ograniczając narażenie na promieniowanie jonizujące. W ocenach klinicznych technologie robotyczne wykazały wysoką skuteczność zabiegową oraz korzystny profil bezpieczeństwa w różnorodnych arytmiach [25, 26].

Pomimo obiecujących wyników, robotyka w ablacji wymaga dalszych badań porównawczych z technikami konwencjonalnymi, optymalizacji technologicznej i standaryzacji protokołów w celu szerokiego wdrożenia klinicznego oraz pełnej oceny wpływu na długoterminowe wyniki pacjentów [25].

#### **4.6. Terapie farmakologiczne nowej generacji**

Nowe terapie farmakologiczne w leczeniu arytmii obejmują rozwój innowacyjnych leków antyarytmicznych i strategii farmakoterapeutycznych uzupełniających zabiegi ablacyjne. Pomimo rozwoju technologii ablacji i urządzeń implantowalnych, farmakoterapia nadal odgrywa istotną rolę w kontroli rytmu serca i prewencji nawrotów arytmii, jednak wiele dotychczasowych leków antyarytmicznych cechuje się ograniczoną skutecznością i ryzykiem proarytmii, co motywuje poszukiwanie nowych celów terapeutycznych [27].

Wśród nowych kierunków terapeutycznych w migotaniu przedsionków wymienia się leki o bardziej swoistym profilu działania wobec kanałów jonowych obecnych głównie w przedsionkach, takie jak inhibitory kanałów potasowych. Nowe podejścia obejmują także modulację zaburzeń gospodarki wapniowej poprzez inhibitory kanałów rianodynowych (RyR2) oraz kinazy CaMKII, co redukuje opóźnione i wczesne depolaryzacje komórkowe sprzyjające arytmii. Alternatywne cele terapeutyczne to selektywne blokery kanałów SK i TASK-1, które wydłużają refrakcję przedsionkową, oraz inhibitory remodelingu strukturalnego i sygnalizacji zapalnej (np. modulatory fibroblastów i inflamasyonu NLRP3) [27].

Nowe badania nad lekami o selektywnym działaniu na kanały specyficzne dla mięśnia przedsionków, takie jak AZD1305, wskazują na potencjał poprawy bezpieczeństwa leczenia poprzez zmniejszenie ryzyka arytmii komorowych i proarytmii dzięki wydłużeniu okresu refrakcji w przedsionkach [28].

Dodatkowo obserwuje się synergizm w łączeniu klasycznych leków z innymi modulującymi przepływ jonowe, co może poprawiać skuteczność bez znaczącego zwiększenia toksyczności. Ponadto, dane eksperymentalne sugerują, że inhibitory SGLT-2 mogą obniżać pobudliwość przedsionków poprzez modulację elektrofizjologiczną kardiomiocytów, choć ich rola w rutynowej terapii arytmii wymaga dalszych badań [29, 30].

Takie nowatorskie podejścia farmakologiczne odzwierciedlają przesunięcie w kierunku bardziej ukierunkowanych interwencji molekularnych, które mają zwiększyć skuteczność przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych klasycznych leków antyarytmicznych.

#### 4.7. Terapia genowa

Terapia genowa w arytmii stanowi perspektywiczną strategię leczenia ukierunkowaną na korektę molekularnych i genetycznych podłoży zaburzeń rytmu serca. W literaturze wyróżnia się kilka kluczowych podejść: wyciszanie genów (ang. gene silencing), zastępowanie defektywnych alleli (ang. gene replacement), edycję genomu (np. z użyciem CRISPR-Cas9) oraz hybrydowe strategie „supression-and-replacement”, które łączą wyciszanie z wprowadzeniem odpornych na degradację transgenów. Takie metody są szczególnie obiecujące w monogenicznych zespołach arytmii, jak wrodzony zespół długiego QT typu 1 czy katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT), gdzie modele przedkliniczne wykazały poprawę fenotypów elektrofizjologicznych po modyfikacji ekspresji kanałów jonowych [31, 32].

Głównym wyzwaniem pozostaje efektywna i selektywna dostawa wektorów genowych do mięśnia sercowego, minimalizacja odpowiedzi immunologicznej oraz ograniczenia związane z pojemnością tradycyjnych wektorów wirusowych. Pomimo tych ograniczeń postępy stwarzają realną możliwość przekładu badań genetycznych na klinicznie skuteczne terapie o trwałym efekcie elektrofizjologicznym [31, 32].

#### **4.8. Terapia komórkowa**

Terapia komórkowa w arytmii stanowi innowacyjne podejście terapeutyczne polegające na wykorzystaniu różnych typów komórek do remodelowania elektrofizjologicznego substratu mięśnia sercowego i potencjalnej regeneracji uszkodzonych obszarów serca. Koncepcje te obejmują transplantację komórek pochodzących z dojrzałych komórek macierzystych, pluripotentnych komórek pochodzenia embrionalnego (ang. embryonic stem cells, ESC) oraz indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych (ang. induced pluripotent stem cells, iPSC), które mogą różnicować się w kardiomiocyty, wspomagać odtworzenie uszkodzonego mięśnia sercowego i przyczyniać się do poprawy synchronizacji skurczu. W badaniach wykazano, że komórki te mogą tworzyć funkcjonalne połączenia międzykomórkowe typu gap junctions oraz wykazywać działanie parakrynnie, wpływając na procesy zapalne i przebudowę mięśnia sercowego. Jednak integracja elektromechaniczna pozostaje wyzwaniem, gdyż różnice w dojrzałości elektrycznej pomiędzy komórkami gospodarza i transplantowanymi mogą sprzyjać formowaniu się ognisk automatyzmu lub heterogenicznych ścieżek przewodzenia [33, 34].

Kluczowe problemy w terapii komórkowej obejmują selekcję źródła komórek, optymalizację metod transplantacji, zapewnienie trwałej elektromechanicznej integracji oraz minimalizację ryzyka proarytmicznego [33, 34].

#### **4.9. Neuromodulacja**

Neuromodulacja w arytmii odnosi się do terapii ukierunkowanych na modyfikację autonomicznej regulacji serca w celu zapobiegania i leczenia zaburzeń rytmu. W literaturze opisano szereg strategii neuromodulacyjnych obejmujących stymulację nerwu błędnego (ang. vagus nerve stimulation, VNS), blokadę i ablację zwojów współczulnych (ang. stellate ganglion block, cardiac sympathetic denervation, re-nawal denervation) ukierunkowaną na zmniejszenie nadmiernej aktywności współczulnej. Ponadto badania wskazują, że niskopoziomowa stymulacja nerwu błędnego

czy interwencje na splotach zwojowych mogą modulować autonomiczne sygnały, redukując częstość epizodów migotania przedsionków i tachykardii komorowych [35].

Mimo obiecujących wyników, efektywność neuromodulacji jest zmienna, a optymalizacja parametrów stymulacji i selekcja pacjentów stanowią wciąż aktywne obszary badań [35].

## **5. Kierunki przyszłych badań**

W obszarze badań nad zaburzeniami rytmu serca obserwuje się intensyfikację prac nad integracją zaawansowanych technologii cyfrowych i miniaturyzowanych systemów monitorujących oraz terapeutycznych. Sztuczna inteligencja (ang. artificial intelligence, AI), w szczególności algorytmy uczenia maszynowego i głębokiego, wykazuje obiecujące możliwości w zakresie wczesnej detekcji arytmii z sygnałów EKG oraz predykcji incydentów arytmicznych, co może usprawnić personalizację leczenia i przejście od interwencji objawowych ku terapiom przyczynowym. AI poprawia specyficzność wykrywania w systemach implantowalnych, a także umożliwia analizę danych w czasie rzeczywistym. Równolegle trwają prace nad miniaturyzacją urządzeń implantowalnych i nieinwazyjnych sensorów, które mają zwiększyć komfort pacjenta przy minimalnych komplikacjach proceduralnych. Przyszłe badania powinny także koncentrować się na translacji technologii cyfrowych do praktyki klinicznej, walidacji w dużych kohortach oraz na zrozumieniu mechanizmów molekularnych arytmii, co stanowi podstawę terapii ukierunkowanych na przyczynę zaburzenia, a nie tylko kontrolę objawów [36, 37].

## **6. Wnioski**

W analizowanym materiale podkreślono, że współczesne strategie leczenia zaburzeń rytmu serca ewoluują w kierunku minimalizacji objawów oraz modyfikacji ogniska arytmogennego, co implikuje przewagę interwencji ablacyjnych nad tradycyjną farmakoterapią u wybranych chorych. Ablacja przezskórna poprawia kontrolę rytmu oraz jakość życia w porównaniu z samą terapią farmakologiczną i znajduje potwierdzenie w licznych badaniach klinicznych jako opcja terapeutyczna u pacjentów z chorobą oporną na leki. W porównaniu metod leczenia zaburzeń rytmu serca dane wskazują, że ablacja przezcewnikowa w wybranych grupach chorych z migotaniem przedsionków przewyższa farmakoterapię antyarytmiczną w zakresie redukcji nawrotów arytmii, poprawy frakcji wyrzutowej oraz wskaźników przeżycia, przy porównywalnych lub niższych wskaźnikach hospitalizacji i działań niepożądanych,

choć odsetek powikłań proceduralnych nie jest zerowy. Leki antyarytmiczne pozostają kluczowym elementem terapii, lecz ich skuteczność jest umiarkowana, a ryzyko proarytmii i toksyczności ogranicza ich stosowanie [38 - 42].

Jednocześnie konieczne jest uwzględnienie ograniczeń aktualnych metod: skuteczność ablacji jest różna w zależności od typu arytmii i cech indywidualnych pacjenta, a ryzyko powikłań proceduralnych, choć niskie, nie jest marginalne. Ponadto, różnice w dostępie do zaawansowanych technologii terapeutycznych, zarówno w skali krajowej, jak i międzynarodowej, wpływają na możliwość wdrożenia optymalnej strategii leczenia. W związku z tym przyszłe badania powinny koncentrować się na dalszej indywidualizacji terapii, integracji nowych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych oraz na analizie długoterminowych efektów klinicznych, aby maksymalizować korzyści dla pacjentów przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka [40 - 42].

Nowe technologie ablacyjne oferują potencjalnie większą selektywność i bezpieczeństwo, jednak ich długoterminowa skuteczność oraz optymalizacja protokołów leczenia wymagają dalszych badań. Istotnym wyzwaniem klinicznym pozostaje określenie najlepszej strategii terapeutycznej w kategoriach indywidualnych fenotypów pacjentów oraz integracja innowacyjnych technologii z istniejącymi standardami opieki. W perspektywie przyszłych badań kluczowe jest dalsze poznanie mechanizmów patogenetycznych arytmii oraz rozwój terapii ukierunkowanej na przyczynę zaburzenia, co pozwoli na skuteczniejszą i trwalszą kontrolę rytmu serca pacjentów [40 - 42].

## **Referencje**

- [1] Karatela MF, Calkins H. The Global Impact of Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2025 Nov 8;14:e28. doi: 10.15420/aer.2025.33. PMID: 41346409; PMCID: PMC12673497.
- [2] Viktorisson A, Khatib IA, Bashir M, Nyberg F, Lissner L, Thelle DS. Long-term incidence of atrial fibrillation and cardiovascular outcomes in men and women with sinus rhythm: a 20-year follow-up of the INTERGENE population-based cohort. *Open Heart.* 2026 Feb 25;13(1):e003944. doi: 10.1136/openhrt-2025-003944. PMID: 41741164; PMCID: PMC12959171.
- [3] Ding, Nan & Qiu, Weida & Chen, Jinmin & Wang, Kaihao & Chen, Zeyue & Cai, Ruli & Chen, Ailan. (2025). Prevalence and Risk Factors of Arrhythmias in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 20. 3059-3072. 10.2147/COPD.S545658.

- [4] Alexandrou K, Middleton N, Kyranou M, Sarafis P. Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting-Clinical, Demographic, and Intraoperative Predictors: A Multicenter Observational Study. *Healthcare (Basel)*. 2026 Mar 9;14(5):690. doi: 10.3390/healthcare14050690. PMID: 41827643; PMCID: PMC12985182.
- [5] Boskabadi AR, Poorzand H, Vaezi A, Afshar S, Tayyebi M, Morovatdar N. Increased Arrhythmia Risk in Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arrhythm*. 2026 Feb 9;42(1):e70278. doi: 10.1002/joa3.70278. PMID: 41675585; PMCID: PMC12887432.
- [6] Rehman OU, Rasheed W, Jamil A, Fatima E, Siddiqi TJ, Ahmed R, Bates MGD, Yamani N, Alam A, Mattumpuram J. Inpatient Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Acute Pancreatitis: Insights From the TriNetX Database. *J Arrhythm*. 2026 Jan 7;42(1):e70264. doi: 10.1002/joa3.70264. PMID: 41510055; PMCID: PMC12779416.
- [7] Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2012 Nov;28(4):539-53. doi: 10.1016/j.cger.2012.07.003. PMID: 23101570; PMCID: PMC3483564.
- [8] Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Aug;18(8):547-564. doi: 10.1038/s41569-021-00520-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33654273; PMCID: PMC9703448.
- [9] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
- [10] Maizels, L., Kalman, J.M. Pulsed-field ablation: a revolution in atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Cardiol* 21, 519–520 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01053-7>
- [11] Jiang S, Qian F, Ji S, et al. Pulsed Field Ablation for Atrial Fibrillation: Mechanisms, Advantages, and Limitations. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(4):138. Published 2024 Apr 8. doi:10.31083/j.rcm2504138
- [12] Pulsed field ablation for atrial fibrillation: The New Kid on the Block (ADVENT Study) - American College of Cardiology. American College of Cardiology. Published May 7, 2024. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2024/05/07/11/01/Pulsed-Field-Ablation-For-Atrial-Fibrillation>
- [13] Pulsed field ablation to treat Paroxysmal AF - American College of Cardiology. American College of Cardiology. Published October 16, 2024. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2024/10/16/16/33/pulsed-field-ablation>
- [14] Carta-Bergaz A, Ríos-Muñoz GR, Ávila P, Atienza F, González-Torrecilla E, Arenal Á. Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation: A Novel Technology for Safer and Faster Ablation. *Biomedicines*. 2024; 12(10):2232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102232>

- [15] Shah KD, Chang CW, Tian S, et al. Stereotactic Arrhythmia Radioablation for Refractory Ventricular Tachycardia: A Narrative Review and Exploratory Pooled Analysis of Clinical Outcomes and Toxicity. Preprint. ArXiv. 2025;arXiv:2501.18872v2. Published 2025 May 14.
- [16] Chalkia M, Kouloulis V, Tousoulis D, et al. Stereotactic Arrhythmia Radioablation as a Novel Treatment Approach for Cardiac Arrhythmias: Facts and Limitations. *Biomedicines*. 2021;9(10):1461. Published 2021 Oct 13. doi:10.3390/biomedicines9101461
- [17] Miszczyk M, Hoeksema WF, Kuna K, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation (STAR)-A systematic review and meta-analysis of prospective trials on behalf of the STOPSTORM.eu consortium. *Heart Rhythm*. 2025;22(1):80-89. doi:10.1016/j.hrthm.2024.07.029
- [18] Kawamura M, Shimojo M, Tatsugami F, et al. Stereotactic arrhythmia radioablation for ventricular tachycardia: a review of clinical trials and emerging roles of imaging. *J Radiat Res*. 2025;66(1):1-9. doi:10.1093/jrr/rrae090
- [19] De Potter T, Klaver M, Babkin A, et al. Ultra-Low Temperature Cryoablation for Atrial Fibrillation: Primary Outcomes for Efficacy and Safety. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2022;8(8):1034-1039. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.05.017
- [20] C Kontogiannis, A Petrone, Z Akhtar, M Sohal, L Leung, A Bajpai, Z Zuberi, M Norman, A Li, J Gill, V Sagar, M Gallagher, Ultra-low temperature cryoablation vs. radiofrequency ablation for the management of atrial fibrillation: long term outcomes, *EP Europace*, Volume 27, Issue Supplement\_1, May 2025, euaf085.200, <https://doi.org/10.1093/europace/euaf085.200>
- [21] Brasca FM, Curti E, Perego GB. Thermal and Non-Thermal Energies for Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(6):2071. <https://doi.org/10.3390/jcm14062071>
- [22] Gillette K, Gsell MAF, Strocchi M, Grandits T, Neic A, Manninger M, Scherr D, Roney CH, Prassl AJ, Augustin CM, Vigmond EJ and Plank G (2022) A personalized real-time virtual model of whole heart electrophysiology. *Front. Physiol*. 13:907190. doi: 10.3389/fphys.2022.907190
- [23] Trayanova NA, Lyon A, Shade J, Heijman J. Computational modeling of cardiac electrophysiology and arrhythmogenesis: toward clinical translation. *Physiol Rev*. 2024;104(3):1265-1333. doi:10.1152/physrev.00017.2023
- [24] Cipollone P, Pierucci N, Matteucci A, Palombi M, Laviola D, Bruti R, Vinciullo S, Bernardi M, Spadafora L, Cersosimo A, et al. Artificial Intelligence in Cardiac Electrophysiology: A Comprehensive Review. *Journal of Personalized Medicine*. 2025; 15(11):532. <https://doi.org/10.3390/jpm15110532>
- [25] Noten AME, Szili-Torok T, Ernst S, Burkhardt D, Cavaco D, Chen X, Cheung JW, de Chillou C, Crystal E, Cooper DH, Gasparini M, Geczy T, Goehl K, Hügl B, Jin Q, Kampus P, Kazemian P, Khan M, Kongstad O, Magga J, Peress D, Raatikainen P,

- Romanov A, Rossvoll O, Singh G, Vatasescu R, Wijchers S, Yamashiro K, Yap S-C and Weiss JP (2024) Best practices in robotic magnetic navigation-guided catheter ablation of cardiac arrhythmias, a position paper of the Society for Cardiac Robotic Navigation. *Front. Cardiovasc. Med.* 11:1431396. doi: 10.3389/fcvm.2024.1431396
- [26] Rackauskas, G., Kundelis, R., Aidietis, A. et al. First in-human results of the MAGiC robotic magnetic navigation radiofrequency ablation catheter. *J Interv Card Electrophysiol* (2025). <https://doi.org/10.1007/s10840-025-02082-z>
- [27] Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Emerging Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4096. Published 2022 Apr 7. doi:10.3390/ijms23084096
- [28] Burashnikov A, Zygmunt AC, Di Diego JM, Linhardt G, Carlsson L, Antzelevitch C. AZD1305 exerts atrial predominant electrophysiological actions and is effective in suppressing atrial fibrillation and preventing its reinduction in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(1):80-90. doi:10.1097/FJC.0b013e3181e0bc6b
- [29] Lubitz SA, Taggart A, Gimpelewicz C, O'Donnell CJ. Emerging Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm O2.* Published online September 2025. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hroo.2025.09.006>
- [30] Wiedmann, F., Schmidt, C. Novel drug therapies for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 21, 275–276 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01004-2>
- [31] Bains, S., Giudicessi, J.R., Odening, K.E. et al. Gene therapy for cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 23, 23–38 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41569-025-01168-5>
- [32] Karakasis P, Theofilis P, Vlachakis PK, Milaras N, Kalinderi K, Patoulas D, Antoniadis AP, Fragakis N. Gene Therapy for Cardiac Arrhythmias: Mechanisms, Modalities and Therapeutic Applications. *Medical Sciences.* 2025; 13(3):102. <https://doi.org/10.3390/medsci13030102>
- [33] Zhang ZH, Barajas-Martinez H, Jiang H, et al. Gene and stem cell therapy for inherited cardiac arrhythmias. *Pharmacol Ther.* 2024;256:108596. doi:10.1016/j.pharmthera.2024.108596
- [34] Yushkov BG, Sarapultsev AP. Stem cells and cardiac arrhythmias. *Gen Physiol Biophys.* 2022;41(6):483-498. doi:10.4149/gpb\_2022042
- [35] Wong B, Kuwabara Y, Salavatian S. Neuromodulation of the Cardiac Autonomic Nervous System for Arrhythmia Treatment. *Biomedicines.* 2025;13(7):1776. Published 2025 Jul 21. doi:10.3390/biomedicines13071776
- [36] Banerjee A (2025) Artificial intelligence enabled mobile health technologies in arrhythmias-an opinion article on recent findings. *Front. Cardiovasc. Med.* 12:1548554. doi: 10.3389/fcvm.2025.1548554
- [37] Antoun I, Alkhayer A, Abdelrazik A, Eldesouky M, Thu KM, Dhutia H, Somani R, Ng GA. Artificial Intelligence and the Future of Cardiac Implantable Electronic Devices: Diagnostics, Monitoring, and Therapy. *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14(24):8824. <https://doi.org/10.3390/jcm14248824>

- [38] Lin C, Sun M, Liu Y, et al. Catheter ablation vs. drug therapy in the treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: An update meta-analysis for randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1103567. Published 2023 Mar 8. doi:10.3389/fcvm.2023.1103567
- [39] Totolici S, Popescu R, Dan GA. Contemporary antiarrhythmic pharmacotherapy: revisiting the old, exploring the new. *Future Cardiol.* 2025;21(10):789-794. doi:10.1080/14796678.2025.2534323
- [40] Ruscio E, Marsilia M, Bencardino G, Narducci ML, Perna F, Comerci G, Pinnacchio G, Burzotta F, Scacciavillani R, Pelargonio G. Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: Rationale, Evidence, and Contemporary Strategies Beyond Pulmonary Veins. *Journal of Clinical Medicine.* 2026; 15(3):1167. <https://doi.org/10.3390/jcm15031167>
- [41] Rottner L, Metzner A. Atrial Fibrillation Ablation: Current Practice and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(24):7556. <https://doi.org/10.3390/jcm12247556>
- [42] Lacoste, J.L., Szymanski, T.W., Avalon, J.C. et al. Atrial Fibrillation Management: A Comprehensive Review with a Focus on Pharmacotherapy, Rate, and Rhythm Control Strategies. *Am J Cardiovasc Drugs* 22, 475–496 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00529-6>

# PRZECZEWNIKOWE LECZENIE WAD ZASTAWKOWYCH SERCA: PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH TECHNOLOGII, AKTUALNYCH WYTYCZNYCH I WSKAZAŃ

Maja Butrym<sup>1</sup>, Kacper Jaros<sup>1</sup>, Emilia Michalik<sup>1</sup>, Armin Pietruczuk<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** W ostatnich dekadach przeczewnikowe metody leczenia wad zastawkowych serca uległy dynamicznemu rozwojowi, istotnie zmieniając dotychczasowy paradygmat terapeutyczny. Procedury te stanowią obecnie kluczową alternatywę dla leczenia chirurgicznego, zwłaszcza u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym lub niekwalifikujących się do klasycznej interwencji. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego przeczewnikowych technik leczenia wad zastawkowych, ze szczególnym uwzględnieniem ich zastosowania klinicznego, ograniczeń oraz kierunków dalszego rozwoju. Opracowanie opiera się na przeglądzie dostępnej literatury oraz aktualnych wytycznych. W pracy omówiono najważniejsze procedury, w tym przeczewnikową implantację zastawki aortalnej (TAVI), przeczewnikową naprawę zastawki mitralnej metodą „brzeg do brzegu” (TEER), przeczewnikową wymianę zastawki mitralnej (TMVR), implantację zastawki płucnej (TPVI) oraz przeczewnikową wymianę zastawki trójdzielnej (TTVR). Przedstawiono również budowę współczesnych protez zastawkowych, ich właściwości hemodynamiczne oraz wybrane aspekty techniczne związane z implantacją. Dostępne dane wskazują, że metody przeczewnikowe pozwalają na skuteczną poprawę parametrów hemodynamicznych i stanu klinicznego pacjentów, przy jednoczesnym ograniczeniu inwazyjności leczenia. Jednocześnie ich zastosowanie wiąże się z określonym ryzykiem powikłań oraz wyzwaniami dotyczącymi trwałości protez i kwalifikacji chorych. Przeczewnikowe leczenie

wad zastawkowych stanowi jeden z najważniejszych kierunków rozwoju współczesnej kardiologii interwencyjnej. Dalsze badania nad bezpieczeństwem długoterminowym oraz optymalizacją strategii terapeutycznych będą kluczowe dla pełnego wykorzystania potencjału tych metod.

**Słowa kluczowe:** Wady zastawkowe serca, Protezy zastawek serca, Kardiologia interwencyjna, Przewodnikowa implantacja zastawki aortalnej, Cewnikowanie serca

**Abstract:** In recent decades, transcatheter approaches to the treatment of valvular heart disease have undergone rapid development, significantly changing the traditional therapeutic paradigm. These procedures currently represent a key alternative to surgical treatment, particularly in patients at high operative risk or those deemed unsuitable for conventional intervention. The aim of this review is to present the current state of knowledge on transcatheter techniques for the treatment of valvular heart disease, with particular emphasis on their clinical applications, limitations, and future perspectives. The study is based on a review of the available literature and current guidelines. The most important procedures are discussed, including transcatheter aortic valve implantation (TAVI), transcatheter edge-to-edge repair (TEER), transcatheter mitral valve replacement (TMVR), transcatheter pulmonary valve implantation (TPVI), and transcatheter tricuspid valve replacement (TTVR). The design of contemporary valve prostheses, their hemodynamic properties, and selected technical aspects of implantation are also presented. Available data indicate that transcatheter methods enable effective improvement of hemodynamic parameters and clinical status while reducing the invasiveness of treatment. At the same time, their use is associated with specific risks of complications and challenges related to prosthesis durability and patient selection. Transcatheter treatment of valvular heart disease represents one of the most important directions in the development of modern interventional cardiology, and further research on long-term safety and optimization of therapeutic strategies will be essential to fully realize the potential of these methods.

**Keywords:** Valvular Heart Disease, Heart Valve Prostheses, Interventional Cardiology, Transcatheter Aortic Valve Implantation, Cardiac Catheterization

## 1. Wprowadzenie

Postęp w leczeniu wad zastawkowych serca (ang. *valvular heart disease*, VHD) w ostatnich latach doprowadził do istotnego rozszerzenia dostępnych strategii terapeutycznych, obejmujących zarówno klasyczne leczenie chirurgiczne jak i dynamicznie rozwijające się techniki przewodnikowe. Współczesny proces kwalifikacji do interwencji opiera się na wielodyscyplinarnym podejściu, które integruje stan kliniczny pacjenta, uwarunkowania anatomiczne oraz dostępne procedury. Techniki przewodnikowe stały się istotnym elementem współczesnej terapii wad zastawkowych, zwłaszcza u chorych z podwyższonym ryzykiem okołoperacyjnym. Wprowadzenie

metody przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (ang. *transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) oraz rozwój metod naprawczych, takich jak przezcewnikowa korekcja typu „brzeg do brzegu” (ang. *transcatheter edge-to-edge repair*, TEER), znacząco wpłynęły na zmianę rekomendacji klinicznych. Coraz większe znaczenie mają również procedury typu *valve-in-valve*, a wstępne doświadczenia z interwencjami w obrębie zastawki trójdzielnej (ang. *transcatheter tricuspid valve intervention*, TTVI) wskazują na ich potencjalną rolę w wybranych grupach pacjentów. W efekcie leczenie wad zastawkowych wymaga obecnie zindywidualizowanego podejścia do pacjenta, uwzględniającego charakterystykę wady, ryzyko okołozabiegowe oraz trwałość dostępnych rozwiązań i rokowanie długoterminowe [1].

## 2. Przegląd aktualnych wytycznych

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (ang. European Society of Cardiology, ESC; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) z 2021 roku podkreślają rosnącą rolę technik przezcewnikowych w leczeniu wad zastawkowych serca. Stanowią one, obok leczenia chirurgicznego, integralny element współczesnych strategii terapeutycznych. Kwalifikacja do tego typu interwencji powinna być każdorazowo przeprowadzana przez wielodyscyplinarny zespół (tzw. kardiogrupę, *Heart Team*), z uwzględnieniem obrazu klinicznego, warunków anatomicznych, ryzyka zabiegowego oraz oczekiwanych korzyści z wykonania procedury. Dostępne metody umożliwiają wykonywanie różnorodnych procedur obejmujących wszystkie zastawki serca. W przypadku zastawki aortalnej podstawową techniką jest przezcewnikowa implantacja zastawki, najczęściej realizowana z dostępu przez tętnicę udową. Balonowa walwuloplastyka aortalna ma obecnie ograniczone znaczenie i stosowana jest głównie jako leczenie pomostowe. W leczeniu stenozы zastawki mitralnej standardem pozostaje przeskórna komisurotomia, natomiast w niedomykalności szeroko wykorzystuje się techniki naprawcze typu „brzeg do brzegu”. U wybranych chorych możliwe jest również przezcewnikowe wszczepienie zastawki mitralnej, zwłaszcza w przypadku zaawansowanych zwapnień pierścienia zastawkowego. Interwencje dotyczące zastawki trójdzielnej nadal znajdują się w fazie rozwoju i obejmują zarówno techniki naprawcze, jak i implantację protez. Istotną grupę stanowią także procedury stosowane w dysfunkcji bioprotez, takie jak zabiegi *valve-in-valve* oraz zamykanie przecieków okołozastawkowych. Najsilniejszą pozycję w aktualnych wytycznych zajmuje przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej. Zabieg ten jest wskazany u pacjentów z objawową, ciężką stenozą aortalną, szczególnie powyżej 70.

roku życia, z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym lub przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego. Przy niekorzystnym rokowaniu, rozważa się także interwencję u pacjentów bezobjawowych. W pozostałych przypadkach wybór między TAVI a chirurgiczną wymianą zastawki powinien być indywidualizowany. Przewodnikowa naprawa zastawki mitralnej metodą „brzeg do brzegu” (*mitral transcatheter edge-to-edge repair*, M-TEER) stanowi istotną opcję terapeutyczną u chorych z ciężką niedomykalnością mitralną, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub u których ryzyko zabiegu chirurgicznego jest wysokie. Szczególne znaczenie ma ona w przypadku wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów pozostających objawowymi mimo optymalnej terapii zachowawczej oraz leczenia resynchronizującego. Procedury *valve-in-valve* są rekomendowane przede wszystkim u pacjentów z degeneracją bioprotez, u których ryzyko ponownej operacji jest wysokie. Dotyczą one głównie pozycji aortalnej, choć mogą być również stosowane w pozycjach mitralnej i trójdzielnej. W odniesieniu do zastawki trójdzielnej wytyczne wskazują na możliwość rozważenia interwencji przewodnikowych w ośrodkach o wysokim stopniu referencyjności u pacjentów z ciężką, objawową niedomykalnością, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Podobnie selektywne zastosowanie mogą mieć przewodnikowe implantacje zastawki mitralnej w przypadku zaawansowanych zwapnień pierścienia. Uzupełnieniem powyższych metod pozostaje przeszkońska komisurotomia mitralna, zalecana w reumatycznej stenozie przy sprzyjających warunkach anatomicznych, oraz zamykanie istotnych hemodynamicznie przecieków okołozastawkowych. Balonowa walwuloplastyka aortalna pełni obecnie przede wszystkim funkcję terapii pomostowej u pacjentów niestabilnych klinicznie [1]. Przewodnikowa implantacja zastawki płucnej (*transcatheter pulmonary valve implantation*, TPVI) stanowi istotną alternatywę dla leczenia chirurgicznego u pacjentów z dysfunkcją drogi odpływu prawej komory, zwłaszcza w przebiegu wrodzonych wad serca. Najczęstsze wskazania do TPVI, zgodnie z wytycznymi ESC i EACTS z 2020 roku dotyczącymi dorosłych z wrodzonymi wadami serca, obejmują pacjentów z nietatywną drogą odpływu prawej komory, szczególnie po wcześniejszym wszczepieniu konduitu, homograftu lub bioprotezy, u których stwierdza się istotne zwężenie lub niedomykalność. W tej grupie metoda przewodnikowa jest preferowana, o ile warunki anatomiczne pozwalają na jej bezpieczne zastosowanie. Kluczowe znaczenie mają obecność objawów klinicznych, podwyższone ciśnienie skurczowe w prawej komorze oraz ciężka niedomykalność płucna. Interwencję należy rozważyć także u pacjentów bezobjawowych z zaawansowaną dysfunkcją drogi odpływu prawej komory, zwłaszcza przy postępującym powiększeniu lub pogorszeniu funkcji prawej komory, spadku wydolności fizycznej lub nasilaniu się niedomykalności zastawki trójdzielnej.

Istotną grupę stanowią również chorzy z degeneracją homografitów płucnych, u których TPVI pozwala uniknąć kolejnej operacji kardiochirurgicznej. Celem leczenia przezcewnikowego jest nie tylko poprawa hemodynamiki, lecz także ograniczenie liczby reoperacji oraz poprawa rokowania długoterminowego. Wybór tej metody wymaga jednak starannej kwalifikacji, obejmującej ocenę anatomii drogi odpływu prawej komory, jej relacji z tętnicami wieńcowymi oraz wykluczenie przeciwwskazań do zabiegu [2]. Należy jednak podkreślić, że stopień upowszechnienia poszczególnych metod jest zróżnicowany. TAVI i TEER mają obecnie najbardziej ugruntowaną pozycję kliniczną, natomiast TMVR oraz część interwencji w obrębie zastawki trójdzielnej pozostają technologiami stosowanymi bardziej selektywnie, głównie w doświadczonych ośrodkach i u odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów.

### 3. Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI)

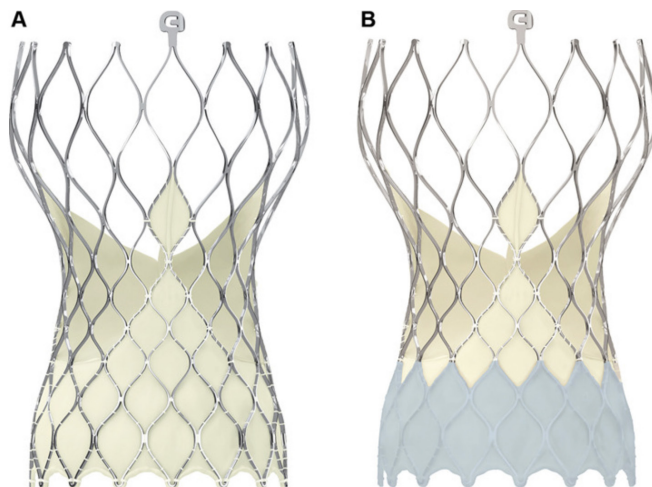
Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/EACTS z 2025 roku przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) jest rekomendowana przede wszystkim u pacjentów z objawową, ciężką stenozą aortalną, definiowaną jako pole powierzchni zastawki  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$  (lub  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), średni gradient  $\geq 40 \text{ mmHg}$  lub maksymalna prędkość przepływu ( $V_{\max}$ )  $\geq 4,0 \text{ m/s}$ . TAVI stanowi metodę preferowaną u chorych w wieku  $\geq 70$  lat oraz u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym (STS-PROM/EuroSCORE II  $> 8\%$ ) lub z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego, zwłaszcza gdy możliwe jest zastosowanie dostępu przez tętnicę udową. U pacjentów młodszych wybór pomiędzy TAVI a chirurgiczną wymianą zastawki powinien być indywidualizowany, z uwzględnieniem przewidywanej długości życia oraz trwałości protezy. W wybranych przypadkach bezobjawowej ciężkiej stenozy aortalnej interwencję można rozważyć w obecności czynników wysokiego ryzyka, takich jak obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF  $< 50\text{--}55\%$ ) lub bardzo nasilone zwężenie ( $V_{\max} > 5,0 \text{ m/s}$ ). Ponadto TAVI znajduje zastosowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak dysfunkcja bioprotezy (procedury *valve-in-valve*) oraz u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu chorób współistniejących [1]. Zabieg TAVI wykonywany jest najczęściej w warunkach pracowni hemodynamiki lub sali hybrydowej. Standardowym dostępem jest dostęp przez tętnicę udową, natomiast w przypadku niekorzystnej anatomii naczyń lub zaawansowanej miażdżycy rozważa się alternatywne drogi dostępu, takie jak dostęp przez tętnicę podobojczykową, koniuszek serca lub bezpośrednio przez aortę. Po uzyskaniu dostępu naczyniowego wprowadza się przewodnik przez zwężoną zastawkę aortalną do lewej komory, a następnie wykonuje

się wstępną walwuloplastykę balonową. Kolejnym etapem jest wprowadzenie systemu dostarczającego z protezą oraz jej precyzyjne pozycjonowanie pod kontrolą fluoroskopii lub echokardiografii. Implantacja zastawki odbywa się poprzez jej rozprężenie, z użyciem balonu w przypadku systemów balonorozprężalnych lub samoczynnie w przypadku protez samorozprężalnych, często z zastosowaniem szybkiej stymulacji serca w celu stabilizacji warunków hemodynamicznych. Po implantacji przeprowadza się ocenę końcową z wykorzystaniem aortografii oraz echokardiografii w celu potwierdzenia prawidłowej funkcji protezy, wykluczenia istotnych przecieków okołozastawkowych oraz oceny drożności tętnic wieńcowych [1,3]. Od czasu pierwszego zabiegu TAVI, wykonanego w 2002 roku przez Alaina Cribiera, metoda ta uległa dużemu postępowi technologicznemu i istotnie zmieniła możliwości leczenia pacjentów z ciężką stenozą aortalną, zwłaszcza tych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego. Pomimo porównywalnych wyników krótkoterminowych względem chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej nadal istnieją kwestie wymagające dalszej oceny. Obejmują one przede wszystkim trwałość protez w obserwacji długoterminowej, co ma szczególne znaczenie u pacjentów młodszych, a także ryzyko powikłań, takich jak incydenty zakrzepowo-zatorowe czy konieczność implantacji stymulatora. Dodatkowe wyzwania stanowi zastosowanie tej metody u chorych z zastawką dwupłatkową oraz zapewnienie dostępu do tętnic wieńcowych, zwłaszcza po zabiegach *valve-in-valve* [4].

### 3.1 Zastawka Evolut

Protezy z rodziny CoreValve Evolut (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) należą do grupy samorozprężalnych protez zastawek aortalnych. Ich konstrukcja opiera się na lekkim stencie wykonanym z nitinolu, który umożliwia stopniową, kontrolowaną ekspansję oraz optymalne dopasowanie do pierścienia aortalnego. Charakterystyczną cechą tych zastawek jest implantacja nadpierścieniowa (ang. *supra-annular*) z wykorzystaniem dedykowanego systemu dostarczającego, co sprzyja uzyskaniu korzystnych parametrów hemodynamicznych. Nowsze generacje, takie jak Evolut PRO, stanowią rozwinięcie wcześniejszych systemów (m.in. Evolut R), wprowadzając rozwiązania mające na celu poprawę szczelności protezy. Zastosowanie zewnętrznej osłony z osierdza świnińskiego pozwala na redukcję częstości przecieków okołozastawkowych (ang. *paravalvular leak*, PVL), stanowiących jedno z istotnych powikłań TAVI (Rycina 1). Do kluczowych zalety konstrukcji samorozprężalnej należą niski profil systemu oraz możliwość repozycjonowania i częściowego odzyskania (ang. *recapture*) zastawki przed jej ostatecznym uwolnieniem. Umożliwia to

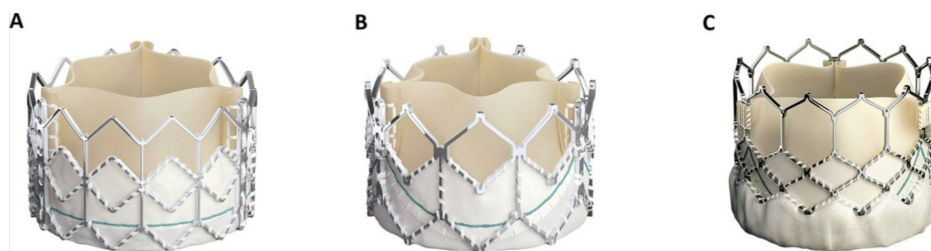
korektę położenia protezy w trakcie implantacji i zwiększa bezpieczeństwo procedury. Dostępne rozmiary (23 mm, 26 mm, 29 mm oraz 34 mm) pozwalają na zastosowanie zastawki zarówno u pacjentów z małym pierścieniem aortalnym, jak i u chorych z zastawką dwupłatkową [5-8].



Rycina 1. Zastawki Evolut R (A) i Evolut PRO (B) mają zbliżoną konstrukcję, jednak w modelu Evolut PRO zastosowano dodatkową osłonę z osierdzia świńskiego w początkowej części stentu, co ma na celu ograniczenie przecieku okołozastawkowego [8]

### 3.2 Zastawka Sapien

Zastawka SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornia, USA) należy do najnowszej generacji protez balonorozprężalnych stosowanych w leczeniu ciężkiej stenozы aortalnej (Rycina 2). Jej konstrukcja obejmuje stent wykonany ze stopu kobaltu i chromu, zapewniający korzystne parametry hemodynamiczne, a także płatki zastawki z osierdzia bydlęcego. Dodatkowym elementem jest zewnętrzny mankiet z politereftalanu etylenu (PET), którego zastosowanie ma na celu ograniczenie przecieku okołozastawkowego. Zastawka dostępna jest w czterech rozmiarach (20 mm, 23 mm, 26 mm i 29 mm), co umożliwia jej zastosowanie u pacjentów z szerokim zakresem wymiarów pierścienia aortalnego. Implantacja przeprowadzana jest z użyciem dedykowanego systemu dostarczającego, najczęściej z dostępu udowego, z możliwością precyzyjnego pozycjonowania dzięki obecności markerów radiologicznych [9-11].



Rycina 2. Kolejne generacje zastawek aortalnych rozprężalnych na balonie firmy Edwards Lifesciences: (A) SAPIEN - pierwszą generację protezy, (B) SAPIEN XT - udoskonaloną wersję o zmodyfikowanej konstrukcji stentu, oraz (C) SAPIEN 3 - najnowszą generację, wyposażoną dodatkowo w zewnętrzny mankiet uszczelniający ograniczający przeciek okołozastawkowy [9]

### 3.3 Zastawka Acurate

ACURATE neo2 (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) stanowi drugą generację samorozprężalnych zastawek aortalnych przeznaczonych do przezcewnikowej implantacji, opracowaną na podstawie doświadczeń z modelem ACURATE neo. Zastawka implantowana jest w pozycji nadpierścieniowej, a jej konstrukcja obejmuje trzy łuki stabilizujące, które ułatwiają współosiowe osadzenie w pierścieniu aortalnym. Górna korona odpowiada za zakotwiczenie protezy oraz odsunięcie płatków natywnej zastawki, natomiast dolna korona, rozprężająca się w obrębie drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*, LVOT), częściowo wnika do jej światła, co może ograniczać ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia i arytmii [12]. Pomimo obiecujących wyników badań klinicznych oraz szerokiego zastosowania tej protezy na świecie, w tym również w Polsce, program ACURATE neo został globalnie zakończony przez producenta. Decyzja ta wynikała z wyników amerykańskiego badania ACURATE IDE, w którym nie wykazano porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa tej zastawki względem innych systemów TAVI u pacjentów z różnych grup ryzyka. W konsekwencji firma wycofała wniosek do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) o dopuszczenie produktu do obrotu w Stanach Zjednoczonych oraz zakończyła jego dalszy rozwój [13].

### 3.4 Zastawka Portico

Portico (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) jest samorozprężalną bioprotezą aortalną przeznaczoną do przezcewnikowej implantacji, zatwierdzoną w Europie w 2012 roku (*CE Mark*) oraz w Stanach Zjednoczonych w 2021 roku,

wraz z systemem dostarczającym FlexNav. Zastawka składa się z trzech płatków wykonanych z osierdzia bydlęcego, osadzonych na stencie z nitinolu, oraz zewnętrznej osłony perikardialnej o właściwościach uszczelniających. Konstrukcja stentu, wyposażona w elementy stabilizujące, umożliwia utrzymanie protezy w odpowiedniej pozycji podczas implantacji. Mechanizm samorozprężalny, w połączeniu z możliwością repozycjonowania i częściowego odzyskania, pozwala na precyzyjne ustawienie zastawki i zwiększa bezpieczeństwo procedury. Zastawka dostępna jest w czterech rozmiarach (23-29 mm) i najczęściej implantowana z dostępu przez tętnicę udową lub podobojczykową. Niski profil systemu dostarczającego oraz wysoka elastyczność cewnika ułatwiają przeprowadzenie zabiegu w złożonych warunkach anatomicznych. Dane kliniczne wskazują na korzystne wyniki stosowania systemu Portico, jednak liczba dostępnych badań pozostaje ograniczona, a doniesienia dotyczące częstości powikłań, w tym konieczności implantacji układu stymulującego, są niejednoznaczne [14].

#### 4. Przezcewnikowa wymiana zastawki mitralnej (TMVR)

Niedomykalność zastawki mitralnej (ang. *mitral regurgitation*, MR) związana ze zwapnieniem pierścienia mitralnego (ang. *mitral annular calcification*, MAC) stanowi jedno z największych wyzwań terapeutycznych zarówno w kardiologii, jak i w kardiologii interwencyjnej. Schorzenie to dotyczy przede wszystkim pacjentów w podeszłym wieku, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi, u których ryzyko operacyjne jest wysokie, a uwarunkowania anatomiczne często uniemożliwiają zastosowanie technik naprawczych typu TEER (np. z wykorzystaniem systemu MitraClip). W ostatnich latach rozwój przezcewnikowej wymiany zastawki mitralnej (ang. *transcatheter mitral valve replacement*, TMVR) istotnie poszerzył możliwości leczenia chorych z dysfunkcją zastawki mitralnej. Metoda ta stanowi mniej inwazyjną alternatywę dla leczenia chirurgicznego, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka. Jej zastosowanie w przypadku MAC (ang. *valve-in-mitral annular calcification*, ViMAC) wiąże się jednak ze specyficznymi wyzwaniami, takimi jak ryzyko zwężenia drogi odpływu lewej komory (LVOTO), przecieków okołozastawkowych, embolizacji protezy czy trudności w stabilnym zakotwiczeniu w nieregularnym, zwapniałym pierścieniu. Początkowo TMVR wykonywano głównie z wykorzystaniem balonorozprężalnych systemów TAVI w leczeniu dysfunkcji bioprotez chirurgicznych (procedury *valve-in-valve*), uzyskując korzystne wyniki kliniczne. W kolejnych latach zakres zastosowań rozszerzono na pacjentów z uprzednio wszczepionymi pierścieniami po zabiegach naprawczych (*valve-in-ring*) oraz na chorych ze zwapnieniem pierścienia mitralnego. Wyniki badania MITRAL wykazały, że implantacja zastawki

w obrębie zwapniałego pierścienia prowadzi do istotnej poprawy objawów klinicznych oraz parametrów hemodynamicznych. Postęp technologiczny w ostatnich latach, obejmujący rozwój nowych platform zastawkowych, systemów dostarczających oraz zaawansowanych metod obrazowania, umożliwił bardziej precyzyjną kwalifikację pacjentów i planowanie procedur, a także przyczynił się do poprawy ich bezpieczeństwa. Szczególne znaczenie mają konstrukcje samorozprężalne oraz systemy wykorzystujące alternatywne mechanizmy kotwiczenia, które pozwalają ograniczyć ryzyko powikłań, takich jak przecieki okołozastawkowe czy obturacja drogi odpływu lewej komory [15,16].

#### 4.1 Zastawka Tendyne

Zastawka Tendyne (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornia, USA) należy do najlepiej przebadanych systemów stosowanych w przeciecznikowej wymianie zastawki mitralnej (TMVR). Jest to samorozprężalna bioproteza zaprojektowana z uwzględnieniem złożonej anatomii pierścienia mitralnego, oparta na unikalnej konstrukcji dwustentowej. Proteza składa się z dwóch elementów wykonanych z nitinolu: wewnętrznego, cylindrycznego stentu zawierającego trójpłatkową zastawkę z osierdza wieprzowego oraz zewnętrznego stentu o kształcie litery „D”, który umożliwia dopasowanie do anatomicznego kształtu pierścienia mitralnego. Zewnętrzna rama wyposażona jest w mankiet materiałowy zapewniający uszczelnienie oraz stabilizację protezy w miejscu implantacji. System dostępny jest w różnych rozmiarach, co pozwala na jego dopasowanie do indywidualnych warunków anatomicznych. Ważną cechą systemu Tendyne jest możliwość repozycjonowania oraz całkowitego odzyskania zastawki przed jej ostatecznym uwolnieniem z systemu dostarczającego. Implantacja przeprowadzana jest drogą przezkoniuszkową, z dostępu przez lewostronną minitorakotomię, pod kontrolą fluoroskopii oraz echokardiografii przezprzełykowej. Stabilizacja protezy uzyskiwana jest za pomocą systemu kotwiczenia mocowanego do koniuszka lewej komory. Pierwsze zastosowanie kliniczne tej technologii opisano w 2013 roku, a kolejne badania, w tym *Tendyne Global Feasibility Study*, potwierdziły jej skuteczność i bezpieczeństwo w obserwacji średnioterminowej. System uzyskał oznaczenie CE w Europie, natomiast jego skuteczność oraz potencjalna przewaga nad leczeniem chirurgicznym są obecnie oceniane w trwających badaniach randomizowanych [17].

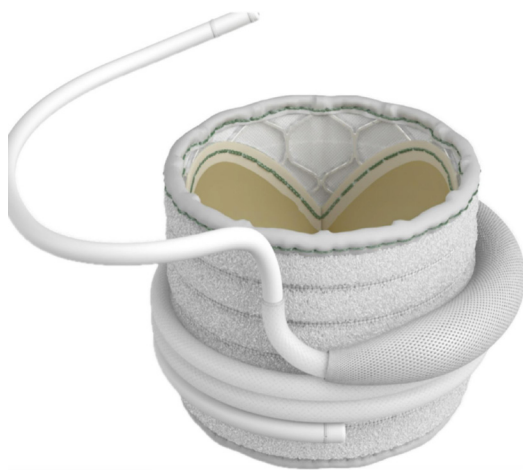
## 4.2 Zastawka Intrepid

Zastawka Intrepid (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) stanowi jedną z protez stosowanych w przezcewnikowej wymianie zastawki mitralnej (TMVR), implantowaną z wykorzystaniem dostępu przezprzegrodowego (nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej). Jej konstrukcja opiera się na systemie dwustentowym, obejmującym zewnętrzną ramę odpowiedzialną za stabilizację, uszczelnienie oraz dopasowanie do anatomii pierścienia mitralnego oraz wewnętrzny stent zawierający trójpłatkową zastawkę biologiczną wykonaną z osierdza bydlęcego. Implantacja przeprowadzana jest z użyciem systemu dostarczającego o średnicy 35 Fr, wprowadzanego przez przegrodę międzyprzedsionkową, co stanowi alternatywę dla dostępu przezkoniuszkowego. W kontekście tej techniki istotnym zagadnieniem pozostaje powstawanie jatrogennego ubytku przegrody międzyprzedsionkowej (ang. *atrial septal defect*, ASD), który w części przypadków wymaga przezcewnikowego zamknięcia w trakcie tego samego zabiegu. Dotychczasowe badania wykazały wysoką skuteczność implantacji oraz korzystne wyniki krótkoterminowe, obejmujące istotną redukcję niedomykalności mitralnej i poprawę stanu klinicznego pacjentów. Jednocześnie obserwowano powikłania związane głównie z dostępem naczyniowym oraz dużą średnicą systemu dostarczającego, co podkreśla znaczenie dalszego rozwoju technologii przezskórnych [18].

## 4.3. Zastawka SAPIEN M3

System SAPIEN M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornia, USA) stanowi jedno z najbardziej innowacyjnych rozwiązań stosowanych w TMVR. W odróżnieniu od klasycznych protez opiera się na dwuetapowej koncepcji obejmującej dwa współpracujące elementy: samorozprężalny „dock” oraz zastawkę balonorozprężalną, wzorowaną na systemie SAPIEN 3 (Rycina 3). Pierwszym etapem procedury jest implantacja nitinolowego docku, który otacza struktury podzastawkowe i tworzy sztuczny pierścień (ang. *landing zone*) dla właściwej protezy. Konstrukcja ta umożliwia stabilne zakotwiczenie niezależnie od obecności zwągnięć pierścienia mitralnego oraz zmniejsza ryzyko przemieszczenia zastawki. Dock może być również repozycjonowany i całkowicie odzyskany przed ostatecznym uwolnieniem z systemu dostarczającego. W kolejnym etapie do wnętrza docku implantowana jest zastawka biologiczna z płatkami z osierdza bydlęcego, wyposażona w dodatkowy mankiet uszczelniający, ograniczający przeciek okołozastawkowy. Taka konfiguracja umożliwia uzyskanie stabilnej i szczelnej rekonstrukcji zastawki mitralnej przy

jednoczesnym ograniczeniu ryzyka zwężenia drogi odpływu lewej komory. Procedura wykonywana jest z dostępu udowego z wykorzystaniem nakłucia transseptalnego przegrody międzyprzedsionkowej. Kluczowe znaczenie ma dokładne planowanie zabiegu z użyciem tomografii komputerowej oraz echokardiografii przezprzełykowej, umożliwiających ocenę warunków anatomicznych, przewidywanie pola neo-LVOT oraz optymalizację pozycjonowania systemu. Wczesne wyniki badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność proceduralną, istotną redukcję niedomykalności mitralnej oraz poprawę jakości życia pacjentów wysokiego ryzyka. System uzyskał oznaczenie CE w Europie, a jego dalsza ocena prowadzona jest w badaniach klinicznych, takich jak ENCIRCLE [19].



Rycina 3. Schemat systemu SAPIEN M3, składającego się z dwóch elementów implantowanych sekwencyjnie: samorozprężalnej struktury kotwicznej wykonanej z nitinolu oraz zastawki biologicznej typu SAPIEN 3, przystosowanej do implantacji w pozycji mitralnej [19]

#### 4.4 System MitraClip

Technika przecewnikowej naprawy zastawki mitralnej metodą „brzeg do brzeгу” (M-TEER) jest ważnym uzupełnieniem współczesnych metod interwencyjnych. W odróżnieniu od systemów TMVR nie polega ona na implantacji protezy zastawkowej. Najbardziej rozpowszechnionym rozwiązaniem w tej grupie jest system MitraClip (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA), który odtwarza chirurgiczną technikę Alfieriego poprzez mechaniczne zbliżenie płatków zastawki mitralnej, prowadząc do redukcji niedomykalności. Zabieg wykonywany jest przezskórnie, z dostępu przez żyłę udową, z wykorzystaniem nakłucia transseptalnego, pod kontrolą echokardiografii

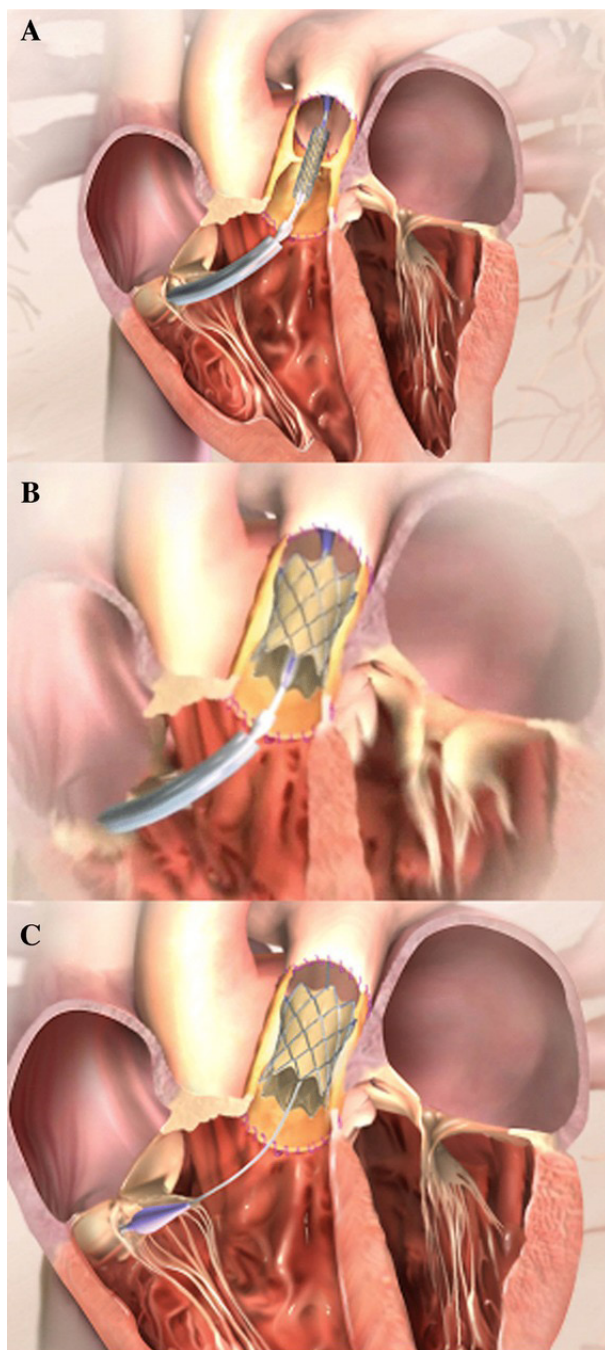
przezprzełykowej lub fluoroskopii. Umożliwia to precyzyjne pozycjonowanie oraz ewentualną repozycję systemu. Metoda ta znajduje zastosowanie przede wszystkim u pacjentów z istotną niedomykalnością mitralną, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub obarczeni są wysokim ryzykiem operacyjnym. Pomimo że technika TEER nie obejmuje wymiany zastawki, jej znaczenie kliniczne pozostaje istotne. Stanowi ona mniej inwazyjną alternatywę dla chirurgicznej plastyki zastawki mitralnej, szczególnie w populacji chorych wysokiego ryzyka, oraz ważne uzupełnienie spektrum metod przecewnikowych stosowanych w leczeniu wad zastawkowych [20].

## 5. Przecewnikowa wymiana zastawki płucnej (TPVI)

Wrodzone wady serca (ang. *congenital heart defects*, CHD) występują u około 8 na 1000 żywo urodzonych dzieci. Istotna ich część obejmuje patologie w obrębie drogi odpływu prawej komory (ang. *right ventricular outflow tract*, RVOT) oraz zastawki płucnej. Do najczęstszych złożonych wad należą tetralogia Fallota, wspólny pień tętniczy (łac. *truncus arteriosus communis*, TAC) oraz niektóre postacie przełożenia wielkich pni tętniczych (ang. *transposition of the great arteries*, TGA), które wymagają wczesnej interwencji chirurgicznej. Standardowe leczenie polega na rekonstrukcji RVOT z wykorzystaniem łat ksenogenicznych lub na wszczepieniu konduktów i protez zastawkowych, co umożliwia przywrócenie prawidłowego połączenia komorowo-tętniczego. Pomimo skuteczności tych procedur w korekcji pierwotnych nieprawidłowości anatomicznych, zastosowane protezy biologiczne oraz konduity ulegają stopniowej degeneracji, prowadząc do zwężenia drogi odpływu prawej komory (RVOTO). W konsekwencji dochodzi do przeciążenia prawej komory, które z czasem może skutkować jej niewydolnością. W odpowiedzi na te ograniczenia wprowadzono przecewnikową implantację zastawki płucnej (ang. *transcatheter pulmonary valve implantation*, TPVI), po raz pierwszy opisaną w 1999 roku, umożliwiającą leczenie dysfunkcji RVOT bez konieczności interwencji kardiochirurgicznej. Początkowo metoda ta była stosowana głównie u pacjentów z uszkodzonymi konduktami, jednak z czasem zakres jej zastosowań rozszerzono także na przypadki degeneracji zastawek biologicznych. Zabieg TPVI prowadzi do poprawy parametrów hemodynamicznych, sprzyja korzystnej przebudowie prawej komory, zmniejsza częstość zaburzeń rytmu serca oraz poprawia tolerancję wysiłku. Jednocześnie wiąże się z ryzykiem powikłań, takich jak degeneracja protezy czy infekcyjne zapalenie wsierdza. Kluczowe znaczenie dla skuteczności terapii mają zatem właściwa kwalifikacja pacjenta oraz optymalny moment przeprowadzenia interwencji [21].

## 5.1 Zastawka Melody

Zastawka Melody (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) była pierwszą szeroko stosowaną przezcewnikową protezą zastawki płucnej, opracowaną pod koniec lat 90. XX wieku. Jej konstrukcja obejmuje stent balonorozprężalny oraz biologiczną zastawkę wykonaną z bydłłej żyły szyjnej. Segment naczyniowy zawierający zastawkę jest wszyty w metalowy stent ze stopu platyny i irydu, co umożliwia dostosowanie do zróżnicowanych warunków anatomicznych u pacjentów z patologią w obrębie RVOT. Zastosowanie tkanki biologicznej wynika z jej korzystnych właściwości biomechanicznych, takich jak cienkie i elastyczne płatki oraz głębokie komisy, sprzyjające prawidłowej koaptacji. Konstrukcja stentu pozwala na złożenie zastawki do niewielkich rozmiarów podczas implantacji oraz jej rozprężenie do średnicy odpowiadającej warunkom anatomicznym pacjenta (zwykle 16-22 mm). W toku rozwoju technologii wprowadzono modyfikacje konstrukcyjne, w tym wzmocnienie stentu oraz zmiany sposobu mocowania tkanki, mające na celu ograniczenie deformacji i zaburzeń przepływu. Proces wytwarzania obejmuje preparatykę i utrwalanie tkanki biologicznej, a następnie jej integrację ze stentem. Gotowa proteza poddawana jest sterylizacji i przechowywana w roztworze konserwującym do czasu implantacji. Do implantacji zastawki Melody stosuje się dedykowany system dostarczający Ensemble, obejmujący balon typu *balloon-in-balloon*, osłonkę oraz *introducer*. Rozwiązanie to umożliwia przeprowadzenie procedury bez konieczności stosowania dodatkowych cewników czy koszulek naczyniowych. Zastawka jest montowana na balonie i wprowadzana w osłonkę przez układ żylny do drogi odpływu prawej komory. Po osiągnięciu docelowej pozycji osłonka jest wycofywana, a implantacja odbywa się poprzez sekwencyjne napełnianie dwóch współosiowych balonów, najpierw wewnętrznego, następnie zewnętrznego, co pozwala na kontrolowane rozprężenie stentu (Rycina 4). System dostępny jest w kilku rozmiarach, co umożliwia jego dopasowanie do warunków anatomicznych pacjenta. Konstrukcja układu dostarczającego sprzyja stabilności podczas implantacji oraz umożliwia precyzyjne pozycjonowanie protezy, co jest kluczowe dla skuteczności i bezpieczeństwa procedury TPVI [22-24].



Rycina 4. Kolejne etapy przezcewnikowej implantacji zastawki płucnej Melody z użyciem systemu Ensemble w obrębie drogi odpływu prawej komory. (A) Wprowadzenie systemu dostarczającego przez układ żylny do prawej komory oraz pozycjonowanie zastawki w RVOT. Proteza pozostaje w formie sprasowanej na balonie, zabezpieczona w obrębie systemu wprowadzającego. (B) Faza implantacji - stopniowe napełnianie balonu prowadzi do rozprężenia stentu i przylegania protezy do ścian konduitu lub drogi odpływu. Uzyskiwana jest stabilna pozycja zastawki oraz jej pełna ekspansja. (C) Stan po implantacji - zastawka jest osadzona w obrębie RVOT, a system dostarczający zostaje wycofany. Dochodzi do przywrócenia funkcji zastawkowej oraz prawidłowego przepływu krwi do tętnicy płucnej [22]

## 5.2 Zastawka Harmony

Zastawka Harmony (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) została opracowana z myślą o pacjentach z poszerzoną drogą odpływu prawej komory. Jej wprowadzenie umożliwiło rozszerzenie wskazań do przezcewnikowej implantacji zastawki płucnej, szczególnie w grupie chorych niekwalifikujących się do implantacji systemów balonorozprężalnych. Konstrukcja zastawki obejmuje płatki z osierdzia świńskiego osadzone w samorozprężalnym stencie z nitinolu pokrytym materiałem syntetycznym. Asymetryczny kształt typu klepsydry umożliwia stabilne zakotwiczenie protezy poprzez dopasowanie do anatomii RVOT, z uwzględnieniem kontrolowanego oversizingu w segmentach proksymalnym i dystalnym, przy zachowaniu funkcji części środkowej zawierającej płatkę zastawkową. Zastawka dostępna jest w dwóch rozmiarach (22 mm i 25 mm), co pozwala na jej zastosowanie u pacjentów z różnymi warunkami anatomicznymi. Kluczowe znaczenie ma kwalifikacja przedzabiegowa z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, umożliwiająca ocenę zmienności wymiarów RVOT w cyklu serca oraz właściwy dobór systemu. Implantacja przeprowadzana jest z użyciem dedykowanego systemu dostarczającego, a przebieg procedury jest zbliżony do innych technik TPVI. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na poprawę parametrów hemodynamicznych oraz redukcję niedomykalności zastawki płucnej, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w obserwacji krótkoterminowej [25,26].

## 5.3 Zastawka Venus

Zastawka Venus P-valve (Venus Medtech, Hangzhou, Chiny) stanowi kolejną samorozprężalną biologiczną protezę zastawki płucnej przeznaczoną do przezcewnikowej implantacji. Grupę docelową stanowią pacjenci z poszerzoną drogą odpływu prawej komory oraz istotną niedomykalnością zastawki płucnej. Konstrukcja zastawki obejmuje płatki z osierdzia świńskiego osadzone w samorozprężalnym stencie z nitinolu. Proteza ma kształt klepsydry, z węższą częścią środkową zawierającą płatkę zastawkową oraz szerszymi segmentami proksymalnym i dystalnym, co umożliwia jej stabilne zakotwiczenie w obrębie pnia płucnego. Dodatkowym elementem konstrukcyjnym jest proksymalna osłona (ang. *skirt*), która ogranicza ryzyko przecieku okołozastawkowego, natomiast brak pokrycia w części dystalnej zmniejsza ryzyko zamknięcia odgałęzień tętnicy płucnej. Zastawka dostępna jest w kilku wariantach konstrukcyjnych, z których każdy oferowany jest w rozmiarach 25 i 30 mm, co umożliwia dopasowanie do warunków anatomicznych pacjenta [27-29].

## 5.4 Zastawka Sapien

Zastawki z rodziny SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornia, USA), pierwotnie opracowane do przezcewnikowej implantacji w pozycji aortalnej (TAVI), znajdują również zastosowanie w leczeniu dysfunkcji drogi odpływu prawej komory. Konstrukcja tych protez obejmuje płatki biologiczne z osierdzia bydlęcego, osadzone w balonorozprężalnym stencie wykonanym ze stopów metali, takich jak kobalt-chrom lub stal nierdzewna. Systemy SAPIEN (w tym generacje XT oraz SAPIEN 3) dostępne są w szerokim zakresie rozmiarów (20-29 mm), co umożliwia ich zastosowanie u pacjentów z różnymi warunkami anatomicznymi. Dotychczasowe obserwacje wskazują na korzystne wyniki wczesne i krótkoterminowe w tej lokalizacji, jednak liczba badań oceniających skuteczność odległą oraz trwałość protez w pozycji płucnej pozostaje ograniczona. W związku z tym ich zastosowanie nadal wymaga dalszej oceny klinicznej, pomimo rosnącego znaczenia w praktyce interwencyjnej, zwłaszcza u dorosłych pacjentów z poszerzoną drogą odpływu prawej komory [30].

## 6. Przezcewnikowa wymiana zastawki trójdzielnej (TTVR)

Przezcewnikowa wymiana zastawki trójdzielnej (ang. *transcatheter tricuspid valve replacement*, TTVR) stanowi jeden z najnowszych i dynamicznie rozwijających się obszarów kardiologii interwencyjnej. Metoda ta została opracowana jako odpowiedź na ograniczenia leczenia chirurgicznego ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej (ang. *tricuspid regurgitation*, TR), która jest niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność oraz częstość hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF). W ostatnich latach TTVR zyskuje na znaczeniu jako opcja terapeutyczna u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym oraz u chorych z niekorzystnymi warunkami anatomicznymi, u których inne techniki przezcewnikowe, takie jak naprawa „brzeg do brzegu” zastawki trójdzielnej (ang. *transcatheter tricuspid edge-to-edge repair*, T-TEER), nie znajdują zastosowania. Dotyczy to zwłaszcza przypadków z dużym pierścieniem zastawkowym, znacznym rozwarciem płatków (ang. *coaptation gap*) lub ich nasilonym *tetheringiem* (napinanie płatków zastawki w kierunku komory). W takich sytuacjach TTVR umożliwia skuteczną redukcję niedomykalności, co przekłada się na poprawę stanu klinicznego, jakości życia oraz sprzyja korzystnej przebudowie prawej komory. Pomimo obiecujących wyników klinicznych, całkowite zniesienie niedomykalności zastawki trójdzielnej może wiązać się z określonymi konsekwencjami

hemodynamicznymi, takimi jak niedopasowanie obciążenia następczego (ang. *afterload mismatch*), prowadzące do ostrej niewydolności prawej komory, a także zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego wynikające z bliskości układu bódźcprzewodzącego. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje specyfika anatomiczna zastawki trójdzielnej, obejmująca duży, nieregularny i zazwyczaj niezwapniały pierścień oraz zmienną geometrię dostępu przez układ żylny, co istotnie wpływa na złożoność procedur przezcewnikowych. Współczesne systemy TTVR różnią się pod względem konstrukcji, mechanizmów kotwiczenia oraz sposobu implantacji. Wyróżnia się m.in. protezy wykorzystujące zakotwiczenie podzastawkowe, siłę radialną pierścienia, elementy mocujące w przegrodzie międzykomorowej lub kombinacje tych mechanizmów. Zabiegi wykonywane są najczęściej z dostępu przez żyłę udową lub szyjną. Rozwój technologii TTVR, w tym wprowadzenie pierwszych systemów dopuszczonych do stosowania klinicznego w Europie i Stanach Zjednoczonych, wskazuje na rosnące znaczenie tej metody w leczeniu zaawansowanej niedomykalności zastawki trójdzielnej [31].

## 6.1 Zastawka Evoque

Zastawka EVOQUE (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornia, USA) stanowi jeden z pierwszych systemów przeznaczonych do przezcewnikowej wymiany zastawki trójdzielnej (TTVR), który uzyskał dopuszczenie do stosowania klinicznego. System został zatwierdzony w 2024 roku przez FDA do leczenia pacjentów z objawową, ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej, utrzymującą się pomimo optymalnej terapii farmakologicznej, u których leczenie interwencyjne zostało uznane za zasadne przez Heart Team. Proteza EVOQUE składa się z trójpłatkowej zastawki biologicznej wykonanej z osierdzia wołowego, osadzonej w samorozprężalnym stencie z nitinolu. Konstrukcja systemu umożliwia zakotwiczenie w obrębie natywnej zastawki dzięki mechanizmowi mocującemu obejmującemu aparat podzastawkowy oraz wychwytyjącemu wolne brzegi płatków (przegrodowego, przedniego i tylnego). Dodatkowo zastosowanie wewnętrznej osłony materiałowej (ang. *skirt*) pozwala na ograniczenie ryzyka przecieku okołozastawkowego (Rycina 5). Zastawka dostępna jest w kilku rozmiarach (44 mm, 48 mm i 52 mm), co umożliwia jej zastosowanie u pacjentów z dużym i zmiennym anatomicznie pierścieniem zastawki trójdzielnej. System dostarczający o średnicy 28 Fr przeznaczony jest do implantacji z dostępu przez żyłę udową i wyposażony w mechanizmy umożliwiające kontrolowane pozycjonowanie oraz uwalnianie protezy. Wprowadzenie systemu EVOQUE stanowi istotny etap w rozwoju przezcewnikowego leczenia niedomykalności zastawki trójdzielnej i poszerza możliwości terapeutyczne u pacjentów, u których dotychczasowe opcje leczenia były ograniczone [32,33].



Rycina 5. Zastawka EVOQUE - samorozprężalna proteza zastawki trójdzielnej, wyposażona w trzy płatki biologiczne osadzone w stencie wykonanym z nitinolu [33]

## 6.2 Cardiovalve

Cardiovalve (Cardiovalve Ltd, Or Yehuda, Izrael) stanowi kolejną bioprotezę zastawki trójdzielnej przeznaczoną do przezcewnikowej implantacji. Konstrukcja systemu obejmuje niskoprofilową, dwuczęściową ramę z nitinolu oraz trzy płatki wykonane z osierdza bydlęcego. System zaprojektowany jest głównie do implantacji z dostępu przez żyłę udową. Konstrukcja z licznymi punktami uchwytu umożliwia zakotwiczenie protezy w obrębie natywnej zastawki, a jej stopniowe uwalnianie odbywa się pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej oraz fluoroskopii. Wstępne dane kliniczne wskazują na poprawę stanu klinicznego u pacjentów wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do chirurgicznej wymiany lub naprawy zastawki trójdzielnej [34].

## 6.3 Tri Clip G4

TriClip G4 (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) jest systemem przezcewnikowej naprawy zastawki trójdzielnej metodą brzeg do brzegu (ang. *transcatheter tricuspid edge-to-edge repair*, T-TEER), zatwierdzonym przez FDA w 2024 roku do leczenia pacjentów z objawową, ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej, utrzymującą się pomimo optymalnej terapii farmakologicznej, u których ryzyko leczenia chirurgicznego jest umiarkowane lub wysokie. System umożliwia redukcję niedomykalności poprzez mechaniczne zbliżenie płatków zastawki, co prowadzi do zmniejszenia szczeliny koaptacyjnej i poprawy funkcji zastawki przy zachowaniu małoinwazyjnego charakteru procedury. TriClip G4 składa się z dwóch głównych elementów: implantu (klipsa) oraz systemu dostarczającego obejmującego sterowalną

koszulkę (ang. *steerable sleeve*) i cewnik wprowadzający. Wyróżnia się dwie strategie implantacji: technikę dwupłatkową, polegającą na umieszczeniu klipsa między płatkami przednim i przegrodowym, oraz technikę wielootworową (ang. *triple-orifice*), w której klipsy implantowane są centralnie między płatkami przednim, tylnym i przegrodowym. W praktyce klinicznej częściej stosowana jest technika dwupłatkowa, ze względu na większą przewidywalność i bezpieczeństwo procedury. Zabieg przeprowadzany jest pod kontrolą echokardiografii przezprzelykowej oraz fluoroskopii, co umożliwia precyzyjne pozycjonowanie systemu. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na redukcję stopnia niedomykalności, poprawę stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów, co potwierdza istotną rolę tej metody w leczeniu chorych wysokiego ryzyka [35].

## 7. Powikłania

Przecewnikowe implantacje zastawek serca, w szczególności przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI), stanowią obecnie jedną z podstawowych metod leczenia pacjentów z ciężkimi wadami zastawkowymi, obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym. Procedury te wykonywane są głównie u chorych w podeszłym wieku, z licznymi chorobami współistniejącymi, co zwiększa złożoność postępowania okołozabiegowego oraz ryzyko wystąpienia powikłań. W związku z tym istotne znaczenie ma analiza zdarzeń niepożądanych związanych z procedurami przecewnikowymi, obejmujących zarówno powikłania śródzabiegowe, jak i wczesne oraz odległe następstwa interwencji. Do najważniejszych należą powikłania hemodynamiczne, oddechowe i krwotoczne, zaburzenia rytmu serca, a także konieczność przedłużonej wentylacji mechanicznej lub leczenia w oddziale intensywnej terapii. Istotnym, choć stosunkowo rzadkim zdarzeniem pozostaje również śmiertelność okołozabiegowa. Pomimo wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa TAVI w doświadczonych ośrodkach, powikłania te pozostają nieodłącznym elementem procedury i wymagają stałej analizy oraz optymalizacji postępowania. Jednym z najczęstszych powikłań po TAVI są zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym bloki przedsionkowo-komorowe, stanowiące główną przyczynę implantacji stymulatora serca (ang. *permanent pacemaker*, PPM). Pomimo postępu technologicznego odsetek implantacji PPM pozostaje istotny i w analizach zbiorczych wynosi około 13%. Patogeneza tych zaburzeń związana jest z bezpośrednim sąsiedztwem pierścienia aortalnego oraz struktur układu przewodzącego, zwłaszcza lewej odnogi pęczka Hisa. Mechaniczne oddziaływanie protezy, obejmujące ucisk, obrzęk oraz niedokrwienie, może prowadzić do uszkodzenia tych struktur. Do czynników ryzyka należą m.in. nasilone

zwapnienia w obrębie drogi odpływu lewej komory, pierścienia mitralnego oraz zbyt głęboka implantacja zastawki. Ważne znaczenie kliniczne ma również nowo powstały blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. *left bundle branch block*, LBBB), który może występować u znacznego odsetka pacjentów po zabiegu i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późniejszego rozwoju bloków przedsionkowo-komorowych oraz konieczności implantacji PPM. Znaczenie tego powikłania rośnie wraz z rozszerzaniem wskazań do TAVI na młodsze grupy chorych. Kolejnym poważnym powikłaniem jest udar mózgu, który pomimo postępu w zakresie technik zabiegowych i kwalifikacji pacjentów, pozostaje jednym z najcięższych zdarzeń niepożądanych związanych z TAVI. Zarówno udary okołozabiegowe, jak i odległe, istotnie pogarszają rokowanie, zwiększając śmiertelność oraz częstość trwałej niesprawności. Mechanizmy ich powstawania obejmują przede wszystkim zatorowość materiałem wapniowym lub skrzeplinowym uwalnianym podczas manipulacji w obrębie zwapniałej zastawki aortalnej oraz łuku aorty. W odpowiedzi na to wyzwanie rozwijane są strategie prewencyjne, w tym zastosowanie systemów ochrony mózgowej oraz optymalizacja techniki implantacji [36,37].

Infekcyjne zapalenie wsierdza (ang. *infective endocarditis*, IE) stanowi istotne powikłanie po przezcewnikowej implantacji zastawki płucnej (TPVI), zwłaszcza z wykorzystaniem zastawki Melody. Dostępne dane wskazują, że ryzyko IE w tej populacji nie jest pomijalne. Skumulowana częstość występowania wynosi od kilku do około 25%, a roczna zapadalność 1,3-9,1% na pacjento-rok, szczególnie w pierwszych latach po zabiegu. Obraz kliniczny IE po TPVI bywa nieswoisty i może utrudniać rozpoznanie. Najczęściej obserwuje się gorączkę oraz dodatnie wyniki posiewów krwi, natomiast wizualizacja wegetacji w badaniach echokardiograficznych jest ograniczona i możliwa jedynie u części pacjentów. Charakterystycznym objawem może być również pojawienie się nowego lub narastającego zwężenia drogi odpływu prawej komory, stanowiącego istotną wskazówkę diagnostyczną. Przebieg kliniczny IE w tej grupie chorych jest zróżnicowany, a około połowa pacjentów wymaga ponownej interwencji (chirurgicznej lub przezcewnikowej), natomiast śmiertelność pozostaje stosunkowo niska, choć istotna klinicznie. Lepsze rokowanie obserwuje się w przypadku zakażeń paciorkowcowych oraz przy braku istotnej przeszkody w drodze odpływu prawej komory [38].

## 8. Podsumowanie

Postęp technologiczny przezcewnikowych interwencji zastawkowych w ostatnich dekadach doprowadził do zasadniczej zmiany paradygmatu leczenia wad

zastawkowych serca. Procedury takie jak TAVI, TEER, TMVR, TPVI oraz TTVR stanowią obecnie integralny element współczesnych strategii terapeutycznych, umożliwiając skuteczne leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym lub wcześniej niekwalifikujących się do interwencji chirurgicznej. Ich rosnąca dostępność oraz postęp technologiczny przyczyniły się do poprawy wyników leczenia, jakości życia oraz rokowania chorych. Kluczowym elementem współczesnego podejścia pozostaje kwalifikacja prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół (kardiogrupę, Heart Team), uwzględniająca indywidualne cechy pacjenta, anatomię wady, ryzyko zabiegowe oraz przewidywane korzyści długoterminowe. Kluczowy jest właściwy dobór metody interwencji oraz typu systemu zastawkowego, co umożliwia optymalizację efektów leczenia i ograniczenie ryzyka powikłań. Pomimo wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa procedur przezcewnikowych, ich nieodłącznym elementem pozostaje ryzyko powikłań. W przypadku TAVI szczególne znaczenie mają zaburzenia przewodzenia wymagające implantacji stymulatora serca, zdarzenia zatorowe, w tym udar mózgu, a także powikłania naczyniowe i krwotoczne. W odniesieniu do TPVI istotnym problemem pozostaje ryzyko infekcyjnego zapalenia wsierdza, które mimo stosunkowo niewielkiej częstości występowania, może prowadzić do konieczności reinterwencji oraz pogorszenia rokowania. W innych obszarach, takich jak TMVR czy TTVR, obserwuje się natomiast specyficzne wyzwania, obejmujące trudności w zakotwiczeniu protez, przecieki okołozastawkowe oraz konsekwencje hemodynamiczne interwencji. Postęp technologiczny, obejmujący rozwój kolejnych generacji protez, systemów dostarczających oraz zaawansowanych metod obrazowania, przyczynia się do stopniowego ograniczania częstości powikłań oraz poprawy wyników odległych. Jednocześnie rozszerzanie wskazań do leczenia przezcewnikowego na młodsze populacje pacjentów zwiększa znaczenie zagadnień związanych z trwałością protez, możliwością kolejnych interwencji oraz długoterminowym bezpieczeństwem. Podsumowując, przezcewnikowe metody leczenia wad zastawkowych stanowią obecnie jeden z filarów nowoczesnej kardiologii interwencyjnej. Ich dalszy rozwój, oparty na wynikach badań klinicznych oraz doświadczeniu ośrodków wysokospecjalistycznych, będzie miał kluczowe znaczenie dla dalszej poprawy skuteczności terapii, ograniczenia powikłań oraz optymalizacji opieki nad pacjentami z chorobami zastawkowymi serca.

## Referencje

- [1] Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025;46(44):4635-4736. doi:10.1093/eurheartj/ehaf194

- [2] Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
- [3] Melidi E, Latsios G, Toutouzas K, et al. Cardio-anesthesiology considerations for transcatheter aortic valve implantation. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57(6):401-406. doi:10.1016/j.hjc.2016.10.001
- [4] Postolache A, Sperlongano S, Lancellotti P. TAVI after more than 20 years. *J Clin Med*. 2023;12(17):5645. doi:10.3390/jcm12175645
- [5] Sadat N, Lojenburg JH, Scharfschwerdt M, et al. Impact of different in vitro models on functional performance of self-expanding transcatheter heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023;64(4):ezad333. doi:10.1093/ejcts/ezad333
- [6] Grubb KJ, Lisko JC, O'Hair D, et al. Reinterventions after CoreValve/Evolut transcatheter or surgical aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(8):1007-1016. doi:10.1016/j.jcin.2024.01.292
- [7] US Food and Drug Administration. Summary of safety and effectiveness data (SSED): Medtronic Evolut PRO+ system, Evolut FX system, Evolut FX+ system. Published August 28, 2025.
- [8] Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early outcomes with the Evolut PRO repositionable self-expanding transcatheter aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):160-168. doi:10.1016/j.jcin.2017.10.014
- [9] Rheude T, Blumenstein J, Möllmann H, Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Med Devices (Auckl)*. 2018;11:353-360. doi:10.2147/MDER.S143897
- [10] Solomonica A, Choudhury T, Bagur R. Newer-generation Edwards transcatheter aortic valve systems: SAPIEN 3, Centera, and SAPIEN 3 Ultra. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(2):81-87. doi:10.1080/17434440.2019.1555465
- [11] Gonska B, Seeger J, Junker A, et al. Transfemoral aortic valve implantation with SAPIEN 3 vs XT. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(8-9):470-479. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.012
- [12] Choudhury T, Solomonica A, Bagur R. The ACURATE neo transcatheter aortic valve system. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(10):693-699. doi:10.1080/17434440.2018.1526675
- [13] Giordano A, Biondi-Zoccai G, Cohen DJ, et al. Lessons from the ACURATE IDE trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2025;106(4):2554-2560. doi:10.1002/ccd.70092
- [14] Jaiswal V, Wajid Z, Suresh V, et al. Procedural safety of transcatheter aortic valve replacement with Portico valve. *Int J Surg*. 2023;109:3602-3608. doi:10.1097/JS9.0000000000000645
- [15] Barbanti M, Agnello F. TMVR with dedicated devices in mitral annular calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(18):2154-2156. doi:10.1016/j.jcin.2024.08.010

- [16] Fongrat N, Makhijani U, Vijayakumar N, et al. Advances in TMVR in MAC. *J Clin Med*. 2025;14(13):4660. doi:10.3390/jcm14134660
- [17] Ahmed A, Aziz TAA, AlAsaad MMR, et al. Transcatheter mitral valve implantation with Tendyne system. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):315. doi:10.1186/s13019-023-02446-4
- [18] Alkhouli M, Guerrero M, Rihal CS. Transseptal TMVR: an Intrepid journey. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(1):90-92. doi:10.1016/j.jcin.2021.10.017
- [19] Penteris M, Lampropoulos K. The SAPIEN M3 system for TMVR. *Cardiovasc Revasc Med*. 2025;79:120-125. doi:10.1016/j.carrev.2025.06.034
- [20] Kataoka A, Watanabe Y. MitraClip: current status and future perspectives. *Cardiovasc Interv Ther*. 2023;38(1):28-38. doi:10.1007/s12928-022-00898-4
- [21] Houeijeh A, Batteux C, Karsenty C, et al. Long-term outcomes of TPVI. *Int J Cardiol*. 2023;370:156-166. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.141
- [22] McElhinney DB, Hennesen JT. Melody valve and Ensemble system. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291:77-85. doi:10.1111/nyas.12194
- [23] Jones TK, McElhinney DB, Vincent JA, et al. Long-term outcomes after Melody TPVR. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(1):e010852. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010852
- [24] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous pulmonary valve replacement. *Lancet*. 2000;356(9239):1403-1405. doi:10.1016/S0140-6736(00)02844-0
- [25] Taylor MB. Real-world experience with the Harmony valve. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(14):1322-1323. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.027
- [26] Giordano M, Marzullo R, Gaio G, et al. Transcatheter pulmonary valve implantation in congenital heart disease. *Children (Basel)*. 2025;12(5):547. doi:10.3390/children12050547
- [27] Saram SJ, Leong MC, Sivalingam S. Explantation of the Venus P-valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;33(4):671. doi:10.1093/icvts/ivab129
- [28] Promphan W, Prachasilchai P, Siripornpitak S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation with the Venus P-valve. *Cardiol Young*. 2016;26(4):698-710. doi:10.1017/S1047951115001067
- [29] Promphan W, Prachasilchai P, Siripornpitak S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation with the Venus P-valve. *EuroIntervention*. 2018;14(7):e812-e819. doi:10.4244/EIJ-D-18-00299
- [30] Shahanavaz S, Zahn EM, Levi DS, et al. Transcatheter pulmonary valve replacement with the Sapien prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(24):2847-2858. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.041
- [31] Hausleiter J, Stolz L, Lurz P, et al. Transcatheter tricuspid valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(3):265-291. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.071

- [32] Hahn RT, Makkar R, Makar M, et al. EVOQUE tricuspid valve replacement system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024;17(18):2093-2112. doi:10.1016/j.jcin.2024.07.034
- [33] Furman D, Whisenant B. Transcatheter tricuspid valve trials. *Struct Heart.* 2024;8(6):100335. doi:10.1016/j.shj.2024.100335
- [34] Barreiro-Perez M, Estevez-Loureiro R, Baz JA, et al. Cardiovalve transfemoral tricuspid valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(17):e197-e199. doi:10.1016/j.jcin.2022.06.023
- [35] Mahboob E, Samad MA, Carver C, et al. TriClip G4 system. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(8):102687. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102687
- [36] Mistry A, Yousuf MS, Siddiqui KM, et al. Complications in TAVI. *Cureus.* 2024;16(10):e70975. doi:10.7759/cureus.70975
- [37] Ribichini F, Pighi M. Pacemaker implantation after TAVI. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(4):281-282. doi:10.1016/j.carrev.2019.02.012
- [38] Abdelghani M, Nassif M, Blom NA, et al. Infective endocarditis after Melody valve implantation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e008163. doi:10.1161/JAHA.117.008163

Z ogromną satysfakcją oddajemy w Państwa ręce trzydziesty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Jubileuszowe wydanie stanowi szczególny moment w historii naszej publikacji, będącej od lat platformą prezentacji najnowszych osiągnięć nauk biomedycznych, innowacyjnych technologii oraz przełomowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Trzydzieści kolejnych tomów odzwierciedla niezwykle dynamikę rozwoju współczesnej medycyny oraz rosnące znaczenie współpracy między naukami biologicznymi, inżynieryjnymi i informatycznymi.

Niniejszy tom ukazuje medycynę przyszłości jako dziedzinę coraz silniej opartą na precyzyjnej diagnostyce, zaawansowanych terapiach molekularnych oraz wykorzystaniu sztucznej inteligencji. Szczególniejsze zajmują rozdziały poświęcone nowoczesnym technologiom diagnostycznym. Przedstawiono potencjał płynnej biopsji jako innowacyjnego narzędzia w onkologii oraz możliwości wykorzystania sztucznej inteligencji w diagnostyce obrazowej raka prostaty i raka trzustki. Uzupełnieniem tej tematyki jest analiza zastosowania algorytmów sztucznej inteligencji w selekcji zarodków podczas procedur zapłodnienia pozaustrojowego, co stanowi przykład coraz szerszego wykorzystania metod obliczeniowych w medycynie reprodukcyjnej.

Trzydziesty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich osób zainteresowanych współczesnymi osiągnięciami nauk medycznych. Mamy nadzieję, że jubileuszowe wydanie nie tylko dostarczy aktualnej wiedzy o najnowszych technologiach i terapiach, lecz także ukaże skalę przemian, jakie dokonały się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat. Wierzimy, że przedstawione zagadnienia będą inspiracją do dalszych badań, współpracy interdyscyplinarnej oraz wdrażania innowacyjnych rozwiązań służących poprawie zdrowia i jakości życia pacjentów.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-91-4