



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 32

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
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. Piotr Lewandowski

Lek. dent. mgr Kamila Kuśpiel

Lek. Katarzyna Bargiet-Łączek

Lek. Marcin Rojek

Lek. Patrycja Piłat

Lek. Radosław Dutczak

Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-98-3

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, SIERPIEŃ 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Zastosowanie algorytmów Głębokiego Uczenia (Deep Learning) w wielonarządowej diagnostyce obrazowej (TK, MRI, RTG): Przegląd rozwiązań klinicznych i perspektywy rozwoju	10
Michał Bartnik, Aleksandra Borowska, Michalina Wołkowska, Julia Amelia Strzelczyk	
Rola sztucznej inteligencji w żywieniu klinicznym i opiece nad pacjentem	33
Dominika Olborska, Konrad Pohl, Szymon Pasioneł, Mateusz Paszek, Emilia Podoba, Olga Bondaruk	
Interfejsy mózg-komputer (BCI) w medycynie: mechanizmy, zastosowania i perspektywy	48
Martyna Dyla, Adam Muszalski, Patryk Ostrowski, Kamila Kotarska, Aleksandra Maśłowska, Marcin Michałowski	
Możliwości kryjące się w kropli krwi – biomarker osoczowy p-tau217, jako nowy potencjalny standard w diagnostyce choroby Alzheimera	66
Martyna Szlenk, Alicja Suchocka, Adrianna Sobolewska, Rafał Wąsek	
Zaburzenia ze spektrum autyzmu u kobiet – analiza fenotypu płciowego oraz obecnych narzędzi diagnostycznych	79
Natalia Kryus, Wojciech Lichoń, Kornelia Gawarecka, Katarzyna Gałka	
Trofinetyd w terapii przyczynowej Zespołu Retta – nowa perspektywa leczenia chorób neurorozwojowych	90
Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Rafał Wąsek, Adrianna Sobolewska	

Agoniści receptora TAAR1 jako innowacyjne podejście terapeutyczne w psychiatrii	115
Gabriela Najdek, Patryk Mrocza, Klaudia Zinkowska, Julia Molenda, Justyna Zientek, Anna Häcker	
Innowacje w leczeniu ślepoty – biodruk 3D, inteligentne bioniczne oko, nanotechnologia	124
Martyna Zakrzewska, Oliwia Wręczycka	
Poza twarzą – trifaroten jako przełom w leczeniu trądziku twarzy i tułowia	143
Daria Gliwa, Anna Łajczak, Przemysław Nowakowski, Maja Dreger, Krzysztof Żerdziński, Oskar Zieliński	
Oś jelito-tarczycza w chorobie Hashimoto: nowoczesne aspekty patogenezy i perspektywy terapeutyczne	175
Konrad Pohl, Mateusz Paszek, Emilia Podoba, Szymon Pasione, Dominika Olborska, Olga Bondaruk, Mateusz Szczyrk	
Skwalen w medycynie – właściwości, znaczenie, zastosowania i innowacje	199
Adam Purul, Mateusz Ordowski, Dawid Michalski, Mateusz Olek, Mateusz Michalkiewicz, Kamil Będkowski	
Terapia fagowa jako innowacyjna odpowiedź na globalny kryzys antybiotykoodporności (AMR)	215
Anna Konicka, Maciej Kuś, Natalia Kula	
Rola MSCRAMMs w patogenezie infekcyjnego zapalenia wsierdza wywołanego przez Staphylococcus aureus. Implikacje kliniczne na podstawie analizy nietypowych przypadków	236
Hubert Sztac, Kalina Bandura, Krzysztof Wąsik	
Brensokatyb jako nowoczesne podejście terapeutyczne do chorób układu oddechowego	265
Aleksandra Achtełik, Łukasz Jaworecki, Karolina Jaworecka, Agnieszka Wach	
Nowe markery ostrego zapalenia trzustki	283
Bartosz Bula, Andrzej Skrzypiec, Maciej Baron, Małgorzata Wachowicz, Marcin Fyrla	

Zastosowanie i perspektywy kliniczne terapii CAR-NK w leczeniu wybranych nowotworów litych	295
Aleksandra Maśłowska, Marcin Michałowski, Patryk Ostrowski, Adam Muszański, Kamila Kotarska, Martyna Dyla	
Rozpuszczalny receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) – zastosowanie w medycynie ratunkowej	327
Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikoła Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska	
Kardiomiopatie dziedziczne w dobie medycyny personalizowanej: molekularne cele terapeutyczne, wyzwania technologiczne i perspektywy kliniczne	339
Jakub Kancerek, Wiktoria Baron, Liwia Szerszeń, Amelia Zielińska-Motyka	
Aficamten w kardiomiopatii przerostowej – przełom czy obiecująca perspektywa?	351
Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikoła Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Packi	
Suetrygina jako nowy nieopioidowy lek przeciwbólowy – bezpieczeństwo i znaczenie kliniczne	368
Adrianna Sobolewska, Rafał Wąsek, Martyna Szlenk, Alicja Suchocka	

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty drugi tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje najnowsze osiągnięcia z zakresu diagnostyki, terapii celowanych, sztucznej inteligencji, medycyny precyzyjnej oraz nowoczesnych technologii biomedycznych.

Tom otwierają rozdziały poświęcone wykorzystaniu głębokiego uczenia w diagnostyce obrazowej, sztucznej inteligencji w żywieniu klinicznym oraz interfejsom mózg–komputer. Ukazują one rosnącą rolę narzędzi cyfrowych w rozpoznawaniu chorób, wspomaganiu decyzji klinicznych i personalizacji opieki nad pacjentem.

Kolejna część publikacji koncentruje się na neurologii i psychiatrii. Omówiono znaczenie biomarkera p-tau217 w diagnostyce choroby Alzheimera, zastosowanie trofinetydu w zespole Retta, agonistów receptora TAAR1 w psychiatrii oraz specyfikę zaburzeń ze spektrum autyzmu u kobiet. Przedstawiono także innowacyjne technologie leczenia ślepoty, obejmujące biodruk 3D, bioniczne implanty i nanotechnologię.

W tomie znalazły się również zagadnienia dotyczące dermatologii, endokrynologii, chorób zakaźnych i pulmonologii. Autorzy opisują zastosowanie trifarotenu, znaczenie osi jelito–tarczyca w chorobie Hashimoto, potencjał terapii fagowej, rolę MSCRAMMs w infekcyjnym zapaleniu wsierdza oraz brensocatibu w leczeniu chorób układu oddechowego.

Istotną część publikacji stanowią rozdziały poświęcone terapii CAR-NK, nowym biomarkerom ostrego zapalenia trzustki, zastosowaniu suPAR w medycynie ratunkowej oraz współczesnym metodom leczenia kardiomiopatii. Tom zamyka opracowanie dotyczące suzetryginy jako nowego nieopiodowego leku przeciwbólowego.

Trzydziesty drugi tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych rozwojem współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia staną się źródłem wiedzy i inspiracją do dalszych badań oraz wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Serdecznie dziękujemy Autorom za ich wkład w powstanie niniejszej publikacji. Czytelnikom życzymy inspirującej lektury.

***Z wyrazami szacunku,
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski
Redaktorzy naukowci***

ZASTOSOWANIE ALGORYTMÓW GŁĘBOKIEGO UCZENIA (DEEP LEARNING) W WIELONARZĄDOWEJ DIAGNOSTYCE OBRAZOWEJ (TK, MRI, RTG): PRZEGLĄD ROZWIĄZAŃ KLINICZNYCH I PERSPEKTYWY ROZWOJU

**Michał Bartnik¹, Aleksandra Borowska¹, Michalina
Wołkowska¹, Julia Amelia Strzelczyk¹**

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

Abstrakt: Współczesna diagnostyka obrazowa stoi przed wyzwaniem jakim jest dynamiczny i ciągle wzrost liczby generowanych danych obrazowych, co przy ograniczonych zasobach kadrowych generuje ryzyko błędów diagnostycznych i wypalenia zawodowego radiologów. Odpowiedzią na nowe trudności jest skuteczna implementacja algorytmów sztucznej inteligencji, w szczególności sieci neuronowych typu Deep Learning, która obejmuje szeroki zakres możliwości jej wykorzystywania: od klasycznej radiografii (RTG), tomografii komputerowej (TK), aż po rezonans magnetyczny (MRI). Analiza oraz przegląd aktualnego piśmiennictwa z zakresu zastosowania systemów wspomagania decyzji (CAD) w diagnostyce wielonarządowej stanowi główny przedmiot niniejszego opracowania, mającego na celu ocenę efektywności klinicznej i perspektyw rozwoju sztucznej inteligencji w medycynie. W obszarze neuroradiologii implementacja algorytmów AI pozwala na natychmiastową identyfikację i dyferencjację incydentów naczyniowych, co w sposób znaczący redukuje czas do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego. W diagnostyce klatki piersiowej systemy CAD wykazują wysoką skuteczność w triażu badań RTG, przewyższając czułością tradycyjne metody przesiewowe. W zakresie obrazowania jamy brzusznej i miednicy, nowoczesne narzędzia wspierają segmentację narządów miękkich oraz detekcję zmian w prostatie i wątrobie, wykorzystując zaawansowaną analizę radiomiczną, czyli interpretację cech teksturalnych niewidocznych dla ludzkiego oka. Adaptacja algorytmów AI do rutynowej praktyki klinicznej nie ma na celu zastąpienia radiologa, lecz transformację jego roli

w kierunku nadrzędnej weryfikacji procesu diagnostycznego. Istotnym wyzwaniem pozostaje integracja rozwiązań AI z systemami szpitalnymi PACS/RIS (Picture Archiving and Communication System/Radiology Information System), gwarantująca skuteczną priorytetyzację stanów nagłych oraz eliminację przeoczeń diagnostycznych. Fundamentem nowoczesnej radiologii staje się model hybrydowy, scalający unikalne doświadczenie klinicysty z wysoką precyzją analityczną sztucznej inteligencji.

Słowa kluczowe: Sztuczna Inteligencja, Głębokie Uczenie, Radiologia, Konwolucyjne Sieci Neuronowe, Radiomika, Diagnostyka Obrazowa

Abstract: Modern diagnostic imaging faces the challenge of a dynamic and continuous increase in the volume of generated imaging data, which, combined with limited human resources, creates a risk of diagnostic errors and radiologist burnout. The response to these new difficulties is the effective implementation of artificial intelligence algorithms, particularly Deep Learning neural networks, which encompass a wide range of applications: from conventional radiography (X-Ray) and computed tomography (CT) to magnetic resonance imaging (MRI). Analysis and review of current literature regarding the application of computer aided detection (CAD) systems in multi organ diagnostics is the primary focus of this paper, aiming to assess clinical efficiency and the development prospects of artificial intelligence in medicine. In the field of neuroradiology, the implementation of AI algorithms allows for the immediate identification and differentiation of vascular incidents, significantly reducing the time to initiate reperfusion therapy. In chest diagnostics, CAD systems demonstrate high effectiveness in X-Ray triage, surpassing traditional screening methods in sensitivity. Regarding abdominal and pelvic imaging, modern tools support the segmentation of parenchymal organs and the detection of lesions in the prostate and liver, utilizing advanced radiomic analysis, the interpretation of textural features invisible to the human eye. The adaptation of AI algorithms into routine clinical practice does not aim to replace the radiologist, but rather to transform their role toward the superior verification of the diagnostic process. A significant challenge remains the integration of AI solutions with hospital PACS/RIS (Picture Archiving and Communication System/Radiology Information System), ensuring effective prioritization of emergency conditions and the elimination of diagnostic oversights. The foundation of modern radiology is becoming a hybrid model, merging the clinician's unique experience with high clinical precision of artificial intelligence.

Keywords: Artificial Intelligence, Deep Learning, Radiology, Convolutional Neural Networks, Radiomics, Diagnostic Imaging

1. Wprowadzenie

Diagnostyka obrazowa jest fundamentem na którym współczesna medycyna opiera się w stopniu niespotykanym nigdy wcześniej. Dzisiejsza radiologia mierzy się z bezprecedensowym wzrostem objętości i złożoności danych generowanych przez badania takie jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI) czy klasyczna radiografia (RTG). Przy ograniczonych zasobach personelu medycznego,

w tym lekarzy specjalistów radiologów, rodzi to poważne ryzyko błędów medycznych [1]. Narastające przeciążenie pracą prowadzi do fali wypalenia zawodowego wśród radiologów, a relacja między wdrażaniem sztucznej inteligencji (AI), a faktyczną ulgą dla lekarzy wciąż pozostaje badawczą niewiadomą [1,2]. W obliczu tych wyzwań, to właśnie integracja środowiska klinicznego z algorytmami głębokiego uczenia (ang. Deep Learning) oraz systemami CAD (Computer Aided Diagnosis) stanowi obecnie najskuteczniejszą odpowiedź na ten kryzys [3].

W celu sprostania tym obciążeniom klinicznym, współczesne obrazowanie medyczne przechodzi transformację napędzaną przez rozwój sztucznej inteligencji, a w szczególności algorytmów głębokiego uczenia [4]. W odróżnieniu od tradycyjnych systemów CAD, zdeterminowanych przez z góry narzucone, ręcznie zaprogramowane algorytmy, współczesne systemy opierają się na architekturach głębokich. Modele takie jak konwolucyjne sieci neuronowe (CNN) charakteryzują się zdolnością do wielopoziomowej, całkowicie autonomicznej ekstrakcji wysokopoziomowych cech bezpośrednio, z surowych danych obrazowych [5]. Taka architektura pozwala na dogłębną analizę struktur radiologicznych zarówno w ujęciu dwuwymiarowym (piksele w RTG), jak i przestrzennym (woksele w TK czy MRI). Stanowi to bezpośredni fundament radiomiki, metody pozwalającej na ilościową ocenę nieuchwytnych cech teksturalnych tkanek, które zazwyczaj wymykają się tradycyjnej, wzrokowej ocenie radiologa [6]. W rezultacie algorytmy AI wykraczają daleko poza rolę prostego, dodatkowego narzędzia mającego na celu tylko i wyłącznie powiększenie obrazu. Przekształcają się w zaawansowane systemy wsparcia, automatyzujące segmentację anatomiczną, wykrywające mikroskopijne ogniska chorobowe i co kluczowe, umożliwiają błyskawiczny triaż pacjentów w stanach nagłych [7].

Wobec powyższych wyzwań i możliwości technologicznych, głównym celem niniejszego rozdziału jest kompleksowy przegląd zastosowań algorytmów głębokiego uczenia w wielonarządowej diagnostyce obrazowej (RTG, TK, MRI) oraz ocena perspektyw ich dalszego rozwoju w środowisku klinicznym, scalającego wysoki potencjał obliczeniowy algorytmów z unikalnym doświadczeniem radiologa. Choć tak szeroki zakres tematyczny narzuca ujęcie przekrojowe, jest to zabieg celowy. Intencją autorów jest zaprezentowanie horyzontalnej analizy porównawczej, która wprost ukazuje, że skuteczność i dojrzałość kliniczna algorytmów sztucznej inteligencji nie jest jednorodna, lecz drastycznie różni się w zależności od specyfiki analizowanej modalności narządowej.

Aby ukazać pełne spektrum możliwości sztucznej inteligencji, praca została podzielona na sekcje narządowe. W pierwszej kolejności omówiono obszar neuroradiologii, w którym algorytmy odgrywają krytyczną rolę w natychmiastowej identyfikacji

incydentów naczyniowych, skracając czas do wdrożenia leczenia reperfuzyjnego. Następnie przeanalizowano diagnostykę klatki piersiowej, ze szczególnym uwzględnieniem triazu badań RTG oraz skriningu w tomografii komputerowej. Kolejny rozdział poświęcono obrazowaniu jamy brzusznej i miednicy, gdzie nowoczesne narzędzia wspierają segmentację narządów mięszowych oraz precyzyjną detekcję zmian, m.in. w gruczole krokowym i wątrobie. Pracę zamyka analiza wyzwań wdrożeniowych - w tym integracji z systemami PACS/RIS (Picture Archiving and Communication System / Radiology Information System), oraz dyskusja nad docelowym, hybrydowym modelem pracy, który zakłada współpracę analitycznej precyzji AI z unikalnym doświadczeniem i krytyczną oceną radiologa.

1.1. Metodologia przeglądu piśmiennictwa

W celu zrealizowania założeń niniejszej pracy przeprowadzono narracyjny przegląd aktualnego piśmiennictwa naukowego. Wyszukiwanie artykułów zrealizowano z wykorzystaniem medycznej bazy danych PubMed. Strategia wyszukiwania opierała się na kombinacji następujących słów kluczowych w języku angielskim: „Artificial Intelligence”, „Deep Learning”, „Convolutional Neural Networks”, „Radiomics”, łączonych z terminami określającymi modalności i obszary kliniczne: „Radiology”, „Diagnostic Imaging”, „Neuroradiology”, „Chest X-Ray”, „CT screening” oraz „Prostate mpMRI”. Aby zapewnić najwyższą aktualność doniesień, jako nadrzędne kryterium włączenia przyjęto ramy czasowe obejmujące głównie ostatnie 5 lat, co bezpośrednio odzwierciedla niezwykle dynamiczny rozwój architektur głębokich i systemów wspomagania decyzji w tym okresie. Pojedyncze, starsze publikacje włączano wyłącznie w przypadku prac fundamentalnych dla opisywanych zagadnień. Do przeglądu kwalifikowano oryginalne badania kliniczne, metaanalizy, recenzowane artykuły przeglądowe oraz walidacje kliniczne algorytmów oceniające ich realną skuteczność w środowisku szpitalnym, np. dokładność diagnostyczną czy wpływ na optymalizację pracy radiologów. Z analizy wykluczono natomiast opisy pojedynczych przypadków (case reports), publikacje niepoddane procesowi recenzji naukowej, prace niedostępne w języku angielskim lub polskim, a także artykuły o profilu ściśle informatycznym, bez wyraźnego odniesienia do codziennej praktyki radiologicznej. Selekcja materiałów przebiegała w sposób dwuetapowy: w pierwszej kolejności opierano się na weryfikacji tytułów i abstraktów, a następnie przeprowadzano wnikliwą ocenę pełnych tekstów pod kątem ich adekwatności do głównego celu opracowania. Wstępne wyszukiwanie pozwoliło na zidentyfikowanie łącznie 115 potencjalnie istotnych artykułów. Ponadto, w celu zagwarantowania kompletności

analizy, zastosowano uzupełniające przeszukiwanie ręczne oraz metodę analizy list referencyjnych kluczowych publikacji. W wyniku przeprowadzonej selekcji wykluczono 62 prace niespełniające założonych kryteriów włączenia lub nieodnoszące się bezpośrednio do klinicznej praktyki radiologicznej. Ostatecznie do niniejszego przeglądu zakwalifikowano 53 publikacje, które stanowiły główny fundament merytoryczny opracowania.

2. Podstawy technologiczne

2.1. Ewolucja systemów wspomagania decyzji pod kątem obrazu medycznego

Początki komputeryzacji w dziedzinie radiologii, takie jak wdrażanie pionierskich na tamte czasy systemów komputerowego wspomagania diagnozy sięgają przełomu XX i XXI wieku. Wczesne generacje tych pierwszych programów znalazły zastosowanie w badaniach przesiewowych takich jak skrining mammograficzny, czy detekcja guzów w RTG klatki piersiowej [8]. Architektura tamtych pierwotnych systemów opierała się na tzw. inżynierii cech. Oznaczało to, że programiści, w ścisłej współpracy z lekarzami, musieli ręcznie zdefiniować matematyczne reguły i parametry poszukiwanych patologii, takie jak: gęstość tkanki, ostrość zarysów, kształt, czy symetria danej struktury anatomicznej [5]. Wczesne systemy CAD bez wątpienia poprawiały czułość badań i pełniły funkcję swoistego filtra, lecz ich zasadniczym problemem była niska specyficzność. Algorytmy te generowały przytłaczającą liczbę wyników fałszywie dodatnich, zmuszając radiologów do żmudnej weryfikacji nietrafionych podpowiedzi maszyny, co paradoksalnie wydłużało czas opisu badania i obniżało zaufanie do technologii [4].

Przełom i całkowita zmiana paradygmatu nastąpiły dopiero wraz z implementacją algorytmów Głębokiego Uczenia. W przeciwieństwie do klasycznych systemów, nowoczesne modele działają w oparciu o mechanizm Uczenia Reprezentacji. Oznacza to, że technologia uwalnia programistów od konieczności ręcznego kodowania cech. Zamiast tego, algorytm trenowany na setkach tysięcy opisanych obrazów klinicznych, samodzielnie wyodrębnia i optymalizuje wzorce diagnostyczne w podejściu end-to-end (od surowego obrazu do gotowego wyniku). Przejście od ręcznej inżynierii cech do autonomicznej, wielopoziomowej analizy pozwoliło radykalnie zredukować problem fałszywych alarmów, wprowadzając diagnostykę obrazową w zupełnie nową erę [9,10,11].

2.2 Architektura głębokiego uczenia: Konwolucyjne sieci neuronowe (CNN)

Trzonem współczesnego, ogromnego skoku technologicznego w świecie analizy obrazów medycznych są konwolucyjne sieci neuronowe. Jest to specyficzny rodzaj głębokiej architektury, który został zainspirowany działaniem ludzkiej kory wzrokowej. Aby zrozumieć, dlaczego sieci CNN wykazują tak nadzwyczajną skuteczność w radiologii, należy prześledzić sposób, w jaki algorytm ten interpretuje dane wejściowe [12].

Dla komputera, zdjęcie RTG czy skan MRI nie jest obrazem w ludzkim rozumieniu, lecz ogromną, wielowymiarową matrycą liczb, z których każda reprezentuje gęstość optyczną pojedynczego piksela (w obrazowaniu 2D) lub woksela (w badaniach 3D). Przetwarzanie tej matrycy w klasycznej sieci CNN odbywa się kaskadowo, w oparciu o trzy główne typy warstw [12]:

1. **Warstwy splotowe (konwolucyjne):** Pełnią funkcję głównych detektorów. Przesuwając matematyczne filtry po obrazie, algorytm identyfikuje patologiczne wzorce - od najprostszych krawędzi po złożone tekstury guzów [13].
2. **Warstwy łączące (redukujące):** Kompresują zebrane dane, zmniejszając ich objętość. Dzięki temu sieć staje się odporna na drobne przesunięcia anatomiczne pacjenta podczas badania i działa znacznie szybciej [12].
3. **Warstwy w pełni połączone:** Zlokalizowane na końcu sieci. Na podstawie wyekstrahowanych cech generują ostateczną odpowiedź kliniczną, np. oceniając prawdopodobieństwo złośliwości widocznej zmiany [14].

Wielopoziomowa, zhierarchizowana budowa CNN sprawia, że modele te potrafią analizować morfologię tkanek z matematyczną precyzją, wyciągając z nich informacje często niedostępne dla ludzkiej percepcji. Ta zdolność do głębokiej ekstrakcji cech stała się bezpośrednim fundamentem dla nowej, potężnej gałęzi diagnostyki, jaką jest radiomika.

2.3 Radiomika jako nowa granica diagnostyki obrazowej

Punktem kulminacyjnym technologicznej ewolucji w analizie obrazu medycznego, nierozzerwalnie związanym z możliwościami sieci konwolucyjnych, jest dynamiczny rozwój radiomiki. Tradycyjna diagnostyka radiologiczna opiera się w głównej mierze na subiektywnej, wizualnej ocenie cech makroskopowych, takich jak wielkość zmiany, jej ogólny kształt czy stopień wzmocnienia po podaniu środka

kontrastowego. Dzięki radiomice następuje fundamentalna zmiana, przestajemy traktować obrazy radiologiczne jedynie jako zdjęcia do wzrokowej oceny. Zamiast tego stają się one dynamicznymi zbiorami danych, z których algorytmy potrafią wydobyć tysiące ukrytych informacji, niedostępnych podczas standardowego przeglądowego badania na monitorze stacji diagnostycznej [15]. Proces ten bazuje na zautomatyzowanej ekstrakcji tysięcy obiektywnych, ilościowych cech teksturalnych, geometrycznych i statystycznych z wybranego obszaru na obrazie medycznym [16]. Cechy te charakteryzują się rozkładem gęstości pikseli lub wokseli na poziomie mikroskopijnym i z tej racji pozostają całkowicie niewidoczne dla ludzkiego oka [17]. Zespolenie oraz współpraca radiomiki z algorytmami Głębokiego Uczenia pozwala nie tylko na niemal natychmiastowe wyodrębnienie tych parametrów, które są istotne, ale również na ich wnikliwą selekcję i powiązanie z profilem genetycznym oraz klinicznym pacjenta, tworząc tym samym fundamenty nowej dziedziny jaką jest radiogenomika [18]. W konsekwencji, algorytmy radiomiczne pozwalają z nie spotykaną dotąd precyzją, odróżniać zmiany łagodne od złośliwych. Co więcej, dają one możliwość przewidywania reakcji guza na wdrożoną terapię onkologiczną oraz oceny ryzyka powstania przerzutów, stając się tym samym jednym z najważniejszych filarów współczesnej medycyny kierowanej pod indywidualnego pacjenta [19].

3. Neuroradiologia - wyścig z czasem w stanach nagłych

3.1 Automatyczna detekcja udarów i optymalizacja leczenia reperfuzyjnego

Postępowanie w ostrym udarze niedokrwinnym bezwzględnie opiera się na kluczowej zasadzie „czas to mózg”. Powodzenie terapii reperfuzyjnej, obejmującej dożylnie leczenie trombolityczne oraz trombektomię mechaniczną, jest bezpośrednio uwarunkowane błyskawiczną interpretacją panelu badań obrazowych: tomografii głowy bez kontrastu (NCCT), angio-TK (CTA) i oceny perfuzji (CTP). Niestety, w realiach ostrego dyżuru, ręczne wyliczanie wczesnych ognisk niedokrwienia (m.in. w skali ASPECTS) okazuje się procesem długotrwałym, a jego wyniki często różnią się w zależności od oceniającego, nawet w przypadku wysokiej klasy specjalistów [20].

Wprowadzenie algorytmów Głębokiego Uczenia stanowi w tym aspekcie prawdziwy punkt zwrotny. Współczesne narzędzia oparte na sztucznej inteligencji zdolne są do całkowicie autonomicznego wyliczania wskaźnika ASPECTS na podstawie skanów NCCT, osiągając biegłość porównywalną z doświadczonymi radiologami i znacząco skracając czas interpretacji [20]. Moduły analizujące angiografię i perfuzję

zdolne są do lokalizacji niedrożności dużych pni tętniczych, a następnie z dużą dokładnością określają proporcje między nieodwracalnie obumarłym rdzeniem zawału, a strefą niedokrwionnego półkienia, która wciąż ma szansę na ratunek [21].

Niezaprzeczalnym atutem komercyjnych platform AI, takich jak Viz.ai czy RAPID, jest całkowite ominięcie standardowej kolejki badań w systemach PACS. Algorytmy te analizują surowe dane obrazowe w tle, po czym automatycznie rozsyłają alerty i wygenerowane mapy perfuzyjne wprost na urządzenia mobilne całego zespołu udarowego [22]. Badania dowodzą, że taka zautomatyzowana dystrybucja informacji radykalnie skraca czas upływający od przekroczenia przez pacjenta progu szpitala do rozpoczęcia zabiegu. Dotyczy to w szczególności krytycznego wskaźnika door-to-groin (czas do nakłucia tętnicy udowej), co wprost maksymalizuje szanse na odzyskanie sprawności neurologicznej [22,23].

3.2. Krwawienia wewnątrzczaszkowe: Zautomatyzowany triaż i priorytetyzacja w systemie PACS

Ostre krwawienie wewnątrzczaszkowe to stan bezpośredniego zagrożenia życia, w którym tradycyjne kolejki badań w systemach PACS (np. na zasadzie First In, First Out) generuje niebezpieczne opóźnienia diagnostyczne [24].

Rozwiązaniem tego problemu organizacyjnego jest integracja narzędzi głębokiego uczenia, które analizują skany tomografii komputerowej bez kontrastu w tle, w ciągu zaledwie kilku minut od zakończenia badania. Kluczową funkcją tych systemów jest zautomatyzowana priorytetyzacja. Wykrycie jakiegokolwiek typu krwawienia skutkuje natychmiastowym przeniesieniem pacjenta na szczyt listy roboczej radiologa i wygenerowaniem alertu, co drastycznie skraca czas oczekiwania na diagnozę i leczenie [24,25].

Należy jednak zachować dużą ostrożność przy całkowitym poleganiu na wynikach algorytmów, co uzasadnia konieczność pracy w modelu hybrydowym. Ewaluacja komercyjnych narzędzi wykazała ogólną czułość detekcji na poziomie 87,2% oraz dokładność rzędu 93,0% [25]. Jednocześnie modele te wykazują istotne ograniczenia w wykrywaniu specyficznych podtypów krwawień, np. zaledwie 69,2% czułości dla krwiaków podtwardówkowych i generują liczne wyniki fałszywie dodatnie w obecności zmian pooperacyjnych, guzów czy artefaktów ruchowych [25]. Z tego powodu sztuczna inteligencja musi funkcjonować wyłącznie jako środowisko wspierające dla ostatecznej, krytycznej oceny doświadczonego radiologa.

4. Diagnostyka klatki piersiowej, automatyzacja skaningu i optymalizacja triażu

4.1. Klasyczna radiografia jako pierwsza linia obrony:

Triaż i detekcja stanów nagłych

Klasyczna radiografia klatki piersiowej pozostaje najczęściej zlecanym przez lekarzy badaniem obrazowym w codziennej praktyce klinicznej. Na Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych (SOR) masowa skala wykonywania tych badań, połączona z presją czasu i zmęczeniem dyżurowym personelu, może generować wysokie ryzyko opóźnień diagnostycznych oraz błędów związanych z kojarzeniem, łączeniem faktów i poprawnym odczycie obrazu medycznego [26,27].

Odpowiedzią na te wyzwania jest wdrażanie algorytmów Głębokiego Uczenia, które pełnią w systemie opieki zdrowotnej funkcję zautomatyzowanego filtra przesiewowego (triażu). Oprogramowanie to analizuje zdjęcia RTG, różnicując z wysoką precyzją badania prawidłowe od patologicznych [28]. Systemy sztucznej inteligencji wykazują szczególną skuteczność w identyfikacji stanów bezpośrednio zagrażających życiu, takich jak odma opłucnowa czy obfity płyn w jamie opłucnej. Niezależne weryfikacje kliniczne komercyjnych algorytmów dowodzą, że modele klasyfikacyjne osiągają pole pod krzywą ROC (AUROC) na poziomie sięgającym 0,95 dla odmy opłucnowej oraz 0,93 dla wysięku, zachowując przy tym pożądaną dla bezpieczeństwa balans między czułością a specyficznością [28].

Bezpośrednia integracja tych algorytmów ze środowiskiem PACS umożliwia wdrożenie mechanizmu zautomatyzowanej priorytetyzacji. Wykrycie przez sztuczną inteligencję stanu nagłego generuje natychmiastowy alarm, automatycznie windując dane badanie na szczyt listy roboczej radiologa. Taka dynamiczna restrukturyzacja kolejki skutecznie rozładowuje zatory opisowe, co w ostatecznym rozrachunku drastycznie skraca czas do wdrożenia życioratującej terapii [28,29].

4.2. Tomografia komputerowa: Automatyczna detekcja i wolumetria guzów płuc

W odróżnieniu od klasycznej radiografii w której kluczowy jest triaż stanów nagłych, głównym wyzwaniem w badaniach tomografii komputerowej klatki piersiowej, a w szczególności w niskodawkowej tomografii (LDCT) wykorzystywanej w skринingu raka płuca, jest precyzyjna detekcja i monitorowanie drobnych zmian ogniskowych. Tradycyjna, wizualna ocena setek przekrojów osiowych jest procesem

niezwykle czasochłonnym, obciążonym ryzykiem błędu percepcyjnego oraz znaczną zmiennością ocen między poszczególnymi radiologami [30].

Przełomem technologicznym w tej dziedzinie, możliwym dzięki algorytmom głębokiego uczenia, jest odejście od niedokładnych pomiarów dwuwymiarowych (średnicy guzka) na rzecz zautomatyzowanej oceny trójwymiarowej. Nowoczesne systemy potrafią z niezwykle dokładnością dokonać przestrzennej segmentacji zmiany i obliczyć jej rzeczywistą objętość (tzw. wolumetria 3D). Parametr ten stanowi solidny fundament do precyzyjnego wyliczania czasu podwojenia objętości guza (ang. Volume Doubling Time, VDT). W przeciwieństwie do tradycyjnych pomiarów liniowych, analiza wolumetryczna pozwala znacznie wcześniej i rzetelniej różnicować zmiany łagodne od szybko rosnących i agresywnych nowotworów [31].

Obecnie zaawansowane systemy sztucznej inteligencji potrafią bezpośrednio współpracować ze standardowymi protokołami opisu badań, takimi jak skala Lung-RADS. W praktyce oznacza to, że algorytm sam podpowiada radiologowi, do jakiej kategorii ryzyka onkologicznego należy przypisać dany guz [31]. Skuteczność takiego podejścia potwierdzają przełomowe badania kliniczne. Przykładem jest model sztucznej inteligencji, który przetestowano na ogromnej bazie kilkudziesięciu tysięcy skanów pochodzących z programu National Lung Screening Trial. Osiągnął on tam imponującą dokładność diagnostyczną (AUROC) na poziomie 94,4% [30]. Co równie istotne, algorytmy okazują się niezwykle pomocne w trudnych sytuacjach na przykład wtedy, gdy lekarz nie ma dostępu do wcześniejszych badań pacjenta, aby móc porównać tempo wzrostu zmiany. Właśnie w takich przypadkach wsparcie AI pozwoliło zmniejszyć liczbę fałszywych alarmów (wyników fałszywie dodatnich) o 11 p.p., a przeoczonych guzów (wyników fałszywie ujemnych) o 5 p.p. w porównaniu z samodzielną oceną doświadczonych radiologów [30].

5. Obrazowanie jamy brzusznej i miednicy mniejszej:

Segmentacja i analiza mikroskopijna

5.1. Automatyczna segmentacja narządów mięsaszowych:

Precyzyjna wolumetria wątroby

Precyzyjna ocena objętości narządów mięsaszowych (wolumetria) jest krytycznym elementem planowania przedoperacyjnego, szczególnie w chirurgii wątroby. W przypadku planu dokonania przez chirurga rozległych resekcji onkologicznych (hepatektomii) lub transplantacji tego narządu, kluczowe jest rygorystyczne oszacowanie rezerwy mięsaszowej, aby uniknąć groźnej dla życia pooperacyjnej niewydolności

narządu. Tradycyjna, ręczna segmentacja obrazów tomografii komputerowej przez lekarza, jest procesem niezwykle żmudnym, zajmującym nierzadko kilkadziesiąt minut podatnym na wysoką zmienność oceny między specjalistami [32].

Prawdziwym przełomem okazało się wdrożenie nowoczesnych architektur głębokiego uczenia, w tym zwłaszcza trójwymiarowych sieci konwolucyjnych (takich jak 3D U-Net czy nnU-Net). Dzięki nim systemy sztucznej inteligencji potrafią dziś w pełni samodzielnie obrysować granice narządu na skanie i wyliczyć jego dokładną objętość w czasie liczonym zaledwie w sekundach [32, 33]. Co niezwykle istotne w praktyce klinicznej, sieci te doskonale radzą sobie z analizą przestrzenną. Oznacza to, że z wysoką skutecznością oddzielają miąższ wątroby od sąsiadujących tkanek o podobnej gęstości, radząc sobie nawet z obrazem zaburzonym przez naciekające guzy lub nietypową budowę anatomiczną pacjenta [33].

Wartość kliniczna tych narzędzi znajduje doskonałe odzwierciedlenie w danych opartych na faktach. Obiektywne oceny skuteczności ukazują, iż zautomatyzowane algorytmy radzą sobie z wyodrębnianiem narządów na poziomie wysoce zbliżonym do wyników osiąganych przez najwyższej klasy specjalistów. Dokładność przestrzennego nakładania się obrysów algorytmu i człowieka (mierzona współczynnikiem Dice'a, DSC) wynosi tu nadzwyczajne 94–96%, a margines błędu w ostatecznej ocenie masy wątroby nie przekracza 1–2% [33,34]. Integracja tego oprogramowania z codzienną pracą szpitala przynosi korzyści na dwóch płaszczyznach. Z jednej strony drastycznie przyspiesza przedoperacyjny etap planowania zabiegu, z drugiej dostarcza chirurgom precyzyjnego narzędzia do obiektywnego monitorowania dynamiki regeneracji miąższu w najtrudniejszym okresie pooperacyjnym [34].

5.2. Rezonans magnetyczny w diagnostyce miednicy: Standaryzacja skali PI-RADS w raku prostaty

Wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI) stał się złotym standardem w nieinwazyjnej diagnostyce raka gruczołu krokowego. Mimo wdrożenia standaryzowanego systemu raportowania PI-RADS (ang. Prostate Imaging–Reporting and Data System), interpretacja tych skomplikowanych badań wciąż pozostaje w dużej mierze subiektywna. Problem ten dotyczy w szczególności zmian niejednoznacznych (kategoria PI-RADS 3), gdzie rozbieżności w ocenie między poszczególnymi specjalistami nierzadko prowadzą do nadrozpoznowalności i kwalifikowania pacjentów do niepotrzebnych, inwazyjnych biopsji [35].

Wydawałoby się, że wdrożenie algorytmów sztucznej inteligencji będzie idealnym rozwiązaniem niwelującym te rozbieżności, jednak najnowsze doniesienia

weryfikują ten optymizm. Jak wykazano w badaniach oceniających jednoczesną współpracę lekarza z systemem AI, wsparcie algorytmów nie przełożyło się na istotną statystycznie poprawę dokładności diagnostycznej radiologów, niezależnie od poziomu ich wcześniejszego doświadczenia [35]. Co więcej, zastosowanie oprogramowania miało jedynie marginalny wpływ na poprawę wskaźnika stosunku korzyści do ryzyka. Oznacza to, że na obecnym etapie rozwoju sztuczna inteligencja nie zapobiega skutecznie wykonywaniu zbędnych biopsji u pacjentów z niejednoznacznymi zmianami, a jej rzeczywista użyteczność kliniczna w procesie decyzyjnym wymaga przeprowadzenia dalszych badań [35].

Mimo opisanych ograniczeń, całkowite odrzucenie sztucznej inteligencji w diagnostyce prostaty byłoby błędem. Zamiast traktować algorytmy jako niezależne wyrocznie diagnostyczne, środowisko medyczne skłania się obecnie ku modelowi tak zwanego drugiego czytającego lub włączenia algorytmu w pętlę decyzyjną lekarza [36]. W tym ujęciu oprogramowanie przejmując na siebie żmudne zadania ilościowe, takie jak segmentacja gruczołu i wyliczanie gęstości PSA, oraz standaryzuje jakość samego obrazu. Ostateczna, jakościowa ocena morfologii zmian i przypisanie kategorii w skali PI-RADS, pozostaje jednak w rękach doświadczonego radiologa. Taka synergia człowieka i maszyny wydaje się obecnie najbardziej racjonalnym i bezpiecznym dla pacjenta kierunkiem wdrożeń tej technologii, co jednoznacznie podkreślają najnowsze wytyczne kliniczne [36, 37].

6. Integracja kliniczna, bariery wdrożeniowe oraz wyzwania dla współczesnej radiologii

6.1. Środowisko informatyczne szpitala i ergonomia pracy radiologa

Nawet najbardziej zaawansowane modele sztucznej inteligencji, legitymujące się bardzo dużą dokładnością diagnostyczną, stają się bezużyteczne, jeśli ich obsługa zaburza naturalny rytm pracy lekarza. W realiach współczesnego szpitala, w którym radiolog ocenia często ponad sto badań podczas jednego dyżuru, wymuszanie logowania się do zewnętrznych aplikacji lub ręcznego przesyłania skanów do analizy stanowi barierę wdrożeniową nie do pokonania. Z tego powodu absolutnym fundamentem sukcesu AI w medycynie jest jej głęboka, bezinwazyjna integracja ze szpitalnym środowiskiem informatycznym, na czele z systemami PACS oraz RIS [38].

Obecne wytyczne technologiczne kładą szczególny nacisk na konieczność budowy architektury w pełni zintegrowanej. W modelu tym praca algorytmów odbywa się całkowicie w tle [39]. Gdy tylko pacjent opuszcza aparat do tomografii czy

rezonansu, surowe dane obrazowe przesyłane są poprzez znormalizowane protokoły komunikacyjne bezpośrednio do serwerów obliczeniowych AI. System sztucznej inteligencji analizuje obraz i odsyła wyniki z powrotem do sieci szpitalnej. W efekcie radiolog, otwierając dany przypadek na swojej stacji diagnostycznej, nie musi wykonywać żadnych dodatkowych czynności, od razu widzi gotowe nakładki graficzne wskazujące patologię [38, 39].

Możliwość tak płynnej wymiany danych gwarantuje uniknięcie niebezpiecznego przeciążenia informacyjnego oraz konieczności ciągłego przeskakiwania między różnymi programami. Tylko głęboka integracja algorytmów bezpośrednio z listą roboczą w systemie PACS pozwala urzeczywistnić ideę inteligentnego triażu, co w praktyce przekłada się na oszczędność czasu i faktyczne odciążenie personelu medycznego [40].

6.2. Bariery psychologiczne w radiologii: Problem „czarnej skrzynki” i znaczenie wyjaśniania decyzji przez algorytmy

Nawet optymalna integracja ze środowiskiem PACS nie gwarantuje sukcesu klinicznego, jeśli lekarze nie ufają dostarczonym przez oprogramowanie wynikom. Obecnie największą psychologiczną barierą przed codziennym stosowaniem sztucznej inteligencji przez lekarzy jest zjawisko tak zwanej „czarnej skrzynki”. Nowoczesne sieci neuronowe potrafią postawić niezwykle trafną diagnozę, jednak robią to bez czytelnego uzasadnienia. Kiedy maszyna z dużą pewnością wskazuje raka, lecz nie potrafi przedstawić swojego toku rozumowania, naturalną reakcją diagnosty jest ostrożność i nieufność. Badania potwierdzają, że to właśnie ten brak transparentności modelu decyzyjnego stanowi dla lekarzy główny czynnik zniechęcający do regularnego korzystania z AI [41,42].

W odpowiedzi na ten deficyt transparentności, środowisko badawcze zainicjowało dynamiczny rozwój systemów Wyjaśnialnej Sztucznej Inteligencji (ang. Explainable AI, XAI). Ich zadaniem jest symboliczne otwarcie „czarnej skrzynki” poprzez dostarczenie lekarzowi wizualnych dowodów na to, czym kierował się algorytm. W radiologii standardem stało się wykorzystanie w tym celu tzw. map ciepłych oraz map istotności, np. algorytmy Grad-CAM. Systemy te generują na oryginalnym zdjęciu kolorowe nakładki, dokładnie podświetlając te piksele, które zadecydowały o ostatecznej diagnozie. Pozwala to specjalistom błyskawicznie ocenić, czy sieć neuronowa faktycznie wykryła patologię, czy też dała się oszukać przez artefakt obrazowy. Warto jednak zachować naukowy obiektywizm. Najnowsze przeglądy literatury ostrzegają, że same mapy istotności bywają niestabilne i mogą generować mylące

podświetlenia. Z tego względu wizualizacje XAI są świetnym narzędziem budowania zaufania, ale wymagają równie wnikliwej weryfikacji klinicznej, co podstawowe algorytmy [43].

6.3. Ograniczenia translacji algorytmów do rutynowej praktyki

Mimo obiecujących wyników skuteczności modeli sztucznej inteligencji w kontrolowanych warunkach badawczych, ich bezpośrednia translacja do codziennej praktyki radiologicznej napotyka na szereg fundamentalnych barier. Obraz płynnego i bezproblemowego wdrożenia AI do rutynowej diagnostyki pozostaje wciąż znacząco uproszczony, co wynika z poniższych wyzwań.

7. Ograniczenia translacyjne i fundamentalne wyzwania wdrożeniowe AI

7.1. Technologiczne ograniczenia modeli Deep Learning i podatność na błędy

Mimo udokumentowanej skuteczności w warunkach badawczych, architektury oparte na głębokim uczeniu wykazują ewidentne ograniczenia technologiczne. Zasadniczym problemem pozostaje absolutna zależność modeli od jakości i wielkości zbiorów uczących. Sieci neuronowe wymagają potężnych, ręcznie adnotowanych i zbalansowanych populacyjnie baz danych obrazowych, co w realiach rzadkich patologii medycznych stanowi barierę niezwykle trudną do pokonania. Ponadto, algorytmy te pozbawione są zdolności do wnioskowania przyczynowo-skutkowego [11]. W efekcie wykazują dużą podatność na błędy wywoływane przez artefakty ruchowe pacjenta, obecność ciał obcych (np. implantów medycznych) czy nietypowe warianty anatomiczne, generując nierzadko fałszywie dodatnie wyniki [45,46]. Algorytmiczna nieprzewidywalność w zderzeniu z niestandardowym obrazem radiologicznym dobitnie uzasadnia konieczność utrzymania nadrzędnej roli weryfikacyjnej doświadczonego lekarza, a nie całkowitego polegania na systemach zautomatyzowanych [46,53].

7.2. Generalizacja międzyśrodkowa i zjawisko domain shift

Kluczowym wyzwaniem technologicznym pozostaje tzw. problem przesunięcia dziedziny (ang. domain shift). Systemy sztucznej inteligencji, w tym zaawansowane modele głębokiego uczenia, są niezwykle wrażliwe na jakość i specyfikę danych, na których zostały wytrenowane. Algorytm wykazujący niemal bezbłędną skuteczność

w ośrodku macierzystym często drastycznie traci na dokładności po wdrożeniu na zewnętrznych zestawach danych [44,45]. Najnowsze przeglądy systematyczne wskazują, że aż 81% algorytmów radiologicznych wykazuje wyraźny spadek dokładności przy testowaniu na zewnętrznych bazach danych, a blisko jedna czwarta notuje drastyczny spadek o ponad 0,10 w skali jednostkowej oceniającej m.in. parametr AUC lub ogólną dokładność [44]. Zjawisko to, definiowane często jako przesunięcie dziedziny między populacjami (ang. cross-population domain shift), wynika bezpośrednio z różnic w parametrach skanowania, stosowaniu aparatury innych producentów, odmiennych protokołach obrazowania, a także z różnic w demografii pacjentów [45,46]. Brak ugruntowanej generalizacji międzyośrodkowej sprawia, że modele przed wdrożeniem klinicznym bezwzględnie wymagają wieloośrodkowej walidacji zewnętrznej oraz kalibracji na lokalnych zestawach danych [44,46].

7.3. Walidacja prospektywna jako warunek wiarygodności

Kolejną barierą ograniczającą obiektywną ocenę systemów AI jest struktura dotychczasowych walidacji klinicznych. W piśmiennictwie wciąż przytłaczająco dominują badania retrospektywne, opierające się na starannie wyselekcjonowanych i zoptymalizowanych bazach historycznych [47]. Takie badawcze podejście, systematycznie zawyża skuteczność algorytmów, ponieważ nie uwzględnia nieprzewidywalnych realiów codziennej praktyki szpitalnej, takich jak: badania o niższej jakości technicznej, obecność artefaktów ruchowych czy złożona wielochorobowość pacjentów [48]. Przeglądy systematyczne dowodzą, że wciąż istnieje krytyczny deficyt randomizowanych badań prospektywnych (RCT), które oceniałyby rzeczywisty wpływ sztucznej inteligencji na ostateczny proces decyzyjny lekarza w czasie rzeczywistym [49]. Aby w pełni uwiarygodnić bezpieczeństwo i przydatność diagnostyczną systemów wspomagających, konieczne jest przejście z kontrolowanych testów eksperymentalnych na rygorystyczną walidację prospektywną w docelowym środowisku klinicznym [47,49].

7.4. Zgodność z lokalnym przepływem pracy (ang. workflow)

Efektywne wdrożenie sztucznej inteligencji wymaga jej płynnej integracji z codziennym przepływem pracy radiologa. Wymuszanie na lekarzach zbędnych kliknięć, korzystania z zewnętrznych stacji roboczych czy tzw. silosów AI (oddzielnych przeglądarek dla różnych modeli) drastycznie obniża ergonomię i wywołuje niechęć personelu. Aby systemy wspomagające miały wartość praktyczną, muszą funkcjonować

„w tle” i być bezpośrednio zintegrowane z architekturą PACS zgodnie ze standardami IHE (Integrating the Healthcare Enterprise). Bez pełnej interoperacyjności AI przestaje być narzędziem optymalizującym, a staje się wyłącznie kolejnym obciążeniem administracyjnym, które wydłuża czas opisu badania [50,51]. Dowodzi to jednoznacznie, że ostatecznym kryterium weryfikującym przydatność sztucznej inteligencji w medycynie nie będzie wyłącznie jej dokładność diagnostyczna, lecz przede wszystkim zdolność do bezkolizyjnej współpracy z człowiekiem.

7.5. Odpowiedzialność prawna i etyczna za błędy algorytmu

Krytyczną barierą hamującą masową implementację sztucznej inteligencji pozostaje luka w regulacjach prawnych na wypadek błędu medycznego. W sytuacji, gdy system wygeneruje wynik fałszywie ujemny, a radiolog ulegając zjawisku błędu automatyzacji (ang. automation bias), przeoczy patologię, powstaje nierozwiązany dylemat dotyczący podziału winy. Obecny paradygmat prawny zrzuca wyłączną odpowiedzialność cywilną i karną za błędy oprogramowania na lekarza autoryzującego ostateczny opis badania [52]. Jak zauważają badacze, w aktualnym stanie prawnym klinicyści pełnią funkcję „prawnych i moralnych stref zgniętych” (ang. legal crumple zones), absorbując pełne ryzyko wdrażania niesprawdzonych innowacji [52]. Wspólne stanowiska wielonarodowych towarzystw radiologicznych m.in. ESR, ACR, RSNA ostrzegają, że ten brak precyzyjnych regulacji chroniących lekarzy skutecznie zniechęca środowisko do adaptacji nowych technologii [53]. Dopóki systemy prawne nie wypracują modelu współodpowiedzialności producentów oprogramowania (tzw. risk pooling), algorytmy AI będą postrzegane przez wielu lekarzy nie jako wsparcie, lecz jako potencjalne zagrożenie dla ich bezpieczeństwa zawodowego [52].

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W dobie bezprecedensowego wzrostu liczby zlecanych badań obrazowych oraz narastających deficytów kadrowych, sztuczna inteligencja przestała być jedynie technologiczną nowinką, a stała się istotnym narzędziem wspierającym płynność funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej. Jak wykazano w niniejszej pracy, przejście od klasycznych systemów CAD, opartych na ręcznej inżynierii cech, do nowoczesnych algorytmów Głębokiego Uczenia i analizy radiomicznej zainicjowało prawdziwą zmianę paradygmatu w radiologii. Obrazy medyczne przestały być traktowane wyłącznie jako fotografie struktur anatomicznych, a stały się one potężnymi

zbiorami danych, z których algorytmy AI potrafią wyciągać wnioski niewidoczne dla ludzkiego oka.

Analiza poszczególnych dziedzin klinicznych dowodzi, że wpływ sztucznej inteligencji na proces diagnostyczny ma charakter dwojaki. W przypadku stanów bezpośredniego zagrożenia życia, takich jak ostre udary niedokrwienne, krwawienia wewnątrzczaszkowe czy odmy opłucnowe, nadrzędną wartością algorytmów jest inteligentny triaż. Wdrożenie automatycznej priorytetyzacji i rozsyłanie alertów do lekarzy w czasie rzeczywistym drastycznie redukuje opóźnienia diagnostyczne, pozwalając na optymalizację tzw. złotych godzin, czyli krytycznego okna czasowego, w którym udzielenie specjalistycznej pomocy medycznej daje pacjentowi największe szanse na przeżycie i uniknięcie trwałych uszkodzeń.

W obszarze planowania przedoperacyjnego oraz przewlekłej diagnostyki onkologicznej m.in. w niskodawkowej tomografii płuc czy ocenie rezerwy mięszonej wątroby, technologia ta ma niewątpliwy potencjał obiektywizowania oceny zmian. Należy jednak z całą mocą zaakcentować, że dojrzałość kliniczna sztucznej inteligencji jest wysoce nierównomierna i nie pozwala na wyciąganie tak samo silnych, optymistycznych wniosków dla wszystkich obszarów diagnostyki. O ile w przypadku zadań opartych na identyfikacji ostrych patologii takich jak triaż udarów czy odmy, skuteczność modeli jest wysoce zadowalająca, o tyle wobec dużej heterogeniczności danych w wieloparametrycznym obrazowaniu onkologicznym sytuacja pozostaje złożona. Dobitnym tego przykładem jest ocena mpMRI gruczołu krokowego, gdzie wdrożenie algorytmów do współpracy z radiologiem nie przekłada się obecnie na istotną statystycznie poprawę dokładności diagnostycznej. Dowodzi to, że teza o całkowitym uniezależnieniu precyzji diagnozy od subiektywnego czynnika ludzkiego jest na obecnym etapie zbyt uproszczona, a skuteczność sztucznej inteligencji nie powinna być uogólniana, lecz zawsze rygorystycznie oceniana przez pryzmat konkretnej modalności narządowej.

Mimo tak ogromnego potencjału, udana transformacja radiologii nie zależy dziś wyłącznie od mocy obliczeniowej czy dokładności samych algorytmów, lecz od skutecznego pokonania barier organizacyjnych i psychologicznych. Aby oprogramowanie mogło realnie odciążyć personel, wymaga całkowicie jednolitej i usystematyzowanej integracji ze szpitalnymi systemami PACS/RIS. Pełne zaufanie klinicystów do systemów AI będzie możliwe tylko wtedy, gdy problem algorytmicznej czarnej skrzynki zostanie trwale zniwelowany przez narzędzia Wyjaśnialnej Sztucznej Inteligencji, które w przejrzysty sposób udowodnią specjaliście słuszność podejmowanych przez algorytmy decyzji.

Podsumowując, analiza obecnego stanu wiedzy jednoznacznie wskazuje, że w dającej się przewidzieć perspektywie, sztuczna inteligencja nie zastąpi lekarza specjalisty. Współczesne sieci neuronowe, mimo wysokiej precyzji obliczeniowej, funkcjonują wyłącznie w charakterze wspierającym. Przyszłość radiologii opiera się na modelu hybrydowym, w którym algorytmy odpowiadają za pozyskiwanie danych ilościowych z obrazów medycznych oraz priorytetyzację badań nagłych. Nadrzędna rola radiologa, polegająca na krytycznej weryfikacji wyników algorytmu, łączeniu ich z pełnym wywiadem pacjenta oraz ponoszeniu odpowiedzialności za ostateczną diagnozę, pozostaje absolutnie niezbędna.

Referencje

- [1] Parikh JR, Lexa FJ. Radiologist burnout: AI's true black box. *Eur Radiol.* 2026 Jan 16. doi: 10.1007/s00330-025-12278-6. Epub ahead of print. PMID: 41540207.
- [2] Parikh JR, Sun J, Mainiero MB. Prevalence of Burnout in Breast Imaging Radiologists. *J Breast Imaging.* 2020 Mar 25;2(2):112-118. doi: 10.1093/jbi/wbz091. PMID: 38424894.
- [3] Chen M, Wang Y, Wang Q, Shi J, Wang H, Ye Z, Xue P, Qiao Y. Impact of human and artificial intelligence collaboration on workload reduction in medical image interpretation. *NPJ Digit Med.* 2024 Nov 30;7(1):349. doi: 10.1038/s41746-024-01328-w. PMID: 39616244; PMCID: PMC11608314.
- [4] Pinto-Coelho L. How Artificial Intelligence Is Shaping Medical Imaging Technology: A Survey of Innovations and Applications. *Bioengineering (Basel).* 2023 Dec 18;10(12):1435. doi: 10.3390/bioengineering10121435. PMID: 38136026; PMCID: PMC10740686.
- [5] Rundo L, Militello C. Image biomarkers and explainable AI: handcrafted features versus deep learned features. *Eur Radiol Exp.* 2024 Nov 19;8(1):130. doi: 10.1186/s41747-024-00529-y. PMID: 39560820; PMCID: PMC11576747.
- [6] Gupta S, P A, Reddy GHV, Natarajan K, Srivastava V, Goda J. Artificial Intelligence in Radiology: Transforming Cancer Detection and Diagnosis. *Cureus.* 2025 Nov 10;17(11):e96518. doi: 10.7759/cureus.96518. PMID: 41393619; PMCID: PMC12698495.
- [7] He ZX, Wang J, Yang JS. Expanding the applications of artificial intelligence in emergency radiology: Advancing precision medicine and resource efficiency. *World J Radiol.* 2026 Jan 28;18(1):117814. doi: 10.4329/wjr.v18.i1.117814. PMID: 41640709; PMCID: PMC12865541.
- [8] Najjar R. Redefining Radiology: A Review of Artificial Intelligence Integration in Medical Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 25;13(17):2760. doi: 10.3390/diagWnostics13172760. PMID: 37685300; PMCID: PMC10487271.

- [9] Zhou SK, Greenspan H, Davatzikos C, Duncan JS, van Ginneken B, Madabhushi A, Prince JL, Rueckert D, Summers RM. A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 2021 May;109(5):820-838. doi: 10.1109/JPROC.2021.3054390. Epub 2021 Feb 26. PMID: 37786449; PMCID: PMC10544772.
- [10] Cui X, Zheng S, Heuvelmans MA, Du Y, Sidorenkov G, Fan S, Li Y, Xie Y, Zhu Z, Dorrius MD, Zhao Y, Veldhuis RNJ, de Bock GH, Oudkerk M, van Ooijen PMA, Vliegenthart R, Ye Z. Performance of a deep learning-based lung nodule detection system as an alternative reader in a Chinese lung cancer screening program. *Eur J Radiol.* 2022 Jan;146:110068. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110068. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34871936.
- [11] Groen AM, Kraan R, Amirkhan SF, Daams JG, Maas M. A systematic review on the use of explainability in deep learning systems for computer aided diagnosis in radiology: Limited use of explainable AI? *Eur J Radiol.* 2022 Dec;157:110592. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110592. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36371947.
- [12] Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology.* 2019 Mar;290(3):590-606. doi: 10.1148/radiol.2018180547. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694159.
- [13] Chen C, Mat Isa NA, Liu X. A review of convolutional neural network based methods for medical image classification. *Comput Biol Med.* 2025 Feb;185:109507. doi: 10.1016/j.combiomed.2024.109507. Epub 2024 Dec 3. PMID: 39631108.
- [14] Suzuki K. Overview of deep learning in medical imaging. *Radiol Phys Technol.* 2017 Sep;10(3):257-273. doi: 10.1007/s12194-017-0406-5. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689314.
- [15] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26579733; PMCID: PMC4734157.
- [16] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020 Apr;61(4):488-495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060219; PMCID: PMC9374044.
- [17] Rogers W, Thulasi Seetha S, Refaie TAG, Lieveise RIY, Granzier RWY, Ibrahim A, Keek SA, Sanduleanu S, Primakov SP, Beuque MPL, Marcus D, van der Wiel AMA, Zerka F, Oberije CJG, van Timmeren JE, Woodruff HC, Lambin P. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol.* 2020 Apr;93(1108):20190948. doi: 10.1259/bjr.20190948. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101448; PMCID: PMC7362913.

- [18] Zwanenburg A. Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Dec;46(13):2638-2655. doi: 10.1007/s00259-019-04391-8. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31240330.
- [19] Elahi R, Karami P, Amjadzadeh M, Nazari M. Radiomics-based artificial intelligence (AI) models in colorectal cancer (CRC) diagnosis, metastasis detection, prognosis, and treatment response prediction. *Abdom Radiol (NY)*. 2025 Sep 24. doi: 10.1007/s00261-025-05201-6. Epub ahead of print. PMID: 40991016.
- [20] Lee SJ, Park G, Kim D, Jung S, Song S, Hong JM, Shin DH, Lee JS. Clinical evaluation of a deep-learning model for automatic scoring of the Alberta stroke program early CT score on non-contrast CT. *J Neurointerv Surg*. 2023 Dec 19;16(1):61-66. doi: 10.1136/jnis-2022-019970. PMID: 37015781; PMCID: PMC10804033.
- [21] Hakim A, Christensen S, Winzeck S, Lansberg MG, Parsons MW, Lucas C, Robben D, Wiest R, Reyes M, Zaharchuk G. Predicting Infarct Core From Computed Tomography Perfusion in Acute Ischemia With Machine Learning: Lessons From the ISLES Challenge. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):2328-2337. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030696. Epub 2021 May 7. PMID: 33957774; PMCID: PMC8240494.
- [22] Figurelle ME, Meyer DM, Perrinez ES, Paulson D, Pannell JS, Santiago-Dieppa DR, Khalessi AA, Bolar DS, Bykowski J, Meyer BC. Viz.ai Implementation of Stroke Augmented Intelligence and Communications Platform to Improve Indicators and Outcomes for a Comprehensive Stroke Center and Network. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023 Jan;44(1):47-53. doi: 10.3174/ajnr.A7716. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36574318; PMCID: PMC9835916.
- [23] Hassan AE, Ringheanu VM, Tekle WG. The implementation of artificial intelligence significantly reduces door-in-door-out times in a primary care center prior to transfer. *Interv Neuroradiol*. 2023 Dec;29(6):631-636. doi: 10.1177/15910199221122848. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36017543; PMCID: PMC10680953.
- [24] Chavoshi M, Mansuri A, Bala W, Brown-Mulry B, Dapamede T, Isaac R, Khosravi B, Li H, Li F, Moon JT, Robichaux C, Cohen-Addad DIG, Salastekar NV, Gichoya JW, Trivedi H. Real-world performance evaluation of a commercial deep learning model for intracranial hemorrhage detection. *NPJ Digit Med*. 2025 Dec 24;9(1):66. doi: 10.1038/s41746-025-02244-3. PMID: 41444826; PMCID: PMC12823562.
- [25] Seyam M, Weikert T, Sauter A, Brehm A, Psychogios MN, Blackham KA. Utilization of Artificial Intelligence-based Intracranial Hemorrhage Detection on Emergent Noncontrast CT Images in Clinical Workflow. *Radiol Artif Intell*. 2022 Feb 9;4(2):e210168. doi: 10.1148/ryai.210168. PMID: 35391777; PMCID: PMC8980872.
- [26] Castilla AC, D'Amorim IP, Wanderley MFB, Esmeraldo MA, Yoshida AR, Eigier AM, Valente Yamada Sawamura M. External Validation of an Artificial Intelligence Triaging System for Chest X-Rays: A Retrospective Independent Clinical Study. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Nov 15;15(22):2899. doi: 10.3390/diagnostics15222899. PMID: 41300923; PMCID: PMC12651339.

- [27] Stec N, Arje D, Moody AR, Krupinski EA, Tyrrell PN. A Systematic Review of Fatigue in Radiology: Is It a Problem? *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):799-806. doi: 10.2214/AJR.17.18613. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29446673.
- [28] Castilla AC, D'Amorim IP, Wanderley MFB, Esmeraldo MA, Yoshida AR, Eigier AM, Valente Yamada Sawamura M. External Validation of an Artificial Intelligence Triaging System for Chest X-Rays: A Retrospective Independent Clinical Study. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Nov 15;15(22):2899. doi: 10.3390/diagnostics15222899. PMID: 41300923; PMCID: PMC12651339.
- [29] Hunter JG, Bera K, Shah N, Bukhari SMA, Marshall C, Caovan D, Rosipko B, Gupta A. Real-World Performance of Pneumothorax-Detecting Artificial Intelligence Algorithm and its Impact on Radiologist Reporting Times. *Acad Radiol*. 2025 Mar;32(3):1165-1174. doi: 10.1016/j.acra.2024.10.012. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39477746.
- [30] Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, Tse D, Etemadi M, Ye W, Corrado G, Naidich DP, Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954-961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x. Epub 2019 May 20. Erratum in: *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1319. doi: 10.1038/s41591-019-0536-x. PMID: 31110349.
- [31] Yoo SJ, Park YS, Choi H, Kim DS, Goo JM, Yoon SH. Prospective evaluation of deep learning image reconstruction for Lung-RADS and automatic nodule volumetry on ultralow-dose chest CT. *PLoS One*. 2024 Feb 22;19(2):e0297390. doi: 10.1371/journal.pone.0297390. PMID: 38386632; PMCID: PMC10883577.
- [32] Dogan B, Simsek SB, Sonmez S, Ozgen Sonmez MN, Dasci O, Ozmen Z. Comparison of Manual, Semi-Automatic, and Automatic CT-Based Methods for Liver Volume Segmentation. *Diagnostics (Basel)*. 2026 Mar 9;16(5):817. doi: 10.3390/diagnostics16050817. PMID: 41828093; PMCID: PMC12984123.
- [33] Pettit RW, Marlatt BB, Corr SJ, Havelka J, Rana A. nnU-Net Deep Learning Method for Segmenting Parenchyma and Determining Liver Volume From Computed Tomography Images. *Ann Surg Open*. 2022 Jun;3(2):e155. doi: 10.1097/as9.0000000000000155. Epub 2022 Mar 30. PMID: 36275876; PMCID: PMC9585534.
- [34] Kim KG, Kim D, Lee CH, Yeom JC, Kim YJ, Park YH, Yang J. Artificial Intelligence-based Liver Volume Measurement Using Preoperative and Postoperative CT Images. *Curr Med Imaging*. 2025 Aug 29. doi: 10.2174/0115734056394257250818060804. Epub ahead of print. PMID: 40910297.
- [35] Ponsiglione, A., Di Costanzo, G., Ponsiglione, A.M. et al. Concurrent AI-human interaction in prostate cancer MRI interpretation: More hype than help?. *Eur Radiol Exp* 10, 35 (2026). <https://doi.org/10.1186/s41747-026-00695-1>
- [36] Grobholz R, Burn F, Prause L. Modern integrative prostate cancer diagnostics. *Curr Opin Urol*. 2026 Mar 1;36(2):171-179. doi: 10.1097/MOU.0000000000001361. Epub 2025 Dec 10. PMID: 41373109; PMCID: PMC12893158.

- [37] Messina E, Novelli S, Laschena L, Borrelli A, Mezzapesa F, De Giacomo L, Bincoletto G, Messina D, Bicchetti M, Dehghanpour A, Pecoraro M, Del Monte M, Panebianco V. Integrating Artificial Intelligence into Prostate MR Imaging: Technical Foundations, Clinical Applications, and Workflow Implications. *Magn Reson Med Sci*. 2026 Mar 24. doi: 10.2463/mrms.rev.2025-0209. Epub ahead of print. PMID: 41882853.
- [38] Langlotz CP, Allen B, Erickson BJ, Kalpathy-Cramer J, Bigelow K, Cook TS, Flanders AE, Lungren MP, Mendelson DS, Rudie JD, Wang G, Kandarpa K. A Roadmap for Foundational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop. *Radiology*. 2019 Jun;291(3):781-791. doi: 10.1148/radiol.2019190613. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30990384; PMCID: PMC6542624.
- [39] Toruner MD, Wang Y, Jiao Z, Bai H. Artificial intelligence in radiology: where are we going? *EBioMedicine*. 2024 Nov;109:105435. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105435. Epub 2024 Oct 31. PMID: 39481206; PMCID: PMC11564045.
- [40] Kwee TC, Kwee RM. Workload of diagnostic radiologists in the foreseeable future based on recent scientific advances: growth expectations and role of artificial intelligence. *Insights Imaging*. 2021 Jun 29;12(1):88. doi: 10.1186/s13244-021-01031-4. PMID: 34185175; PMCID: PMC8241957.
- [41] Gotta J, Grünewald LD, Koch V, Mahmoudi S, Bernatz S, Höhne E, Biciusca T, Gökduman A, Wolfram C, Booz C, Scholtz JE, Martin S, Eichler K, Gruber-Rouh T, Bucher A, Yel I, Vogl TJ, Reschke P. Implementation of AI in radiology: the perspective of referring physicians. *Insights Imaging*. 2025 Oct 31;16(1):238. doi: 10.1186/s13244-025-02120-4. PMID: 41174325; PMCID: PMC12579084.
- [42] Neri E, Aghakhanyan G, Zerunian M, Gandolfo N, Grassi R, Miele V, Giovagnoni A, Laghi A; SIRM expert group on Artificial Intelligence. Explainable AI in radiology: a white paper of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology. *Radiol Med*. 2023 Jun;128(6):755-764. doi: 10.1007/s11547-023-01634-5. Epub 2023 May 8. PMID: 37155000; PMCID: PMC10264482.
- [43] Muhammad D, Bendechache M. Unveiling the black box: A systematic review of Explainable Artificial Intelligence in medical image analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2024 Aug 12;24:542-560. doi: 10.1016/j.csbj.2024.08.005. PMID: 39252818; PMCID: PMC11382209
- [44] Yu AC, Mohajer B, Eng J. External Validation of Deep Learning Algorithms for Radiologic Diagnosis: A Systematic Review. *Radiol Artif Intell*. 2022 May 4;4(3):e210064. doi: 10.1148/ryai.210064. PMID: 35652114; PMCID: PMC9152694.
- [45] Zech JR, Badgeley MA, Liu M, Costa AB, Titano JJ, Oermann EK. Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2018 Nov 6;15(11):e1002683. doi: 10.1371/journal.pmed.1002683. PMID: 30399157; PMCID: PMC6219764.

- [46] Finlayson SG, Subbaswamy A, Singh K, Bowers J, Kupke A, Zittrain J, Kohane IS, Saria S. The Clinician and Dataset Shift in Artificial Intelligence. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):283-286. doi: 10.1056/NEJMc2104626. PMID: 34260843; PMCID: PMC8665481.
- [47] Van Leeuwen KG, Schalekamp S, Rutten MJCM, van Ginneken B, de Rooij M. Artificial intelligence in radiology: 100 commercially available products and their scientific evidence. *Eur Radiol*. 2021 Jun;31(6):3797-3804. doi: 10.1007/s00330-021-07892-z. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33856519; PMCID: PMC8128724.
- [48] Kelly BS, Judge C, Bollard SM, Clifford SM, Healy GM, Aziz A, Mathur P, Islam S, Yeom KW, Lawlor A, Killeen RP. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *Eur Radiol*. 2022 Nov;32(11):7998-8007. doi: 10.1007/s00330-022-08784-6. Epub 2022 Apr 14. Erratum in: *Eur Radiol*. 2022 Nov;32(11):8054. doi: 10.1007/s00330-022-08832-1. PMID: 35420305; PMCID: PMC9668941.
- [49] Plana D, Shung DL, Grimshaw AA, Saraf A, Sung JJY, Kann BH. Randomized Clinical Trials of Machine Learning Interventions in Health Care: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2233946. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33946. PMID: 36173632; PMCID: PMC9523495.
- [50] Tejani AS, Cook TS, Hussain M, Sippel Schmidt T, O'Donnell KP. Integrating and Adopting AI in the Radiology Workflow: A Primer for Standards and Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) Profiles. *Radiology*. 2024 Jun;311(3):e232653. doi: 10.1148/radiol.232653. PMID: 38888474; PMCID: PMC11208735.
- [51] Strohm L, Hehakaya C, Ranschaert ER, Boon WPC, Moors EHM. Implementation of artificial intelligence (AI) applications in radiology: hindering and facilitating factors. *Eur Radiol*. 2020 Oct;30(10):5525-5532. doi: 10.1007/s00330-020-06946-y. Epub 2020 May 26. PMID: 32458173; PMCID: PMC7476917.
- [52] Fotheringham K, Smith H. Accidental injustice: Healthcare AI legal responsibility must be prospectively planned prior to its adoption. *Future Healthc J*. 2024 Sep 19;11(3):100181. doi: 10.1016/j.fhj.2024.100181. PMID: 39371533; PMCID: PMC11452828.
- [53] Brady AP, Allen B, Chong J, Kotter E, Kottler N, Mongan J, Oakden-Rayner L, Dos Santos DP, Tang A, Wald C, Slavotinek J. Developing, purchasing, implementing and monitoring AI tools in radiology: practical considerations. A multi-society statement from the ACR, CAR, ESR, RANZCR & RSNA. *Insights Imaging*. 2024 Jan 22;15(1):16. doi: 10.1186/s13244-023-01541-3. PMID: 38246898; PMCID: PMC10800328.

ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W ŻYWIENIU KLINICZNYM I OPIECE NAD PACJENTEM

**Dominika Olborska, Konrad Pohl, Szymon Pasionek,
Mateusz Paszek, Emilia Podoba, Olga Bondaruk**

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

Abstrakt: Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie roli sztucznej inteligencji (AI) w żywieniu klinicznym oraz opiece nad pacjentem, ze szczególnym uwzględnieniem jej zastosowań praktycznych, skuteczności oraz ograniczeń. Opracowanie ma charakter przeglądowy i opiera się na analizie aktualnej literatury naukowej oraz dostępnych rozwiązań technologicznych wykorzystujących algorytmy uczenia maszynowego (ML), uczenia głębokiego (DL) oraz przetwarzania języka naturalnego (NLP). Zakres tematyczny obejmuje zarówno tradycyjne podejście do opieki dietetycznej, jak i nowoczesne narzędzia wspomagane przez AI, stosowane w różnych obszarach medycyny, takich jak onkologia, neonatologia oraz podstawowa opieka zdrowotna. W pracy omówiono m.in. wykorzystanie modeli predykcyjnych do analizy stanu odżywienia, systemów wspierających żywienie pozajelitowe u wcześniaków, a także aplikacji i platform cyfrowych monitorujących nawyki żywieniowe pacjentów. Wskazano również na zastosowanie analizy obrazów oraz danych biomedycznych w personalizacji interwencji dietetycznych. Przeprowadzona analiza wykazała, że wykorzystanie AI może znacząco poprawić efektywność leczenia, skrócić czas podejmowania decyzji klinicznych oraz zwiększyć dostępność opieki dietetycznej. Wyniki badań wskazują na poprawę jakości życia pacjentów, lepszą kontrolę parametrów metabolicznych oraz redukcję powikłań, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka. Jednocześnie podkreślono znaczenie współpracy technologii z personelem medycznym jako kluczowego elementu skutecznej terapii. W pracy zwrócono także uwagę na ograniczenia stosowania AI, takie jak ryzyko błędów w generowanych zaleceniach, brak pełnej przejrzystości algorytmów oraz problemy związane z bezpieczeństwem danych i aspektami etycznymi. Wnioski wskazują, że sztuczna inteligencja stanowi obiecujące narzędzie wspierające żywienie kliniczne, jednak jej wdrażanie powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności i nadzoru specjalistów. W przyszłości konieczne są dalsze badania nad poprawą bezpieczeństwa, dokładności oraz dostępności tych technologii, a także nad ich integracją z istniejącymi systemami ochrony zdrowia. W celu realizacji tematu przeanalizowano literaturę dostępną w bazach medycznych takich jak: PubMed, Google Scholar oraz Scopus.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, uczenie głębokie, żywienie kliniczne

Abstract: The aim of this chapter is to present the role of artificial intelligence (AI) in clinical nutrition and patient care, with particular emphasis on its practical applications, effectiveness, and limitations. The study is of a review nature and is based on an analysis of current scientific literature and available technological solutions utilizing machine learning (ML), deep learning (DL), and natural language processing (NLP) algorithms. The topic includes both the traditional approach to dietary care and modern AI-assisted tools used in various areas of medicine, such as oncology, neonatology, and primary healthcare. The paper discusses, among others, the use of predictive models for analyzing nutritional status, systems supporting parenteral nutrition in preterm infants, as well as applications and digital platforms monitoring patients' dietary habits. It also highlights the use of image analysis and biomedical data in the personalization of dietary interventions. The conducted analysis demonstrated that the use of AI can significantly improve treatment efficiency, shorten clinical decision-making time, and increase the accessibility of dietary care. Research results indicate improvements in patients' quality of life, better control of metabolic parameters, and a reduction in complications, particularly in high-risk groups. At the same time, the importance of collaboration between technology and medical personnel as a key element of effective therapy was emphasized. The study also points out the limitations of AI applications, such as the risk of errors in generated recommendations, lack of full transparency of algorithms, and issues related to data security and ethical aspects. The conclusions indicate that artificial intelligence is a promising tool supporting clinical nutrition; however, its implementation should be carried out with caution and under specialist supervision. In the future, further research is needed to improve the safety, accuracy, and accessibility of these technologies, as well as their integration with existing healthcare systems. To address the topic, literature available in medical databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus was analyzed.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, deep learning, clinical nutrition

1. Wprowadzenie

Żywnienie w medycynie jest istotnym elementem opieki nad pacjentem. Jest niezbędne dla prawidłowego leczenia, a także w profilaktyce wielu schorzeń metabolicznych oraz gastroenterologicznych, w tym niedożywienia, otyłości oraz cukrzycy [1]. W przypadku pacjentów hospitalizowanych należących do grup wysokiego ryzyka, np. wcześniaków lub pacjentów umieszczonych w oddziałach intensywnej terapii, może być czynnikiem ratującym życie, zapobiegającym wystąpieniu fizjologicznego stresu, co w znacznym stopniu wspiera proces rekonwalescencji [2,3].

Zastosowanie sztucznej inteligencji (AI, artificial intelligence) w żywieniu klinicznym opiera się najczęściej na procesie uczenia maszynowego (ML, machine learning). Jest to dziedzina, w której algorytmy szkolone są na wyselekcjonowanych zbiorach danych, co prowadzi do treningu modelu w zakresie rozpoznawania powtarzalnych wzorców. Dzięki temu podejściu możliwe jest pominięcie programowania każdej instrukcji, co znacząco przyspiesza czas przygotowania narzędzia do pracy.

W literaturze wskazuje się, że efektem takich rozwiązań może być sprawniejsze działanie zespołu specjalistycznego, a tym samym szybsze osiągnięcie zamierzonych efektów terapeutycznych, co jest ogromną korzyścią dla pacjentów [3,4].

W codziennym życiu pacjentów mających szczególne potrzeby w kwestiach dietetycznych coraz popularniejsze staje się zastosowanie modeli językowych (LLM, large language models). Narzędzia te mają zdolność przetwarzania naturalnego języka używanego przez ludzi oraz generowania odpowiedzi naśladujących ludzką mowę, co w założeniu ma prowadzić do lepszego zrozumienia zaleceń, a tym samym do wytrwania w zastosowanym rygorze dietetycznym [3].

W procesie szkolenia modeli istotne jest to, jaki zakres danych zostaje wykorzystany do ich uczenia. Istnieją trzy sposoby wykorzystania algorytmów uczenia maszynowego: uczenie nadzorowane, nienadzorowane oraz uczenie ze wzmocnieniem. Pierwszy wariant polega na wykorzystaniu danych, które zostały wcześniej przypisane do konkretnych kategorii [5]. Drugi typ, nienadzorowany, pozwala, aby algorytm analizował dane nieoznaczone i na ich podstawie samodzielnie wyszukiwał wzorce [3]. Natomiast uczenie ze wzmocnieniem polega na umożliwieniu modelom aktywnej interakcji ze środowiskiem, dzięki czemu system otrzymuje informację zwrotną i na jej podstawie weryfikuje wcześniej określony wzorzec [3]. W kontekście żywienia, modele oparte o uczenie maszynowe sprawdzają się w analizie nawyków żywieniowych i przewidywaniu ryzyka wystąpienia choroby przewlekłej na podstawie wprowadzonych do systemu wyników na temat istnienia obciążeń wynikających z genetyki [5]. Istnieje również zaawansowana podkategoria uczenia maszynowego – uczenie głębokie (DL, deep learning), która oparta jest o funkcjonowanie ludzkiego mózgu. Ma ona za zadanie tworzenie szerokich sieci, które naśladują połączenia neuronów powstające dzięki zjawisku neuroplastyczności, bazując na matematycznych strukturach. Rozwinięcie algorytmów w sposób wielowymiarowy pozwala, by modele mogły rozpoznawać mowę oraz obrazy [3,4].

Wspomniane wcześniej modele językowe wykorzystują również umiejętność interpretowania mowy ludzkiej. Systemy te trenowane są na zbiorach danych kreowanych przez człowieka, dzięki czemu są w stanie coraz lepiej naśladować sposób wypowiadania się ludzi i wchodzić z użytkownikiem w płynne dialogi [3]. Najpopularniejsze rozwiązania, takie jak ChatGPT od firmy OpenAI, należą do zbioru określanego mianem generatywnych modeli językowych AI, czyli systemów, które na podstawie statystycznego podobieństwa generują odpowiedzi zbliżone do treści, na których zostały wyszkolone. Na tej podstawie potencjalnie można powierzyć im rolę asystentów, mogących codziennie monitorować jadłospis i na bieżąco

uczestniczyć w kreowaniu właściwych nawyków żywieniowych. Każdy z tych systemów ma jednak swoje ograniczenia, co omówione zostało w dalszej części artykułu [6].

2. Tradycyjne funkcjonowanie systemu opieki dietetycznej – od wywiadu do wprowadzenia leczenia

Współczesna dietetyka kliniczna oparta jest głównie na procedurach manualnych. Jej fundamentem jest wywiad oraz opinia specjalisty, która opiera się na analizie kwestionariusza dotyczącego żywienia pacjenta oraz na modelu wywiadu 24-godzinnego [7]. Metoda 24-godzinnego wywiadu żywieniowego polega na odtwierzaniu i raportowaniu wszystkiego, co pacjent zjadł w ciągu ostatniej doby. Choć rozwiązanie to jest wciąż uważane za złoty standard w dietetyce. Proces ten charakteryzuje się ograniczeniami metodologicznymi. Jest podatny na błędy, ponieważ opiera się na pamięci pacjenta oraz często na jego subiektywnej ocenie; jest również czasochłonny i niemożliwy do zastosowania u osób, które nie są komunikatywne z różnych powodów. Przeszkodą w zastosowaniu tej metody może być zarówno ewentualna niesprawność, brak świadomości, jak i postępujące choroby neurodegeneracyjne ze współistniejącymi zanikami pamięci [8]. Kolejnym punktem w planowaniu opieki jest tworzenie planu leczenia, co następuje w ramach współpracy interdyscyplinarnego zespołu. Podejmowane są decyzje na temat wprowadzenia żywienia pozajelitowego lub analizy ewentualnych interakcji składników pożywienia z zastosowanymi lekami [2]. Po wprowadzeniu zaleceń stan pacjenta jest monitorowany na podstawie analizy składu ciała, np. przez śledzenie utraty masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej i masy kostnej. Do tego wymagane jest ręczne śledzenie skanów tomografii komputerowej lub badań BIA (analizy impedancji bioelektrycznej) [9]. Wszystkie te etapy mają wspólną wadę, która wynika z konieczności zapewnienia dostępu do wykwalifikowanego personelu. Skutkuje to chociażby ograniczoną dostępnością do porad dietetycznych dla części pacjentów chorych na cukrzycę, przez co w wielu przypadkach są oni leczeni metodami głównie farmakologicznymi. Rozwój algorytmów sztucznej inteligencji w sektorze dietetycznym stwarza możliwość automatyzacji analizy obszernych grup danych. W literaturze wskazuje się, że rezultatem takich rozwiązań może być znaczne skrócenie czasu, w jakim wdrażane są konkretne i spersonalizowane rozwiązania terapeutyczne [10].

3. Sztuczna inteligencja w żywieniu klinicznym- przegląd obecnie testowanych rozwiązań i analiza danych na temat skuteczności ich działania

3.1. Opieka nad pacjentem onkologicznym, zapobieganie niedożywieniu.

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na świecie. Według danych Globalnego Obserwatorium Raka z 2020 roku odnotowane zostało 20 milionów przypadków zachorowań, z czego 9,7 milionów przypadków śmiertelnych. Choroby nowotworowe powodują zmiany metaboliczne, które dodatkowo są pogłębiane przez intensywne leczenie, takie jak chemioterapia, radioterapia lub interwencja chirurgiczna. Niezaprzeczalnym faktem jest, że zastosowanie tych metod doprowadziło do ogólnego wzrostu przeżywalności pacjentów, jednak wiąże się ono z występowaniem istotnych skutków ubocznych. Objawy te obejmują nie tylko do nudności czy braku apetytu, ale również spodziewać się można utrudnień w przełykaniu pokarmów (dysfagii). Skutkiem tego jest niedożywienie, które rozpoznawane jest u od 40% do nawet 80% pacjentów onkologicznych, co potwierdza, że choroba nowotworowa stanowi istotny czynnik ryzyka wyniszczenia organizmu przez niedożywienie [9,11]. Nielezione niedożywienie ze współwystępującą utratą masy mięśniowej pogarsza rokowania w terapii przeciwnowotworowej. Czynniki te wpływają na nasilenie osłabienia organizmu, zmniejszenie tolerancji leczenia oraz wydłużenie hospitalizacji, co negatywnie przekłada się na wskaźniki przeżywalności. W celu zapobiegania występowaniu wyniszczenia organizmu konieczne jest monitorowanie składu ciała oraz zastosowanie protokołów prehabilitacji, które mają na celu żywieniowe przygotowanie pacjenta jeszcze przed zastosowaniem inwazyjnych procedur terapeutycznych. W doniesieniach literaturowych wskazuje się, że modele głębokiego uczenia wykazują wysoką precyzję w analizie skanów tomografii komputerowej pod kątem rozpoznawania ubytku masy tkanek, zarówno tłuszczowej, jak i mięśniowej. Pozwala to na wczesne wykrycie sarkopenii i potencjalne skrócenie czasu do momentu wdrożenia interwencji żywieniowej. Algorytmy sztucznej inteligencji na podstawie retrospektywnych danych klinicznych potrafią również szacować prognozowane zmiany w organizmie pacjenta, co wspiera predykcję pogorszenia stanu klinicznego lub ocenę potencjalnej odpowiedzi na leczenie. AI w przyszłości może stać się kluczowe dla kształtowania rokowań i określania, na ile dany pacjent staje się oporny na otrzymywane leczenie. W pilotażowych badaniach systemów dietetycznych opartych o technologię AI wykazano znaczną poprawę w trzech dziedzinach: przestrzeganiu zaleceń (84% poprawy w stosunku do metod tradycyjnych), ogólnej

jakości życia chorych (82% poprawy) oraz niwelowaniu negatywnych symptomów związanych z leczeniem onkologicznym (88% poprawy). 93,6% badanych przyznało, że współpraca z wykorzystaniem platformy AI była dla nich satysfakcjonująca. Ponadto czas oczekiwania na konsultację dietetyczną dla chorych został skrócony średnio o 2,4 dnia. Efekt ten uzyskano, ponieważ modele oparte o uczenie maszynowe wskazywały potrzebę wdrożenia dietoterapii ze skutecznością na poziomie 90%, eliminując przy tym konsultowanie bez wyraźnych przesłanek medycznych, co znacznie zwiększyło dostęp do specjalistycznej opieki dla osób, które wykazywały podwyższone ryzyko powikłań wynikających z niedostatecznego odżywienia.

Należy jednak zastrzec, że tak wysokie wskaźniki efektywności raportowane są w badaniach o znacznej heterogeniczności pod względem stosowanych algorytmów, typów nowotworów oraz cech populacji, co uniemożliwia bezpośrednie porównanie wyników oraz przeprowadzenie metaanalizy. Ponadto niespójność źródeł danych treningowych oraz ograniczenie większości prób do krajów o wysokich dochodach i zaawansowanej infrastrukturze technologicznej ograniczają możliwość uogólnienia tych rezultatów na populacje żyjące w regionach o niskich i średnich dochodach. Ostateczne potwierdzenie, czy modele AI trwale przewyższają tradycyjne metody oceny niedożywienia, wymaga wdrożenia polityk standaryzacji danych oraz walidacji tych technologii w zróżnicowanych grupach pacjentów [9].

3.2. Intensywna terapia wcześniaków w żywieniu pozajelitowym

Nawet jedno na dziesięcioro narodzonych dzieci wymaga hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii noworodków (OITN). Żywienie pozajelitowe odgrywa tam kluczową rolę, szczególnie w opiece nad noworodkami przedwcześnie urodzonymi oraz dziećmi z powikłaniami lub niedorozwojem układu pokarmowego. Polega ono na dostarczeniu niezbędnych składników odżywczych bezpośrednio do krwioobiegu. Dla wielu pacjentów stanowi to jedyne źródło składników odżywczych, co pozwala uznać tę metodę za ratującą życie. W tradycyjnym modelu układania planów żywieniowych istnieje ryzyko popełnienia błędu, a sam proces jest czasochłonny i wykazuje cechy subiektywizmu. W celu standaryzacji i usprawnienia podejmowania decyzji opracowany został model AI o nazwie TPN2.0. Algorytm ten, na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej, przeprowadza analizę, a następnie dobiera właściwą formułę żywienia spośród 15 opcji wyselekcjonowanych wcześniej przez specjalistów. Formuły te zostały wyodrębnione przez sztuczną inteligencję na podstawie analizy niemal 80 tysięcy historycznych receptur, obejmujących dane z okresu 10 lat. Systemy te (tzw. klastry) podzielono na trzy kategorie: dla

noworodków z dostępem centralnym, dostępem obwodowym oraz dostosowane do protokołu pediatrycznego. Taka charakterystyka klastrowy wynika z potrzeby dopasowania stężeń składników odżywczych oraz osmolalności roztworu do drogi podania. Przy wkłuciach obwodowych należy brać pod uwagę, że naczynia te są bardzo delikatne, przez co podanie substancji drażniących- takich jak glukoza, wapń czy potas w wysokich stężeniach- może doprowadzić do uszkodzenia naczynia. Konsekwencją tego może być wystąpienie sepsy lub gwałtowne, bezpośrednie zagrożenie życia dziecka. Z tej przyczyny kaniulacja naczyń centralnych jest korzystniejsza dla pacjenta, choć jej zastosowanie nie zawsze jest możliwe. W przypadku wykorzystania wkłuc centralnych odżywienie noworodka jest ułatwione, ponieważ większa średnica naczynia i szybszy przepływ krwi umożliwiają zastosowanie mieszaniny o większej gęstości kalorycznej. Każda formuła została dopasowana do unikalnego profilu małego pacjenta, aby odpowiadać na zmieniający się stan kliniczny w trakcie terapii. Przykładowo, w przypadku wystąpienia hiponatremii model natychmiastowo rejestruje zmianę w wynikach badań i przypisuje pacjenta do innej formuły, charakteryzującej się wyższym stężeniem jonów sodu. Po powrocie do stanu wyjściowego model ponownie inicjuje powrót do pierwotnie zalecanej formuły. Dynamiczna odpowiedź ze strony modelu AI jest kluczowa dla zapobiegania krystalizacji związków mineralnych, a sam algorytm do swoich obliczeń wykorzystuje wbudowany system oparty o krzywe rozpuszczalności związków zawierających wapń i fosfor. Wykazane zostało, że zastosowanie algorytmu zredukowało częstość występujących powikłań. Tradycyjna metoda dopasowania modelu żywieniowego przez specjalistę obciążona była ryzykiem wystąpienia cholestazy, zapalenia jelit lub zgonu noworodka. Zgodnie z prezentowanymi wynikami, ścisłe zastosowanie zaleceń algorytmów AI korelowało ze spadkiem powikłań nawet od 3 do 5 razy. Ostateczna decyzja o zastosowanej metodzie żywienia każdorazowo należy do lekarza. Modele te posiadają również zdolność uczenia się na podstawie modyfikacji wprowadzanych przez personel medyczny w oparciu o proponowane rozwiązania, co umożliwia ciągłe doskonalenie technologii w warunkach kohortowych.

Choć wstępne wyniki dotyczące TPN2.0 wskazują na jego wysoki potencjał w optymalizacji żywienia pozajelitowego, pełna interpretacja i uogólnienie tych danych wymagają uwzględnienia istotnych ograniczeń metodologicznych. Opieranie algorytmu wyłącznie na retrospektywnych danych obserwacyjnych pozwala na identyfikację asocjacji, ale nie stanowi dowodu na istnienie bezpośrednich związków przyczynowo-skutkowych między rekomendacjami AI a stanem pacjenta. Wyniki te mogą być obciążone błędem systematycznym wynikającym z podatności danych ze świata rzeczywistego na zakłócenia, w tym na historyczne decyzje medyczne

uwarunkowane wstępnym rokowaniem pacjentów. Dodatkowo model bazuje na ustrukturyzowanej dokumentacji medycznej, co powoduje pominięcie notatek opisowych, badań obrazowych czy ciągłego monitorowania funkcji życiowych. Zwiększa to ryzyko błędu przesunięcia zestawu danych. W kontekście klinicznym uniwersalność narzędzia ograniczają także czynniki demograficzne, brak uwzględnienia zmiennych związanych z równoległym żywieniem dojelitowym oraz fakt, że testy ślepej próby zrealizowane zostały tylko w jednym ośrodku na niewielkiej grupie pacjentów, co nie pozwala na wykluczenie wpływu lokalnych protokołów leczenia. W konsekwencji obecne analizy należy traktować jako hipotezy wymagające weryfikacji w ramach prospektywnych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych [2].

3.3. Monitoring dietetyczny w podstawowej opiece zdrowotnej i codziennym życiu pacjentów w grupie ryzyka chorób przewlekłych

W przypadku podstawowej opieki zdrowotnej głównym problemem jest duża liczba pacjentów oraz ograniczony czas przewidziany na jedną wizytę. Wielu lekarzy nie dysponuje narzędziami umożliwiającymi szczegółową analizę dzienniczków żywieniowych. Są one najczęściej prowadzone ręcznie, co dodatkowo zwiększa ryzyko popełnienia błędu. Dzienniczki mogą też nie być obiektywne ze względu na pomijanie części spożywanych pokarmów lub zaniżanie ich gramatury oraz gęstości kalorycznej, co przekłada się bezpośrednio na ostateczny bilans spożywanych kalorii oraz mikro- i makroelementów. Analiza nawyków żywieniowych i codziennych wyborów dietetycznych pacjenta jest kluczowa dla profilaktyki chorób przewlekłych, ale też dla podtrzymywania stabilnego stanu pacjentów, którzy już zmagają się z tymi schorzeniami [7]. Sztuczna inteligencja, dzięki wykorzystaniu algorytmów rozpoznających obrazy, może na podstawie wprowadzonych zdjęć posiłków oszacować ich skład oraz wartości odżywcze, co w znacznym stopniu odciąża pacjenta i ogranicza ryzyko popełnienia błędu. Algorytmy głębokiego uczenia poprzez analizę wzorców są w stanie automatycznie gromadzić, grupować i formować wnioski na temat danych pozyskanych za pomocą obrazów. W ten sposób generują one gotowe raporty, do których lekarz lub dietetyk może mieć wgląd. Czas przewidziany na konsultację może zostać wykorzystany na wsparcie behawioralne, motywowanie i dalszą edukację pacjenta, co jest niemożliwe lub znacznie ograniczone przy konieczności ręcznego sprawdzania wpisów z klasycznych, papierowych dzienników.

Obecnie testowane są zintegrowane platformy cyfrowe dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. W 48-tygodniowym badaniu przeprowadzonym przez Lee

You-Bin i współpracowników wykazano, że pacjenci korzystający z cyfrowej platformy osiągnęli znacznie lepszą kontrolę poziomu cukru we krwi oraz większą utratę masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej, która w procesie leczniczym skorzystała ze standardowej opieki diabetologicznej. Platforma ta, poza gromadzeniem danych na temat spożywanych pokarmów automatycznie pobierała dane z czterech urządzeń przypisanych do każdego pacjenta: glukometru, ciśnieniomierza, wagi z funkcją analizy składu ciała oraz inteligentnego zegarka monitorującego codzienną liczbę wykonanych kroków. Wykazano również, że grupa uzyskująca regularne wsparcie specjalistów za pośrednictwem platformy pozostała w procesie redukcji masy ciała przez pełne 48 tygodni trwania eksperymentu, podczas gdy grupa korzystająca z platformy samodzielnie odnotowywała istotne zmiany jedynie przez połowę tego czasu. Oznacza to, że wsparcie personelu medycznego wciąż odgrywało kluczową rolę w utrzymaniu długotrwałych efektów leczenia, jednak stały dostęp do platformy i wsparcie w postaci systemu powiadomień umożliwiło uczestnikom trwałe pozostanie w procesie leczenia.

Uzyskane wyniki wskazują na skuteczność zintegrowanej platformy w optymalizacji kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała, jednak pełna interpretacja tych danych wymaga uwzględnienia ograniczeń metodologicznych w wyżej opisanym badaniu. Rygorystyczne kryteria włączenia ograniczyły populację do osób dorosłych, mieszkańców Korei Południowej z HbA1c w przedziale 7,0-8,5% oraz BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$, przy wykluczeniu pacjentów stosujących insulinę, agonistów receptorów GLP-1 lub inne leki stosowane w leczeniu otyłości. Taki dobór próby uniemożliwia bezpośrednie odniesienie uzyskanych rezultatów do osób z gorzej kontrolowaną chorobą [12].

3.4. Personalizacja interwencji żywieniowej w odpowiedzi na konkretne potrzeby pacjentów oraz nieoczekiwane zmiany w stylu życia

Uczenie maszynowe tworzące zaawansowane sieci neuronowe pozwala skutecznie powiązywać informacje dostarczane na bieżąco od pacjentów. W ten sposób możliwe jest analizowanie profilu genetycznego, składu mikrobiomu jelitowego, czy nawet biomarkerów pochodzących z krwi. Dodatkowo brany pod uwagę jest wywiad dotyczący stylu życia i reagowanie na sytuacje bieżącą. Pozwala to przewidzieć indywidualną reakcję organizmu pacjenta na konkretne składniki odżywcze [4,5,7]. Dzięki takiej analizie tworzone są spersonalizowane plany reagujące na wyniki pacjenta, dzięki czemu jadłospis i zalecenia mogą ulegać dynamicznym zmianom bez konieczności ponownego odwiedzania gabinetu [5]. Według badań, podejście to

poprawia wskaźniki kardiometaboliczne znacznie lepiej niż standardowe porady dietetyczne opracowane przez człowieka [7]. Przykładowo, dla aplikacji eNutri, wykazano zmianę wskaźnika jakości diety użytkowników o 6% wyższą niż w przypadku tradycyjnych rozwiązań, a dla aplikacji ChatDiet wskaźnik sięgnął nawet 92% skuteczności [13]. Chatboty przyjmują rolę całodobowych asystentów, którzy ułatwiają przestrzeganie zaleceń i korygują ewentualne błędy. Ich przewaga nad tradycyjnym modelem opieki żywieniowej oparta jest przede wszystkim na umiejętności przekazywania natychmiastowej informacji zwrotnej w postaci wskazywania składników zalecanych i odradzanych [10]. Aplikacje nie pozwalają również, by pacjent zapominał o zakupach, czy umacnianiu nowych nawyków. Regularnie wysyłane powiadomienia zachęcają do regularnej aktywności fizycznej lub do uzupełnienia dzienniczka [5,13]. Projektowanie aplikacji polega również na tym, by generowane odpowiedzi brzmiały empatycznie, co pozwala pacjentowi na poczucie większego komfortu, dzięki czemu wytrwanie w procesie jest łatwiejsze i przyjemniejsze.

Jeśli chodzi o porównanie efektywności tych urządzeń w stosunku do ludzkiego oka, chatboty AI szacują wartości odżywcze zawarte w posiłkach na podstawie zdjęć o ponad 30% lepiej niż ludzie. Człowiek ma tendencję do znacznego zaniżania spożywanych „na oko” kalorii. Błędy ze strony algorytmów pojawiają się w sytuacji, gdy potrawa ma bardzo nieregularny kształt lub część składników jest niewidoczna lub pokryta sosem. Ten problem można zniwelować przez dodawanie kontekstu pisemnego lub układanie produktów na talerzu tak, by każdy był widoczny w równym stopniu.

Trwają również testy, które mają zweryfikować sens wykorzystania tzw. inteligentnych urządzeń w codziennym życiu pacjentów. Te rozwiązania mogą pomóc szczególnie osobom, które z różnych przyczyn doświadczają wykluczenia technologicznego, przez co nie są w stanie samodzielnie korzystać ze smartfonów w celu obsługi aplikacji z wbudowanym algorytmem AI. Proponowane rozwiązania to na przykład czujniki ruchu, czujniki akustyczne, inteligentna zastawa stołowa, kamery czy inteligentne toalety. Wszelkie czujniki obecnie wykorzystywane w badaniach mają za zadanie rejestrowanie dźwięków lub ruchu, co pozwala zidentyfikować żucie lub przełykanie. Na podstawie tych właśnie dźwięków algorytm AI określa, czy spożyty został pokarm płynny, czy stały. Dane następnie służą do analizy, czy pacjent spożywa wystarczająco płynów. Interwencja w odpowiednim momencie ma za zadanie zapobiec odwodnieniu, co szczególnie wspiera osoby starsze. Podobnie działają inteligentne toalety, które na podstawie analizy objętości i klasyfikacji zgodnej ze skalą bristolską starają się określić, jaki jest bilans płynów w diecie pacjenta. Z kolei kamery oraz inteligentna zastawa mają za pomocą obrazów oraz wagi pokarmów

zdefiniować wartości kaloryczne oraz odżywcze zawarte w spożywanych pokarmach. Sztużce czy pałeczki testowane są również w analizie tempa jedzenia, którego skorygowanie wpłynie na doświadczenie poczucia sytości [4,7]. Efektywność badanych do tej pory sensorów lokuje się na poziomie między 80-90%, z taką dokładnością poprawnie rozpoznawany był rodzaj spożywanego pokarmu [13].

4. Wady związane z popularnymi modelami językowymi

Popularne modele językowe takie jak ChatGPT, czy Gemini wykazują ogromny potencjał w dietetyce, jednak ich zastosowanie niesie ze sobą istotne ryzyko. Wykazano, że model GPT-4 jest w stanie zdać egzamin państwowy dla dietetyka dyplomowanego z wynikiem na poziomie 74% [10]. Wysoka dostępność oraz naturalny sposób generowania odpowiedzi przez chatboty zachęcają użytkowników do wykorzystywania tych narzędzi w codziennym życiu. Modele językowe wykazują skuteczność w zakresie podstawowej i ogólnej edukacji żywieniowej.

Głównym problemem pozostaje jednak kwestia zapewnienia odpowiedniego bezpieczeństwa pacjentom. Narzędzia te potrafiły proponować posiłki niezgodne z podanymi wcześniej restrykcjami, na przykład uwzględniając w jadłospisie zadeklarowany alergen (np. rekomendowanie mleka migdałowego osobie uczulonej na migdały). Ponadto szacowanie wielkości porcji oraz obliczanie wartości kalorycznej przez modele znacznie różni się od metod tradycyjnych, opartych na precyzyjnym ważeniu produktów i ręcznym przeliczaniu ich wartości odżywczej w oparciu o gramaturę. Algorytmy AI wykazują również ograniczenia przy jednoczesnym wystąpieniu kilku wykluczeń lub schorzeń współistniejących. Przykładowo, potrafią one przygotować jadłospis dla pacjenta chorego na cukrzycę typu 2, lecz nie uwzględniają przy tym współwystępującej niewydolności nerek [7]. Nie istnieje też żadna gwarancja powtarzalności wyników, ponieważ to samo zadane pytanie może prowadzić do wygenerowania zupełnie innej odpowiedzi niż przy pierwszej próbie. Brak standaryzacji w tym zakresie może stwarzać ryzyko wprowadzenia pacjenta w błąd [5].

W celu poprawy funkcjonalności modeli LLM prowadzone są prace nad integracją systemów AI z bazami zweryfikowanych dokumentów, co ma na celu ograniczenie polegania wyłącznie na wiedzy nabytej w procesie uczenia wstępnego. Alternatywą jest zastosowanie modelu hybrydowego, wspartego dodatkowymi restrykcjami [6,13]. Przykładowo, w aplikacjach takich jak ChatDiet o wyższej skuteczności, przetestowany został system zewnętrzny odpowiedzialny za realizację skomplikowanych obliczeń numerycznych, co odciążyło algorytm LLM i wyeliminowało ryzyko błędów matematycznych [13].

W obecnym stanie rozwoju ogólnodostępne modele językowe mogą służyć przede wszystkim jako źródło inspiracji do komponowania jadłospisów, a przy ich wdrażaniu bezwzględnie zaleca się konsultacje ze specjalistą [7].

5. Problemy etyczne oraz prawne wynikające z zastosowania AI w opiece zdrowotnej

Największym wyzwaniem dla instytucji dążących do wdrożenia systemów AI jest sposób przechowywania danych wrażliwych i informacji medycznych. Część modeli wykorzystuje dane dotyczące profilu genetycznego, stale monitoruje lokalizację użytkownika oraz ma dostęp do części lub całości dokumentacji medycznej. Nawet w przypadku anonimizacji zasobów wykazane zostały przypadki, w których algorytmy AI były w stanie ponownie przypisać zebrane informacje do konkretnego użytkownika. Z tego powodu występuje ryzyko wycieku lub nieautoryzowanego wykorzystywania tych informacji przez podmioty zewnętrzne zajmujące się budowaniem lub udoskonalaniem modeli. W dyskusji o etyce wspomina się też o możliwej sprzedaży wspomnianych danych. W takiej sytuacji rośnie ryzyko nadużycia w postaci wykorzystania bardzo poufnych informacji do agresywnego marketingu lub jawnej dyskryminacji ze względu na stan zdrowia [5].

Aby systemy AI mogły właściwie pełnić swoją funkcję wymagana jest ich szeroka dostępność dla pacjentów w różnych grupach. Istnieje jednak populacja, która może doświadczyć wykluczenia cyfrowego. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, nie zawsze dysponujących odpowiednim zestawem umiejętności niezbędnym do obsługi smartfona. Problemem mogą być też uogólnione zalecenia, które w przypadku osób z ograniczoną sprawnością ruchową mogą być trudne do wdrożenia lub zupełnie niemożliwe. Może to sprawić, że pacjent będzie zmuszony do skorzystania z dodatkowej opieki, co znacznie obniża jego samodzielność i motywację [7,8]

Algorytmy mogą też być nieobiektywne ze względu na stronniczość wynikającą z trenowania modeli na konkretnych, wyselekcjonowanych danych. Te z kolei często skupiają się w obrębie jednej populacji, na przykład reprezentując tylko ludność Stanów Zjednoczonych. Pominięcie innych grup etnicznych może prowadzić do ignorowania specyficznych potrzeb kulturowych użytkowników skupionych w innych lokalizacjach, co w konsekwencji może skutkować niezamierzoną dyskryminacją [5].

Brak przejrzystości zaawansowanych algorytmów sprawia, że ocena zasadności danego zalecenia może być utrudniona dla specjalisty posiłkującego się sztuczną inteligencją. Jest to szczególnie problematyczne w sytuacji, gdzie wydane zalecenie

wyrządzi szkodę pacjentowi. Obecnie nie jest jasne, kto ponosi odpowiedzialność prawną i cywilną za błąd popełniony na podstawie rekomendacji systemów AI [1].

6. Podsumowanie

Podsumowując, sztuczna inteligencja odgrywa coraz większą rolę w żywieniu klinicznym i opiece nad pacjentem, stanowiąc istotne wsparcie dla współczesnych systemów ochrony zdrowia. Przeprowadzona analiza wykazała, że wykorzystanie algorytmów uczenia maszynowego (ML), uczenia głębokiego (DL) oraz modeli przetwarzania języka naturalnego (NLP) umożliwia bardziej efektywne przetwarzanie dużych zbiorów danych medycznych oraz ich praktyczne zastosowanie w planowaniu i monitorowaniu terapii żywieniowej. Dzięki temu możliwe jest wdrażanie spersonalizowanych interwencji dietetycznych, dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta, stanu jego zdrowia, stylu życia czy uwarunkowań genetycznych.

Szczególnie istotne korzyści wynikające z zastosowania AI obserwuje się w opiece nad pacjentami z grup wysokiego ryzyka, takimi jak chorzy onkologiczni, przedwcześnie urodzone noworodki czy osoby cierpiące na choroby przewlekłe. W tych przypadkach systemy oparte na AI umożliwiają wczesne wykrywanie zaburzeń stanu odżywienia, prognozowanie przebiegu choroby oraz szybkie dostosowanie strategii terapeutycznej. Wdrożenie takich rozwiązań przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów, zwiększenia skuteczności leczenia oraz ograniczenia liczby powikłań. Dodatkowo narzędzia cyfrowe pozwalają na ciągły monitoring parametrów zdrowotnych i nawyków żywieniowych, co sprzyja utrzymaniu długoterminowych efektów terapii oraz zwiększa zaangażowanie pacjenta w proces leczenia.

Zastosowanie sztucznej inteligencji wpływa również na organizację pracy personelu medycznego. Automatyzacja procesów analitycznych oraz wsparcie w podejmowaniu decyzji klinicznych pozwalają na skrócenie czasu diagnostyki i planowania leczenia oraz na efektywniejsze wykorzystanie zasobów kadrowych. Dzięki temu możliwe jest zwiększenie dostępności opieki dietetycznej, co ma szczególne znaczenie w kontekście rosnącej liczby pacjentów z chorobami dietozależnymi.

Pomimo licznych zalet, wykorzystanie AI wiąże się jednak z istotnymi ograniczeniami i wyzwaniami. W obecnej formie używanie modeli bez nadzoru specjalistycznego jest wysoce ryzykowne, a ponadto wykazuje niższą skuteczność niż w przypadku współpracy technologii z człowiekiem. Do najważniejszych wad systemów należą problemy związane z bezpieczeństwem danych medycznych, brak pełnej przejrzystości działania algorytmów oraz ryzyko generowania nieprecyzyjnych lub błędnych zaleceń. Istotnym problemem pozostaje również wykluczenie cyfrowe części

pacjentów, co może ograniczać dostęp do nowoczesnych technologii. W związku z tym konieczne jest zachowanie nadzoru wykwalifikowanego personelu medycznego oraz rozwijanie odpowiednich regulacji prawnych i standardów etycznych.

W przyszłości integracja sztucznej inteligencji z systemami ochrony zdrowia może znacząco usprawnić profilaktykę i leczenie chorób cywilizacyjnych, a także przyczynić się do obniżenia kosztów opieki zdrowotnej. Z punktu widzenia polityki zdrowotnej AI może znacząco odciążyć budżet państwa przeznaczony na opiekę nad pacjentami doświadczającymi powikłań wynikających z nieprawidłowego sposobu odżywiania. Warunkiem pełnego wykorzystania potencjału AI jest jednak dalszy rozwój badań nad jej skutecznością, bezpieczeństwem oraz dostępnością, a także zapewnienie odpowiedniej edukacji zarówno pacjentów, jak i specjalistów.

Referencje

- [1] Varayil JE, Bielinski SJ, Mundi MS, Bonnes SL, Salonen BR, Hurt RT. Artificial Intelligence in Clinical Nutrition: Bridging Data Analytics and Nutritional Care. *Curr Nutr Rep.* 2025;14(1):91. Published 2025 Jul 3. doi:10.1007/s13668-025-00680-x
- [2] Phongpreecha T, Ghanem M, Reiss JD, et al. AI-guided precision parenteral nutrition for neonatal intensive care units. *Nat Med.* 2025;31(6):1882-1894. doi:10.1038/s41591-025-03601-1
- [3] Kittrell HD, Shaikh A, Adintori PA, et al. Role of artificial intelligence in critical care nutrition support and research. *Nutr Clin Pract.* 2024;39(5):1069-1080. doi:10.1002/ncp.11194
- [4] Bond A, Mccay K, Lal S. Artificial intelligence & clinical nutrition: What the future might have in store. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;57:542-549. doi:10.1016/j.clnesp.2023.07.082
- [5] Kassem H, Beevi AA, Basheer S, Lutfi G, Cheikh Ismail L, Papandreou D. Investigation and Assessment of AI's Role in Nutrition-An Updated Narrative Review of the Evidence. *Nutrients.* 2025;17(1):190. Published 2025 Jan 5. doi:10.3390/nu17010190
- [6] Alkhalaf M, Yu P, Yin M, Deng C. Applying generative AI with retrieval augmented generation to summarize and extract key clinical information from electronic health records. *J Biomed Inform.* 2024;156:104662. doi:10.1016/j.jbi.2024.104662
- [7] Ngo K, Mekhail S, Chan V, et al. The Use of Artificial Intelligence (AI) to Support Dietetic Practice Across Primary Care: A Scoping Review of the Literature. *Nutrients.* 2025;17(22):3515. Published 2025 Nov 10. doi:10.3390/nu17223515
- [8] Sosa-Holwerda A, Park OH, Albracht-Schulte K, Niraula S, Thompson L, Oldewage-Theron W. The Role of Artificial Intelligence in Nutrition Research: A Scoping Review. *Nutrients.* 2024;16(13):2066. Published 2024 Jun 28. doi:10.3390/nu16132066

- [9] Sguanci M, Palomares SM, Cangelosi G, et al. Artificial Intelligence in the Management of Malnutrition in Cancer Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2025;16(7):100438. doi:10.1016/j.advnut.2025.100438
- [10] Sun H, Zhang K, Lan W, et al. An AI Dietitian for Type 2 Diabetes Mellitus Management Based on Large Language and Image Recognition Models: Preclinical Concept Validation Study. *J Med Internet Res.* 2023;25:e51300. Published 2023 Nov 9. doi:10.2196/51300
- [11] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep.* 2023;50(11):9663-9676. doi:10.1007/s11033-023-08809-3
- [12] Lee YB, Kim G, Jun JE, et al. An Integrated Digital Health Care Platform for Diabetes Management With AI-Based Dietary Management: 48-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2023;46(5):959-966. doi:10.2337/dc22-1929
- [13] Truong HNM, Kolodiaznyi A, Sokyko S, Darbari P. AI chatbots for personalized sustainable nutrition: bridging technology, engagement, and ethics. *Forum for Linguistic Studies.* 2025;7(11):1135-1156. doi:10.30564/fls.v7i11.10799

INTERFEJSY MÓZG-KOMPUTER (BCI) W MEDYCYNIE: MECHANIZMY, ZASTOSOWANIA I PERSPEKTYWY

**Martyna Dyla¹, Adam Muszalski¹, Patryk Ostrowski¹, Kamila Kotarska²
Aleksandra Maśłowska¹, Marcin Michałowski¹**

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 Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Interfejsy mózg-komputer (BCI, *Brain-Computer Interfaces*) stanowią nowatorską technologię medyczną, umożliwiającą bezpośrednią komunikację między aktywnością neuronalną mózgu a urządzeniami zewnętrznymi. Systemy BCI, wykorzystujące metody takie jak EEG, ECoG czy implanty inwazyjne, rejestrują sygnały elektryczne i przekształcają je w komendy sterujące protezami kończyn, urządzeniami rehabilitacyjnymi lub systemami wspomagającymi komunikację. Mechanizm działania obejmuje filtrowanie i przetwarzanie sygnałów neuronalnych, dekodowanie intencji użytkownika za pomocą algorytmów uczenia maszynowego oraz translację na komendy sterujące. Nowoczesne systemy oferują sprzężenie zwrotne sensoryczne, poprawiając precyzję ruchów. BCI wspomaga neurorehabilitację, przywraca funkcje motoryczne, zwiększa samodzielność oraz poprawia jakość życia pacjentów m.in. z paraliżem, urazami rdzenia kręgowego lub chorobami neurodegeneracyjnymi. Choć technologia ta dynamicznie się rozwija, wciąż napotyka ograniczenia techniczne, wyzwania etyczne oraz ryzyko związane z procedurami inwazyjnymi, a samo wdrożenie systemu wymaga indywidualnej adaptacji do pacjenta. Perspektywy rozwoju obejmują integrację z systemami sztucznej inteligencji, neuroprotetyką sensoryczną, miniaturyzację urządzeń oraz zastosowania w codziennym życiu.

Słowa kluczowe: interfejs mózg-komputer (BCI), neurorehabilitacja, protezy, EEG/ ECoG, innowacje w medycynie

Abstract: Brain-Computer Interfaces (BCIs) are an innovative medical technology enabling direct communication between neural activity and external devices. BCI systems record brain electrical signals (EEG, ECoG, invasive implants) and translate them into commands controlling limb prostheses, rehabilitation devices, or communication systems for patients with motor impairments resulting from spinal cord injuries, strokes, neurodegenerative diseases, or locked-in syndrome. The mechanism involves filtering and processing neural signals, decoding user intent via machine learning algorithms, and translating it into device commands. Modern systems provide sensory feedback, enhancing movement precision. BCI supports neurorehabilitation, restores motor functions, increases patient autonomy, and improves quality of life for individuals with paralysis, spinal cord injuries, or neurodegenerative diseases. Despite these advances, the technology faces technical limitations, requires patient adaptation, and involves risks associated with invasive procedures, as well as ethical challenges. Future developments include integration with artificial intelligence, sensory neuroprosthetics, device miniaturization, and broad applications in daily life.

Keywords: Brain-Computer Interface (BCI), neurorehabilitation, prosthesis, EEG/ECoG, medical Innovations

1. Wstęp

Interfejsy mózg-komputer (BCI) umożliwiają bezpośrednią komunikację między mózgiem a urządzeniami zewnętrznymi, z pominięciem tradycyjnych dróg nerwowo-mięśniowych. Celem ich stosowania jest przywrócenie zdolności kontrolnych i komunikacyjnych osobom z ograniczeniami motorycznymi wynikającymi z urazów rdzenia kręgowego, udarów, chorób neurodegeneracyjnych (np. ALS) lub zespołu zamknięcia [4, 5].

Historia BCI sięga lat 70. XX wieku, gdy pojawiły się pierwsze próby wykorzystania potencjałów wywołanych (ERP) do sterowania komputerem [15].

Początkowo systemy były ograniczone przez niską jakość sygnałów i brak zaawansowanych metod przetwarzania danych. W ostatnich dwóch dekadach rozwój technologii nowych metod akwizycji sygnału oraz algorytmów uczenia maszynowego umożliwił ich praktyczne zastosowanie w rehabilitacji oraz sterowaniu protezami i urządzeniami wspomagającymi komunikację [1, 7].

Systemy BCI można klasyfikować według sposobu rejestracji sygnałów:

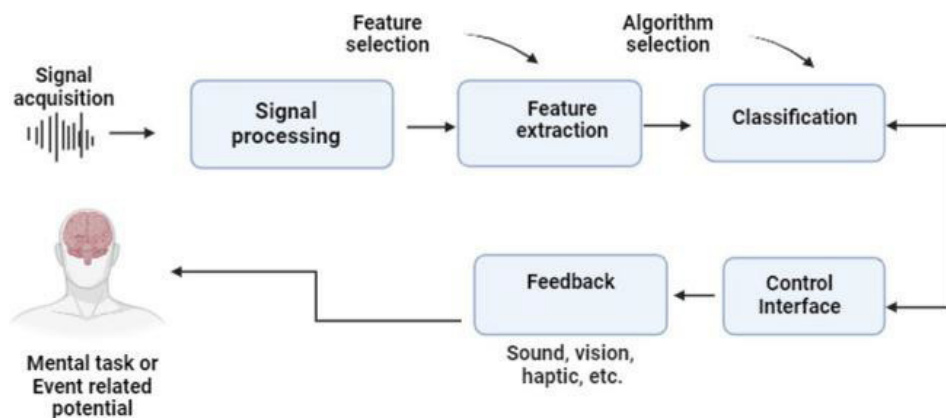
- **Nieinwazyjne:** EEG (elektroencefalografia), MEG (magnetoencefalografia), fNIRS (spektroskopia bliskiej podczerwieni).
- **Półinwazyjne:** ECoG, elektrody podtwardówkowe.
- **Inwazyjne:** implanty umieszczone bezpośrednio w korze mózgowej.

BCI można również podzielić według rodzaju sterowania: systemy zależne od wyobrażeń ruchowych (motor imagery), systemy wykorzystujące potencjał P300, SSVEP lub hybrydowe. Wybór systemu zależy od zastosowania klinicznego, stanu pacjenta i wymagań technicznych.

Znaczenie BCI w medycynie jest szczególnie wysokie w neurorehabilitacji, gdzie technologia wspomaga procesy neuroplastyczności, umożliwiając odzyskanie funkcji ruchowych po udarze lub urazie. Systemy BCI znajdują także zastosowanie w sterowaniu protezami kończyn, urządzeniami komunikacyjnymi i robotami rehabilitacyjnymi.

2. Mechanizmy działania BCI (Brain-Computer Interfaces)

Interfejsy mózg–komputer (BCI) działają na zasadzie przekształcania aktywności neuronalnej w komendy sterujące urządzeniami zewnętrznymi, takimi jak protezy kończyn, roboty rehabilitacyjne czy systemy komunikacyjne. Mechanizm ten opiera się na kilku kluczowych etapach: rejestracji sygnałów neuronalnych, ich przetwarzaniu i dekodowaniu, translacji na komendy sterujące oraz zastosowaniu sprzężenia zwrotnego sensorycznego, które zwiększa precyzję i naturalność wykonywanych ruchów (Ryc.1) [1, 9]. Zrozumienie tych procesów wymaga jednocześnie analizy neurofizjologii, inżynierii sygnałów oraz algorytmów uczenia maszynowego.



Ryc. 1. Schemat blokowy przetwarzania sygnału w systemie BCI typu „zamknięta pętla” (ang. closed-loop), obejmujący etapy od akwizycji sygnału po sprzężenie zwrotne [1].

Podstawą funkcjonowania BCI są sygnały neuronalne powstające w wyniku przepływu jonów w neuronach kory mózgowej. Każdy impuls nerwowy generuje zmiany potencjału elektrycznego, które w skali makro tworzą rytmy neuronalne oraz potencjały wywołane (evoked potentials). Sygnały tego typu mogą powstawać spontanicznie, w odpowiedzi na bodziec zewnętrzny lub w wyniku aktywności wyobraźniowej, np. wyobrażania sobie ruchu kończyny. Obserwowane w EEG rytmy alfa, beta i gamma są szczególnie istotne w systemach BCI opartych na wyobrażeniu ruchu (motor imagery), ponieważ zachodzące w nich zmiany pozwalają na odczytanie intencji użytkownika [9]. Równie istotne są potencjały wywołane, takie jak P300, wykorzystywane w systemach komunikacyjnych do sterowania kursorem lub literami na ekranie [10]. Procesy neuroplastyczności mózgu umożliwiają pacjentom z uszkodzeniami neurologicznymi adaptację do działania BCI, co zwiększa skuteczność terapii i umożliwia odzyskiwanie utraconych funkcji motorycznych [8].

Rejestracja sygnałów neuronalnych może odbywać się na trzech poziomach: nieinwazyjnym, półinwazyjnym i inwazyjnym. W systemach nieinwazyjnych, takich jak EEG, elektrody umieszczone na powierzchni skóry głowy rejestrują aktywność dużych grup neuronów [7]. Alternatywnie, fNIRS pozwala pośrednio monitorować aktywność mózgu, mierząc zmiany przepływu krwi. Nieinwazyjne metody cechują się bezpieczeństwem i łatwością stosowania, jednak ich rozdzielczość przestrzenna i stabilność sygnału są ograniczone [5]. Półinwazyjne podejścia, takie jak ECoG, wykorzystują elektrody umieszczone bezpośrednio na powierzchni kory mózgowej, co zapewnia wyższą precyzję i lepszą stabilność sygnału przy umiarkowanym ryzyku chirurgicznym [6]. Najwyższą dokładność oferują systemy inwazyjne, które poprzez implanty mikroelektrodowe wnikają bezpośrednio w korę mózgową, umożliwiając rejestrację aktywności pojedynczych neuronów lub małych sieci neuronalnych. Takie podejście, stosowane m.in. w systemie BrainGate, pozwala na precyzyjne sterowanie robotycznymi protezami dłoni oraz realizację złożonych ruchów o wielu stopniach swobody, chociaż wiąże się z największym ryzykiem powikłań chirurgicznych [12].

Po rejestracji sygnały neuronalne poddawane są skomplikowanemu procesowi przetwarzania, który obejmuje filtrowanie artefaktów, ekstrakcję cech oraz klasyfikację sygnałów. Filtrowanie usuwa zakłócenia pochodzące z mrugania oczami, ruchów mięśniowych czy zakłóceń elektromagnetycznych [9]. Następnie system wybiera najbardziej informatywne cechy sygnału, takie jak amplituda, częstotliwość i faza rytmów, które mogą zostać wykorzystane do określenia intencji użytkownika. W kolejnym etapie stosuje się algorytmy uczenia maszynowego, w tym liniową analizę dyskryminacyjną (LDA), maszyny wektorów nośnych (SVM) oraz głębokie sieci neuronowe (CNN i RNN), które umożliwiają dekodowanie złożonych wzorców

czasowo-przestrzennych [10, 13]. Współczesne systemy są adaptacyjne i uczą się indywidualnych wzorców pacjenta, co zwiększa precyzję i niezawodność sterowania. W badaniach nad wyobrażeniem ruchu wykazano, że zastosowanie adaptacyjnych algorytmów uczenia maszynowego, takich jak SVM, może poprawiać dokładność klasyfikacji sygnałów EEG oraz zwiększać skuteczność sterowania systemami BCI w porównaniu z modelami statycznymi [13]. Po dekodowaniu sygnałów następuje translacja na komendy sterujące urządzeniami. W przypadku protez kończyn system BCI pozwala użytkownikowi na wykonywanie złożonych ruchów, takich jak chwytanie, obracanie czy podnoszenie przedmiotów, zgodnie z wyobrażeniem ruchu. W robotach rehabilitacyjnych BCI umożliwia powtarzalny trening ruchowy dostosowany do potrzeb pacjenta, a w systemach komunikacyjnych pozwala osobom z zespołem zamknięcia tworzyć zdania lub sterować kursorem [16]. W tym kontekście istotną rolę odgrywa sprzężenie zwrotne sensoryczne, które dostarcza pacjentowi informacje o sile chwytu, położeniu kończyny czy kontakcie z przedmiotem. Takie sprzężenie nie tylko zwiększa precyzję ruchu, ale również przyspiesza proces uczenia się i wspiera neuroplastyczność mózgu [11].

Przykłady badań klinicznych potwierdzają skuteczność mechanizmu działania BCI. W systemie BrainGate pacjenci z paraliżem mogli sterować robotyczną ręką, podnosząc kubek i manipulując przedmiotami wyłącznie poprzez wyobrażanie sobie ruchu [12]. W badaniach z użyciem P300 speller pacjenci z ALS mogli tworzyć komunikaty tekstowe bez użycia mięśni, osiągając prędkość do 10 znaków na minutę [16]. Hybrydowe systemy EEG-ECOG łączące nieinwazyjne i półinwazyjne elektrody pozwoliły na zwiększenie dokładności dekodowania intencji pacjenta, co jest szczególnie istotne w rehabilitacji neurologicznej wymagającej precyzyjnego sterowania protezami lub robotami [1, 7]. Mechanizmy działania BCI są dynamiczne i wieloaspektowe, łącząc neurofizjologię, inżynierię sygnałów i algorytmy uczenia maszynowego. Zrozumienie ich złożoności jest kluczowe dla projektowania systemów bardziej precyzyjnych, adaptacyjnych i bezpieczniejszych. Współczesne badania skupiają się na poprawie przepustowości sygnału, zwiększeniu stabilności systemów nieinwazyjnych oraz integracji sensorycznego sprzężenia zwrotnego, co w przyszłości pozwoli na bardziej naturalne sterowanie urządzeniami i szersze zastosowanie w codziennym życiu pacjentów z ograniczeniami neurologicznymi [2, 11].

3. Zastosowania kliniczne BCI

Interfejsy mózg–komputer (BCI) znalazły szerokie zastosowanie w medycynie, przede wszystkim w rehabilitacji neurologicznej, sterowaniu protezami kończyn

oraz wspomaganie komunikacji u pacjentów z poważnymi ograniczeniami motorycznymi. Wykorzystanie BCI w praktyce klinicznej opiera się na precyzyjnym odczytywaniu sygnałów neuronalnych i translacji ich w kontrolę urządzeń wspierających funkcje ruchowe, sensoryczne i komunikacyjne, co pozwala pacjentom odzyskać samodzielność i poprawić jakość życia [4, 5].

3.1. Rehabilitacja neurologiczna

Jednym z najważniejszych zastosowań BCI jest wspomaganie rehabilitacji po udarach mózgu, urazach rdzenia kręgowego oraz w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak stwardnienie zanikowe boczne (ALS) czy stwardnienie rozlane. U pacjentów po udarze, którzy mają częściowy paraliż kończyn, trening z wykorzystaniem BCI pozwala na stymulację procesów neuroplastyczności i przywracanie funkcji motorycznych [8]. Badania wykazały, że pacjenci uczestniczący w terapii z wykorzystaniem BCI osiągają znaczące poprawy w zakresie zakresu ruchu, precyzji chwytu i siły mięśniowej w porównaniu z grupami kontrolnymi stosującymi tradycyjną rehabilitację. Przykładowo, w badaniu przeprowadzonym przez Ang i wsp. (2015) pacjenci po udarze uczestniczyli w programie rehabilitacyjnym wykorzystującym

EEG-BCI do sterowania robotyczną ręką wspomagającą ruchy kończyny górnej [14]. Po ośmiu tygodniach terapii w testach funkcjonalnych zaobserwowano poprawę funkcji ręki o 35% w porównaniu z grupą kontrolną, która korzystała wyłącznie z klasycznych ćwiczeń fizjoterapeutycznych. Równie istotne są badania nad zastosowaniem BCI u pacjentów z uszkodzeniami rdzenia kręgowego. Systemy oparte na wyobrażeniu ruchu pozwalają pacjentom na aktywowanie korowych obszarów ruchowych, co stymuluje reorganizację neuronalną i wspiera procesy adaptacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym [7]. Połączenie BCI z robotami rehabilitacyjnymi umożliwia powtarzalny trening ruchowy dostosowany do indywidualnych możliwości pacjenta, zwiększając efektywność terapii i przyspieszając powrót funkcji motorycznych [1, 14].

3.2. Sterowanie protezami kończyn

BCI odegrało przełomową rolę w sterowaniu robotycznymi protezami kończyn, umożliwiając pacjentom z amputacjami lub porażeniem wykonywanie precyzyjnych ruchów wyłącznie poprzez aktywność mózgu. Systemy te wykorzystują implanty mikroelektrodowe lub zaawansowane elektrody ECoG do rejestracji sygnałów neuronalnych w korze ruchowej, które następnie są przekształcane w ruchy protezy [6, 12].

Przykładowo, pacjenci z protezami dłoni sterowanymi przez BCI mogą nie tylko chwytać przedmioty, ale również regulować siłę chwytu i wykonywać złożone manipulacje, takie jak obracanie klucza w zamku. W badaniach z użyciem systemu BrainGate udowodniono, że uczestnicy eksperymentu byli w stanie kontrolować robotyczną rękę z precyzją pozwalającą na podniesienie kubka i przeniesienie go do ust, co wcześniej było niemożliwe przy tradycyjnych protezach mechanicznych [12].

3.2. Wspomaganie komunikacji u pacjentów z zespołem zamknięcia

BCI znalazło również zastosowanie w komunikacji dla pacjentów z zespołem zamknięcia lub ALS, którzy zachowują funkcjonalną świadomość, ale nie mogą wykonywać celowych ruchów. W tym kontekście stosuje się systemy oparte na potencjale wywołanym P300 lub SSVEP, umożliwiające pacjentom wybieranie liter, słów lub poleceń za pomocą samej aktywności mózgu [16].

Badania wykazały, że pacjenci z ALS mogą generować pełne zdania w czasie rzeczywistym z prędkością od kilku do kilkunastu znaków na minutę, co stanowi znaczący postęp w zakresie komunikacji dla osób całkowicie sparaliżowanych. Systemy P300 speller, wykorzystujące bodźce wizualne wywołujące odpowiedź mózgową, pozwalają pacjentom tworzyć wiadomości elektroniczne, sterować komputerem lub urządzeniami wspomagającymi codzienne funkcjonowanie, zapewniając im większą autonomię i możliwość kontaktu z otoczeniem [10, 16].

3.4. Roboty rehabilitacyjne i integracja z VR/AR

Kolejnym obszarem zastosowań klinicznych jest integracja BCI z robotami rehabilitacyjnymi oraz technologiami wirtualnej i rozszerzonej rzeczywistości (VR/AR). W takich systemach pacjent może sterować robotycznym ramieniem lub symulowanymi kończynami w środowisku wirtualnym, co zwiększa motywację i intensywność treningu [7].

Badania wykazały, że pacjenci uczestniczący w terapii BCI-VR wykazują większą poprawę funkcji motorycznych kończyn górnych w porównaniu z tradycyjną terapią fizjoterapeutyczną. Wirtualne środowiska pozwalają na natychmiastową informację zwrotną, wizualizację ruchów oraz stopniowe zwiększanie trudności ćwiczeń, co stymuluje procesy neuroplastyczne i przyspiesza adaptację neuronalną [2, 7].

3.5. Codzienne zastosowania i urządzenia wspomagające

W ostatnich latach BCI zaczyna znajdować zastosowanie także w codziennym życiu pacjentów z ograniczeniami motorycznymi. Systemy oparte na EEG umożliwiają sterowanie wózkami inwalidzkimi, komputerami, inteligentnymi domami czy urządzeniami gospodarstwa domowego [1, 15]. Choć tego typu aplikacje są wciąż w fazie eksperymentalnej, ich rozwój obiecuje znaczne zwiększenie niezależności pacjentów i poprawę jakości życia. Przykładem jest eksperymentalny system, w którym pacjenci z ograniczeniami ruchowymi mogą sterować wózkiem inwalidzkim za pomocą EEG-BCI, wybierając kierunki ruchu i prędkość, bez potrzeby fizycznego kontaktu z joystickiem. Takie rozwiązania pozwalają osobom całkowicie sparaliżowanym na samodzielne poruszanie się w otoczeniu, co do tej pory było praktycznie niemożliwe [1, 16].

3.6. Podsumowanie

Zastosowania kliniczne BCI obejmują szeroki zakres działań, od rehabilitacji neurologicznej po sterowanie protezami i komunikację pacjentów z zespołem locked-in. Integracja systemów BCI z robotami rehabilitacyjnymi, VR/AR oraz sprzężeniem zwrotnym sensorycznym pozwala na osiągnięcie wysokiej precyzji sterowania, stymulację neuroplastyczności i poprawę jakości życia pacjentów. Przyszłość BCI w medycynie wiąże się z rozwojem systemów hybrydowych, zwiększeniem przepustowości sygnału, miniaturyzacją urządzeń oraz szerszym wdrożeniem w codziennych aktywnościach pacjentów z ograniczeniami motorycznymi [2, 11].

4. Korzyści terapeutyczne i społecznomedyczne BCI

Interfejsy mózg-komputer (BCI) przynoszą znaczące korzyści terapeutyczne i społeczne, stanowiąc innowacyjne narzędzie w rehabilitacji neurologicznej oraz wspieraniu samodzielności pacjentów z poważnymi ograniczeniami motorycznymi. Ich wpływ można rozpatrywać na kilku poziomach: poprawy funkcji motorycznych, stymulacji neuroplastyczności, zwiększenia samodzielności, a także poprawy jakości życia i integracji społecznej [1, 2].

4.1. Poprawa funkcji motorycznych

Jednym z najbardziej bezpośrednich efektów stosowania BCI jest przywrócenie kontroli motorycznej u pacjentów po urazach mózgu lub rdzenia kręgowego. Dzięki BCI możliwe jest aktywowanie obszarów korowych odpowiedzialnych za ruch, nawet jeśli fizyczne przewodnictwo nerwowe do mięśni jest ograniczone lub całkowicie przerwane [4].

Badania kliniczne wykazały, że pacjenci uczestniczący w terapii BCI z robotami rehabilitacyjnymi poprawiają zakres ruchu, siłę mięśniową oraz koordynację kończyn górnych i dolnych. Na przykład w badaniu przeprowadzonym przez Ang i wsp. (2015) pacjenci po udarze mózgu, uczestniczący w treningu EEG-BCI sterującym robotyczną ręką, osiągnęli istotną poprawę funkcji kończyny górnej w porównaniu z grupą kontrolną [14]. Poprawa ta była szczególnie widoczna u pacjentów, którzy regularnie uczestniczyli w sesjach treningowych połączonych ze sprzężeniem zwrotnym sensorycznym.

4.2. Wsparcie procesów neuroplastyczności

BCI stymuluje neuroplastyczność mózgu, czyli zdolność do reorganizacji sieci neuronalnych w odpowiedzi na trening lub uszkodzenie. Mechanizm ten jest kluczowy w rehabilitacji neurologicznej, ponieważ umożliwia aktywizację niedotkniętych neuronów i tworzenie alternatywnych ścieżek przewodzenia sygnałów, co przyczynia się do odzyskiwania funkcji ruchowych i sensorycznych [8]. Badania wykazały, że pacjenci korzystający z treningu BCI wykazują zwiększoną aktywność w korze ruchowej oraz zmiany w lokalnej łączności neuronalnej, co koreluje z poprawą precyzji ruchów i szybkością nauki nowych czynności. Sprzężenie zwrotne sensoryczne, takie jak wibracje na dłoni czy bodźce dotykowe, dodatkowo przyspiesza proces uczenia się i utrwalania nowych wzorców ruchowych, zwiększając skuteczność terapii [11].

4.3. Zwiększenie samodzielności pacjentów

Korzyści terapeutyczne BCI mają również wymierny wpływ na samodzielność pacjentów. Możliwość sterowania robotyczną protezą lub urządzeniem wspomagającym komunikację pozwala osobom sparaliżowanym lub z amputacjami wykonywać codzienne czynności, takie jak jedzenie, ubieranie się czy poruszanie w przestrzeni [12].

Na przykład w eksperymentach z użyciem BCI do sterowania wózkami inwalidzki pacjenci byli w stanie poruszać się po pomieszczeniach, wybierać kierunki i kontrolować prędkość pojazdu bez pomocy opiekuna. Takie rozwiązania zwiększają niezależność pacjentów i redukują potrzebę stałej opieki, co ma ogromne znaczenie zarówno dla samych osób niepełnosprawnych, jak i dla systemów opieki zdrowotnej [1, 15].

4.4. Poprawa jakości życia i integracja społeczna

Długoterminowe stosowanie BCI przyczynia się również do poprawy jakości życia pacjentów. Możliwość komunikowania się, samodzielnego wykonywania czynności oraz uczestnictwa w codziennych aktywnościach sprzyja poczuciu autonomii i redukuje izolację społeczną [16]. Badania wykazały, że pacjenci korzystający z systemów BCI do komunikacji lub sterowania protezami raportują wyraźną poprawę samopoczucia psychicznego, mniejszą frustrację oraz większą satysfakcję z codziennych aktywności. Przykładem jest system P300 speller dla pacjentów z ALS, który pozwala tworzyć wiadomości tekstowe i wchodzić w interakcje z otoczeniem, zwiększając możliwości komunikacji i integracji społecznej [10, 16].

4.5. Porównanie z tradycyjnymi terapiami

BCI nie zastępuje tradycyjnej rehabilitacji, ale stanowi jej istotne uzupełnienie. Badania wykazują, że połączenie terapii fizjoterapeutycznej z treningiem BCI przynosi większe korzyści niż sama rehabilitacja ruchowa. Systemy BCI pozwalają na intensywniejszy i bardziej spersonalizowany trening, monitorują postępy pacjenta w czasie rzeczywistym oraz dostosowują poziom trudności ćwiczeń, co zwiększa skuteczność terapii [7, 14].

4.6. Wpływ społeczny i ekonomiczny

Oprócz korzyści medycznych, zastosowanie BCI ma również znaczenie społeczne i ekonomiczne. Umożliwienie pacjentom z ograniczeniami ruchowymi większej niezależności zmniejsza obciążenie opiekunów, skraca czas hospitalizacji oraz redukuje koszty opieki długoterminowej. Ponadto technologia BCI może przyczynić się do integracji osób niepełnosprawnych w środowisku pracy i edukacji, umożliwiając im uczestnictwo w działaniach, które wcześniej były dla nich niedostępne [15, 17].

4.7. Podsumowanie

Korzyści terapeutyczne i społeczne BCI są wielowymiarowe. Poprawa funkcji motorycznych, stymulacja neuroplastyczności, zwiększenie samodzielności pacjentów oraz poprawa jakości życia stanowią fundament dla rosnącego znaczenia tej technologii w medycynie. W połączeniu z tradycyjnymi metodami rehabilitacyjnymi, BCI umożliwia bardziej spersonalizowaną, efektywną i holistyczną opiekę nad pacjentami z poważnymi ograniczeniami neurologicznymi, otwierając jednocześnie nowe perspektywy w zakresie integracji społecznej i niezależności pacjentów [2, 11].

5. Ograniczenia i wyzwania BCI

Pomimo licznych korzyści, zastosowanie interfejsów mózg–komputer (BCI) w medycynie napotyka na szereg ograniczeń i wyzwań, które należy brać pod uwagę zarówno w projektowaniu systemów, jak i w ich klinicznym wdrażaniu. Ograniczenia te można rozpatrywać w kategoriach technicznych, klinicznych, etycznych oraz społecznych.

5.1. Ograniczenia techniczne

Jednym z głównych wyzwań BCI jest zakłócenie sygnału oraz jego zmienność w czasie. Sygnały EEG i ECoG są podatne na szумы pochodzące z ruchów mięśni, mrugania oczami czy artefaktów elektromagnetycznych, co znacząco obniża precyzję dekodowania intencji pacjenta [9]. W przypadku systemów nieinwazyjnych, takich jak EEG, problemem jest również ograniczona rozdzielczość przestrzenna i przepustowość sygnału, co wpływa na dokładność sterowania protezami i robotami rehabilitacyjnymi [5]. Systemy inwazyjne, choć oferują najwyższą precyzję, wiążą się z ryzykiem powikłań chirurgicznych, takich jak infekcje, odrzuty implantów czy reakcje zapalne w tkance mózgowej [12]. Dodatkowo, techniczne aspekty algorytmów dekodowania sygnałów wymagają dużej mocy obliczeniowej oraz zaawansowanego oprogramowania, które musi być stale dostosowywane do indywidualnych wzorców aktywności pacjenta [13].

5.2. Wyzwania kliniczne

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest konieczność adaptacji pacjenta do działania systemu BCI. Proces nauki sterowania protezą lub komunikatorem może być

czasochłonny i wymaga regularnych sesji treningowych, które nie zawsze są łatwe do wdrożenia w warunkach klinicznych [14]. Skuteczność BCI zależy również od stanu neurologicznego pacjenta – osoby z bardzo głębokim uszkodzeniem rdzenia kręgowego lub zaawansowaną chorobą neurodegeneracyjną mogą wymagać dłuższego czasu treningu lub specjalistycznej konfiguracji systemu [14].

Ponadto, systemy BCI często wymagają indywidualnej kalibracji i regularnej kontroli przez personel medyczny, co zwiększa koszty terapii oraz ogranicza skalę masowego wdrożenia [16].

5.3. Ograniczenia etyczne i prawne

BCI wiąże się także z wyzwaniami etycznymi i prawnymi. Bezpośrednia ingerencja w aktywność mózgu stwarza pytania dotyczące prywatności danych neuronalnych, odpowiedzialności za decyzje podjęte za pomocą interfejsu oraz potencjalnego nadużycia technologii [17].

W przypadku systemów inwazyjnych konieczne jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta, uwzględniającej wszystkie ryzyka chirurgiczne, a także zapewnienie długoterminowej opieki nad implantami i monitorowania skutków ubocznych [18]. Dodatkowo regulacje prawne dotyczące dopuszczenia BCI do użytku klinicznego są w wielu krajach wciąż ograniczone, co opóźnia wprowadzanie nowych systemów do praktyki szpitalnej [2].

5.4. Ograniczenia społeczne i ekonomiczne

Zastosowanie BCI wiąże się również z barierami społecznymi i ekonomicznymi. Koszt zaawansowanego systemu BCI, w tym implantów, oprogramowania, robotów rehabilitacyjnych i treningu personelu, jest nadal bardzo wysoki, co ogranicza dostępność technologii dla pacjentów w wielu regionach świata [1, 15].

Dodatkowo, implementacja BCI w codzienne życie pacjenta wymaga dostosowania środowiska domowego lub pracy, co wiąże się z dodatkowymi kosztami i logistyką. Brak szerokiego wsparcia społecznego lub świadomości na temat możliwości BCI może również ograniczać zainteresowanie pacjentów i instytucji medycznych wdrożeniem tych systemów [15].

5.5. Podsumowanie

Podsumowując, pomimo ogromnego potencjału terapeutycznego, BCI napotyka na liczne ograniczenia techniczne, kliniczne, etyczne i społeczne. Zakłócenia sygnału, ryzyko inwazyjnych procedur, konieczność długotrwałego treningu pacjenta, ograniczenia prawne i wysokie koszty stanowią istotne bariery w szerszym wdrożeniu tej technologii [5, 9, 12, 17, 18]. Wyzwania te wskazują na potrzebę dalszych badań nad systemami hybrydowymi, zwiększeniem przepustowości sygnału, automatyzacją kalibracji i rozwinięciem regulacji prawnych, co pozwoli na bezpieczne i skuteczne stosowanie BCI w praktyce klinicznej [1, 7, 13].

6. Perspektywy rozwoju i przyszłe kierunki BCI

Rozwój interfejsów mózg–komputer (BCI) w medycynie jest ściśle powiązany z postępowaniem technologicznym w dziedzinach neuroinżynierii, sztucznej inteligencji oraz inżynierii biomedycznej. W ciągu ostatnich dwóch dekad systemy BCI przeszły od eksperymentalnych platform laboratoryjnych do zastosowań klinicznych, a przyszłość technologii wskazuje na dalsze zwiększanie precyzji, bezpieczeństwa oraz funkcjonalności urządzeń [1].

6.1. Integracja z systemami sztucznej inteligencji

Jednym z głównych kierunków rozwoju BCI jest integracja z algorytmami sztucznej inteligencji (AI), w tym uczeniem maszynowym i głębokimi sieciami neuronowymi. Algorytmy te pozwalają na bardziej precyzyjne dekodowanie intencji pacjenta, redukując wpływ szumów i artefaktów sygnałowych [2].

W przyszłości przewiduje się rozwój systemów adaptacyjnych, które w czasie rzeczywistym uczą się indywidualnych wzorców aktywności neuronalnej użytkownika, automatycznie dostosowując parametry sterowania urządzeń. Takie podejście może znacznie zwiększyć przepustowość BCI, umożliwiając kontrolę bardziej złożonych protez, robotów rehabilitacyjnych czy interaktywnych interfejsów komunikacyjnych [3].

Przykładem w praktyce jest wykorzystanie konwolucyjnych sieci neuronowych (CNN) do analizy sygnałów EEG i dekodowania intencji ruchowej, co pozwala pacjentom na wykonywanie bardziej precyzyjnych i naturalnych ruchów kończyn robotycznych [10].

6.2. Neuroprotetyka sensoryczna i sprzężenie zwrotne

Kolejnym obiecującym kierunkiem jest rozwój neuroprotetyki sensorycznej, która integruje BCI z systemami dostarczającymi użytkownikowi informacje zwrotne sensoryczne, takie jak dotyk, wibracje czy bodźce proprioceptywne [5]. Dzięki temu pacjenci mogą nie tylko sterować protezą, ale również odbierać informacje o kontakcie z przedmiotem, jego kształcie, teksturze czy sile chwytu. W badaniach Flesher i wsp. (2021) zastosowanie sprzężenia zwrotnego w protezach dłoni pozwoliło pacjentom niemal „odczuwać” ruchy robotycznej kończyny, co znacząco poprawiło dokładność chwytu i precyzję manipulacji przedmiotami [11]. Integracja takich technologii w codziennym życiu pacjenta może radykalnie poprawić funkcjonalność protez i zwiększyć ich akceptację społeczną.

6.3. Miniaturyzacja urządzeń i systemy noszone

Rozwój technologii materiałowych i mikroelektroniki umożliwia miniaturyzację systemów BCI, co zwiększa komfort użytkowania i bezpieczeństwo pacjenta. Nowoczesne systemy EEG o wysokiej rozdzielczości można umieścić w lekkich czapkach lub opaskach, eliminując konieczność stosowania żelowych elektrod i ograniczając czas przygotowania do pracy [13].

Miniaturyzacja implantów inwazyjnych pozwala natomiast na długoterminowe monitorowanie aktywności mózgowej przy minimalnej ingerencji chirurgicznej. Tego typu rozwiązania mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w terapii pacjentów wymagających ciągłego monitorowania funkcji ruchowych lub komunikacyjnych w warunkach domowych [7].

6.4. Zastosowania w codziennym życiu i rozrywce

Poza medycyną, BCI ma ogromny potencjał w aplikacjach codziennych i interaktywnych, takich jak sterowanie inteligentnym domem, urządzeniami komputerowymi, a nawet grammi wirtualnymi czy środowiskami VR/AR [15]. Włączenie BCI do codziennych czynności pozwala na zwiększenie niezależności pacjentów z ograniczeniami ruchowymi oraz umożliwia pełniejszą integrację społeczną i edukacyjną.

Przykładem jest eksperymentalny system pozwalający pacjentom sterować wózkiem inwalidzkim lub komputerem w czasie rzeczywistym, przy użyciu samej aktywności mózgowej, co zwiększa poczucie autonomii i zmniejsza zależność od opiekunów [16].

6.5. Perspektywy badań i rozwoju

Przyszłość BCI w medycynie obejmuje rozwój systemów hybrydowych, które łączą różne technologie rejestracji sygnałów (EEG, ECoG, implanty mikroelektrodowe) z inteligentnym przetwarzaniem danych, oraz integrację z robotyką i urządzeniami VR/AR [1]. Badania nad automatycznym dostosowaniem parametrów systemu do stanu pacjenta, redukcją zakłóceń i zwiększeniem przepustowości sygnału są kluczowe dla popularyzacji BCI w praktyce klinicznej [9, 13].

Dalsze kierunki obejmują rozwój technologii bezprzewodowych, poprawę bezpieczeństwa implantów, integrację BCI z terapią genową i farmakologiczną, a także tworzenie interaktywnych środowisk wspierających rehabilitację i komunikację pacjentów w warunkach domowych.

6.6. Podsumowanie

Perspektywy rozwoju BCI w medycynie są obiecujące i obejmują zarówno aspekty technologiczne, jak i kliniczne. Integracja z AI, neuroprotetyka sensoryczna, miniaturyzacja urządzeń oraz ich szerokie wdrażanie do codziennego życia pacjentów umożliwiają coraz bardziej naturalne, skuteczne i bezpieczne wykorzystanie interfejsów mózg–komputer. Dalszy rozwój systemów hybrydowych i inteligentnych algorytmów otwiera drogę do szerokiego zastosowania BCI w rehabilitacji, komunikacji oraz wsparciu samodzielności pacjentów z ograniczeniami neurologicznymi [2, 11].

7. Wnioski

Interfejsy mózg–komputer (BCI) stanowią jedną z najbardziej innowacyjnych technologii w medycynie współczesnej, umożliwiając bezpośrednią komunikację między mózgiem a urządzeniami zewnętrznymi. Na przestrzeni ostatnich lat BCI przeszły znaczną ewolucję – od eksperymentalnych systemów laboratoryjnych do zaawansowanych platform klinicznych, wykorzystywanych w rehabilitacji neurologicznej, sterowaniu protezami oraz wspieraniu komunikacji pacjentów z poważnymi ograniczeniami motorycznymi [1].

Mechanizmy działania BCI opierają się na rejestracji sygnałów neuronalnych, ich przetwarzaniu oraz translacji w komendy sterujące urządzeniami. Systemy te mogą korzystać z metod nieinwazyjnych (EEG), półinwazyjnych (ECoG) oraz inwazyjnych (implanty mikroelektrodowe). Współczesne technologie wykorzystują algorytmy uczenia maszynowego i głębokie sieci neuronowe do dekodowania intencji

użytkownika, a zastosowanie sprzężenia zwrotnego sensorycznego zwiększa precyzję ruchów oraz wspiera procesy neuroplastyczności [2, 9, 10, 13]. Zastosowania kliniczne BCI obejmują rehabilitację neurologiczną, sterowanie protezami kończyn, wsparcie komunikacji dla pacjentów z zespołem zamknięcia, a także integrację z robotami rehabilitacyjnymi i środowiskami VR/AR. Badania wykazały, że pacjenci korzystający z BCI osiągają znaczną poprawę funkcji motorycznych, przyspieszoną neuroplastyczność, większą samodzielność oraz poprawę jakości życia.

Hybrydowe systemy łączące różne technologie rejestracji sygnałów zwiększają dokładność dekodowania intencji pacjenta i umożliwiają wykonywanie bardziej złożonych czynności w codziennym życiu [1, 7, 12, 14]. Społecznie BCI przyczynia się do poprawy integracji pacjentów w życiu codziennym, umożliwiając im udział w aktywnościach edukacyjnych, zawodowych i społecznych, co znacząco wpływa na ich jakość życia [8, 16].

Jednak wdrożenie BCI w praktyce klinicznej napotyka na szereg ograniczeń i wyzwań. Systemy nieinwazyjne są obciążone zakłóceniami sygnału i ograniczoną rozdzielczością, a systemy inwazyjne wiążą się z ryzykiem powikłań chirurgicznych. Konieczność adaptacji pacjenta, indywidualnej kalibracji systemu, wysokie koszty oraz wyzwania etyczne i prawne stanowią istotne bariery w szerokim zastosowaniu BCI. W przyszłości kluczowe będzie rozwijanie systemów hybrydowych, inteligentnych algorytmów adaptacyjnych, miniaturyzacja urządzeń oraz rozwój regulacji prawnych umożliwiających bezpieczne stosowanie technologii [5, 17, 18]. Perspektywy rozwoju BCI są obiecujące. Integracja z algorytmami sztucznej inteligencji, neuroprotetyką sensoryczną, miniaturyzacja implantów oraz zastosowania w codziennym życiu pacjentów umożliwią coraz bardziej naturalne i skuteczne wykorzystanie interfejsów mózg-komputer. Systemy przyszłości będą hybrydowe, adaptacyjne i w pełni zintegrowane z rehabilitacją, komunikacją oraz codziennymi aktywnościami pacjentów z ograniczeniami neurologicznymi [1, 2, 7, 11, 13].

Referencje

- [1] Sajid M, et al. Review on brain-computer interface technologies in healthcare. IEEE Access. 2023; 11:123-135. Published 2023 Nov 15. doi:10.1109/ACCESS.2023.3332857
- [2] Zhang X, et al. Brain-computer interfaces: the innovative key to unlocking neurological conditions. Front Neurosci. 2024; 15:1396841. Published 2024 Aug 20. doi:10.3389/fnins.2024.1396841

- [3] Amini A, et al. A review of ethical considerations for the medical applications of brain- computer interfaces. *J Neural Eng.* 2024; 21:046001. Published 2024 Mar 12. doi:10.1088/1741-2552/ad2f8a
- [4] Shih JJ, Krusienski DJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in medicine. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:268-279. Published 2012 Mar 1. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.008
- [5] Lebedev MA, Nicolelis MA. Brain-machine interfaces: past, present and future. *Physiol Rev.* 2006; 86:767-837. Published 2006 Jul 1. doi:10.1152/physrev.00057.2005
- [6] Waldert S. Invasive Brain-Computer Interfaces: A Critical Assessment of Current Developments and Future Prospects. *JMIR Biomed Eng.* 2024;9: e60151. Published 2024 Jan 25. doi:10.2196/60151
- [7] Oikonomou VP, et al. Electroencephalography-Based Brain-Computer Interfaces in Neurorehabilitation. *Sensors.* 2024; 24:7125. Published 2024 Nov 10. doi:10.3390/s24227125
- [8] Sitaram R, et al. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18:86-100. Published 2017 Jan 12. doi:10.1038/nrn.2016.164
- [9] He B, et al. Brain-computer interfaces. *Front Neurosci.* 2015; 9:244. Published 2015, Aug 11. doi:10.3389/fnins.2015.00244
- [10] Cecotti H, Graser A. Convolutional Neural Networks for P300 Detection with Application to Brain-Computer Interfaces. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2011; 19:99-107. Published 2011 Feb 1. doi:10.1109/TNSRE.2010.2087603
- [11] Flesher SN, et al. A reactive-robotic system with tactile feedback for restoring sensation. *Nat Biomed Eng.* 2021; 5:544-556. Published 2021 May 20. doi:10.1038/s41551-021-00766-9
- [12] Hochberg LR, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature.* 2012; 485:372-375. Published 2012 May 17. doi:10.1038/nature11076
- [13] Wu D, et al. Progress in Control Algorithms for EEG-Based Brain-Computer Interfaces. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2020; 13:128-143. Published 2020 Jan 1. doi:10.1109/RBME.2019.2911324
- [14] Ang KK, et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery BCI Robotics for Stroke Rehabilitation. *Stroke.* 2015; 46:79-86. Published 2015 Jan 1. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007054
- [15] Allison BZ, et al. Brain-Computer Interfaces: Principles and Practice. Oxford University Press. 2012. Published 2012 Jan 1.
- [16] Wolpaw JR, Birbaumer N, McFarland DJ, Pfurtscheller G, Vaughan TM. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113:767- 791. Published 2002 Jun 1. doi:10.1016/s1388-2457(02)00057-3

- [17] Ienca M, Andorno R. Towards new human rights in the age of neuroscience and neurotechnology. *Life Sci Soc Policy*. 2017; 13:5. Published 2017 Apr 26. doi:10.1186/s40504-017-0050-1
- [18] Klein E, et al. Ethics and the emergence of brain-computer interface medicine. *Neurology*. 2020;94: e1150-e1155. Published 2020 Mar 17. doi:10.1212/WNL.00000000000009111

MOŻLIWOŚCI KRYJĄCE SIĘ W KROPLI KRWI - BIOMARKER OSOCZOWY P-TAU217, JAKO NOWY POTENCJALNY STANDARD W DIAGNOSTYCE CHOROBY ALZHEIMERA

Martyna Szlenk, Alicja Suchocka, Adrianna Sobolewska, Rafał Wąsek

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

Abstrakt: Postępujące starzenie się społeczeństwa oraz przewidywany wzrost liczby przypadków otępienia do ponad 150 milionów w 2050 roku czynią chorobę Alzheimera (AD) jednym z kluczowych wyzwań współczesnej medycyny. Tradycyjny model diagnostyczny, oparty na kryteriach klinicznych oraz inwazyjnych lub kosztownych metodach referencyjnych, jak badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i neuroobrazowanie PET, wykazuje znaczące ograniczenia w szerokim zastosowaniu przesiewowym. Niniejsza praca ma na celu charakterystykę osoczkowego biomarkera p-tau217 jako nowego, małoinwazyjnego standardu w diagnostyce AD. W tym celu dokonano przeglądu baz danych PubMed, Embase oraz Web of Science, obejmującym 40 publikacji anglojęzycznych wydanych między styczniem 2020 r. a marcem 2026 r. Zebrana literatura wskazuje, że marker ten charakteryzuje się nieliniową korelacją z progresją zmian, umożliwiając detekcję patologii amyloidowej i taupatii na 15–20 lat przed wystąpieniem objawów klinicznych, stanowiąc jednocześnie wysoce wiarygodną metodę potwierdzającą rozpoznanie u pacjentów objawowych. Wyniki badań klinicznych zdają się potwierdzać wysoką zgodność oceny stężenia białka p-tau217 z metodami „złotego standardu”, co toruje drogę do jego powszechnego zastosowania w praktyce klinicznej, przy czym wymaga to pokonania barier związanych z brakiem ujednoliconych punktów odcięcia oraz wpływem chorób współistniejących. Podsumowując, biomarker osoczkowy p-tau217 stanowi narzędzie diagnostyczne, które może znacząco usprawnić profilaktykę i wykrywanie choroby Alzheimera, wymagając jednak dalszej standaryzacji.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, p-tau217, biomarkery krwi, diagnostyka przedkliniczna, fosforylowane białko tau

Abstract: The aging population and the predicted increase in the number of dementia cases to over 150 million by 2050 make Alzheimer's disease (AD) one of the key challenges of modern medicine. The traditional diagnostic model, based on clinical criteria and invasive or costly reference methods such as cerebrospinal fluid analysis and PET neuroimaging, has significant limitations for widespread screening. This study aims to characterize the plasma biomarker p-tau217 as a new, minimally invasive standard in the diagnosis of AD. To this end, a review of the PubMed, Embase, and Web of Science databases was conducted, covering 40 English-language publications issued between January 2020 and March 2026. The collected literature indicates that this marker exhibits a nonlinear correlation with disease progression, enabling the detection of amyloid pathology and tauopathy 15–20 years before the onset of clinical symptoms, while also serving as a highly reliable method for confirming the diagnosis in symptomatic patients. The results of clinical trials seem to confirm that the measurement of p-tau217 protein levels is highly consistent with “gold standard” methods, paving the way for its widespread use in clinical practice; however, this requires overcoming barriers related to the lack of standardized cutoff points and the influence of comorbidities. In summary, the p-tau217 plasma biomarker is a diagnostic tool with the potential to improve the prevention and detection of Alzheimer's disease, though it requires further standardization.

Słowa kluczowe: Alzheimer's disease, p-tau217, blood biomarkers, preclinical diagnosis, phosphorylated tau protein

1. Wprowadzenie

Jednym z największych wyzwań, z jakimi musi się zmierzyć współczesna medycyna są znaczące zmiany demograficzne, związane ze starzejącym się społeczeństwem, co bezpośrednio przekłada się na wzrost zachorowalności na chorobę Alzheimera (*ang. Alzheimer disease*, AD). Choroba Alzheimera dotyczy około 60-80% wszystkich przypadków otępienia u osób starszych, które według obecnych szacunków będzie dotyczyć ponad 150 milionów ludzi do 2050 roku. Równolegle obserwowany wzrost umieralności związany z AD, zwiastuje możliwy przyszły kryzys zdrowia publicznego [1]. Z definicji AD jest chorobą neurodegeneracyjną związaną z odkładaniem się blaszek β -amyloidu, nieprawidłowo fosforylowanego białka tau oraz tworzeniem splątków neurofibrilarnych. Skutkuje to rozwojem dysfunkcji synaptycznej oraz stanem zapalnym, prowadzącym powoli do rozwoju objawów klinicznych związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych [2], [3]. Do niedawna główne kryteria rozpoznania AD opierały się na kryteriach klinicznych, a także wykorzystaniu badań płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), czy obrazowego badania PET. Niestety badania te charakteryzują się niską praktycznością, zarówno proceduralną, jak i ekonomiczną [3], [4]. Przełomem okazały się biomarkery osocze krwi, których odkrycie i analiza przebiegały równolegle z niezależnym opracowywaniem nowych metod

detekcji białek w bardzo niskich stężeniach, co otworzyło zupełnie nowe możliwości dla postępowania diagnostycznego [5], [6]. Dynamikę tego rozwoju potwierdza fakt, że wytyczne z 2023 roku nie uwzględniały stosowania biomarkerów krwi, a biomarkery PMR były uwzględnione na marginesie jedynie w przypadku wątpliwości diagnostycznych [7]. Zmiany nastąpiły już w 2024 roku, gdzie wytyczne diagnostyczne opierały się na biologicznej definicji choroby, zgodnie z którą obecność nieprawidłowych biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym może być wystarczająca do rozpoznania AD, niezależnie od obecności objawów klinicznych [8]. Zaledwie rok później ramy wykorzystania biomarkerów w diagnostyce AD zostały jeszcze mocniej rozszerzone, gdzie *Alzheimer's Association* opublikowało pierwsze formalne wytyczne dotyczące zastosowania pomiarów stężenia biomarkerów krwi charakterystycznych dla choroby AD, wskazując na możliwość ich wykorzystania zarówno w testach przesiewowych, jak również potwierdzających rozpoznanie [9].

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka, obecnie najlepiej poznanego i najbardziej wiarygodnego, markera osocowego p-tau217 i omówienie możliwości jego wykorzystania w diagnostyce choroby Alzheimera. W tym celu dokonaliśmy systematycznego przeszukania baz danych Embase, PubMed i WebOfScience (Clarivate). Zebrane artykuły obejmują literaturę od stycznia 2020 r. do marca 2026 r. opublikowaną w języku angielskim z wyłączeniem badań przedklinicznych oraz badań na zwierzętach. Przeszukiwanie literatury opierało się na wykorzystaniu kontrolowanego słownictwa i operatorów Boole'a w wyżej wymienionych bazach danych medycznych z następczą selekcją i usunięciem duplikatów. Końcowo do niniejszej pracy trafiło 40 publikacji.

2. Obecne możliwości diagnostyki choroby Alzheimera a biomarkery krwi

Współczesna diagnostyka choroby Alzheimera przechodzi dynamiczny proces przemian od rozpoznania opartego wyłącznie na kryteriach klinicznych do identyfikacji choroby w fazie przedklinicznej dzięki wykorzystaniu precyzyjnych markerów molekularnych [9], [10], [11]. Zgodnie z aktualnymi standardami, proces diagnostyczny rozpoczyna się od szczegółowego wywiadu klinicznego oraz obiektywnej oceny zaburzeń poznawczych poprzez wykorzystanie standaryzowanych testów neuropsychologicznych. Ich interpretacja pozwala na stwierdzenie obecności zespołów otępiennych lub łagodnych zaburzeń poznawczych [5], [9], [12]. W dalszej diagnostyce podstawę stanowi klasyfikacja ATN polegająca na ocenie i kategoryzacji pacjentów na podstawie kolejnych składowych, którymi są amyloid (A), białko tau (T), oraz zmiany neurodegeneracyjne (N) [4], [10], [13]. W celu oceny dwóch

pierwszych składowych dokonuje się badania płynu mózgowo-rdzeniowego, które pozostaje złotym standardem diagnostyki AD [10], [11], [13]. Badanie to pozwala uzyskać wiarygodne informacje o stężeniu amyloidu A β 42, stosunku A β 42/40 oraz fosforylowanego białka tau, których stężenie odzwierciedla akumulację blaszek amyloidowych i splotów neurofibrylarnych w tkance nerwowej ośrodkowego układu nerwowego [5], [11], [12]. Dokładność procedury nakłucia lędźwiowego i badania PMR jest wysoka, jednakże główne ograniczenia wynikają z inwazyjności metody, konieczności zaangażowania wysoce wyspecjalizowanego personelu oraz kosztów, co utrudnia wykorzystanie w szeroko pojętej podstawowej opiece medycznej [13], [14]. Techniki neuroobrazowania pozwalają z kolei na ocenę zmian neurodegeneracyjnych w mózgu. Szczególne znaczenie dla mapowania progresji zmian ma pozytronowa tomografia emisyjna wykorzystująca znaczniki amyloidowy i białka tau, które są następnie oceniane z wykorzystaniem klasyfikacji Braaka [5], [10], [15]. Z kolei rezonans magnetyczny jest niezbędnym narzędziem oceny zmian strukturalnych mózgowia, jak zanik hipokampa czy poszerzenie układu komorowego, które są markerami zaawansowanej neurodegeneracji, specyficznymi nie tylko dla choroby Alzheimera [4], [15]. Ograniczeniami metod obrazowych są wysokie koszty, ograniczona dostępność aparatury oraz konieczność stosowania radiofarmaceutyków [12], [15]. Istotnym elementem diagnostyki są również niespecyficzne markery uszkodzenia neuronalnego, które dostarczają informacji o tempie progresji i neurodegeneracji niezależnie od podłoża etiologicznego schorzenia. Przykładowo łańcuch lekki neurofilamentów jest uznanym wskaźnikiem uszkodzenia aksonalnego, natomiast kwaśne białko włókienkowe gleju jest biomarkerem procesów neuroimmunologicznych i aktywacji astrogleju, co warunkuje ich użyteczność w uzupełnianiu profilu diagnostycznego pacjentów [2], [11], [13].

Przełomem we współczesnej diagnostyce choroby Alzheimera okazały się biomarkery znajdujące się we krwi, w przypadku których ocena stężenia oferuje minimalną inwazyjność, niższe koszty i możliwość potencjalnego zastosowania w badaniach przesiewowych. Za pomocą nowoczesnych technologii jak mikromacierze pojedynczych cząsteczek czy spektrometria masowa, możliwe jest precyzyjne oznaczanie białek o bardzo niskim stężeniu w osoczu [3], [11], [13], [16]. Jednym z takich wskaźników osoczowych jest A β 42/40 wykazujący silną korelację z obecnością złogów amyloidowych w obrębie mózgowia, jednakże jego oznaczenie wymaga wysoce czułych metod analitycznych [11], [14], [16]. Obecnie najbardziej obiecującymi biomarkerami krwi są fosforylowane izoformy białka tau, wśród których wyróżniamy p-tau181, p-tau 231 oraz omawiany w niniejszej pracy p-tau217. Białka te wykazują najwyższą dokładność w wykrywaniu wczesnych procesów chorobowych,

co jest spowodowane ich nieliniową korelacją z progresją zmian neurodegeneracyjnych, gdzie najsilniejszy wzrost ich osoczowego stężenia jest obserwowany w początkowych fazach choroby. Taka dynamika zmian, czyni z nich idealnych potencjalnych kandydatów do wykorzystania w badaniach przesiewowych [15], [16], [17].

3. Charakterystyka białka fosforylowanego tau217

Białko p-tau217 jest jedną z izoform fizjologicznego białka tau, które charakteryzuje się obecnością grupy fosforanowej przyłączonej do aminokwasu treoniny 217 [12], [18]. W osoczu występuje głównie w formie fragmentów białkowych w bardzo niskich stężeniach, co wymaga zastosowania specyficznych wysoce czułych metod detekcji, jak testy typu Single Molecule Array lub elektrochemiluminescencji [17], [19]. Patofizjologicznie, fosforylacja treoniny 217 w białku tau jest ściśle powiązana z patologicznym procesem odkładania patologicznego białka amyloidu i pojawia się bardzo wcześnie w kaskadzie patofizjologicznej AD, często wyprzedzając formowanie się splotów neurofibrylarnych, co umożliwia identyfikację patologicznych zmian w mózgu na 15–20 lat przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych demencji [11], [16], [17]. Badania wykazują, że w fazie przedklinicznej poziom p-tau217 w osoczu może wzrastać średnio o ponad 8,5% rocznie, co potwierdza jego czułość w detekcji wczesnych zmian molekularnych [11].

Co więcej białko p-tau217 charakteryzuje się silniejszą korelacją z wynikami uzyskiwanymi w PMR, w porównaniu do innych izoform, takich jak p-tau181, czy p-tau231, co potwierdza jego wysoką wiarygodność [20].

Unikatowa jest także korelacja stężenia białka p-tau217 z rozległością zmian neurodegeneracyjnych, atrofią mózgu, utratą neuronów oraz postępującym ubytkiem funkcji poznawczych [11], [18], [21]. Stężenie tego białka wzrasta proporcjonalnie do stopnia zaawansowania patologii według skali Braaka, osiągając najwyższe wartości u pacjentów z klinicznie jawnymi objawami demencji. Właściwości te sprawiają, że ocena stężenia p-tau217 pozwala przewidzieć przyszły spadek funkcji poznawczych ocenianych m.in.: skalą MMSE oraz tempo zaniku kory mózgowej w regionach typowych dla AD. [16], [21], [22], [23]. Wysoką precyzją w detekcji zmian związanych z odkładaniem amyloidu potwierdzają badania, w których wyniki dla wskaźnika AUC na poziomie powyżej 0,93–0,96, oraz 91% dla wartości prognostycznej dodatkowo w wykrywaniu AD [11], [21], [22]. Tym samym opisywane białko w fazie przedklinicznej choroby pozwala wykryć wczesną agregację amyloidu, a w późniejszych etapach choroby monitorować przebieg i nasilenie neurodegeneracji [16]. Sumarycznie powyższe właściwości sprawiają, że białko p-tau217 jest

najbardziej obiecującym biomarkerem krwi o potencjalnym zastosowaniu w diagnostyce choroby Alzheimera, przewyższające swoją dokładnością diagnostyczną białka p-tau181, p-tau231 oraz stosunek amyloid- β 42/40 [18], [21]. Upowszechnienie jego wykorzystania wymaga pokonania barier związanych z wykorzystaniem wysoce czułych metod diagnostycznych pozwalających na detekcję pojedynczych cząsteczek oraz walidacji zasad dotyczących interpretacji klinicznej uzyskiwanych wyników.

4. Skuteczność i wykorzystanie kliniczne we współczesnej diagnostyce

4.1 Potencjalne wykorzystanie kliniczne

Spektrum możliwych zastosowań markera p-tau217 rozciąga się od wczesnej fazy przedklinicznej choroby Alzheimera do jej zaawansowanego stadium. Osoczowe stężenie omawianego biomarkera pozwala na wczesną identyfikację choroby, prognozę jej progresji oraz ocenę stopnia zaawansowania, ściśle i dokładnie korelując z wynikami badań płynu mózgowo-rdzeniowego czy badania PET [13], [14], [23], [24]. W fazie przedklinicznej choroby u pacjentów bez objawów poznawczych, obserwacja wzrastającego osoczowego stężenia białka p-tau217 pozwala na wczesne wykrycie odkładających się blaszek amyloidu na wiele lat przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych [25], [26], [27]. Badania wskazują, że poziom p-tau217 koreluje nie tylko z obecnością blaszek amyloidu, ale także precyzyjnie określa przyszlą regionalną akumulację neurofibrylarnych białek tau, znacząco wyprzedzając zmiany obserwowane zarówno w amyloid-PET, jak i tau-PET [15], [21], [27], [28]. Wysoką dokładność w rozpoznawaniu AD u osób bez zaburzeń poznawczych potwierdzają także metaanalizy, w których wskaźnik dokładności AUC często przekraczał próg 0,90 [29], [30]. W przypadku pacjentów w fazie prodromalnej AD, cierpiących na łagodne zaburzenia poznawcze, rola p-tau217 w diagnostyce jest szczególnie zwłaszcza w kontekście różnicowania patologii AD z innymi chorobami otępiennymi [23], [31]. Marker ten wykazuje znacznie wyższą precyzję diagnostyczną niż inne izoformy białka, takie jak p-tau181 czy p-tau231, co pozwala na pewniejsze rozpoznanie zmian neurodegeneracyjnych [3], [30]. Ponadto, monitorowanie poziomu białka p-tau217 pozwala na wiarygodne prognozowanie tempa progresji choroby i dalszego pogorszenia funkcji poznawczych [9], [14], [32]. Badania przeprowadzone przez Guillen i in. potwierdzają silną korelację białka p-tau217 z pogorszeniem funkcji poznawczych szczególnie w domenach językowych, wzrokowo-przestrzennych i wykonawczych [33]. Biomarker p-tau217 służy również jako wysoce swoisty

wskaźnik potwierdzający rozpoznanie w fazie pełnoobjawowej AD, gdzie ściśle koreluje z wynikami uzyskiwanymi w badaniach PET oraz pośmiertnych [21], [23].

4.2 Wiarygodność i skuteczność w porównaniu z metodami referencyjnymi

Obecne badania wyraźnie wskazują, że izoforma białka p-tau217 jest wysoce wiarygodnym biomarkerem odzwierciedlającym zaawansowanie amyloidopatii i taupatii, stanowiąc alternatywę dla inwazyjnych i kosztownych standardów diagnostycznych, jak analiza płynu mózgowo-rdzeniowego, czy badania PET [11], [21], [29]. Metaanalizy potwierdzają wysoką dokładność diagnostyczną pomiarów białka p-tau217 w detekcji złożeń amyloidu w mózgu, które są porównywalne z klasycznymi biomarkerami PMR oraz wynikami amyloid-PMR [6], [17], [30]. Co więcej, osoczowe stężenie p-tau217 pozwala na precyzyjne określenie regionalnej akumulacji również białka tau korelującej z wynikami w badaniu tau-PET [21], [28]. Szczególnie wysoką korelację z obrazem tau-PET uzyskano poprzez ocenę stosunku p-tau217 z nieufosforylowaną formą tego białka, umożliwiając tym samym jeszcze dokładniejsze śledzenie zmian neurodegeneracyjnych. Podobne rezultaty otrzymano poprzez połączenie pomiarów markerów MTBR-tau243 z białkiem p-tau217, co może wskazywać na istnienie wskaźników o jeszcze większym poziomie dokładności, które wykorzystują stosunek stężeń określonych biomarkerów [25], [34]. Porównanie pomiarów osoczowego stężenia p-tau217 z badaniami płynu mózgowo-rdzeniowego, potwierdza także silną korelację omawianego biomarkera z jego odpowiednikami w PMR, takimi jak stosunek A β 42/40. Na uzyskanie wysokiej zgodności na poziomie blisko 90% między wynikami pomiarów we krwi a płynu mózgowo-rdzeniowego pozwoliło opracowanie nowoczesnych testów immunologicznych, omówionych w następnym podpunkcie [20], [29], [35]. W tym przypadku zastosowanie wskaźników łączonych, jak p-tau217/A β 42 również pozwoliło na osiągnięcie znacznie wyższych wartości dokładności diagnostycznej osiągając poziom 93-96% [35], [36].

4.3 Metodyka i ograniczenia

Wybór odpowiednich technik diagnostycznych ma kluczowe znaczenie dla precyzji wykrywania patologii amyloidowej przy użyciu osoczowego białka p-tau217 [5], [6]. Tradycyjne metody, takie jak spektrometria mas są uznawane za techniki o wysokiej dokładności, jednak ich powszechne zastosowanie kliniczne jest ograniczone ze względu na wymóg posiadania wysoce specjalistycznego sprzętu [5], [17]. Rozwiązanie stanowią zautomatyzowane testy immunologiczne

o wysokiej przepustowości, takich jak systemy Elecsys czy Lumipulse-G [5], [6]. System Elecsys pTau217 wykazuje wysoką wydajność kliniczną w wykrywaniu patologii amyloidowej zarówno u pacjentów w fazie przedklinicznej, jak również u osób z rozwiniętymi symptomami [6]. Z kolei system Lumipulse-G pozwala na uzyskanie wysokiej korelacji wyników z obrazowaniem PET, oferując jednocześnie możliwość masowego stosowania w rutynowej praktyce laboratoryjnej [5]. Inne technologie, jak ultraczułe testy typu Simoa, również pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników, pozwalając na rozróżnienie rozwijającej się amyloidopatii od innych otępień związanych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [37]. Metaanalizy wskazują, że niezależnie od zastosowanej techniki laboratoryjnej, osoczowe białko p-tau217 pozwala na skuteczną detekcję odkładających się blaszek amyloidu [29]. Jednakże mimo wysokiej skuteczności, wprowadzenie p-tau217 do rutynowej praktyki klinicznej wiąże się z istotnymi wyzwaniami dotyczącymi standaryzacji, zwłaszcza w kontekście ustalenia punktów odcięcia czy ujednolicenia procedur przedanalizy [9], [13], [17]. Dodatkowo czynniki współistniejące, takie jak nieprawidłowa funkcja nerek, mogą wpływać na stężenie markerów p-tau w osoczu, co wymaga uwzględnienia w tworzeniu wartości odcięcia [36], [37]. Identyczny problem dotyczy chorób związanych z przewlekłym stanem zapalnym, jak otyłość oraz cukrzyca, które zaburzają funkcjonowanie bariery krew-mózg, skutkując podwyższeniem stężenia p-tau217. Czynnikiem determinującym stężenie biomarkera jest także zmienność genetyczna, gdzie nosicielstwo genu APOE ε4 koreluje z wyższym stężeniem białka p-tau217 [38], [39]. Wykorzystywanie strategii optymalnego punktu odcięcia lub podwójnego punktu odcięcia jest obecnie rekomendowane jako strategia poprawy dokładności i efektywności diagnostycznej opartej na stężeniu osoczym p-tau217, pozwalając na minimalizację rozbieżności, wynikających ze zmiennego stanu klinicznego pacjenta [40].

5. Podsumowanie

Choroba Alzheimera jest schorzeniem, które w obliczu coraz wyraźniej starzejącego się społeczeństwa staje się jednym z najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego XXI wieku. Dotychczasowe tradycyjne metody diagnostyczne, takie jak nakłucie lędźwiowe z oceną biomarkerów płynu mózgowo-rdzeniowego oraz pozytronowa tomografia emisyjna charakteryzują się istotnymi ograniczeniami praktycznymi. Ich inwazyjność, wysokie koszty oraz ograniczona dostępność sprawiają, że nie mogą być powszechnie stosowane jako narzędzia przesiewowe. Omawiany w niniejszej publikacji biomarker p-tau217 wychodzi naprzeciw tym ograniczeniom, oferując minimalną

inwazyjność, relatywnie niższe koszty oznaczenia oraz możliwość skalowania w warunkach rutynowej opieki medycznej, osiągając wysokie wyniki dokładności i wiarygodności diagnostycznej. Dynamika wzrostu jego stężenia oraz wykrywalność na 15-20 lat przed pojawieniem się objawów klinicznych demencji, otwiera możliwości wykorzystania testu w diagnostyce przedklinicznej, prognozowaniu czy monitorowaniu postępu choroby. Należy jednak zauważyć, że pomimo udokumentowanej przydatności klinicznej, wprowadzenie p-tau217 do powszechnej praktyki diagnostycznej napotyka na szereg istotnych ograniczeń. Kluczowym wyzwaniem pozostaje brak standaryzacji między dostępnymi platformami analitycznymi oraz niejednolite procedury przedanalizacyjne, które utrudniają porównywalność wyników między ośrodkami. Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia ustalenia jednoznacznych punktów odcięcia, uwzględniających zmienność biologiczną wynikającą z chorób współistniejących oraz uwarunkowań genetycznych. Obecne tempo zmian regulacyjnych i wytycznych w omawianym obszarze diagnostyki jest imponujące, co potwierdza fakt, że w wytycznych z 2023 roku biomarkery krwi były traktowane marginalnie, a zaledwie rok później zyskały one formalną rolę w diagnostyce przesiewowej i rozpoznaniu AD. Szybkość tych procesów pozwala stwierdzić, że prezentowane tutaj osoczowe białko p-tau217 szybko zyska większe znaczenie w diagnostyce choroby Alzheimera.

Podsumowując, osoczowe białko p-tau217 reprezentuje przełom w diagnostyce choroby Alzheimera, oferując wyjątkowe połączenie wysokiej dokładności diagnostycznej, możliwości wykrywania choroby w fazie przedklinicznej oraz praktycznej dostępności. Jego powszechne wdrożenie może zrewolucjonizować zarówno opiekę nad pacjentem indywidualnym, jak i populacyjne podejście do profilaktyki demencji. Warunkiem realizacji tego potencjału jest jednak przeprowadzenie dalszych badań wieloośrodkowych zmierzających do standaryzacji metodyki oznaczeń, ustalenia walidowanych punktów odcięcia dla zróżnicowanych grup klinicznych oraz oceny efektywności kosztowej w warunkach systemów ochrony zdrowia o różnym poziomie zasobów.

Bibliografia

- [1] W. Liu, W. Deng, X. Gong, J. Ou, S. Yu, and S. Chen, "Global burden of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and over, and health inequality related to SDI, 1990–2021: analysis of data from GBD 2021," *BMC Public Health*, vol. 25, no. 1, p. 1256, Dec. 2025, doi: 10.1186/S12889-025-22378-Z.
- [2] O. Hansson, K. Blennow, H. Zetterberg, and J. Dage, "Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials," May 01, 2023, Springer. doi: 10.1038/s43587-023-00403-3.

- [3] N. J. Ashton et al., “Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer’s disease pathology,” *Acta Neuropathol.*, vol. 141, no. 5, pp. 709–724, May 2021, doi: 10.1007/s00401-021-02275-6.
- [4] V. Pacoova Dal Maschio, F. Roveta, L. Bonino, S. Boschi, I. Rainero, and E. Rubino, “The Role of Blood-Based Biomarkers in Transforming Alzheimer’s Disease Research and Clinical Management: A Review,” Sep. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/ijms26178564.
- [5] A. Feizpour et al., “Detection and staging of Alzheimer’s disease by plasma pTau217 on a high throughput immunoassay platform,” *EBioMedicine*, vol. 109, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105405.
- [6] D. P. Hibar et al., “Elecsys pTau217 plasma immunoassay detection of amyloid pathology in clinical cohorts,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 22, no. 1, Jan. 2026, doi: 10.1002/alz.71009.
- [7] A. A. Tahami Monfared et al., “A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer’s Disease and Strategies for Future Advancements,” *Neurol. Ther.*, vol. 12, no. 4, pp. 1257–1284, Aug. 2023, doi: 10.1007/s40120-023-00504-6.
- [8] C. R. Jack et al., “Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer’s disease: Alzheimer’s Association Workgroup,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 20, no. 8, pp. 5143–5169, Aug. 2024, doi: 10.1002/alz.13859.
- [9] S. Palmqvist et al., “Alzheimer’s Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer’s disease within specialized care settings,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 21, no. 7, Jul. 2025, doi: 10.1002/alz.70535.
- [10] J. Therriault et al., “Biomarker modeling of Alzheimer’s disease using PET-based Braak staging,” *Nat. Aging*, vol. 2, no. 6, pp. 526–535, Jun. 2022, doi: 10.1038/s43587-022-00204-0.
- [11] W. Fu and P. C. L. Ho, “Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease: Advances in early detection and monitoring of age-related neurodegeneration,” May 01, 2026, Elsevier Ireland Ltd. doi: 10.1016/j.arr.2026.103058.
- [12] H. E. Dark, M. R. Duggan, and K. A. Walker, “Plasma biomarkers for Alzheimer’s and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology,” *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 39, no. 3, pp. 313–324, May 2024, doi: 10.1093/arclin/aca019.
- [13] V. Sharma Nunkoo et al., “Circulating Biomarkers for the Early Diagnosis of Alzheimer’s Disease,” 2025, doi: 10.3390/ijms.
- [14] S. Palmqvist et al., “Prediction of future Alzheimer’s disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures,” *Nat. Med.*, vol. 27, no. 6, pp. 1034–1042, Jun. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01348-z.
- [15] J. Otttoy et al., “Recent advances in neuroimaging of Alzheimer’s disease and related dementias,” Sep. 01, 2025, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/alz.70648.

- [16] M. Milà-Alomà et al., “Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer’s disease,” *Nat. Med.*, vol. 28, no. 9, pp. 1797–1801, Sep. 2022, doi: 10.1038/s41591-022-01925-w.
- [17] C. E. Teunissen and E. H. Thijssen, “Plasma p-tau217: From ‘new kid’ to most promising candidate for Alzheimer’s disease blood test,” 2020, Oxford University Press. doi: 10.1093/BRAIN/AWAA329.
- [18] D. Zhang et al., “P-tau217 correlates with neurodegeneration in Alzheimer’s disease, and targeting p-tau217 with immunotherapy ameliorates murine tauopathy,” *Neuron*, vol. 112, no. 10, pp. 1676–1693.e12, May 2024, doi: 10.1016/j.neuron.2024.02.017.
- [19] M. Yang, A. Zhang, M. Chen, and J. Cao, “Advances in Circulating Biomarkers for Neurodegenerative Diseases, Traumatic Brain Injuries, and Central Nervous System Tumors,” *Ann. Lab. Med.*, vol. 45, no. 4, pp. 381–390, Jul. 2025, doi: 10.3343/alm.2024.0611.
- [20] C. E. Teunissen, R. Kolster, G. Triana-Baltzer, S. Janelidze, H. Zetterberg, and H. C. Kolb, “Plasma p-tau immunoassays in clinical research for Alzheimer’s disease,” *Jan. 01, 2025*, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/alz.14397.
- [21] D. Shin et al., “Potential utility of plasma pTau217 for assessing amyloid and tau biomarker profiles,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 53, no. 1, pp. 518–530, Dec. 2025, doi: 10.1007/s00259-025-07457-y.
- [22] M. Bucci et al., “Profiling Plasma Biomarkers, Particularly pTau217 and pTau217/A β 42, and Their Relation to Cognition in Memory Clinic Patients,” *J. Neurochem.*, vol. 169, no. 8, Aug. 2025, doi: 10.1111/jnc.70182.
- [23] F. Gonzalez-Ortiz, P. R. Kac, W. S. Brum, H. Zetterberg, K. Blennow, and T. K. Karikari, “Plasma phospho-tau in Alzheimer’s disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications,” *Dec. 01, 2023*, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s13024-023-00605-8.
- [24] C. A. Varela-Vidales, A. Martínez-Hernández, E. Hernández-Castellanos, and D. L. C. Delgado-Lara, “P-tau217 as a Biomarker in Alzheimer’s Disease: Applications in Latin American Populations,” *Jul. 01, 2025*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/ijms26146633.
- [25] V. Devanarayan et al., “Plasma pTau217 predicts continuous brain amyloid levels in preclinical and early Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 20, no. 8, pp. 5617–5628, Aug. 2024, doi: 10.1002/alz.14073.
- [26] G. B. Frisoni et al., “Personal View European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders,” 2024. [Online]. Available: www.thelancet.com/neurology
- [27] Y. Yakoub et al., “Plasma p-tau217 identifies cognitively normal older adults who will develop cognitive impairment in a 10-year window,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 21, no. 2, p. e14537, Feb. 2025, doi: 10.1002/ALZ.14537.

- [28] V. Devanarayan et al., “Plasma pTau217 ratio predicts continuous regional brain tau accumulation in amyloid-positive early Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 21, no. 2, Feb. 2025, doi: 10.1002/alz.14411.
- [29] A. Antonioni, E. M. Raho, F. Di Lorenzo, L. Manzoli, M. E. Flacco, and G. Koch, “Blood phosphorylated Tau217 distinguishes amyloid-positive from amyloid-negative subjects in the Alzheimer’s disease continuum. A systematic review and meta-analysis,” Mar. 01, 2025, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. doi: 10.1007/s00415-025-12996-3.
- [30] M. Khalafi et al., “Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer’s disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis,” Feb. 01, 2025, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/alz.14458.
- [31] A. Zabala-Findlay et al., “Utility of Blood-Based Tau Biomarkers for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: Systematic Review and Meta-Analysis,” Apr. 01, 2023, MDPI. doi: 10.3390/cells12081184.
- [32] M. Schöll et al., “Cutting through the noise: A narrative review of Alzheimer’s disease plasma biomarkers for routine clinical use,” Apr. 01, 2025. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100056.
- [33] N. Guillén et al., “Plasma p-Tau217 and GFAP predict widespread cognitive decline in Alzheimer’s disease,” *Journal of Neurology* 2025 273:1, vol. 273, no. 1, pp. 28-, Dec. 2025, doi: 10.1007/S00415-025-13556-5.
- [34] V. Devanarayan et al., “Combining CSF MTBR-tau243 and plasma pTau217 ratio enhances the prediction of continuous regional tau PET burden in early Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 21, no. 11, Nov. 2025, doi: 10.1002/alz.70881.
- [35] J. Wang et al., “Diagnostic accuracy of plasma p-tau217/Aβ42 for Alzheimer’s disease in clinical and community cohorts,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 21, no. 3, Mar. 2025, doi: 10.1002/alz.70038.
- [36] Y. D. Piura et al., “Diagnostic performance of plasma p-tau217 and Aβ42/40 biomarkers in the outpatient memory clinic,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 21, no. 6, p. e70316, Jun. 2025, doi: 10.1002/ALZ.70316.
- [37] S. Lehmann et al., “Clinical value of plasma ALZpath pTau217 immunoassay for assessing mild cognitive impairment,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 95, no. 11, pp. 1046–1053, 2024, doi: 10.1136/jnnp-2024-333467.
- [38] H. Kang et al., “Plasma phosphorylated tau 217 and amyloidβ 42/40 for amyloid risk in subgroups,” *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 17, no. 1, p. 184, Dec. 2025, doi: 10.1186/S13195-025-01826-3.
- [39] T. Jacobs et al., “Body mass index and blood volume influence plasma biomarkers and positron emission tomography classification in preclinical Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 21, no. 10, p. e70765, Oct. 2025, doi: 10.1002/ALZ.70765.

- [40] J. Yun et al., "Plasma Phosphorylated Tau 217 Cutoffs for Amyloid Pathology and Kidney Function, Body Mass Index, and Anemia," *JAMA Neurol.*, vol. 83, no. 3, p. 269, Mar. 2026, doi: 10.1001/JAMANEUROL.2025.5530.

ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU U KOBIET - ANALIZA FENOTYPU PŁCIOWEGO ORAZ OBECNYCH NARZĘDZI DIAGNOSTYCZNYCH

Natalia Kryus¹, Wojciech Lichoń¹, Kornelia Gawarecka¹, Katarzyna Gałka¹

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

Abstrakt: Kobiety w spektrum autyzmu pozostają często niezdiagnozowane, błędnie zdiagnozowane lub zostają zdiagnozowane w późnym wieku. Obecne wytyczne diagnozy autyzmu opierają się głównie na badaniach dotyczących mężczyzn, jednak objawy tego zaburzenia u kobiet mogą być zupełnie inne. Wytyczne te nie odzwierciedlają przebiegu autyzmu u kobiet, które często charakteryzują się umiejętnością maskowania swoich objawów w społeczeństwie. Życie z niezdiagnozowanym autyzmem stanowi znaczne obciążenie psychiczne dla osób dorosłych, zwłaszcza kobiet. Brak odpowiednich kryteriów diagnozy prowadzi do problemów w prawidłowej diagnostyce oraz utrudnia pomoc takim pacjentkom. Celem pracy jest rozpowszechnienie wiedzy na temat kobiet w spektrum autyzmu, polepszenie jakości ich życia, przedstawienie wad obecnych kryteriów diagnozy oraz powodów, dla których pacjentki zostają często błędnie zdiagnozowane.

Słowa kluczowe: autyzm, diagnoza, kobiety, spektrum autyzmu

Abstract: Women on the autism spectrum often remain undiagnosed, misdiagnosed, or are diagnosed at a late age. Current guidelines for diagnosing autism are based primarily on studies of men, but the symptoms of this disorder in women can be completely different. These guidelines do not reflect the course of autism in women, who are often able to mask their symptoms in society. Living with undiagnosed autism places a significant psychological burden on adults, especially women. The lack of proper diagnostic criteria for women leads to problems in correct diagnosis and makes it difficult to help such patients. The aim of this study is to spread knowledge about women on the autism spectrum, improve their quality of life, and present the shortcomings of the current diagnostic criteria and the reasons why patients are often misdiagnosed.

Keywords: autism, autism spectrum, diagnosis, women

1. Wstęp

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *Autism Spectrum Disorder*, ASD) należą do szerokiej grupy zaburzeń neurorozwojowych, które typowo charakteryzują się trudnościami w interakcjach społecznych oraz komunikacji, problemami w dostosowaniu się do oczekiwanych norm, powtarzalnymi wzorcami zachowań czy zainteresowań, jak i wrażliwością sensoryczną [1, 2]. Są one zazwyczaj diagnozowane w dzieciństwie, kiedy pojawiają się pierwsze objawy, natomiast mogą być również rozpoznane dopiero u dorosłych, szczególnie u kobiet [2, 3].

Stosunek postawienia diagnozy u mężczyzn a kobiet wynosi około 4:1, natomiast dane te prawdopodobnie nie odzwierciedlają rzeczywistego stanu występowania autyzmu i pozostają przedmiotem dyskusji. Dwa oddzielne badania wykazały stosunek liczby mężczyzn do kobiet z ASD wynoszący odpowiednio 2,5:1 i 1,8:1 [4].

Głównym powodem tego zjawiska jest różnorodność objawów u obu płci. Badania wykazują, iż ASD u kobiet może objawiać się w inny, bardziej subtelny sposób. Pacjentki te charakteryzuje większa zdolność do kompensacji i maskowania objawów, które mogą być sprzeczne z normami społecznymi. Dodatkowo często współwystępują inne zaburzenia, w tym depresja czy stany lękowe, co prowadzi do błędnie postawionej diagnozy [5]. Rozpoznanie ASD u kobiet pozostaje więc dużym problemem klinicznym, do czego przyczyniają się nieodpowiednio dostosowane narzędzia diagnostyczne [2].

2. Różnice między kobietami a mężczyznami

Różnice w obrazie klinicznym ASD pomiędzy kobietami a mężczyznami stanowią istotne wyzwanie diagnostyczne. U kobiet objawy często przybierają bardziej subtelną i mniej stereotypową formę, co w połączeniu z mechanizmami maskowania oraz odmienną socjalizacją prowadzi do ich niedostatecznego rozpoznawania.

2.1. Interakcje społeczne i komunikacja

Dzieci z ASD w okresie dojrzewania bardzo często odczuwają trudności w kontaktach społecznych oraz w nawiązywaniu znajomości z rówieśnikami. Problem ten odczuwają zarówno chłopcy, jak i dziewczynki, natomiast między płciami można wykazać wiele znaczących różnic w tym zakresie [6, 7].

Według metaanalizy z 2020 roku, kobiety z ASD w porównaniu do mężczyzn z ASD miały znacznie lepsze umiejętności interakcji społecznych. Osoby obu płci bez ASD wykazywali się bardziej rozwiniętymi zdolnościami społecznymi, natomiast w przypadku mężczyzn bez ASD w porównaniu do kobiet z ASD ta różnica była subtelna [8].

W badaniach uczestniczki wykazywały chęć i zdolność do nawiązania wartościowych relacji [6]. Stwierdzono, że większość uczestniczek (71%) spędzała czas na rozmowach i budowaniu relacji z rówieśnikami, natomiast uczestnicy spędzali czas sami lub angażując się w aktywności online, takie jak gry komputerowe. Dziewczynki z ASD dla osób bez specjalistycznej wiedzy w zakresie zaburzeń autyzmu nie wyróżniały się na tle dziewczynek bez ASD, a tacy obserwatorzy byli mniej skłonni do zauważenia trudności, które doświadczały uczestniczki z tym zaburzeniem. To wyraźnie pokazuje różnicę między płciami w kontekście socjalizacji i może być jednym z wielu powodów, przez które ASD u płci damskiej może nie być zauważone przez opiekunów czy pedagogów i ostatecznie pozostać niezdiagnozowane [9, 10].

2.2. Powtarzalne i ograniczone wzorce zachowań, aktywności i zainteresowań

Powtarzalne i ograniczone wzorce zachowań, aktywności i zainteresowań (ang. *repetitive and restricted behaviors and interests*, RRBIs) są zróżnicowane wśród pacjentów, zależą od indywidualnych cech osobniczych takich jak wiek, płeć czy poziom poznawczy [11].

Dzielią się one na następujące główne kategorie: stereotypowe zachowania motoryczne, werbalne lub nietypowe zachowania sensoryczne, nadmierne przywiązanie do rutyny i zrytualizowanych wzorców zachowania oraz na ograniczone zainteresowania (ang. *circumscribed interests*, CI) [12]. Stereotypie ruchowe (SR) są powtarzalnymi, skoordynowanymi ruchami o określonym wzorcu, powszechnie nazywane „stimmingiem”, czyli zachowaniami autoregulacyjnymi [13]. Stereotypie nie są swoiste dla autyzmu, mogą występować również w prawidłowym rozwoju, może być to np. „klikanie” długopisem, obgryzanie paznokci czy ruszanie nogami, natomiast SR spotykane są znacznie częściej u osób z ASD [14, 15].

Mogą być pomocne poznawczo lub emocjonalnie, jak i również destrukcyjne i prowadzić do samookaleczeń. SR występują rzadziej u kobiet, co również może przyczyniać się do trudności w rozpoznawaniu ASD u pacjentek [14].

SR mogą być źródłem lepszego samopoczucia u osób z ASD, wykorzystywane w celu redukcji rozproszenia uwagi, przytłoczenia, dezorientacji czy stresu [15].

Często występującymi SR w autyzmie są „hand flapping”, czyli machanie rękami, kołysanie ciałem, chodzenie na palcach czy chodzenie wokoło w ograniczonej przestrzeni [16]. Wśród dzieci, 75% ma przynajmniej jedno RRBI, a 50% z nich dwa lub więcej [17]. Lekarze rzadziej identyfikują RRBI u kobiet, ponieważ nie zawsze występują u nich typowe powtarzalne zachowania powszechnie kojarzone z ASD [18].

Badanie z 2023 r. wykonało analizę RRBI pomiędzy kobietami a mężczyznami. Nie wykazano znacznych różnic między kobietami a mężczyznami w przypadku stimmingu rąk i palców czy podskakiwania. Kobiety natomiast częściej kołysały się oraz kręciły wokół własnej osi. Mężczyźni znacznie częściej komunikowali się za pomocą echolalii odroczonej, jednakże nie wykazano różnic w przypadku echolalii natychmiastowej. Kobiety bardziej reagowały na zmiany środowiskowe. W przypadku CI stwierdzono, iż kobiety z ASD bardziej interesowały się kreatywnymi czynnościami, takimi jak zakupy, ogrodnictwo, natura, zwierzęta czy turystyka górską. Rzadziej natomiast ich obszarem zainteresowań była technologia, gry komputerowe czy zabawki (np. klocki LEGO).

Kobiety były mniej wrażliwe na głośnie i długotrwałe dźwięki (takie jak alarm przeciwpożarowy czy odkurzacz) natomiast były bardziej wrażliwe sensorycznie, częściej angażowały się w eksplorację dotykową, np. dotykając własnego ciała [19].

Wyższy iloraz inteligencji (IQ) koreluje z niższą ilością RRBI niezależnie od płci i wieku. Jednocześnie, osoby z ASD wysoko funkcjonujące częściej maskują swoje RRBI, są one więc mniej widoczne dla innych, co jest szczególnie istotne

w przypadku diagnozowania kobiet, które częściej się maskują, a ich zainteresowania nie są zgodne ze stereotypowym obrazem osoby autystycznej [20].

2.3. Maskowanie

Maskowanie w autyzmie polega na złożonym kopiowaniu zachowań innych i/lub ukrywaniu niektórych cech osobowości, co wynika z chęci dostosowania się do społeczeństwa i jest bardzo powszechną cechą u wysoko funkcjonujących kobiet z ASD [21]. Maskowanie może mieć pozytywny wpływ na funkcjonowanie społeczne, takie jak ukończenie wyższej edukacji, zatrudnienie, relacje i status majątkowy, jednakże może być ono obciążające psychicznie, prowadzić do wyczerpania, depresji czy innych problemów zdrowotnych [22], natomiast dotychczasowe badania sugerują, iż maskowanie ma wpływ głównie negatywny na osoby autystyczne [23].

W jednym z badań wykazano, iż kobiety istotnie częściej wykazywały zachowania kamuflujące niż mężczyźni, co wpływało na wyższy poziom lęku, stresu i depresji. Nie zaobserwowano natomiast spójnego związku między działaniami maskującymi a gorszą diagnostyką autyzmu u kobiet, co sugeruje, że różnica w maskowaniu nie jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do wydłużonej diagnostyki [24].

Proces maskowania zaczyna się zazwyczaj wcześniej, już w dzieciństwie, kiedy dziewczynki z ASD zauważają, że ich zachowania nie odpowiadają społecznym oczekiwaniom narzucanym innym dzieciom ich płci [25]. Jednym z przykładów żeńskiego fenotypu autyzmu jest wyższa motywacja społeczna u dziewcząt i kobiet z ASD niż u chłopców, wiele z nich posiada potrzebę przyjaźni i zintegrowania się. Te zachowania maskujące polegają na naśladowaniu manier i głosu rówieśników, świadome modyfikowanie swojej osobowości lub nieujawnianie diagnozy. Wiele z nich utrzymuje fizyczną bliskość, angażują się w krótkie interakcje [26].

Na podstawie wywiadu z 14 kobietami zdiagnozowanymi z ASD zaobserwowano, iż w celu nauczenia się kamuflowania, oprócz obserwacji rówieśników, czytają one powieści, książki psychologiczne, naśladowają fikcyjne postaci i uczą się metodą prób i błędów w sytuacjach społecznych. Wśród tych kobiet odnotowano również bardzo wysoką częstość przypadków wykorzystywania seksualnego (wśród 9 uczestniczek). Wynikało to z poczucia zobowiązania lub stopniowego namawiania, na co zgadzały się w celu dostosowania do oczekiwań społecznych dotyczących roli partnerki. Niektóre kobiety zgłaszały, że doświadczenie odrzucenia przez rówieśników, sprawiły iż potrzebowały akceptacji, a w związku z tym były bardziej podatne na wykorzystywanie [25].

2.4. Zaburzenia współwystępujące

Istnieją dodatkowe czynniki, które nie zmieniają samej prezentacji autyzmu, natomiast mogą mieć wpływ na niższy wskaźnik diagnoz u kobiet. Są to inne zaburzenia, które mogą częściej współwystępować u płci żeńskiej i tym samym maskować autyzm i jego widoczne objawy. Osoby z ASD, niezależnie od płci, są bardziej podatne na zaburzenia internalizacyjne [27]. Jest to grupa zaburzeń, które są postrzegane jako mniej problematyczne przez opiekunów, co może być związane z faktem, iż te zaburzenia charakteryzują się cichym, wewnętrznym stresem, a nie jawnym, społecznie negatywnym czy destrukcyjnym zachowaniem [28]. Podobnie jak w populacji ogólnej, niektóre z tych zaburzeń psychicznych częściej występują u autystycznych kobiet i dziewcząt niż u autystycznych mężczyzn i chłopców. Należą do nich m.in. lęk oraz zaburzenia odżywiania [29]. Wyniki jednego z badań pokazały, iż kobiety częściej zgłaszały inne wcześniejsze (od zdiagnozowania autyzmu) diagnozy psychiatryczne (65,8% w porównaniu z 34,2% u mężczyzn). Kobiety z autyzmem (31,7%) zgłaszały również częściej postrzegane przez nich błędne diagnozy niż mężczyźni (16,7%). Zaburzenia osobowości były najczęściej postrzeganymi błędnymi diagnozami, a następne były zaburzenia lękowe, zaburzenia nastroju, zespół przewlekłego zmęczenia, wypalenie zawodowe, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Według autorów tego badania niedokładne diagnozy mogą być powiązane z długimi ścieżkami diagnostycznymi i opóźnionym rozpoznaniem autyzmu. Wykazują, iż dorośli z autyzmem, a zwłaszcza kobiety mogą być narażeni na błędne diagnozy, które opóźniają wykrycie ASD [30].

Wiele badań potwierdza fakt, iż kobiety z ASD wykazują większy poziom lęku niż mężczyźni. Najnowsze badania nad maskowaniem kobiet z ASD sugerują, iż mogą być one narażone na zwiększony stres, który słabo regulowany, może powodować rozwój lęku [27].

W przypadku zaburzeń odżywiania, przede wszystkim jadłowstręcie psychiczne (anoreksja), odnotowuje się odwrotne proporcje płci w porównaniu do ASD, a więc charakteryzuje się uderzająco wyższą prevalencją wśród kobiet. Zauważono również, że silne zainteresowanie dietą i wagą wraz ze zrytualizowanymi zachowaniami związanymi z przygotowaniem i spożywaniem posiłków, co jest typowe dla anoreksji, przypomina również autystyczny wzorec RRBI. Obserwuje się również obecność cech autystycznych w innych zaburzeniach odżywiania, takich jak bulimia czy ortoreksja. Doniesienia te dostarczają argumentów za możliwością przededefiniowania anoreksji jako żeńskiego fenotypu ASD [31].

3. ADOS-2 oraz ADI-R

Na świecie, w tym w Polsce, za złoty standard w diagnostyce ASD uznaje się testy ADOS-2 (ang. *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*) oraz ADI-R (ang. *Autism Diagnostic Interview-Revised*).

ADOS-2 polega na standaryzowanej ocenie komunikacji, interakcji społecznych, zabawy oraz ograniczonych i powtarzalnych zachowań. Diagnosta inicjuje serie sytuacji, które mają prowokować pacjenta do określonych zachowań społecznych, a następnie ocenić je według sprecyzowanych kryteriów. Sytuacje te są dostosowane do wieku i poziomu rozwoju mowy osoby badanej, dzięki czemu można tym narzędziem zbadać od niewerbalnych dzieci po płynnie komunikujących się dorosłych.

ADI-R jest wywiadem przeprowadzanym z głównymi opiekunami pacjenta. Ma na celu zebranie informacji na temat historii rozwoju dziecka, koncentrując się na trzech głównych obszarach. Należą do nich: jakościowe nieprawidłowości w interakcjach społecznych, jakościowe nieprawidłowości w komunikacji oraz ograniczone, powtarzalne i stereotypowe wzorce zachowań. Jest kluczowym badaniem uzupełniającym ADOS [32].

Według badania z 2022r., w którym analizowano różnice płciowe w wynikach testu ADOS-2 wśród nastolatków z zaburzeniami mowy i przeciętnym lub wyższym funkcjonowaniem poznawczym, kobiety miały niższe wyniki, we wszystkich domenach ADOS, co wskazuje na zachowania mniej charakterystyczne dla ASD. Badacze doszli do wniosku więc, że płeć ma istotny wpływ na to, jak objawy autyzmu przejawiają się w teście ADOS-2. Istnieje więc ryzyko, że obecny złoty standard diagnostyki jest dostosowany pod męski fenotyp zachowań, co stawia kobiety w niekorzystnej sytuacji diagnostycznej [33].

W innym badaniu udział wzięły uczestniczki, które zostały skierowane na diagnozę ASD. Podzielono je na grupy ASD+, u których postawiono diagnozę ASD oraz ASD-, u których diagnozy nie postawiono. Kobiety w grupie ASD+ były znacznie młodsze, miały niższe wyniki w zakresie funkcji poznawczych, mniej objawów internalizacyjnych oraz wyższe wyniki w skali ADOS-2. Miały one również wyższy odsetek niepełnosprawności intelektualnej, podczas gdy grupa ASD- miała wyższy odsetek zaburzeń lękowych, ADHD i zaburzeń zachowania. Można wywnioskować, iż kobiety z autyzmem wysokofunkcjonującym, u których mogą istnieć zaburzenia współwystępujące, mają niższą szansę na diagnozę. Wśród grupy ASD-, czyli kobiet, u których ostatecznie nie zdiagnozowano ASD, niektóre kobiety mogły zostać błędnie zdiagnozowane z innym zaburzeniem, przez ich wyższą sprawność intelektualną i wyższe wyniki w zakresie funkcji poznawczych. Należy również zachować

ostrożność w interpretacji wyników grupy ASD- ze względu na ich wyższy średni wiek, ponieważ występuje zjawisko późniejszej diagnostyki kobiet. W efekcie, starsze kobiety kierowane na badania, mogą nie spełniać rygorystycznych kryteriów ADOS-2, pomimo występowania u nich ASD [34].

4. Dyskusja i wnioski

Analiza literatury wskazuje na dysproporcję w diagnozowaniu ASD między kobietami a mężczyznami, co wynika nie tylko z biologicznych różnic w prezentacji objawów, ale również z niedoskonałości obecnych narzędzi diagnostycznych.

Jednym z kluczowych zagadnień jest mechanizm maskowania. Wysokofunkcjonujące kobiety z ASD wykazują wyższą motywację społeczną, co prowadzi do adaptacji przez nich oczekiwanych zachowań społecznych. Choć maskowanie pozwala na lepsze funkcjonowanie w społeczeństwie, jest źródłem chronicznego stresu, wyczerpania i zaburzeń lękowych. Jest uznawane również za jedną z głównych barier diagnostycznych, ponieważ takie pacjentki często nie okazują stereotypowych objawów autystycznych. Podobny efekt występuje w przypadku powtarzalnych wzorców zachowań, które u kobiet przybierają formy mniej typowe. Zainteresowania autystycznych kobiet są często społecznie "akceptowalne" i rzadziej interpretowane jako objaw autyzmu.

Nierzadko dochodzi do błędnych diagnoz u kobiet. Objawy ASD mogą zostać odebrane jako objaw zaburzeń lękowych, anoreksji, zaburzeń osobowości, ADHD i innych. Skutkiem tego jest pominięcie w procesie diagnostyki możliwości występowania autyzmu u pacjentki, a skupienie się na innych możliwych źródłach danych objawów.

To wszystko prowadzi do niższej czułości testu ADOS-2 wśród kobiet. W świetle powyższych danych konieczne jest opracowanie bardziej wrażliwych i zróżnicowanych kryteriów diagnostycznych, uwzględniających specyfikę żeńskiego fenotypu ASD, w tym strategię maskowania oraz mniej typowe formy zachowań. Kobiety inteligentne, wysokofunkcjonujące są systemowo wykluczane z diagnozy i pozostają poza systemem wsparcia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentki z nawracającymi zaburzeniami lękowymi czy depresyjnymi oraz zaburzeniami odżywiania, które mogą maskować niezdiagnozowane spektrum autyzmu.

Referencje

- [1] Qin L, Wang H, Ning W, Cui M, Wang Q. New advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *European Journal of Medical Research*. 2024;29(1):322. doi:10.1186/s40001-024-01916-2
- [2] Danielewicz D. Adults with autism spectrum disorders – specificity of functioning, needs, limitations, possibilities. *Educational Psychology*. 2022;66(24):23-35. doi:10.5604/01.3001.0016.0962
- [3] Driver B, Chester V. The presentation, recognition and diagnosis of autism in women and girls. *Advances in Autism*. 2021;7(3):194-207. doi:10.1108/aia-12-2019-0050
- [4] Bourson L, Prevost C. Characteristics of restricted interests in girls with ASD compared to boys: a systematic review of the literature. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2022;33. doi:10.1007/s00787-022-01998-5
- [5] Rynkiewicz A, Janas-Kozik M, Słopeń A. Girls and women with autism. *Psychiatria Polska*. 2018;53(4):737-752. doi:10.12740/pp/onlinefirst/95098
- [6] Vine Foggo RS, Webster AA. Understanding the social experiences of adolescent females on the autism spectrum. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2017;35(35):74-85. doi:10.1016/j.rasd.2016.11.006
- [7] Okoye C, Obialo-Ibeawuchi CM, Obajeun OA, et al. Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: a Review and Analysis of the Risks and Benefits. *Cureus*. 2023;15(8). doi:10.7759/cureus.43226
- [8] Wood-Downie H, Wong B, Kovshoff H, Cortese S, Hadwin JA. Research Review: A systematic review and meta-analysis of sex/gender differences in social interaction and communication in autistic and nonautistic children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;62(8). doi:10.1111/jcpp.13337
- [9] Kuo MH, Orsmond GI, Cohn ES, Coster WJ. Friendship characteristics and activity patterns of adolescents with an autism spectrum disorder. *Autism*. 2011;17(4):481-500. doi:10.1177/1362361311416380
- [10] Gould J. Towards understanding the under-recognition of girls and women on the autism spectrum. *Autism*. 2017;21(6):703-705. doi:10.1177/1362361317706174
- [11] Jasim S, Perry A. Repetitive and restricted behaviors and interests in autism spectrum disorder: relation to individual characteristics and mental health problems. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1). doi:10.1186/s12888-023-04766-0
- [12] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Edra Urban & Partner; 2013.
- [13] Winczewska-Wiktor A. Stereotypie ruchowe – charakterystyka i diagnoza. *Neurologia Dziecięca*. 2010;56:45-49.
- [14] Wiskerke J, Stern H, Igelström KM. Camouflaging of repetitive movements in autistic female and transgender adults. *bioRxiv*. 2018.

- [15] Petty S, Ellis A. The meaning of autistic movements. *Autism*. 2024;28(12). doi:10.1177/13623613241262151
- [16] Bansode S, Shinde T, Garapati S, Abdel-Qader I. Stereotypic Repetitive Hand Flapping Movement Detector for Children with Autism. *IEEE Xplore*. doi:10.1109/ICECCT.2019.8869018
- [17] Uljarević M, Alvares GA, Steele M, et al. Toward better characterization of restricted and unusual interests in youth with autism. *Autism*. 2021;26(5):136236132110567. doi:10.1177/13623613211056720
- [18] Allely C. Exploring the female autism phenotype of repetitive behaviours and restricted interests (RBRIs): a systematic PRISMA review. *Advances in Autism*. 2019;5(3):171-186. doi:10.1108/aia-09-2018-0030
- [19] Cary E, Rao A, Matsuba ESM, Russo N. Barriers to an autistic identity: How RRBs may contribute to the underdiagnosis of females. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2023;109:102275. doi:10.1016/j.rasd.2023.
- [20] Siracusano M, Postorino V, Riccioni A, et al. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Repetitive Behaviors and Adaptive Functioning. *Children*. 2021;8(5):325. doi:10.3390/children8050325
- [21] Tubío-Fungueiriño M, Cruz S, Sampaio A, Carracedo A, Fernández-Prieto M. Social Camouflaging in Females with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2020;51(7). doi:10.1007/s10803-020-04695-x
- [22] Alaghband-rad J, Hajikarim-Hamedani A, Motamed M. Camouflage and masking behavior in adult autism. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14(14). doi:10.3389/fpsyt.2023.1108110
- [23] Miller D, Rees J, Pearson A. "Masking is life": Experiences of masking in autistic and nonautistic adults. *Autism in Adulthood*. 2021;3(4). doi:10.1089/aut.2020.0083
- [24] Gonçalves Garcia S, da Silveira Simões-Pires C, Acosta Brum J, Centurion Cabral J. Taking Off the Mask: Investigating Autism Diagnosis and Camouflaging in Adult Women. *Autism in Adulthood*. Published online January 13, 2025. doi:10.1089/aut.2024.0150
- [25] Bargiela, S., Steward, R., & Mandy, W. (2016). The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(10), 3281–3294.
- [26] Bitensky DR, Clauss-Ehlers CS, Veksler KM. Expanding Understanding of Autism Spectrum Disorder in Girls and Women: A New Paradigm. *Behavioral Sciences*. 2026;16(3):396. doi:10.3390/bs16030396
- [27] Sáez-Suanes GP, García-Villamizar D, Pozo Armentia A del. Does the gender matter?: Anxiety symptoms and emotion dysregulation in adults with autism and intellectual disabilities. *Autism Research*. 2022;16(1):113-121. doi:10.1002/aur.2839

- [28] Tandon M, Cardeli E, Luby J. Internalizing disorders in early childhood: a review of depressive and anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18(3):593-610. doi:10.1016/j.chc.2009.03.004
- [29] Cook J, Hull L, Mandy W. Improving Diagnostic Procedures in Autism for Girls and Women: a Narrative Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2024;Volume 20(20):505-514. doi:10.2147/ndt.s372723
- [30] Kentrou V, Livingston LA, Grove R, Hoekstra RA, Sander Begeer. Perceived misdiagnosis of psychiatric conditions in autistic adults. *EClinicalMedicine*. 2024;71(4):102586-102586. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102586
- [31] Dell’Osso L, Carpita B. What misdiagnoses do women with Autism spectrum disorder receive in the DSM-5? *CNS Spectrums*. 2022;28(3):1-5. doi:10.1017/s1092852922000037
- [32] Czechowski KM. Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) – kompleksowy przegląd procesu diagnostycznego i chorób współistniejących. *Niepełnosprawność – Zagadnienia, Problemy, Rozwiązania*. 2025;(1):97–98. doi:10.61531/141n1r
- [33] Rea HM, Øien RA, Shic F, Webb SJ, Ratto AB. Sex Differences on the ADOS-2. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2022;53. doi:10.1007/s10803-022-05566-3
- [34] Yeung TS, Greene RK, Dick CC, Duvall SW. Females evaluated for autism: characteristics and co-occurring and differential DSM-5 diagnoses. *Clin Neuropsychol*. 2024;38(6):1481-1500. doi:10.1080/13854046.2023.2281709

TROFINETYD W TERAPII PRZYCZYNOWEJ ZESPOŁU RETTA - NOWA PERSPEKTYWA LECZENIA CHORÓB NEUROROZWOJOWYCH

Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Rafał Wąsek, Adrianna Sobolewska

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

Abstrakt: Zespół Retta (RTT) to dominująca, sprzężona z chromosomem X choroba neurorozwojowa, zwykle jest związana z mutacją de novo w genie MECP2, będącym ważnym regulatorem epigenetycznym. W jej przebiegu wyodrębnia się charakterystyczne etapy, w których dochodzi do stopniowej regresji funkcji układu nerwowego. Proces prowadzi do zaburzenia zdolności poruszania się, sprawności manualnej oraz komunikacji- zarówno werbalnej, jak i niewerbalnej. Towarzyszą temu stereotypie dłoni i objawy ze strony dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego. Pomimo intensywnych badań nad etiologią choroby oraz poszukiwaniem skutecznych metod leczenia, przez długi czas jedyną formą leczenia była terapia objawowa, która nie wpływa na przyczynę RTT, a tym samym nie zapewnia optymalnych efektów. W ostatnich latach przełomem w terapii pacjentów z RTT stało się opracowanie i rejestracja nowego leku trofinetydu, pierwszego preparatu zarejestrowanego dla tej jednostki chorobowej. Wykazano jego skuteczność względem placebo oraz pozytywny profil bezpieczeństwa, z działaniami niepożądanymi łatwymi do opanowania, co pozwala zapewnić redukcję głównych objawów choroby. Na podstawie wyników badania klinicznego III fazy LAVENDER, obejmującego grupę liczącą 187 pacjentek z rozpoznanym RTT, w 2023 roku Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła terapię trofinetydem u chorych powyżej 2. roku życia. Decyzja ta rzuca nowe światło na strategię skutecznego leczenia zespołu Retta, podkreślając znaczenie integracji odpowiednio wczesnej ścieżki diagnostycznej oraz rozwoju dotychczasowych standardów leczenia. Metod opartych na spersonalizowanej terapii, w której kluczową rolę odgrywa wykorzystanie ukierunkowanych leków, takich jak Trofinetyd, który stanowi przyszłość dla medycyny.

Słowa kluczowe: MECP2, RTT, Trofinetyd, Zespół Retta

Abstract: Rett syndrome (RTT) is a dominant X-linked neurodevelopmental disorder, typically associated with de novo mutations in the MECP2 gene, which functions as a key epigenetic regulator. The clinical course is characterized by distinct stages marked by progressive regression of neurological function. This process leads to impairments in motor abilities, manual skills, and communication, including both verbal and nonverbal domains. These symptoms are accompanied by characteristic hand stereotypies and manifestations of autonomic nervous system dysfunction. Despite extensive research into the etiology of the disorder and the development of effective therapeutic strategies, for many years treatment was limited to symptomatic management, which does not address the underlying cause of RTT and therefore does not provide optimal clinical outcomes. In recent years, a major breakthrough in the management of RTT has been the development and approval of trofinetide, the first pharmacological agent specifically indicated for this condition. Clinical studies have demonstrated its efficacy compared to placebo, along with a favorable safety profile, with adverse effects that are generally manageable, enabling a reduction in the core symptoms of the disease. Based on the results of the phase III LAVENDER clinical trial, which included 187 patients diagnosed with RTT, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved trofinetide in 2023 for patients aged 2 years and older. This decision represents a significant advancement in the therapeutic landscape of Rett syndrome, highlighting the importance of early diagnostic pathways and the evolution of current standards of care. It also underscores the growing role of personalized medicine approaches, in which targeted therapies such as trofinetide are expected to play a pivotal role in the future of treatment.

Keywords: Rett Syndrome, RTT, Trofinetide, MECP2

1. Wstęp

Zespół Retta (RTT) jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym. Został odkryty stosunkowo niedawno, w 1966 roku przez austriackiego specjalistę w dziedzinie neurologii i pediatrii, dr Andreasa Retta, natomiast jego genetyczną etiologię rozpoznano 33 lata później [1]. W 2010 roku zaktualizowano kryteria diagnostyczne, ułatwiające diagnozę klasycznego typu choroby, które obowiązują do dziś [2]. RTT jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród dziewczynek, z wieloma cechami wspólnymi z zaburzeniami ze spektrum autyzmu [3]. Czynniki genetyczne są złożone, ale najczęściej dochodzi do mutacji punktowej w genie kodującym białko MECP2 (*ang. Methyl-CpG-binding protein 2, MECP2*), posiadające domenę metylo-CpG (*ang. Methyl-CpG-binding domain, MBD*), która wiąże symetrycznie metylowany dinukleotyd CpG i miejsca metylowe CAC [4,5]. Dotychczasowe metody leczenia farmakologicznego, ze sporadycznymi interwencjami chirurgicznymi z zakresu ortopedii, nie ingerują w genetyczne podłoże choroby, a jedynie wyciszają objawy, dlatego przez ostatnie lata aktywnie poszukuje się perspektyw w terapiach celowanych, umożliwiających leczenie przyczynowe. Przed 2023 rokiem nie istniała

żadna terapia zatwierdzona specjalnie dla pacjentów z zespołem Retta [6]. Trofine-tyd pod nazwą handlową DAYBUE, w 2023 roku został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie na podstawie wyników badania 3. fazy LAVENDENR, ze wskazaniem dla pacjentów z zespołem Retta powyżej 2. roku życia. Lek jest dostępny w postaci roztworu doustnego oraz proszku w saszetce do rozpuszczenia. Druga formuła została zatwierdzona przez FDA 12 grudnia 2025 pod nazwą handlową DAYBUE STIX [7]. W obecnej chwili lek nie jest zatwierdzony na terenie Unii Europejskiej. 17 marca 2026 został złożony wniosek o ponowne rozpatrzenie po negatywnej decyzji EMA (*ang. European Medicines Agency, EMA*) z 26 lutego 2026 roku. Upřednio EMA odrzuciła rekomendację dopuszczenia leku do obrotu, uzasadniając swoją decyzję niedostatecznym efektem terapeutycznym [8]. Przedstawiany rozdział został stworzony na podstawie danych pozyskanych ze stron internetowych poświęconych tematyce opracowanego tematu oraz medycznych baz danych: PubMed, Scopus, Google Scholar. Praca została napisana w oparciu o 85 publikacji z okresu 1993-2026.

2. ZESPÓŁ RETTA

Zespół Retta jest schorzeniem neurorozwojowym dziedzicznym w sposób dominujący, sprzężony z chromosomem X, zatem dotyczy głównie heterozygotycznych kobiet, z częstością 1 na 10 000-15 000 żywych urodzeń płci żeńskiej. Zachorowanie u mężczyzn wiąże się z cięższym przebiegiem choroby oraz niższą przeżywalnością [2]. W ponad 90% przypadków jest konsekwencją mutacji *de novo* w genie MECP2 na chromosomie X, dziedzicznym od ojca. Natomiast u 3-5% chorych RTT rozwija się pomimo braku mutacji w genie MECP2 [2,9]. Pozostałe około 10% przypadków obejmuje mutacje w genach CDKL5 i FOXP1 [10]. Dotychczas nie wykazano, aby wzrost wieku rodziców stanowił czynnik ryzyka dla zespołu Retta [11]. Zwykle diagnoza wśród dziewczynek stawiana jest we wczesnym etapie dzieciństwa, gdy po okresie 6-18 miesięcy prawidłowego rozwoju dziecka następuje zahamowanie dalszego dojrzewania układu nerwowego. W tym czasie rodzice zaczynają zauważać dynamiczną regresję funkcji motorycznych i poznawczych, w szczególności zahamowanie rozwoju mowy oraz pojawienie się zaburzeń na tle neuropsychiatrycznym [12]. Do najbardziej charakterystycznych objawów należy zaliczyć utratę dotychczas rozwiniętych zdolności mowy oraz szereg zaburzeń ruchowych: stereotypowe i nonsensowne ruchy rąk, ataki padaczki oraz nieregularne wzorce oddechowe. Choroba ma charakter układowy, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania wielu narządów i układów, które zostaną szerzej opisane w dalszej części pracy [13]. Amerykańskie badania

wykazały ponad 50-letnie przeżycie u 70% pacjentów z klasyczną postacią RTT, jednak należy podkreślić, że wśród chłopców statystyki często wskazują na wysoką śmiertelność przed ukończeniem 2. roku życia [13,14]. Z kolei badanie przeprowadzone przez Petriti wśród kobiet przed 35. rokiem życia sugeruje niemal zrównanie wskaźnika śmiertelności z populacją światową po 25. roku życia [15]. Nasilenie objawów i przebieg zespołu Retta mogą się różnić u poszczególnych osób, a u niektórych występują nietypowe warianty tej choroby. Dlatego dokładniejsze zrozumienie tych zmian mogłoby pozwolić na lepsze poznanie mechanizmów patologicznych leżących u podstaw wariantów zespołu Retta oraz dostarczyć potencjalnych biomarkerów przydatnych w diagnostyce, klasyfikacji i leczeniu [16].

2.1. Patofizjologia

Klasyczna postać zespołu Retta jest konsekwencją mutacji w regionie kodującym genu białka wiążącego metylo-CpG 2 (MECP2), który koduje izoformy białka MeCP2-E1 oraz MeCP2-E2 [13]. Gen MECP2 składa się z czterech eksonów i trzech intronów, które znajdują się na długim ramieniu chromosomu Xq28 [17]. MeCPE1 lokalizuje się w eksonach 1, 3 i 4, rozpoczynając proces translacji w eksonie 1, natomiast MeCPE2 obejmuje eksony 2, 3 i 4, z miejscem inicjacji translacji w eksonie 2. W ośrodkowym układzie nerwowym obie izoformy występują w szeregu komórek: neuronach, gleju, astrocytach, oligodendrocytach, mikrogleju oraz komórkach macierzystych, przy czym przewagę wykazuje izoforma E1 [4,18]. Najwyższy poziom ekspresji MeCP2 obserwuje się w jądrach neuronów, co koreluje z poziomem białek histonowych [10]. MECP2 to regulator transkrypcji wielu genów o dwoistej funkcji, zdolny zarówno do aktywacji, jak i inhibicji ekspresji genów. Dodatkowo wpływa na syntezę RNA i modyfikację miRNA oraz reguluje proces dojrzewania neuronów [19]. Białko MECP2, o masie 53kDa, zbudowane jest z 2 głównych domen funkcjonalnych: domeny wiążącej metylowane dwowinki CpG (MBD), odpowiedzialnej za przyłączenie metylowanego DNA i umiejscowienie w chromatynie, oraz domeny represji transkrypcji (*ang. Transcriptional Repression Domain, TRD*), która prowadzi do deacetylacji histonów i kondensacji chromatyny. Ponadto białko posiada domenę N-kończową (*ang. N-terminal domain, NTD*), międzydomenową (*ang. Interdomain region, ID*) oraz domenę C-kończową (*ang. C-terminal domain, CTD*) [4]. Większość mutacji w MECP2 to delecje, najczęściej dotyczące domeny MBD [19,20]. Charakterystyczną cechą strukturalną białka jest brak uporządkowania i ustrukturyzowania w ponad połowie jego sekwencji. Struktura III-rzędowa w 4% to α -helisa, 21% β -harmonijka i 13% β -zwojoty [10,18]. Częsteczką powstaje poprzez specyficzną dla

kręgowców, bardzo rzadką modyfikację cytozyny- 5-metylocytozynę, której udział wynosi zaledwie 1%. Proces jej syntezy opiera się na transformacji cytozyny w przebiegu metylacji obu nici DNA w miejscu CpG [21]. Izoforma MECP-E1 jest odpowiedzialna głównie za rozwój i działalność neuronów, a izoforma E2 za konformację chromatyny i kontrolę transkrypcji [22]. W zależności od rodzaju kooperatywnego białka zmienia się sposób regulacji przez MeCP2; hamowanie transkrypcji zachodzi między innymi w wyniku interakcji z kompleksami represora zawierającymi SIN3a i deacetylazy histonowe, a promocja transkrypcji po związaniu z kompleksami aktywatora zawierającymi białko CREB (*ang. cAMP response element-binding protein, CREB*) [10]. Dotychczas zidentyfikowano osiem możliwych typów mutacji w zespole Retta: R168X, R255X, R270X, R294X, R106W, R133C, T158M oraz R306C, w których przeważają mutacje punktowe. Brak ekspresji MECP2 oddziałuje na kierunek rozwoju neuronalnych komórek macierzystych, powodując niedobór miR-199a, promowanie różnicowania w kierunku astrocytów oraz zmniejszenie liczby powstających neuronów, a co za tym idzie prowadzi do ograniczenia liczby dojrzałych i funkcjonalnych komórek nerwowych [23]. Mutacje wyłączające funkcje MECP2 prowadzą do zwiększenia ekspresji genu fosforanu tyrozynowego białka 1B, a następnie do inhibicji genu substratu receptora insuliny 1 oraz kinazy tyrozynowej JAK2 poprzez ich defosforylację, co zaburza procesy gospodarki węglowodanowej, synaptogenezę oraz funkcje uczenia się, rozwoju pamięci i funkcjonowania podwzgórza [9,24,25]. Ekspresja neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*ang. Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF*), niezbędnego dla przeżywalności neuronów, tworzenia synaps i rozwoju wypustek nerwowych, jest również obniżona, co przyczynia się do dysfunkcji poznawczych, zaburzeń psychiatrycznych oraz nadmiernej pobudliwości kory piramidowej, która wyzwała napady padaczki [26,27]. Nieprawidłowości w sygnalizacji receptora NMDA hamują aktywność kory mózgowej, w tym kory wzrokowej [28]. Skutkiem niedojrzałości neuronalnej w obszarach pnia mózgu jest zaburzenie przekątnictwa serotoninerгіcznego, prowadzącego do upośledzenia gospodarki autonomicznej [29]. Ponadto zaburzone hamowanie przekątnikowa GABA-ergicznego nadmiernie aktywuje neurony oddechowe i prowadzi do nieprawidłowości w regulacji oddechu [30]. Inną potencjalną przyczyną powstawania zespołu RTT jest wzmożona ekspresja białka wiążącego IGF typu 3 (*ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP3*) w mózgu. Uważa się, że gen MECP2 bezpośrednio reguluje ekspresję IGFBP3, a mutacja w genie MECP2 może prowadzić do rozwoju zespołu RTT, poprzez udział w obniżaniu poziomu wolnego insulinopodobnego czynnika wzrostu I (*ang. Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1*) [31]. IGF-1 jest kluczowym czynnikiem neurotroficznym, który odgrywa istotną

rolę w ośrodkowym układzie nerwowym. Bierze udział w rozwoju tkanki mózgowej oraz reguluje funkcjonowanie dojrzałych neuronów i komórek glejowych. Dodatkowo wykazuje działanie neuroprotektcyjne, zmniejszając stan zapalny w uszkodzonych obszarach mózgu łagodząc utratę neuronów oraz hamując ich apoptozę. Badania epidemiologiczne wykazały pozytywny związek między podwyższonym poziomem IGF-1, a lepszymi wynikami funkcji poznawczych, szczególnie w zakresie pamięci i funkcji wykonawczych [32].

2.2. Objawy kliniczne i etapy progresji RTT

W przebiegu zespołu Retta wyodrębnia się cztery etapy ujawnianych przez dziecko zaburzeń klinicznych. Wczesny etap I ma swój początek między 6. a 8. miesiącem życia i cechuje się łagodnymi symptomami, takimi jak ograniczony kontakt wzrokowy, brak zainteresowania otaczającymi przedmiotami oraz opóźniony rozwój w osiąganiu kamieni milowych, takich jak siadanie czy raczkowanie, a także hipotonia. Następnie w okresie 1. - 4. roku życia dochodzi do przyspieszenia dynamiki objawów, zwykle obserwuje się upośledzenie zdolności motorycznych, w tym regresję mowy i chodzenia, zaburzenia ruchów oddechowych oraz zanik precyzyjnych zdolności manualnych, a także występowanie sztywności typu parkinsonowskiego. Między 2. a 10. rokiem życia dziecko wchodzi w etap stabilizacji progresji choroby, utrzymując się zaburzenia ruchowe na podobnym poziomie, rozwijają się napady drgawkowe oraz apraksja. Ostatni etap IV trwa latami i obejmuje pogorszenie dotychczasowych objawów, prowadzących do wad postawy oraz obniżenia siły mięśniowej [33,34,35].

2.2.1. Objawy

Objawy motoryczne

Podstawową cechą RTT są zaburzenia ruchów hiperkinetycznych- rytmiczne, kompulsywne ruchy rąk, które są nasilane czynnikami zewnętrznymi i wyciszane w trakcie snu, szczególnie u dzieci nadwrażliwych na bodźce akustyczne lub bólowe. Wraz z wiekiem czynności są prostsze i wykonywane w wolniejszym tempie. Spektrum wykonywanych czynności jest szerokie, obejmuje: klaskanie, stukanie, machanie, drapanie, pocieranie, splatanie palców bądź wyginanie rąk przed ustami lub klatką piersiową. Dłonie zwykle znajdują się w pośrodkowej linii ciała. Drugim najczęstszym zaburzeniem motorycznym jest bruksizm, któremu często towarzyszą zaburzenia oddechowe i zmieniona mimika twarzy. Nierzadko obserwuje się czynności

autoagresywne, takie jak wyrwanie włosów, gryzienie czy uderzenia głową [33,36]. Szacuje się, że około 20-40% chorych nie wykształca zdolności prawidłowego chodu, a 80% pacjentów, którzy chodzili, traci tę zdolność w przebiegu choroby. Mechanizm zaburzeń lokomocji oparty jest na nieprawidłowości rytmu, wynikającego z asynergii skurczu antagonistycznych mięśni posturalnych. W następstwie, rozwija się faworyzacja dla rozpoczynania ruchu jedną kończyną, podczas gdy druga pełni funkcję podparcia [37]. Dystonie w RTT obejmują zwykle podudzia lub mają charakter uogólniony, są asymetryczne, z częstszym zajęciem prawej strony ciała, co długofalowo sprzyja rozwojowi skoliozy. Pacjent rozwija typowy chód Retta, czyli sztywny, na szerokiej podstawie z wysunięciem kończyn dolnych oraz towarzyszącymi trudnościami w zainicjowaniu ruchu. Do innych objawów motorycznych przypisuje się drżenia, mioklonie, płasawice, atetozy oraz zespół sztywno-akinetyczny [38].

Objawy neurologiczne i poznawcze

Padaczka stanowi główny objaw neurologiczny w przebiegu zespołu Retta, występując u znacznej większości chorych. Jest częściej spotykana wśród dzieci bez mutacji w genie MECP2, natomiast szczególnie ciężki przebieg wiąże się z mutacjami p.R255X oraz p.T158M. Niektóre statystyki wskazują, że częstość występowania napadów sięga 90% chorych, co może wynikać z nadrozpoznowalności powodowanej trudnościami w diagnostyce różnicowej z zaburzeniami motorycznymi lub autonomicznymi. Pierwsze epizody ujawniają się zwykle po 3. roku życia i występują rzadziej u pacjentów z wariantem zachowanej mowy niż w klasycznym typie RTT [27]. Dominują napady częściowe złożone oraz uogólnione toniczno-kloniczne, natomiast napady typu absence i kloniczne są rzadkością. Wraz z wiekiem maleje częstość epizodów oraz wtórnych uogólnień, jednak u połowy pacjentów rozwija się padaczka lekooporna, a u 80% z nich obecna jest mutacja CDKL5 [39,40]. RTT jest jedną z najczęstszych przyczyn upośledzenia umysłowego wśród dziewczynek, współwystępującej z cechami klinicznymi zaburzeń ze spektrum autyzmu i bywa traktowany jako jeden z pięciu jego podtypów. Zaburzenie wiąże się z ograniczeniami zdolności intelektualnych, zaburzających naukę komunikacji ze społeczeństwem, samoopieki, a także wydłużeniem czasu potrzebnego do przyswajania nowych umiejętności i przetwarzania bodźców poznawczych. Obserwuje się również trudnościami w zapamiętywaniu [41,42]. Różnicowanie z autyzmem sprawia trudności, choć można wyróżnić kilka cech pozwalających na odróżnienie tych dwóch jednostek- osoby z RTT mają większe kompetencje społeczne, na przykład nie urywają gwałtownie kontaktu, potrafią utrzymywać kontakt wzrokowy z rozmówcą, ich ruchy są mniej

rozbudowane i stabilniejsze [43]. Rozwój mowy i języka jest zaburzony, co manifestuje się brakiem wokalizacji, jej zniekształceniem oraz komunikacją ograniczającą się do form niewerbalnych [44]. Dodatkowo u części pacjentów odnotowano zaburzenia snu obejmujące trudności w zasypianiu, długie drzemki, deprywację snu, przez co śpią krócej w ciągu nocy i dłużej w ciągu dnia niż przeciętny człowiek, a to dodatkowo wpływa na jakość życia [45].

Objawy psychiatryczne, emocjonalne

Przebieg RTT już od wczesnych etapów rozwoju wiąże się z traumatyzującymi trudnościami napotykanymi przez dziecko. Zaburzenia w rozwoju psychoruchowym, autonomicznym oraz utrudniony kontakt z bliskimi i rówieśnikami rzutują istotnie na stan psychiki dziecka, co przejawia się poprzez niezdolność do prawidłowej regulacji emocji. Objawy te zaostrzają się wraz z nasileniem objawów somatycznych choroby [29]. Pacjenci zmagają się z lękiem, labilnością nastroju, nasileniem stereotypii czy napadami krzyku. Deregulacji układu autonomicznego manifestuje się między innymi atakami paniki, hiperwentylacją lub bezdechami, skurczem lub rozkurczem naczyń krwionośnych, arytmiami serca oraz dolegliwościami jelitowymi [46]. Depresja i lęk społeczny mogą przejawiać się poprzez unikanie kontaktów interpersonalnych i trudnościami w ich inicjacji, obniżenie ekspresji twarzy, nieśmiałość, obniżenie nastroju oraz utratę zainteresowania. Wszystkie te zjawiska mogą być maskowane przez zaburzenia ze spektrum autyzmu, co podkreśla potrzebę rozwoju pogłębionej diagnostyki, umożliwiającej precyzyjną klasyfikację podłoża powyższych zaburzeń [47].

Objawy ze strony układu autonomicznego

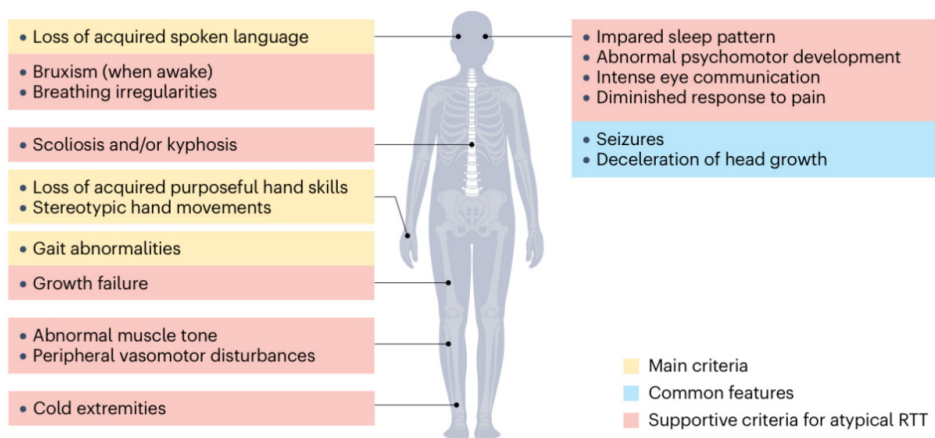
Niedojrzałość pnia mózgu i zaburzenia neuroprzekaznictwa powodują liczne objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego, wynikających z niekontrolowanej, nadmiernej aktywności układu współczulnego. Do najczęściej wymienianych manifestacji należą zaburzenia oddechu- u dzieci przed 5. rokiem życia przeważa bezdech, a u osób starszych obserwuje się zarówno prawidłowy tor oddychania, jak i typu Valsalvy. Inne obserwowane rytmy oddechowe to oddech Biota oraz Cheyne'a-Stokesa. Epizody hiperwentylacji skutkują przejściową bradykardią i tachykardią [48]. Szacuje się, że zaburzenia toru oddychania dotyczą wszystkich pacjentów z RTT w ciągu całego życia [14]. Dysregulacja autonomiczna przyczynia się do niestabilności elektrycznej układu sercowo-naczyniowego, u 10-18% pacjentów objawia się

wydłużeniem odstępu QT. To stan potencjalnie zagrażający życiu, mogący prowadzić do nagłej śmierci [14,45]. Inne objawy autonomiczne zespołu Retta obejmują zawroty głowy, lęk oraz panikę powodowaną niestabilnością krążenia, obniżenie temperatury ciała i siność na obwodzie, zaparcia bądź refluks żołądkowo- przełykowy [49].

2.3. Diagnostyka

Proces diagnostyczny w praktyce klinicznej głównie opiera się na wnikliwej ocenie charakterystycznych objawów oraz wywiadzie. Pomocne są kryteria diagnostyczne przyjęte w 2010 roku pod nadzorem międzynarodowego zespołu badaczy z 13 krajów RettSearch, które są stosowane do dziś jako podstawa rozpoznania. Badania genetyczne służą jako potwierdzenie słuszności rozpoznania [50,51]. Na podstawie manifestowanego zestawu objawów możliwy jest wstępny podział na klasyczny bądź atypowy RTT, czyli taki który nie spełnia obligatoryjnych kryteriów wariantu klasycznego. W dalszej kolejności można zauważyć, że niektóre mutacje są ściśle związane z łagodniejszym lub cięższym fenotypem, bądź zachowaniem funkcji mowy [45]. Rozpoznanie typowego RTT wymaga spełnienia warunku regresji rozwoju oraz spełnienia wszystkich czterech kryteriów głównych, do których należą: częściowa lub całkowita utrata nabytych zdolności celowego używania rąk, częściowa lub całkowita utrata wykształconego języka mówionego, zaburzenia chodu (dyspraksja) lub całkowity brak umiejętności chodzenia oraz obecność stereotypii ruchowych dłoni, takich jak wykręcanie, ściskanie, klaskanie, stukanie, wkładanie rąk do ust czy automatyczne ruchy przypominające mycie lub pocieranie. Jednocześnie należy wykluczyć obecność cech zawartych w kryteriach wykluczających, aby uniknąć mylnego rozpoznania klasycznego RTT u pacjentów z mutacją genu MECP2 i dodatkimi kryteriami głównymi, u których dodatkowo występują inne przyczyny zaburzeń neurologicznych. Kryteria wykluczające to: uszkodzenie mózgu wtórne do urazu, choroby neurometaboliczne lub ciężkie infekcje powodujące dysfunkcje neurologiczne, a także jawnie nieprawidłowy rozwój psychomotoryczny w pierwszych 6 miesiącach życia. Rozpoznanie atypowego RTT należy postawić, kiedy pacjent spełnia, ogólne kryterium regresji przy jednoczesnym spełnieniu co najmniej dwóch z czterech cech głównych oraz pięciu z jedenastu kryteriów wspierających. Kryteria wspierające nie mają kluczowego znaczenia diagnostycznego dla klasycznego RTT, jedynie pozwalają nakierować na podejrzenie nieprawidłowości i skłonić do pogłębienia diagnostyki. Do kryteriów wspierających zalicza się: zaburzenia oddychania w stanie czuwania, bruksizm w stanie czuwania, zaburzony wzorzec snu, nieprawidłowe napięcie mięśniowe, zaburzenia naczynioruchowe obwodowe,

skoliozę lub kifozę, opóźnienie wzrostu, małe zimne dłonie i stopy, nieadekwatne napady śmiechu lub krzyku, obniżoną reakcję na ból oraz nasiloną komunikację wzrokową – „wskazywanie wzrokiem” [2,4]. Diagnostyka genetyczna, ze względu na ograniczone korelacje genotypowo-fenotypowe w RTT wspiera rozpoznanie kliniczne i nabiera znaczenia w atypowych wariantach. Postęp w dziedzinie genetyki na przestrzeni ostatnich lat pozwala na identyfikację szeregu mutacji, które rozwijają odmienne fenotypy choroby, co otwiera drogę do personalizacji rozwiązań terapeutycznych, zwiększenia skuteczności leczenia oraz poprawy jakości życia pacjentów. Obecnie dostępne są zaawansowane techniki analizy molekularnej, pozwalające na wykrywanie mutacji punktowych techniką bezpośredniego sekwencjonowania Sangera, ocenę ilościową z użyciem multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji lub qPCR, a także wykrywanie delecji i duplikacji genu MECP2 metodą FISH. Do nowych rozwiązań dołączył szybki elektroniczny mikrochip DNA, który jest w stanie oznaczyć 7 z 8 najpowszechniejszych wariantów genu MECP2 [52]. Szeroko zakrojona analiza pozwala również na sekwencjonowanie eksomu lub genomu. Na przykład popularna w ostatnich latach metoda sekwencjonowania NGS, umożliwia sekwencjonowanie wiele genów jednocześnie przy relatywnych kosztach z techniką Sangera, badającej pojedynczy gen. Takie narzędzia okazują się być szczególnie przydatne w trudnej diagnostyce jednostek przypominających RTT [53]. W przypadku zespołu Retta wyzwanie diagnostyczne w dużej mierze wiąże się z wysoką heterogenicznością zarówno genetyczną, jak i fenotypową. Kluczowym elementem pozostaje bardzo dokładna ocena kliniczna, bez której nie jest możliwe prawidłowe rozpoznanie czynnika patogenego ani włączenie słusznej terapii. Natomiast ciągła ewolucja metod genetycznych to pomocne narzędzie dla klinicystów [4].



Rycina 1. Kryteria diagnostyczne w zespole Retta [4].

3. Leczenie

3.1. Standardowe metody leczenia

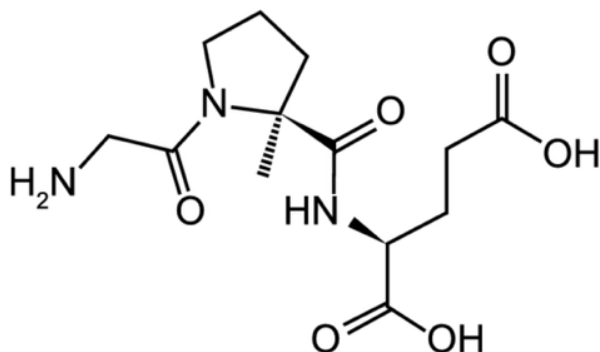
Ze względu na różnorodność fenotypową pacjentów oraz różny rodzaj mutacji genetycznych można rozważyć wiele wariantów terapeutycznych. Wymagają one jednak interdyscyplinarnego skoordynowania z udziałem specjalistów w dziedzinie neurologii, ortopedii, logopedii, gastroenterologii czy genetyki klinicznej. Przez wiele lat możliwości leczenia opierały się głównie na terapiach objawowych, co wynikało z braku leku działającego przyczynowo na poziomie molekularnym, modyfikującego przebieg choroby. Z tego względu Zespół Retta pozostaje chorobą nieuleczalną [6,51]. Jednym z głównych elementów strategii terapeutycznej jest leczenie napadów padaczki, które umożliwia istotny wpływ na jakość życia. Należy uwzględnić, że około co trzeci pacjent rozwija lekooporność, wymagając przez to terapii skojarzonej z co najmniej trzech leków przeciwpadaczkowych. Typ napadów, częstotliwość i wiek dziecka decydują o wyborze danego leku. Według badań, jedynie w grupie dziewczynek poniżej 5. roku życia monoterapia kwasem walproinowym przynosi zadawalające efekty, natomiast wśród starszych pacjentek skuteczniejsza okazuje się karbamazepina. Największą skutecznością charakteryzuje się kwas walproinowy, lamotrygina, karbamazepina, topiramata oraz lewetyracetam [20,54,55]. Pacjenci wrażliwi na leczenie uzyskują kontrolę napadów stosując monoterapię lub terapię dwulekową, raczej nie odnotowuje się konieczności stosowania większej liczby leków. Z kolei pacjenci lekooporni, pomimo stosowania trzech preparatów, w najlepszym wypadku uzyskują minimalizację częstości napadów o około 50% [40]. W celu uzupełnienia leczenia farmakologicznego należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej oraz stymulację nerwu błędnego [56]. W ostatnich latach szeroko eksploruje się potencjał leczniczy związków z grupy analogów kannabidiolu, takich jak kannabidiol o powinowactwie do receptorów CB1. Zmniejszając pobudliwość neuronów i modulując neuroprzekątnictwo, substancje te redukują liczbę napadów w skali miesiąca i są dobrze tolerowane przez dzieci. Większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny charakter, dzięki czemu dają obiecujące efekty [55]. Nowo zatwierdzonym lekiem jest chlorowodorek, który moduluje aktywność receptorów serotoninergetycznych [20]. W przypadku zaburzeń układu ruchu priorytetem jest regularna, wielomodalna rehabilitacja. U pacjentów ze skoliozą leczenie chirurgiczne jest wskazane, gdy krzywizna skrzywienia osiągnie 40-50°. Potwierdzono, że stosowanie gorsetów ortopedycznych przy skrzywieniu 25° może opóźnić konieczność interwencji chirurgicznej. Skuteczność korekcji odnotowano na poziomie

przekraczającym 80%, co wiązało się z poprawą postawy karmienia oraz możliwością zachowania lub odzyskania zdolności chodzenia u pacjentów, którzy chodzili przed operacją [57,58]. Jeden z programów rehabilitacyjnych złożony z wykorzystywania maszyn pozycjonujących, technik aktywacji równowagi oraz treningu chodu i stania wykazał zauważalną skuteczność. W przypadku pięcioletniej dziewczynki, zmniejszył krzywiznę skoliozy o 10°. Natomiast inny program zapewnił brak progresji deformacji u 70% uczestników. Takie efekty sugerują konieczność dożywotniej opieki fizjoterapeutycznej oraz edukacji chorego i bliskich o znaczeniu aktywności fizycznej równoległe z pozostałymi elementami terapii [59]. Istotnym aspektem leczenia jest poprawa zdolności społecznych, komunikacyjnych i językowych. Ciekawym narzędziem jest komunikacja wspomagająca i alternatywna (*ang. Augmentative and Alternative Communication, AAC*), której kluczowym celem jest nauka wyrażania potrzeb. System ACC uczy komunikacji wspomaganej znakami, gestami, obrazami, przedmiotami czy urządzeniami generującymi mowę. Interwencje mają udowodnioną skuteczność, dlatego potrzebne jest określenie ustandaryzowanych wytycznych dla logopedów i rodzin, aby rozwijać i zwiększać dostępność do możliwości rozwoju pacjenta i znacznej poprawy jakości życia [60]. Biorąc pod uwagę ścisłą zależność funkcji poznawczych i motorycznych, ich terapia powinna przebiegać równoległe. Najlepsze efekty neuromodulacyjne odnosili pacjenci poddawani rehabilitacji ruchowej i poznawczej, na przykład poprzez zgranie przezczaszkowej stymulacji prądem stałym z ćwiczeniami językowymi [61]. Zaburzenia behawioralne oraz snu leczone są z zastosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trazodonu oraz poprzez dbałość o higienę snu [62]. Ponadto zaleca się regularne sesje terapeutyczne z udziałem pacjenta oraz jego rodziny, aby zapewnić holistyczną i spójną ścieżkę terapeutyczną, opartą na farmakoterapii, odpowiednio dostosowanym programie ćwiczeń domowych oraz zaangażowaniu placówek szkolnych, co łącznie może skutkować długofalowymi efektami [61].

4. Trofinetyd

Trofinetyd ((kwas (2 S)-2-((2 S)-1-(2-aminoacetylo)-2-metylopirolidyno-2-karbonylo)amino}pentanodiowy) jest nowym lekiem będącym małowcząsteczkowym syntetycznym analogiem glicyny, proliny, glutaminianu oraz N-końcowego tripeptydu białka insulinopodobnego czynnika wzrostu 1. Glicyna, prolina i glutaminian tworzą występujący w tkance mózgowej tripeptyd GPE, który powstaje w wyniku restrikcji proteolitycznej od IGF-1 [63]. W 2009 roku zaobserwowano u myszy z niedoborem MECP2, że naturalny GPE częściowo cofnął objawy przypominające

zespół Retta [64]. Mechanizm działania trofinetydu nie jest jeszcze w pełni znany, jednak w mysich modelach wykazano, że regeneruje zagęszczenie kolców dendrytycznych, zwiększa amplitudę synaptyczną, poziom PSD-95 oraz reguluje plastyczność kory mózgowej [65,66]. Trofinetyd działa za pośrednictwem receptora IGF-1 zlokalizowanego między innymi w tkance nerwowej. Jego indukcja inicjuje kaskady przemian z udziałem kinazy białkowej związanej z mitogenami (*ang. Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK*), kinazy fosfoinozytydu-3 (*ang. Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K*) oraz białka docelowego rapamycyny ssaków (*ang. mechanistic Target Of Rapamycin, mTOR*), które wtórnie regulują aktywność czynników transkrypcyjnych. Jednym z nich jest czynnik transkrypcyjny 3 (*ang. Activating Transcription Factor 3, ATF3*), odpowiedzialny za hamowanie ekspresji genów kodujących cytokiny prozapalne, które są nadmiernie promowane w zespole Retta [67]. Na tej podstawie przypuszcza się, że trofinetyd wspiera naprawę struktury neuronów oraz usprawnia działanie połączeń synaptycznych, które są deficytowe w RTT. Dodatkowo wspomaga mechanizmy antyoksydacyjne i syntezę białek, łagodzi stan zapalny, ogranicza umieralność komórek prowokowaną urazem oraz zwiększa stężenie IGF-1 w ośrodkowym układzie nerwowym [68]. Około 80% trofinetydu jest wydalane w postaci niezmienionej, głównie wraz z moczem, natomiast w mniejszym z kałem. W niewielkim stopniu jest metabolizowany za pośrednictwem enzymów jelitowych oraz wątrobowych cytochromów CYP450, dlatego w przypadku niewydolności wątroby nie odnotowuje się istotnych zmian w metabolizmie leku [65,69]. Nie obserwuje się kumulacji leku w organizmie [69]. Trofinetyd wiąże się z białkami osocza w zaledwie 6% i z powodu krótkiego efektywnego okresu półtrwania eliminacji wynoszącego około 1,5 godziny, wymaga przyjmowania dwa razy dziennie [70]. Kinetyka leku jest liniowa, osiągając swoje maksymalne stężenie we krwi w ciągu 2-3 godzin od podania [65]. Dotychczas FDA nie sformułowało formalnych przeciwwskazań dla zastosowania trofinetydu, jednak jego stosowanie nie jest rekomendowane dla dzieci poniżej 2. roku życia. Wśród pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR poniżej 30 ml/min u dorosłych lub poniżej 30 ml/min/1,73 m² u dzieci) jego stosowanie nie jest rekomendowane, natomiast u w umiarkowanej niewydolności nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania [71].



Rycina 2. Struktura chemiczna Trofinetydu [65].

4.1. Badania kliniczne I fazy

W sierpniu 2021 rozpoczęto badanie obejmujące 10 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73) oraz 10 zdrowych dorosłych (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Kobiety stanowiły 70% badanych. Celem badania była ocena farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerancji trofinetydu z użyciem fizjologicznego modelu farmakokinetycznego (*ang. Physiologically Based Pharmacokinetic Model, PBPK*) wśród obu grup. Osoby zdrowe otrzymały jednorazową dawkę 12g, natomiast uczestnicy z zaburzeniami czynności nerek 6g. Projekt trwał 9 tygodni i pozwolił wnioskować, że zastosowane zmniejszenie dawki leku o 50% pozwala osiągnąć identyczny zakres docelowej ekspozycji jak u osób zdrowych [72]. W czerwcu 2024 rozpoczęto randomizowane badanie, które zrekrutowało 38 zdrowych osób po 18 roku życia, w tym mężczyźni stanowili ponad 80%. Jedna osoba nie ukończyła badania z powodu opuszczenia jednej z wizyt kontrolnych. Celem była ocena farmakokinetyki po jednorazowym doustnym podaniu dawki 12 000 mg dwóch postaci roztworu doustnego o objętości 60ml oraz proszku doustnego przeznaczonego do rozpuszczenia w 25ml i 60ml wody, a także wpływu zmniejszonej objętości roztworu na biodostępność trofinetydu. Wszystkie trzy dostępne postaci wykazały zbliżone profile stężenia oraz podobną szybkość i stopień wchłaniania, a T_{max} wynosił około 2 godziny. Preparat był dobrze tolerowany, najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, jednak u żadnej osoby nie odnotowano powikłań zmuszających do odstawienia leku. Wyniki badań wskazują na możliwość zamiennego stosowania dwóch form, co zapewnia wygodę wśród pacjentów z zaburzeniami motoryki połykania [7].

4.2. Badania kliniczne II fazy

W 2017 roku przeprowadzono badanie fazy II z podwójnie ślepą próbą, obejmujące 56 nastoletnich i dorosłych kobiet z zespołem Retta. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji trofinetydu. Uczestniczki zostały przydzielone w stosunku 2:1 do grupy stosujących lek bądź placebo przez 14 dni; po czym w wyniku pozytywnej oceny bezpieczeństwa okres terapii wydłużono do 28 dni. Dodatkowo wprowadzono kolejne kohorty, w których zastosowano dawki 35mg/kg i 70mg/kg dwa razy dziennie. Wyniki wskazują na bardzo dobre bezpieczeństwo obu dawek leków, poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 osób i były niezwiązane z przyjmowaniem trofinetydu. Nie odnotowano objawów odstawiennych po zakończonej terapii. Dawka 70mg/kg dwa razy dziennie spełniała minimalne wymagania dotyczące skuteczności, była skuteczna w stosunku do placebo, natomiast dawka 35mg/kg nie wykazała efektów terapeutycznych w porównaniu z placebo. Wraz z czasem trwania terapii efekt leczniczy wzrastał, a po zaprzestaniu terapii zmniejszał się. Wszyscy pacjenci uzyskali poprawę stanu zdrowia bądź jego stabilizację. Skuteczność przejawiała się poprzez: poprawę zdolności komunikacyjnych i mowy, redukcję lęku, zaburzeń oddychania oraz stereotypii dłoni, a także zmniejszenie nasilenia innych zaburzeń motorycznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, naczynioruchowych oraz napadów padaczki. Wyniki badań skłaniają do wnioskowania o potencjalnej skuteczności terapeutycznej trofinetydu w leczeniu zespołu Retta [73].

4.3. Badania kliniczne III fazy

10 marca 2023 roku, na podstawie wyników badań III fazy LAVENDER i DAF-FODIL, trofinetyd został dopuszczony jako pierwszy lek zarejestrowany w doustnej terapii zespołu Retta [65]. Dwunastotygodniowe badanie LAVENDER objęło 187 uczestników w wieku 5-20 lat i miało na celu zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji preparatu u pacjentów z RTT. Ocena opiekunów w Kwestionariuszu Zachowań w Zespole Retta (*ang. Rett Syndrome Behaviour Questionnaire, RSBQ*) i lekarzy w skali Globalnego Wrażenia- Poprawy Klinicznej (*ang. Clinical Global Impression – Improvement scale, CGI-I*) była zgodna, co do skutecznego łagodzenia objawów choroby. Uzyskane dane potwierdziły poprawę w zakresie ogólnego nastroju, zaburzeń oddychania, zachowań dłoni, powtarzających się ruchów twarzy, kołysania ciałem, ekspresji twarzy bez wyrazu, zachowań nocnych, poziomu strachu i lęku, a także zdolności chodzenia, stania oraz komunikacji niewerbalnej. Profil działań niepożądanych mieścił się w zakresie akceptowalnej tolerancji i nie wskazywał na

przekroczenie norm bezpieczeństwa preparatu. Po zakończeniu badania 154 uczestniczki wyraziły chęć kwalifikacji do badań uzupełniających LILAC i LILAC-2, które uzupełnią wiedzę o długoterminowym stosowaniu trofinetydu [63]. Przez następne 40 tygodni trwania LILAC potwierdzono dalszą redukcję objawów przy utrzymującym się podobnym profilu bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi we wszystkich dotychczasowych badaniach były biegunka, wymioty oraz zakażenie covid-19; nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń. Dodatkowo zaobserwowany spadek masy ciała mógł być związany z wymiotami i biegunką [74]. Kolejno kontynuowano otwarte, 32-miesięczne badanie LILAC-2, w którym partycypowało 77 pacjentek. Wyniki były spójne z poprzednimi doniesieniami, nadal nie odnotowano nowych zdarzeń zmniejszających profil bezpieczeństwa, a zmiany parametrów życiowych, hematologicznych oraz chemicznych były znikome. Ponad połowa opiekunów zadeklarowała poprawę stanu zdrowia oraz jakości życia pacjentek, co głównie wiązano z poprawą komunikacji. Dodatkowo odnotowano korzystne zmiany w zakresie interakcji z otoczeniem, używania rąk, kontaktu wzrokowego, ponadto niektóre pacjentki zaczęły wokalizować nowe dźwięki bądź słowa. Wyniki RSBQ i CGI-I pozostawały tożsame [75]. Następnym etapem było 78-tygodniowe badanie DAFFODIL, zakończone w maju 2023 roku, mające na celu weryfikację zgodności dotychczasowych wyników oraz zaleceń dawkowania zależnego od masy ciała w grupie wiekowej 2-4 lat. Przeprowadzona analiza farmakokinetyczna potwierdziła, że w badanym zakresie wiekowym, ekspozycja na trofinetyd oszacowana na podstawie stężenia leku we krwi, mieściła się w zakresie normy. Co istotne, była zbliżona do zakresu ekspozycji starszych uczestników badania LAVENDER. Dawki 5g dla masy ciała 9-12kg i 6g dla 12-20kg zapewniały takie samo stężenie we krwi [76,77].

4.4. Działania niepożądane

Trofinetyd stosowany w dawce 200 mg/kg dwa razy na dobę jest istotnie skutecznym lekiem u pacjentów z zespołem Retta według RSBQ i CGI-I. Jednak jak każda terapia farmakologiczna, jego stosowanie nie jest wolne od zdarzeń niepożądanych, które nawet u 25% pacjentów skutkowało przedwczesnym zakończeniem leczenia [68]. Dostępne dane wskazują, że dawka 200mg/kg na dobę ma najwyższą skuteczność, ale równocześnie tylko ona istotnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Ponad 80% leczonych boryka się z biegunką, a ponad 20% zgłasza występowanie wymiotów. Chociaż objawy ustępują samoistnie po odstawieniu leku, negatywnie ingerują w ciągłość terapii zmuszając do wdrożenia niższej tolerowanej dawki lub przerwy w stosowaniu. W celu profilaktyki powikłań proponuje się suplementację

blonnika, stosowanie leków przeciwbiegunkowych-loperamidu oraz zamianę innych płynnych preparatów na bazie alkoholi cukrowych na alternatywne formy doustne. Przypuszcza się, że za patomechanizm działań niepożądanych może odpowiadać neuroendokrynné działanie trofinetydu w jelitach, przypominające efekt agonistów glukagonopodobnego peptydu-1. Dodatkowo znaczenie może mieć obecność substancji pomocniczej- maltitolu, który po rozkładzie przez enzymy jelitowe do glukozy i sorbitolu działa hiperosmotycznie na środowisko przewodu pokarmowego [68,78,79]. Analiza danych z Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (*ang. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS*) od pierwszego kwartału 2023 roku do czwartego kwartału 2024 jest zgodna, co do dwóch najczęstszych wyżej wymienionych działań niepożądanych. Większość wszystkich zgłaszanych objawów rozwijała się do 30 dni od włączenia leczenia [78].

4.5. Porównanie z innymi lekami

Wszystkie dotychczasowe badania kliniczne były kontrolowane grupą placebo; nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących skuteczność trofinetydu z innymi lekami. Dostępne są jednak dane z analiz pośrednich, porównujących rekombinowany ludzki IGF-1- meskarminę, zarejestrowaną w długoterminowym leczeniu zaburzeń wzrostu u dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1, czyli w zespole Larona. Jej zastosowanie w zespole Retta zostało zbadane w dwóch grupach pacjentek. W obu przypadkach wykazano prawidłowy profil bezpieczeństwa, jednak nie udowodniono poprawy klinicznej, poza częściowym łagodzeniem objawów ze strony układu oddechowego [51,80]. Drugim poznany lekiem wpływającym na szlak działania IGF-1 jest klenbuterol, agonista receptora β_2 -adrenergicznego. Leczenie klenbuterolem normalizuje nieprawidłowy poziom miRNA BDNF, LIN28A oraz let-7f, co zwiększa syntezę IGF-1 i BDNF u myszy z mutacją w genie MECP2. W efekcie leczenia zaobserwowano złagodzenie objawów oddechowych, motorycznych, społecznych oraz wydłużenie przeżycia. Należy jednak podkreślić, że klenbuterol jest obecnie zarejestrowany wyłącznie jako lek weterynaryjny w leczeniu astmy, a brakuje badań klinicznych potwierdzających jego bezpieczny profil i korzyść terapeutyczną u ludzi [81].

4.6. Perspektywy zastosowania w innych chorobach neurorozwojowych

Mechanizm działania trofinetydu cechuje się plejotropowym charakterem, choć nie został jeszcze ostatecznie zbadany. Znając jego możliwości naprawy funkcji

synaptycznych, hamowania procesów zapalnych i apoptycznych oraz regulacji dojrzewania komórek, bada się inne możliwe wskazania terapeutyczne. Szczególne zainteresowanie budzą choroby neurorozwojowe, których patogenezą opiera się na zaburzeniach synaptycznych. Obecnie toczą się badania nad zastosowaniem leku w zespole łamliwego chromosomu X (*ang. Fragile X Syndrome, FXS*), chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona oraz w urazach mózgu [6,31,82]. Badanie kliniczne II fazy opisuje skuteczność trofinetydu w dawce 70mg/kg podawanej dwa razy dziennie w porównaniu z placebo u pacjentów z FXS. Ocena została dokonana z wykorzystaniem skali oceny zespołu łamliwego chromosomu X oraz skali wzrokowo-analogowej (*ang. Visual Analog Scale, VAS*), które uwzględniają główne cechy kliniczne. Uzyskany efekt terapeutyczny wykazywał podobieństwo do efektów obserwowanych w leczeniu zespołu Retta. U pacjentów odnotowano poprawę w zakresie stereotypii, funkcji motorycznych, komunikacji oraz umiejętności społecznych [83]. W 2025 roku opublikowano pierwsze badanie przedkliniczne na zwierzęcym modelu, w którym transgenicznym myszom podawano dootrzewnowo trofinetyd przez okres dwóch miesięcy. Lek poprawiał funkcje kognitywne, ocenione za pomocą testu labiryntu wodnego Morrisa, redukował gromadzenie się blaszek β -amyloidowych, a także ograniczał procesy neurozapalne i apoptyczne. Dodatkowo obserwowano redukcję cytotoksyczności indukowaną przez oligomery $A\beta$ [32]. Natomiast już wcześniej, w 2009 roku, opisano potencjalną przydatność glicylo-prolilo-glutaminianu, prekursora trofinetydu, w leczeniu ostrych urazów mózgu lub choroby Parkinsona. Ponownie neuroprotekcję, wpływ na stan zapalny, apoptozę, plastyczność oraz zapobieganie wyczerpaniu dopaminy w szlaku nigrostriatalnym, sugerują możliwość zastosowania trofinetydu w szerszym zakresie schorzeń neurologicznych [84].

5. Podsumowanie

Trofinetyd jako lek bezpośrednio ingerujący w etiopatogenezę zespołu Retta, obejmującą między innymi zaburzenia szlaku insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 oraz nieprawidłowe dojrzewanie i plastyczność synaps, stanowi obiecującą strategię terapeutyczną. Innowacyjność mechanizmu działania w połączeniu z zadawalającym profilem bezpieczeństwa przy doustnej terapii w dawce 5g dla masy ciała 9-12kg i 6g dla 12-20kg, bez toksyczności tkankowej, czy powikłań trudnych do opanowania, wydaje się być skuteczną metodą redukcji objawów [76]. Badania kliniczne analizujące zasadność wykorzystania trofinetydu stanowią znaczący krok naprzód, oferując wszystkim pacjentom leczenie ukierunkowanymi metodami. Jest ono szczególnie obiecujące, gdy standardowe postępowanie objawowe okazuje się niewystarczające.

Rosnąca wiedza na temat naturalnej historii zaburzenia pozwoliła na określenie zmian neurologicznych zachodzących u osób dotkniętych tym zaburzeniem na przestrzeni życia [4]. Ciągły rozwój badań nad nowymi terapiami z pewnością stworzy realną szansę na poprawę rokowania, zwiększenie komfortu życia pacjentów oraz umożliwi określenie długofalowych skutków zastosowania terapii celowanych wraz z wyznaczeniem trwałości efektów leczenia [85]. Wyniki badań klinicznych II oraz III fazy dostarczają innowacyjny dowód na to, że terapia zaburzeń neurorozwojowych jest w stanie przynieść wymierne korzyści kliniczne [74].

Bibliografia

- [1] A. S. Ivy and S. Standridge, "Rett Syndrome: A Timely Review From Recognition to Current Clinical Approaches and Clinical Study Updates," *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 37, p. 100881, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.spen.2021.100881.
- [2] Jeffrey L. Neul et al., "Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature," *Ann. Neurol.*, vol. 68, no. 6, pp. 944–950, Dec. 2010, doi: 10.1002/ana.22124.
- [3] E. Borghi and A. Vignoli, "Rett Syndrome and Other Neurodevelopmental Disorders Share Common Changes in Gut Microbial Community: A Descriptive Review," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 17, p. 4160, Aug. 2019, doi: 10.3390/ijms20174160.
- [4] W. A. Gold et al., "Rett syndrome," *Nat. Rev. Dis. Primers*, vol. 10, no. 1, p. 84, Nov. 2024, doi: 10.1038/s41572-024-00568-0.
- [5] M. J. Lyst and A. Bird, "Rett syndrome: a complex disorder with simple roots," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 16, no. 5, pp. 261–275, May 2015, doi: 10.1038/nrg3897.
- [6] P. Selvam, C. F. Mares Beltrán, K. Sen, and A. Morales Corado, "Trofinetide approved for children and adults with Rett syndrome (RTT): A therapeutics bulletin of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)," *Genetics in Medicine Open*, vol. 2, p. 101856, 2024, doi: 10.1016/j.gimo.2024.101856.
- [7] M. Darwish et al., "A Phase 1, Randomized, Open-Label Study to Assess the Bioequivalence of Trofinetide as a Ready-to-Use Oral Solution and Constituted Powder for Oral Solution in Healthy Adults," *Adv. Ther.*, vol. 43, no. 4, pp. 1536–1551, Apr. 2026, doi: 10.1007/s12325-025-03484-1.
- [8] European Medicines Agency. Daybu (trofinetide): refusal of the marketing authorisation. Published February 27, 2026. Accessed March 31, 2026. EMA Daybu page.
- [9] M. Gomathi, S. Padmapriya, and V. Balachandar, "Drug Studies on Rett Syndrome: From Bench to Bedside," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 50, no. 8, pp. 2740–2764, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10803-020-04381-y.
- [10] V. R. B. Liyanage and M. Rastegar, "Rett Syndrome and MeCP2," *Neuromolecular Med.*, vol. 16, no. 2, pp. 231–264, Jun. 2014, doi: 10.1007/s12017-014-8295-9.

- [11] X. Fang et al., "Parental age effects and Rett syndrome," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 194, no. 2, pp. 160–173, Feb. 2024, doi: 10.1002/ajmg.a.63396.
- [12] S. Kaur and J. Christodoulou, *MECP2 Disorders*. 1993.
- [13] S. M. Kyle, N. Vashi, and M. J. Justice, "Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components," *Open Biol.*, vol. 8, no. 2, Feb. 2018, doi: 10.1098/rsob.170216.
- [14] C. Fu et al., "Multisystem comorbidities in classic Rett syndrome: a scoping review," *BMJ Paediatr. Open*, vol. 4, no. 1, p. e000731, Sep. 2020, doi: 10.1136/bmjpo-2020-000731.
- [15] U. Petriti, D. C. Dudman, E. Scosyrev, and S. Lopez-Leon, "Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis," *Syst. Rev.*, vol. 12, no. 1, p. 5, Jan. 2023, doi: 10.1186/s13643-023-02169-6.
- [16] C. Keogh et al., "Clinical and genetic Rett syndrome variants are defined by stable electrophysiological profiles," *BMC Pediatr.*, vol. 18, no. 1, p. 333, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12887-018-1304-7.
- [17] A. M. Cabal-Herrera and C. W. Beatty, "[Rett syndrome: from pathophysiology to developments in treatment].," *Medicina (B. Aires).*, vol. 84 Suppl 3, pp. 45–49, Sep. 2024.
- [18] S. Pejhan and M. Rastegar, "Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease," *Biomolecules*, vol. 11, no. 1, p. 75, Jan. 2021, doi: 10.3390/biom11010075.
- [19] A. Pascual-Alonso, A. F. Martínez-Monseny, C. Xiol, and J. Armstrong, "MECP2-Related Disorders in Males," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 17, p. 9610, Sep. 2021, doi: 10.3390/ijms22179610.
- [20] S. Boeri et al., "Use of fenfluramine in MECP2-related Rett syndrome: Findings from a retrospective multicenter pediatric case series," *Epilepsy & Behavior*, vol. 178, p. 110920, May 2026, doi: 10.1016/j.yebeh.2026.110920.
- [21] S. Kriaucionis, "The major form of MeCP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing," *Nucleic Acids Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 1818–1823, Mar. 2004, doi: 10.1093/nar/gkh349.
- [22] D. C. Rodrigues, M. Mufteev, and J. Ellis, "Regulation, diversity and function of MECP2 exon and 3'UTR isoforms," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 29, no. R1, pp. R89–R99, Sep. 2020, doi: 10.1093/hmg/ddaa154.
- [23] G. Choi, S. Lee, S. Yoo, and J. T. Do, "MECP2 Dysfunction in Rett Syndrome: Molecular Mechanisms, Multisystem Pathology, and Emerging Therapeutic Strategies," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 26, no. 17, p. 8277, Aug. 2025, doi: 10.3390/ijms26178277.
- [24] L. Tautz, "PTP1B: a new therapeutic target for Rett syndrome," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 125, no. 8, pp. 2931–2934, Aug. 2015, doi: 10.1172/JCI83192.

- [25] X. Ge et al., “Overexpression of forebrain PTP1B leads to synaptic and cognitive impairments in obesity,” *Brain Behav. Immun.*, vol. 117, pp. 456–470, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.bbi.2024.02.008.
- [26] N. Krishnan et al., “PTP1B inhibition suggests a therapeutic strategy for Rett syndrome,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 125, no. 8, pp. 3163–3177, Aug. 2015, doi: 10.1172/JCI80323.
- [27] A. Nissenkorn et al., “Epilepsy in Rett syndrome—Lessons from the Rett networked database,” *Epilepsia*, vol. 56, no. 4, pp. 569–576, Apr. 2015, doi: 10.1111/epi.12941.
- [28] A. Patrizi et al., “Chronic Administration of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Ketamine Improves Rett Syndrome Phenotype,” *Biol. Psychiatry*, vol. 79, no. 9, pp. 755–764, May 2016, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.018.
- [29] A. Epstein et al., “Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods,” *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 170, no. 3, pp. 645–653, Mar. 2016, doi: 10.1002/ajmg.a.37500.
- [30] A. P. L. Abdala, M. Dutschmann, J. M. Bissonnette, and J. F. R. Paton, “Correction of respiratory disorders in a mouse model of Rett syndrome,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 42, pp. 18208–18213, Oct. 2010, doi: 10.1073/pnas.1012104107.
- [31] S. A. Hudu et al., “Trofinetide for Rett Syndrome: Highlights on the Development and Related Inventions of the First USFDA-Approved Treatment for Rare Pediatric Unmet Medical Need,” *J. Clin. Med.*, vol. 12, no. 15, p. 5114, Aug. 2023, doi: 10.3390/jcm12155114.
- [32] M. Chen, Y. Ning, H. Yang, and J. Jia, “Trofinetide Improves Cognitive Function in APP/PS1 Mice by Suppressing Inflammation and Apoptosis,” *Mol. Neurobiol.*, vol. 63, no. 1, p. 129, Jan. 2026, doi: 10.1007/s12035-025-05500-5.
- [33] J. Singh, E. Lanzarini, N. Nardocci, and P. Santosh, “Movement disorders in patients with Rett syndrome: A systematic review of evidence and associated clinical considerations,” *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 75, no. 12, pp. 369–393, Dec. 2021, doi: 10.1111/pcn.13299.
- [34] C. Spagnoli, C. Fusco, and F. Pisani, “Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review,” *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 8, p. 1157, Jul. 2021, doi: 10.3390/genes12081157.
- [35] T.-Y. Jan et al., “Developmental change of brain volume in Rett syndrome in Taiwan,” *J. Neurodev. Disord.*, vol. 16, no. 1, p. 36, Jul. 2024, doi: 10.1186/s11689-024-09549-6.
- [36] S. Brunetti and D. E. Lumsden, “Rett Syndrome as a movement and motor disorder – A narrative review,” *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 28, pp. 29–37, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ejpn.2020.06.020.
- [37] I. U. Isaias et al., “Gait Initiation in Children with Rett Syndrome,” *PLoS One*, vol. 9, no. 4, p. e92736, Apr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0092736.

- [38] T. Temudo et al., "Movement disorders in Rett syndrome: An analysis of 60 patients with detected MECP2 mutation and correlation with mutation type," *Movement Disorders*, vol. 23, no. 10, pp. 1384–1390, Jul. 2008, doi: 10.1002/mds.22115.
- [39] A. Dolce, B. Ben-Zeev, S. Naidu, and E. H. Kossoff, "Rett Syndrome and Epilepsy: An Update for Child Neurologists," *Pediatr. Neurol.*, vol. 48, no. 5, pp. 337–345, May 2013, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.001.
- [40] M. Pintauro et al., "Antiepileptic drugs in Rett Syndrome," *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 19, no. 4, pp. 446–452, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.ejpn.2015.02.007.
- [41] J. Berger-Sweeney, "Cognitive deficits in Rett syndrome: What we know and what we need to know to treat them," *Neurobiol. Learn. Mem.*, vol. 96, no. 4, pp. 637–646, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.nlm.2011.05.006.
- [42] J. L. Matson, T. Dempsey, and J. Wilkins, "Rett syndrome in adults with severe intellectual disability: Exploration of behavioral characteristics," *European Psychiatry*, vol. 23, no. 6, pp. 460–465, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.11.008.
- [43] R. P. H. S. R. H. Mount, "Behavioural and emotional features in Rett syndrome," *Disabil. Rehabil.*, vol. 23, no. 3–4, pp. 129–138, Jan. 2001, doi: 10.1080/09638280150504207.
- [44] L. Voniati, A. Papadopoulos, N. Ziavra, and D. Tafiadis, "Communication Abilities, Assessment Procedures, and Intervention Approaches in Rett Syndrome: A Narrative Review," *Brain Sci.*, vol. 15, no. 7, p. 753, Jul. 2025, doi: 10.3390/brainsci15070753.
- [45] S. Vilvarajan et al., "Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience," *Genes (Basel)*, vol. 14, no. 8, p. 1607, Aug. 2023, doi: 10.3390/genes14081607.
- [46] J. Singh and P. Santosh, "Key issues in Rett syndrome: emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - a target for clinical trials," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 13, no. 1, p. 128, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0873-8.
- [47] C. B. Buchanan et al., "Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study," *Brain Dev.*, vol. 41, no. 2, pp. 123–134, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.008.
- [48] P. O. O. Julu et al., "Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder," *Arch. Dis. Child.*, vol. 85, no. 1, pp. 29–37, Jul. 2001, doi: 10.1136/adc.85.1.29.
- [49] A. Kumar et al., "Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Children and Adolescents With Rett Syndrome," *Pediatr. Neurol.*, vol. 70, pp. 61–66, May 2017, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.010.
- [50] Schönewolf-Greulich B, Dunø M, Ravn K, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM. Klinisk og molekylærgenetisk diagnostik af Retts syndrom i Danmark. *Ugeskr Laeger*. 2015;177(27):V12140731.

- [51] A. J. Sandweiss, V. L. Brandt, and H. Y. Zoghbi, “Advances in understanding of Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: prospects for future therapies,” *Lancet Neurol.*, vol. 19, no. 8, pp. 689–698, Aug. 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30217-9.
- [52] C. Xiol, M. Heredia, A. Pascual-Alonso, A. Oyarzabal, and J. Armstrong, “Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 19, p. 10375, Sep. 2021, doi: 10.3390/ijms221910375.
- [53] S. Vidal et al., “The utility of Next Generation Sequencing for molecular diagnostics in Rett syndrome,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 12288, Sep. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-11620-3.
- [54] A. Vignoli et al., “Effectiveness and tolerability of antiepileptic drugs in 104 girls with Rett syndrome,” *Epilepsy & Behavior*, vol. 66, pp. 27–33, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.006.
- [55] E. N. Hurley et al., “Efficacy and safety of cannabidivarin treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial,” *Epilepsia*, vol. 63, no. 7, pp. 1736–1747, Jul. 2022, doi: 10.1111/epi.17247.
- [56] S. Amin et al., “Treatment guidelines for rare, early-onset conditions associated with epileptic seizures: a literature review on Rett syndrome and tuberous sclerosis complex,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 19, no. 1, p. 89, Feb. 2024, doi: 10.1186/s13023-023-02994-x.
- [57] M. Galán-Olleros et al., “Prevalence of orthopaedic conditions in Rett syndrome: a systematic review and meta-analysis,” *Journal of Intellectual Disability Research*, vol. 68, no. 12, pp. 1331–1343, Dec. 2024, doi: 10.1111/jir.13193.
- [58] J. T. Killian et al., “Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 70, pp. 20–25, May 2017, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032.
- [59] A. Romano et al., “Intensive Postural and Motor Activity Program Reduces Scoliosis Progression in People with Rett Syndrome,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 3, p. 559, Jan. 2022, doi: 10.3390/jcm11030559.
- [60] H. Wandin, P. Lindberg, and K. Sonnander, “Communication intervention in Rett syndrome: a survey of speech language pathologists in Swedish health services,” *Disabil. Rehabil.*, vol. 37, no. 15, pp. 1324–1333, Jul. 2015, doi: 10.3109/09638288.2014.962109.
- [61] R. A. Fabio, M. Semino, and M. Perina, “Enhancing cognitive-motor recovery in Rett syndrome: effects of integrated intervention on neuropsychological and motor outcome,” *Front. Psychol.*, vol. 16, Nov. 2025, doi: 10.3389/fpsyg.2025.1679593.
- [62] R. M. D. Asuncion and P. K. Ramani, *Rett Syndrome*. 2026.
- [63] J. L. Neul et al., “Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study,” *Nat. Med.*, vol. 29, no. 6, pp. 1468–1475, Jun. 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02398-1.

- [64] M. Darwish, O. N. Obianom, J. M. Youakim, I. Darling, V. Lukacova, and H. Bradley, "Effect of Hepatic Impairment on Trofinetide Exposures Using an In Silico Physiologically Based Pharmacokinetic Model," *Adv. Ther.*, vol. 41, no. 8, pp. 3328–3341, Aug. 2024, doi: 10.1007/s12325-024-02926-6.
- [65] S. J. Keam, "Trofinetide: First Approval," *Drugs*, vol. 83, no. 9, pp. 819–824, Jun. 2023, doi: 10.1007/s40265-023-01883-8.
- [66] A. K. Percy, A. Ananth, and J. L. Neul, "Rett Syndrome: The Emerging Landscape of Treatment Strategies," *CNS Drugs*, vol. 38, no. 11, pp. 851–867, Nov. 2024, doi: 10.1007/s40263-024-01106-y.
- [67] H. Parent, A. Ferranti, and C. Niswender, "Trofinetide: a pioneering treatment for Rett syndrome," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 44, no. 10, pp. 740–741, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.tips.2023.06.008.
- [68] A. Abbas, A. M. Fayoud, M. H. El Din Moawad, A. A. Hamad, H. Hamouda, and E. A. Fouad, "Safety and efficacy of trofinetide in Rett syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *BMC Pediatr.*, vol. 24, no. 1, p. 206, Mar. 2024, doi: 10.1186/s12887-024-04526-3.
- [69] M. Darwish, R. Nunez, J. M. Youakim, and P. Robertson, "Characterization of the Pharmacokinetics and Mass Balance of a Single Oral Dose of Trofinetide in Healthy Male Subjects," *Clin. Drug Investig.*, vol. 44, no. 1, pp. 21–33, Jan. 2024, doi: 10.1007/s40261-023-01322-2.
- [70] X. Feng et al., "Design, synthesis and evaluation of trofinetide prodrug based on diketopiperazine strategy," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 137, p. 118633, Jun. 2026, doi: 10.1016/j.bmc.2026.118633.
- [71] Food and Drug Administration. Daybue (trofinetide) oral solution. DailyMed. Updated 2025. Accessed April 1, 2023.
- [72] M. Darwish et al., "Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Trofinetide in Moderate Renal Impairment for Phase 1 Clinical Study Dose Selection with Model Validation," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 50, no. 1, pp. 23–38, Jan. 2025, doi: 10.1007/s13318-024-00924-1.
- [73] D. G. Glaze et al., "A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome," *Pediatr. Neurol.*, vol. 76, pp. 37–46, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.002.
- [74] A. K. Percy et al., "Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Results from the open-label extension LILAC study," *Med*, vol. 5, no. 9, pp. 1178–1189.e3, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.medj.2024.05.018.
- [75] A. K. Percy et al., "Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: Long-term safety and efficacy results of the 32-month, open-label LILAC-2 study," *Med*, vol. 5, no. 10, pp. 1275–1281.e2, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.medj.2024.06.007.
- [76] A. K. Percy et al., "Results from the phase 2/3 DAFFODIL study of trofinetide in girls aged 2–4 years with Rett syndrome," *Med*, vol. 6, no. 6, p. 100608, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.medj.2025.100608.

- [77] M. Darwish, J. Passarell, K. Maxwell, H. Bradley, K. M. Bishop, and J. M. Youakim, "Population Pharmacokinetics of Trofinetide in a Pediatric Population Aged 2–4 Years with Rett Syndrome," *Adv. Ther.*, vol. 42, no. 2, pp. 1009–1025, Feb. 2025, doi: 10.1007/s12325-024-03058-7.
- [78] X. Yu, J. Zhong, Z. Lin, H. Fu, and Y. Zhang, "Post-marketing safety concerns with trofinetide: a disproportionality analysis of the first therapeutic agent for Rett syndrome based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)," *Front. Pharmacol.*, vol. 17, Jan. 2026, doi: 10.3389/fphar.2026.1643906.
- [79] E. D. Marsh, A. Beisang, T. Buie, T. A. Benke, B. Gaucher, and K. J. Motil, "Recommendations for the management of diarrhea with trofinetide use in Rett syndrome," *Expert Opin. Orphan Drugs*, vol. 11, no. 1, pp. 1–8, Dec. 2023, doi: 10.1080/21678707.2023.2217328.
- [80] O. S. Khwaja et al., "Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 12, pp. 4596–4601, Mar. 2014, doi: 10.1073/pnas.1311141111.
- [81] N. Mellios et al., " β 2-Adrenergic receptor agonist ameliorates phenotypes and corrects microRNA-mediated IGF1 deficits in a mouse model of Rett syndrome," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 27, pp. 9947–9952, Jul. 2014, doi: 10.1073/pnas.1309426111.
- [82] W. E. Kaufmann, S. Luu, and D. B. Budimirovic, "Drug Treatments for Neurodevelopmental Disorders: Targeting Signaling Pathways and Homeostasis," *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 25, no. 1, p. 7, Dec. 2025, doi: 10.1007/s11910-024-01394-3.
- [83] E. Berry-Kravis et al., "A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Fragile X Syndrome," *Pediatr. Neurol.*, vol. 110, pp. 30–41, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.019.
- [84] J. Guan and P. D. Gluckman, "IGF-1 derived small neuropeptides and analogues: a novel strategy for the development of pharmaceuticals for neurological conditions," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 157, no. 6, pp. 881–891, Jul. 2009, doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00256.x.
- [85] H. E. Mohammed, Z. Bady, M. E. Haseeb, H. Aboeldahab, W. E. Sharaf-Eldin, and M. S. Zaki, "Is trofinetide a future treatment for Rett syndrome? A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *BMC Med.*, vol. 22, no. 1, p. 299, Jul. 2024, doi: 10.1186/s12916-024-03506-9.

AGONIŚCI RECEPTORA TAAR1 JAKO INNOWACYJNE PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE W PSYCHIATRII

Gabriela Najdek¹, Patryk Mrocza¹, Klaudia Zinkowska¹,
Julia Molenda¹, Justyna Zientek¹, Anna Häcker²

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

2. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,
Akademia Kultury Społecznej i Medialnej w Toruniu

Abstrakt: Agoniści receptora związanego z aminami śladowymi typu 1 (ang. *Trace amine-associated receptor 1*, TAAR1) stanowią innowacyjną klasę potencjalnych leków psychiatrycznych. W przeciwieństwie do aktualnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych, TAAR1 zamiast blokować receptor dopaminowy typu 2, modulują neurotransmisję monoaminergiczną i glutaminergiczną. Poprzez działanie na receptor związany z aminami śladowymi typu 1 są szansą na nowe podejście w leczeniu schizofrenii, w szczególności objawów negatywnych lub poznawczych, wobec których obecnie stosowane leki wykazują ograniczoną skuteczność. Przełomowym lekiem z grupy agoniistów receptora TAAR1 jest ulotaront (agonista receptora 5-HT_{1A}). W 2019 roku uzyskał status przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy*) Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w leczeniu schizofrenii, dzięki czemu proces jego zatwierdzania jest preferencyjnie traktowany. Niestety, w dalszych badaniach ulotaront nie przeszedł ostatnich etapów w badaniach III fazy dotyczących schizofrenii, jednak będzie dalej uczestniczyć w badaniach II/III fazy, aby potwierdzić skuteczność w leczeniu lęku i depresji. Ostatnie badania *in vitro* doprowadziły również do odkrycia nowych agoniistów receptora TAAR1 takich jak: asenapina, guanabenz, guanfacyna, które mogą być wykorzystywane w badaniach klinicznych w celu leczenia schorzeń neuropsychiatrycznych. Istnieje potrzeba dalszych badań nad lekami działającymi jako agoniści receptora TAAR1, w szczególności w celu określenia ich bezpieczeństwa, skutków ubocznych oraz skuteczności klinicznej w leczeniu chorób neuropsychiatrycznych.

Słowa kluczowe: leki przeciwpsychotyczne, receptory związane z aminami śladowymi, schizofrenia

Abstract: Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonists represent an innovative class of potential psychiatric drugs. Unlike currently used antipsychotic medications, TAAR1 agonists modulate monoaminergic and glutamatergic neurotransmission rather than blocking the dopamine D2 receptor. By acting on the trace amine-associated receptor 1, they offer the potential for a new approach to treating schizophrenia, particularly negative or cognitive symptoms, for which currently used medications demonstrate limited efficacy. A breakthrough drug from the TAAR1 receptor agonist class is ulotaront (a 5-HT1A receptor agonist). In 2019, it received the Breakthrough Therapy designation from the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of schizophrenia, thereby receiving priority review in the approval process. Unfortunately, in further studies, ulotaront did not advance to the final stages of Phase III trials for schizophrenia; however, it will continue to be tested in Phase II/III trials to confirm its efficacy in treating anxiety and depression. Recent in vitro studies have also led to the discovery of new TAAR1 receptor agonists such as asenapine, guanabenz, and guanfacine, which may be used in clinical trials for the treatment of neuropsychiatric disorders. There is a need for further research on drugs acting as TAAR1 receptor agonists, particularly to determine their safety, side effects, and clinical efficacy in the treatment of neuropsychiatric disorders.

Keywords: trace amine-associated, antipsychotic agents receptors, schizophrenia

1. Wprowadzenie

Receptory TAAR zostały odkryte w 2001 roku jako nowa rodzina receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR). Pierwszy z nich, TAAR1, został zidentyfikowany niezależnie przez dwie grupy badawcze: Borowsky'ego i wsp. oraz Bunzow i wsp.

Borowsky i wsp. wykorzystując metody zdegenerowanego PCR, zidentyfikowali 15 receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR) z tkanek ludzkich i gryzoni. Wraz z receptorem sierocym PNR (ang. *orphan receptor PNR*) receptory te tworzą podrodzinę receptorów GPCR rodopsyny, powiązaną z receptorami amin biogenych. Badacze wykazali, że dwa z tych receptorów wiążą się z aminami śladowymi i/lub są przez nie aktywowane [1].

Bunzow i wsp. odkryli i opisali charakterystykę farmakologiczną receptora sprzężonego z białkiem G u szczurów, który stymuluje produkcję cAMP pod wpływem amin śladowych p-tyraminy, β -fenetyloaminy, tryptaminy i oktopaminy. Wykazali, że psychostymulujące i halucynogenne amfetaminy, liczne pochodne ergoliny, ligandy adrenergiczne i 3-metylowane metabolity neuroprzekazników katecholaminowych są dobrymi agonistami receptora amin śladowych 1 u szczura - rTAAR1 (ang. *rat trace amine-associated receptor 1, rTAAR1*). Dodatkowo dowiedli,

że amfetaminy są silnymi agonistami rTAR1, co wskazuje, że działanie tych stosowanych leków może być częściowo pośredniczone przez ten receptor [2].

Aminy śladowe należą do grupy amin występujących w mózgu ssaków w stężeniach bardzo niskich, rzędu nanomolarnym. Receptor TAAR1 występuje między innymi w brzusznej części nakrywki i istocie czarnej, gdzie zlokalizowane są neuroony dopaminowe w mózgu ssaków. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że receptor TAAR1 może hamować transmisję monoaminergiczną, w związku z tym trwają badania nad jego wykorzystaniem klinicznym w zaburzeniach psychicznych, takich jak: schizofrenia, uzależniania od substancji psychoaktywnych, zaburzenia snu, depresja i lęk [3].

2. Agoniści receptora TAAR1 w badaniach przedklinicznych i klinicznych

Obecnie badaniom klinicznym podlegają dwaj agoniści receptora TAAR1: ulotaront (SEP-363856, agonista receptora TAAR1 i częściowy agonista receptora serotoninowego 5-HT1A) oraz ralmitaront (RO6889450, częściowy agonista receptora TAAR1). Chociaż badania przedkliniczne były obiecujące, pierwsze badania kliniczne nie dały jednoznacznych wyników [4]. Dowody pochodzące zarówno z badań na ludziach, jak i na zwierzętach, sugerują, że agoniści receptora TAAR1 mogą wykazywać mniejsze korzyści w łagodzeniu objawów psychozy w porównaniu z lekami blokującymi receptory dopaminowe D2, które są obecnie stosowane w leczeniu schizofrenii. Jednak wyniki tych badań nie były jednoznaczne ze względu na możliwe błędy systematyczne, a ponadto występowały pewne rozbieżności między badaniami na ludziach i zwierzętach, co podkreśla potrzebę dalszej poprawy możliwości translacji wyników badań na zwierzętach w kontekście psychoz. Skuteczność ralmitarontu w testach rekrutacji białka G, akumulacji cAMP i aktywacji kanałów potasowych sprzężonych z białkiem G (GIRK) w przypadku receptora TAAR1 była mniejsza, a aktywność wobec receptora 5-HT1AR i dopaminy D2 była niewykrywalna. Badania pokazały, że ralmitaront ma mniejszą skuteczność niż ulotaront w przypadku ludzkiego receptora TAAR1 [5].

Aktualnie stosowane leki w terapii schizofrenii mogą potęgować objawy zespołu metabolicznego (objawiającego się otyłością brzuszną, dyslipidemią, podwyższonym ciśnieniem krwi i hiperглиkemią), często występującego u pacjentów ze schizofrenią. W badaniach przedklinicznych wykorzystujących gryzonie z otyłością wywołaną dietą i jatrogennym przyrostem masy ciała wykazano, że ulotaront powodował zmniejszone spożycie pokarmu, co sprzyjało redukcji masy ciała. Zauważono także, że agoniści receptora TAAR1 opóźniają opróżnianie żołądka u gryzoni [6]. Wyniki

przedstawionych badań sugerują, że ulotaront może wielokierunkowo wywierać korzystny wpływ na redukcję masy ciała i kontrolę glikemii, co wzbudza nadzieję na nową wielokierunkową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze schizofrenią, jednak potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić czy wyniki badań przeprowadzone na gryzoniach będą również dawały podobne efekty u ludzi.

Celem jednego z kontrolowanych badań przeprowadzonych przez Kenneth S Koblan i wsp. była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ulotarontu u dorosłych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii. Spośród 295 pacjentów wybranych do badania 245 przeszło randomizację. Chorych podzielono na dwie grupy, a następnie raz dziennie podawano im ulotaront lub placebo przez okres 4 tygodni. W badaniu istotna była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitej punktacji w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS; zakres od 30 do 210) w 4. tygodniu. Średni wynik całkowity w skali PANSS na początku badania wyniósł 101,4 w grupie SEP-363856 i 99,7 w grupie placebo, a średnia zmiana w 4. tygodniu wyniosła odpowiednio -17,2 punktu i -9,7 punktu [7]. Wyniki tego badania wykazały istotną skuteczność ulotarontu w porównaniu z grupą kontrolną. Ulotaront przeszedł dwa badania fazy II, dzięki którym otrzymał status przełomowej terapii przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w leczeniu schizofrenii [9]. Ostatecznie jednak nie spełnił głównego kryterium końcowego w dwóch badaniach klinicznych fazy III dotyczących schizofrenii, co uznano za spowodowane wysokim efektem placebo. Obecnie jest testowany (faza II/III) w innych schorzeniach neuropsychiatrycznych, między innymi w ciężkiej depresji, uogólnionych zaburzeniach lękowych i psychozach związanych z chorobą Parkinsona [10]. W jednych z badań klinicznych SEP-363856 wykazuje przewagę nad placebo jako leczenie wspomagające terapię przeciwdepresyjną (ang. *antidepressant therapy*, ADT) w zmianie objawów depresji w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z dużą depresją, u których wcześniejsze leczenie przeciwdepresyjne nie przyniosło wystarczającej poprawy. W celu potwierdzenia skuteczności prowadzone jest wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II/III, z randomizacją i podwójną ślepą próbą, a także kontrolowanym placebo [11].

Dzięki wykorzystaniu biblioteki leków możliwe były badania przesiewowe prowadzone w warunkach *in vitro* w celu identyfikacji nowych agonistów receptora TAAR1. Odkryto asenapinę, guanabenz oraz guanfacynę, które mogą znaleźć zastosowanie kliniczne jako potencjalne leki stosowane w terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych. Te nowo odkryte związki przyczyniły się również do lepszego poznania dotychczas nieznanych mechanizmów sygnalizacyjnych agonistów receptora TAAR1 [10].

3. Bezpieczeństwo ulotarontu

Ulotaront jest agonistą receptora TAAR1 o działaniu agonistycznym na receptor 5-HT_{1A}. Posiada zupełnie nowy mechanizm działania w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, ponieważ nie jest antagonistą receptora dopaminowego D₂ ani receptora serotoninowego 5-HT_{2A} [8]. Innowacyjny mechanizm działania może zapewnić zupełnie inne korzyści działania oraz ryzyka związane z jego stosowaniem. Dzięki temu być może będzie uniknięcie działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe czy hiperprolaktynemia, które mogą występować po lekach przeciwpsychotycznych działających na receptory dopaminowe D₂ [9]. Na podstawie jednego z otwartych badań przedłużonych (ang. *open-label extension study*) skupiającym się na leczeniu pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych na poziomie 56,4%. Do badania obejmującego okres 26 tygodni, zakwalifikowało 157 osób, które ukończyły 4-tygodniowe badanie podstawowe. Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana i obejmowała np. bóle głowy, bezsenność i lęk. W 26. tygodniu badania zaobserwowano niewielką poprawę jakości snu, mierzoną ogólnym wynikiem w skali Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [12]. Według analizy *post hoc* pojedyncza dawka 50 mg ulotarontu zmniejszała określone poziomy fazowe RSWA (ang. *REM sleep without atonia*), jednak ulotaront w dawce 10 mg nie wykazał wyraźnego związku z poziomem RSWA, co wskazuje, że obniżenie poziomu RSWA może być zależne od dawki [13]. Ze względu na ograniczoną liczbę ocenianych dawek, wyniki te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Ulotaront wykazuje wysoką rozpuszczalność, wysoką przepuszczalność oraz niskie wiązanie z białkami osocza. Klasyfikuje go to do związku klasy 1 według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS, ang. *Biopharmaceutics Classification System*). Badania na myszach i szczurach wykazały, że ulotaront może przenikać przez barierę krew-mózg, aby dotrzeć do ośrodkowego układu nerwowego [14].

4. Receptor TAAR1 jako innowacyjny cel terapeutyczny w psychiatrii

Dla lekarzy psychiatrów duże wyzwanie stanowi skuteczne leczenie zaburzeń psychicznych oraz minimalizacja skutków objawów ubocznych. Konwencjonalne leki monoaminowe zazwyczaj nie skutkują całkowitą remisją u wszystkich pacjentów [15]. Badanie Revel FG i wsp. wykazało, że aktywacja receptora TAAR1, może stanowić nowy cel badań nad lekami stosowanymi w zaburzeniach psychiatrycznych. U gryzoni aktywacja receptora TAAR1 przez pełnego agonistę RO5256390 i częściowego

agonistę RO5263397, blokuje nadpobudliwość wywołaną przez psychostymulanty. Dużym atutem agonistów receptora TAAR1 jest to, że nie wywołują katalepsji ani przyrostu masy ciała, tak jak niektóre konwencjonalne leki monoaminowe. W badaniach RO5263397 nawet zmniejszał katalepsję wywołaną haloperidolem oraz zapobiegał zwiększaniu masy ciała i gromadzeniu się tłuszczu przez olanzapinę [16]. Agoniści receptora TAAR1 w badaniach przedklinicznych wykazują potencjał w leczeniu narkolepsji, czyli zaburzeń fazy snu REM. Obecnie stosowane leki w leczeniu narkolepsji obejmują substancje kontrolowane, które mogą być nadużywane przez pacjentów, lub leki o niepożądanych skutkach ubocznych. Badania pokazały, że częściowi agoniści receptora TAAR1 sprzyjają czuwaniu u myszy i szczurów. Wykazano, że RO5256390 znacznie zmniejszył fazę snu REM u myszy typu dzikiego. RO5263397 również sprzyjał czuwaniu i hamował fazę snu NREM. RO5256390 i RO5263397 obniżały temperaturę ciała w dwóch modelach narkolepsji przy najwyższych badanych dawkach oraz łagodziły katalepsję, poprzez zmniejszenie liczby epizodów katalepsji i czasu jej trwania [17].

Artem Dorotenko i wsp. ocenili działania wysoce selektywnego częściowego agonisty TAAR1 RO5263397 na różne funkcje wykonawcze funkcji poznawczych. Wyniki ich badań nie wykazały znaczącego wpływu RO5263397 na funkcje poznawcze oraz nie miały wpływu na wytrzymałość w reagowaniu i rozwiązywanie problemów. W rezultacie brak wpływu związku na te obszary poznawcze może wskazywać na brak tych skutków ubocznych u pacjentów leczonych agonistą receptora TAAR1. Podanie RO5263397 w najwyższej badanej dawce (wynoszącej 6 mg/kg) spowodowało zmniejszenie elastyczności poznawczej szczurów [18]. Badania te sugerują, że agoniści TAAR1 mogą mieć korzystniejszy profil poznawczy niż część klasycznych leków psychiatrycznych.

5. Sztuczna inteligencja (AI) w badaniach nad receptorem TAAR1

Badacze Alejandro Díaz-Holguín i wsp. porównali wirtualne badania przesiewowe z wykorzystaniem struktur białkowych, które zostały wygenerowane z wykorzystaniem metody uczenia maszynowego AlphaFold oraz tradycyjnym modelowaniem homologicznym w celu oceny potencjalnego wpływu na odkrycie ligandów TAAR1. Związki poddano dokowaniu molekularnemu do modeli receptora TAAR1. Jednym z celów badania była ocena potencjału terapeutycznego związku 65 (*compound 65*), będącego agonistą receptora TAAR1. Dzięki wykorzystaniu myszy typu dzikiego (TAAR1-WT) i myszy z wyłączonym genem TAAR1 (TAAR1-KO) zaobserwowano u myszy TAAR1-WT obniżenie podstawowej temperatury ciała (ang. *core body*

temperature, CBT), które nie wystąpiło u myszy TAAR1-KO. Spadek CBT stanowi wskaźnik aktywności agonistów receptora TAAR1 *in vivo*. Przedstawione badanie przesiewowe z użyciem metody AlphaFold dało ponad dwukrotnie wyższy wskaźnik trafień niż model homologiczny. Przeprowadzone analizy potwierdzają przydatność modeli strukturalnych uzyskanych metodą AlphaFold w wirtualnym przesiewie związków chemicznych, umożliwiając identyfikację struktur o potencjalnym zastosowaniu w projektowaniu leków przeciwpsychotycznych [19].

W badaniu przeprowadzonym przez Vasavi Garisetti i wsp., użyto modułu wirtualnej selekcji o wysokiej wydajności (ang. *High-Throughput Virtual Screening*, HTVS) pakietu Schrödinger, w celu identyfikacji potencjalnych agonistów receptora TAAR1. Moduł HTVS wykorzystywał techniki SBVS (ang. *structure-based virtual screening*), uwzględniające trójwymiarową strukturę receptora TAAR1 i jego miejsce wiązania. Pozwoliło to na wytypowanie obiecujących związków spośród około 5 milionów syntetycznych cząsteczek organicznych dostępnych w bazie Enamine REAL [20,21]. Na podstawie wyników dokowania biblioteki Enamine REAL wybrano jeden związek wiodący - Z31378290, który wykazał między innymi dobre i stabilne interakcje, co wskazuje na jego potencjał terapeutyczny jako agonisty receptora TAAR1. Jednak konieczne są dalsze badania w celu zrozumienia zarówno potencjalnych wyzwań, jak i ograniczeń wirtualnego przesiewania opartego na strukturze [21].

Przedstawione badania potwierdzają, że wykorzystanie zaawansowanych metod wirtualnego przesiewania, w tym metody AlphaFold oraz modułu HTVS, znacząco zwiększa skuteczność identyfikacji nowych agonistów receptora TAAR1. Uzyskane wyniki wskazują na duży potencjał w projektowaniu innowacyjnych leków przeciwpsychotycznych, mimo to dalsze badania eksperymentalne są niezbędne do pełnej oceny ich skuteczności oraz klinicznego wykorzystania.

6. Podsumowanie

Receptor TAAR1 stanowi innowacyjny i obiecujący cel terapeutyczny w psychiatrii. Dzięki jego aktywacji poprzez modulację układu monoaminergicznego bez bezpośredniego blokowania receptorów dopaminowych D2, może ograniczać typowe działania niepożądane klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Rozwój agonistów TAAR1, takich jak ulotaront, wprowadza nowy mechanizm działania leków stosowanych w schizofrenii oraz innych zaburzeniach neuropsychiatrycznych, między innymi ze względu na potencjalnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują również na możliwość zastosowania agonistów TAAR1 w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych, uzależnień oraz zaburzeń

snu. Istotnym elementem postępu w tej dziedzinie jest wykorzystanie nowoczesnych technologii, w szczególności narzędzi sztucznej inteligencji (AI) i modelowania strukturalnego białek, takich jak AlphaFold. Zastosowanie wirtualnego przesiewania o wysokiej wydajności (HTVS) oraz metod dokowania molekularnego umożliwia analizę milionów związków chemicznych i znacząco przyspiesza identyfikację nowych agonistów receptora TAAR1. Mimo aktualnie obiecujących wyników przedklinicznych konieczne są dalsze badania kliniczne, aby w pełni potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo terapii ukierunkowanych na receptor TAAR1.

Referencje

- [1] Borowsky B, Adham N, Jones KA, et al. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(16):8966-8971. doi:10.1073/pnas.151105198
- [2] Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*. 2001;60(6):1181-1188. doi:10.1124/mol.60.6.1181
- [3] Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacol Ther*. 2024;253:108580. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108580
- [4] Siafis S, Chiochia V, Macleod MR, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism for psychosis: a living systematic review and meta-analysis of human and non-human data. *Wellcome Open Res*. 2024;9:182. Published 2024 Apr 11. doi:10.12688/wellcomeopenres.21302.1
- [5] Ågren R, Betari N, Saarinen M, Zeberg H, Svenningsson P, Sahlholm K. In Vitro Comparison of Ulotaront (SEP-363856) and Ralmitaront (RO6889450): Two TAAR1 Agonist Candidate Antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023;26(9):599-606. doi:10.1093/ijnp/pyad049
- [6] Milanović S, Dedic N, Lew R, et al. TAAR1 agonist ulotaront delays gastric emptying of solids in patients with schizophrenia and concurrent metabolic syndrome with prediabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(6):2466-2475. doi:10.1111/dom.15569
- [7] Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, et al. A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1497-1506. doi:10.1056/NEJMoa1911772
- [8] Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, et al. Ulotaront: A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*. 2021;13(1):92-98. Published 2021 Dec 6. doi:10.1021/acsmchemlett.1c00527
- [9] Achtyes ED, Hopkins SC, Dedic N, Dworak H, Zeni C, Koblan K. Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in

- schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(7):1543-1556. doi:10.1007/s00406-023-01580-3
- [10] Shajan B, Bastiampillai T, Hellyer SD, Nair PC. Unlocking the secrets of trace amine-associated receptor 1 agonists: new horizon in neuropsychiatric treatment. *Front Psychiatry.* 2024;15:1464550. Published 2024 Oct 31. doi:10.3389/fpsyt.2024.1464550
- [11] ClinicalTrials.gov. A trial of the safety and efficacy of SEP-363856 in the treatment of adults with major depressive disorder (NCT05593029). Updated December 10, 2025. Dostęp: 12.03.2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593029>
- [12] Correll, C.U., Koblán, K.S., Hopkins, S.C. et al. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study. *npj Schizophr* 7, 63 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00190-z>
- [13] Feemster JC, Westerland SM, Gossard TR, et al. Treatment with the novel TAAR1 agonist ulotaront is associated with reductions in quantitative polysomnographic REM sleep without atonia in healthy human subjects: Results of a post-hoc analysis. *Sleep Med.* 2023;101:578-586. doi:10.1016/j.sleep.2022.11.022
- [14] Xiao G, Chen YL, Dedic N, Xie L, Koblán KS, Galluppi GR. In Vitro ADME and Preclinical Pharmacokinetics of Ulotaront, a TAAR1/5-HT1A Receptor Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *Pharm Res.* 2022;39(5):837-850. doi:10.1007/s11095-022-03267-1
- [15] Alnefeesi Y, Tamura JK, Lui LMW, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): Potential application in mood disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:192-210. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.09.020
- [16] Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry.* 2013;18(5):543-556. doi:10.1038/mp.2012.57
- [17] Black SW, Schwartz MD, Chen TM, Hoener MC, Kilduff TS. Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonists as Narcolepsy Therapeutics. *Biol Psychiatry.* 2017;82(9):623-633. doi:10.1016/j.biopsych.2016.10.012
- [18] Dorotenko A, Tur M, Dolgorukova A, et al. The Action of TAAR1 Agonist RO5263397 on Executive Functions in Rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40(2):215-228. doi:10.1007/s10571-019-00757-6
- [19] Díaz-Holguín A, Saarinen M, Vo DD, et al. AlphaFold accelerated discovery of psychotropic agonists targeting the trace amine-associated receptor 1. *Sci Adv.* 2024;10(32):eadn1524. doi:10.1126/sciadv.adn1524
- [20] Grygorenko OO. Enamine Ltd.: The Science and Business of Organic Chemistry and Beyond. *Eur J Org Chem.* 2021;2021(47):6474-6477. doi:10.1002/ejoc.202101210
- [21] Garisetti V, Dhanabalan AK, Dasararaju G. Discovery of potential TAAR1 agonist targeting neurological and psychiatric disorders: An in silico approach. *Int J Biol Macromol.* 2024;264(Pt 2):130528. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.130528

INNOWACJE W LECZENIU ŚLEPOTY - BIODRUK 3D, INTELIGENTNE BIONICZNE OKO, NANOTECHNOLOGIA

Martyna Zakrzewska, Oliwia Wręczycka

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

Abstrakt: W niniejszym rozdziale dokonano analizy współczesnych wyzwań okulistyki w obliczu starzejącego się społeczeństwa oraz zaprezentowano innowacyjne technologie terapeutyczne stanowiące alternatywę dla klasycznych metod leczenia ślepoty. W pracy skoncentrowano się na schorzeniach o największym znaczeniu epidemiologicznym, takich jak zaćma, jaskra, retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) oraz choroby rogówki. Zakres opracowania obejmuje zarówno opis patomechanizmów wspomnianych jednostek chorobowych, jak i szczegółową charakterystykę przełomowych rozwiązań: biodruku 3D, inteligentnego bionicznego oka oraz nanotechnologii. Dokonano porównania danych dotyczących skuteczności tradycyjnych procedur, takich jak fakoemulsyfikacja czy iniekcje anty-VEGF, zestawiając je z możliwościami, jakie oferują nowoczesne dziedziny inżynierii tkankowej i systemy oparte na sztucznej inteligencji. Analiza wykazała, że choć medycyna skutecznie radzi sobie z odwracalnymi przyczynami utraty wzroku, to w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych siatkówki tradycyjna farmakoterapia często okazuje się niewystarczająca. Z przeprowadzonej dyskusji wynika, że biodruk 3D pozwala na precyzyjne replikowanie struktury siatkówki, nanotechnologia umożliwia skuteczniejsze pokonywanie barier krew-siatkówka, a integracja protez ze sztuczną inteligencją znacząco poprawia orientację przestrzenną pacjentów. Głównym wnioskiem wynikającym z analizy jest stwierdzenie, że przyszłość okulistyki zależy w głównej mierze od personalizacji terapii i rozwiązań interdyscyplinarnych, które dają nadzieję na przywrócenie samodzielności osobom z nieodwracalnymi dotąd uszkodzeniami narządu wzroku. Wyniki pracy mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad długoterminowym bezpieczeństwem biomateriałów oraz optymalizacją systemów AI w rehabilitacji osób niedowidzących.

Słowa kluczowe: ślepotą, biodruk3D, bioniczne oko, nanocząsteczki

Abstract: This chapter analyzes contemporary challenges in ophthalmology in the face of an aging society and presents innovative therapeutic technologies that serve as alternatives to classical methods of treating blindness. The study focuses on diseases of the greatest epidemiological significance, such as cataracts, glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD) and corneal diseases. The scope of the paper includes both a description of the pathomechanisms of these clinical entities and a detailed characterization of breakthrough solutions: 3D bioprinting, the intelligent bionic eye, and nanotechnology. A comparison was made between data regarding the effectiveness of traditional procedures, such as phacoemulsification or anti-VEGF injections, and the possibilities offered by modern fields of tissue engineering and systems based on artificial intelligence. The analysis revealed that while medicine effectively manages reversible causes of vision loss, traditional pharmacotherapy often proves insufficient in the case of neurodegenerative retinal diseases. The discussion indicates that 3D bioprinting allows for the precise replication of retinal structures, nanotechnology enables more effective bypassing of blood-retinal barriers, and the integration of prostheses with artificial intelligence significantly improves the spatial orientation of patients. The main conclusion drawn from the analysis is that the future of ophthalmology largely depends on the personalization of therapy and interdisciplinary solutions, which offer hope for restoring independence to individuals with previously irreversible visual impairment. The results of this work may provide a foundation for further research on the long-term safety of biomaterials and the optimization of AI systems in the rehabilitation of the visually impaired.

Keywords: blindness, bioprinting 3D, bionic eye, nanoparticles

1. Wstęp

Systematyczny wzrost średniej długości życia oraz postępujące starzenie się społeczeństwa stają się jednymi z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Wraz z transformacją demograficzną i poprawą warunków życia, zmienia się obraz zdrowia publicznego. Obserwuje się rosnące obciążenie populacji chorobami cywilizacyjnymi i przewlekłymi, w tym dysfunkcjami narządu wzroku, które stają się kluczowym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Współczesne kryteria kliniczne definiują ślepotę jako ostrość wzroku mniejszą niż 20/200 na tablicy Snellena lub pole widzenia mniejsze niż 20 stopni [1,2]. Szacuje się, że około 295 milionów osób na całym świecie żyje z umiarkowaną lub ciężką, nieodwracalną utratą wzroku. W najstarszych grupach wiekowych, po 80. roku życia, częstość występowania zaburzeń widzenia przekracza 25%, a ślepota dotyczy nawet 8–9% populacji. Schorzenia narządu wzroku wykazują tendencję do częstszego występowania u kobiet, które dominują w statystykach dotyczących wszystkich stopni upośledzenia widzenia. Ponadto obserwuje się znaczące różnice regionalne. W niektórych obszarach, m.in. w wybranych regionach Chin, zaburzenia widzenia u osób starszych dotyczą ponad połowy populacji. Przewiduje się, iż w latach 2020-2050 odsetek osób w wieku 65

lat i starszych podwoi się z około 1 miliarda do 2 miliardów. Zjawisko to będzie miało istotne konsekwencje dla chorób związanych z wiekiem, w tym dla częstości występowania ślepoty starczej. Do najczęstszych przyczyn zaburzeń widzenia u osób starszych zalicza się zaćmę, jaskrę, retinopatię cukrzycową, zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD, age-related macular degeneration) oraz choroby rogówki. Z perspektywy klinicznej pogorszenie widzenia ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Badania ankietowe prowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują, że ślepotą jest schorzeniem budzącym największy lęk społeczny. Wykazano również, że utrata wzroku u osób starszych może wywoływać lub nasilać objawy depresji i lęku, prowadząc do istotnego obniżenia jakości życia. Codzienne czynności, takie jak czytanie czy utrzymywanie kontaktów społecznych, stają się trudne, a wynikające z tego ograniczenia funkcjonalne zmniejszają samodzielność i istotnie zwiększają prawdopodobieństwo potrzeby długoterminowej opieki [3]. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health podkreśla, że konieczne jest wprowadzenie zmian w zakresie leczenia, profilaktyki i systemowej opieki nad pacjentami z chorobami oczu. Wzrok powinien być traktowany jako kluczowy element zdrowia ogólnego, ponieważ jego utrata ma konsekwencje nie tylko dla zdrowia fizycznego, lecz także poznawczego i psychicznego. Zaburzenia widzenia mogą pogłębiać trudności w funkcjonowaniu społecznym, relacjach międzyludzkich, zatrudnieniu oraz dostępie do usług zdrowotnych i społecznych. W obliczu tych wyzwań, kluczowe staje się poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych, które mogą przyczynić się do poprawy funkcji wzrokowych lub ograniczenia progresji choroby [4].

2. Choroby prowadzące do ślepoty – patomechanizm i dotychczasowe leczenie

2.1. Zaćma

Zaćma jest najczęstszą na świecie przyczyną odwracalnej ślepoty. Może ona mieć charakter wrodzony, polekowy, pourazowy lub rozwijać się wtórnie w przebiegu innych schorzeń. Jednak zdecydowana większość przypadków to zaćma związana z wiekiem. Soczewka jest strukturą dwuwypukłą i w prawidłowych warunkach przeziarną. Zbudowana jest z włókien wywodzących się z nabłonka soczewki, otoczona cienką torebką oraz podwieszona jest na włóknach obwódkowych, które wraz z ciałem rzęskowym umożliwiają akomodację. Z wiekiem soczewka traci elastyczność i ulega usztywnieniu, co prowadzi do prezbiopii (starczowzroczności). Aby zachować

przezierność soczewka wykorzystuje wewnętrzny szlak mikrokrążenia zależny od kanałów sodowych. W zaćmie starczej dochodzi do zaburzenia tych procesów i zmętnienia soczewki oka [5]. Istotną przyczyną rozwoju zaćmy jest także postępująca cukrzyca. Głównym mechanizmem prowadzącym do rozwoju obydwu schorzeń jest stres oksydacyjny, który poprzez aktywację określonych enzymów prowadzi do powstawania uszkodzeń soczewki. W cukrzycy obserwuje się gromadzenie produktów glikacji, wzrost poziomu sorbitolu oraz zmiany w metabolizmie aminokwasów i białek, co powoduje zmniejszoną rozpuszczalność białek, zaburzenia autofagii i degenerację komórek nabłonka soczewki. W efekcie dochodzi do zwiększenia masy soczewki, jej pogrubienia i utraty przezroczystości, co prowadzi do upośledzenia widzenia [6].

Operacja zaćmy to dotychczas najczęściej wykonywana w okulistyce procedura chirurgiczna. Najczęściej stosowaną metodą jest fakoemulsyfikacja. Zabieg rozpoczyna się od wykonania niewielkich nacięć w rogówce, najpierw paracentezy, a następnie głównego nacięcia o szerokości około 1,8–2,75 mm. Po podaniu do komory przedniej oka środka wiskoelastycznego, chirurg tworzy ciągłe, koliste otwarcie przedniej torebki soczewki, aby uzyskać dostęp do jej wnętrza. Następnie do oka wprowadzana jest końcówka fakoemulsyfikatora, która za pomocą energii ultradźwiękowej rozkrusza zmętniałą soczewkę na drobne fragmenty i jednocześnie je odsysa. Po całkowitym usunięciu masy soczewki w zachowanym worku torebkowym umieszczana jest sztuczna soczewka wewnątrzgałkowa (IOL, Intraocular lens). Dzięki wielopłaszczyznowemu, samouszczelniającemu się nacięciu zabieg najczęściej nie wymaga zakładania szwów i cechuje się dużą precyzją oraz przewidywalnością wyników [7].

Choć poprawę ostrości wzroku po operacji uzyskuje nawet 95% operowanych, istnieje możliwość wystąpienia powikłań po zabiegu. Najczęstsze z nich to zmętnienie torebki tylnej (PCO) oraz torbielowaty obrzęk płamki (CME). Do rzadkich, lecz poważnych powikłań zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis) oraz odwarstwienie siatkówki. Może również wystąpić zespół suchego oka (DED) lub zaostrzenie wcześniej występującej choroby suchego oka [8]. Występowanie DED przed operacją zaćmy jest istotne w kontekście dokładności przedoperacyjnych pomiarów, których wykonanie wymaga nienaruszonego, zdrowego filmu łzowego [8]. Niestabilność filmu łzowego może prowadzić do błędów w keratometrii i biometrii oka, co w konsekwencji niesie ryzyko nieprawidłowego obliczenia mocy IOL i wystąpienia niesatysfakcjonującego pacjenta błędu refrakcji po zabiegu [9].

2.2. Jaskra

Jaskra to grupa chorób oczu, w których dochodzi do stopniowego uszkodzenia komórek zwojowych siatkówki oraz nerwu wzrokowego. Najczęściej jest to spowodowane podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, wynikającym z utrudnionego odpływu cieczy wodnistej z oka. Narastające ciśnienie stopniowo uszkadza włókna nerwowe, prowadząc do charakterystycznych zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego oraz postępującego zwężenia pola widzenia, początkowo w obszarach obwodowych, a z czasem również centralnych. Jaskrę można sklasyfikować na dwa główne typy: jaskrę otwartego kąta (OAG) oraz jaskrę zamkniętego kąta (ACG), zgodnie z fizyczną przeszkodą w odpływie cieczy wodnistej. Inna klasyfikacja dotyczy podziału jaskry na pierwotną (idiopatyczną) i wtórną - wynikającą z chorób lub stanów pacjenta jak np.: uraz, cukrzyca, czy długotrwałe leczenie farmakologiczne [10,11]. Prognozy epidemiologiczne wskazują na gwałtowny wzrost globalnego obciążenia tą chorobą. Szacuje się, że liczba osób zmagających się z jaskrą wzrośnie na świecie do blisko 112 milionów do 2040 roku. Początkowe etapy schorzenia nie wywołują u pacjentów subiektywnych odczuć chorobowych, ponieważ jaskra często rozwija się bezobjawowo aż do zaawansowanego stadium. W konsekwencji rozpoznanie bywa znacząco opóźnione, a wielu chorych pozostaje nieświadomych postępującego uszkodzenia nerwu wzrokowego [12]. Podstawą terapii jaskry jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, Intraocular pressure), najczęściej za pomocą kropli do oczu zmniejszających IOP. Jednak nawet po normalizacji IOP choroba u części pacjentów nadal postępuje i wpływa na funkcje wzrokowe. Inne metody leczenia obejmują laserową trabekuloplastykę i cyklodestrukcję oraz zabiegi chirurgiczne [11].

2.3. Retinopatia cukrzycowa (DR – diabetic retinopathy)

Retinopatia cukrzycowa należy do mikronaczyniowych powikłań cukrzycy. W postaci nieproliferacyjnej choroby (NPDR) dochodzi do powstawania mikrotętniaków, krwotoków śródsiatkówkowych oraz zaburzeń mikrokrążenia w siatkówce. NPDR jest początkowym stadium choroby. Natomiast proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR) jest jej zaawansowanym etapem, w którym ma miejsce powstawanie nowych, patologicznych naczyń krwionośnych z powodu długotrwałego niedotlenienia siatkówki. U pacjentów tych istnieje ryzyko odwarstwienia siatkówki, jaskry neowaskularnej oraz utraty wzroku. Około jedna trzecia pacjentów z cukrzycą cierpi na retinopatię cukrzycową, z czego ponad dwie trzecie stanowią przypadki

NPDR. Ponadto u około 1–2 % pacjentów z cukrzycą typu 2 rozwija się ciężka NPDR lub PDR. Szacuje się, że do 2045 roku liczba dorosłych na świecie z retinopatią cukrzycową oraz z jej postacią zagrażającą widzeniu wyniesie odpowiednio 103,12 miliona i 28,54 miliona [13].

U pacjentów z retinopatią cukrzycową (DR) jedną z najczęstszych przyczyn utraty widzenia jest cukrzycowy obrzęk plamki (DME). Schorzenie to rozwija się w wyniku uszkodzenia bariery krew–siatkówka spowodowanego przewlekłą hiperglikemią, co prowadzi do gromadzenia się płynu w obrębie plamki odpowiedzialnej za ostre widzenie. W patomechanizmie kluczową rolę odgrywają zaburzenia metaboliczne, takie jak powstawanie produktów zaawansowanej glikacji, stres oksydacyjny oraz aktywacja procesów zapalnych, które uszkodzają komórki śródbłonna i perycyty, zwiększając przepuszczalność naczyń. Dodatkowo nadekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) nasila przepuszczalność naczyń i angiogenezę. W efekcie dochodzi do przesięku płynu do siatkówki, tworzenia torbieli i obrzęku plamki, co bezpośrednio prowadzi do pogorszenia widzenia [14].

Obecnie brak jest skutecznych metod leczenia wczesnego stadium DR, a zalecane postępowanie terapeutyczne obejmuje przede wszystkim optymalizację kontroli glikemii, gospodarki lipidowej oraz utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. W przypadku zaawansowanego stadium choroby, w praktyce klinicznej stosuje się fotokoagulację laserową oraz/lub doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF (anty-VEGF) lub kortykosteroidów. Należy jednak podkreślić, że metody te mają charakter inwazyjny, wiążą się z wysokimi kosztami oraz ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych [15].

2.4. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD)

AMD jest złożoną chorobą oczu i wśród osób starszych stanowi jedną z głównych przyczyn utraty widzenia. W etiologii AMD udział mają liczne czynniki, w tym genetyczne, metabolizm lipidów, stres oksydacyjny oraz proces starzenia. Choroba wiąże się z postępującą degeneracją plamki żółtej będącej centralną częścią siatkówki oka [16]. W zależności od sposobu uszkodzenia plamki wyróżniamy dwie postaci AMD, suchą i mokrą, inaczej neowaskularną. Najczęściej występuje postać sucha AMD, w której odpady komórkowe gromadzą się pod siatkówką, a stare komórki obumierają i nie są zastępowane nowymi. Postać mokra AMD występuje rzadziej, ale może prowadzić do utraty wzroku znacznie szybciej. Charakteryzuje się tworzeniem nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych pod plamką, w miejscu, gdzie fizjologicznie nie występują. Głównym leczeniem postaci mokrej AMD są inhibitory

VEGF, białka stymulującego wzrost nowych naczyń krwionośnych. Anty-VEGF mogą zatrzymać rozwój nowych naczyń, zapobiegając dalszym uszkodzeniom plamki i utracie widzenia. U większości pacjentów mogą również poprawić widzenie, jeśli zwyrodnienie plamki zostanie w porę rozpoznane i odpowiednio leczone. Nie mogą jednak naprawić już powstałych uszkodzeń. Obecnie brak jednak skutecznej terapii postaci suchej AMD, dlatego to na tej właśnie postaci koncentrują się obecnie badania w celu zaproponowania potencjalnego leczenia [17].

2.5. Choroby rogówki

Rogówka to przezroczysta, wypukła przednia część oka, która pełni funkcję ochronną oraz odpowiada za załamывanie światła, dostarczając około dwóch trzecich całkowitej mocy skupiającej oka. Zbudowana jest z pięciu warstw: nabłonka, warstwy Bowmana, zrębu, błony Descemeta i śródbłonka. Najgrubszą część stanowi zrąb, złożony z uporządkowanych włókien kolagenowych, których specyficzna organizacja warunkuje zarówno wytrzymałość mechaniczną, jak i wysoką przezierność rogówki [18].

Na świecie ponad 4,2 miliona osób cierpi na zaburzenia widzenia związane z chorobami rogówki. Do najczęstszych schorzeń rogówki należą uszkodzenia i choroby prowadzące do utraty jej przejrzystości, takie jak bliznowacenie zrębu (leukoma, bielmo rogówki), utrata komórek śródbłonka powodująca obrzęk czy infekcje i przewlekłe stany zapalne. Skutkują one pogorszeniem widzenia, a w ciężkich przypadkach mogą prowadzić do ślepoty [18].

Podstawową metodą leczenia ciężkich uszkodzeń rogówki pozostaje przeszczepienie rogówki od dawcy, uznawane za złoty standard terapii. Warto zaznaczyć, że choć rogówka wykazuje względny przywilej immunologiczny (związany m.in. z jej naturalnym awaskularnym charakterem), to alogeniczne odrzucenie przeszczepu wciąż stanowi główną przyczynę niepowodzenia tej procedury. O ile u pacjentów niskiego ryzyka 2-letnia przeżywalność tkanek przekracza 90%, o tyle w grupie wysokiego ryzyka wskaźnik ten spada do 35%–70%. Reakcja obronna gospodarza prowadzi do nieodwracalnej utraty komórek śródbłonka dawcy, które nie posiadają zdolności do regeneracji na drodze mitozy, co w konsekwencji skutkuje obrzękiem zrębu i utratą przezierności implantu [19]. Procedura ta jest obciążona istotnymi ograniczeniami, takimi jak niedobór tkanek dawczych, konieczność posiadania wysoko specjalistycznych umiejętności chirurgicznych oraz ryzyko odrzutu przeszczepu, co wiąże się z potrzebą długotrwałej immunosupresji [20]. W związku z tym rozwijane są alternatywne strategie terapeutyczne, w tym zastosowanie keratoprotez, czyli

sztucznych implantów rogówki wykonanych z materiałów syntetycznych. Mimo że stanowią one istotną opcję kliniczną, ich wykorzystanie ograniczają problemy związane z biokompatybilnością oraz ograniczoną trwałością. W ostatnich latach dynamicznie rozwijają się również nowoczesne podejścia z zakresu bioinżynierii tkankowej, w tym techniki druku 3D, które w przyszłości mogą umożliwić wytwarzanie spersonalizowanych, funkcjonalnych zamienników rogówki [18].

Wymienione schorzenia stanowią obecnie główne przyczyny utraty wzroku w skali globalnej. Choć medycyna z powodzeniem wykorzystuje konwencjonalne metody leczenia, takie jak procedury chirurgiczne, laseroterapia czy farmakoterapia, to postępujące starzenie się społeczeństwa i stały wzrost liczby pacjentów ograniczają skuteczność tych metod. Tradycyjne podejście terapeutyczne w wielu przypadkach, zwłaszcza o charakterze neurodegeneracyjnym, okazuje się niewystarczające do powstrzymania progresji choroby i pełnego zabezpieczenia samodzielności pacjentów. W dalszej części pracy przedstawiono innowacyjne technologie inżynieryjne i biomedyczne, które mogą w przyszłości rozszerzyć spektrum dostępnych strategii terapeutycznych. Biodruk 3D, inteligentne bioniczne oko oraz nanotechnologia stanowią obiecujące kierunki badawcze, które mogą w przyszłości przyczynić się do ograniczenia progresji choroby lub częściowej poprawy funkcji wzrokowych u wybranych grup pacjentów.

3. Biodruk 3D w okulistyce

Technologia druku trójwymiarowego (3DP) istnieje od około 30 lat, jednak dopiero w ostatniej dekadzie zaczęła odgrywać istotną rolę w medycynie. Pierwsza drukarka trójwymiarowa została wynaleziona w latach 80. XX wieku przez amerykańskiego inżyniera i wynalazcę Charlesa W. Hulla z wykorzystaniem techniki stereolitografii (SLA). Druk 3D opisywano wówczas jako proces sekwencyjnego nakładania kolejnych warstw materiału zgodnie z projektami cyfrowymi w celu stworzenia określonych obiektów. Wprowadzenie technologii druku 3D do medycyny zapoczątkowało rozwój nowych metod wytwarzania implantów, modeli anatomicznych oraz konstrukcji przeznaczonych do zastosowań terapeutycznych, które są stale udoskonalane w celu sprostania rosnącym wymaganiom klinicznym [21].

Przełomowym etapem w historii wykorzystania 3DP w medycynie było wprowadzenie biodruku 3D. Jest to technologia wykorzystująca biotusze, która łączy materiały kompatybilne biologicznie z żywymi komórkami. Biodruk 3D umożliwia wytwarzanie wysoce złożonych systemów biologicznych, w tym funkcjonalnych tkanek takich jak układ naczyniowy, mięśnie czy kości, a także spersonalizowanych

systemów terapeutycznych zdolnych do precyzyjnego dostarczania leków. Badania przedkliniczne wskazują, że zastosowanie biodruku 3D może sprzyjać zwiększeniu retencji komórek oraz poprawie ich integracji z tkankami gospodarza, jednak skuteczność tego podejścia wymaga dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych [22].

W okulistyce technologia ta jest szczególnie obiecująca ze względu na zdolność do tworzenia struktur o wysokim stopniu odwzorowania anatomicznego oraz specyficznych dla pacjenta przeszczepów, co potencjalnie może ograniczać ryzyko odpowiedzi immunologicznej. Procedura ta rozpoczyna się od pozyskania wysokiej rozdzielczości obrazów struktur oka pacjenta przy użyciu tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Dane te są następnie przetwarzane w celu stworzenia cyfrowego modelu 3D (CAD), co umożliwia indywidualne dopasowanie implantu do anatomii pacjenta [21,22]. Obecnie wyróżnia się trzy główne typy technologii biodruku, z których każda posiada specyficzne zalety: ekstruzyjną (wyłaczanie), wspomaganą laserowo oraz atramentową. Wybór konkretnej metody zależy od pożądanej struktury docelowej, a precyzyjna kontrola parametrów, pozwala na modelowanie nie tylko topografii zewnętrznej, ale i cech wewnętrznych: kształtu, rozmiaru, porowatości oraz wzajemnych połączeń. Parametry te mają krytyczne znaczenie dla zapewnienia odpowiedniej dyfuzji tlenu i składników odżywczych, niezbędnych do przeżycia komórek i funkcjonalności tkanki [22].

Pomimo tych zaawansowanych możliwości, biodruk nie jest jeszcze powszechnie wykorzystywany w rutynowym leczeniu chorób oczu. Wynika to ze znacznej złożoności budowy narządu wzroku, który obejmuje zarówno relatywnie proste, wielowarstwowe elementy (jak rogówka), jak i struktury o najwyższym stopniu skomplikowania, stanowiące funkcjonalne przedłużenie ośrodkowego układu nerwowego (siatkówka). Niemniej jednak, precyzja techniki biodruku 3D i zdolność do replikowania hierarchicznej budowy tkanek daje szansę na przełom w tworzeniu modeli siatkówki i złożonych systemów terapeutycznych. Jednocześnie należy podkreślić, że większość zastosowań biodruku 3D w okulistyce pozostaje obecnie na etapie badań przedklinicznych. Do najważniejszych wyzwań należą zapewnienie długotrwałej żywotności komórek, ich prawidłowej integracji funkcjonalnej z tkankami oka oraz potwierdzenie bezpieczeństwa i skuteczności w badaniach klinicznych [22].

3.1. Biodruk 3D – wykorzystanie w leczeniu AMD

Część pacjentów z AMD nie osiąga zadowalającej odpowiedzi na leczenie anty-VEGF, implanty doszkliskowe ani inne konwencjonalne metody terapeutyczne. W takich przypadkach biodruk 3D jest rozważany jako jedno z obiecujących

podejść w inżynierii tkankowej, którego celem jest odtworzenie utraconych struktur siatkówki oraz stworzenie podstaw do przyszłych terapii regeneracyjnych. Celem tej technologii jest opracowanie funkcjonalnych, trójwymiarowych modeli tkanki siatkówki, które w przyszłości mogłyby znaleźć zastosowanie terapeutyczne. Obecnie prowadzone są intensywne badania z zakresu inżynierii tkankowej (TE), których celem jest opracowanie spersonalizowanych konstrukcji siatkówki dostosowanych do potrzeb pacjentów. Struktura siatkówki składa się z kilku różnych warstw, co czyni ją złożoną również pod względem konstruowania rusztowań, służących jako podpora dla wzrostu komórek. Badania eksperymentalne wskazują, że biodruk 3D umożliwia odtworzenie wybranych elementów architektury siatkówki z zachowaniem istotnych cech morfologicznych i fenotypowych komórek. Rusztowanie można wykonać z wysoką precyzją, ustawiając odpowiednie parametry, co stanowi jedną z zalet biodruku 3D. Siatkówka jest strukturą wielowarstwową, co sprawia, że stworzenie dla niej odpowiednich rusztowań (podpór dla wzrostu komórek) jest wyjątkowo trudne. Biodruk 3D umożliwia odwzorowanie wybranych elementów architektury siatkówki. W przeciwieństwie do klasycznych metod hodowli komórek (2D), technologia ta stwarza możliwość zachowania naturalnych cech i funkcji komórek. Choć siatkówka składa się z ponad 60 typów komórek, biodruk umożliwia ich eksperymentalne rozmieszczenie warstwa po warstwie: od komórek zwojowych, przez dwubiegunowe, aż po fotoreceptory (czopki i pręciki) oraz nabłonek barwnikowy. Dzięki możliwości precyzyjnego rozmieszczania różnych typów komórek biodruk 3D jest obecnie uznawany za jedno z najbardziej obiecujących narzędzi współczesnej inżynierii tkankowej oka. Jednocześnie większość tych zastosowań pozostaje na etapie badań przedklinicznych i wymaga dalszej oceny pod kątem bezpieczeństwa, integracji z tkankami gospodarza oraz skuteczności klinicznej [23,24].

3.2. Biodruk 3D – wykorzystanie w leczeniu chorób rogówki

Wykorzystanie technologii biodruku 3D w leczeniu schorzeń rogówki jest jednym z intensywnie rozwijanych kierunków medycyny regeneracyjnej i personalizowanej, który w przyszłości może przyczynić się do zmniejszenia zależności od tkanek dawczych oraz przezwyciężenia części ograniczeń tradycyjnych keratoprotez. Metoda ta wykorzystuje zaawansowane materiały hydrożelowe, takie jak GelMA lub kolagen, pełniące rolę biotuszy. Substancje te układane są warstwowo, tworząc precyzyjne rusztowania dla żywych komórek macierzystych i keratocytów pacjenta. W przeciwieństwie do standardowych implantów syntetycznych, biodrukowane struktury projektuje się na podstawie indywidualnych skanów cyfrowych (modelowanie CAD),

co umożliwia indywidualne dopasowanie kształtu, krzywizny i grubości konstrukcji do anatomii pacjenta. Kluczowym elementem tej technologii jest zastosowanie wysoko uwodnionych hydrożeli, które dzięki swojej porowatej strukturze zapewniają optymalną przejrzystość optyczną oraz niezbędną przepuszczalność dla składników odżywczych i tlenu. Właściwości hydrożeli, takie jak wysoka zawartość wody i odpowiednia porowatość, mogą sprzyjać dyfuzji tlenu oraz składników odżywczych, co jest istotne dla utrzymania żywotności komórek. Dzięki technikom takim jak biopdruk ekstruzyjny czy wysokorozdzielcze cyfrowe przetwarzanie światła (DLP) możliwe jest wytwarzanie konstrukcji rogówkowych o wysokim stopniu odwzorowania anatomicznego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że mogą one wspierać regenerację tkanek oraz stanowić potencjalną alternatywę dla tradycyjnych metod rekonstrukcji rogówki. Należy jednak podkreślić, że większość tych rozwiązań pozostaje na etapie badań przedklinicznych, a ich długoterminowe bezpieczeństwo, skuteczność oraz stopień integracji z tkankami gospodarza wymagają dalszej oceny [25].

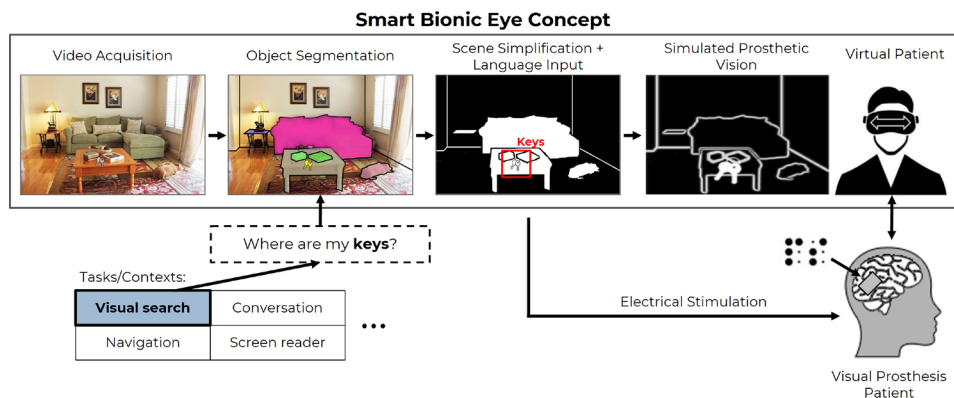
4. Inteligentne bioniczne oko

Postępy w terapii genowej, wykorzystaniu komórek macierzystych oraz przeszczepach siatkówki wskazują na potencjał tych metod jako przyszłych strategii leczenia zaawansowanych postaci zwyrodnienia siatkówki. Pomimo tych postępów nadal nie istnieją skuteczne metody leczenia wielu pacjentów, którzy utracili wzrok w wyniku rozległych uszkodzeń siatkówki, nerwu wzrokowego lub kory wzrokowej. W obliczu ograniczeń współczesnych protez wzroku, których działanie wciąż jest dalekie od przywrócenia naturalnego widzenia, coraz większą uwagę zyskuje koncepcja tzw. Inteligentnego bionicznego oka. Termin „bioniczne oko” odnosi się do sztucznej protezy wzrokowej, zaprojektowanej w celu przywrócenia częściowej zdolności widzenia poprzez stymulację neuronów pozostałych w siatkówce lub korze wzrokowej. W odróżnieniu od tradycyjnych metod korekcji wzroku, takich jak okulary czy soczewki kontaktowe, bioniczne oczy omijają uszkodzone fotoreceptory, wykorzystując zewnętrzne kamery i matryce elektrod lub implanty subretinalne, które generują impulsy elektryczne stymulujące neurony i przesyłające sygnały do mózgu [26].

Historia technologii bionicznych oczu sięga XVIII wieku, kiedy Luigi Galvani odkrył elektryczny charakter impulsów nerwowych. W XX wieku podjęto pierwsze próby praktycznego wykorzystania stymulacji elektrycznej w przywracaniu widzenia, m.in. poprzez eksperymenty Gilesa S. Brindleya, który stymulował korę wzrokową pacjentów niewidomych, wywołując fosfeny, czyli plamki światła. W kolejnych dekadach badano stymulację siatkówki, jako bardziej ukierunkowaną metodę

przywracania funkcji wzrokowych. Istotnym etapem rozwoju technologii było opracowanie protez epiretinalnych (Argus I i II), implantów subretinalnych (Alpha-IMS) oraz systemów korowych (Orion), z których każdy wniósł istotne postępy w ostrości obrazu, funkcjach rozpoznawania kształtów i zdolności do samodzielnej nawigacji [27].

Innowacyjność inteligentnego bionicznego oka polega na integracji sztucznej inteligencji (AI) z generowaniem funkcjonalnego i praktycznego widzenia. Zamiast prób odtworzenia pełnej percepcji wzrokowej, systemy te wspierają użytkowników w codziennym funkcjonowaniu, analizując otoczenie, segmentując obiekty, rozpoznając tekst, gesty i mimikę, oceniając głębię oraz identyfikując istotne elementy przestrzenne. Dzięki temu użytkownik może łatwiej odnajdywać przedmioty, rozpoznawać twarze, czytać etykiety leków, wykrywać przeszkody i poruszać się w przestrzeni. Przykładowo system może identyfikować wskazane przez użytkownika przedmioty i zaznaczać ich położenie w obrazie protezowym podczas przeszukiwania otoczenia (rycina 1.). Technologia ta jest inspirowana istniejącymi rozwiązaniami wspomagającymi, takimi jak Seeing AI czy Google Lookout. Sugeruje ona, że mimo braku możliwości całkowitego przywrócenia naturalnego wzroku, inteligentne przetwarzanie obrazu może ułatwiać wykonywanie codziennych czynności oraz poprawiać orientację przestrzenną użytkowników. Integracja protez wzroku z algorytmami AI stwarza możliwość opracowania bardziej spersonalizowanych systemów wspomagania widzenia, łączących stymulację neuronalną z analizą obrazu w czasie rzeczywistym. Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że technologie te mogą poprawiać orientację przestrzenną, ułatwiać wykonywanie wybranych czynności dnia codziennego oraz zwiększać samodzielność użytkowników. Jednocześnie ich skuteczność zależy od stopnia uszkodzenia układu wzrokowego, rodzaju zastosowanego implantu oraz możliwości adaptacyjnych pacjenta, dlatego konieczne są dalsze badania kliniczne oceniające ich długoterminową skuteczność. Pomimo dynamicznego rozwoju technologii inteligentnych protez wzroku, obecnie nie są one w stanie odtworzyć naturalnego widzenia. Ograniczenia dotyczą przede wszystkim rozdzielczości generowanego obrazu, liczby stymulowanych neuronów, konieczności długotrwałej rehabilitacji oraz wysokich kosztów wdrożenia, dlatego rozwiązania te należy traktować jako technologie wspomagające, a nie zastępujące fizjologiczne widzenie [26].



Rycina 1. Sposób działania Inteligentnego bionicznego oka [26]

5. Nanotechnologia w leczeniu schorzeń siatkówki

W ostatnich latach nanotechnologia stała się jednym z najbardziej obiecujących, a zarazem intensywnie badanych kierunków w terapii okulistycznej, szczególnie w kontekście leczenia schorzeń odcinka tylnego oka, takich jak AMD czy retinopatia cukrzycowa. Złożona budowa anatomiczna narządu wzroku oraz obecność naturalnych barier ochronnych, w tym przede wszystkim bariery krew-siatkówka, znacząco ograniczają skuteczność i biodostępność tradycyjnych metod farmakoterapii (rycina 2.), do których należą m.in. krople do oczu, inhibitory VEGF, glikokortykosteroidy czy antyoksydanty. Stosowane w praktyce klinicznej alternatywne formy podania, takie jak powtarzalne iniekcje doszkliskowe lub okołogałkowe, umożliwiają bezpośrednie dostarczenie substancji czynnych (np. inhibitorów VEGF) do zmienionych chorobowo tkanek, jednak wiążą się z dyskomfortem pacjenta oraz ryzykiem poważnych powikłań, w tym zapalenia wnętrza gałki ocznej lub odwarstwienia siatkówki [28-30].

Projektowanie nanocząsteczek, charakteryzujących się unikalnymi właściwościami fizykochemicznymi oraz małym rozmiarem (standardowo w przedziale 1–100 nm), stanowi potencjalne rozwiązanie tych problemów, umożliwiając bardziej precyzyjne i ukierunkowane dostarczanie substancji leczniczych do fotoreceptorów oraz nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) (rycina 3.). W warunkach laboratoryjnych systemy te wykazują zdolność do ochrony cząsteczek terapeutycznych przed przedwczesną degradacją biologiczną, poprawiają ich dystrybucję w tkankach docelowych, a także pozwalają na kontrolowane, przedłużone lub zależne od bodźców uwalnianie leku [28-30]. Szczególne zainteresowanie budzą liposomy (nanocząstki

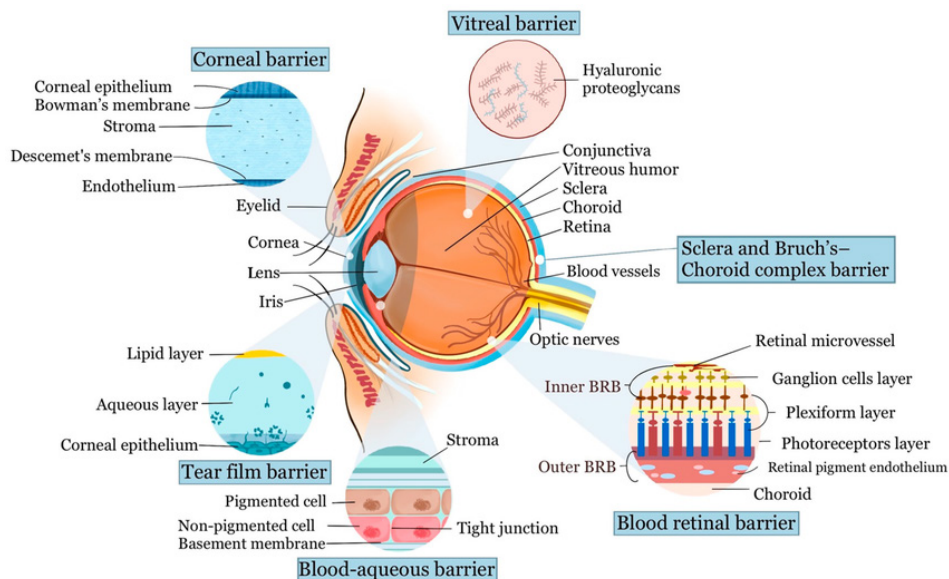
lipidowe). Warto podkreślić, że stanowią one obecnie jedyny system nanonośników zatwierdzony do wybranych zastosowań klinicznych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Wynika to z ich korzystnych właściwości, takich jak relatywnie proste metody produkcji, wysoka kompatybilność z tkankami żywymi oraz zdolność do enkapsulacji cząsteczek o zróżnicowanej hydrofobowości, ładunku i rozmiarach. Fosfolipidy tworzą liposomy w procesie samoorganizacji, formując dwuwarstwową strukturę otaczającą wodne wnętrze, co umożliwia jednoczesny transport leków rozpuszczalnych zarówno w wodzie, jak i w lipidach. Cechują się one dobrą biodegradowalnością i mogą być modyfikowane w celu uwalniania ładunku w odpowiedzi na specyficzne zmiany pH lub temperatury. Należy jednak zaznaczyć, że większość doniesień o wysokiej skuteczności terapeutycznej specyficznych formuacji liposomalnych pochodzi wciąż z testów na modelach zwierzęcych i wymaga weryfikacji klinicznej. Przykładowo, w badaniach przedklinicznych liposomy z rapamycyną skutecznie hamowały neowaskularyzację naczyńkową u szczurów po oparzeniach alkalicznych, zwiększając wchłanianie leku w porównaniu z konwencjonalnymi formami podania. Podobnie w modelach eksperymentalnych liposomalne krople z werbaskozydem wykazały lepszą retencję w rogówce i przyspieszone gojenie nabłonka, a systemy zawierające kwas usninowy poprawiły regenerację tkanek przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności [31-33].

Poza liposomami na etapie badań eksperymentalnych oraz koncepcyjnych rozwijane są także inne funkcjonalizowane nanonośniki:

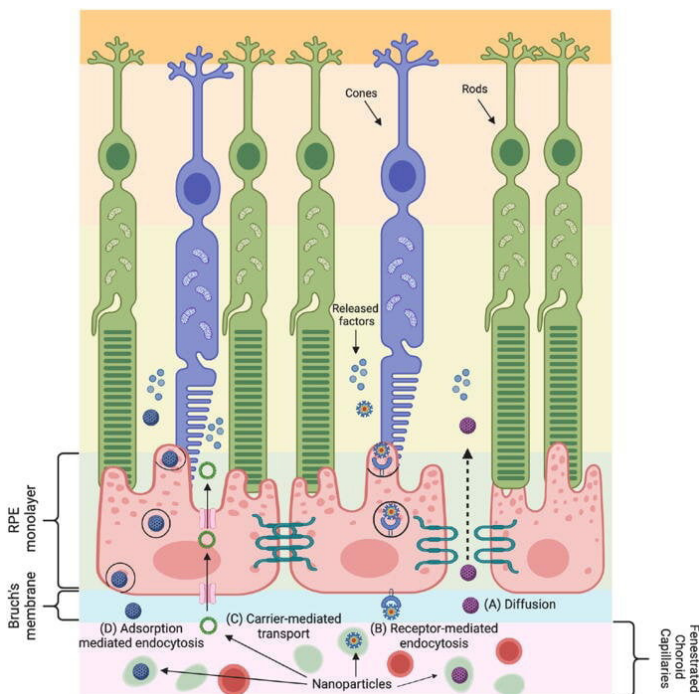
- **Nanocząstki polimerowe (np. PLGA)** – badane pod kątem jednoczesnego, kontrolowanego transportu leków przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych.
- **Nanocząstki lipoproteinopodobne (sHDL)** – projektowane w celu usunięcia nadmiaru lipidów oraz dostarczania rapamycyny.
- **Nanocząstki złota** – rozważane jako platformy do terapii fototermicznej oraz zaawansowanej diagnostyki molekularnej [31,32]

Wprowadzanie modyfikacji powierzchniowych za pomocą specyficznych ligandów, takich jak peptydy, ma na celu selektywne kierowanie nanocząstek do komórek śródbłónki naczyń siatkówki, co w założeniu ma zwiększyć indeks terapeutyczny i ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane. Nanotechnologia otwiera również potencjalne możliwości dla terapii skojarzonych oraz dostarczania nowoczesnych makrocząsteczek, w tym kwasów RNA (np. siRNA) lub specyficznych inhibitorów szlaków sygnałowych, co mogłoby stanowić alternatywę dla pacjentów wykazujących oporność na klasyczne przeciwciała anti-VEGF. Choć długoterminowym celem naukowców jest opracowanie nieinwazyjnych form podania (np. kropli

do oczu zdolnych do penetracji do bieguna tylnego oka), rozwiązania te wciąż pozostają w sferze badań przedklinicznych i koncepcyjnych [31,32].



Rycina 2. Bariery w dostarczaniu leków do oka [33]



Rycina 3. Droga przenikania nanocząsteczek przez barierę krew-siatkówka [28]

6. Podsumowanie

Omówione technologie wyraźnie wskazują kierunki, w których rozwija się współczesna okulistyka. Choć tradycyjne procedury chirurgiczne oraz klasyczna farmakoterapia wciąż pozostają fundamentem codziennej praktyki klinicznej, to właśnie innowacyjne metody inżynierii tkankowej i zaawansowanej inżynierii stanowią obiecującą alternatywę dla pacjentów zmagających się z zaawansowanymi dysfunkcjami wzroku, u których dotychczasowe leczenie okazało się niewystarczające lub wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi. Technologie takie jak biodruk 3D otwierają nowe możliwości w zakresie precyzyjnego replikowania struktury tkanek oka i projektowania spersonalizowanych przeszczepów o wysokiej biokompatybilności. Z kolei systemy oparte na nanotechnologii wykazują w badaniach eksperymentalnych istotny potencjał do zwiększania efektywności dostarczania leków bezpośrednio do źródła procesu chorobowego, co w przyszłości może pozwolić na zminimalizowanie ogólnoustrojowej toksyczności terapii. Równolegle rozwój inteligentnego bionicznego oka zintegrowanego z algorytmami sztucznej inteligencji może wspierać orientację przestrzenną i częściową samodzielność pacjentów dzięki ominięciu uszkodzonych struktur drogi wzrokowej. Należy jednak pamiętać, że większość tych zaawansowanych rozwiązań znajduje się obecnie na etapie badań przedklinicznych lub wczesnych faz koncepcyjnych, a ich pełna translacja do rutynowej praktyki medycznej wymaga pokonania licznych barier technologicznych, ekonomicznych i regulacyjnych. Niemniej jednak dynamiczny rozwój tych technologii wskazuje, że w przyszłości mogą one istotnie poszerzyć możliwości terapeutyczne okulistyki, jednak ich rutynowe zastosowanie będzie wymagało dalszych badań potwierdzających bezpieczeństwo, skuteczność i trwałość efektów klinicznych.

Referencje

- [1] Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144-e160. doi:10.1016/s2214-109x(20)30489-7
- [2] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*. 2014;311(18):1901. doi:10.1001/jama.2014.3192
- [3] Bourne R, Steinmetz JD, Flaxman S, et al. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e130-e143. doi:10.1016/s2214-109x(20)30425-3

- [4] Swenor BK, Ehrlich JR. Ageing and vision loss: looking to the future. *The Lancet Global Health*. 2021;9(4):e385-e386. doi:10.1016/s2214-109x(21)00031-0
- [5] Naderi K, Gormley J, O'Brart D. Cataracts surgery and dry eye disease: A review. *European Journal of Ophthalmology*. 2020;30(5):840-855. doi:10.1177/1120672120929958
- [6] Mishra, D., Kashyap, A., Srivastav, T., Yadav, A., Pandey, S., Majhi, M. M., Verma, K., Prabu, A., & Singh, V. (2023). Enzymatic and biochemical properties of lens in age-related cataract versus diabetic cataract: A narrative review. *Indian Journal of Ophthalmology*, 71(6), 2379–2384. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1784_22
- [7] Davis G. The Evolution of Cataract Surgery. *Mo Med*. 2016 Jan-Feb;113(1):58-62. PMID: 27039493; PMCID: PMC6139750.
- [8] Moshirfar M, Milner D, Patel BC. Cataract Surgery. 2023 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 32644679.
- [9] Chuang J, Shih KC, Chan TC, Wan KH, Jhanji V, Tong L. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2017;43(12):1596-1607. doi:10.1016/j.jcrs.2017.10.033
- [10] McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *Journal of Optometry*. 2017;10(2):71-78. doi:10.1016/j.optom.2016.02.003
- [11] Sim RH, Sirasanagandla SR, Das S, Teoh SL. Treatment of Glaucoma with Natural Products and Their Mechanism of Action: An Update. *Nutrients*. 2022;14(3):534. doi:10.3390/nu14030534
- [12] Bourne RRA, Jonas JB, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye*. 2024;38(11):2036-2046. doi:10.1038/s41433-024-02995-5
- [13] Hu A, Schmidt MHH, Heinig N. Microglia in retinal angiogenesis and diabetic retinopathy. *Angiogenesis*. 2024;27(3):311-331. doi:10.1007/s10456-024-09911-1
- [14] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1-17. doi:10.1155/2016/2156273
- [15] Simó R, Hernández C. New Insights into Treating Early and Advanced Stage Diabetic Retinopathy. *IJMS*. 2022;23(15):8513. doi:10.3390/ijms23158513
- [16] Deng Y, Qiao L, Du M, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes & Diseases*. 2022;9(1):62-79. doi:10.1016/j.gendis.2021.02.009
- [17] Marchesi N, Capietri M, Pascale A, Barbieri A. Different Therapeutic Approaches for Dry and Wet AMD. *IJMS*. 2024;25(23):13053. doi:10.3390/ijms252313053
- [18] Yuan Y, Lim KS, Sutton G, Wallace GG, You J. 3D Printing Strategies for Bioengineering Human Cornea. *Adv Healthcare Materials*. 2025;15(10). doi:10.1002/adhm.202502767

- [19] Singh R, Mar D, Gupta N, Tripathy K. Corneal Graft Rejection. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed July 5, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519043/>
- [20] Xu Y, Wei C, Ma L, et al. 3D mesenchymal stem cell exosome-functionalized hydrogels for corneal wound healing. *Journal of Controlled Release*. 2025;380:630-646. doi:10.1016/j.jconrel.2025.02.030
- [21] Tan G, Ioannou N, Mathew E, Tagalakis AD, Lamprou DA, Yu-Wai-Man C. 3D printing in Ophthalmology: From medical implants to personalised medicine. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;625:122094. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122094
- [22] Kim H, Ngo GH, Hong W, Lee SH, Mahajan VB, DeBoer C. 3D Bioprinting of Cellular Therapeutic Systems in Ophthalmology: from Bioengineered Tissue to Personalized Drug Delivery. *Curr Ophthalmol Rep*. 2025;13(1). doi:10.1007/s40135-025-00337-6
- [23] Wang Y, Jiang D, Wang Q, et al. <sc>Three-dimensional</sc> tissue engineering and organoid technologies for retinal regeneration and therapy. *Bioengineering & Transla Med*. 2025;10(6). doi:10.1002/btm2.70051
- [24] Galindo-Camacho RM, Blanco-Llamero C, da Ana R, et al. Therapeutic Approaches for Age-Related Macular Degeneration. *IJMS*. 2022;23(19):11769. doi:10.3390/ijms231911769
- [25] Jia S, Bu Y, Lau DSA, et al. Advances in 3D bioprinting technology for functional corneal reconstruction and regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;10. doi:10.3389/fbioe.2022.1065460
- [26] Beyeler M, Sanchez-Garcia M. Towards a Smart Bionic Eye : AI-powered artificial vision for the treatment of incurable blindness. *J Neural Eng*. 2022;19(6):063001. doi:10.1088/1741-2552/aca69d
- [27] Chen KY, Chan HC, Chan CM. Can bionic eyes restore vision? Breakthroughs, challenges, and future frontiers in ophthalmology – A comprehensive review. *J Biol Eng*. 2025;19(1). doi:10.1186/s13036-025-00548-2
- [28] Kaur G, Bisen S, Singh NK. Nanotechnology in retinal diseases: From disease diagnosis to therapeutic applications. *Biophysics Reviews*. 2024;5(4). doi:10.1063/5.0214899
- [29] Wu Y, Li X, Fu X, et al. Innovative Nanotechnology in Drug Delivery Systems for Advanced Treatment of Posterior Segment Ocular Diseases. *Advanced Science*. 2024;11(32). doi:10.1002/advs.202403399
- [30] Li S, Chen L, Fu Y. Nanotechnology-based ocular drug delivery systems: recent advances and future prospects. *J Nanobiotechnol*. 2023;21(1). doi:10.1186/s12951-023-01992-2
- [31] Qi Q, Su D, Zhuang S, et al. Progress in Nanotechnology for Treating Ocular Surface Chemical Injuries: Reflecting on Advances in Ophthalmology. *Advanced Science*. 2025;12(6). doi:10.1002/advs.202407340

- [32] Rodriguez-Cruz JJ, Cutrufello J, Lam M, Nallaparaju S, Peppas NA. Drug Delivery Technologies for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Advanced Science*. 2025;12(39). doi:10.1002/advs.202503212
- [33] Liu LC, Chen YH, Lu DW. Overview of Recent Advances in Nano-Based Ocular Drug Delivery. *IJMS*. 2023;24(20):15352. doi:10.3390/ijms242015352

POZA TWARZĄ – TRIFAROTEN JAKO PRZEŁOM W LECZENIU TRĄDZIKU TWARZY I TUŁOWIA

Daria Gliwa¹, Anna Łajczak¹, Przemysław Nowakowski¹, Maja Dreger¹, Krzysztof Żerdziński¹, Oskar Zieliński²

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

2. Koło Naukowe Matematyków Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Abstrakt: Trifaroten 50 µg/g krem, zatwierdzony przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 4 października 2019 roku, stanowi pierwszy nowy retinoid miejscowy zarejestrowany do leczenia trądziku pospolitego od ponad dwóch dekad oraz pierwszy lek z tej grupy o selektywnym powinowactwie do receptora kwasu retinowego typu gamma (*retinoic acid receptor gamma*, RAR-γ). Trądzik pospolity jest przewlekłą zapalną chorobą jednostki włosowo-łojowej o chorobowości sięgającej 20,5%, prowadzącą do istotnego obciążenia psychospołecznego oraz trwałych następstw – blizn zanikowych i przebarwień potrądzikowych. Dotychczasowe leczenie retinoidami I-III generacji cechuje się istotnymi ograniczeniami – żaden z tych leków nie został zarejestrowany na podstawie badań obejmujących jednocześnie zmiany twarzy i tułowia, zajęte u ponad połowy chorych. Celem pracy jest kompleksowa analiza trifarotenu jako innowacyjnej opcji terapeutycznej, obejmująca profil farmakologiczny, dowody kliniczne oraz pozycjonowanie leku w aktualnym algorytmie terapeutycznym. Analizę oparto na krytycznym przeglądzie literatury, z uwzględnieniem badań rejestracyjnych fazy III (PERFECT 1 i PERFECT 2), rozszerzenia 52-tygodniowego SATISFY, badań fazy IV (START, LEAP, DUAL) oraz aktualnych wytycznych Amerykańskiej Akademii Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology*, AAD) i europejskich wytycznych S3. Selektywność wobec RAR-γ w połączeniu z celowo zaprojektowaną niestabilnością metaboliczną zapewnia wysokie stężenia leku w keratynocytach przy minimalnej ekspozycji ogólnoustrojowej, umożliwiając bezpieczne stosowanie jednocześnie na twarz i tułów. W badaniach rejestracyjnych odsetek sukcesu terapeutycznego według skali Globalnej Oceny Badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA)

osiągnął 29,4–42,3%, w rozszerzeniu 52-tygodniowym 65,1%, a w badaniu START zaobserwowano 55,2% redukcję blizn zanikowych. Trifaroten znajduje zastosowanie u pacjentów z zajęciem tułowia, ciemniejszymi fototypami skóry oraz predyspozycją do bliznowacenia. W pracy omówiono także wyniki badań nad trifarotenem we wrodzonej rybiej łusce, optymalizację terapii skojarzonej oraz uwarunkowania dostępności leku w Europie. Wnioski wskazują, że trifaroten stanowi istotny postęp w terapii trądziku pospolitego, a dalsze badania porównawcze z retinoidami starszych generacji oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej są niezbędne do pełnego ugruntowania jego pozycji w algorytmie leczenia.

Słowa kluczowe: innowacyjne leczenie, RAR-gamma, retinoidy miejscowe, trądzik pospolity, trifaroten

Abstract: Trifarotene 50 µg/g cream, approved by the Food and Drug Administration (FDA) on 4 October 2019, is the first new topical retinoid registered for the treatment of acne vulgaris in over two decades and the first drug in this class with selective affinity for the retinoic acid receptor gamma (RAR-γ). Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit with a global prevalence reaching 20.5%, leading to substantial psychosocial burden and persistent sequelae – atrophic scars and acne-induced hyperpigmentation. Existing treatment with first- to third-generation retinoids is limited by the fact that none of these agents was registered on the basis of trials simultaneously evaluating facial and truncal acne, although the trunk is affected in over half of patients. This work aims to provide a comprehensive analysis of trifarotene as an innovative therapeutic option, addressing its pharmacological profile, clinical evidence, and positioning within the current therapeutic algorithm. The analysis was based on a critical literature review, including pivotal phase III trials (PERFECT 1 and PERFECT 2), the 52-week SATISFY extension, phase IV trials (START, LEAP, DUAL), and current guidelines of the American Academy of Dermatology and European S3 guidelines. RAR-γ selectivity combined with deliberately engineered metabolic instability ensures high drug concentrations in keratinocytes with minimal systemic exposure, enabling safe concurrent application to the face and trunk. In pivotal trials, the IGA success rate reached 29.4–42.3%, rising to 65.1% in the 52-week extension, and the START trial demonstrated a 55.2% reduction in atrophic scars. Trifarotene finds particular application in patients with truncal involvement, darker skin phototypes, and predisposition to scarring. The work also discusses the results of trifarotene research in congenital ichthyosis, optimisation of combination therapy, and factors determining the availability of the drug in Europe. The conclusions indicate that trifarotene represents a significant advance in the treatment of acne vulgaris, and further comparative studies with earlier-generation retinoids and real-world evidence data are essential to fully establish its position in the treatment algorithm.

Keywords: acne vulgaris, innovative treatment, RAR-gamma, topical retinoids, trifarotene

1. Wprowadzenie

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*) jest przewlekłą chorobą zapalną jednostki włosowo-łojowej, stanowiącą jedną z najczęstszych przyczyn konsultacji dermatologicznych na świecie [1]. Rosnące znaczenie epidemiologiczne tej choroby, jej przewlekły przebieg oraz trwałe następstwa – zarówno fizyczne (bliznowacenie, przebarwienia), jak i psychospołeczne (stygmatyzacja, obniżona samoocena, lęk) – uzasadniają poszukiwanie nowych, celowanych opcji terapeutycznych [2, 3]. Niniejszy rozdział przedstawia aktualne dane epidemiologiczne oraz obraz kliniczny trądziku, stanowiąc wprowadzenie do omówienia trifarotenu – retinoidu IV generacji o selektywnym powinowactwie do receptora kwasu retinowego typu gamma (*retinoic acid receptor gamma*, RAR- γ) [4].

1.1. Epidemiologia

Według raportu z projektu Globalnego Obciążenia Chorobami (*Global Burden of Disease*, GBD) z 2010 roku, trądzik stanowi ósmą najczęściej występującą chorobę na świecie, z szacowaną globalną chorobowością wynoszącą 9,38% [1]. Analiza danych GBD 2021, obejmująca 204 kraje i terytoria w latach 1990-2021, wykazała wzrost standaryzowanego wiekiem współczynnika chorobowości wśród osób w wieku 10-24 lat z 8563,4 do 9790,5 na 100 000 osób, przy średniej rocznej zmianie procentowej (*average annual percentage change*, AAPC) wynoszącej 0,43. Całkowita liczba przypadków wzrosła o 39,2% - do 184,3 mln [2]. Wieloośrodkowe badanie przekrojowe przeprowadzone w 20 krajach potwierdziło globalną chorobowość na poziomie 20,5%, sięgającą 28,3% w grupie 16-24 lat, z kolei trądzik wieku dorosłego rozpoznawano u co piątej osoby w wieku 25-39 lat [3].

Najwyższe standaryzowane współczynniki chorobowości odnotowano w Europie Zachodniej (14 584,0 na 100 000), podczas gdy najszybszy wzrost chorobowości obserwowano w Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie (AAPC>0,60) [2] (Tabela 1).

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki chorobowości trądziku pospolitego u osób w wieku 10-24 lat w wybranych regionach GBD w 2021 roku – opracowanie własne na podstawie [2]

Region GBD	Przypadki w 2021 r. (mln)	Współczynnik chorobowości w 2021 r. (na 100 000)	AAPC 1990-2021 (95% CI)
Globalnie	184,3	9 790,5	0,43 (0,41-0,46)

Europa Zachodnia	10,4	14 584,0	0,24 (0,15-0,33)
Afryka Subsaharyjska Wschodnia	19,9	13 430,6	0,43 (0,41-0,44)
Azja Wschodnia	27,3	11 274,4	0,53 (0,52-0,55)
Afryka Północna i Bliski Wschód	16,6	10 257,8	0,62 (0,59-0,65)
Ameryka Północna (wysoki SDI)	5,9	8 294,6	0,32 (0,27-0,36)
Azja Południowa	39,6	7 559,0	0,56 (0,55-0,57)
Europa Środkowa	0,9	5 264,5	0,35 (0,32-0,37)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SDI – wskaźnik socjodemograficzny (ang. *Sociodemographic Index*) – wskaźnik złożony uwzględniający dochód *per capita*, poziom edukacji i współczynnik dzietności

Chorobowość jest o około 25% wyższa u młodych kobiet niż u mężczyzn, choć cięższe postacie trądziku częściej dotyczą płci męskiej [1, 2].

Trądzik istotnie obniża jakość życia pacjentów. Europejskie badanie wielo-
ośrodkowe przeprowadzone w 13 krajach z wykorzystaniem Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) wykazało u pacjentów z trądzikiem znamienne wyższe ryzyko wystąpienia objawów klinicznych lęku w porównaniu z grupą kontrolną (iloraz szans [OR, ang. *odds ratio*]: 2,53; 95% CI: 1,40-4,58) [5]. Choroba wiąże się ze stygmatyzacją i obniżoną samooceną [1], a blizny potrądzikowe w obrębie twarzy występują u nawet 55% chorych [6].

1.2. Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny choroby składają się wykwity niezapalne – zaskórniki otwarte (łac. *comedones aperti*) i zamknięte (łac. *comedones clausi*) – oraz wykwity zapalne: grudki (łac. *papulae*; lite, uniesione zmiany o średnicy poniżej 1 cm) i krosty (łac. *pustulae*; drobne, wyniosłe wykwity wypełnione treścią ropną) (Rycina 1). W postaciach ciężkich występują również guzki (łac. *noduli*) i torbiele (łac. *cystae*) o średnicy co najmniej 5 mm, które mogą prowadzić do trwałego bliznowacenia [1].



Rycina 1. Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – grudki i krosty zapalne w obrębie twarzy. Image sourced from DermNet [7]. Licencja CC-BY-NC-ND 3.0 NZ.

Większość przypadków stanowi trądzik o nasileniu łagodnym (ok. 60-70%) i umiarkowanym (ok. 20-30%), podczas gdy postaci ciężkie dotyczą zazwyczaj około 5-10% pacjentów. Najczęstszą lokalizacją zmian pozatwarzowych są górne partie pleców (52%) oraz klatka piersiowa (30%). Występowanie zmian trądzikowych na tułowie było dotychczas marginalizowane w badaniach naukowych, co dodatkowo podkreśla znaczenie wdrażania terapii skutecznych w obu tych lokalizacjach jednocześnie [6].

Zróznicowany obraz kliniczny trądziku jest wyrazem złożonej patogenety, której mechanizmy zostaną szczegółowo omówione w kolejnym rozdziale.

2. Patogeneza trądziku

Patogeneza trądziku pospolitego jest wieloczynnikowa i obejmuje cztery ściśle powiązane mechanizmy patofizjologiczne: zależną od androgenów nadprodukcję sebum, hiperkeratozę mieszkową, kolonizację jednostki włosowo-łojowej przez *Cutibacterium acnes* oraz kaskadę zapalną z udziałem odporności wrodzonej i nabytej (Rycina 2) [8, 9]. Współczesne dane wskazują, że proces zapalny nie jest wtórny wobec tworzenia się zaskórników, lecz stanowi czynnik inicjujący, obecny już na etapie mikrozaskórника [10, 11].



Rycina 2. Schemat patogenezy trądziku pospolitego – opracowanie własne w programie PowerPoint na podstawie [4, 8, 9, 10, 11, 12, 13]

2.1. Zaburzenia wydzielania sebum

Gruczoły łojowe wydzielają sebum (łój) – mieszaninę skwalenu, estrów woskowych, triacylogliceroli i cholesterolu [8]. Dotychczas łojotok (łac. *seborrhoea*) uznawano za kluczowy czynnik etiopatogenetyczny; obecnie wiadomo jednak, że to nie tylko ilość, ale przede wszystkim zmieniony skład (profil lipidowy) sebum odgrywa zasadniczą rolę w inicjowaniu zmian trądzikowych [8]. Obniżony poziom kwasu linolowego oraz nadmiar skwalenu i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (kwas sapienowy, kwas oleinowy) sprzyjają peroksydacji lipidów, aktywacji lipoksygenazy (LOX) i powstawaniu frakcji lipidowych o właściwościach prozapalnych [8, 10]. Tzw. dieta zachodnia, bogata w nabiał oraz produkty o wysokim indeksie glikemicznym, może ponadto nasilać wydzielanie sebum poprzez stymulację osi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) i ssaczego celu rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin complex 1*, mTORC1) [8, 9].

2.2. Hiperkeratoza mieszkowa

W lejku mieszka włosowego (łac. *infundibulum*) dochodzi do nieprawidłowej proliferacji i dojrzewania keratynocytów, czego wyrazem jest zwiększona ekspresja keratyn K6, K16 oraz filagryny [8, 9]. Retencja złuszczonych korneocytów prowadzi do zamknięcia ujścia mieszka i powstania mikrozaskórnika – kluczowej zmiany prekursorowej zarówno dla wykwitów niezapalnych, jak i zapalnych [9, 10]. Interleukina 1 α (IL-1 α), której wzmożoną ekspresję stwierdza się w zaskórnikach, indukuje hiperproliferyację keratynocytów i zaburza ich końcowe różnicowanie w obrębie nabłonka lejka [8].

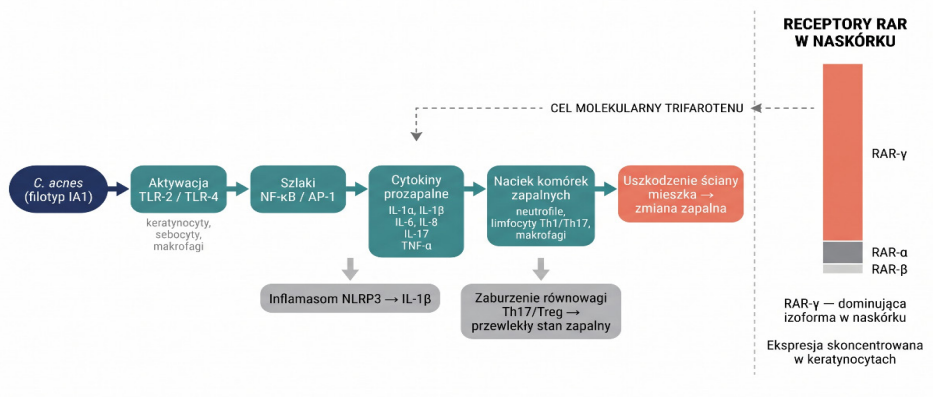
2.3. Rola *Cutibacterium acnes*

C. acnes to beztlenowa bakteria Gram-dodatnia zasiedlająca przewody mieszków włosowo-łojowych [12]. Wbrew wcześniejszym poglądom, gęstość kolonizacji *C. acnes* u chorych na trądzik nie przewyższa wartości obserwowanych u osób zdrowych; zmienia się natomiast proporcja poszczególnych szczepów. Kluczową rolę odgrywa utrata różnorodności filogenetycznej – z dominacją patogennego filotypu IA1 – oraz dysbioza mikrobiomu skóry, obejmująca zaburzenie równowagi między *C. acnes* a *Staphylococcus epidermidis*. Szczepy dominujące w trądziku wytwarzają więcej porfiryń prozapalnych oraz cechują się wyższą aktywnością lipaz, co sprzyja uwalnianiu wolnych kwasów tłuszczowych z sebum [12, 13].

2.4. Kaskada zapalna

Odpowiedź immunologiczna, a nie sama obecność bakterii, stanowi zasadniczy element patogenazy trądziku [10]. *C. acnes* aktywuje receptory TLR2 i TLR4 (ang. *Toll-like receptors*) na keratynocytach, sebocytach i makrofagach, co uruchamia szlaki sygnałowe jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B) i białka aktywującego 1 (ang. *activator protein 1*, AP-1) oraz prowadzi do wydzielania cytokin prozapalnych: IL-1 β , interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8), interleukiny 17 (IL-17) i czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) (Rycina 3) [9, 10]. We wczesnych zmianach trądzikowych obserwuje się naciek z limfocytów T pomocniczych (CD4⁺), głównie subpopulacji Th1 i Th17, a zaburzenie równowagi między limfocytami Th17 a regulatorowymi limfocytami T (Treg) może podtrzymywać stan zapalny w fazie przewlekłej [10, 14]. Aktywacja inflamasomu NLRP3 (ang. *NOD*-

like receptor pyrin domain-containing 3) dodatkowo nasila sekrecję IL-1 β – kluczowej cytokiny łączącej metabolizm lipidowy z odpowiedzią immunologiczną w jednostce mieszkowo-łojowej [9, 10].



Rycina 3. Schemat kaskady zapalnej w trądziku – opracowanie własne w programie PowerPoint na podstawie [4, 9, 10, 12, 13, 14]

2.5. Receptory kwasu retinowego w naskórku

Za biologiczne działanie retinoidów odpowiadają jądrowe receptory kwasu retinowego (ang. *retinoic acid receptors*) – RAR- α , RAR- β i RAR- γ – tworzące heterodimery z receptorami retinoidowymi X (ang. *retinoid X receptors*, RXR) i regulujące transkrypcję genów odpowiadających za proliferację i różnicowanie keratynocytów. W ludzkim naskórku dominuje izoforma RAR- γ (stanowiąca większość puli RAR), której ekspresja koncentruje się przede wszystkim w keratynocytach [4]. Dominacja RAR- γ w naskórku czyni tę izoformę uzasadnionym celem terapeutycznym w leczeniu trądziku – znaczenie tego faktu dla farmakoterapii retinoidami zostanie omówione w rozdziałach 3 i 4.

3. Retinoidy – przegląd generacji

3.1. Mechanizm działania retinoidów

Opisana w podrozdziale 2.5 dominacja izoformy RAR- γ w keratynocytach naskórka stanowi molekularną podstawę stosowania retinoidów w leczeniu trądziku. Związanie ligandu retinoidowego z receptorem RAR prowadzi do modulacji

ekspresji setek genów docelowych, co w praktyce klinicznej przekłada się na trzy zasadnicze efekty terapeutyczne [15, 16]. Pierwszym jest komedoliza – hamowanie powstawania mikrozaskórników poprzez normalizację złuszczenia nabłonka mieszkowego i zmniejszenie kohezji korneocytów [16, 17]. Drugim – aktywność przeciwzapalna, obejmująca supresję szlaków TLR-2 i AP-1 oraz ograniczenie migracji neutrofilów do ognisk zapalnych [15, 16]. Trzecim – zdolność do podtrzymywania remisji po zakończeniu terapii indukcyjnej, wynikająca z trwałego hamowania tworzenia mikrozaskórników [17].

3.2. Ewolucja generacji retinoidów (I-IV)

Na podstawie budowy chemicznej i chronologii wprowadzenia wyróżnia się cztery generacje retinoidów (Tabela 2) [18, 19, 20]. Ewolucja kolejnych generacji przebiegała w kierunku rosnącej selektywności receptorowej – od nieselektywnego agonizmu wobec wszystkich trzech izoform RAR w przypadku leków I generacji (tretynoina) po wysoce selektywne powinowactwo do RAR- γ w generacji IV (trifaroten) [4, 19, 20]. Celem zwiększenia selektywności było ograniczenie pozanaskórkowej aktywności retinoidowej oraz poprawa stosunku skuteczności do tolerancji [4, 19].

Tabela 2. Porównanie generacji retinoidów (I-IV) – opracowanie własne na podstawie [4, 18, 19, 20, 23]

Generacja	Struktura chemiczna	Przykłady	Profil wiązania RAR	Główne wskazania	Istotne ograniczenia
I	Niearomatyczna	Tretynoina, izotretynoina (miejscowa)	α , β , γ (nieselektywny)	Trądzik twarzy	Fotolabilność tretynoiny; inaktywacja przez nadtlenek benzoilu; nasilone podrażnienie miejscowe
II	Monoaromatyczna	Etretynat, acytretyna	α , β , γ	Łuszczyca (postacie ogólne)	Brak zastosowania w trądziku
III	Poliaromatyczna	Adapalen (RAR- β/γ), tazaroten (RAR- β/γ)	Częściowo selektywny	Trądzik twarzy	Brak danych rejestracyjnych dla tułowia; podrażnienie (zwłaszcza tazaroten)
IV	Piranon (kwas terfenylokarboksylowy)	Trifaroten	γ (aktywność wobec RAR- β 16x, RAR- α 65x niższa)	Trądzik twarzy i tułowia	Wyższy koszt; ograniczona dostępność w Europie

3.3. Pozycja retinoidów w aktualnych wytycznych

Wytyczne Amerykańskiej Akademii Dermatologii (ang. *American Academy of Dermatology*, AAD) z 2024 roku zdecydowanie zalecają stosowanie retinoidów miejscowych, definiując je jako filar terapii trądziku ze względu na wielokierunkowy mechanizm działania i zdolność do podtrzymywania remisji [21]. Europejskie wytyczne S3 wskazują adapalen jako retinoid pierwszego wyboru w trądziku grudkowo-krostkowym o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [22]. Przegląd systematyczny 54 badań klinicznych potwierdził, że terapia skojarzona łącząca retinoid z nadtlenkiem benzoilu wykazuje wyższą skuteczność niż stosowanie poszczególnych składników w monoterapii [23].

3.4. Ograniczenia dotychczasowych retinoidów

Mimo ugruntowanej pozycji retinoidy I-III generacji cechują się istotnymi ograniczeniami. Tretynoina ulega fotodegradacji pod wpływem światła oraz szybkiej inaktywacji chemicznej w obecności nadtlenku benzoilu, co zawęża możliwości terapii skojarzonej [19, 21]. Stosowanie retinoidów I-III generacji wiąże się z częstym występowaniem suchości, rumienia oraz łuszczenia się naskórka – objawów nasilonych w pierwszych tygodniach leczenia i istotnie obniżających przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [19, 23]. Należy przy tym podkreślić, że dotychczasowe dane nie potwierdziły, by sama selektywność receptorowa determinowała profil tolerancji – retinoidy o zbliżonym powinowactwie do RAR mogą istotnie różnić się pod względem tolerancji ze względu na postać farmaceutyczną, stabilność chemiczną i farmakokinetykę [19].

Co najistotniejsze, żaden retinoid I-III generacji nie został zarejestrowany na podstawie badań obejmujących jednocześnie trądzik twarzy i tułowia – obszary zajęte u ponad połowy chorych [6, 20]. Brak leku dedykowanego jednocześnie do obu tych lokalizacji stanowił bezpośrednią przesłankę do opracowania trifarotenu – cząsteczki zaprojektowanej pod kątem selektywności RAR- γ oraz szybkiego metabolizmu wątrobowego, umożliwiającego bezpieczne leczenie większych partii ciała. Skuteczność i profil bezpieczeństwa trifarotenu zweryfikowano następnie w badaniach klinicznych obejmujących jednocześnie twarz i tułów. Farmakologia i dane kliniczne trifarotenu zostaną omówione w kolejnych rozdziałach.

4. Trifaroten – charakterystyka farmakologiczna

Opisane w podrozdziale 3.4 ograniczenia dotychczasowych retinoidów stanowiły przesłankę do opracowania cząsteczki łączącej selektywność wobec RAR- γ z celowo zaprojektowaną niestabilnością metaboliczną [24].

4.1. Mechanizm działania

Projektowanie trifarotenu (CD5789) oparto na analizie krystalograficznej domeny wiążącej ligand (ang. *ligand binding domain*, LBD) receptora RAR- γ . Rozwiązanie struktury kompleksu RAR- γ z agonistą CD437 ujawniło bezprecedensowe przesunięcie reszty Met-272, odsłaniające kieszeń specyficzną dla izoformy γ – niedostępną w izoformach α i β , w których odpowiadającą pozycję zajmuje sztywniejsza izoleucyna [24].

Optymalizacja nowej serii triarylowej, ukierunkowana na tę kieszeń, doprowadziła do identyfikacji trifarotenu o stężeniu wywołującym połowę maksymalnego efektu (ang. *half maximal effective concentration*, EC_{50}) wynoszącym 7,7 nM wobec RAR- γ , przy 65-krotnie i 16-krotnie niższej aktywności wobec odpowiednio RAR- α ($EC_{50} = 498$ nM) i RAR- β ($EC_{50} = 125$ nM); związek nie wykazuje powinowactwa do receptorów RXR [4, 24].

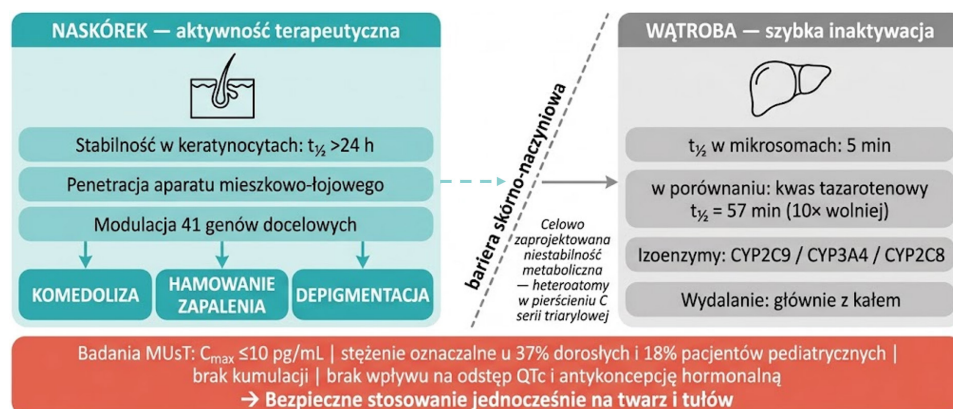
Selektywna aktywacja RAR- γ – dominującej izoformy w keratynocytach naskórka (podrozdział 2.5) – przekłada się na wielokierunkową aktywność farmakologiczną. W modelu myszy *rhino* trifaroten w stężeniu 0,01% eliminował 98% zaskórników, osiągając pełną skuteczność komedolityczną przy stężeniu dziesięciokrotnie niższym niż wymagane dla tazarotenu (0,1%). Trifaroten w tym stężeniu przewyższał ponadto tretynoinę, która nawet w pięciokrotnie wyższym stężeniu (0,05%) redukowała liczbę zaskórników jedynie o 61%. Analiza ekspresji genów po czterotygodniowej aplikacji trifarotenu 0,005% na skórę pacjentów z trądzikiem potwierdziła modulację szlaków różnicowania naskórka, proteolizy (kalikreiny KLK6, KLK8, KLK10), nawodnienia skóry (akwaporyna 3) oraz adhezji komórkowej [4].

Trifaroten wykazuje ponadto aktywność przeciwzapalną – w modelu obrzęku ucha indukowanego estrem forbolu (ang. *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate*, TPA) zmniejszał obrzęk o 73% [4]. Odrębna analiza transkryptomiczna biopsji grudek trądzikowych wykazała, że trifaroten moduluje unikalny zestaw 67 genów – w tym osteopontynę (SPP1), metaloproteinazy MMP12 i MMP13 oraz chemokinę CXCL13 - odwracając szlaki migracji leukocytów i reorganizacji macierzy pozakomórkowej [25].

W modelach *in vivo* trifaroten przejawiał również istotne właściwości depigmentujące – w stężeniu 0,01% przewyższał adapalen (0,1%) pod względem redukcji pigmentacji u myszy SKH2 [4]. Potencjalne znaczenie kliniczne tej aktywności w kontekście przebarwień pozapalnych (ang. *post-inflammatory hyperpigmentation*, PIH) zostanie omówione w rozdziale 7.

4.2. Farmakokinetyka

Kluczową cechą farmakokinetyczną trifarotenu jest celowo zaprojektowana dycho-
tomia stabilności metabolicznej (Rycina 4) [4, 24]. Lek jest stabilny w keratynocy-
tach (okres półtrwania powyżej 24 godzin), lecz ulega ultraszybkiej degradacji
w ludzkich mikrosomach wątrobowych ($t_{1/2} = 5$ min) – dziesięciokrotnie szybciej niż
kwas tazarotenowy [4]. Niestabilność metaboliczną wbudowano w strukturę czą-
steczki poprzez wprowadzenie heteroatomów do pierścienia C serii triarylowej, co
zwiększyło klirens wątrobowy bez wzrostu lipofilności [24].



Rycina 4. Dychotomia stabilności metabolicznej trifarotenu – wysoka stabilność w keratynocytach na-
skórka ($t_{1/2} > 24$ h) przy ultraszybkim metabolizmie wątrobowym ($t_{1/2} = 5$ min) warunkuje niską eks-
pozycję ogólnoustrojową i bezpieczeństwo stosowania na dużych powierzchniach ciała – opracowanie
własne w programie PowerPoint na podstawie [4, 24, 26, 27]

Profil ten przekłada się na minimalną ekspozycję ogólnoustrojową. W bada-
niach farmakokinetycznych w warunkach maksymalnego użycia (ang. *maximal
usage trial*, MUsT), po 29-dniowej aplikacji trifarotenu 50 $\mu\text{g/g}$ na twarz i tułów,
stan stacjonarny osiągany był po 14 dniach, lecz stężenia w osoczu były oznaczalne
jedynie u 37% dorosłych i 18% pacjentów pediatrycznych (Tabela 3). Trifaroten
cechuje się wiązaniem z białkami osocza na poziomie 99,9%, metabolizmem

z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C8 oraz wydalaniem głównie z kałem; końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi 2-9 godzin, bez kumulacji przy długotrwałym stosowaniu [26, 27]. W odrębnych badaniach u zdrowych ochotników trifaroten nie wydłużał odstępu QTc ani nie wpływał na farmakokinetykę doustnej antykoncepcji hormonalnej (lewonorgestrel/etynyloestradiol) [26].

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne trifarotenu 50 µg/g w badaniach w warunkach maksymalnego użycia (MUSt) – opracowanie własne na podstawie [26, 27]

Parametr	Dorośli (≥18 lat), MUSt 1	Dzieci i młodzież (10-17 lat), MUSt 2
Liczba badanych	19	17 (ukończyło badanie)
Czas aplikacji	29 dni, raz dziennie	
Obszar aplikacji	Twarz, ramiona, klatka piersiowa, górna część pleców	
Odsetek z oznaczalnym stężeniem	37% (7/19)	18% (3/17)
$C_{\max}$ w stanie stacjonarnym (pg/mL)	<5-10	<5-9
AUC_{0-24h} (pg×h/mL)	75-104	89-106
$T_{\max}$ (h)	~4	
Wiązanie z białkami osocza	99,9%	
$T_{1/2}$ końcowy (h)	2-9*	3*
Metabolizm	CYP2C9, CYP3A4, CYP2C8	
Wydalanie	Głównie z kałem	
Kumulacja	brak	

* Okres półtrwania nie był oznaczalny w grupie 50 µg/g ze względu na niski odsetek pacjentów z oznaczalnym stężeniem w osoczu; podane wartości pochodzą z grupy 100 µg/g (dorośli: $n = 3$; dzieci i młodzież: $n = 2$). Stężenia poniżej granicy oznaczalności (ang. lower limit of quantification, LLOQ <5 pg/mL) zastąpiono wartością LLOQ na potrzeby obliczeń statystycznych. $C_{\max}$ – maksymalne stężenie w osoczu (ang. maximum plasma concentration); AUC_{0-24h} – pole pod krzywą stężenie-czas w ciągu 24 godzin (ang. area under the concentration-time curve); $t_{\max}$ – czas osiągnięcia maksymalnego stężenia (ang. time to maximum plasma concentration); $t_{1/2}$ – okres półtrwania

Niski poziom ekspozycji ogólnoustrojowej umożliwia bezpieczne stosowanie trifarotenu jednocześnie na twarz i tułów. Skuteczność i tolerancję takiego podejścia zweryfikowano w badaniach klinicznych fazy III – PERFECT 1 i PERFECT 2 – które zostaną omówione w kolejnym rozdziale.

5. Badania kliniczne fazy III – PERFECT 1 i PERFECT 2

Opisany w rozdziale 4 korzystny profil farmakokinetyczny trifarotenu – wysoka stabilność w keratynocytach przy minimalnej ekspozycji ogólnoustrojowej – stanowił podstawę do przeprowadzenia dwóch rejestracyjnych badań klinicznych fazy III, obejmujących jednocześnie trądzik twarzy i tułowia.

5.1. Metodologia badań

PERFECT 1 i PERFECT 2 to identycznie zaprojektowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene, kontrolowane podłożem badania kliniczne fazy III, prowadzone równolegle w latach 2015–2017 w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Rosji. Do badań włączano pacjentów w wieku ≥ 9 lat z umiarkowanym trądzikiem twarzy (wynik 3 w skali Globalnej Oceny Badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA); ≥ 20 zmian zapalnych i ≥ 25 zmian niezapalnych) oraz umiarkowanym trądzikiem tułowia (wynik 3 w skali Globalnej Oceny Lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA); ≥ 20 zmian zapalnych i od 20 do 99 zmian niezapalnych). Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do stosowania trifarotenu 50 $\mu\text{g/g}$ lub podłoża w postaci kremu, aplikowanego raz dziennie wieczorem na twarz i dostępne partie tułowia przez 12 tygodni [28].

W badaniu PERFECT 1 zrandomizowano 1208 pacjentów (612 – trifaroten, 596 – podłoże), a w PERFECT 2 – 1212 pacjentów (602 – trifaroten, 610 – podłoże). Łącznie 1214 uczestników otrzymywało trifaroten, a 1206 – podłoże. Grupy były zrównoważone pod względem wieku (średnia $\sim 19,5$ roku), płci, fototypu skóry oraz wyjściowej liczby zmian trądzikowych [28].

5.2. Punkty końcowe

Trzy współpierzwszorzędowe punkty końcowe oceniano w 12. tygodniu: (1) odsetek sukcesu terapeutycznego na twarzy, definiowanego jako osiągnięcie wyniku IGA 0 (czysta skóra) lub 1 (prawie czysta skóra) ze zmianą o ≥ 2 stopnie względem wartości wyjściowej; (2) bezwzględna zmiana liczby zmian zapalnych na twarzy; (3) bezwzględna zmiana liczby zmian niezapalnych na twarzy. Trzy drugorzędowe punkty końcowe obejmowały analogiczne parametry dla tułowia, z wykorzystaniem skali PGA [28].

5.3. Wyniki skuteczności

W 12. tygodniu trifaroten okazał się statystycznie istotnie skuteczniejszy od podłoża we wszystkich współpierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych ($p < 0,001$ dla każdego porównania) (Tabela 4) [28].

Odsetek sukcesu według IGA na twarzy wyniósł 29,4% w PERFECT 1 i 42,3% w PERFECT 2 (wobec odpowiednio 19,5% i 25,7% dla podłoża). Średnia procentowa redukcja liczby zmian zapalnych na twarzy wyniosła 54,4% i 66,2% (wobec 44,8% i 51,2%), a zmian niezapalnych – 49,7% i 57,7% (wobec 35,7% i 43,9%) [28].

Wyniki dla tułowia były porównywalne. Odsetek sukcesu według PGA osiągnął 35,7% w PERFECT 1 i 42,6% w PERFECT 2 (wobec 25,0% i 29,9%). Średnia procentowa redukcja zmian zapalnych na tułowie wyniosła 57,4% i 65,4% (wobec 50,0% i 51,1%), a zmian niezapalnych – 49,1% i 55,2% (wobec 40,3% i 45,1%) [28].

Tabela 4. Wyniki skuteczności badań PERFECT 1 i PERFECT 2 w 12. tygodniu (populacja ITT, imputacja wielokrotna) – opracowanie własne na podstawie [28]

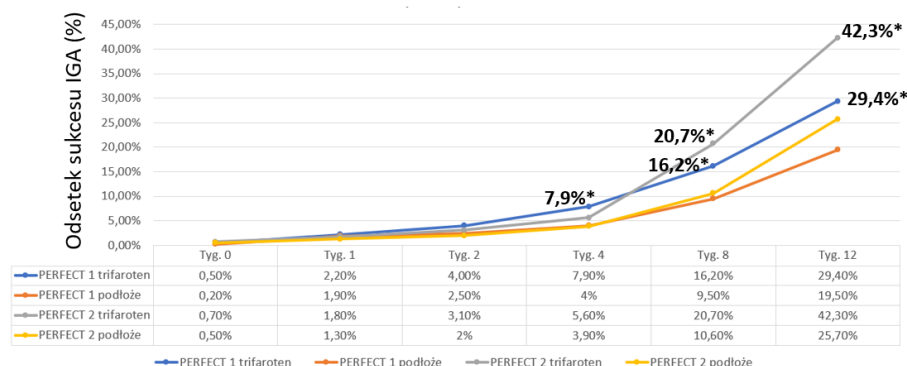
Parametr	P1 trifaroten (n=612)	P1 podłoże (n=596)	P2 trifaroten (n=602)	P2 podłoże (n=610)
Twarz (punkty współpierwszorzędne)				
Sukces IGA (%)	29,4*	19,5	42,3*	25,7
Zmiany zapalne – średnia zmiana bezwzględna	-19,0*	-15,4	-24,2*	-18,7
Zmiany zapalne – średnia zmiana %	-54,4%*	-44,8%	-66,2%*	-51,2%
Zmiany niezapalne – średnia zmiana bezwzględna	-25,0*	-17,9	-30,1*	-21,6
Zmiany niezapalne – średnia zmiana %	-49,7%*	-35,7%	-57,7%*	-43,9%
Tułów (punkty drugorzędowe)**				
Sukces PGA (%)	35,7*	25,0	42,6*	29,9
Zmiany zapalne – średnia zmiana bezwzględna	-21,4*	-18,8	-25,5*	-19,8
Zmiany zapalne – średnia zmiana %	-57,4%*	-50,0%	-65,4%*	-51,1%
Zmiany niezapalne – średnia zmiana bezwzględna	-21,9*	-17,8	-25,9*	-20,8
Zmiany niezapalne – średnia zmiana %	-49,1%*	-40,3%	-55,2%*	-45,1%

* $p < 0,001$ wobec podłoża. Sukces IGA/PGA definiowano jako osiągnięcie wyniku 0 (czysta skóra) lub 1 (prawie czysta skóra) ze zmianą o ≥ 2 stopnie względem wartości wyjściowej. **Populacja ITT dla tułowia: dPERFECT 1: Trifaroten $n=600$, podłoże $n=585$; PERFECT 2: trifaroten $n=598$, podłoże $n=609$. ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat)

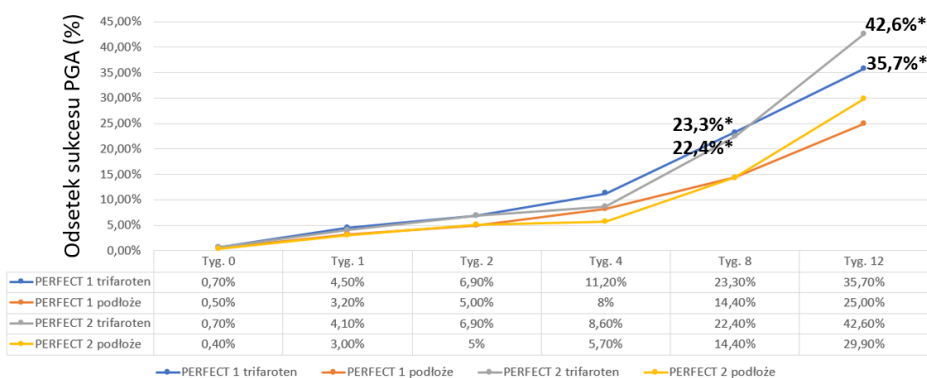
5.4. Wczesna odpowiedź kliniczna

Odpowiedź na leczenie trifaroteniem następowała szybko – istotne statystycznie różnice w redukcji zmian zapalnych i niezapalnych w porównaniu z podłożem obserwowano już od 1. tygodnia na twarzy i od 2. tygodnia na tułowi. Odsetek sukcesu według IGA na twarzy był istotnie wyższy dla trifarotenu w 4. tygodniu w PERFECT 1 i od 8. tygodnia w PERFECT 2, natomiast różnica w odsetku sukcesu PGA na tułowi była istotna statystycznie od 8. tygodnia w obu badaniach (Rycina 5) [28].

Panel A – Twarz (odsetek sukcesu IGA)



Panel B – Tułów (odsetek sukcesu PGA)



Rycina 5. Odsetek sukcesu terapeutycznego (IGA – twarz; PGA – tułów) w badaniach PERFECT 1 i PERFECT 2 od wartości wyjściowej do 12. tygodnia (populacja ITT, imputacja wielokrotna) – opracowanie własne w programie PowerPoint i Excel na podstawie [28]

5.5. Profil bezpieczeństwa i tolerancji

Profil tolerancji trifarotenu był zgodny ze znanym wzorcem retinoidowego zapalenia skóry (ang. *retinoid dermatitis*). Objawy podrażnienia miejscowego – rumień, złuszczenie, suchość skóry oraz pieczenie/kłucie – miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Nasilenie umiarkowane odnotowano u maksymalnie 36,4% pacjentów na twarzy i 23,2% na tułowie, natomiast nasilenie ciężkie – odpowiednio u maksymalnie 10,0% i 7,2%. Tolerancja była lepsza na tułowie niż na twarzy. Szczyt nasilenia objawów przypadał na 1. tydzień na twarzy i tygodnie 2.–4. na tułowie, po czym wyraźnie malał [28].

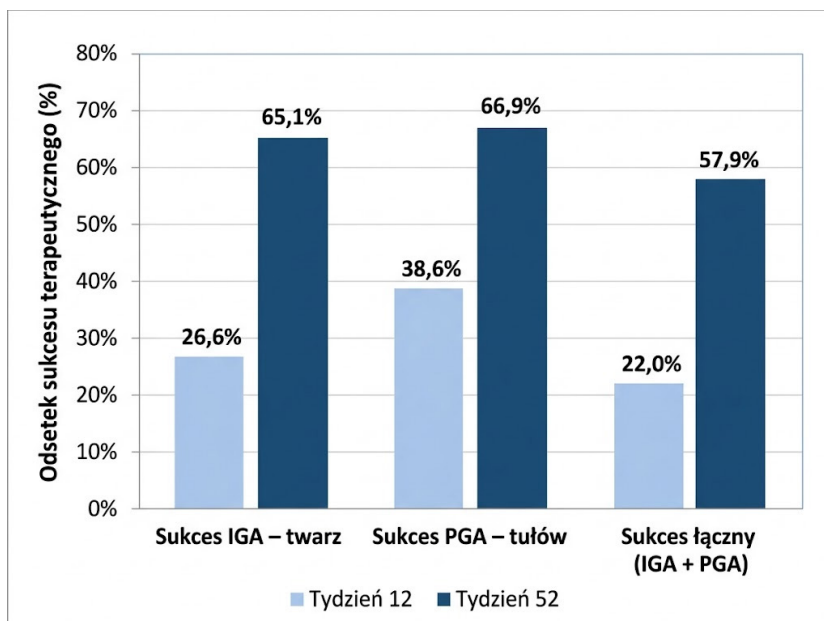
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) związane z trifaroteniem zgłoszono u 9 pacjentów (6 w PERFECT 1: 4 – podrażnienie skóry, 1 – oparzenie słoneczne, 1 – alergiczne zapalenie skóry; 3 w PERFECT 2: ból, nadżerka i podrażnienie w miejscu aplikacji); żadne z nich nie spełniało kryteriów zdarzenia poważnego (ang. *serious adverse event*). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, wyniósł 1,9% w PERFECT 1 i 1,2% w PERFECT 2 [28]. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych ani w badaniu przedmiotowym [28].

Stabilność obserwowanego profilu bezpieczeństwa w kontekście długotrwałego stosowania trifarotenu oceniono w odrębnym otwartym badaniu trwającym 52 tygodnie [29], które zostanie omówione w kolejnym rozdziale.

6. Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo – rozszerzenie 52-tygodniowe

Krótkoterminowy profil skuteczności i bezpieczeństwa trifarotenu, potwierdzony w 12-tygodniowych badaniach PERFECT 1 i PERFECT 2, wymagał weryfikacji w horyzoncie czasowym odzwierciedlającym rzeczywistą praktykę kliniczną. W tym celu równolegle z badaniami rejestracyjnymi przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, niekomparatywne badanie fazy III SATISFY (NCT02189629), w którym 453 pacjentów z umiarkowanym trądzikiem twarzy i tułowia stosowało trifaroten 50 µg/g raz dziennie przez okres do 52 tygodni [29]. Badanie ukończyło 342 z 453 uczestników (75,5%) – to wysoki odsetek utrzymania w badaniu, zważywszy, że ponad 63% populacji stanowili pacjenci poniżej 18. roku życia. Skuteczność terapeutyczna wzrastała systematycznie w trakcie obserwacji – odsetek sukcesu IGA na twarzy zwiększył się z 26,6% w 12. tygodniu do 65,1% w 52. tygodniu, a na tułowie (PGA) odpowiednio z 38,6% do 66,9%. Sukces łączny (punkt końcowy złożony),

definiowany jako jednoczesne osiągnięcie kryteriów IGA i PGA u tego samego pacjenta, wyniósł 57,9% w 52. tygodniu (Rycina 6) [29].



Rycina 6. Wzrost odsetka sukcesu terapeutycznego trifarotenu w 12. vs 52. tygodniu leczenia – opracowanie własne w programie PowerPoint i Excel na podstawie [29]

Stabilność profilu tolerancji w perspektywie rocznej stanowi istotne uzupełnienie danych z badań rejestracyjnych. Zdarzenia niepożądane związane z trifaroteniem odnotowano u 57 spośród 453 pacjentów (12,6%) w trakcie całego okresu obserwacji, przy czym większość z nich wystąpiła w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Najczęstszymi skórными zdarzeniami niepożądanymi były świąd w miejscu aplikacji (4,6%), podrażnienia skóry (4,2%) oraz oparzenia słoneczne (1,8%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem wystąpiły u 3 pacjentów (0,7%). Dynamika podrażnienia miejscowego opisana w badaniach PERFECT 1/2 utrzymywała się również w perspektywie długoterminowej – objawy ustępowały po początkowym szczycie i nie nawracały do końca 52-tygodniowego okresu leczenia. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono klinicznie istotnych odchyleń.

Istotnym elementem długoterminowej oceny pozostaje wpływ terapii na jakość życia (ang. *quality of life*, QoL), mierzony za pomocą Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) oraz jego wersji dziecięcej (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*, C-DLQI). W 52. tygodniu 53,8% pacjentów (92/171) uzyskało wynik wskazujący na brak wpływu trądziku na jakość

życia (DLQI 0–1), wobec 22,6% (47/208) w punkcie wyjściowym [29]. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych na poziomie 95,3% potwierdza akceptowalność długotrwałego leczenia, co – w połączeniu z narastającą skutecznością – stanowi przesłankę do stosowania trifarotenu jako terapii podtrzymującej, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [21]. Utrzymanie korzystnych efektów terapeutycznych w obserwacji rocznej uzasadnia rozszerzenie oceny trifarotenu o badania fazy IV, ukierunkowane na następstwa trądziku – blizny zanikowe i przebarwienia potrądzikowe.

7. Następstwa trądziku – badania fazy IV

O ile badania PERFECT 1/2 i rozszerzenie 52-tygodniowe oceniały skuteczność trifarotenu w leczeniu aktywnych wykwitów, o tyle dwa badania fazy IV – START i LEAP – przeniosły ocenę na obszar następstw choroby utrzymujących się po ustąpieniu zmian zapalnych. Następstwa te wiążą się z istotnym obciążeniem psychospołecznym, często przewyższającym wpływ samych wykwitów zapalnych [30].

7.1. Blizny zanikowe w badaniu START

Skuteczność trifarotenu w redukcji blizn zanikowych oceniono w badaniu START (ang. *Study of Trifarotene Cream to Assess Risk of Atrophic Acne Scar Formation*, NCT04856904), analizującym ryzyko powstawania zanikowych blizn potrądzikowych podczas leczenia kremem z trifarotenenem. Było to 24-tygodniowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane podłożem badanie kliniczne fazy IV o schemacie split-face (porównanie wewnątrzosobnicze dwóch stron twarzy). Do badania włączono 121 pacjentów w wieku 17-35 lat z umiarkowanym lub ciężkim trądzikiem twarzy oraz co najmniej 10 bliznami zanikowymi (≥ 2 mm). W 24. tygodniu średnia bezwzględna redukcja całkowitej liczby blizn zanikowych wyniosła -5,9 po stronie leczonej trifarotenenem wobec -2,7 po stronie otrzymującej podłoże (analiza z imputacją wielokrotną; $p < 0,0001$). Istotną statystycznie różnicę między połowami twarzy obserwowano już w 2. tygodniu ($p = 0,0072$). Odsetek sukcesu według Globalnej Oceny Blizn (ang. *Scar Global Assessment*, SGA) osiągnął 31,3% dla trifarotenu wobec 8,1% dla podłoża ($p < 0,001$) w 24. tygodniu. Redukcja całkowitej liczby blizn zanikowych wyniosła 55,2% dla trifarotenu i 29,9% dla podłoża. Profil tolerancji był korzystny – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 5,8% pacjentów po stronie trifarotenu i 2,5% po stronie podłoża, a wszystkie miały nasilenie łagodne do umiarkowanego [31].

Pod względem mechanistycznym aktywność trifarotenu wobec blizn zanikowych wynika z modulacji szlaków reorganizacji macierzy pozakomórkowej opisanych w rozdziale 4 – obniżenia ekspresji metaloproteinaz MMP12 i MMP13 oraz ograniczenia akumulacji profibrotycznych makrofagów [25].

7.2. Przebarwienia potrądzikowe

Przebarwienia potrądzikowe (ang. *acne-induced hyperpigmentation*, AIH) – określane wcześniej ogólniejszym terminem PIH (rozdział 4) – charakteryzują się długotrwałym utrzymywaniem się; w populacji azjatyckiej u 58,2% pacjentów AIH trwały powyżej roku, a u 22,3% przez co najmniej 5 lat. Do modyfikowalnych czynników ryzyka AIH należą opóźnienie wdrożenia leczenia trądziku oraz mechaniczne uszkodzanie wykwitów, co uzasadnia strategię wczesnej, skutecznej terapii. Pigment w AIH lokalizuje się przede wszystkim w naskórku, co stanowi racjonalną podstawę do stosowania miejscowych retinoidów normalizujących obrót komórkowy w tej warstwie skóry [30].

Wpływ trifarotenu na AIH oceniono w badaniu LEAP (ang. *AkLief Evaluation in Acne-induced Post-Inflammatory Hyperpigmentation*, NCT05089708), analizującym skuteczność kremu z trifarotenem (AkLief) w przebarwieniach potrądzikowych. Było to 24-tygodniowe, randomizowane, kontrolowane podłożem badanie kliniczne fazy IV. Do badania włączono 123 pacjentów z umiarkowanym trądzikiem i AIH, którzy stosowali trifaroten (n=60) lub podłoże (n=63) w połączeniu z ujednoliconym schematem pielęgnacyjnym obejmującym łagodny środek myjący, emolient oraz preparat z filtrem przeciwsłonecznym o wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. *sun protection factor*, SPF) 30 [32].

Badanie nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego – w 24. tygodniu bezwzględna zmiana wskaźnika Globalnej Oceny Nasilenia Choroby (ang. *Overall Disease Severity*, ODS) była porównywalna w obu grupach (-2,1 vs -2,1). Obserwowano natomiast istotną statystycznie przewagę trifarotenu w 12. tygodniu (-1,6 vs -1,1; p=0,03), wskazującą na szybsze ustępowanie przebarwień. W kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym – złożonym Wskaźniku Potrądzikowej Hiperpigmentacji (ang. *Post-Acne Hyperpigmentation Index*, PAHPI), uwzględniającym rozmiar, intensywność i liczbę zmian – trifaroten wykazał istotną przewagę w 24. tygodniu (redukcja -18,9% vs -11,3%; p<0,01). Wtórnie oceniana skuteczność wobec aktywnych zmian trądzikowych również była wyższa w grupie trifarotenu: całkowita redukcja liczby wykwitów wyniosła 72,0% wobec 62,8% w 24. tygodniu (p<0,05), a odsetek sukcesu IGA osiągnął 61,1% wobec 39,4% (p<0,05). Profil

bezpieczeństwa był korzystny – zdarzenia niepożądane odnotowano u 16,7% pacjentów w grupie trifarotenu wobec 30,2% w grupie podłoża, przy czym różnica wynikała głównie z zakażeń niezwiązanych z badanym lekiem (w tym COVID-19) [32].

7.3. Znaczenie ciemniejszych fototypów skóry

Fototyp skóry według Fitzpatricka (ang. *Fitzpatrick skin phototype*, FST) stanowi istotny czynnik modyfikujący ryzyko AIH – częstość występowania przebarwień potrądzikowych wśród osób z ciemniejszymi fototypami (FST IV-VI) waha się w szerokim zakresie 45,5–87,2% w zależności od badanej populacji [30]. W badaniu LEAP 67,5% uczestników reprezentowało FST IV-VI, a 36,6% identyfikowało się jako osoby czarnoskóre lub pochodzenia afroamerykańskiego, co stanowi istotne uzupełnienie populacji badań PERFECT 1/2 z przewagą jasnych fototypów skóry. W podgrupie wywiadów strukturyzowanych 100% pacjentów leczonych trifarotem zgłosiło poprawę wyglądu przebarwień wobec 83% w grupie podłoża, a 83,3% uczestników w grupie trifarotenu określiło swój stan jako „znacznie lepszy” wobec 61,1% w grupie podłoża [32]. Wyniki te, w połączeniu z danymi przedklinicznymi wskazującymi na silniejsze właściwości depigmentujące trifarotenu niż adapalenu (rozdział 4) [4], uzasadniają rozważenie go jako preferowanej opcji terapeutycznej u pacjentów z ciemniejszymi fototypami skóry, szczególnie narażonych na długotrwałe utrzymywanie się przebarwień. Zbiorcze zestawienie kluczowych badań klinicznych trifarotenu przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Kluczowe badania kliniczne trifarotenu 50 µg/g w leczeniu trądziku i jego następstw – opracowanie własne na podstawie [28, 29, 31, 32]

Badanie	Faza/rok	n	Czas (tygodnie)	Populacja	Główny punkt końcowy	Wynik: trifaroten vs kontrola	p
PERFECT 1 [28]	III/2019	1208	12	Trądzik umiarkowany (twarz + tułów)	Sukces IGA (twarz)	29,4% vs 19,5%	<0,001
PERFECT 2 [28]	III/2019	1212	12			42,3% vs 25,7%	
SATISFY Rozszerzenie 52-tygodniowe [29]	III/2020	453	52		Bezpieczeństwo długoterminowe; sukces IGA/PGA	IGA 65,1%/PGA 66,9%*	Nie dotyczy
START [31]	IV/2023	121	24	Trądzik + ≥10 blizn zanikowych	Zmiana liczby blizn zanikowych	-5,9 vs -2,7	<0,0001

Badanie	Faza/rok	n	Czas (tygodnie)	Populacja	Główny punkt końcowy	Wynik: trifaroten vs kontrola	p
LEAP [32]	IV/2024	123	24	Trądzik + AIH	ODS (pierwotny)/ PAHPI (drugorzędowy)	-2,1 vs -2,1/ -18,9% vs -11,3%	Nieistotne statystycznie/<0,01

* Badanie otwarte, niekomparatywne – bez grupy kontrolnej

Wykazana skuteczność trifarotenu wobec aktywnych wykwitów i ich następstw uzasadnia pozycję tego leku w praktyce klinicznej – szczegółową charakterystykę wskazań, dawkowania oraz profilu bezpieczeństwa omówiono w kolejnym rozdziale.

8. Charakterystyka kliniczna – wskazania, dawkowanie i bezpieczeństwo

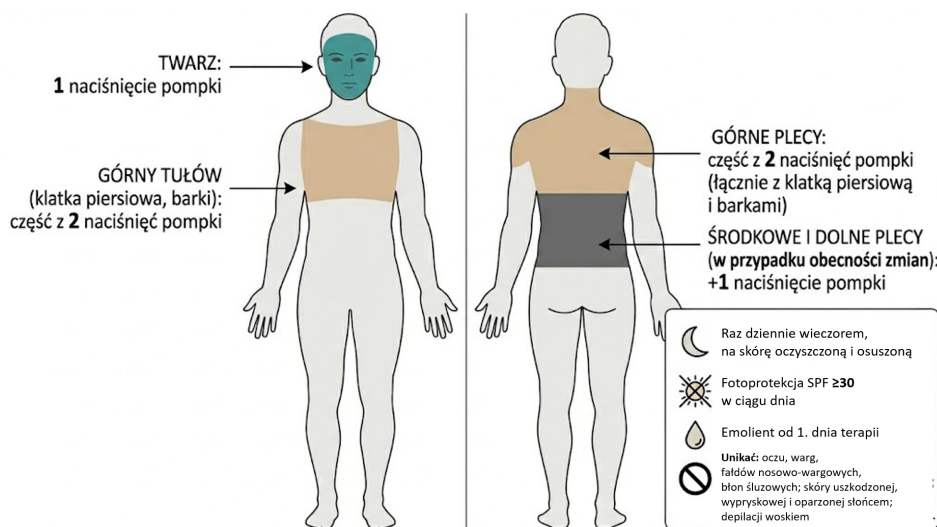
Przedstawione w poprzednich rozdziałach dane z badań fazy III i IV dostarczają solidnych podstaw do omówienia praktycznego zastosowania trifarotenu w codziennej praktyce dermatologicznej.

8.1. Wskazania i status rejestracyjny

Trifaroten 50 µg/g w postaci kremu został zarejestrowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) 4 października 2019 roku jako pierwszy nowy retinoid miejscowy do leczenia trądziku od ponad dwóch dekad; wskazanie obejmuje trądzik pospolity u pacjentów od 9. roku życia [27]. W Unii Europejskiej lek uzyskał pozytywne zakończenie procedury zdecentralizowanej 20 grudnia 2019 roku, co otworzyło drogę do wydania krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w 16 państwach członkowskich [33]. Wskazanie obejmuje pacjentów od 12. roku życia z licznymi zaskórnikami, grudkami i krostami, co stanowi istotną różnicę wobec rejestracji amerykańskiej [33]. Dodatkowo trifaroten otrzymał status leku sierocego (ang. *orphan drug designation*) w leczeniu wrodzonej rybiej łuski - od FDA w 2014 roku, a w Unii Europejskiej decyzją Komisji Europejskiej z 24 marca 2020 roku (EU/3/20/2264) [34]. Oznaczenie europejskie wycofano z rejestru w 2022 roku na wniosek sponsora.

8.2. Dawkowanie i sposób aplikacji

Lek aplikuje się raz dziennie wieczorem na oczyszczoną i osuszoną skórę, z pominięciem okolic oczu, warg, fałdów nosowo-wargowych oraz błon śluzowych. Opakowanie zawiera pompkę dozującą: jedno naciśnięcie pokrywa całą twarz (czoło, policzki, nos, broda), dwa naciśnięcia – górną część tułowia (dostępna górna część pleców, barki, klatka piersiowa), a jedno dodatkowe naciśnięcie wykorzystuje się w przypadku obecności zmian na środkowej i dolnej części pleców (Rycina 7) [27, 35].



Rycina 7. Schemat dawkowania trifarotenu 50 µg/g kremu – opracowanie własne w programie PowerPoint na podstawie [27, 35]

Stosowanie emolientu zaleca się od pierwszego dnia terapii – profilaktyczne nawilżanie skóry ogranicza nasilenie podrażnień miejscowych typowych dla retinoidów. Ze względu na fotowrażliwość skóry w trakcie terapii retinoidowej konieczna jest codzienna fotoprotekcja preparatem z filtrem SPF ≥ 30 – wyższym niż minimum wskazane w amerykańskiej informacji o leku (SPF ≥ 15) [27], zgodnie z protokołami badań START i LEAP oraz eksperckimi zaleceniami dotyczącymi całościowego schematu pielęgnacyjnego [35] – a także unikanie intensywnej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, solariów oraz fototerapii [27].

8.3. Profil bezpieczeństwa i przeciwwskazania

Amerykańska informacja o leku nie wymienia bezwzględnych przeciwwskazań [27]. Zapisy dokumentów rejestracyjnych dotyczące stosowania w ciąży różnią się jednak między rynkami i należy je uwzględniać w praktyce. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest retinoidowe zapalenie skóry (rumień, złuszczenie, suchość, pieczenie/kłucie) o dynamice typowej dla tej grupy leków, opisanej w rozdziale 5 – szczytem objawów w pierwszych tygodniach terapii i stopniowym ich ustępowaniem w kolejnych (Tabela 6) [27, 28]. W badaniach PERFECT 1 i PERFECT 2 ciężkie działania niepożądane związane z trifarotenem odnotowano u 9 spośród 1214 pacjentów leczonych trifarotenem (0,7%), przy czym żadne nie spełniało kryteriów zdarzenia poważnego, a odsetek przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wynosił 1,2-1,9% [28].

Tabela 6. Miejsowa tolerancja trifarotenu 50 µg/g w 12-tygodniowych badaniach PERFECT 1 i PERFECT 2 – odsetek pacjentów z nasileniem objawu większym niż wyjściowe w dowolnym punkcie badania, w podziale na maksymalne nasilenie osiągnięte w trakcie leczenia – opracowanie własne na podstawie [27]

Lokalizacja / Objaw	Grupa	Łagodne (%)	Umiarkowane (%)	Ciężkie (%)
Twarz				
Rumień	Trifaroten	30,6	28,4	6,2
	Podłoże	21,0	6,8	0,8
Złuszczenie	Trifaroten	37,5	27,1	4,9
	Podłoże	23,7	5,9	0,3
Suchość	Trifaroten	39,0	29,7	4,8
	Podłoże	29,9	6,8	0,8
Pieczenie/kłucie	Trifaroten	35,6	20,6	5,9
	Podłoże	15,9	3,8	0,5
Tułów				
Rumień	Trifaroten	26,5	18,9	5,2
	Podłoże	12,7	4,4	0,4
Złuszczenie	Trifaroten	29,7	13,7	1,7
	Podłoże	13,2	2,6	0,1
Suchość	Trifaroten	32,9	16,1	1,8
	Podłoże	17,8	3,9	0,1
Pieczenie/kłucie	Trifaroten	26,1	10,9	4,3
	Podłoże	9,2	2,2	0,5

Liczebność populacji dla twarzy: trifaroten n=1214, podłoże n=1194; dla tułowia: trifaroten n=1202, podłoże n=1185. Wartości procentowe odpowiadają odsetkowi pacjentów sklasyfikowanych w danej kategorii jako ich maksymalne nasilenie objawu w trakcie leczenia

Aplikacja na skórę uszkodzoną, wypryskową lub oparzoną słońcem jest przeciwwskazana; na skórze leczonej trifarotenen należy również unikać depilacji woskiem [27].

W badaniach na zwierzętach doustne podawanie trifarotenu w dawkach powodujących ekspozycję ogólnoustrojową co najmniej 800-krotnie przewyższającą ekspozycję u ludzi stosujących maksymalną zalecaną dawkę (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wiązało się z działaniem teratogennym; u kobiet w warunkach aplikacji miejscowej takie ryzyko nie zostało potwierdzone, jednak decyzja o leczeniu w okresie ciąży wymaga indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka [27]. Trifaroten nie wpływa na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol, ani nie wydłuża odstępu QTc w dawkach terapeutycznych [26, 27].

8.4. Pozycjonowanie w praktyce klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AAD z 2024 roku retinoidy miejscowe stanowią filar terapii trądziku pospolitego [21], a europejskie wytyczne S3 wskazują adapalen jako retinoid pierwszego wyboru w postaciach grudkowo-krostkowych o łagodnym i umiarkowanym nasileniu [22]. W tej grupie trifaroten wyróżnia się dwiema cechami – selektywnością wobec RAR- γ oraz jednoczesnym wskazaniem do leczenia zmian twarzy i tułowia, lokalizacji dotyczącej ponad połowy chorych, a dotychczas marginalizowanej w badaniach rejestracyjnych pozostałych retinoidów [6, 28].

Lek jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii, jednak skojarzenie z nadtlenkiem benzoilu pozostaje klinicznie zasadne, zgodnie z dowodami przedstawionymi w rozdziale 3 [23]. Zgodnie ze stanowiskiem Włoskiego Panelu Eksperckiego ds. Trądziku (ang. *Italian Acne Board*, IAB) opartym na rzeczywistej praktyce klinicznej trifaroten jest preferowanym wyborem u pacjentów z istniejącymi bliznami potrądzikowymi i AIH oraz u osób z predyspozycją do tych następstw w wywiadzie osobistym lub rodzinnym [35].

Do szczególnych populacji, u których lek znajduje uzasadnione zastosowanie, należą młodzież od 9. (w USA) lub 12. (w UE) roku życia, pacjenci z ciemniejszymi fototypami narażeni na AIH [32] oraz chorzy z dominującą lokalizacją zmian na tułowie. W doświadczeniu IAB 9-miesięczne leczenie podtrzymujące trifarotenen po zakończeniu izotretynoiny doustnej skutecznie zapobiegało nawrotom u około 80 pacjentów [35], a dane z 52-tygodniowego badania SATISFY dodatkowo uzasadniają jego zastosowanie w terapii długoterminowej po osiągnięciu remisji w fazie indukcyjnej [29].

Istotnymi ograniczeniami codziennej praktyki pozostają wyższy koszt trifarotenu w porównaniu ze starszymi retinoidami oraz brak postaci żelowej preferowanej przez pacjentów z cerą łojotokową [37].

Mimo ugruntowanej pozycji klinicznej, dalszy rozwój trifarotenu zmierza w kierunku nowych wskazań i optymalizacji schematów terapeutycznych.

9. Perspektywy – nowe wskazania i kierunki badań

9.1. Poza trądzikiem – doświadczenia z rybią łuską blaszkowatą

Rozważano także poszerzenie wskazań trifarotenu o zaburzenia rogowacenia naskórka. Rybia łuska blaszkowata (ichtioza lamelarna) – rzadka dziedziczna genodermatoza wynikająca z zaburzeń różnicowania keratynocytów – stanowiła racjonalny cel terapeutyczny. Aktywacja RAR- γ indukuje bowiem ekspresję transglutaminazy 1 i normalizuje kornifikację naskórka [34], co znalazło odzwierciedlenie w przyznaniu statusu leku sierocego (podrozdział 8.1). Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy II (NCT03738800) u dorosłych i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej rybią łuską blaszkowatą zakończono jednak przedwcześnie z powodu braku spodziewanej skuteczności. Wynik ten wyznacza granice przenoszenia mechanizmu RAR- γ poza trądzik pospolity.

9.2. Optymalizacja terapii skojarzonej

Optymalizacja terapii skojarzonej pozostaje aktywnym polem badawczym. Opublikowane w 2022 roku wyniki fazy IV badania DUAL (NCT04451330) wykazały istotną przewagę skojarzenia trifarotenu z doksycykliną 120 mg/d w postaci powlekanej dojelitowo nad kontrolą (podłoże + placebo doustne) w leczeniu ciężkiego trądziku twarzy – bezwzględna zmiana całkowitej liczby zmian wyniosła -69,1 vs -48,1 ($p < 0,0001$), a odsetek sukcesu IGA 31,7% vs 15,8% ($p = 0,0107$) [36]. Brakuje natomiast badań bezpośrednio porównujących trifaroten z adapalenenem lub tazarotenenem, które pozwoliłyby zweryfikować, czy teoretyczna przewaga wynikająca z selektywności receptorowej przekłada się na kliniczne różnice w skuteczności lub tolerancji [37]. Interesującym kierunkiem pozostaje również ocena synergii trifarotenu z procedurami estetycznymi w leczeniu utrwalonych blizn zanikowych po trądziku – wstępne doniesienia wskazują na poprawę wyników u pacjentów poddanych iniekcjom kwasu hialuronowego po wcześniejszej terapii trifarotenenem [35].

9.3. Mapa luk dowodowych

Systematyczne zestawienie głównych luk dowodowych dotyczących trifarotenu oraz proponowanych typów projektów badawczych przedstawiono w Tabeli 7, z podziałem na trzy obszary: skuteczność porównawczą i optymalizację terapii, populacje i następstwa oraz zagadnienia technologiczne i regulacyjne.

Tabela 7. Mapa luk dowodowych i proponowanych kierunków badań nad trifaroteniem w leczeniu trądziku pospolitego i jego następstw – opracowanie własne na podstawie [4, 23, 27, 28, 31, 32, 35, 36]

Obszar	Stan wiedzy	Luka dowodowa	Proponowany typ projektu
Skuteczność porównawcza i optymalizacja terapii			
Bezpośrednie porównania z retinoidami starszych generacji	Dane przedkliniczne wobec tazarotenu i tretynoiny [4]; w fazie III wobec podłoża [28]	Brak bezpośrednich porównań klinicznych z adapalenem 0,3% i tazaroteniem 0,045%	RCT-NI, 12-tygodniowa obserwacja twarzy i tułowia
Skojarzenie z nadtlenkiem benzoilu w preparacie złożonym	Przegląd systematyczny 54 badań potwierdza synergję retinoid + nadtlenek benzoilu [23]; brak analogów dla trifarotenu	Nieznana stabilność chemiczna trifarotenu w obecności nadtlenu benzoilu oraz skuteczność preparatu złożonego	Badanie stabilności chemicznej <i>in vitro</i> + RCT fazy II
Postacie guzkowo-torbielowe	DUAL: skojarzenie trifarotenu + doksycyklina skuteczne w ciężkim trądziku [36]; brak danych dla postaci guzkowo-torbielowatych	Nieznana rola trifarotenu jako uzupełnienia izotretynoiny doustnej w postaciach guzkowych	RCT, trifaroten + izotretynoina w małych dawkach vs monoterapia izotretynoiną
Prewencja nawrotów po izotretynoinie doustnej	Doświadczenie IAB: 9 mies. terapii, ~80 pacjentów, dobra tolerancja [35]; brak danych z badań kontrolowanych	Nie ustalono skuteczności trifarotenu w profilaktyce nawrotów vs placebo	RCT z ≥12-miesięczną obserwacją po zakończeniu indukcji izotretynoiną
Populacje i następstwa			
Skuteczność w fototypach IV–VI	LEAP: istotna przewaga w PAHPI, nieosiągnięty pierwotny punkt końcowy ODS [32]	Ograniczone dane prospektywne dla FST V–VI oraz populacji azjatyckiej i afrykańskiej	RCT fazy IV z rekrutacją ≥50% FST IV–VI; AIH jako punkt pierwszorzędowy
Trwałość efektu na blizny zanikowe	START: redukcja o 55,2% w 24. tyg. [31]; synergia z kwasem hialuronowym (n=10) [35]	Nie ustalono trwałości efektu po zakończeniu terapii ani synergii z laserami frakcyjnymi i mikroigłowaniem	Obserwacja długoterminowa (12–24 mies.) + RCT z laserami CO ₂ i mikroigłowaniem radiofrekwencyjnym

Obszar	Stan wiedzy	Luka dowodowa	Proponowany typ projektu
Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie Środkowo-Wschodniej	Dane obserwacyjne głównie z Włoch [35]; brak analogów z regionu	Brak danych o adheencji, wzorcach stosowania i satysfakcji pacjenta w populacji polskiej	Rejestr pacjentów prowadzony przez krajowe towarzystwa dermatologiczne
Zagadnienia technologiczne i regulacyjne			
Alternatywne postacie farmaceutyczne	Dostępna wyłącznie postać kremowa 50 µg/g	Brak postaci żelowej preferowanej w cerze łojotokowej oraz wariantów o różnym stężeniu	Badanie fazy II dawka-odpowiedź (25, 50, 100 µg/g) oraz opracowanie żelu
Bezpieczeństwo w okresie ciąży	Niska ekspozycja ogólnoustrojowa [27]; brak sygnału teratogennego u ludzi, dane z nadzoru ograniczone	Brak definitywnych danych prospektywnych dotyczących bezpieczeństwa w ciąży	Rejestr ekspozycji w ciąży zgodny z wytycznymi EMA i FDA

RCT – randomizowane badanie kontrolowane (ang. randomized controlled trial); RCT-NI – randomizowane badanie kontrolowane nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority randomized controlled trial)

9.4. Perspektywy rejestracyjne w Europie

W kontekście perspektyw rejestracyjnych w Europie celowe byłoby rozszerzenie populacji docelowej na pacjentów od 9. roku życia – obecna rozbieżność względem rejestracji FDA (9 wobec 12 lat) ogranicza dostęp do terapii u najmłodszej grupy pacjentów z trądzikiem przedpokwitaniowym. Dodatkowe analizy farmakoekonomiczne oraz dane z warunków rzeczywistej praktyki klinicznej mogłyby pomóc doprecyzować pozycjonowanie trifarotenu w Europie, szczególnie w kontekście jego wyższego kosztu względem retinoidów starszych generacji [37].

10. Podsumowanie

Trifaroten wyróżnia się w grupie miejscowych retinoidów selektywną agonistyczną aktywnością wobec RAR-γ – dominującej izoformy receptora kwasu retinowego w keratynocytach naskórka – w połączeniu z celowo zaprojektowanym ultraszybkim metabolizmem wątrobowym. Ta dychotomia stabilności metabolicznej przekłada się na wysokie stężenia leku w miejscu działania przy minimalnej ekspozycji ogólnoustrojowej, co umożliwia bezpieczne stosowanie trifarotenu na dużych powierzchniach ciała.

Wyróżniającą cechą w grupie miejscowych retinoidów jest rejestracja trifarotenu do leczenia trądziku zarówno twarzy, jak i tułowia – lokalizacji klinicznie istotnej, lecz zaniedbanej dotychczas w programach badań nad innymi retinoidami miejscowymi. Skuteczność i bezpieczeństwo leku zostały potwierdzone w bliźniaczych badaniach PERFECT 1 i PERFECT 2 oraz w 52-tygodniowym badaniu SATISFY, a badania fazy IV (START, LEAP) dostarczyły dowodów na redukcję bezpośrednich następstw trądziku – blizn zanikowych i przebarwień potrądzikowych, które stanowią istotne obciążenie psychospołeczne dla pacjentów.

Profil bezpieczeństwa trifarotenu jest zgodny z grupą retinoidów – dominują przejściowe reakcje miejscowe o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, ze szczytem w pierwszych tygodniach terapii, a ciężkie zdarzenia niepożądane są rzadkie. Ograniczeniami w codziennej praktyce pozostają wyższy koszt w porównaniu z adapalenem oraz nierówny dostęp w Europie związany z wyższym progiem wiekowym rejestracji. Optymalizacja terapii skojarzonej oraz bezpośrednio badania porównawcze z retinoidami starszych generacji pozostają kluczowymi kierunkami rozwoju klinicznego tego preparatu.

Referencje

- [1] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. Published 2020 Apr 1. doi:10.1038/s41598-020-62715-3
- [2] Zhu Z, Zhong X, Luo Z, et al. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis. *Br J Dermatol.* 2025;192(2):228-237. doi:10.1093/bjd/ljae352
- [3] Saurat JH, Halioua B, Baissac C, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):1016-1018. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.038
- [4] Aubert J, Piwnica D, Bertino B, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):442-456. doi:10.1111/bjd.16719
- [5] Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984-991. doi:10.1038/jid.2014.530
- [6] Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172 Suppl 1:3-12. doi:10.1111/bjd.13462
- [7] Oakley A, Ngan V, Morrison C, Jones C, Gupta M. Acne vulgaris. *DermNet.* June 2014. Updated July 2021. Accessed April 13, 2026. <https://dermnetnz.org/topics/acne-vulgaris>

- [8] Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-532. doi:10.1111/jdv.12298
- [9] Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1129-1139. doi:10.1007/s13555-021-00552-6
- [10] Huang L, Yang S, Yu X, et al. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. *Front Immunol*. 2024;15:1275269. Published 2024 Jan 31. doi:10.3389/fimmu.2024.1275269
- [11] Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson K, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20-7. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
- [12] Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32 Suppl 2:5-14. doi:10.1111/jdv.15043
- [13] Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):18-24. doi:10.1007/s40257-020-00531-1
- [14] Kelh  la HL, Palatsi R, Fyhrquist N, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One*. 2014;9(8):e105238. Published 2014 Aug 25. doi:10.1371/journal.pone.0105238
- [15] Dreno B, Kang S, Leyden J, York J. Update: Mechanisms of Topical Retinoids in Acne. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(7):734-740. doi:10.36849/JDD.6890
- [16] Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293-304. doi:10.1007/s13555-017-0185-2
- [17] Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 3:43-49. doi:10.1046/j.0926-9959.2001.00012.x
- [18] Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-348. doi:10.2147/cia.2006.1.4.327
- [19] Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315-327. doi:10.1007/s40257-021-00594-8
- [20] Santhosh P, Kidangazhiathmana A. Trifarotene - The latest retinoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(5):742-745. doi:10.25259/IJDVL_741_20
- [21] Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-1006.e30. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.017

- [22] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261-1268. doi:10.1111/jdv.13776
- [23] Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345-365. doi:10.1007/s40257-019-00423-z
- [24] Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1736-1741. doi:10.1016/j.bmcl.2018.04.036
- [25] Dreno B, Chavda R, Julia V, Khammari A, Blanchet-Réthoré S, Krishnaswamy JK. Transcriptomics Analysis Indicates Trifarotene Reverses Acne-Related Gene Expression Changes. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745822. Published 2021 Oct 22. doi:10.3389/fmed.2021.745822
- [26] Wagner N, Benkali K, Alió Sáenz A, Poncet M, Graeber M. Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR γ -Selective Topical Retinoid. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(5):660-668. doi:10.1002/jcph.1566
- [27] Akliief (trifarotene) cream [package insert]. Galderma Laboratories; 2019. Accessed April 16, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211527s000lbl.pdf
- [28] Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1691-1699. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.044
- [29] Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):166-173. doi:10.1111/jdv.15794
- [30] Elbuluk N, Grimes P, Chien A, et al. The Pathogenesis and Management of Acne-Induced Post-inflammatory Hyperpigmentation. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):829-836. doi:10.1007/s40257-021-00633-4
- [31] Schleicher S, Moore A, Rafal E, et al. Trifarotene Reduces Risk for Atrophic Acne Scars: Results from A Phase 4 Controlled Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3085-3096. doi:10.1007/s13555-023-01042-7
- [32] Alexis A, Del Rosso JQ, Forman S, et al. Importance of treating acne sequelae in skin of color: 6-month phase IV study of trifarotene with an appropriate skincare routine including UV protection in acne-induced post-inflammatory hyperpigmentation. *Int J Dermatol*. 2024;63(6):806-815. doi:10.1111/ijd.17189
- [33] Galderma. Galderma receives a positive outcome through the European Decentralised Procedure for AKLIEF® (trifarotene 50 mcg/g cream), the first new retinoid molecule for acne in the European Union in 25 years [press release]. Published December 20, 2019. Accessed April 17, 2026. <https://www.galderma.com/news/galderma-receives-positive-outcome-through-european-decentralised-procedure-akliefr>

- [34] Cosio T, Di Prete M, Gaziano R, Lanna C, Orlandi A, Di Francesco P, Bianchi L, Campione E. Trifarotene: A Current Review and Perspectives in Dermatology. *Biomedicines*. 2021; 9(3):237. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030237>
- [35] Annunziata MC, Barbareschi M, Bettoli V, et al. A Real-World Approach to Trifarotene Treatment in Patients with Acne and Acne Sequelae Based on the Experience of the Italian Acne Board. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(2):245-264. doi:10.1007/s13555-024-01329-3
- [36] Del Rosso JQ, Johnson SM, Schlesinger T, et al. A Randomized, Controlled Trial of Trifarotene Plus Doxycycline for Severe Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(7):E53-E59.
- [37] Brumfiel CM, Patel MH, Bell KA, Cardis MA. Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17: 755-763. Published 2021 Jul 26. doi:10.2147/TCRM.S286953

OŚ JELITO-TARCZYCA W CHOROBY HASHIMOTO: NOWOCZESNE ASPEKTY PATOGENEZY I PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE

Konrad Pohl¹, Mateusz Paszek¹, Emilia Podoba¹, Szymon Pasioneł¹,
Dominika Olborska¹, Olga Bondaruk¹, Mateusz Szczyrk²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
2. Koło Naukowe Wydziału Psychologii Akademii Humanitas w Sosnowcu

Abstrakt: Choroba Hashimoto jest jedną z najczęstszych autoimmunizacyjnych chorób tarczycy i stanowi wyzwanie kliniczne z uwagi na heterogenność przebiegu oraz ograniczoną możliwość oceny aktywności autoimmunizacji wyłącznie na podstawie standardowych parametrów hormonalnych. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie osią jelito–tarczyca, obejmującą zależności między mikrobiotą jelitową, integralnością bariery jelitowej, metabolizmem jodotyronin oraz regulacją odpowiedzi immunologicznej. Badania obserwacyjne wskazują na różnice w składzie mikrobioty u pacjentów z Hashimoto w porównaniu z osobami zdrowymi, jednak wyniki są niejednorodne i zależne od populacji, diety, leczenia i metod analitycznych, co nie pozwala obecnie wyodrębnić uniwersalnej sygnatury mikrobiomowej choroby. Potencjalne mechanizmy łączące dysbiozę z autoimmunizacją obejmują zaburzenia bariery jelitowej, zmianę profilu metabolitów mikrobioty oraz modulację odporności śluzówkowej. W obszarze terapii analizuje się uzupełniające interwencje, takie jak probiotykoterapia i modyfikacje dietetyczne. Badania sugerują niejednoznaczny wpływ probiotyków/synbiotyków na parametry tarczycowe i autoprzeciwciała, natomiast częściej obserwuje się możliwe korzyści objawowe i poprawę jakości życia. Strategie dietetyczne o profilu przeciwpalnym (np. wzorzec śródziemnomorski, zwiększenie podaży błonnika) wykazują obiecujące sygnały w zakresie tła metaboliczno-oksydacyjnego, jednak ich wpływ na przebieg autoimmunizacji wymaga dalszych badań interwencyjnych. Zadaniem niniejszego rozdziału jest omówienie nowoczesnych aspektów patogenetyki choroby Hashimoto w kontekście osi jelito–tarczyca oraz wynikających z nich perspektyw diagnostycznych

i terapeutycznych. W tym celu przeanalizowano związaną z tematem literaturę dostępną w bazach medycznych takich jak: PubMed, Google Scholar, Scopus.

Słowa kluczowe: Hashimoto, oś jelito–tarczyca, mikrobiota

Abstract: Hashimoto's disease is one of the most common autoimmune thyroid disorders and poses a clinical challenge due to its heterogeneous course and the limited ability to assess autoimmune activity solely on the basis of standard hormonal parameters. In recent years, interest has increased in the gut–thyroid axis, which encompasses relationships between the gut microbiota, intestinal barrier integrity, iodothyronine metabolism, and the regulation of the immune response. Observational studies indicate differences in microbiota composition in patients with Hashimoto's disease compared with healthy individuals; however, findings are heterogeneous and depend on the population, diet, treatment, and analytical methods, which currently prevents the identification of a universal microbiome signature of the disease. Potential mechanisms linking dysbiosis to autoimmunity include impairment of the intestinal barrier, shifts in the profile of microbiota-derived metabolites, and modulation of mucosal immunity. In the therapeutic field, adjunctive interventions such as probiotic therapy and dietary modifications are being examined. Studies suggest an inconclusive effect of probiotics/synbiotics on thyroid parameters and autoantibodies, whereas potential symptomatic benefits and improvements in quality of life are reported more frequently. Anti-inflammatory dietary strategies (e.g., the Mediterranean dietary pattern, increased dietary fibre intake) show promising signals regarding the metabolic–oxidative background; however, their impact on the course of autoimmunity requires further interventional studies. The aim of this chapter is to discuss modern aspects of Hashimoto's disease pathogenesis in the context of the gut–thyroid axis and the resulting diagnostic and therapeutic perspectives. To this end, the literature relevant to the topic available in medical databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus was analysed.

Keywords: Hashimoto's disease, the gut–thyroid axis, microbiota

1. Wstęp

Choroba Hashimoto (HT, *Hashimoto's Thyroiditis*) jest narządowo swoistą chorobą autoimmunizacyjną, w której przewlekła, utrwalona odpowiedź immunologiczna przeciw antygenom tarczycy prowadzi do nacieku limfocytarnego i stopniowej destrukcji tyreocytów. W obrazie kliniczno-immunologicznym typowa jest obecność autoprzeciwciał, zwłaszcza przeciw peroksydazie tarczycowej (TPOAb, Thyroid Peroxidase Antibodies) oraz rzadziej lub współistniejąco, przeciw tyreoglobulinie (TgAb, Thyroglobulin Antibodies), a naturalny przebieg może obejmować okresy eutyreozы, przejściowej tyreotoksykozy związanej z destrukcją mięszu, czy rozwój niedoczynności tarczycy o zróżnicowanej dynamice [1,2].

Z perspektywy zdrowia publicznego HT pozostaje jednym z najczęstszych zaburzeń autoimmunologicznych w endokrynologii, a jego rozpoznawalność i kliniczne konsekwencje rosną wraz z wiekiem populacji oraz szerokim wykorzystaniem badań przesiewowych funkcji tarczycy. Badanie obejmujące duże populacje dorosłych wskazuje, że rozpowszechnienie HT wynosi około 7,5%, przy wyraźnej przewadze zachorowań wśród kobiet, oraz istotnych różnicach zależnych od regionu i sposobu definiowania choroby (np. serologia, ultrasonografia, czy kryteria łączone) [3].

Patofizjologia HT ma charakter wieloczynnikowy. Na podatność gospodarza nakładają się czynniki środowiskowe, które sprzyjają utracie tolerancji immunologicznej i utrwaleniu zapalenia. Współczesne ujęcia akcentują złożoność odpowiedzi komórkowej i humoralnej (w tym zaburzenia funkcji limfocytów T i B oraz osi cytokinowej), a także rolę mechanizmów wzmacniających lokalne uszkodzenie tarczycy, takich jak stres oksydacyjny oraz samonapędzające się pętle zapalne. Jednocześnie rośnie zainteresowanie czynnikami środowiskowymi, w tym mikrobiomem, jako potencjalnym elementem modulującym równowagę immunologiczną i fenotyp autoimmunizacji. Zagadnienie to stanowi oś interpretacyjną dalszych części niniejszego rozdziału [4].

Obraz kliniczny HT jest heterogeny i w praktyce częściej odzwierciedla aktualny stan hormonalny niż sam fakt autoimmunizacji. W niedoczynności tarczycy dominują objawy takie jak zmęczenie, spowolnienie, przyrost masy ciała czy nietolerancja zimna, jednak ich nieswoistość sprawia, że rozpoznanie nie powinno opierać się wyłącznie na symptomatologii. Co istotne, część pacjentów zgłasza dolegliwości także przy prawidłowych parametrach biochemicznych (np. w eutyreozie lub po wyrównaniu hormonu tyreotropowego (TSH, Thyroid Stimulating Hormone) w trakcie leczenia), co zwiększa ryzyko nadinterpretacji objawów i wymaga szczególnie krytycznego podejścia klinicznego [5].

Kryteria rozpoznania HT mają charakter wielomodalny i obejmują ocenę czynności tarczycy (TSH i wolna tyroksyna (FT₄, Free Thyroxine)) oraz potwierdzenie autoimmunizacji (TPOAb i/lub TgAb), a uzupełniając ultrasonograficzną ocenę struktury gruczołu (np. niejednorodność i obniżona echogeniczność miąższu). Nowsze dane wskazują jednak, że zarówno serologia, jak i ultrasonografia, rozpatrywane niezależnie, mogą cechować się ograniczoną czułością w wybranych fenotypach choroby, co wzmacnia zasadność interpretacji wyników w kontekście klinicznym i łączenia narzędzi diagnostycznych zamiast opierania rozpoznania na pojedynczym wskaźniku [6].

Leczenie HT w codziennej praktyce pozostaje przede wszystkim leczeniem następstw niedoboru hormonów tarczycy. Standardem jest monoterapia lewotyroksyną (LT4, Levothyroxine) z indywidualizacją dawki, uwzględniającą czynniki wpływające na wchłanianie i interakcje lekowe. Równocześnie utrzymuje się ważne wyzwanie kliniczne, gdyż część chorych zgłasza utrzymywanie się objawów mimo prawidłowego TSH, co napędza dyskusję o terapii skojarzonej LT4 i liotyroniną (LT3, Liothyronine) oraz o potrzebie lepszego fenotypowania pacjentów. Stanowiska eksperckie podkreślają brak spójnych dowodów przewagi podejść alternatywnych w populacji ogólnej i koncentrują się na precyzowaniu warunków, w których dalsze badania mogą mieć sens [7,8].

W ostatnich latach coraz częściej rozważa się, czy część zmienności przebiegu HT oraz odpowiedzi na leczenie nie wynika z mechanizmów pozatarczycowych, w tym z interakcji między jelitem, a układem odpornościowym. Doniesienia kliniczne sugerują współwystępowanie zmian mikrobioty jelitowej oraz wskaźników zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej u części pacjentów z HT, co tworzy biologiczne uzasadnienie dla koncepcji osi jelito–tarczyca. Jednocześnie przeglądy podkreślają, że materiał dowodowy u ludzi jest niejednorodny, zależny od geografii i metod, a implikacje terapeutyczne (probiotykoterapia, interwencje dietetyczne) wymagają rygorystycznych badań interwencyjnych. Dlatego w dalszej części pracy HT zostanie najpierw osadzone w kontekście współczesnych wyzwań endokrynologii, następnie omówiona zostanie anatomia i fizjologia osi jelito–tarczyca, mechanizmy dysbiozy w autoimmunizacji oraz charakterystyka mikrobioty u pacjentów z HT, aby w kolejnych rozdziałach przejść do racjonalnych, innowacyjnych interwencji i perspektyw personalizacji diagnostyki oraz leczenia [9,10,11].

2. Choroba Hashimoto jako wyzwanie współczesnej endokrynologii

Współczesna endokrynologia mierzy się z HT przede wszystkim jako z problemem wymagającym wieloletniego monitorowania, powtarzalnych decyzji terapeutycznych oraz nieustannego ważenia korzyści płynących z ulepszeń wobec ryzyka przedobrznięcia. W praktyce klinicznej przekłada się to na bardzo dużą liczbę wizyt kontrolnych, modyfikacji dawek i konieczność korygowania czynników, które zaburzają skuteczność leczenia w realnych warunkach (np. interakcje, adherencja, problemy z wchłanianiem), co podkreślają zarówno analizy trendów preskrypcji lewotyroksyny, jak i aktualne wytyczne europejskie dotyczące jej stosowania [7,12]

Drugim wymiarem wyzwania jest obciążenie ekonomiczne, często niedostrzegane, gdy choroba bywa redukowana do niskokosztowej strategii substytucji

hormonalnej. W badaniu opartym na bazach roszczeniowych wykazano, że niedoczynność tarczycy wiąże się ze znaczącymi kosztami bezpośrednimi i pośrednimi (w tym produktywności) nawet w populacji osób aktywnych zawodowo [13]. Z kolei analiza „CONTROL HE” wskazała, że sama niestabilność terapii (wielokrotne korekty dawki) koreluje z większą konsumpcją zasobów systemu i wzrostem kosztów opieki [14]. W kontekście HT, jako częstej przyczyny przewlekłej dysfunkcji tarczycy, oznacza to, że kliniczna regulacja ma wymierne konsekwencje organizacyjne i ekonomiczne, wykraczające poza cenę preparatu [13,14].

Wyzwanie ma również wymiar epistemiczny i etyczny. Granica pomiędzy uzasadnionym leczeniem, a nadinterpretacją medyczną drobnych dolegliwości bywa nieostra. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na ryzyko rozszerzania wskazań do terapii hormonami tarczycy na osoby bez jednoznacznych przesłanek kliniczno-biochemicznych, co może prowadzić do utrwalania nieadekwatnych praktyk i przesuwania uwagi z rzeczywistych przyczyn dolegliwości [15]. Z perspektywy decyzji terapeutycznych szczególnie wrażliwą grupą są osoby starsze, gdzie akcentuje się potrzebę ostrożnego podejścia do leczenia niedoczynności subklinicznej oraz personalizacji progów i celów terapii [16]. Warto zauważyć, że sama skala dyskusji o depreskrypcji znajduje odzwierciedlenie w projektowaniu badań oceniających konsekwencje odstawiania lewotyroksyny u seniorów, co wprost sygnalizuje rosnącą świadomość problemu potencjalnego nadleczenia [17].

Na tym tle kluczową kwestią staje się bezpieczeństwo i precyzja prowadzenia terapii. Dane rejestrowe wskazują, że zarówno niedoleczenie, jak i nadleczenie (w tym długotrwała ekspozycja na obniżone TSH w trakcie terapii) wiążą się z niekorzystnymi wynikami, włącznie ze wzrostem śmiertelności, co podkreśla wagę monitorowania i unikania iatrogennego przesuwania pacjenta w stronę dysfunkcji przeciwnej [18]. Spójne wnioski płyną także z dużej analizy populacyjnej wśród weteranów, gdzie intensywność leczenia hormonami tarczycy (skutkująca hypo- lub hipertyreozą) była związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego [19]. W ujęciu praktycznym oznacza to, że wyzwanie HT nie polega wyłącznie na dobraniu dawki początkowej, lecz na długofalowym utrzymaniu stabilnej eutyreozы w warunkach zmiennej biologii pacjenta i zmiennych czynników zewnętrznych [18,19].

Kolejnym obszarem, w którym HT staje się testem dla nowoczesnej endokrynologii, jest brak korelacji między poprawą laboratoryjną, a klinicznym stanem pacjenta. Prace pokazują, że u części chorych jakość życia i satysfakcja z leczenia mogą pozostawać obniżone mimo prawidłowych parametrów laboratoryjnych, a interpretacja tego zjawiska wymaga uwzględnienia nie tylko farmakologii hormonów tarczycy, ale też narzędzi oceny wyników raportowanych przez pacjenta i czynników

psychospołecznych [20]. Klinicznie przekłada się to na konieczność krytycznej oceny utrzymujących się objawów, uporządkowanego różnicowania i unikania automatycznego eskalowania leczenia hormonalnego jako odpowiedzi na nieswoiste dolegliwości [8]. Z perspektywy komunikacji medycznej i jakości opieki problem pogłębiają luki wiedzy pacjentów dotyczące rozpoznania i leczenia, co może sprzyjać utrwalaniu błędnych przekonań i presji na interwencje o niepewnym bilansie korzyści i ryzyka [21].

Hashimoto pozostaje także wyzwaniem w endokrynologii reprodukcyjnej, ponieważ decyzje kliniczne muszą tu integrować ryzyko położnicze, status immunologiczny oraz jakość dowodów. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego porządkują postępowanie w chorobach tarczycy w ciąży i połogu, ale równolegle wyniki dużych badań randomizowanych podważyły stosowanie lewotyroksyny u kobiet eutyreotycznych z dodatnimi przeciwciałami TPOAb w ramach poprawy odsetka żywych urodzeń [22,23]. Podobnie, w badaniu T4LIFE u kobiet eutyreotycznych z nawracającymi poronieniami i dodatnimi TPOAb nie wykazano przewagi lewotyroksyny nad placebo w zakresie żywych urodzeń, co unaocznia napięcie między biologicznym uzasadnieniem, a skutecznością kliniczną interwencji [24]. W praktyce jest to obszar, w którym HT wymaga szczególnie ostrożnej, opartej na dowodach personalizacji decyzji, zamiast prostych algorytmów.

Wreszcie, HT jest wyzwaniem dlatego, że rzadko jest izolowaną jednostką chorobową. Koncepcja zespołów poligruczołowych przypomina, że autoimmunizacja ma skłonność do klastrowania i może wymagać czujności diagnostycznej w kierunku współistniejących endokrynopatii [25]. Dodatkowo, badania sugerują związek HT ze zwiększonym ryzykiem wybranych nowotworów (w tym tarczycy), co wymaga dojrzałej interpretacji ryzyka i odpowiedzialnego różnicowania pomiędzy uzasadnioną onkologiczną czujnością a niepotrzebnym nasilaniem lęku zdrowotnego [26].

3. Anatomia i fizjologia osi jelito-tarczyca

Oś jelito-tarczyca jest użytecznym modelem opisującym dwukierunkową sieć zależności pomiędzy przewodem pokarmowym (wraz z mikrobiotą, barierą śluzówkową i odpornością jelitową), wątrobą oraz tarczycą (jako źródłem hormonów). W ujęciu fizjologicznym nie jest to pojedynczy szlak, lecz zbiór powiązań obejmujących: dostępność substratów i kofaktorów dla syntezy hormonów tarczycy, wchłanianie i biodostępność egzogennych hormonów (LT4), obwodowy metabolizm, krążenie jelitowo-wątrobowe jodotyronin oraz sygnalizację immunologiczną i metaboliczną, która może modulować siłę odpowiedzi organizmu na bodźce środowiskowe [11,27].

3.1. Przewód pokarmowy jako brama podaży jodu i mikrośkładników niezbędnych dla tarczycy

Z perspektywy fizjologicznej, układ pokarmowy jest punktem wyjścia dla obrotu hormonami tarczycy, determinującym ich późniejszą biodostępność, ponieważ to tutaj zachodzi absorpcja jodu pokarmowego. Współczesne przeglądy podkreślają, że jod jest w warunkach fizjologicznych wchłaniany szybko i efektywnie (zwykle >90%) w przewodzie pokarmowym, głównie w postaci jodku, a jego transport przez nabłonek jelitowy wiąże się m.in. z ekspresją enteralnych wariantów symportera sodowo-jodkowego w górnych odcinkach przewodu pokarmowego [28,29].

Równolegle jelito determinuje biodostępność mikrośkładników, które warunkują prawidłową gospodarkę hormonalną tarczycy na poziomie enzymatycznym. Szczególnie dobrze opisano znaczenie selenu jako składnika selenoprotein i elementu ochrony antyoksydacyjnej, co stanowi fizjologiczną podstawę dla obserwacji, że zaburzenia podaży lub wchłaniania mogą wpływać na sprawność obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy [30].

3.2. Tarczyca i jelito: działanie hormonów tarczycy w tkance jelitowej

W osi jelito–tarczyca jelito nie dostarcza wyłącznie substratów; stanowi także narząd docelowy działania hormonów tarczycy. W nabłonku jelitowym dominującą rolę odgrywa sygnalizacja trójjodotyroniny poprzez receptor TRα1, która uczestniczy w regulacji homeostazy nabłonka oraz wpływa na funkcje bariery i motorykę przewodu pokarmowego [31,32]. Te mechanizmy są istotne, ponieważ sugerują biologiczną możliwość sprzężenia zwrotnego. Zmiana dostępności hormonów tarczycy może modyfikować środowisko jelitowe, a przez to pośrednio oddziaływać na mikrobiotę i parametry wchłaniania [11].

3.3. Jelito i wątroba jako elementy metabolizmu i krążenia jelitowo-wątrobowego jodotyronin

Kluczowym, często niedocenianym komponentem osi jest krążenie jelitowo-wątrobowe hormonów tarczycy. Przeglądy poświęcone metabolizmowi jodotyronin w jelicie wskazują, że część hormonów ulega w wątrobie procesom sprzęgania (np. glukuronidacji i sulfatacji), po czym ich metabolity mogą trafiać do światła jelita wraz z żółcią. Następnie mikrobiota poprzez aktywność enzymatyczną może

uczestniczyć w dekonjugacji, co tworzy potencjalną drogę ponownego wchłaniania i modyfikacji puli krążących jodotyronin [11,32].

Ściana jelita stanowi miejsce wewnątrzkomórkowej modulacji sygnału tarczycowego, co pozwala na precyzyjne dopasowanie metabolizmu tkanek, poprzez obecność transporterów hormonów tarczycy i enzymów aktywujących/inaktywujących (dejonaz). Analizy akcentują rolę mikrośrodowiskowej regulacji tarczycowej zachodzącej bezpośrednio w strukturach przewodu pokarmowego, a zatem zmienność ekspresji transporterów i dejonaz może przekładać się na różnice w odpowiedzi biologicznej, niezależnie od wartości hormonalnych w surowicy [32].

3.4. Mikrobiota jelitowa jako element fizjologii osi

W aspekcie anatomiczno-fizjologicznym mikrobiota oddziałuje na gospodarza zarówno poprzez produkty metaboliczne, jak i modulację sygnalizacji w obrębie błony śluzowej. Nowoczesne przeglądy podkreślają, że metabolity mikrobioty (w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz wtórne kwasy żółciowe) mogą wpływać na osie hormonalne i immunologiczne gospodarza, a relacja z tarczycą ma charakter potencjalnie dwukierunkowy. Zmiany w środowisku jelitowym mogą modulować metabolizm hormonów, a zmiany hormonalne warunki ekologiczne dla mikrobioty [33].

3.5. Oś jelito–tarczyca w praktyce fizjologii klinicznej: wchłanianie lewotyroksyny jako „test” integralności osi

Z perspektywy kliniczno-fizjologicznej szczególnie informatywnym aspektem osi jest wchłanianie lewotyroksyny. Przeglądy farmakokinetyczne i kliniczne wskazują, że zasadnicza absorpcja LT4 zachodzi w jelicie cienkim (głównie w jelicie czczym i krętym), natomiast prawidłowa funkcja żołądka (m.in. odpowiednie pH i rozpuszczanie preparatu) stanowi warunek wstępny efektywnej biodostępności. Zależność ta uwiadamia, że zaburzenia przewodu pokarmowego mogą fenotypowo imitować problem endokrynologiczny (niestabilna kontrola TSH), choć w istocie wynikają z dysfunkcji wchłaniania [34,35].

4. Dysbioza jelitowa a mechanizm autoimmunizacji

Dysbiozę jelitową rozumie się obecnie nie jako pojedynczy nieprawidłowy skład mikrobioty, lecz jako stan zaburzonej równowagi ekosystemu (składu, różnorodności

i funkcji metabolicznych), który sprzyja niepożądaney aktywacji odporności śluzówkowej i ogólnoustrojowej. W kontekście chorób autoimmunizacyjnych szczególne znaczenie ma to, że konsekwencją dysbiozy bywa utrata funkcji ochronnych (np. podtrzymywania integralności bariery, wytwarzania metabolitów immunoregulacyjnych) przy równoczesnej ekspansji drobnoustrojów o potencjale prozapalnym. Taka definicja jest spójna z przeglądami dotyczącymi tarczycy, które podkreślają, że w zaburzeniach tarczycowych, w tym w autoimmunizacji, kluczowa może być funkcja mikrobioty (metabolity, wpływ na barierę i odporność), a nie wyłącznie sama lista taksonów [10,11].

Jednym z najbardziej spójnych mechanistycznie modeli łączących dysbiozę z autoimmunizacją jest koncepcja dysfunkcji bariery jelitowej. Zmiana składu mikrobioty może osłabiać warstwę śluzu i połączenia ściśle enterocytów, a w konsekwencji zwiększać translokację antygenów i produktów bakteryjnych do blaszki właściwej oraz krążenia [11,36]. W badaniach u osób z HT raportowano wskaźniki sugerujące zwiększoną przepuszczalność (m.in. wyższe stężenia zonuliny), co wzmacnia biologiczną wiarygodność tego mechanizmu jako jednego z ogniw w kaskadzie patofizjologicznej [9,37]. Istotne jest zarazem, że wyniki nie są w pełni jednorodne między populacjami i projektami badań, co sugeruje wpływ czynników zakłócających (dieta, BMI, leczenie, inne choroby) i podkreśla konieczność ostrożnej interpretacji markerów takich jak zonulina [10,38].

Na poziomie immunologicznym zwiększona przepuszczalność oznacza większą ekspozycję układu odpornościowego na wzorce molekularne drobnoustrojów, rozpoznawane przez receptory wrodzonej odporności na komórkach nabłonka i komórkach prezentujących antygen. W ujęciach przeglądowych i w pracach poświęconych autoimmunizacji tarczycy akcentuje się, że taki wzrost obciążenia antygenowego może sprzyjać utrwaleniu prozapalnej odpowiedzi oraz obniżeniu progu aktywacji autoreaktywnych klonów limfocytów w warunkach podatności gospodarza [11,36,39].

Dysbioza nie musi prowadzić do autoimmunizacji wyłącznie przez dysfunkcję bariery. Równie istotny jest jej wpływ na programowanie odpowiedzi adaptacyjnej. W literaturze dotyczącej autoimmunologicznych chorób tarczycy wielokrotnie opisuje się mechanizmy, w których sygnały mikrobiotyczne promują niekorzystne przesunięcia w równowadze subpopulacji limfocytów, z udziałem osi cytokinowej i aktywacji receptorów Toll-like [4,39]. Warto podkreślić, że mechanizmy te są spójne z szerszą immunologią jelit. Odpowiedź typu 17, fizjologicznie kluczowa dla obrony śluzówkowej, w warunkach przewlekłych bodźców mikrobiotycznych może przechodzić w komponent patologiczny i uczestniczyć w wielonarządowej autoimmunizacji [40].

W tym kontekście szczególne znaczenie przypisuje się metabolitom mikrobioty, które łączą skład ekosystemu z funkcją immunologiczną. Przeglądy w obszarze tarczycy i mikrobioty podkreślają rolę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jako cząsteczek wspierających szczelność bariery oraz sprzyjających fenotypowi przeciwzapalnemu, m.in. poprzez wzmacnianie tolerancji i mechanizmów regulacyjnych [11,39]. To tworzy logiczny most. Dysbioza prowadząca do spadku potencjału wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych może jednocześnie osłabiać barierę i przesuwać odpowiedź immunologiczną w stronę przewlekłej aktywacji [11,40].

W kontekście etiopatogenezy chorób autoimmunizacyjnych tarczycy często wskazuje się na zjawisko mimikry molekularnej, zgodnie z którą wybrane antygeny drobnoustrojów mogą strukturalnie przypominać epitopy gospodarza, co sprzyja krzyżowej aktywacji limfocytów T i B. W przeglądach dotyczących autoimmunologicznych chorób tarczycy wskazuje się, że dysbioza, poprzez zwiększenie ekspozycji na antygeny i nasilenie reakcji wrodzonej może ułatwiać wejście takiej krzyżowej reaktywności w fazę podtrzymywania, zwłaszcza przy równoczesnym osłabieniu mechanizmów tolerancji [39,40]. Jednym z rozwinięć tej koncepcji jest rola dysbiozy w nasilaniu procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego, które mogą prowadzić do modyfikacji potranslacyjnych białek i powstawania neoepitopów, potencjalnie bardziej immunogennych niż cząsteczki wyjściowe. W praktyce jest to atrakcyjny mechanizm teoretyczny, ale jego bezpośrednie potwierdzenie w HT u ludzi wciąż wymaga lepszych badań przyczynowych [10,39].

5. Mikrobiota jelitowa u pacjentów z Hashimoto

Opis mikrobioty jelitowej u pacjentów z HT jest dziś oparty przede wszystkim na badaniach obserwacyjnych z wykorzystaniem sekwencjonowania 16S rRNA, analiz korelacyjnych z parametrami tarczycowymi i immunologicznymi. W opracowaniach podkreśla się, że wyniki są w dużej mierze klastrowane geograficznie i metodologicznie, co ogranicza możliwość wyprowadzenia jednego uniwersalnego wzorca zmian mikrobioty dla HT [10,11]. Tę niejednorodność wzmacniają różnice w doborze pacjentów, kontroli czynników zakłócających (dieta, BMI, leki, choroby współistniejące) [10,39]. Z perspektywy interpretacyjnej oznacza to, że zamiast mówić o „mikrobiocie Hashimoto” jako stałej sygnaturze, bardziej adekwatne jest ujęcie spektrum fenotypów mikrobiotycznych, które mogą towarzyszyć różnym postaciom choroby [10,11].

Wartość dowodowa dotychczasowych obserwacji jest jednak istotna, ponieważ wskazuje na powtarzalny fakt. Mikrobiota pacjentów z HT różni się od mikrobioty osób zdrowych, choć kierunek zmian w zakresie różnorodności i dominujących taksonów nie jest spójny we wszystkich pracach. Metaanaliza w obrębie przeglądu systematycznego dotyczącego autoimmunologicznych chorób tarczycy sugerowała nawet wyższe wartości części wskaźników różnorodności alfa u pacjentów z HT (z wyjątkiem indeksu Simpsona), a równocześnie wskazywała na wyższą względną obfitość *Bacteroidetes* i *Actinobacteria* (oraz odpowiednio *Prevotella* i *Bifidobacterium*) w grupach kontrolnych [39]. Odmienne obraz przedstawiają jednak niektóre badania pierwotne, w których nie obserwowano różnic w bogactwie i różnorodności albo stwierdzano ich obniżenie w HT [41,42]. Ta rozbieżność jest jednym z najbardziej charakterystycznych elementów literatury i pozostaje ważnym argumentem za ostrożnością w interpretacji wskaźników dysbiozy jako prostych biomarkerów diagnostycznych [10,11].

Wśród najczęściej cytowanych badań pierwotnych znajduje się praca Zhao i wsp., w której w dwóch kohortach (odpowiednio faza odkrywcza i walidacyjna) opisano istotne różnice na poziomie rodzajów bakterii przy braku wyraźnych różnic w różnorodności alfa. W tej pracy u pacjentów z HT raportowano m.in. zwiększoną obfitość takich rodzajów jak *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus* (w tym bakterie z grupy *Ruminococcus torques*), *Romboutsia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter* i z grupy *Eubacterium hallii* oraz zmniejszoną obfitość *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, klastra *Prevotella* 9 i *Lachnospirillum*. Jednocześnie część taksonów wykazywała korelacje z parametrami klinicznymi, a wybrany panel markerów mikrobiotycznych cechował się wysoką trafnością diagnostyczną w identyfikacji pacjentów z HT. Wyniki te są istotne nie dlatego, że tworzą ostateczną sygnaturę, lecz dlatego, że pokazują, iż relacje między mikrobiotą a fenotypem tarczycowym mogą być mierzalne i potencjalnie użyteczne w badaniach stratyfikacyjnych [41].

Inny typ wnioskowania dostarcza praca Liu i wsp., zaprojektowana jako analiza mikrobioty na różnych etapach rozwoju HT z uwzględnieniem czynników środowiskowych i hormonalnych. Autorzy raportowali odmienne profile mikrobioty między pacjentami zdrowymi a osobami z HT, wskazując m.in. na wzbogacenie *Akkermansia*, *Lachnospiraceae* (na poziomie taksonomicznym rodziny) oraz *Bifidobacterium* u pacjentów z HT, a ponadto sugerowali, że w miarę postępu fenotypu choroby rośnie znaczenie czynników hormonalnych (FT3, FT4, TSH) jako determinant składu mikrobioty, podczas gdy w populacji zdrowej większą rolę odgrywają czynniki demograficzne (np. płeć). Wykorzystanie modeli PICRUSt/KEGG dostarczyło dowodów na to, że w patogeniezie HT kluczową rolę odgrywa funkcjonalna

sygnatura mikrobioty, a nie tylko jej skład gatunkowy, co pozostaje spójne nawet przy uwzględnieniu ograniczeń metodologicznych tych narzędzi [42].

Różnice populacyjne dobrze ilustruje badanie Cayres i wsp. przeprowadzone w Brazylii, w którym zastosowano ukierunkowaną analizę qPCR wybranych bakterii oraz równoległą ocenę parametrów dietetycznych i markerów przepuszczalności jelitowej. Autorzy opisali u pacjentów z HT wzrost *Bacteroides* oraz spadek *Bifidobacterium* w porównaniu z próbą kontrolą, a także istotnie wyższe stężenia zonuliny. Dodatkowo wykazano różnice w deklarowanych wzorcach żywieniowych i korelacje pomiędzy komponentami diety a wybranymi taksonami. W wymiarze metodologicznym badanie to dowodzi, że skład mikrobioty typowy dla HT podlega istotnej modulacji przez zmienne dietetyczne oraz ekspozycję środowiskową, co utrudnia bezpośrednie porównywanie kohort z różnych regionów i wzmacnia potrzebę standaryzacji kontroli konfuzji w przyszłych badaniach [9].

W ostatnich latach pojawiają się również podejścia integracyjne, próbujące połączyć mikrobiotę z sygnałami gospodarza. W badaniu Li i wsp. zastosowano analizę łączącą dane mikrobiomu z profilem transkryptomycznym, identyfikując zestawy sygnatur mikrobiota–gospodarz powiązane z HT oraz wskazując na wzbogacenie szlaków metabolicznych, immunologicznych i związanych z procesami nowotworowymi. Połączenie wybranych sygnatur poprawiało klasyfikację przypadków w walidacji. Choć tego typu projekty pozostają nadal obserwacyjne i wymagają rygorystycznej replikacji, ich znaczenie polega na przesunięciu pola z prostych porównań taksonomicznych w stronę biologicznie interpretowalnych osi: interakcji mikrobiota–gospodarz oraz ich potencjalnych konsekwencji funkcjonalnych [43].

6. Innowacyjne interwencje: probiotykoterapia i dieta

Współczesne podejścia żywieniowe i mikrobiotyczne w chorobie HT mają charakter uzupełniający, nie zastępują leczenia endokrynologicznego, lecz próbują wpływać na te wymiary choroby, które są słabiej adresowane przez samą substytucję hormonalną (np. jakość życia, objawy jelitowe, fenotyp zapalny, wybrane markery autoimmunizacji). Punkt ciężkości przesuwa się więc z poszukiwania odpowiedniej diety ku interwencjom, które są biologicznie uzasadnione w kontekście osi jelito–tarczyca, ale jednocześnie poddają się ocenie w badaniach klinicznych. W tym obszarze dominuje jednak literatura heterogeniczna, co dobrze pokazują opracowania podkreślające zależność wyników od populacji, projektu badania, narzędzi oceny i doboru punktów końcowych [11].

W przypadku probiotykoterapii szczególnie istotne jest, że dostępne dane kliniczne są nierównomierne: większość badań dotyczy hipotyreozy (często leczonej lewotyroksyną), a nie typowo autoimmunizacji tarczycy jako procesu. Systematyczny przegląd z metaanalizą z 2023 r. zidentyfikował jedynie dwa randomizowane badania u chorych z hipotyreozą (łącznie 136 osób), sugerując brak istotnego wpływu rutynowej suplementacji probiotyków/prebiotyków/synbiotyków na TSH i FT3 oraz brak jednoznacznych zmian w stężeniu autoprzeciwciał, dawce lewotyroksyny, czy nasileniu objawów (poza poprawą zaparcí), przy niskiej pewności dowodów [44]. Wyniki te korespondują z publikacją z 2024 r., w której nie wykazano istotnego wpływu probiotyków/prebiotyków na TSH, FT4 i FT3, co dodatkowo akcentuje różnice między autoimmunizacją a parametrami hormonalnymi jako celami terapii [45]. Jednocześnie nowsza metaanaliza z 2025 r. raportowała istotną statystycznie redukcję TSH oraz wzrost FT3 i FT4 po probiotykach/synbiotykach, szczególnie w krótszych interwencjach (≤ 8 tygodni) i u osób z chorobami tarczycy, jednak autorzy wskazują na istotną heterogeniczność i potrzebę większych, długoterminowych prób klinicznych [46]. To zestawienie nie jest sprzecznością, ale sygnałem, że efekty, jeśli istnieją mogą być zależne od doboru populacji, czasu trwania oraz szczepów i nie powinny być uogólniane na praktykę rutynową.

Analiza badań pierwotnych dobrze pokazuje złożoność interpretacji. W badaniu Spaggiari i wsp. z udziałem pacjentów z hipotyreozą leczonych lewotyroksyną zastosowanie mieszanek wieloszczepowej nie spowodowało istotnych zmian podstawowych parametrów tarczycowych w porównaniu z kontrolą, co sugeruje co najmniej brak niekorzystnej interakcji probiotyku z kontrolą hormonalną w krótkiej perspektywie [47]. Z kolei Talebi i wsp. w badaniu z 2020 r. wykazali, że 8-tygodniowa suplementacja synbiotyku u chorych na hipotyreozę wiązała się m.in. z redukcją TSH i dawki lewotyroksyny oraz wzrostem FT3, przy braku wpływu na TPOAb; interpretacja kliniczna takich wyników wymaga jednak ostrożności, ponieważ zmiany hormonalne nie zawsze odzwierciedlają się kliniczne, a efekt może zależeć od kontekstu leczenia i charakterystyki wyjściowej chorych [48]. W innym badaniu Ramezani i wsp. wykazali, że suplementacja synbiotyku przez 10 tygodni nie poprawiła TSH ani depresyjności, ale wiązała się z poprawą niektórych parametrów jakości życia i ciśnienia tętniczego, co sugeruje, że potencjalny zysk może dotyczyć raczej sfery objawowej niż bezpośrednio osi tarczycowej [49].

Najbardziej bezpośrednich danych odnoszących się do HT dostarcza badanie Osowiecka i wsp., w którym u 64 kobiet z HT zastosowano 12-tygodniową edukację żywieniową z dodatkiem probiotycznego szczepu *Lactiplantibacillus plantarum* 299v lub placebo. Autorzy wykazali szerszą poprawę jakości życia w grupie z *L. plantarum*

299v w porównaniu z placebo, przy braku zmian stężenia TPOAb i BMI. Ten wynik pokazuje, że probiotyk może wzmacniać efekt interwencji dietetycznej w obszarze jakości życia, ale jednocześnie nie musi przekładać się na klasyczny marker autoimmunizacji w krótkim horyzoncie [50].

W obszarze diety coraz częściej odchodzi się od paradygmatu restrykcji z definicji na rzecz interwencji opartych na wzorcu żywieniowym i jego potencjale przeciwwzapalnym/antyoksydacyjnym, przy jednoczesnym uwzględnieniu ryzyka niedoborów. Badanie Ülker i wsp. (12 tygodni; 40 pacjentów) porównujące dietę śródziemnomorską, bezglutenową oraz łączoną śródziemnomorską-bezglutenową z grupą kontrolną wykazało wzrost FT3 w grupach interwencyjnych oraz spadek TPOAb i TgAb po interwencji, jednak bez istotnych różnic między grupami dla autoprzeciwciał; jednocześnie odnotowano spadek masy ciała i obwodów w grupach diet [51].

Badanie Laganà i wsp. (45 eutyreotycznych pacjentów z HT) dostarcza natomiast innego argumentu na rzecz diety śródziemnomorskiej. Po 12 tygodniach obserwowano poprawę markerów stresu oksydacyjnego w tej grupie, przy braku istotnych zmian TSH, FT4 oraz autoprzeciwciał w jakiegokolwiek grupie (śródziemnomorska, bezglutenowa, dieta swobodna) [52]. Wspólny wniosek z tych dwóch prac stwierdza, że dieta śródziemnomorska może oddziaływać na tło metaboliczno-oksydacyjne, które w chorobach przewlekłych bywa klinicznie istotne, nawet jeśli nie prowadzi do szybkich zmian w ilości autoprzeciwciał [51,52].

Najbardziej interwencyjnym wariantem diety przeciwwzapalnej jest łączenie jej z bioaktywnymi składnikami o potencjale immunomodulującym. W badaniu Bourbour i wsp. wszyscy pacjenci otrzymywali dietę przeciwwzapalną przez 12 tygodni (grupa badawcza z dodatkiem 1320 mg/d kurkuminy, a grupa kontrolna otrzymywała placebo). W grupie z kurkuminą wykazano istotną redukcję TPOAb w porównaniu z placebo, natomiast różnice międzygrupowe w TSH i T3 po uwzględnieniu korekt nie osiągnęły istotności statystycznej [53].

Istotnym kierunkiem żywieniowym jest zwiększanie podaży błonnika, traktowane jako interwencja funkcjonalna modulująca mikrobiotę. W badaniu Zhang i wsp. (70 pacjentów) suplementacja błonnika wiązała się ze spadkiem TPOAb i TgAb oraz zmianami wybranych parametrów immunologicznych, przy jednoczesnym wzroście TSH; obserwowano także przesunięcia w obfitości kilku taksonów mikrobioty, bez różnic w miarach różnorodności. To typ danych, które są szczególnie ważne dla osi jelito-tarczyca, ale jednocześnie wymagają bardzo ostrożnej interpretacji. Zmiany w markerach laboratoryjnych nie przesądzają o korzystnym

efekcie klinicznym, a wzrost TSH może mieć znaczenie odmienne w zależności od wyjściowego fenotypu chorego [54].

Na tle tych prac dieta bezglutenowa w HT, poza jasnymi wskazaniem (np. celiakia), pozostaje obszarem najbardziej problematycznym dowodowo. Publikacja Araújo i wsp. oceniająca dietę bezglutenową u pacjentów z HT bez celiakii wykazała spadek TgAb, ale jednocześnie wzrost TPOAb, przy braku istotnych zmian TSH, FT3 i FT4; autorzy ocenili pewność dowodów jako bardzo niską. W praktyce naukowej oznacza to, że dieta bezglutenowa nie ma obecnie solidnych podstaw jako strategia rutynowa w HT i powinna być rozważana indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka niedoborów i jakości życia, a nie jako uniwersalna interwencja immunologiczna [55].

Dla pełności obrazu warto odnotować, że dane obserwacyjne często wspierają hipotezę o znaczeniu przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego profilu diety, ale nie rozstrzygają przyczynowości. Przykładowo, badanie Alijani i wsp. nie wykazało związku wskaźnika zapalności diety z ryzykiem HT, natomiast sugerowało odwrotną zależność między całkowitą zdolnością antyoksydacyjną diety a ryzykiem HT, przy jednoznacznych ograniczeniach wynikających z projektu obserwacyjnego [56].

7. Perspektywy. Personalizacja leczenia i przeszłość diagnostyki

Perspektywa „jednego” Hashimoto coraz wyraźniej ustępuje podejściu fenotypowemu: w praktyce klinicznej widzimy pacjentów, u których dominują problemy z utrzymaniem stabilnej eutyreozы, grupę z utrzymującymi się dolegliwościami mimo prawidłowych parametrów laboratoryjnych oraz osoby, u których największym wyzwaniem jest współistnienie zaburzeń przewodu pokarmowego, wpływających na skuteczność terapii. Współczesne opracowania dotyczące jakości życia w niedoczynności tarczycы wskazują, że satysfakcja pacjentów i poprawa parametrów laboratoryjnych nie musi przekładać się na remisję objawów klinicznych, co uzasadnia włączanie do oceny klinicznej wyników raportowanych przez pacjentów oraz bardziej uporządkowane różnicowanie przyczyn dolegliwości, zamiast automatycznej eskalacji leczenia tarczycowego [57,58].

W obszarze personalizacji leczenia najbardziej dojrzałym kierunkiem wydaje się doprecyzowanie postępowania u chorych z niestabilną kontrolą lub pozorną opornością na lewotyroksynę. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego akcentują, że skuteczność lewotyroksyny w warunkach rzeczywistych bywa ograniczana przez czynniki związane z przyjmowaniem leku, interakcjami i funkcją przewodu pokarmowego; stąd rośnie znaczenie algorytmów obejmujących analizę nawyków

przyjmowania, ocenę ryzyka zaburzeń wchłaniania oraz w uzasadnionych przypadkach, dobór postaci farmaceutycznej [7]. W tym kontekście diagnostyczną istotne stają się testy wchłaniania lewotyrosyny, które pozwalają różnicować rzeczywistą malabsorpcję od pseudomalabsorpcji. Najnowsze prace wskazują, że sposób interpretacji testu ma znaczenie, a niektóre wskaźniki (np. dynamika wzrostu FT4) mogą lepiej różnicować fenotypy kliniczne [34,59]. Tak rozumiana personalizacja nie polega na nowoczesności, ale na lepszym dopasowaniu diagnostyki i strategii prowadzenia do biologii i kontekstu pacjenta.

Równolegle rozwija się nurt personalizacji ukierunkowany na pacjentów z utrzymującymi się objawami mimo wyrównania laboratoryjnego. Konsensusy towarzystw tarczycowych i opracowania krytyczne coraz mocniej przesuwają akcent z pytania „czy zwiększyć leczenie?” na pytanie „kogo i jak badać, aby zidentyfikować podgrupy potencjalnie odmienne biologicznie (np. różnice w dystrybucji, metabolizmie, współchorobowości, profilu objawów)” [8,60]. Z perspektywy przyszłości oznacza to, że podstawą nie będzie uniwersalna zmiana standardu, lecz rozwój kryteriów kwalifikacji, punktów końcowych i biomarkerów odpowiedzi tak, aby terapie ponadstandardowe były testowane i ewentualnie wdrażane w sposób kontrolowany, a nie intuicyjny.

Najbardziej dynamiczny kierunek zmian dotyczy jednak diagnostyki i fenotypowania choroby, gdzie klasyczne narzędzia (autoprzeciwciała, ultrasonografia, hormony) coraz częściej traktuje się jako podstawę, niewystarczającą do pełnego opisu biologicznej heterogenności. Dane z dużego badania przekrojowego wskazują, że zarówno ultrasonografia, jak i autoprzeciwciała analizowane niezależnie, mają ograniczoną czułość w rozpoznawaniu HT, co wzmacnia argument za poszukiwaniem uzupełniających narzędzi stratyfikacyjnych (np. do identyfikacji fenotypów seronegatywnych, wczesnych lub nietypowych) [6]. W tym miejscu pojawia się przestrzeń dla biomarkerów molekularnych. Badania transkryptomyczne krwi obwodowej, wspierane metodami uczenia maszynowego, proponują zestawy sygnatur RNA mogących różnicować HT i dostarczać dokładniejszej informacji biologicznej niż sama serologia, choć pozostają na etapie wymagającym replikacji i walidacji prospektywnej [61].

Podobną rolę – jako potencjalne narzędzia przyszłej diagnostyki i personalizacji zaczynają odgrywać profile metabolomiczne. Prace oparte na spektrometrii mas wskazują na zmienione ścieżki metaboliczne w HT, m.in. w obrębie lipidów (fosfolipidy) i wybranych szlaków degradacji aminokwasów, a część autorów proponuje panele metabolitów różnicujące stadium kliniczne lub status autoprzeciwciał [62,63]. Metody łączące metabolomikę z uczeniem maszynowym zmierzają do wyłonienia

minimalnych paneli biomarkerów o maksymalnej sile dyskryminacyjnej. Choć to podejście rokuje nadzieje dla systemów wsparcia decyzji klinicznych, wiąże się z ryzykiem nadmiernego dopasowania oraz niską zewnętrzną walidacją wyników [64].

W osi jelito–tarczyca perspektywa personalizacji coraz częściej oznacza odejście od taksonomicznych opisów mikrobioty na rzecz funkcji (metabolity, szlaki, interakcje gospodarz–mikrobiota) oraz integracji danych wieloomicznych. Badania integrujące metagenom z transkryptomem gospodarza wskazują na możliwe, mieralne sygnatury współzmienności mikrobiota–gospodarz w HT, które mogą w przyszłości służyć zarówno do stratyfikacji pacjentów, jak i do doboru interwencji dietetycznych/probiotycznych bardziej celowanych niż podejście populacyjne [43]. Jednocześnie metody genetyczne wnioskowania o przyczynowości dostarczają sygnałów, że część cech mikrobioty i jej metabolitów może być powiązana przyczynowo z ryzykiem autoimmunologicznej niedoczynności, co wspiera zasadność badań mechanistycznych i interwencyjnych, ale nie zastępuje prób klinicznych, ponieważ efekt może zależeć od kontekstu środowiskowego i fenotypu pacjenta [65].

Z perspektywy wdrożeniowej najbardziej realistycznym scenariuszem na kolejne lata jest model złożonej diagnostyki i terapii. Standardowa ocena endokrynologiczna pozostaje punktem wyjścia, natomiast u wybranych pacjentów (np. z niestabilną kontrolą, nietypową prezentacją, utrzymującymi się objawami) rozszerza się diagnostykę o narzędzia pozwalające rozstrzygnąć dominujący mechanizm problemu (wchłanianie, współchorobowość, fenotyp objawowy, biomarkery molekularne) [7,59,61]. Literatura wskazuje, że przyszłość klasyfikacji Hashimoto leży w podejściu systemowym, gdzie zaawansowana analityka danych musi zostać wsparta przez wielośrodkową walidację zewnętrzną. Bez standaryzacji i długofalowej obserwacji punktów końcowych, wysokowydajne algorytmy pozostaną jedynie naukową ciekawostką [66].

8. Podsumowanie

W niniejszej pracy oś jelito–tarczyca potraktowano nie jako metaforę, lecz jako użyteczny porządek biologiczny, który pozwala spiąć w jedną narrację: przewód pokarmowy (bariera śluzówkowa i mikrobiota), metabolizm hormonów w krążeniu jelitowo–wątrobowym oraz immunologiczne mechanizmy podtrzymujące autoimmunizację. Aktualne przeglądy podkreślają, że relacja jelito–tarczyca jest wielokierunkowa i obejmuje zarówno komponenty metaboliczne (np. aktywność mikrobioty wobec metabolitów hormonów), jak i immunoregulacyjne (np. modulacja odporności śluzówkowej), co uzasadnia włączanie perspektywy jelitowej do interpretacji

heterogenności klinicznej HT bez redukowania choroby do jednego sprawczego czynnika [10,11].

Zebrane dane wskazują, że u pacjentów z HT obserwuje się różnice w mikrobiocie względem osób zdrowych, jednak literatura nie wspiera tezy o jednej, stabilnej sygnaturze mikrobiomowej. Badania przekrojowe raportują odmienne kierunki zmian w zakresie różnorodności oraz zmienny zestaw taksonów wzbogaconych i zubożonych, a rozbieżności są wzmacniane przez czynniki kontekstowe (geografia, dieta, BMI, leczenie) oraz różnice metod analitycznych [9,39,41,42]. W konsekwencji najbardziej wiarygodnym wnioskiem jest obecnie to, że mikrobiota w HT powinna być rozpatrywana funkcjonalnie i fenotypowo (w powiązaniu ze stanem hormonalnym i klinicznym), a nie jako uniwersalny biomarker diagnostyczny [39,43].

W części dotyczącej interwencji wykazano, że probiotykoterapia i strategię dietetyczne pozostają obszarem intensywnie rozwijanym, ale dowodowo nierównym. Badania oceniające probiotyki/prebiotyki/synbiotyki w chorobach tarczycy wskazują na brak jednoznacznych, powtarzalnych efektów w parametrach tarczycowych, choć nowsze syntezы sygnalizują możliwość niewielkich zmian (np. TSH, FT3, FT4) w zależności od populacji i czasu trwania interwencji [44,45]. Wyniki badań nad szczepem Lp299v sugerują, że probiotykoterapia zintegrowana z edukacją żywieniową indukuje istotną poprawę jakości życia, mimo braku istotnej statystycznie redukcji miana TPOAb. Wynik ten redefiniuje cele terapeutyczne, faworyzując subiektywną korzyść pacjenta nad parametrami serologicznymi w krótkoterminowej perspektywie [50]. Podobnie, badania dietetyczne (np. wzorzec śródziemnomorski; porównania z dietą bezglutenową) częściej dostarczają spójnych sygnałów poprawy parametrów metabolicznych lub stresu oksydacyjnego niż jednoznacznej, trwałej modyfikacji autoimmunizacji [51,52]. Wreszcie, prace interwencyjne łączące dietę przeciwzapalną z bioaktywnymi dodatkami (np. kurkumina) oraz badania modulacji mikrobioty poprzez błonnik dostarczają obiecujących, lecz wciąż wymagających replikacji wyników w markerach immunologicznych bez przesądzania o wpływie na istotność kliniczną [53,55].

Najbardziej realistyczna przyszłość diagnostyki i leczenia HT rysuje się jako model warstwowy. Standard endokrynologiczny pozostaje fundamentem, natomiast personalizacja ma polegać na precyzyjniejszym rozstrzyganiu dominującego mechanizmu problemu u konkretnego pacjenta (np. zaburzenia wchłaniania LT4, fenotyp objawowy, tło metaboliczne) oraz w perspektywie badań translacyjnych na rozwijaniu i walidacji narzędzi fenotypowania (molekularnych, metabolomicznych i integracyjnych mikrobiota–gospodarz) [6,7,20]. Dodatkowo, duże analizy diagnostyczne pokazują ograniczenia pojedynczych narzędzi (np. sama serologia lub

samo USG), co wzmacnia potrzebę podejścia wielomodalnego i ostrożnej interpretacji wyników [65]. W kontekście osi jelito–tarczyca szczególnie perspektywiczne wydają się strategie integrujące dane wieloomiczne oraz próby wnioskowania o przyczynowości, jednak ich implikacje kliniczne będą zależeć od standaryzacji metod, replikacji wielośrodkowej i badań interwencyjnych z dobrze dobranymi punktami końcowymi [20,65].

Ostatecznie, osć jelito–tarczyca nie stanowi dziś gotowego algorytmu terapeutycznego, ale dostarcza spójnych ram do rozumienia heterogenności HT i do projektowania interwencji, które są biologicznie uzasadnione, mierzalne oraz potencjalnie personalizowane. Najważniejszą implikacją dla praktyki klinicznej pozostaje ostrożność w uprzedzaniu dowodów. Ograniczenia badań obserwacyjnych i zmienność efektów interwencji wymagają, by rekomendacje dotyczące probiotyków i diet były formułowane z naciskiem na bezpieczeństwo, ryzyko niedoborów oraz skoncentrowane na pacjencie cele, a nie na obietnicę szybkiej modyfikacji autoimmunizacji [10,11,44,50].

Referencje

- [1] Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(3):16222. doi:10.20452/pamw.16222
- [2] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020;19(10):102649. doi:10.1016/j.autrev.2020.102649
- [3] Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709. Published 2022 Oct 13. doi:10.3389/fpubh.2022.1020709
- [4] Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):883-890. doi:10.1007/s40618-020-01477-1
- [5] Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* 2024;404(10460):1347-1364. doi:10.1016/S0140-6736(24)01614-3
- [6] Tan HL, Ge H, Qin ZE, Jiang YL, Chang S, Tang N. Evaluating the diagnostic efficiency of ultrasound and serum autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2025;15(1):12674. Published 2025 Apr 12. doi:10.1038/s41598-025-97299-3

- [7] Centanni M, Duntas L, Feldt-Rasmussen U, et al. ETA guidelines for the use of levothyroxine sodium preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2025;14(4):e250123. Published 2025 Jul 31. doi:10.1530/ETJ-25-0123
- [8] Biondi B, Celi FS, McAninch EA. Critical Approach to Hypothyroid Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2708-2716. doi:10.1210/clinem/dgad224
- [9] Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol.* 2021;12:579140. Published 2021 Mar 5. doi:10.3389/fimmu.2021.579140
- [10] Virili C, Stramazzo I, Bagaglini MF, et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota: A systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(1):215-237. doi:10.1007/s11154-023-09839-9
- [11] Ludgate ME, Masetti G, Soares P. The relationship between the gut microbiota and thyroid disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(9):511-525. doi:10.1038/s41574-024-01003-w
- [12] Jonklaas J, DeSale S. Levothyroxine prescriptions trends may indicate a downtrend in prescribing. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820920551. Published 2020 May 19. doi:10.1177/2042018820920551
- [13] Hepp Z, Lage MJ, Espallat R, Gossain VV. The direct and indirect economic burden of hypothyroidism in the United States: a retrospective claims database study. *J Med Econ.* 2021;24(1):440-446. doi:10.1080/13696998.2021.1900202
- [14] Ernst FR, Barr P, Elmor R, et al. The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: the CONTROL HE Study. *Clin Drug Investig.* 2017;37(1):71-83. doi:10.1007/s40261-016-0462-3
- [15] Calissendorff J. The dangerous trend of levothyroxine medicalization. *Trends Endocrinol Metab.* 2023;34(12):783-785. doi:10.1016/j.tem.2023.08.017
- [16] Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):129-141. doi:10.1016/S2213-8587(21)00285-0
- [17] Ravensberg AJ, Poortvliet RKE, Du Puy RS, et al. Effects of discontinuation of levothyroxine treatment in older adults: protocol for a self-controlled trial. *BMJ Open.* 2023;13(4):e070741. doi:10.1136/bmjopen-2022-070741
- [18] Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Over- and Under-Treatment of Hypothyroidism Is Associated with Excess Mortality: A Register-Based Cohort Study. *Thyroid.* 2018;28(5):566-574. doi:10.1089/thy.2017.0517
- [19] Evron JM, Hummel SL, Reyes-Gastelum D, Haymart MR, Banerjee M, Papaleontiou M. Association of Thyroid Hormone Treatment Intensity With Cardiovascular Mortality Among US Veterans. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2211863. Published 2022 May 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.11863

- [20] Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):230-242. doi:10.1038/s41574-021-00625-8
- [21] Perros P, Poots A, Nagy EV, et al. Knowledge gaps about the diagnosis and treatment of hypothyroidism: an international patient survey. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1663497. Published 2025 Aug 29. doi:10.3389/fendo.2025.1663497
- [22] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
- [23] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1316-1325. doi:10.1056/NEJMoa1812537
- [24] van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):322-329. doi:10.1016/S2213-8587(22)00045-6
- [25] Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9
- [26] Hu X, Wang X, Liang Y, et al. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:937871. Published 2022 Jul 12. doi:10.3389/fendo.2022.937871
- [27] Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?. *Nutrients.* 2020;12(6):1769. Published 2020 Jun 12. doi:10.3390/nu12061769
- [28] Gunnarsdóttir I, Brantsæter AL. Iodine: a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res.* 2023;67:10.29219/fnr.v67.10369. Published 2023 Dec 26. doi:10.29219/fnr.v67.10369
- [29] Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, et al. Iodine deficiency and iodine prophylaxis: an overview and update. *Nutrients.* 2023;15(4):1004. doi:10.3390/nu15041004
- [30] Wang F, Tan Y, Wang C, et al. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1133000. doi:10.3389/fendo.2023.1133000
- [31] Frau C, et al. Thyroid hormones and TRα1 control intestinal development and homeostasis. *J Endocrinol.* 2017
- [32] Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwdorp M, van der Spek AH, Boelen A. A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid.* 2023;33(1):32-44. doi:10.1089/thy.2022.0491
- [33] Bargiel P, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med.* 2021;10:3609
- [34] Virili C, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):118-136. doi:10.1210/er.2018-00168

- [35] Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:621616. Published 2021 Jan 28. doi:10.3389/fendo.2020.621616
- [36] Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(8):479-490. doi:10.1016/j.tem.2019.05.008
- [37] Küçükemre Aydın B, Yıldız M, Akgün A, Topal N, Adal E, Önal H. Children with Hashimoto's Thyroiditis Have Increased Intestinal Permeability: Results of a Pilot Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(3):303-307. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0186
- [38] Demir E, Önal B, Özkan H, et al. The relationship between elevated plasma zonulin levels and Hashimoto's thyroiditis. *Turk J Med Sci*. 2022;52(3):605-612. doi:10.55730/1300-0144.5352
- [39] Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, et al. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13450. doi:10.3390/ijms232113450
- [40] Ohara D, Arima Y, Kamimura D, Murakami M. Type 17 immunity: novel insights into intestinal homeostasis and autoimmune pathogenesis driven by gut-primed T cells. *Cell Mol Immunol*. 2024. doi:10.1038/s41423-024-01218-x
- [41] Zhao F, Feng J, Li J, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid*. 2018;28(2):175-186. doi:10.1089/thy.2017.0395
- [42] Liu J, Qin X, Lin B, et al. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol*. 2022;22:318. doi:10.1186/s12866-022-02739-z
- [43] Li M, Chen K, Chen Y, et al. Integrative analysis of gut microbiome and host transcriptome reveal novel molecular signatures in Hashimoto's thyroiditis. *J Transl Med*. 2024;22(1):1045. doi:10.1186/s12967-024-05876-3
- [44] Zawadzka K, Kałuzińska K, Świercz MJ, et al. Are probiotics, prebiotics, and synbiotics beneficial in primary thyroid diseases? A systematic review with meta-analysis. *Ann Agric Environ Med*. 2023;30(2):217-223. doi:10.26444/aaem/162732
- [45] Shu Q, Kang C, Li J, et al. Effect of probiotics or prebiotics on thyroid function: A meta-analysis of eight randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296733. doi:10.1371/journal.pone.0296733
- [46] Karimi M, et al. Effects of probiotics and synbiotics oral supplementation on thyroid function in adults: a grade-assessed systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res*. 2025;18:???. doi:10.1186/s13044-025-00257-4
- [47] Spaggiari G, Santi D, et al. Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:316. doi:10.3389/fendo.2017.00316

- [48] Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, et al. The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102234. doi:10.1016/j.ctim.2019.102234
- [49] Ramezani M, Reisian M, Sajadi Hezaveh Z. The effect of synbiotic supplementation on hypothyroidism: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *PLoS One*. 2023;18(2):e0277213. doi:10.1371/journal.pone.0277213
- [50] Osowiecka K, Skrypnik D, Myszkowska-Ryciak J. Probiotic supplementation enhances the effects of a nutritional intervention on quality of life in women with Hashimoto's thyroiditis—a double-blind randomised study. *Nutrients*. 2025;17(21):3387. doi:10.3390/nu17213387
- [51] Ülker MT, Arıtcı Çolak G, Baş M, Erdem MG. Evaluation of the effect of gluten-free diet and Mediterranean diet on autoimmune system in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Food Sci Nutr*. 2023;12(2):1180-1188. doi:10.1002/fsn3.3833
- [52] Laganà M, Piticchio T, Alibrandi A, et al. Effects of dietary habits on markers of oxidative stress in subjects with Hashimoto's thyroiditis: comparison between the Mediterranean diet and a gluten-free diet. *Nutrients*. 2025;17(2):363. doi:10.3390/nu17020363
- [53] Bourbour F, Mahdavi B, Naghshi N, et al. The combined effects of an anti-inflammatory diet and curcumin supplementation on thyroid function and lipid profile in patients with Hashimoto's thyroiditis: a double blind randomised clinical trial. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2026;9(1):e70138. doi:10.1002/edm2.70138
- [54] Zhang J, Zhang M, Zhang Y, Zhang J. Dietary fibre intervention in Hashimoto's thyroiditis patients and its impact on the gut microbiota. *Nutr Clin Metab*? 2025. doi:10.1016/j.nutos.2025.02.002
- [55] Araújo EMQ, et al. Effects of gluten-free diet in non-celiac Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2025;17(21):3437
- [56] Alijani S, et al. The association between dietary inflammatory index and dietary total antioxidant capacity and Hashimoto's thyroiditis: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2024. doi:10.1186/s12902-024-01708-z
- [57] Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):230-242. doi:10.1038/s41574-021-00625-8
- [58] Jansen HI, Boelen A, Fliers E, Wiersinga WM. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130661. doi:10.3389/fendo.2023.1130661
- [59] Oueslati I, Terzi A, Yazidi M, Kamoun E, Feki M, Chihaoui M. Levothyroxine absorption test in patients with refractory hypothyroidism: how to interpret patient's response to the test? *Endocrine*. 2025;90(1):166-171. doi:10.1007/s12020-025-04312-w

- [60] Biondi B, et al. A Joint Consensus Statement from the American, British, and European Thyroid Associations (ATA/BTA/ETA) on the use of combination L-T4/L-T3 therapy in hypothyroidism. *Clinical Thyroidology*. 2021;33(2):61-65. doi:10.1089/ct.2021;33.61-65
- [61] Li Z, Xu Q, Xiao F, et al. Transcriptomic profiling and machine learning reveal novel RNA signatures for enhanced molecular characterization of Hashimoto's thyroiditis. *Sci Rep*. 2025;15:677. doi:10.1038/s41598-024-80728-0
- [62] Jiang X, Zhao X, Gu X, et al. Serum metabolomic analysis in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1046159. doi:10.3389/fendo.2022.1046159
- [63] Luo T, Zhao X, Jiang X, et al. Serum metabolomic analysis in patients with Hashimoto's thyroiditis positive for TgAb or TPOAb: a preliminary study. *Sci Rep*. 2025;15:9945. doi:10.1038/s41598-025-90467-5
- [64] Sarandi E, Tsoukalas D, Rudofsky G, et al. Identifying the metabolic profile of Hashimoto's thyroiditis from the METHAP clinical study. *Sci Rep*. 2025;15:12410. doi:10.1038/s41598-025-89600-1
- [65] Liu X, Yuan J, Liu S, et al. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites and autoimmune hypothyroidism: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2024;14:1213159. doi:10.3389/fimmu.2023.1213159
- [66] Che Y, Wang X, Zhang Y, et al. Application of machine learning for mass spectrometry-based multi-omics in thyroid diseases. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1483326. doi:10.3389/fmolb.2024.1483326

SKWALEN W MEDYCYNIE – WŁAŚCIWOŚCI, ZNACZENIE, ZASTOSOWANIA I INNOWACJE

**Adam Purul^{1,2}, Mateusz Ordowski¹, Dawid Michalski¹,
Mateusz Olek^{1,2}, Mateusz Michalkiewicz¹, Kamil Będkowski^{1,2}**

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

Abstrakt: Skwalen jest hydrofobowym związkiem należącym do grupy triterpenów. Jego źródłem, obok endogennej syntezy, są zwierzęta morskie, rośliny oraz mikroorganizmy. Związek ten pełni istotną rolę w metabolizmie steroli jako produkt pośredni biosyntezy cholesterolu. Dzięki obecności wiązań nienasyconych wykazuje właściwości antyoksydacyjne, m.in. poprzez neutralizację reaktywnych form tlenu oraz wpływ na aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Skwalen stanowi naturalny składnik sebum skóry człowieka. Może działać nawilżająco jako emolient oraz chronić przed niekorzystnym wpływem promieniowania UV i peroksydacją lipidów. Z tego względu znajduje zastosowanie m.in. w preparatach kosmetycznych i dermatologicznych. Wykazuje również potencjalnie korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy poprzez działanie przeciwmiażdżycowe oraz wpływ na profil lipidowy. Ponadto może hamować wzrost wybranych mikroorganizmów, a także ograniczać tworzenie biofilmu. Istotnym kierunkiem zastosowań skwalenu są nowoczesne adiuwanty szczepionkowe, w których wykorzystywany może być jako składnik emulsji wzmacniających odpowiedź immunologiczną. Rosnące zainteresowanie tym związkiem obejmuje również jego potencjalne zastosowania w biotechnologii, nanomedycynie oraz systemach dostarczania substancji czynnych.

Słowa kluczowe: adiuwanty szczepionkowe, antyoksydanty, nanomedycyna, preparaty kosmetyczne, skwalen

Abstract: Squalene is a hydrophobic compound belonging to the group of triterpenes. In addition to endogenous synthesis, its sources include marine animals, plants, and microorganisms. This compound plays an important role in sterol metabolism as an intermediate product in cholesterol biosynthesis. Due to the presence of unsaturated bonds, it exhibits antioxidant properties, among others through the neutralization of reactive oxygen species and modulation of the activity of antioxidant enzymes. Squalene is a natural component of human skin sebum. It may act as a moisturizing emollient and protect against the adverse effects of UV radiation and lipid peroxidation. For this reason, it is used, among others, in cosmetic and dermatological preparations. It may also exert potentially beneficial effects on the cardiovascular system through anti-atherosclerotic activity and modulation of the lipid profile. Moreover, it may inhibit the growth of selected microorganisms and limit biofilm formation. An important area of squalene application involves modern vaccine adjuvants, in which it may be used as a component of emulsions enhancing the immune response. Growing interest in this compound also includes its potential applications in biotechnology, nanomedicine, and drug delivery systems.

Keywords: antioxidants, cosmetic formulations, nanomedicine, squalene, vaccine adjuvants

1. Wprowadzenie

Rosnące zainteresowanie skwalenem (ang. *squalene*, SQ) w ostatniej dekadzie wynika z jego wyjątkowej pozycji na styku biochemii, farmakologii i technologii żywności. Związek ten pełni kluczową rolę w metabolizmie steroli m.in. jako prekursor cholesterolu, a jednocześnie wykazuje wielokierunkową aktywność biologiczną, co czyni go substancją o istotnym znaczeniu fizjologicznym i terapeutycznym. Obecność SQ w organizmie, jego udział w strukturze lipidów skóry oraz funkcje ochronne i antyoksydacyjne dodatkowo podkreślają jego znaczenie dla utrzymania homeostazy. Badania wskazują, że SQ nie tylko uczestniczy w podstawowych procesach metabolicznych, lecz także wykazuje właściwości immunomodulacyjne oraz potencjalnie przeciwdrobnoustrojowe, co poszerza zakres jego możliwych zastosowań. Szczególne znaczenie przypisuje się jego aktywności w kontekście ochrony komórek przed stresem oksydacyjnym, a także wpływowi na procesy związane z metabolizmem lipidów i odpowiedzią immunologiczną organizmu [1–6].

W niniejszym rozdziale przedstawiono ogólną charakterystykę i właściwości fizykochemiczne SQ, endogenne i egzogenne źródła tego związku oraz jego znaczenie biologiczne i medyczne. Omówiono istotne kierunki wykorzystania SQ, zwłaszcza uwzględniając innowacyjne zastosowania i aktualne doniesienia badawcze. Obejmują one m.in. zastosowania w dermatologii i kosmetologii, wpływ na układ sercowo-naczyniowy i zaburzenia metaboliczne, potencjał przeciwnowotworowy, działania

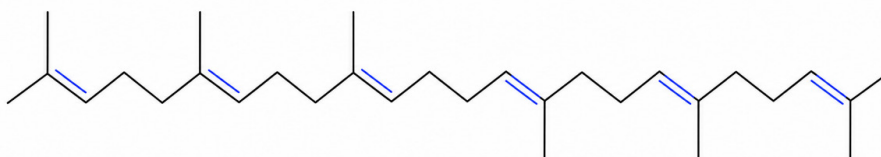
przeciwwgrzybicze i przeciwbakteryjne, a także funkcje w nowoczesnych systemach dostarczania substancji leczniczych. Szczególną uwagę poświęcono również rosnącemu znaczeniu SQ w obszarze biotechnologii i nanomedycyny, gdzie wykorzystywany jest jako komponent nanonośników leków oraz biokoniugatów. Istotnym obszarem jego zastosowań pozostają także preparaty szczepionkowe, zwłaszcza jako składnik adiuwantów. Ponadto omówiono rolę SQ w suplementacji diety oraz w żywności.

Analizę oparto na aktualnych publikacjach dostępnych w bazach PubMed i Google Scholar. Wyszukiwanie prowadzono z wykorzystaniem słów kluczowych powiązanych z tematyką rozdziału, uwzględniając prace oryginalne oraz przeglądowe, w języku angielskim i polskim.

2. Ogólna charakterystyka i właściwości fizykochemiczne skwalenu

SQ został odkryty i opisany na początku XX wieku przez japońskiego badacza Mitsumaru Tsujimoto w oleju z wątroby rekina, od którego gatunku źródło wzięła nazwa związku (*Squalus* spp.) [5, 6].

Chemicznie SQ (wzór cząsteczkowy: $C_{30}H_{50}$, masa molowa: 410,7 g/mol) jest hydrofobowym, bezwonny i bezbarwny, acykliczny węglowodorem należącym do triterpenów [5, 7, 8]. W warunkach standardowych pozostaje lekko żółtawą cieczą o delikatnej woni, której gęstość wynosi $0,858 \text{ g/cm}^3$, a temperatura wrzenia 285°C (przy ciśnieniu 25 mmHg). SQ jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie. Dobrze rozpuszcza się natomiast w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych i olejach roślinnych. Ogólnie klasyfikowany jest jako związek silnie lipofilowy (logP: 11,6) [8]. Struktura chemiczna SQ złożona jest z sześciu jednostek izoprenowych [5, 7]. Posiada sześć wiązań nienasyconych, co powoduje, że związek ten podatny jest na utlenianie [6, 7]. Jego w pełni nasycona pochodna – skwalan – cechuje się większą stabilnością niż SQ [9]. Strukturę chemiczną SQ przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Struktura chemiczna skwalenu – opracowanie własne na podstawie [6, 8]

3. Źródła skwalenu

SQ powstaje endogennie u zwierząt w przebiegu szlaku mewalonowego jako produkt przejściowy w syntezie cholesterolu [7]. U ludzi jest syntezowany głównie w wątrobie, skąd trafia do krążenia za pośrednictwem lipoprotein [5]. Powstanie cząsteczki SQ w szlaku mewalonowym opiera się na kondensacji dwóch cząsteczek pirofosforanu farnezylu, katalizowanej przez syntazę skwalenową, natomiast enzymem limitującym szybkość całego szlaku jest reduktaza HMG-CoA (3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A) [10, 11]. Ostatecznie, SQ pełni rolę kluczowego prekursora sterolowego w biosyntezie cholesterolu zwierząt, ergosterolu grzybów oraz fitosteroli roślin. Dalsze przemiany w przypadku cholesterolu prowadzą do syntezy m.in. hormonów steroidowych, kwasów żółciowych i witaminy D [5, 11, 12]. Warto zaznaczyć, że syntezowany SQ jest wydzielany przez gruczoły łojowe skóry [6]. W kontekście skóry związek ten pełni funkcję emolientu oraz wykazuje działanie ochronne wobec promieniowania UV dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym [1, 6, 9]. Szacuje się, że SQ stanowi do 12% zawartości lipidów łoju skóry [5, 7, 9].

W przypadku egzogennych źródeł SQ początkowo pozyskiwany był z oleju z wątroby rekina, który stanowił jego główne źródło. Obecnie ogranicza się wykorzystanie tego surowca z powodu malejącej populacji dziko żyjących rekinów. Dodatkowym problemem jest zanieczyszczenie oleju wynikające z zanieczyszczeń środowiska życia tych zwierząt [2, 9, 13]. Biorąc pod uwagę powyższe problemy poszukuje się i próbuje wykorzystywać alternatywne źródła SQ, jak rośliny lub mikroorganizmy.

SQ pochodzenia roślinnego – fitoskwalen – może być pozyskiwany z olejów roślinnych, nasion lub liści [2, 7]. Posiada kilka zalet w porównaniu do SQ pozyskiwanego z oleju z wątroby rekina – nie posiada zapachu ani koloru, jest nietoksyczny oraz stabilny [7, 9, 13]. Jednakże jego zawartość w roślinach jest niższa, a ponadto zależy od miejsca i klimatu, w których roślina dojrzała [2, 5, 13]. Kolejnym problemem pozostaje metoda izolacji SQ, która w przypadku np. oliwy z oliwek jest bardziej czasochłonna w zestawieniu z metodami pozyskiwania SQ z oleju z wątroby rekina [14]. Należy zaznaczyć, że pierwszym roślinnym źródłem SQ była oliwa z oliwek. Mimo, że nie zawiera ona najwyższych ilości tego związku pozostaje najczęściej wykorzystywana jako jego komercyjne źródło [2, 13]. Najwyższą zawartością SQ spośród roślin charakteryzuje się olej z nasion szarlatu (amarantusa) [9]. Innymi ważnymi źródłami roślinnymi są olej palmowy oraz olej z otrębów ryżowych [7, 13]. Zwraca się również uwagę na wyższą zawartość SQ w destylacie z dezodoryzacji oliwy z oliwek w porównaniu do niemodyfikowanej oliwy [2, 7, 9, 13]. Podobną zależność

zaobserwowano również w przypadku innych olejów [6, 13]. Źródła roślinne nie pokrywają w pełni światowego zapotrzebowania na SQ, dlatego coraz większe znaczenie zyskuje produkcja biotechnologiczna, szczególnie dzięki rozwojowi inżynierii genetycznej i większej wydajności biosyntezy [7, 9].

Innym kierunkiem pozyskiwania SQ są mikroorganizmy, takie jak drożdże, bakterie lub protisty, cechujące się znacznym tempem wzrostu. Wśród wykorzystywanych mikroorganizmów wymienia się: *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Yarrowia lipolytica* oraz *Schizochytrium mangrovei*. Zawartość SQ w tych organizmach pozostaje jednak niższa niż w przypadku wcześniej omawianych źródeł. W związku z tym podejmuje się działania mające na celu zwiększenie jego produkcji, obejmujące optymalizację warunków hodowli oraz modyfikacje genetyczne [2, 9, 13].

4. Znaczenie biologiczne i medyczne skwalenu

Jak zaznaczono, dla organizmów zwierzęcych, w tym człowieka, SQ pozostaje prekursorem steroidów, jest kluczowy w biosyntezie cholesterolu, witaminy D, czy też kwasów żółciowych [2, 15]. Konformacja cząsteczki SQ pozwala na swobodne przenikanie przez błony komórkowe i łatwą penetrację komórki. Dodatkowo związek ten odgrywa rolę w procesach usuwania czynników szkodliwych poprzez ich opłaszczanie [15]. Wykazano istotne znaczenie antyoksydacyjne SQ. Neutralizuje on zarówno reaktywne formy tlenu przez wytworzenie nadwodorotlenku skwalenu, jak i tlen singletowy, dzięki obecności sześciu podwójnych wiązań. SQ wpływa ponadto na regulację ekspresji i aktywację wielu enzymów w mechanizmach endogennych ograniczających stres oksydacyjny, jak np. peroksydaza glutationowa, katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa oraz S-transferaza glutationowa. W badaniach *in vitro* na modelach komórkowych narażonych na uszkadzające działanie nadtlenu wodoru wykazano, że SQ skutecznie ogranicza stres oksydacyjny i chroni przed uszkodzeniami DNA prawidłowe komórki nabłonka (np. gruczołu piersiowego). Co istotne, ten sam efekt ochronny już nie występuje w przypadku samych komórek nowotworowych (raka piersi) poddanych takim samym warunkom. Niemniej jednak skuteczne działanie ochronne SQ na zdrowe komórki i ochrona przed stresem oksydacyjnym może stanowić jeden z mechanizmów przeciwnowotworowych przypisywanych temu związkowi [2, 15].

SQ, stanowiąc jeden z głównych składników lipidów skóry oraz łoju (sebum), wydzielany jest przez gruczoły łojowe w mieszkach włosowych w celu natłuszczenia włosów i skóry. Na powierzchni skóry SQ przede wszystkim pełni funkcję

skutecznego antyoksydantu, który chroni przed peroksydacją lipidów wywołaną m.in. ekspozycją na UV. Łatwo się wchłania, przywracając skórze elastyczność i sprężystość [15, 16].

Wykazano, że SQ może poprawiać i wzmacniać odpowiedź immunologiczną organizmu, zarówno w zakresie odporności wrodzonej, jak i nabytej. Właściwość ta została wykorzystana do tworzenia adiuwantów szczepionkowych opartych na emulsjach SQ. Dzięki wysokiej stabilności oraz udowodnionemu bezpieczeństwu, dotyczącemu m.in. braku wzrostu obecności przeciwciał przeciw-SQ u pacjentów, adiuwanty te stanowią wysoce skuteczne rozwiązanie w profilaktyce medycznej [15].

Pomimo faktu, że SQ jest prekursorem cholesterolu, nie wykazano, aby wzbogacenie diety o ten związek miało negatywnie oddziaływać na gospodarkę lipidową organizmu człowieka. Co więcej, terapia skojarzona prawastatyną ze SQ u pacjentów z hipercholesterolemią może wpływać korzystnie na ich profil lipidowy, przez obniżenie stężenia frakcji LDL i cholesterolu całkowitego, a wzrost stężenia frakcji HDL [15].

Warto podkreślić także znaczenie przemian metabolicznych SQ w kontekście mechanizmów i strategii działania leków. Jako przykład można podać tu epoksydazę skwalenową, która katalizuje przekształcenie SQ w 2,3-oksydoskwalen. Enzym ten jest interesującym celem w kontekście leków stosowanych zarówno w terapii zakażeń grzybiczych, jak i w leczeniu zaburzeń lipidowych związanych z podwyższonym poziomem cholesterolu. W terapiach przeciwgrzybiczych powszechnie stosuje się leki z grupy alliloamin, takie jak terbinafina, która jest inhibitorem epoksydazy skwalenowej. Zahamowanie aktywności tego enzymu prowadzi do ograniczenia syntezy ergosterolu oraz akumulacji SQ, co zaburza integralność błony komórkowej grzybów. Poznanie szczegółowych oddziaływań pomiędzy SQ, enzymami szlaków metabolicznych, w tym epoksydazą skwalenową, a ich inhibitorami otwiera drogę do projektowania bardziej selektywnych i skutecznych leków przeciwgrzybiczych oraz nowych leków hipolipemizujących [17].

Przedstawione właściwości fizykochemiczne oraz znaczenie biologiczne i medyczne SQ, sprawiają, że związek ten znajduje szerokie zastosowanie w medycynie, farmakologii, biotechnologii czy technologii żywności. W kolejnych podrozdziałach omówiono istotne kierunki wykorzystania SQ, ze szczególnym uwzględnieniem współczesnych i innowacyjnych zastosowań, w obszarach zdrowia skóry, chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych, terapii przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych, nowotworów i onkologii, suplementacji i dietytyki, a także adiuwantów stosowanych w szczepionkach.

5. Innowacyjne zastosowania medyczne skwalenu

5.1. Zdrowie skóry

SQ jest wysoce stabilnym, hydrofobowym składnikiem skóry, charakteryzującym się efektywną penetracją jej struktur i uczestniczącym w ochronie przed peroksydacją lipidów indukowaną stresem oksydacyjnym. Zapewnia nawilżenie i regenerację skóry bez pozostawienia tłustej warstwy na jej powierzchni [6, 7, 18]. Wykazano, że w przypadku ekspozycji na zanieczyszczenia, w szczególności metale ciężkie, dochodzi do degradacji SQ. Towarzyszy temu wytworzenie znacznej ilości produktów utleniania w wyniku oksydacji i dehydrogenacji. Skutkuje to zwiększeniem hydrofilowego i monopolarnego charakteru powierzchni skóry [19]. Jako naturalny emolient SQ stosowany jest w preparatach kosmetycznych i nawilżających przeznaczonych do ochrony skóry. Badania wykazały, że emulzel zawierający SQ nasilał proces rewaskularyzacji, a także polaryzacji makrofagów, co wspomagało gojenie ran oparzeniowych [20]. Potencjalne zastosowanie w kosmetologii oraz dermatologii może znaleźć lipofilny biokoniugat kwasu L-askorbowego (witaminy C) z SQ. Przypuszcza się, że dodatek związku lipidowego może ułatwiać penetrację skóry przez tak powstałą pochodną witaminy C i sprzyjać jej oddziaływaniom z błonami komórkowymi. Zaobserwowano, że zastosowanie opisywanego biokoniugatu prowadzi do pogrubienia i wzmocnienia naskórka, zwiększonej syntezy kolagenu typu III oraz intensywnego nawilżenia skóry poprzez stymulację produkcji mukopolisacharydów o wysokiej zdolności wiązania wody [18].

5.2. Choroby sercowo-naczyniowe i metaboliczne

SQ może być potencjalnie stosowany jako naturalny suplement wspomagający standardową terapię farmakologiczną w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych związanych z dysfunkcją śródbłonna, jak i chorób metabolicznych [5]. Wykazuje wysoką stabilność oksydacyjną oraz właściwości antyoksydacyjne, wynikające przede wszystkim z wychwytywania tlenu singletowego oraz zdolności neutralizacji wolnych rodników i reaktywnych form tlenu [6]. SQ może mieć znaczenie w ograniczeniu gromadzenia się lipidów w tkankach nietłuszczowych, zahamowywaniu stanu zapalnego i rozwoju chorób spowodowanych nieprawidłowym metabolizmem lipidów, takich jak miażdżyca, niealkoholowe stłuszczenie wątroby i insulinooporność związana z otyłością [2]. Ponadto wskazuje się, że regularne spożywanie produktów zawierających SQ może redukować stężenie cholesterolu frakcji LDL i powodować

wzrost stężenia frakcji HDL [6]. Mechanizm tego działania związany jest prawdopodobnie z modulacją i regulacją zwrotną szlaku biosyntezy cholesterolu, w tym potencjalnym hamowaniem aktywności reduktazy HMG-CoA, co sugeruje analogię do działania statyn [21]. Dodatkowo, najnowsze doniesienia oceniające wpływ SQ na poziom i aktywność enzymów antyoksydacyjnych w tkankach sercowo-naczyniowych i wątrobowych wykazały dodatnią korelację pomiędzy SQ a systemem obrony antyoksydacyjnej zależnym i niezależnym od glutationu. Oprócz bezpośredniego hamowania peroksydacji lipidów, coraz więcej danych wskazuje na udział SQ w regulacji ekspresji i aktywacji enzymów endogennych mechanizmów antyoksydacyjnych, m.in. peroksydazy glutationowej, katalazy czy dysmutazy ponadtlenkowej. SQ może zapobiegać zaburzeniom aktywności dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy poprzez detoksykację środowiska cytozolowego. Co więcej, wspomaga regenerację zredukowanego glutationu, zapewniając aktywność peroksydazy glutationowej. Stosunek utlenionego do zredukowanego glutationu, będący markerem stresu oksydacyjnego, ulega obniżeniu po podaniu SQ [5, 21].

5.3. Działania przeciwrzybicze i przeciwbakteryjne

SQ stał się przedmiotem badań także ze względu na potencjalne działania przeciwrzybicze i przeciwbakteryjne [6, 22].

Działanie przeciwrzybicze SQ wykazano w badaniu, gdzie związek ten wyizolowano ze szczepu *Talaromyces pinophilus* CJ15 i zastosowano wobec grzybów z rodzaju *Candida*. Wykazano, że gatunek *Candida albicans* wykazuje największą wrażliwość wobec SQ. W badaniach z wykorzystaniem metody dyfuzji w agarze zaobserwowano wyraźną zależność efektu od stężenia. Wraz ze wzrostem stężenia SQ zwiększeniu ulegały strefy zahamowania wzrostu badanych grzybów. Dodatkowo analiza krzywych wzrostu potwierdziła, że SQ nie tylko ogranicza namnażanie komórek, ale również znacząco wpływa na dynamikę ich wzrostu. Właściwości SQ oraz zależność efektu od dawki sugerują możliwość zastosowania tego związku w opracowywaniu nowych strategii terapeutycznych wobec zakażeń grzybiczych [22].

SQ wykazuje cechy naturalnego związku o właściwościach przeciwbakteryjnych, który może skutecznie ograniczać wzrost patogennych mikroorganizmów, hamować procesy psucia żywności oraz poprawiać jej jakość. Z tego względu może stanowić również obiecującą alternatywę dla syntetycznych konserwantów. Wykazano m.in., że SQ hamuje syntezę kluczowych związków *Staphylococcus aureus* na drodze ingerencji w mechanizmy sprzężenia zwrotnego, prowadząc do powstania formy bezbarwnej i nietoksycznej. Ponadto wpływ SQ na bakterie zależny jest od dawki, im

wyższa dawka, tym większa ich wrażliwość na stres oksydacyjny. SQ ułatwia eliminację przez układ odpornościowy oraz ogranicza zdolność tworzenia biofilmu [2, 6].

5.4. Choroby nowotworowe i terapie onkologiczne

Badania wskazują na potencjalnie korzystny wpływ zwiększonego spożycia SQ w diecie w profilaktyce rozwoju chorób nowotworowych, takich jak rak jelita grubego, piersi, trzustki czy czerniak [6]. Jedną z przypuszczalnie istotnych właściwości tego triterpenu w tym kontekście jest jego możliwe działanie hamujące aktywność reduktazy HMG-CoA. Sugeruje się, że sterole pochodzące ze SQ dostarczanego w diecie mogą kumulować się w tkankach i obniżać aktywność tego enzymu, co mogłoby prowadzić do spadku produkcji cholesterolu oraz produktów pośrednich, takich jak pirofosforan farnesylu, będących substratami w procesie farnesylicacji białek sygnałowych. Może to pośrednio skutkować zmniejszeniem aktywności białek kodowanych przez onkogeny [6, 23]. Jednocześnie istotna jest także funkcja antyoksydacyjna SQ, zwłaszcza selektywne antyoksydacyjne działanie ochronne, np. wobec zdrowych komórek nabłonka gruczołu piersiowego, redukując wewnątrzkomórkowe stężenie reaktywnych form tlenu [24].

Z punktu widzenia onkologii szczególnie istotne są rozwiązania z zakresu nanomedycyny, w których SQ pozostaje przedmiotem intensywnych badań. Sugeruje się, że SQ w postaci enkapsulowanej nanocząsteczkami kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego (PLGA) oprócz tego, że stanowi efektywniejszy system dostarczania, może również potencjalnie hamować proliferację przez generowanie reaktywnych form tlenu i indukowanie apoptozy (w wyniku uwalniania cytochromu c i aktywacji kaspazy-3) w komórkach raka jelita grubego [25]. Z kolei w modelu raka trzustki zwiększoną penetracją i wydłużonym czasem działania terapeutycznego może charakteryzować się hydrofilowy chidamid sprzężony ze SQ wiązaniem amidowym, stanowiący amfifilowy prolek ulegający następnie samoorganizacji do nanocząsteczek modyfikowanych kwasem foliowym [26]. Potencjalnie szeroką rolę w immunoterapii nowotworów wykazuje amfifilowa pochodna SQ sprzężona z glikolem dietylenowym. Koniugat ten może hamować progresję czerniaka w wyniku redukcji ekspresji biomarkerów przerzutowych i indukcji apoptozy zależnej od szlaku mitochondrialnego [27]. Z kolei na modelu raka pęcherza moczowego u myszy zaobserwowano z kolei wielokierunkowy mechanizm działania przeciwnowotworowego tej pochodnej opierający się na modulacji odpowiedzi immunologicznej oraz regulacji stresu oksydacyjnego i szlaków syntezy cholesterolu [28].

W kontekście terapii onkologicznych i ich działań niepożądanych wykazano także, że zastosowanie cisplatyny w połączeniu z SQ w konwencjonalnej formie powodowało zauważalne obniżenie indeksu stresu oksydacyjnego oraz ograniczenie silnych uszkodzeń w obrazie histopatologicznym nerek, które były obserwowane w grupie otrzymującej wyłącznie cisplatynę [8].

5.5. Dieta i suplementacja

Ze względu na swoje właściwości i wpływ prozdrowotny SQ jest badany i oceniany w zakresie zastosowania w kontekście nutraceutyków, żywności funkcjonalnej, suplementów diety oraz diety ogółem. Szczególnie podkreśla się efekty przeciwutleniające i kardioprotekcyjne diet wzbogaconych w SQ [5].

W badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano, że suplementacja diety 2% SQ istotnie ograniczała związane ze starzeniem zaburzenia mitochondrialnego metabolizmu energetycznego. Efekt ten wiązał się z utrzymaniem wyższej aktywności kluczowych enzymów cyklu kwasów trikarboksylowych oraz enzymów łańcucha oddechowego w mitochondriach wątroby starszych zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto stwierdzono, że SQ wykazywał silne działanie antyoksydacyjne, hamując peroksydację lipidów mitochondrialnych oraz zwiększając poziom zredukowanego glutationu, aktywność peroksydazy glutationowej, S-transferazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy. Wyniki te sugerują ochronny wpływ SQ i potencjalne znaczenie jego suplementacji w zakresie funkcji mitochondriów wątroby w procesie starzenia [30]. W innej analizie przeprowadzonej na trzech modelach samców myszy wykazano, że 11-tygodniowa suplementacja SQ (w dawce 1 g/kg) korzystnie wpłynęła na profil lipoproteinowy i poziom stresu oksydacyjnego. Zaobserwowano obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu we frakcjach lipoprotein oraz w części badanych grup organizmów, wzrost stężenia frakcji HDL, któremu towarzyszyło zwiększenie zawartości fosfatydylocholiny i paraoksonazy 1. Wyniki te sugerują, że SQ może działać antyoksydacyjnie oraz poprawiać przeciwmiażdżycowe właściwości frakcji HDL [31].

Reasumując, diety wzbogacone w SQ wykazują korzystny wpływ na stan energetyczny mitochondriów, peroksydację lipidów oraz stabilność błon komórkowych, a w przypadku właściwości antyoksydacyjnych i zdolności „zmiatania” wolnych rodników szereg grup badawczych zaobserwował u osób starszych silniejsze działanie SQ w porównaniu z witaminą E [5].

5.6. Adiuwanty i szczepionki

Główną rolą adiuwantów szczepionkowych jest zwiększenie immunogenności antygenów o niskiej zdolności do wywoływania odpowiedzi immunologicznej, co pozwala na redukcję dawki antygeny przy zachowaniu wysokiej skuteczności szczepienia.

SQ jest ważnym składnikiem nowoczesnych adiuwantów szczepionkowych typu emulsji olej w wodzie, takich jak MF59, AS03 i AF03, stosowanych w szczepionkach przeciw wirusom grypy (sezonowej i pandemicznej). MF59 działa jednocześnie jako system dostarczania antygeny i immunomodulator. Po podaniu indukuje lokalną produkcję chemokin i cytokin, aktywuje również szlaki związane z odpowiedzią przeciwwirusową oraz wspiera odpowiedź adaptacyjną poprzez aktywację limfocytów T CD4+ i stymulację produkcji przeciwciał. AS03 wykazuje zdolność wzmacniania odpowiedzi immunologicznej przy jednoczesnym zmniejszeniu wymaganej dawki antygeny. Pobudza produkcję chemokin, aktywuje komórki układu odpornościowego oraz nasila odpowiedź limfocytów T CD4+. AF03 również zwiększa immunogenność szczepionek, m.in. poprzez nasilenie produkcji cytokin, takich jak interferon- γ , oraz wzrost poziomu przeciwciał neutralizujących, co potwierdzono w modelach zwierzęcych [9].

Skuteczność adiuwantów SQ potwierdzają również badania nad szczepionką przeciw schistosomatozie wywoływanej przez pasożyta *Schistosoma mansoni*. Wykazano, że zastosowanie emulsji SQ (AddaVax™) w połączeniu z antygenem SmCB (*S. mansoni* Cathepsin B) wywołuje silną odpowiedź humoralną i komórkową oraz znacząco redukuje obciążenie pasożytami (nawet do 86,8%). Dodatkowo zmniejsza wielkość ziarniników i ogranicza transmisję pasożyta [32].

Ponadto oceniono immunogenność preparatu białka Spike RBD wirusa SARS-CoV-2, opracowanego z emulsją typu olej w wodzie w porównaniu z emulsją typu woda w oleju zawierającą SQ, u myszy i chomików. W testach immunizacyjnych preparat oparty na emulsji woda w oleju i SQ wygenerował wcześniejszą odpowiedź humoralną niż preparat oparty na emulsji olej w wodzie [33].

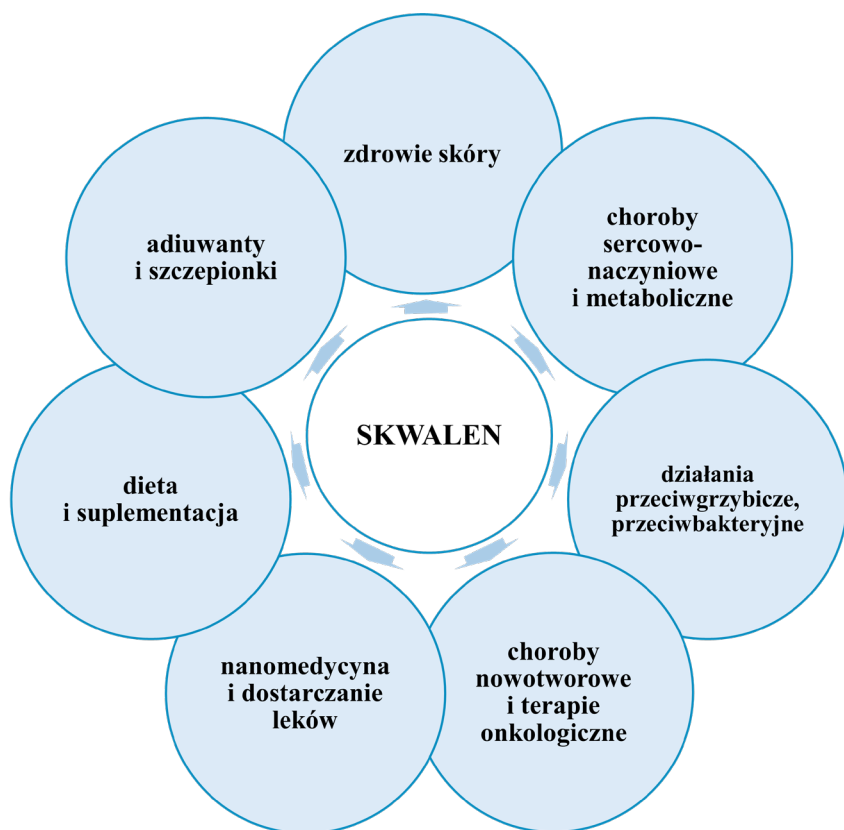
W analizie dotyczącej szczepionki przeciw leishmaniozie oceniono potencjał standaryzowanej szczepionki zawierającej zabite komórki pasożyta *Leishmania donovani* (Leishvacc), wzbogaconej o adiuwanty w postaci przeciwciał anti-CD200 i anti-CD300a, stosowanych samodzielnie lub w połączeniu z monofosforylolipidem A emulgowanym w oleju SQ. Zaobserwowano, że zastosowanie tych adiuwantów znacząco zwiększa zdolność komórek dendrytycznych do prezentacji antygenów pasożyta *Leishmania donovani* w porównaniu ze szczepionką pozbawioną adiuwantu.

Dodatkowo stwierdzono wzrost liczby limfocytów T CD4⁺ produkujących cytokiny prozapalne, wskazując, że adiuwanty te wspierają różnicowanie i funkcjonalną aktywację limfocytów T. Zaobserwowano również zwiększenie liczby centralnych limfocytów T CD4⁺ oraz wydłużenie ich przeżywalności, co sugeruje ich udział w kształtowaniu długotrwałej pamięci immunologicznej [34].

Analiza przedstawionych przykładów wskazuje na istotne znaczenie SQ w rozwoju skutecznych preparatów szczepionkowych.

6. Podsumowanie

Na rycinie 2 przedstawiono najważniejsze kierunki wykorzystania SQ w medycynie, farmakologii oraz technologii żywności, omówione w niniejszym rozdziale. Szerokie możliwości aplikacyjne oraz znaczenie biologiczne i medyczne SQ wynikają z jego właściwości fizykochemicznych.



Rycina 2. Najważniejsze kierunki wykorzystania skwalenu – opracowanie własne

SQ jest hydrofobowym triterpenem pełniącym istotną rolę biologiczną m.in. jako prekursor cholesterolu, a jego obecność w ludzkim sebum wpływa na utrzymanie integralności bariery lipidowej skóry. Dzięki swojej lipofilności oraz obecności wiązań nienasyconych wykazuje zdolność do ograniczania aktywności reaktywnych form tlenu i działanie cytoprotekcyjne, co stanowi podstawę jego właściwości antyoksydacyjnych i ochronnych.

Związek ten znajduje szerokie zastosowanie w medycynie, farmakologii, biotechnologii i technologii żywności, obejmujące m.in. kosmetologię i dermatologię, choroby metaboliczne i sercowo-naczyniowe, onkologię, nanomedycynę czy immunoprofilaktykę, gdzie wykorzystywany jest w preparatach szczepionkowych. Dodatkowo wykazuje potencjalne działanie przeciwdrobnoustrojowe oraz korzystny wpływ na profil lipidowy, co rozszerza jego znaczenie terapeutyczne.

Należy jednak zaznaczyć, że część obserwowanych efektów opiera się na modelach przedklinicznych, a wyniki badań nie zawsze są jednoznaczne, co wskazuje na konieczność dalszych badań w celu pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowań SQ.

Podziękowania

Autorzy wyrażają wdzięczność dr n. med. Magdalenie Szumskiej za merytoryczne wsparcie oraz cenne uwagi w przygotowaniu niniejszego rozdziału monografii.

Referencje

- [1] Kim SK, Karadeniz F. Biological importance and applications of squalene and squalane. *Adv Food Nutr Res.* 2012;65:223–233. doi:10.1016/B978-0-12-416003-3.00014-7.
- [2] Cheng L, Ji T, Zhang M, Fang B. Recent advances in squalene: biological activities, sources, extraction, and delivery systems. *Trends Food Sci Technol.* 2024;146:104392. doi:10.1016/j.tifs.2024.104392.
- [3] Dormont F, Brusini R, Cailleau C, et al. Squalene-based multidrug nanoparticles for improved mitigation of uncontrolled inflammation in rodents. *Sci Adv.* 2020;6(23):eaaz5466. doi:10.1126/sciadv.aaz5466.
- [4] Wolosik K, Chalecka M, Gasiewska G, Palka J, Surazynski A. Squalane as a promising agent protecting UV-induced inhibition of collagen biosynthesis and wound healing in human dermal fibroblasts. *Molecules.* 2025;30(9):1964. doi:10.3390/molecules30091964.

- [5] Micera M, Botto A, Geddo F, et al. More than a step toward sterols. *Antioxidants*. 2020;9(8):688. doi:10.3390/antiox9080688.
- [6] Lozano-Grande MA, Gorinstein S, Espitia-Rangel E, Dávila-Ortiz G, Martínez-Ayala AL. Plant sources, extraction methods, and uses of squalene. *Int J Agron*. 2018;2018:1829160. doi:10.1155/2018/1829160.
- [7] Barp L, Miklavčič Višnjevec A, Moret S. Analytical determination of squalene in extra virgin olive oil and olive processing by-products, and its valorization as an ingredient in functional food – a critical review. *Molecules*. 2024;29(21):5201. doi:10.3390/molecules29215201.
- [8] National Center for Biotechnology Information (NCBI). Squalene; PubChem Compound Summary; CID 638072. Dostęp [online] – 25.05.2026: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638072>.
- [9] Mendes A, Azevedo-Silva J, Fernandes JC. From sharks to yeasts: squalene in the development of vaccine adjuvants. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3):265. doi:10.3390/ph15030265.
- [10] Noushahi HA, Khan AH, Noushahi UF, et al. Biosynthetic pathways of triterpenoids and strategies to improve their biosynthetic efficiency. *Plant Growth Regul*. 2022;97(3):439–454. doi:10.1007/s10725-022-00818-9.
- [11] Du X, Ma X, Gao Y. The physiological function of squalene and its application prospects in animal husbandry. *Front Vet Sci*. 2024;10:1284500. doi:10.3389/fvets.2023.1284500.
- [12] Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004;25(6):947–970. doi:10.1210/er.2003-0030.
- [13] Gohil N, Bhattacharjee G, Khambhati K, Braddick D, Singh V. Engineering strategies in microorganisms for the enhanced production of squalene: advances, challenges and opportunities. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:50. doi:10.3389/fbioe.2019.00050.
- [14] Ciriminna R, Pandarus V, Béland F, Pagliaro M. Catalytic hydrogenation of squalene to squalane. *Org Process Res Dev*. 2014;18(9):1110–1115. doi:10.1021/op5002337.
- [15] Skwalen – lipid ważny dla organizmu. *Wiadomości medyczne MARINEX*. 2021;(29):1–9. Dostęp [online] – 25.05.2026: https://marinex.com.pl/pliki_artykuly/2021.09-wiadomosci-medyczne-29.pdf.
- [16] Huang ZR, Lin YK, Fang JY. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules*. 2009;14(1):540–554. doi:10.3390/molecules14010540.
- [17] Nowosielski M, Hoffmann M, Wyrwicz LS, et al. Detailed mechanism of squalene epoxidase inhibition by terbinafine. *J Chem Inf Model*. 2011;51:455–462. doi:10.1021/ci100403b.

- [18] Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, et al. Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep.* 2020;10(1):16883. doi:10.1038/s41598-020-72704-1.
- [19] Eudier F, Hucher N, Picard C, Savary G, Grisel M. Squalene oxidation induced by urban pollutants: impact on skin surface physico-chemistry. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(2):285–293. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00311.
- [20] Shanmugarajan TS, Selvan NK, Uppuluri VNVA. Development and characterization of squalene-loaded topical agar-based emulgel scaffold: wound healing potential in full-thickness burn model. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;20(4):364–373. doi:10.1177/1534734620921629.
- [21] Ibrahim N^o, Fairus S, Zulfarina MS, Naina Mohamed I. The efficacy of squalene in cardiovascular disease risk – a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(2):414. doi:10.3390/nu12020414.
- [22] Bhat MP, Rudrappa M, Hugar A, et al. In-vitro investigation on the biological activities of squalene derived from the soil fungus *Talaromyces pinophilus*. *Heliyon.* 2023;9(11):e21461. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e21461.
- [23] Sánchez-Quesada C, Gutiérrez-Santiago F, Rodríguez-García C, Gaforio JJ. Synergistic Effect of Squalene and Hydroxytyrosol on Highly Invasive MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *Nutrients.* 2022;14(2):255. doi:10.3390/nu14020255.
- [24] Warleta F, Campos M, Allouche Y, et al. Squalene protects against oxidative DNA damage in MCF10A human mammary epithelial cells but not in MCF7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(4):1092–1100. doi:10.1016/j.fct.2010.01.031.
- [25] Bidooki SH, Quero J, Sánchez-Marco J, et al. Squalene in nanoparticles improves antiproliferative effect on human colon carcinoma cells through apoptosis by disturbances in redox balance. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13048. doi:10.3390/ijms252313048.
- [26] Zhou K, Zhen H, Wang W, et al. Development and efficacy of enzyme-responsive squalene-chidamide nanoparticles for pancreatic cancer. *J Vis Exp.* 2026;(229):10.3791/69875. doi:10.3791/69875.
- [27] Zhang Y, Bejaoui M, Linh TN, Arimura T, Isoda H. A novel amphiphilic squalene-based compound with open-chain polyethers reduces malignant melanoma metastasis in-vitro and in-vivo. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):437. doi:10.1186/s12964-024-01813-5.
- [28] Sano K, Shiga M, Ferdousi F, et al. A novel, synthesized, amphiphilic ethylene glycol squalene derivative suppresses BBN-induced bladder carcinogenesis. *Sci Rep.* 2025;15(1):30751. doi:10.1038/s41598-025-16225-9.
- [29] Sakul S, Ozansoy M, Elibol B, et al. Squalene attenuates the oxidative stress and activates AKT/mTOR pathway against cisplatin-induced kidney damage in mice. *Turk J Biol.* 2019;43:179–188. doi:10.3906/biy-1902-77.

- [30] Buddhan S, Sivakumar R, Dhandapani N, Ganesan B, Anandan R. Protective effect of dietary squalene supplementation on mitochondrial function in liver of aged rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;76(6):349–355. doi:10.1016/j.plefa.2007.05.001.
- [31] Gabás-Rivera C, Barranquero C, Martínez-Beamonte R, Navarro MA, Surra JC, Osada J. Dietary squalene increases high density lipoprotein-cholesterol and paraoxonase 1 and decreases oxidative stress in mice. *PLoS One*. 2014;9(8):e104224. doi:10.1371/journal.pone.0104224.
- [32] Perera DJ, Hassan AS, Jia Y, et al. Adjuvanted *Schistosoma mansoni*-cathepsin B with sulfated lactosyl archaeol archaeosomes or AddaVax™ provides protection in a pre-clinical Schistosomiasis model. *Front Immunol*. 2020;11:605288. doi:10.3389/fimmu.2020.605288.
- [33] Choque-Guevara R, Poma-Acevedo A, Montesinos-Millán R, et al. Squalene in oil-based adjuvant improves the immunogenicity of SARS-CoV-2 RBD and confirms safety in animal models. *PLoS One*. 2022;17(8):e0269823. doi:10.1371/journal.pone.0269823.
- [34] Mahapatra B, Singh A, Banerjee A, et al. A squalene oil emulsified MPL-A and anti-CD200/CD300a antibodies adjuvanted whole-killed *Leishmania* vaccine provides durable immunity against *L. donovani* parasites. *Vaccine*. 2024;42(26):126373. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126373.

TERAPIA FAGOWA JAKO INNOWACYJNA ODPOWIEDŹ NA GLOBALNY KRYZYS ANTYBIOTYKODPORNOŚCI (AMR)

Anna Konicka¹, Maciej Kuś¹, Natalia Kula¹

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

Abstrakt: W obliczu globalnego kryzysu antybiotykooporności (AMR), współczesna medycyna intensywnie poszukuje skutecznych alternatyw dla klasycznej farmakoterapii. Niniejszy rozdział przedstawia szczegółową analizę możliwości, jakie niesie ze sobą terapia fagowa w zwalczaniu wielolekoopornych patogenów, ze szczególnym uwzględnieniem szczepów z grupy ESKAPE. Omówiono unikalne właściwości bakteriofagów, w tym ich zdolność do wybiórczej eliminacji bakterii przy jednoczesnej ochronie naturalnej, fizjologicznej mikrobioty pacjenta. W rozdziale analizujemy nie tylko klasyczne ujęcie cyklu litycznego, ale również zaawansowane zjawisko synergii fagowo-antybiotykowej (PAS) oraz tzw. koszt ewolucyjny. Ten mechanizm zmusza mutujące bakterie do porzucenia swojej zjadliwości lub odzyskania wrażliwości na powszechnie stosowane dotąd leki. Przyglądamy się także nowoczesnej inżynierii genetycznej, w tym modyfikacjom genomów wirusowych z użyciem systemów CRISPR-Cas oraz wykorzystaniu fagów jako inteligentnych nanomateriałów. Badania sugerują, że preparaty fagowe skutecznie degradują niezwykle trudne do usunięcia biofilmy bakteryjne, a ich skuteczność kliniczna może sięgać nawet 80–90% w najcięższych zakażeniach. Nie omijamy jednak obiektywnego spojrzenia na bariery, które wciąż hamują rozwój tej gałęzi medycyny. Zwracamy uwagę na potrzebę ujednolicenia skomplikowanych regulacji prawnych (m.in. problem klasyfikacji modyfikowanych fagów jako terapii ATMP), konieczność wdrożenia rutynowych testów wrażliwości (PST) oraz przeprowadzenia szeroko zakrojonych, randomizowanych badań klinicznych (RCT), bez których ta technologia nie opuści sfery eksperymentalnej.

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, bakteriofagi, terapia fagowa

Abstract: Faced with the global antimicrobial resistance (AMR) crisis, modern medicine is actively seeking effective alternatives to classic pharmacotherapy. This chapter presents a comprehensive analysis of the potential of phage therapy in combating multidrug-resistant pathogens, with a particular focus on the ESKAPE group. Step by step, we discuss the unique properties of bacteriophages, including their ability to selectively eliminate bacteria while preserving the patient's natural physiological microbiota. The study explores not only the traditional lytic cycle but also the advanced phenomenon of phage-antibiotic synergy (PAS) and the so-called evolutionary cost. This mechanism forces mutating bacteria to either abandon their virulence or regain susceptibility to previously used drugs. We also look into modern genetic engineering, including precise viral genome modifications using CRISPR-Cas systems, and the use of phages as smart nanomaterials. Global research results are clear: phage preparations are exceptionally effective at degrading highly resilient bacterial biofilms, and their clinical efficacy can reach 80–90% in severe infections. However, we do not shy away from an objective look at the barriers still hindering the development of this medical field. We draw special attention to the urgent need for harmonizing complex legal regulations (such as the classification of modified phages as ATMP therapies), the necessity of implementing routine phage susceptibility testing (PST), and conducting extensive randomized controlled trials (RCTs), without which this promising technology will not move beyond the experimental stage.

Keywords: antimicrobial resistance, bacteriophages, phage therapy

1. Wprowadzenie

Skuteczność klasycznej antybiotykoaterapii ulega systematycznemu obniżeniu. Już w 1945 roku Alexander Fleming ostrzegął, że niewłaściwe i nadmierne stosowanie tych leków doprowadzi do ewolucji opornych szczepów bakterii. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) regularnie wskazuje na rosnące zagrożenie dla zdrowia publicznego ze strony wielolekoopornych patogenów (ang. *multidrug-resistant*, MDR). W rezultacie pojawia się coraz więcej badań nad terapią fagową. Metoda ta wykorzystuje wysoce swoiste wirusy (bakteriofagi) do infekowania i niszczenia komórek bakteryjnych na drodze cyklu litycznego. Wirusy te stanowią innowacyjną klasę samopowielających się czynników terapeutycznych, które – w odróżnieniu od antybiotyków o szerokim spektrum działania precyzyjnie eliminują cel, oszczędzając naturalną mikrobiotę organizmu [1]. Współczesna medycyna coraz częściej adaptuje fagi do zwalczania szczepów MDR, takich jak gronkowiec złocisty (MRSA), enterokoki oporne na wankomycynę czy bakterie syntetyzujące enzymy ESBL. Bakteriofagi wykazują udokumentowaną zdolność do penetracji i degradacji struktur biofilmu bakteryjnego, a także do eradykacji patogenów wewnątrzkomórkowych. Rozwój

inżynierii genetycznej dodatkowo rozszerza ten potencjał. Zmodyfikowane wirusy mogą pełnić funkcję wektorów dla systemów CRISPR-Cas (ang. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and CRISPR-associated proteins*), umożliwiając celowaną edycję genomu bakterii, co otwiera drogę do projektowania innowacyjnych terapii spersonalizowanych [2]. Zjawisko narastającej lekooporności stanowi nie tylko problem kliniczny, ale również istotne wyzwanie systemowe i ekonomiczne. Rozwój i wdrożenie alternatywnych terapii antybakteryjnych stają się priorytetem współczesnej ochrony zdrowia. Szersze zastosowanie terapii fagowej mogłoby wpłynąć na optymalizację kosztów leczenia, stanowiąc alternatywę dla drogich, nowoczesnych antybiotyków. W Polsce wiodącym ośrodkiem w tej dziedzinie jest Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu. Ta placówka, w ramach leczenia eksperymentalnego, od dziesięcioleci z powodzeniem prowadzi terapie u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami, niereagującymi na standardową farmakoterapię [3]. Wzrost zainteresowania bakteriofagami znajduje potwierdzenie w globalnych analizach bibliometrycznych. Na przestrzeni pierwszych dwóch dekad XXI wieku w naukowych bazach danych odnotowano znaczący przyrost publikacji w tej tematyce, od kilkudziesięciu do niemal tysiąca prac rocznie. Chociaż pod względem liczby publikacji przodują ośrodki badawcze ze Stanów Zjednoczonych, Chin oraz Europy Zachodniej, wzrost zainteresowania ma charakter globalny. Wskazuje to, że poszukiwanie rozwiązań problemu antybiotykooporności z wykorzystaniem bakteriofagów stanowi jeden z priorytetowych kierunków badawczych współczesnej medycyny [4]. Oprócz stosowania klasycznych bakteriofagów, obiecującym kierunkiem terapeutycznym jest wykorzystanie rekombinowanych enzymów fagowych – endolizyn. Skutecznie degradują one ściany komórkowe bakterii Gram-dodatnich, stanowiąc czynnik terapeutyczny o niskim potencjale indukcji oporności oraz minimalnym wpływie na naturalny mikrobiom pacjenta. W przeciwieństwie do konwencjonalnych leków, żywe preparaty fagowe charakteryzują się specyficzną farmakodynamiką, opartą na zjawisku samorzutnej amplifikacji. Wirusy namnażają się wyłącznie w obecności docelowego patogenu, a po jego eliminacji proces replikacji ustaje, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych [5]. Konieczność wdrożenia innowacji biologicznych jest poparta analizami epidemiologicznymi. Według danych statystycznych tylko w 2021 roku antybiotykooporność była powiązana z 4,71 miliona zgonów na świecie, a prognozy wskazują, że do 2050 roku liczba ta może osiągnąć nawet 10 milionów zgonów rocznie. Brak skutecznych metod leczenia infekcji przewiduje się również jako przyczynę strat ekonomicznych, które do połowy stulecia mogą sięgnąć 100 bilionów dolarów USD. W obliczu realnego zagrożenia utratą skuteczności konwencjonalnych antybiotyków, włączenie terapii fagowej do

międzynarodowych strategii zdrowotnych w ramach koncepcji „One Health” staje się podstawowym elementem ochrony zdrowia publicznego [6].

2. Mechanizmy i wieloobszarowe zastosowanie terapii fagowej w dobie oporności drobnoustrojów

2.1. Rola bakteriofagów w ewolucji i zwalczaniu oporności na antybiotyki

Globalny kryzys antybiotykooporności (ang. *antimicrobial resistance*, AMR) stanowi jedno z najważniejszych wyzwań dla współczesnego zdrowia publicznego. W obliczu stagnacji w odkrywaniu nowych klas antybiotyków oraz trudności z penetracją lekoopornych biofilmów, medycyna poszukuje skutecznych alternatyw terapeutycznych. Jedną z najbardziej obiecujących strategii jest wykorzystanie wirusów infekujących bakterie, opisanych po raz pierwszy ponad wiek temu. Bakteriofagi pełnią dwoistą rolę w kontekście AMR. W warunkach środowiskowych mogą sprzyjać rozprzestrzenianiu się genów oporności poprzez mechanizmy transdukcji (uogólnionej i specjalistycznej) oraz za pośrednictwem elementów mobilnych, takich jak fago-plazmidy. Jednocześnie, w ujęciu klinicznym, oferują precyzyjne narzędzia eliminacji patogenów. W odróżnieniu od chemioterapeutyków o szerokim spektrum działania, bakteriofagi wykazują wysoką swoistość szczepową, co pozwala na ochronę fizjologicznej mikrobioty pacjenta. Ponadto, zdolność wirusów do syntezy depolimeraz i lizyn umożliwia skuteczną degradację macierzy zewnątrzkomórkowej biofilmów, co osłabia strukturę kolonii bakteryjnej i zwiększa efektywność leczenia [7].

2.2. Zastosowanie kliniczne i inżynieria molekularna bakteriofagów

Klasyczna terapia fagowa opiera się na cyklu litycznym, prowadzącym do replikacji wirionów wewnątrz komórki gospodarza i jej ostatecznego rozpadu (lize). Metoda ta znajduje zastosowanie w leczeniu infekcji MDR, w tym zakażeń dróg oddechowych (m.in. *Mycobacterium abscessus* u pacjentów z mukowiscydozą), przewlekłych ran, zapaleń kości czy skomplikowanych infekcji układu moczowego. W celu rozszerzenia zakresu działania i ograniczenia ryzyka selekcji szczepów opornych na bakteriofagi, stosuje się złożone preparaty (koktajle fagowe) oraz wyizolowane enzymy, takie jak endolizyny, które bezpośrednio degradują ścianę komórkową bakterii. Postęp w dziedzinie inżynierii genetycznej pozwala na modyfikację włókien ogonka wirusów w celu zmiany ich specyficzności oraz na eliminację genów kodujących

toksyny, co podnosi profil bezpieczeństwa terapii. Potencjał fagów wykracza poza leczenie infekcji; technologia *phage display* zrewolucjonizowała diagnostykę onkologiczną, umożliwiając selekcję peptydów do celowanego dostarczania leków oraz rozwój przeciwciał terapeutycznych [8].

2.3. Terapia fagowa w koncepcji „One Health”: rolnictwo, weterynaria i bariery aplikacyjne

Wykorzystanie fagów odgrywa istotną rolę w weterynarii, rolnictwie oraz zapewnianiu bezpieczeństwa żywności. Bakteriofagi pozwalają na selektywną kontrolę patogenów takich jak *Salmonella* w hodowlach drobiu czy *Aeromonas hydrophila* w akwakulturze, stanowiąc alternatywę dla antybiotyków weterynaryjnych, która nie pozostawia szkodliwych substancji w produktach spożywczych. W produkcji roślinnej aplikacja fagów umożliwia ekologiczne zwalczanie fitopatogenów, co może ograniczyć stosowanie chemicznych środków ochrony roślin. Zastosowanie tych metod napotyka jednak na bariery techniczne i biologiczne. Wysoka specyficzność gospodarstwa wymusza personalizację preparatów, a bakterie wykształcają mechanizmy obronne poprzez modyfikację receptorów powierzchniowych. Istotnym wyzwaniem jest również odpowiedź immunologiczna gospodarza, prowadząca do neutralizacji fagów przez przeciwciała. Przewycięzenie tych ograniczeń wymaga optymalizacji dróg podania, tworzenia banków fagów oraz zastosowania nowoczesnych nośników, takich jak biodegradowalne nanocząsteczki [9].

2.4. Synergia fago-antybiotykowa i interakcje z macierzą biofilmu

Pełne wykorzystanie potencjału bakteriofagów wymaga zrozumienia ich interakcji z konwencjonalnymi antybiotykami. Zależności te mogą mieć charakter antagonistyczny lub synergistyczny. Przykładowo, fagi włókienkowe (ang. *filamentous phages*, Pf) mogą zwiększać tolerancję *Pseudomonas aeruginosa* na leki poprzez strukturyzację polimerów biofilmu w struktury o charakterze ciekłokrystalicznym, które fizycznie ograniczają dyfuzję antybiotyków. Z drugiej strony, presja selekcyjna wywierana przez fagi lityczne może przywracać wrażliwość patogenów na chemioterapeutyki. Przykładem jest wirus OMKO1, który wykorzystuje pompy efluksowe (np. MexAB) jako receptory. Mutacyjna ucieczka bakterii przed infekcją prowadzi do utraty funkcji tych pomp, co skutkuje odzyskaniem wrażliwości na antybiotyki. Mechanizm ten stanowi podstawę zjawiska synergii fagowo-antybiotykowej (ang. *phage-antibiotic synergy*, PAS), w którym subletalne dawki antybiotyków stymulują

namnażanie fagów, przyspieszając eradykację ogniska zakaźnego. Terapie skojarzone stanowią obecnie jeden z najskuteczniejszych kierunków walki z patogenami w dobie narastającej oporności przeciwdrobnoustrojowej [10].

3. Kierunki rozwoju i translacja kliniczna terapii fagowej w zwalczaniu patogenów z grupy ESKAPE

3.1. Charakterystyka patogenów ESKAPE i interakcje fago-antybiotykowe

Rosnąca liczba zakażeń patogenami wielolekoopornymi (MDR) z grupy ESKAPE (akronim od nazw rodzajowych i gatunkowych: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Enterobacter* spp.) to jedno z głównych wyzwań współczesnego zdrowia publicznego. Odpowiedzią medycyny na to zagrożenie jest powrót do terapii fagowej, wykorzystującej specyficzne wirusy lityczne do niszczenia komórek bakteryjnych. Fagi charakteryzują się ścisłą specyficznością (nie niszczą dobroczynnej mikrobioty) oraz niezwykłą zdolnością do amplifikacji w samym ognisku infekcji. Niemniej jednak terapia ta ma ważne bariery: wąskie spektrum działania, możliwość nabywania oporności przez bakterie, skomplikowaną farmakokinetykę oraz niezharmonizowane ramy regulacyjne [11]. Podejście to jest wyjątkowo obiecujące w przypadku złożonych infekcji biofilmowych, jak m.in. polimikrobiologiczne zakażenia ortopedycznych przeszczepów kostnych. Terapie ratunkowe mogą wykorzystywać w takich sytuacjach podaż in situ celowaną w groźne szczepy *Staphylococcus aureus*. Precyzyjna ocena interakcji w systemie OmniLog (analyzerze fenotypowania metabolicznego) dowodzi wysokiej zmienności efektów fuzji fagów z antybiotykami, która nie w każdym przypadku prowadzi do synergizmu. O ile podaż z subinhibycyjnymi dawkami klindamycyny dawała wyraźny efekt synergistyczny, o tyle dodatek ryfampicyny prowokował zjawiska antagonistyczne, co stanowi jawny dowód na konieczność dogłębnej personalizacji leczenia [12]. Badania systematyczne zdecydowanie potwierdzają, że fagi to bezpieczne i wyjątkowo skuteczne narzędzie przeciw patogenom grupy ESKAPE. Raportowana z badań skuteczność kliniczna (eradykacja zakażonych szczepów) sięga nawet 87%, a preparaty wirusowe nie wykazują niemal żadnych groźnych i poważnych skutków ubocznych u leczonych chorych. Fagi można z powodzeniem aplikować pacjentom miejscowo na rany, dożylnie, doustnie czy też wziewnie. Warunkiem leczenia jest wykorzystywanie wyłącznie ściśle litycznych wirusów, dokładnie pozbawionych resztek endotoksyn, a także genów oporności i genów wirulencji. Główną przeszkodą przed rutynowym wdrażaniem pozostaje

silny niedobór odpowiednio dużych i randomizowanych prób klinicznych dla tego biologicznego leku personalizowanego [13].

3.2. Globalne trendy badawcze i środowiskowe strategie eradykacji biofilmu

Analizy bibliometryczne pokazują szybko rosnące, globalne zainteresowanie zakażeniami opornymi szczepami, np. *Acinetobacter baumannii*. W projektach badawczych dotyczących tego zagadnienia wyraźnie dominują placówki naukowe z Chin i USA. Szczególnym zainteresowaniem naukowców i klinicystów cieszą się próby przełamывania nowo nabytej oporności na karbapenemy oraz sprawna neutralizacja mocnych osłon biofilmowych. Coraz częściej eksploruje się w samej medycynie biologię litycznych enzymów fagowych, takich jak popularne endolizyny. Główne tematy zainteresowania w badaniach zostały całkowicie zdominowane przez analizy molekularnych mechanizmów lekooporności, wielogatunkowe koktajle fagowe oraz poszukiwania wysoce skutecznej, klinicznej synergii fago-antybiotykowej [14]. Interesującym kierunkiem rozwoju współczesnej technologii jest izolowanie wysoce litycznych wirusów wprost z miejskich sieci kanalizacyjnych szpitali, będących najlepszym możliwym środowiskiem o silnej presji selekcyjnej dla najbardziej opornych patogenów. Przeprowadzone testy potwierdziły bardzo silną aktywność wyizolowanych na nowo wirusów wobec groźnych, biofilmotwórczych odmian *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*. Kombinacja precyzyjnych koktajli fagowych z kolistyną całkowicie i efektywnie powstrzymywała dalszy wzrost wielolekoopornych drobnoustrojów. Powstały preparat skojarzony wydajnie niszczy gęsty biofilm, co pozwala na nawet szesnastokrotne obniżenie stężenia ekstremalnie toksycznej kolistyny – antybiotyku o wysokim profilu toksyczności. Przekłada się to na istotną redukcję wartości MBEC (ang. *Minimum Biofilm Eradication Concentration* – minimalne stężenie eradykujące biofilm). Ponadto, analizy genomowe wykazały bliskie pokrewieństwo filogenetyczne wyizolowanych wirusów [15]. Przełamывanie złożonej struktury opornego biofilmu stanowiło priorytet badawczy ubiegłego dziesięciolecia 2012–2022. Z danych bibliometrycznych wyraźnie wynika, że innowacyjna w swym działaniu terapia fagowa – obok terapii fotodynamicznej oraz zastosowania nanomateriałów – wyznacza obecnie główne kierunki w walce z ciężkimi infekcjami. Zainteresowanie środowiska naukowego systematycznie ewoluuje od analizy podstawowych mechanizmów adhezji komórkowej w stronę opracowywania metod skutecznej eradykacji patogenów z grupy ESKAPE. Istotnym wyzwaniem pozostaje jednak sprawna translacja obiecujących wyników skuteczności przeciwbakteryjnej,

uzyskiwanych w warunkach *in vitro*, do środowiska *in vivo* i codziennej praktyki klinicznej [16].

3.3. Zaawansowana inżynieria genetyczna i spersonalizowane aplikacje kliniczne

Skuteczne zwalczanie zakażeń wywołanych przez wielolekooporne izolaty kliniczne (np. *A. baumannii*) wymaga dogłębnego zrozumienia biologii bakteriofagów. W praktyce klinicznej dopuszcza się zastosowanie wyłącznie rygorystycznie scharakteryzowanych fagów litycznych oraz ich pochodnych, takich jak endolizyny, które bezpośrednio degradują ścianę komórkową patogenu. Wykorzystanie fagów temperowanych (zdolnych do wejścia w cykl lizogeniczny) wiąże się z istotnym ryzykiem horyzontalnego transferu genów oporności oraz wirulencji pomiędzy szczepami. Ponadto efektywność terapii *in vivo* jest determinowana przez złożone parametry PK/PD (ang. *pharmacokinetics* / *pharmacodynamics* – farmakokinetyka i farmakodynamika), w tym zwłaszcza przez mechanizmy szybkiego klirensu cząstek wirusowych z organizmu gospodarza. Postęp w dziedzinie biologii syntetycznej pozwala na celowaną modyfikację genomów fagowych m.in. z wykorzystaniem systemów CRISPR, co umożliwia przełamywanie bakteryjnych mechanizmów oporności, takich jak mutacje powierzchniowych układów receptorowych [17]. Populacją szczególnie podatną na przewlekłe zakażenia wielolekooporne są pacjenci z mukowiscydozą. Zaburzony klirens śluzowo-rzęskowy stwarza dogodne warunki do przewlekłej kolonizacji dróg oddechowych przez patogeny takie jak *P. aeruginosa* oraz prątki niegruźlicze, w tym *Mycobacterium abscessus*. Obecność gęstego biofilmu w obrębie tkanki płucnej znacząco ogranicza skuteczność systemowej antybiotykoterapii. Terapie ratunkowe (ang. *compassionate use*) wdrażane u pacjentów w stanach krytycznych przynosiły zróżnicowane rezultaty: od pomyślnej eradykacji zakażenia (co niejednokrotnie umożliwiało kwalifikację do transplantacji płuc), po ewolucyjną ucieczkę patogenów i wyselekcjonowanie szczepów fagoopornych. Skuteczność leczenia bywa ponadto obniżana przez przedwczesną neutralizację cząstek wirusowych przez układ immunologiczny gospodarza oraz barierę lepkiego śluzu. Obiecującą strategią jest jednak tzw. kierowanie fagowe (ang. *phage steering*). Podejście to opiera się na celowanym wywieraniu presji selekcyjnej na drobnoustroje – wykształcenie przez bakterię oporności na fagi wiąże się z tzw. kosztem ewolucyjnym, co w efekcie przywraca jej wrażliwość na standardowe chemioterapeutyki [18]. Obiecującym obszarem zastosowania zindywidualizowanych preparatów fagowych są przewlekłe zakażenia ran w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*, *DFU*). Postępująca destrukcja i martwica

tkanek, związana z kolonizacją przez wielolekooporne patogeny (m.in. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* oraz *E. faecalis*), często stanowią wskazanie do radykalnych interwencji chirurgicznych, w tym amputacji. Kliniczne badania obserwacyjne wskazują, że miejscowa aplikacja preparatów fagowych może skutecznie eradykować patogeny w obrębie rany, minimalizując jednocześnie ryzyko toksyczności, która towarzyszy ogólnoustrojowej podaży antybiotyków. Zdecydowanie wyższą skutecznością odznaczają się zoptymalizowane koktajle wieloskładnikowe. Zastosowanie mieszanin różnych fagów znacząco ogranicza ryzyko wyselekcjonowania szczepów opornych w trudnym środowisku tkankowym. Jednakże, w celu usankcjonowania tej metody jako uznanej strategii klinicznej, niezbędne jest przeprowadzenie szeroko zakrojonych badań typu RCT (ang. *randomized controlled trials* – randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną). Pozwoli to na sformułowanie oficjalnych rekomendacji i włączenie terapii fagowej do standardowych protokołów leczenia trudno gojących się ran niedokrwiennych u pacjentów diabetologicznych [19].

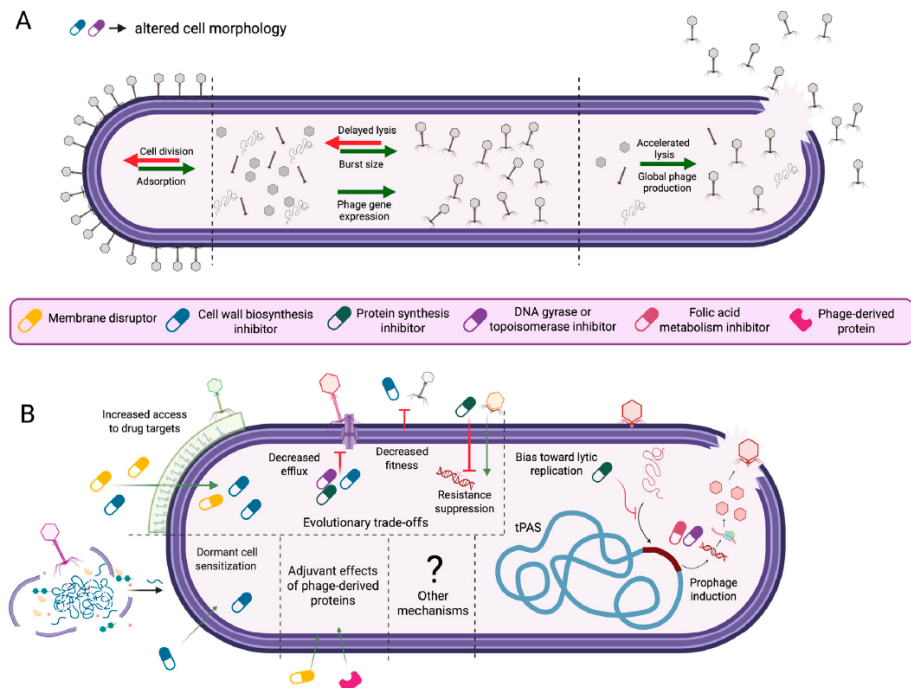
4. Synergia fagowo-antybiotykowa (PAS) w zwalczaniu zakażeń wielolekoopornych

4.1. Terapia fagowa jako odpowiedź na narastającą oporność bakterii

Gwałtowne i powszechne rozprzestrzenianie się opornych patogenów z grupy ESKAPE stanowi jedno z największych wyzwań zdrowia publicznego na świecie. W konsekwencji innowacyjnym krokiem jest wykorzystanie bakteriofagów, zarówno w charakterze terapii alternatywnej, jak terapii wspomagającej, która uzupełnia standardową antybiotykoterapię. Kombinacje te oferują zmniejszoną ogólną toksyczność interwencji medycznej, celowaną eliminację patogenów chroniącą florę pacjenta, a także bardzo silne zdolności do degradacji niezwykle opornych biofilmów bakteryjnych. Z ewolucyjnego punktu widzenia nadrzędną korzyścią podawania fagów jest zjawisko kosztu ewolucyjnego (ang. *fitness cost*). Nabywanie przez bakterie oporności na wirusy wiąże się ze spadkiem ich biologicznego dostosowania, obniżeniem wirulencji, oraz najważniejszym w kontekście klinicznym – przywróceniem wrażliwości na podawane im wcześniej, nieskuteczne antybiotyki. Terapie te jednak wiążą się z licznymi wyzwaniami, uwarunkowanymi procesami farmakokinetycznymi, odnajdywaniem kompatybilnych wirusów oraz stosunkowo wąskimi oknami precyzyjnej specyficzności ich oddziaływań *in vivo* [20].

4.2. Mechanizmy synergii fagowo-antybiotykowej (PAS)

W celu pokonania barier związanych ze zwalczaniem zakażeń wielolekoopornych, współczesna nauka coraz częściej wykorzystuje zjawisko synergii fagowo-antybiotykowej (PAS). W ostatnich latach koncepcja ta uległa istotnemu rozszerzeniu, wykazując, że antybiotyki mogą modulować interakcje fag–gospodarz na wielu połączonych ze sobą poziomach, znacznie wykraczając poza pierwotnie opisywane zjawisko prostego zwiększania produkcji wirionów. Klasyczne mechanizmy PAS opierają się w głównej mierze na działaniu subinhibicyjnych stężeń antybiotyków (m.in. celujących w ścianę komórkową beta-laktamów oraz hamujących replikację DNA fluorochinolonów). Leki te zaburzają podział komórkowy, co indukuje zauważalną filamentację patogenów. Wydłużone i morfologicznie zdeformowane bakterie oferują zwiększoną powierzchnię kontaktu, co ułatwia adsorpcję fagów, a w konsekwencji prowadzi do istotnego zwielokrotnienia wielkości rzutu fagowego (ang. burst size) i przyspieszenia lizy. Co więcej, w przypadku fagów temperowanych, antybiotyki mogą wywierać wpływ na modulację przełącznika lizogenia–liza, co bezpośrednio wymusza zwiększenie aktywności litycznej wirusów i pozwala na skuteczniejszą eradykację bakterii. Bardziej złożone interakcje opierają się na naturalnej dynamice adaptacyjnej drobnoustrojów i efektach ewolucyjnych. Presja selekcyjna wywierana przez fagi zmusza bakterie do mutacji obronnych, takich jak modyfikacje receptorów powierzchniowych (np. redukcja warstwy lipopolisacharydów) czy zmniejszenie ekspresji genów kodujących pompy efluksowe, które aktywnie usuwają lek z komórki. Zjawisko to prowadzi do ewolucyjnego kompromisu – patogeny stają się ponownie wysoce wrażliwe na konwencjonalne leki, z naciskiem na preparaty uszkodzające błonę komórkową, takie jak kolistyna. Obiecującym kierunkiem w walce z patogenami Gram-ujemnymi jest również wykorzystanie izolowanych ze struktur wirusowych depolimeraz, stanowiących naturalny czynnik enzymatyczny penetrujący ochronne śluzę docelowych bakterii. Wielopoziomowy charakter tych oddziaływań bezspornie dowodzi, że synergia fagowo-antybiotykowa to niezwykle złożone i dynamiczne zjawisko. Jego pełne wykorzystanie terapeutyczne wciąż wymaga dalszych badań nad specyficznymi kombinacjami na linii fag–antybiotyk oraz dokładnego określenia warunków ich bezpiecznego stosowania [21] (Ryc. 1).



Ryc. 1. Potencjalne mechanizmy synergii fagowo-antybiotykowej (PAS). (A) Klasyczne modele PAS związane ze zmianami morfologii komórki (np. filamentacja) i zwiększoną replikacją wirionów. (B) Synergia fagów temperowanych (tPAS), kompromisy ewolucyjne wymuszające ponowną wrażliwość na leki (m.in. poprzez zmniejszony efluks) oraz pozostałe potencjalne mechanizmy uwrażliwiające zmutowane patogeny na antybiotyki. Zmodyfikowano na podstawie [21].

4.3. Temperate PAS (tPAS) i implikacje kliniczne

Nowym, perspektywnym kierunkiem badań jest wykorzystanie fagów łagodnych (temperowanych), a samo zjawisko określono terminem tPAS (ang. *temperate phage-antibiotic synergy* – synergia fagów temperowanych z antybiotykami). Wykazano, że z natury marginalizowane i uchodzące za nieużyteczne terapeutycznie profagi (naturalnie skłonne do integracji z genomem gospodarza i przechodzenia w stan niegroźnej wegetacji), mogą zostać indukowane do przejścia w destrukcyjny dla patogenu cykl lityczny, wykorzystując do tego aktywującą odpowiedź stresową SOS antybiotyki wywołujące uszkodzenia DNA (w tym chinolony z naciskiem na ciprofloksacynę, mitomycynę C czy trymetoprim). Ponadto, analizy z wykorzystaniem szczepów *E. coli* i modelu faga HK97 udowodniły istnienie wysoce synergistycznej i silnej, lecz całkowicie niezależnej od bezpośrednich uszkodzeń DNA, odpowiedzi patogenu na inhibitory syntezy białek, m.in.: gentamycynę, kanamycynę,

tetracyklinę czy azytromycynę. Wpływ tego rodzaju substancji opiera się bezpośrednio na wczesnym i trwałym zablokowaniu zdolności wnikającego wirusa do jakiegokolwiek wejścia w ochronny stan lizogenii na samym początku infekcji, zmuszając go tym samym do natychmiastowej eradykacji bakterii [22]. Skuteczne włączenie wyników badań do praktyki klinicznej opiera się na badaniach środowiskowych w celu wyizolowania nowych szczepów wirusów. Ostatnie analizy dotyczące fagów PAW33 (infekujący *Pseudomonas aeruginosa*), KPW17 (*Klebsiella pneumoniae*), czy pokrewnych im odmianach ECSR5 (*E. cloacae*) oraz ABTW1 (*A. baumannii*) potwierdziły wysoki profil bezpieczeństwa – całkowity brak genów kodujących lekooporność lub czynniki wirulencji. Badania *in vitro* metodą szachownicową (analiza wskaźnika FIC, ang. *fractional inhibitory concentration index* – wskaźnik ułamkowego stężenia hamującego) dowiodły wysokiej skuteczności wybranych terapii skojarzonych. Wykazano m.in. synergię faga PAW33 z ciprofloksacyną lub lewofloksacyną oraz faga KPW17 z doripenemem. Trzeba jednak zaznaczyć, że charakter interakcji fago-antybiotykowej jest silnie szczepozależny. Kombinacja terapeutyczna skuteczna wobec jednego izolatu może wykazywać słabsze działanie lub antagonizm wobec innego wariantu tej samej bakterii (jak zaobserwowano m.in. w interakcjach faga ECSR5 z drobnoustrojami z gatunku *E. cloacae*). W związku z tym, warunkiem bezpiecznego i efektywnego wdrożenia terapii fagowej pozostaje rygorystyczna personalizacja leczenia, poparta rutynowymi, zindywidualizowanymi testami skuteczności *in vitro* [23].

5. Inżynieria genetyczna i nowoczesne zastosowania bakteriofagów: od terapii celowanych po nanotechnologię

5.1. Modyfikacje genetyczne i przełamywanie barier obronnych patogenów

Wysoka specyficzność i wąski zakres gospodarzy to główne ograniczenia klasycznej terapii fagowej. Odpowiedzią jest inżynieria genetyczna bakteriofagów, która umożliwia poszerzanie spektrum działania wirusów. Modyfikacje białek wiążących receptor (ang. *receptor-binding proteins, RBP*), m.in. włókien ogonkowych i kolców, pozwalają precyzyjnie ukierunkować wirusy na zmutowane patogeny. Ważną rolę w tym procesie odgrywają także systemy CRISPR-Cas, służące w inżynierii wirusów do edycji genomów fagowych, zwiększając ich skuteczność w zwalczaniu wielolekoopornych bakterii [24]. Obok zakażeń zewnątrzkomórkowych, rośnie rola bakteriofagów w walce z patogenami ukrytymi wewnątrz ludzkich komórek. Wirusy bakteryjne inżynieryjnie wyposaża się w czynniki ułatwiające wnikanie do

tkanek eukariotycznych, jak sztuczna ekspresja nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, *EGF*) czy peptydów penetrujących TAT (ang. *trans-activator of transcription*). Zmiany te umożliwiają śledzenie interakcji wirusów z ludzkim układem immunologicznym i unikania degradacji wirionów w lizosomach. Jest to kluczowe w terapii skomplikowanych infekcji wewnątrzkomórkowych [25]. Kliniczna skuteczność terapii bazuje na pokonaniu naturalnych barier obronnych bakterii. Obiecującym krokiem w tym kierunku jest tworzenie fagów EATP (ang. *Engineered Anti-CRISPR-containing Therapeutic Phages*) z zaimplementowanymi genami anty-CRISPR (takie jak AcrIF1, AcrIF2 i AcrIF3), celujących w odporne szczepy *Pseudomonas aeruginosa*. Blokowanie bakteryjnej odporności typu I-F umożliwia niezwykle wydajną replikację i lizę bakterii. Co ważne, wykazano, że fagi EATP stosowane w synergii z gentamycyną bądź streptomycyną istotnie ograniczają antybiotykooporność szczepu PA14 (wysoce wirulentnego izolatu klinicznego *P. aeruginosa*) [26].

5.2. Bakteriofagi jako biokompatybilne nanomateriały i rusztowanie tkankowe

Potencjał bakteriofagów, szczególnie faga włóknienkowatego M13 (rodzina *Inoviridae*), wykracza poza działania tradycyjne zastosowania przeciwdrobnoustrojowe, determinując je jako cenne i biokompatybilne nanomateriały. Wyjątkowa zdolność do samoorganizacji oraz plastyczność w modyfikacji białek płaszcza (poprzez technikę prezentacji fagowej) pozwalają na produkcję szczególnie czułych biosensorów i trójwymiarowych rusztowań dla tkanek. Fagi pokryte specyficznymi peptydami wykorzystuje się do efektywnej stymulacji wzrostu komórek macierzystych i kierunkowej regeneracji kości, skóry oraz uszkodzonych nerwów [27]. Szczególnym dowodem potwierdzającym najnowsze osiągnięcia w obszarze inżynierii biomateriałów są badania nad genetycznie modyfikowanymi fagami (m.in. wektorem f88), które pobudzają procesy angiogenezy w hodowlach 3D. Zaprogramowano je do równoczesnej prezentacji adhezyjnego peptydu RGD (arginina-glicyna-kwas asparaginowy) i czynnika wzrostu TGF- β 1. Użycie sfunkcjonalizowanego rusztowania w macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) opartej na kolagenie, przy wsparciu modeli układów mikropiętywowych, skutkowało silną stymulacją migracji komórek śródbłónki naczyń i formowaniem kapilar. Opracowane w ten sposób układy służą jako zaawansowane biomodelle testowe [28].

5.3. Technologia prezentacji fagowej w projektowaniu nanociał i przeciwciał rekombinowanych

Metoda prezentacji fagowej to ważny aspekt w procesach identyfikacji nanociał (ang. *nanobodies*, *Nb*) – jednodomenowych przeciwciał, stanowiących pochodną struktur układu odpornościowego wielbłądowatych. Ze względu na niewielką masę cząsteczkową (około 15 kDa), korzystną stabilność termiczną oraz wysoką zdolność penetracji tkanek, struktury te stanowią wysoce perspektywiczne narzędzie terapeutyczne. Z obszernych bibliotek fagowych izoluje się celowane nanociała mające zastosowanie jako m.in. inhibitory punktów kontrolnych, innowacyjne terapie CAR-T czy struktury radioizotopowe w terapiach chorób nowotworowych [29]. Poszukiwanie zrekombinowanych przeciwciał przy pomocy fagów zyskuje na znaczeniu jako fundamentalna strategia zwalczania ostrych schorzeń wirusowych. Technika ta w rekordowym tempie pozyskuje precyzyjne fragmenty przeciwciał (jak scFv czy Fab), selektywnie oddziałujących na antygeny powierzchniowe wirusów. Opracowano w ten sposób wysoce swoiste przeciwciała neutralizujące dla groźnego wirusa HIV, mutujących form grypy A, zapalenia wątroby HCV, a także różnych wariantów wirusa SARS-CoV-2. Osiągnięcia takie stanowią niezwykle istotne narzędzie w reagowaniu na pandemię [30].

5.4. Syntetyczna inżynieria genomowa i przyszłość terapii przeciwnowotworowych

Dla utrzymania dalszego rozwoju inżynierii fagowej, niezbędne jest opracowanie wydajnych metod szybkiego montażu genomowego. Rewolucją okazała się strategia tzw. rebootingu, łącząca składanie DNA metodą Golden Gate (GG) z bezkomórkowymi systemami transkrypcji i translacji (ang. *transcription-translation*, *TXTL*). Dynamiczne składanie zmodyfikowanych nici DNA faga i ich bezpośrednia synteza poza komórką gospodarza pozwalają na znaczną redukcję czasu tworzenia funkcjonalnych wirusów do zaledwie doby, całkowicie omijając etap klasycznej transformacji w komórce bakterii. Umożliwia to tworzenie obszernych i zróżnicowanych bibliotek zmutowanych wariantów zakaźnych [31]. Zwieńczeniem rozwoju inżynierii fagowej jest zastosowanie tych wirusów w onkologii molekularnej oraz celowanej modulacji mikrobiomu. Zmodyfikowane fagi mogą być wykorzystywane do eradykacji onkogennych bakterii takich jak *Fusobacterium nucleatum*, wykazujących ścisłe powiązanie z progresją nowotworów jamy ustnej czy jelita grubego, co dodatkowo stymuluje odpowiedź układu odpornościowego pacjenta. Współczesne

strategie terapeutyczne integrują programowalne fagi z systemami CRISPR w celu eliminacji genów oporności, wykorzystują algorytmy sztucznej inteligencji (AI) do optymalizacji składu zindywidualizowanych koktajli fagowych, oraz stosują proces PEGylacji do wydłużenia czasu krążenia wirionów i ich ochrony. Osiągnięcia te wskazują, że zastosowania bakteriofagów wykraczają poza ich klasyczne zastosowanie w leczeniu chorób zakaźnych – są obiecującym kierunkiem w terapiach nowotworowych [32].

6. Aspekty prawne, systemowe i kliniczne terapii fagowej

6.1. Uwarunkowania prawne i ścieżki rejestracji preparatów fagowych na świecie

Narastające zagrożenie ze strony patogenów determinuje konieczność stworzenia odpowiednich regulacji prawnych przez instytucje ochrony zdrowia. Z punktu widzenia przepisów bakteriofagi stanowią poważne wyzwanie ze względu na swoje unikalne właściwości biologiczne i brak bezpośredniego działania farmakodynamicznego na komórki ludzkie. Istotną decyzją było wprowadzenie w 2024 roku do Farmakopei Europejskiej zharmonizowanych kryteriów jakości dla fagowych produktów leczniczych. Stosuje się obecnie dwie ścieżki: standaryzowane preparaty przemysłowe, podlegające pełnej autoryzacji, oraz leki recepturowe (receptura magistralna) wytwarzane w aptekach. Oczekuje się, że przyszłe prawodawstwo wprowadzi bardziej elastyczne ramy, choć do pełnego, standardowego zatwierdzenia leków wciąż brakuje szerokich, randomizowanych badań klinicznych (RCT) [33]. Status bakteriofagów w Europie jest ściśle związany z ich charakterystyką genetyczną. Zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE, fagi naturalne (dzikie) klasyfikowane są jako substancje biologiczne. Odmienne sytuacja wygląda w przypadku fagów modyfikowanych genetycznie, posiadających zrekombinowany kwas nukleinowy – są one prawnie klasyfikowane jako produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ang. *advanced therapy medicinal products, ATMP*), a ściślej jako restrykcyjne produkty terapii genowej (ang. *gene therapy medicinal products, GTMP*). Ich przygotowanie dla konkretnego pacjenta może odbywać się w ramach tzw. wyjątku szpitalnego, co wymusza na wykonawcy produkcję w standardzie GMP (ang. *good manufacturing practice* – dobra praktyka wytwarzania) i autoryzację przez organy krajowe, mocno ograniczając obrót leku do granic danego państwa [34]. Globalnie podejście do regulacji samej terapii fagowej bywa bardzo zróżnicowane. W Europie przoduje Belgia, która wprowadziła innowacyjne ramy prawne oparte na wspomnianej recepturze magistralnej, co znacznie

ułatwia dostęp do terapii spersonalizowanych. W Stanach Zjednoczonych Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) zatwierdziła już pierwsze wnioski IND (*Investigational New Drug*) dla innowacyjnych terapii z wykorzystaniem wyselekcjonowanych banków fagów. Z kolei w Australii narodowy sojusz naukowy wdrożył unikalny protokół STAMP (ang. *Standardised Treatment and Monitoring Protocol* – Standaryzowany Protokół Leczenia i Monitorowania), który standaryzuje proces leczenia, skupiając się na całościowej ścieżce pacjenta. W wielu innych zachodnich rejonach stosowanie bakteriofagów wciąż ogranicza się jednak niemal wyłącznie do procedur terapii ratunkowej (ang. *compassionate use*) [35].

6.2. Priorytety badań translacyjnych i praktyka kliniczna

Aby terapia fagowa została z powodzeniem wdrożona do powszechnej praktyki klinicznej, konieczne są rygorystyczne badania translacyjne. Istotną potrzebą dla standaryzacji opieki jest opracowanie ujednoliconych testów wrażliwości na fagi (PST), analogicznych do stosowanych powszechnie antybiogramów. Obecny brak rygorystycznych standardów nierzadko prowadzi do wysokiej zmienności wyników w laboratoriach. Badania kliniczne muszą docelowo wypełnić luki w wiedzy o farmakokinetyce i farmakodynamice (PK/PD), optymalizacji precyzyjnych dawek oraz mechanizmach neutralizacji wirionów przez układ immunologiczny. Zintegrowanie tych analiz z badaniami dostarczy niezbędnych danych o przyczynach warunkujących skuteczność lub niepowodzenie terapii [36]. Zastosowanie innowacyjnych strategii dobrze obrazuje leczenie chorych na mukowiscydozę zakażonych lekoopornymi odmianami *Pseudomonas aeruginosa*. Użyto tam spersonalizowanych, wziewnych fagów celujących precyzyjnie w receptory odpowiedzialne za oporność na antybiotyki i wirulencję (m.in. pompy efluksowe). Terapia skutecznie obniżyła miano niebezpiecznych bakterii i poprawiła spirometrię u chorych. Co najważniejsze klinicznie, wymusiła ona na patogenach biologiczny kompromis ewolucyjny – nabywając wtórną oporność na fagi, bakterie stawały się z powrotem wysoce wrażliwe na antybiotyki lub w ogóle traciły swoją zjadliwość, co jednoznacznie udowodniono sekwencjonowaniem genomowym [37].

6.3. Bariery infrastrukturalne i innowacje w produkcji wytwórczej

Wysoką skuteczność innowacyjnych terapii fagowych potwierdzają metaanalizy, wykazujące odsetek powodzeń klinicznych na poziomie 80–90% w przypadkach lekoopornych zakażeń u ludzi. Rutynowe wdrożenie na szeroką skalę, na przykład

w Niemczech, wciąż napotyka jednak istotne bariery infrastrukturalne. Głównymi ograniczeniami codziennego zastosowania są wysokie koszty produkcji, braki w certyfikowanych mocach przerobowych (standard GMP) oraz rygorystyczne wymogi regulacyjne. Rozwiązaniem o dużym potencjale jest nowoczesna, bezkomórkowa synteza fagów, która całkowicie omija czasochłonną hodowlę na patogennych bakteriach i konieczność złożonych procesów oczyszczania preparatów z endotoksyn. Pozwoliłoby to znacząco zredukować nakłady finansowe i ułatwić powszechne skalowanie produkcji bakteriofagów dla potrzeb medycyny precyzyjnej [38].

7. Podsumowanie

W obliczu narastającego, globalnego kryzysu antybiotykooporności oraz wyczerpywania się możliwości klasycznej farmakoterapii, potencjał bakteriofagów staje się coraz bardziej widoczny i niezbędny dla współczesnej medycyny. Przeprowadzona analiza pokazuje, że terapia fagowa oraz zaawansowana inżynieria wirusowa mogą skutecznie wspierać walkę z wielolekoopornymi patogenami, oferując precyzyjne, spersonalizowane i wysoce bezpieczne metody eradykacji zakażeń. Zgromadzone dowody naukowe potwierdzają wartość zarówno naturalnych, jak i modyfikowanych genetycznie fagów w przełamywaniu barier biofilmowych, potęgowaniu działania antybiotyków (zjawisko PAS) oraz tworzeniu innowacyjnych nanobiomateriałów. Jednocześnie przegląd literatury jasno wskazuje, że entuzjazm wobec tych przełomowych biologicznych rozwiązań musi iść w parze z rygorystycznym podejściem naukowym i pokonywaniem istniejących niedoskonałości. Analizując perspektywy wdrożenia terapii fagowej na szeroką skalę, nie można pominąć barier infrastrukturalnych oraz skomplikowanych kwestii prawnoregulacyjnych. Od wyzwań związanych z klasyfikacją modyfikowanych fagów jako produktów terapii zaawansowanych (ATMP) i rygorystycznymi wymogami produkcji (GMP), po konieczność standaryzacji testów wrażliwości (PST, ang. *phage susceptibility testing*) oraz przeprowadzenia szeroko zakrojonych, randomizowanych badań klinicznych (RCT). Z tego względu rozwój preparatów fagowych powinien opierać się na ujednoliconych, globalnych ramach prawnych oraz bliskiej współpracy biotechnologów, klinicystów i organów regulacyjnych. Wnioski z niniejszej pracy sugerują, że bakteriofagi nie wyprą całkowicie klasycznych antybiotyków, ale w przyszłości staną się dla nich kluczowym wsparciem, otwierając jednocześnie nowe horyzonty w medycynie precyzyjnej i onkologii. Warunkiem koniecznym do uwolnienia tego potencjału jest jednak odpowiedzialne, transparentne i dobrze osadzone w realiach systemowych wdrażanie tej technologii, z myślą o zapewnieniu bezpiecznego ratunku dla pacjentów, wobec których współczesna medycyna bywa bezradna.

Referencje

- [1] Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019 Feb 13;25(2):219-232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014. PMID: 30763536.
- [2] Cui L, Watanabe S, Miyanaga K, Kiga K, Sasahara T, Aiba Y, Tan XE, Veerananarayanan S, Thititanapakorn K, Nguyen HM, Wannigama DL. A Comprehensive Review on Phage Therapy and Phage-Based Drug Development. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Sep 11;13(9):870. doi: 10.3390/antibiotics13090870. PMID: 39335043; PMCID: PMC11428490.
- [3] Międzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, Pawełczyk Z, Rogóż P, Kłak M, Wojtasik E, Górski A. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res*. 2012;83:73-121. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7. PMID: 22748809.
- [4] Maimaiti Z, Li Z, Xu C, Chen J, Chai W. Global trends and hotspots of phage therapy for bacterial infection: A bibliometric visualized analysis from 2001 to 2021. *Front Microbiol*. 2023 Jan 9;13:1067803. doi: 10.3389/fmicb.2022.1067803. PMID: 36699585; PMCID: PMC9868171.
- [5] Kapoor A, Mudaliar SB, Bhat VG, Chakraborty I, Prasad ASB, Mazumder N. Phage therapy: A novel approach against multidrug-resistant pathogens. *3 Biotech*. 2024 Oct;14(10):256. doi: 10.1007/s13205-024-04101-8. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39355200; PMCID: PMC11442959.
- [6] Alrafaie A. Harnessing phages to tackle antimicrobial resistance: a Saudi Arabian perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Nov 20;15:1702890. doi: 10.3389/fcimb.2025.1702890. PMID: 41355985; PMCID: PMC12675477.
- [7] Anastassopoulou C, Panagiotopoulos AP, Feros S, Tsakris A. Phages connect the biological dots of antimicrobial resistance: from genesis and spread to alternative treatment modules. *J Antimicrob Chemother*. 2025 Nov 4;80(11):2892-2901. doi: 10.1093/jac/dkaf293. PMID: 40794809; PMCID: PMC12596054.
- [8] Wang Y, Yu Y. Phage therapy as a revitalized weapon for treating clinical diseases. *Microbiome Res Rep*. 2025 Sep 24;4(3):35. doi: 10.20517/mrr.2025.31. PMID: 41133098; PMCID: PMC12540056.
- [9] Faruk O, Jewel ZA, Bairagi S, Rasheduzzaman M, Bagchi H, Tuha ASM, Hossain I, Bala A, Ali S. Phage treatment of multidrug-resistant bacterial infections in humans, animals, and plants: The current status and future prospects. *Infect Med (Beijing)*. 2025 Feb 5;4(1):100168. doi: 10.1016/j.imj.2025.100168. PMID: 40104270; PMCID: PMC11919290.
- [10] Chen Q, Dharmaraj T, Cai PC, Burgener EB, Haddock NL, Spakowitz AJ, Bollyky PL. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics. *Pharmaceutics*. 2022 Jul 7;14(7):1425. doi: 10.3390/pharmaceutics14071425. PMID: 35890320; PMCID: PMC9318951.

- [11] Marino A, Stracquadanio S, Cosentino F, Maraolo AE, Colpani A, De Vito A, Geremia N, Nicolosi A, Oliva A, Cacopardo B, Nunnari G. Phage to ESKAPE: Personalizing Therapy for MDR Infections-A Comprehensive Clinical Review. *Pathogens*. 2025 Oct 7;14(10):1011. doi: 10.3390/pathogens14101011. PMID: 41156622; PMCID: PMC12566643.
- [12] Van Nieuwenhuyse B, Galant C, Brichard B, Docquier PL, Djebara S, Pirnay JP, Van der Linden D, Merabishvili M, Chatzis O. A Case of In Situ Phage Therapy against *Staphylococcus aureus* in a Bone Allograft Polymicrobial Biofilm Infection: Outcomes and Phage-Antibiotic Interactions. *Viruses*. 2021 Sep 22;13(10):1898. doi: 10.3390/v13101898. PMID: 34696328; PMCID: PMC8539586.
- [13] El Haddad L, Harb CP, Gebara MA, Stibich MA, Chemaly RF. A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant ESKAPE Organisms in Humans. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):167-178. doi: 10.1093/cid/ciy947. PMID: 30395179.
- [14] Jiang P, Luo X, Zhao J, Sun J, Su Z, Cheng P. Evolutionary dynamics and research hotspots of phage applications against *Acinetobacter baumannii* infections from the past to the new era. *Front Microbiol*. 2025 Jun 24;16:1606351. doi: 10.3389/fmicb.2025.1606351. PMID: 40630183; PMCID: PMC12237255.
- [15] Ragupathi NKD, Muthuirulandi Sethuvel DP, Gopikrishnan M, Dwarakanathan HT, Murugan D, Biswas I, Bakthavachalam YD, Murugesan M, George Priya Doss C, Monk PN, Karunakaran E, Veeraraghavan B. Phage-based therapy against biofilm producers in gram-negative ESKAPE pathogens. *Microb Pathog*. 2023 May;178:106064. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106064. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36898591.
- [16] Wang T, Zhang R, Chen Z, Cao P, Zhou Q, Wu Q. A global bibliometric and visualized analysis of bacterial biofilm eradication from 2012 to 2022. *Front Microbiol*. 2023 Nov 22;14:1287964. doi: 10.3389/fmicb.2023.1287964. PMID: 38075865; PMCID: PMC10703380.
- [17] Elshamy AA, Kamal SK, Mahmoud MT, Elhasany AM, Shady AA, Mohamed SA, Abd-Elmaaboud HA, El-Awady NE, Mohamed RA, El-Mirghany SA, El-Hady SW, Abd-ElRahman MM, Aboshanab KM. Recent insights on phage therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *AMB Express*. 2025 Mar 12;15(1):44. doi: 10.1186/s13568-025-01837-1. PMID: 40072684; PMCID: PMC11904003.
- [18] Cocorullo M, Stelitano G, Chiarelli LR. Phage Therapy: An Alternative Approach to Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 30;25(15):8321. doi: 10.3390/ijms25158321. PMID: 39125890; PMCID: PMC11313351.
- [19] Esfandiari AH, Mobarezi Z, Abolbashari S, Meshkat Z. Efficacy of phage therapy in Diabetic Foot Ulcers (DFUs): a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2025 Jul 1;25(1):819. doi: 10.1186/s12879-025-11258-x. PMID: 40596887; PMCID: PMC12211258.

- [20] Anastassopoulou C, Feros S, Petsimeri A, Gioula G, Tsakris A. Phage-Based Therapy in Combination with Antibiotics: A Promising Alternative against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pathogens*. 2024 Oct 14;13(10):896. doi: 10.3390/pathogens13100896. PMID: 39452768; PMCID: PMC11510143.
- [21] Supina BSI, Dennis JJ. The Current Landscape of Phage-Antibiotic Synergistic (PAS) Interactions. *Antibiotics (Basel)*. 2025 May 27;14(6):545. doi: 10.3390/antibiotics14060545. PMID: 40558135; PMCID: PMC12190067.
- [22] Al-Anany AM, Fatima R, Nair G, Mayol JT, Hynes AP. Temperate phage-antibiotic synergy across antibiotic classes reveals new mechanism for preventing lysogeny. *mBio*. 2024 Jun 12;15(6):e0050424. doi: 10.1128/mbio.00504-24. Epub 2024 May 17. PMID: 38757974; PMCID: PMC11237771.
- [23] Morris TC, Reyneke B, Khan S, Khan W. Phage-antibiotic synergy to combat multidrug resistant strains of Gram-negative ESKAPE pathogens. *Sci Rep*. 2025 May 18;15(1):17235. doi: 10.1038/s41598-025-01489-y. PMID: 40383795; PMCID: PMC12086229.
- [24] Jia HJ, Jia PP, Yin S, Bu LK, Yang G, Pei DS. Engineering bacteriophages for enhanced host range and efficacy: insights from bacteriophage-bacteria interactions. *Front Microbiol*. 2023 May 31;14:1172635. doi: 10.3389/fmicb.2023.1172635. PMID: 37323893; PMCID: PMC10264812.
- [25] Williams J, Nezis IP, Sagona AP. Genetically engineered bacteriophages - their roles in combating intracellular bacterial infections and unraveling phage-eukaryote interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2026 Feb;89:102706. doi: 10.1016/j.mib.2025.102706. Epub 2026 Jan 20. PMID: 41564717.
- [26] Qin S, Liu Y, Chen Y, Hu J, Xiao W, Tang X, Li G, Lin P, Pu Q, Wu Q, Zhou C, Wang B, Gao P, Wang Z, Yan A, Nadeem K, Xia Z, Wu M. Engineered Bacteriophages Containing Anti-CRISPR Suppress Infection of Antibiotic-Resistant *P. aeruginosa*. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0160222. doi: 10.1128/spectrum.01602-22. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35972246; PMCID: PMC9602763.
- [27] Kim SM, Heo HR, Kim CS, Shin HH. Genetically engineered bacteriophages as novel nanomaterials: applications beyond antimicrobial agents. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Apr 25;12:1319830. doi: 10.3389/fbioe.2024.1319830. PMID: 38725991; PMCID: PMC11079243.
- [28] Baek IH, Helms V, Kim Y. Genetically Engineered Filamentous Bacteriophages Displaying TGF- β 1 Promote Angiogenesis in 3D Microenvironments. *J Funct Biomater*. 2024 Oct 24;15(11):314. doi: 10.3390/jfb15110314. PMID: 39590518; PMCID: PMC11594957.
- [29] Lee HE, Hwang JH, Lim M, Lee S. Bridging discovery and therapy in precision medicine-Phage display as a catalyst for nanobody innovation: A review. *Int J Biol Macromol*. 2026 Jan;340(Pt 1):150083. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2026.150083. Epub 2026 Jan 2. PMID: 41485660.

- [30] Mustafa MI, Mohammed A. Developing recombinant antibodies by phage display technology to neutralize viral infectious diseases. *SLAS Discov.* 2024 Apr;29(3):100140. doi: 10.1016/j.slasd.2024.01.001. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38182043.
- [31] Kristensen CS, Petersen AØ, Kilstrup M, van der Helm E, Takos A. Cell-free synthesis of infective phages from *in vitro* assembled phage genomes for efficient phage engineering and production of large phage libraries. *Synth Biol (Oxf).* 2024 Aug 24;9(1):ysae012. doi: 10.1093/synbio/ysae012. PMID: 39296367; PMCID: PMC11409935.
- [32] Hsu CY, Polatova D, Hamad RH, Patel PN, Akram M, Singh G, Arora V, Nayak PP, Kadhemi M, Hamzah HF. Phage therapy in cancer treatment: Mechanisms, emerging innovations, and translational progress. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2026 Feb;218:105085. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.105085. Epub 2025 Dec 13. PMID: 41397585.
- [33] Fuerst-Wilmes M, Respondek V, Schramm M, Lilienthal N, Buss K, Duechting A. Regulation of phage therapy medicinal products: developments, challenges, and opportunities. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025 Oct 29;15:1631359. doi: 10.3389/fcimb.2025.1631359. PMID: 41234515; PMCID: PMC12605122.
- [34] Faltus T. The Medicinal Phage-Regulatory Roadmap for Phage Therapy under EU Pharmaceutical Legislation. *Viruses.* 2024 Mar 12;16(3):443. doi: 10.3390/v16030443. PMID: 38543808; PMCID: PMC10974108.
- [35] Yang Q, Le S, Zhu T, Wu N. Regulations of phage therapy across the world. *Front Microbiol.* 2023 Oct 6;14:1250848. doi: 10.3389/fmicb.2023.1250848. PMID: 37869667; PMCID: PMC10588630.
- [36] Schooley RT. Translational research priorities for bacteriophage therapeutics. *Essays Biochem.* 2024 Dec 17;68(5):621-631. doi: 10.1042/EBC20240020. PMID: 39417290; PMCID: PMC11652170.
- [37] Chan BK, Stanley GL, Kortright KE, Vill AC, Modak M, Ott IM, Sun Y, Würstle S, Grun CN, Kazmierczak BI, Rajagopalan G, Harris ZM, Britto CJ, Stewart J, Talwalkar JS, Appell CR, Chaudary N, Jagpal SK, Jain R, Kanu A, Quon BS, Reynolds JM, Teneback CC, Mai QA, Shabanova V, Turner PE, Koff JL. Personalized inhaled bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Nat Med.* 2025 May;31(5):1494-1501. doi: 10.1038/s41591-025-03678-8. Epub 2025 Apr 29. PMID: 40301561; PMCID: PMC12092284.
- [38] Bröcker F, Willy C. Potenziale der Bakteriophagentherapie in Deutschland: Evidenzlage und klinische Relevanz [Potential of bacteriophage therapy in Germany: evidence and clinical relevance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2025 Jun;68(6):608-616. German. doi: 10.1007/s00103-025-04048-y. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40293490; PMCID: PMC12130139.

ROLA MSCRAMMS W PATOGENEZIE INFEKCYJNEGO ZAPALENIA WSIERDZIA WYWOŁANEGO PRZEZ STAPHYLOCOCCUS AUREUS. IMPLIKACJE KLINICZNE NA PODSTAWIE ANALIZY NIETYPOWYCH PRZYPADKÓW

Hubert Sztac, Kalina Bandura, Krzysztof Wąsik

**Collegium Medicum im. dr. Władysława Biegańskiego,
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie**

Abstrakt: Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) wywołane przez *Staphylococcus aureus* (SA) stanowi poważny problem kliniczny o wyjątkowo wysokiej śmiertelności. Kluczową rolę w patogenezie tej choroby odgrywają MSCRAMMs (ang. microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), czyli rodzina białek powierzchniowych umożliwiających bakteriom adhezję do komponentów macierzy zewnątrzkomórkowej gospodarza. Celem pracy jest syntetyczne omówienie mechanizmów molekularnych MSCRAMMs oraz ich implikacji klinicznych w oparciu o analizę serii nietypowych przypadków IZW. Omówiono rolę głównych cząsteczek adhezyjnych: czynników skupiania ClfA i ClfB, białek wiążących fibronektynę (FnBPA, FnBPB), białka wiążącego kolagen (Cna, ang. collagen-binding adhesin), białek z powtórzeniami serynowo-asparaginowymi (SdrC, SdrD, SdrE) oraz białek regulatorowych (Sae, Eap, Emp). Na podstawie pięciu raportów przypadków klinicznych oraz jednego retrospektywnego badania kohortowego obejmujących przypadki śmiertelnego MSSA-IZW z rabdomiolizą i krwakiem śródmózgowym, IZW powikłanego pseudotętniakiem lewej komory, IZW zastawki mitralnej z zakażeniem stentu wieńcowego, prawostronnego IZW wywołanego poliklonalnym zakażeniem SA, IZW z krioglobulinemicznym zapaleniem naczyń oraz retrospektywnego badania kohortowego pacjentów z bakteriami SA, omówiono implikacje kliniczne aktywności MSCRAMMs. Wykazano, że zdolność wiązania fibronektyny koreluje z rozwojem IZW niezależnie od obecności genów fnbpA w genomie, natomiast wiązanie fibrynogenu nie różnicowało grup IZW

i kontrolnej, co wskazuje na selektywność FnBP-zależnej adhezji jako predyktora IZW. Skład profilu MSCRAMMs determinuje nasilenie zakażenia inwazyjnego. Wnioski te mają znaczenie dla stratyfikacji ryzyka, optymalizacji diagnostyki oraz opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe: MSCRAMMs, infekcyjne zapalenie wsierdza, *Staphylococcus aureus*, adhezja bakteryjna, fibronektyna

Abstract: Infective endocarditis (IE) caused by *Staphylococcus aureus* (SA) represents a serious clinical challenge with exceptionally high mortality. A pivotal role in the pathogenesis of this disease is played by MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), a family of surface proteins enabling bacteria to adhere to components of the host extracellular matrix. The aim of this paper is to provide a comprehensive overview of the molecular mechanisms of MSCRAMMs and their clinical implications based on analysis of a series of atypical IE cases. The roles of the major adhesin molecules are discussed: clumping factors ClfA and ClfB, fibronectin-binding proteins (FnBPA, FnBPB), collagen-binding adhesin (Cna), serine-aspartate repeat proteins (SdrC, SdrD, SdrE), and regulatory proteins (Sae, Eap, Emp). Based on five case reports and one retrospective cohort study encompassing cases of fatal MSSA-IE with rhabdomyolysis and intracerebral haematoma, IE complicated by left ventricular pseudoaneurysm, mitral valve IE with coronary stent infection, right-sided IE due to polyclonal SA infection, IE with cryoglobulinaemic vasculitis, and a SA bacteraemia cohort study, the clinical implications of MSCRAMM activity are discussed. Fibronectin-binding capacity was significantly higher in IE isolates than in bacteraemia controls ($p = 0.01$), independently of *fnbpA* genotype, whereas fibrinogen-binding capacity showed no significant difference between groups ($p = 0.89$). The MSCRAMM profile composition determines the severity of invasive infection. These findings are relevant for risk stratification, diagnostic optimisation, and the development of novel therapeutic strategies.

Keywords: MSCRAMMs, infective endocarditis, *Staphylococcus aureus*, bacterial adhesion, fibronectin

1. Wstęp

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) należy do najpoważniejszych infekcji układu sercowo-naczyniowego, charakteryzujących się śmiertelnością wewnątrzszpitalną wynoszącą 15–25%, a sięgającą 40–50% w przypadkach powikłanych operacją kardiokirurgiczną lub septycznymi powikłaniami neurologicznymi [1,2]. W ostatnich dekadach obserwuje się istotną zmianę epidemiologiczną: o ile niegdyś dominowały paciorkowce, o tyle w krajach wysoko rozwiniętych *Staphylococcus aureus* (SA) stał się wiodącym czynnikiem etiologicznym IZW zastawek natywnych, odpowiadając za 22,9–34% wszystkich przypadków [3,4,11]. Szczepy nabyte ze społeczności (ang. community-acquired, CA), zarówno metycylinowrażliwe (MSSA), jak i metycylinooporne (MRSA), wykazują szczególną zjadliwość, cechują się gwałtownym

przebiegiem klinicznym, tendencją do destrukcji zastawek oraz wysoką częstością powikłań pozasercowych.

Centralnym problemem biologicznym IZW wywołanego przez SA jest zdolność bakterii do inicjowania zakażenia śródbłónka zastawkowego nawet przy braku jego uprzedniego uszkodzenia, co wskazuje na właściwość odróżniającą SA od większości innych czynników etiologicznych IZW i wskazującą na aktywną rolę czynników wirulencji w patogenezie [5]. Kluczowym ogniwem tego procesu są MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), zróżnicowana rodzina białek powierzchniowych zakotwionych w ścianie komórkowej SA, umożliwiających specyficzne przyłączenie bakterii do składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) i białek osocza [6,7].

Pomimo rosnącej liczby badań, związek między konkretną rolą MSCRAMMs a klinicznymi cechami IZW pozostaje niedostatecznie poznany. Szczególnie wartościowe są opisy przypadków o atypowym przebiegu klinicznym, które ujawniają nieoczekiwane powikłania lub kombinacje chorób, pośrednio wskazując na działanie specyficznych mechanizmów patogenetycznych. Niniejsza praca ma na celu syntetyczne przedstawienie roli MSCRAMMs w patogenezie IZW wywołanego przez SA oraz analizę pięciu raportów przypadków i jednego badania kohortowego SA-IZW pod kątem: (1) obrazu klinicznego i charakterystyki drobnoustroju; (2) zastosowanych metod diagnostycznych i czasu do trafnej diagnozy; (3) wybranego leczenia farmakologicznego i zabiegowego; (4) skutków leczenia i rokowania, przy jednoczesnym omówieniu mechanistycznej roli MSCRAMMs w determinowaniu każdego z tych wymiarów.

Każde z mechanistycznych powiązań MSCRAMMs z poszczególnymi przypadkami klinicznymi ma charakter hipotetyczny. Żaden z analizowanych przypadków nie zawiera bezpośrednich danych o profilu adhezji MSCRAMM danego izolatu. Analizy te stanowią zatem interpretację biologii klinicznej w świetle dostępnej wiedzy mechanistycznej.

2. Charakterystyka biochemiczna i funkcjonalna MSCRAMMs

Termin MSCRAMM, zaproponowany przez Pattiego i wsp. w 1994 roku z grupy profesora Magnusa Höök, obejmuje grupę białek strukturalnych ściany komórkowej SA, których wspólną cechą jest posiadanie domeny zdolnej do rozpoznawania i wiązania składników ECM [10]. Białka te są zakotwiczone kowalencyjnie do peptydoglikanu za pośrednictwem sortazy A (SrtA), która rozpoznaje motyw LPXTG

i łączy białko z łańcuchem pentaglicynowym mostka interpeptydowego. Do głównych MSCRAMMs o udokumentowanym znaczeniu klinicznym w IZW należą:

2.1. Czynniki skupiania A i B (ClfA, ClfB)

Czynniki skupiania ClfA i ClfB są białkami wiążącymi fibrynogen (Fg). ClfA wiąże się z łańcuchem γ fibrynogenu za pośrednictwem domeny A, prowadząc do aglutynacji komórek bakteryjnych w obecności fibrynogenu, czyli do zjawiska określanego jako skupianie (ang. clumping) [6,7]. ClfB wykazuje powinowactwo zarówno do fibrynogenu (łańcuch α), jak i keratyny 10. Badania eksperymentalne wykazały, że delecja ClfB znacząco obniżała gęstość wegetacji w modelu szczurzym IZW [17], a ClfA odgrywa kluczową rolę w adhezji SA do trombocytów i uszkodzonego śródbłónka, przy czym jego delecja znacząco obniża wirulencję [7,8]. Badanie Karer i wsp. wykazało, że genotyp *coa* (koagulazy) i obecność genu *fib* istotnie wpływają na 28-dniową śmiertelność chorych z bakteriami SA [6].

2.2. Białka wiążące fibronektynę (FnBPA, FnBPB)

Białka FnBPA i FnBPB, kodowane przez geny *fnbpA* i *fnbpB*, odgrywają kluczową rolę w adhezji SA do komórek śródbłónka, w tym nienaruszonego śródbłónka zastawkowego.[5,10] Mechanizm działania polega na pośrednictwie fibronektyny: FnBP wiąże fibronektynę obecną w ECM, która z kolei wchodzi w interakcję z integrynami $\alpha 5 \beta 1$ komórek śródbłónka, inicjując internalizację bakterii. Zdolność do zakażenia nieuszkodzonego śródbłónka jest cechą wyróżniającą SA spośród innych patogenów IZW i tłumaczy możliwość rozwoju IZW bez wcześniejszej wady zastawkowej.[5] Badania *in vivo* potwierdziły, że domeny wiążące fibronektynę i fibrynogen FnBPA działają synergistycznie, nasilając inwazję śródbłónka w eksperymentalnym IZW [16].

Kim i wsp. w badaniu kohortowym obejmującym 2365 epizodów bakteriemii SA (skrining), z których wyodrębniono 37 dopasowanych par (74 pacjentów) do właściwej analizy porównawczej, wykazali, że zdolność wiązania fibronektyny była istotnie wyższa w izolatach ze zdiagnozowanym IZW w porównaniu z bakteriami bez IZW (1,31 vs. 1,06; $p = 0,01$), mimo że gen *fnbpA* był numerycznie rzadszy w grupie IZW niż w grupie kontrolnej (91,9% vs. 100%; $p = 0,24$) [8]. Natomiast zdolność wiązania fibrynogenu nie różniła się istotnie między grupami (1,07 vs. 1,08; $p = 0,89$), co wskazuje, że selektywność adhezji fibronektynowej FnBP, a nie fibrynogenowej ClfA, stanowi predyktor IZW w tej kohorcie. Obserwacja ta

sugeruje, że aktywność funkcjonalna białka, modulowana przez polimorfizmy jednopunktowe (SNPs), posiada większe znaczenie predykcyjne niż sama obecność genu w genomie szczepu.

2.3. Białko wiążące kolagen (Cna)

Białko Cna jest MSCRAMM umożliwiającym adhezję SA do kolagenu typu I i II [7]. Jego ekspresja jest szczególnie istotna w patogenezie zakażeń tkanek bogatych w kolagen m.in. kości, stawów, zastawek serca. W badaniu Wang i wsp. gen *cna* był obecny u 98,8% szczepów MRSA o genotypie ST239 (dominującym genotypie u pacjentów z IZW w tym badaniu), co wskazuje na selekcyjne utrzymywanie tej cechy wirulencji w inwazyjnych liniach klinicznych [7].

2.4. Białka z powtórzeniami Ser-Asp (SdrC, SdrD, SdrE)

Rodzina białek Sdr (ang. serine-aspartate repeat) wiąże fibrynogen, fibronektynę i inne składniki ECM za pośrednictwem charakterystycznych powtórzeń SD w regionie C-terminalnym [7]. Gen *sdrE* wykazuje szczególnie wysoką częstość w izolatach inwazyjnych MRSA, obok *clfA*, *ebpS*, *eap*, *emp* i *sae* [7]. Niezależna analiza 122 izolatów klinicznych CA-SA wykazała, że geny o funkcji immunoewazyjnej (*clfA*, *spA*, *sbi*, *scpA* i *vwb*) były obecne we wszystkich badanych izolatach niezależnie od fenotypu MRSA/MSSA, co potwierdza ich fundamentalną rolę w patogenności SA [9].

2.5. EbpS, Eap i Emp

Białko EbpS (ang. elastin-binding protein) pośredniczy w adhezji SA do tkanek bogatych w elastynę. W odróżnieniu od klasycznych MSCRAMMs, EbpS nie posiada motywu LPXTG i nie jest zakotwiczone przez sortazę A. Jest związane z błoną komórkową za pośrednictwem domeny transmembranowej, co stanowi odrębny mechanizm zakotwiczenia białka powierzchniowego [7].

Białka Eap (ang. extracellular adherence protein) i Emp (ang. extracellular matrix protein-binding protein) to tzw. quasi-MSCRAMMs: mimo braku konserwatywnej sekwencji LPXTG potrafią wiązać wiele składników ECM w mechanizmie niekowalencyjnym [7,12]. Ekspresja *eap* i *emp* jest regulowana przez system Sae (S. aureus exoprotein expression), który stanowi główny regulator adhezji i inwazji bakteryjnej, modulując ekspresję zarówno FnBP, jak i białek wiążących fibrynogen [7].

2.6. Koagulaza i kompleks stafylotrombin

Koagulaza (Coa) i białko wiążące czynnik von Willebranda (vWbp) tworzą z protrombiną kompleksy stafylotrombin, które katalizują konwersję fibrynogenu do fibryny, generując lokalnie mikroskrzepliny i tarczę fibrynową chroniącą bakterie przed fagocytozą [6,13]. Karer i wsp. wykazali w analizie 178 pacjentów z bakteriecią SA, że specyficzne rozmiary genu *coa* (547 bp i 660 bp) wiążą się z dwukrotnie wyższą 28-dniową śmiertelnością, a ich nagromadzenie w kłastrach 4 i 5 korelowało z wysokim odsetkiem IZW i niskim stężeniem fibrynogenu [6].

3. Rola MSCRAMMs w patogenezie IZW

3.1. Faza adhezji: inicjacja zakażenia

Klasyczny model Durack i Beeson zakłada, że IZW powstaje w miejscu uprzedniego uszkodzenia śródbłonna zastawkowego (NBTE, niebakteryjna zakrzepica wsierdza) wskutek odkładania fibryny i płytek krwi [14]. SA stanowi jednak wyjątek: dzięki ekspresji FnBP potrafi zakażać nienaruszony śródbłonek. FnBPA wiąże fibronektynę z przestrzeni zewnątrzkomórkowej, tworząc pomost między bakterią a integrynami $\alpha 5 \beta 1$ śródbłonna zastawkowego. Zainicjowany w ten sposób kontakt uruchamia sygnalizację wewnątrzkomórkową prowadzącą do internalizacji SA [5,10,16].

Białka ClfA oraz vWbp pośredniczą w kotwiczeniu komórek SA do ściany naczynia poprzez wiązanie z czynnikiem von Willebranda (vWF), unieruchomionym na kolagenie podśródbłonkowym. Proces ten nabiera szczególnego znaczenia w warunkach wysokiego stresu ścinającego, gdzie lokalne odsłonięcie kolagenu i vWF inicjuje adhezję bakterii [6,13].

3.2. Formowanie wegetacji i ucieczka immunologiczna

Po wstępnej adhezji SA aktywuje agregację płytek krwi za pośrednictwem ClfA i Coa/vWbp. Fibryna generowana przez stafylotrombin jest inkorporowana do wegetacji. MSCRAMMs promują tworzenie biofilmu: białko Fib inicjuje jego formowanie, a następnie inne adhezyny zwiększają ekspresję w trakcie infekcji, umożliwiając dalszą kolonizację [6,15,17]. Tarcza fibrynowa chroni wegetację przed penetracją antybiotyków i fagocytami, co tłumaczy trudności w eradykacji IZW wywołanego przez SA.

Badanie Karer i wsp. wykazało, że niskie stężenie fibrynogenu u pacjentów z bakteriami SA koreluje z wyższą śmiertelnością (OR 0,44; $p < 0,004$ w regresji Coxa), co może odzwierciedlać zużycie fibrynogenu w procesie tworzenia fibrynowych tarcz ochronnych wegetacji lub wskazywać na tendencję do koagulopatii konsumpcyjnej [6].

3.3. Rozsiew i powikłania odległe

Fragmentacja wegetacji generuje septyczne zatory, które docierając do mózgu, nerek i śledziony mogą powodować zawały septyczne i ropnie. Internalizacja SA w komórkach śródbłoka za pośrednictwem FnBP umożliwia bakteriom przeżycie wewnątrzkomórkowe i ochronę przed antybiotykami o słabej penetracji wewnątrzkomórkowej, prowadząc do przetrwałej bakteriemii SA, która stanowi niezależny czynnik ryzyka IZW [4,10,11].

4. Analiza wybranych przypadków klinicznych

Poniżej przedstawiono analizę pięciu przypadków klinicznych IZW wywołanego przez SA oraz jednego retrospektywnego badania kohortowego, wybranych ze względu na atypowy lub wyjątkowo ciężki przebieg. Każdy przypadek omawiany jest pod kątem diagnostycznym, terapeutycznym oraz hipotetycznej roli MSCRAMMs. Należy podkreślić, że powiązania mechanistyczne z konkretnymi MSCRAMMs mają charakter spekulatywny, co oznacza, że żaden z opisanych przypadków klinicznych nie zawiera danych o bezpośrednim profilu adhezji MSCRAMMs (typowanie genów wirulencji, testy funkcjonalne wiązania liganda), za wyjątkiem badania Karera, w którym takie dane były dostępne. Całościowe porównanie przedstawiono w tabeli zbiorczej.

4.1. MSSA-IZW powikłane pseudotętniakiem lewej komory i tamponadą osierdzia – przypadek nr 1

4.1.1. Opis kliniczny

Shimada i wsp. opisali przypadek 54-letniej kobiety z przewlekłym atopowym zapaleniem skóry (AZS), przyjętej z gorączką ($38,0^{\circ}\text{C}$), postępującymi zaburzeniami świadomości oraz meningizmem, sugerującymi zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [1]. Posiewy krwi wykazały wzrost *Staphylococcus aureus* (MSSA). Wstępna

diagnostyka obejmowała tomografię komputerową głowy; nie wykonano natomiast badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) z powodu ciężkiej małopłytkowości. Wdrożono empiryczną antybiotykoterapię (wankomycyna + ceftriakson). W 14. godzinie od przyjęcia doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK) z towarzyszącą tamponadą osierdziową. Aspiracja 500 mL krwistego płynu i resuscytacja przywróciły czynność serca. Pilna echokardiografia przezprzełykowa (TEE) ujawniła rozległą wegetację tylnego płata zastawki mitralnej (PML), perianularny ropień zastawkowy z perforacją PML oraz tętniak rzekomy/pseudotętniak tylnej ściany lewej komory (LK), będący rzadkim powikłaniem wynikającym z penetracji ropnia przez mięśnię sercową do osierdza.

Shimada et al. • Medicine (2023) 102:49

Medicine

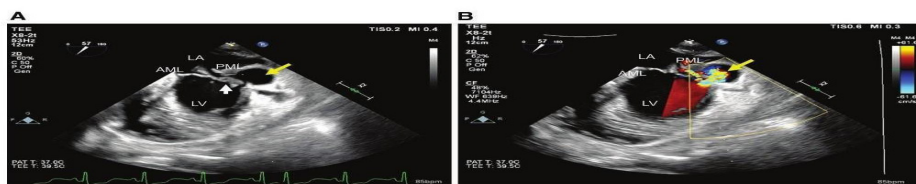


Figure 2. Osler nodules (black arrow) and Janeway lesions (red arrow) are on the lower and upper limbs.

Rycina 1. Guzki Oslera i zmiany Janeway'a na kończynach – kliniczne markery sepsy bakteryjnej z zakażeniem śródbłonna [1].

4.1.2. Metody diagnostyczne i czas do trafnej diagnozy

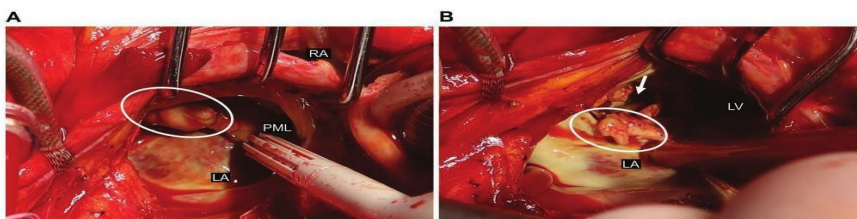
Wstępna diagnostyka ukierunkowana była na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; diagnoza IZW postawiona została ok. 14. godziny od przyjęcia, po NZK. Pełne rozpoznanie z wizualizacją pseudotętniaka postawiono w 6. dobie hospitalizacji w TEE (rycina 2.). Opóźnienie diagnostyczne wynikające z fałszywego tropu neurologicznego mogło wynosić co najmniej 8–12 godzin. Zmiany Oslera i Janeway'a (rycina 1.) obecne przy przyjęciu nie zostały pierwotnie powiązane z IZW [1].



Rycina 2. TEE: (A) pseudotętniak LK i wegetacja PML; (B) obraz po kontraście z widocznym shuntem. AML = płatek przedni zastawki mitralnej, LA = lewy przedsionek, LV = lewa komora, PML = płatek tylny zastawki mitralnej [1].

4.1.3 Leczenie i jego skutki

Po resuscytacji wykonano chirurgiczny drenaż osierdzia drogą podmięczykową – perikardiocenteza, a następnie pilną operację kardiochirurgiczną (rycina 3.): debridement ropnia zastawkowego, resekcję PML z wegetacją, plastikę perforacji osierdzia łata wołową oraz implantację mechanicznej protezy zastawki mitralnej (On-X). Czas operacji: 240 min, krążenia pozaustrojowego: 183 min, zakleszczenia aorty: 150 min. Pomimo technicznie pomyślnego przebiegu operacji, w 1. dobie pooperacyjnej narastała niewydolność wątroby i nerek, kwasica metaboliczna oraz niestabilność hemodynamiczna. Pacjentka zmarła z powodu postępującej niewydolności wielonarządowej, jako konsekwencja rozległego uszkodzenia narządowego wynikającego z opóźnionego rozpoznania i przetrwałej bakteriemii SA [1].



Rycina 3. Widok śródoperacyjny: (A) wegetacja na PML z ropniem pierścienia zastawkowego; (B) pseudotętniak LK po usunięciu PML. LA = lewy przedsionek, LV = lewa komora, RA = prawy przedsionek [1]

4.1.4 Analiza patogenetyczna z perspektywy MSCRAMMs (interpretacja hipotetyczna)

Przypadek ten ilustruje hipotetyczną rolę białek FnBPA/FnBPB w inicjacji IZW u osoby bez wcześniejszej choroby zastawkowej. AZS mogło stanowić wrota zakażenia wskazując, że naruszenie bariery naskórkowej oraz przewlekłe miejscowe zapalenie z ekspresją fibronektyny umożliwiały zasiedlenie skóry przez SA i generowały nawracające epizody bakteriemii [1,5].

Hipotetycznie, adhezja SA za pośrednictwem białka FnBP do nieuszkodzonego śródbłonna zastawkowego mogła uruchomić kaskadę: wiązanie fibronektyny → integryny $\alpha 5 \beta 1$ → internalizacja → przeżycie wewnątrzkomórkowe → reinwazja. Ten mechanizm mógłby wyjaśniać przetrwałą bakteriemie mimo leczenia oraz szybkie formowanie rozległej wegetacji z destrukcją zastawkową [5,10].

Podjęcie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przez kilka godzin odsunęło wykonanie TEE. Encefalopatia septyczna towarzysząca bakteriemii SA może naśladować pierwotne choroby ośrodkowego układu nerwowego. Każda bakteremia SA z jakimkolwiek objawem neurologicznym wymaga równoległego wykluczenia IZW.

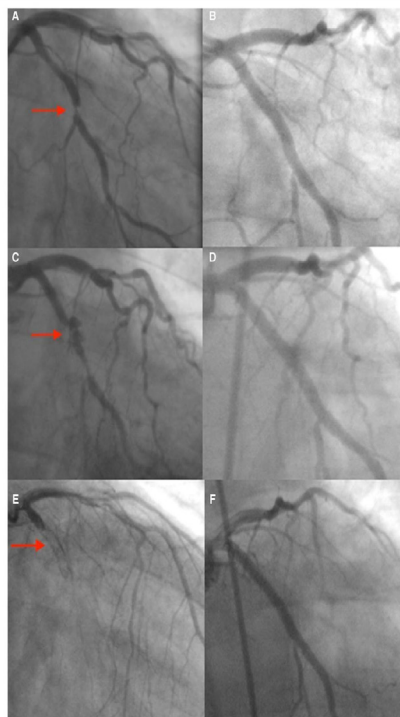
4.2. IZW zastawki mitralnej z zakażeniem stentu wieńcowego i ropniem mięśnia sercowego – przypadek nr 2

4.2.1 Opis kliniczny

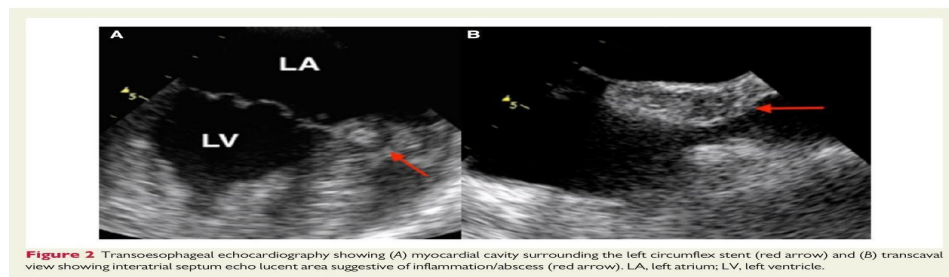
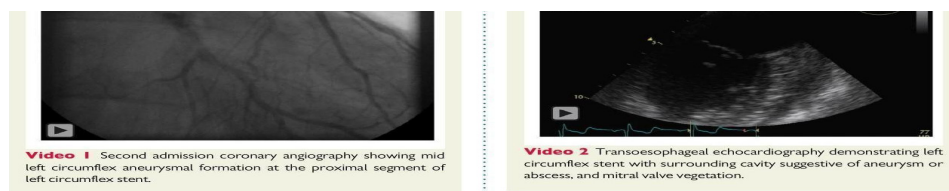
Doost i wsp. opisali 56-letniego mężczyznę, u którego 6 miesięcy po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) z implantacją stentu do gałęzi okalającej (LCx) z powodu NSTEMI doszło do ponownej hospitalizacji z obrazem STEMI [2]. Koronarografia (rycina 4.) wykazała tętniaka rzekomego w segmencie proksymalnym stentu LCx, zaopatrzonego stentem powlekany. Bezpośrednio po interwencji rozwinęła się posocznica z bakterią MSSA z objawami narastającej niewydolności serca.

4.2.2 Metody diagnostyczne i czas do trafnej diagnozy

Diagnostyka wymagała wielokrotnych hospitalizacji i wielomodalnego obrazowania: TTE (wegetacja na zastawce mitralnej), TEE (jama wokół stentu LCx i ropień mięśnia sercowego) (rycina 5.), CT (zapalenie tkanki tłuszczowej nasierdziowej), MRI z gadolinem (potwierdzenie ropnia serca) i scyntygrafia z leukocytami znakowanymi indem-111 (Indium-111 WBC scan; wzmożone gromadzenie znacznika w rzucie stentu LCx [2]). Ostateczne rozpoznanie postawiono po trzeciej hospitalizacji, w ciągu kilku tygodni od pierwszych objawów. Wieloetapowy przebieg (3 kolejne PCI) mógł wynikać z nieuznania infekcji stentu jako przyczyny nawracającego ostrego zespołu wieńcowego (ACS) [2].



Rycina 4. Koronarografia: (A, B) przed i po PCI LCx; (C, D) pseudotętniak proksymalnego segmentu stentu LCx przy 2. hospitalizacji; (E, F) zakrzepica stentu LCx wymagająca PTCA [2]



Rycina 5. TEE: (A) jama wokół stentu LCx odpowiadająca ropniowi/pseudotętniakowi; (B) echo-lucency w przegrodzie międzyprzedsionkowej sugerujące zmiany zapalne. LA = lewy przedsionek, LV = lewa komora. Źródło: [2]

4.2.3 Leczenie i jego skutki

Antybiotykoterapia obejmowała flukloksacylinę dożylną z ryfampicyną doustną przez łącznie 4 miesiące oraz gentamycynę przez pierwsze 10 dni (efekt synergistyczny, szybsza eradykacja bakteriemii). Ryfampicyna włączona była ze względu na doskonałą penetrację do biofilmu i tkanek wewnątrzkomórkowych, co stanowiło optymalne uzupełnienie flukloksacyliny w zakażeniu implantu. Stent LCx nieusunięty chirurgicznie (gęste zrosty, ryzyko nieakceptowalne). Operacja kardiochirurgiczna (wymiana zastawki mitralnej) wykonana 4 miesiące po postawieniu diagnozy, po eradykacji aktywnej bakteriemii, która wystąpiła bez powikłań [2].

Wynik leczenia był doskonały: pacjent pozostawał bez nawrotu przez 6 lat obserwacji, z prawidłową funkcją protezy mitralnej w kontrolach echokardiograficznych.

4.2.4 Analiza patogenetyczna z perspektywy MSCRAMMs (interpretacja hipotetyczna)

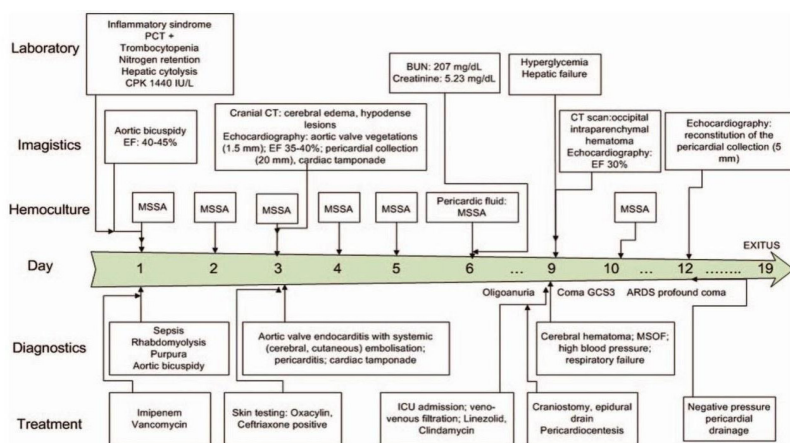
Stenty wieńcowe po implantacji ulegają natychmiastowemu pokryciu białkami osocza (fibrynogenem, fibronektyną, kolagenem), stanowiąc potencjalne podłoże adhezji SA za pośrednictwem MSCRAMMs: ClfA/ClfB do fibrynogenu, FnBPA/B do fibronektyny, Cna do kolagenu [2,7]. Cardile i wsp. wykazali *in vitro*, że osocze ludzkie nasilało ekspresję genów MSCRAMM i sprzyjało tworzeniu biofilmu na metalowych powierzchniach [15]. Przypadek sugeruje dwuogniskowe zajęcie serca przez ten sam szczep MSSA podczas jednego epizodu bakteriemii, co byłoby możliwe dzięki temu, że różne MSCRAMMs mogą pośredniczyć w adhezji do różnych tkanek. Kluczowym wnioskiem klinicznym jest to, że sam fakt bakteriemii SA u pacjenta po PCI powinien uruchamiać protokół diagnostyczny obejmujący możliwość zakażenia implantowanego stentu [2].

4.3. Śmiertelne MSSA-IZW z rabdomiolizą, ropnym zapaleniem osierdzia i krwakiem śródmózgowym – przypadek nr 3

4.3.1 Obraz kliniczny

Georgescu i wsp. opisali 36-letniego mężczyznę hospitalizowanego w 4. dobie gorączki z intensywną mialgią, artralgiami i rozległą płamicą wybroczynową [4]. Badanie fizykalne ujawniło rozkurczowy szmer niedomykalności aortalnej. Badania laboratoryjne wykazały leukocytozę z trombocytopenią, podwyższoną

aminotransferazę, retencję azotową i znacznie podwyższone CRP. Echokardiografia: ciężka niedomykalność aortalna z vegetacją.



Rycina 6. Oś czasu klinicznego u 36-letniego mężczyzny z CA-MSSA-IZW zastawki aortalnej: rhabdomyoliza (dzień 1), ropiak osierdza/tamponada (dzień 4–5), krwiak śródmózgowy (dzień 9–10), ARDS i exiis (dzień 19). CPK = kinaza kreatynowa [4]

4.3.2 Metody diagnostyczne i czas do trafnej diagnozy

IZW rozpoznano w 2. dobie na podstawie TTE i dodatnich posiewów krwi. Jednak kolejne powikłania rozpoznawano z opóźnieniem: tamponada serca i ropiak osierdza potwierdzone dopiero w dobie 3–4, krwiak śródmózgowy w dobie 9–10 (rycina 6.). Analiza molekularna szczepu (PCR) wykazała geny enterotoksynowe C, G i I przy braku TSST-1 i PVL. MIC wankomycyny wynosił 1 mg/L. Opóźnienie w rozpoznaniu zapalenia osierdza o ok. 2 dni mogło wpłynąć na opóźnienie perikardiocentezy i dalsze pogorszenie hemodynamiczne [4].

4.3.3 Leczenie i jego skutki

Antybiotykoterapia: imipenem 1 g co 8 h + wankomycyna 1 g co 12 h od doby 1. Empiryczny dobór wankomycyny był uzasadniony podejrzeniem MRSA; po potwierdzeniu MSSA nie zmieniono schematu na oksacylinę/flukloksacylinę ze względu na alergię na beta-laktamy stwierdzoną testami skórnymi. W dobie 9., wobec przetrwałej bakteriemii, eskalowano do linezolidu 600 mg co 12 h + klindamycyny 600 mg co 8 h, ta ostatnia jako inhibitor syntezy toksyn stafilokokowych (hamowanie translacji na podjednostce 50S rybosomu).

Leczenie zabiegowe: Perikardiocenteza z ewakuacją >600 mL treści ropnej została wykonana około 9. dnia hospitalizacji, w przebiegu narastającej tamponady osierdzia i niewydolności wielonarządowej, po uprzednio wykonanej kraniotomii lewostronno-potylicznej z powodu krwawienia śródczaszkowego tego samego dnia. Mimo eskalacji antybiotykoterapii i agresywnych interwencji zabiegowych, pacjent popadł w głęboką śpiączkę (GCS 3) z ARDS i postępującą niewydolnością wielonarządową. Śmierć nastąpiła w dobie 19 [4].

4.3.4 Analiza patogenetyczna z perspektywy MSCRAMMs (interpretacja hipotetyczna)

Przetrwała bakteriemia MSSA przez 9 dni leczenia może sugerować rolę wewnątrzkomórkowego rezerwuaru SA w komórkach śródbłonna i makrofagach. Jeśli adhezja do śródbłonna zachodziła za pośrednictwem FnBP, internalizacja bakterii tworzyłaby rezerwar niedostępny dla [4,5]. Taki mechanizm uzasadniałby opóźniony efekt kliniczny i eskalację do linezolidu.

Rabdomioliza w przebiegu IZW SA jest zjawiskiem rzadkim; jej patogenеза może być wielotorowa: (1) bezpośrednia inwazja SA do włókien mięśniowych możliwa dzięki FnBP-adhezji do fibronektyny mięśniowej; (2) toksemiczna – enterotoksyny C i G działają superantygеноwo, wywołując masową aktywację limfocytów T i burzę cytokinową; (3) niedokrwiennie uszkodzenie mięśni ze zatorów septycznych [4].

Ograniczona skuteczność wankomycyny wobec MSSA jest wielokrotnie dokumentowana w piśmiennictwie i może wynikać z suboptymalnego stosunku MIC/AUC wankomycyny, indukcji tolerancji SA na wankomycynę oraz wewnątrzkomórkowego schronienia bakterii. W takich przypadkach rozważenie dodania ryfampicyny (doskonała penetracja wewnątrzkomórkowa), klindamycyny (hamowanie syntezy toksyn) lub linezolidu jest uzasadnione klinicznie [4].

4.4. IZW MSSA z krieglobulinemicznym zapaleniem naczyń – przypadek nr 4

4.4.1 Opis kliniczny

Reinberg i wsp. opisali 57-letniego mężczyznę, użytkownika dożylnych narkotyków, z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 4d), przyjętego z 2-tygodniowym wywiadem astenii, mialgii, bólu pleców oraz plamicą wyczuwalną palpacyjnie (ang. palpable purpura) kończyn dolnych i rąk, co stanowi klasyczną triadę Meltzera,

dodatkowo wystąpiło zjawisko Raynauda (rycina 7.). Objawy sugerowały krioglobulinemię [5].

Badania: CRP 223 mg/L; krioimmunofiksacja – krioglobulinemia typ III (0,238 g/L, poliklonalne IgG); IL-6 540 pg/mL. TTE ujawniło wegetację 29 mm na zastawce trójdzielnej. Posiewy krwi: MSSA. CT: mnogie ropnie płucne z zatorów septycznych.

4.4.2 Metody diagnostyczne i czas do trafnej diagnozy

Diagnostyka obejmowała: TTE, posiewy krwi, krioimmunofiksację (rycina 8.), oznaczenie cytokin (Luminex), biopiat skóry z immunofluorescencją bezpośrednią, CT klatki piersiowej, MRI kręgosłupa oraz oznaczenia komplementu (C3, C4, CH50, czynnik reumatoidalny). Diagnostyka różnicowa (IZW vs. pierwotna krioglobulinemia vs. HCV-zależna krioglobulinemia) zajęła kilka dni hospitalizacji. Kluczową wskazówkę diagnostyczną stanowiła szybka odpowiedź na antybiotykoterapię: ustąpienie plamicy i objawów nerkowych w ciągu kilku dni od wdrożenia flukloksacyliny jednoznacznie wskazało na IZW jako przyczynę krioglobulinemii [5]. Czas od pierwszych objawów do rozpoznania IZW wynosił ok. 2–3 tygodnie.

4.4.3 Leczenie i jego skutki

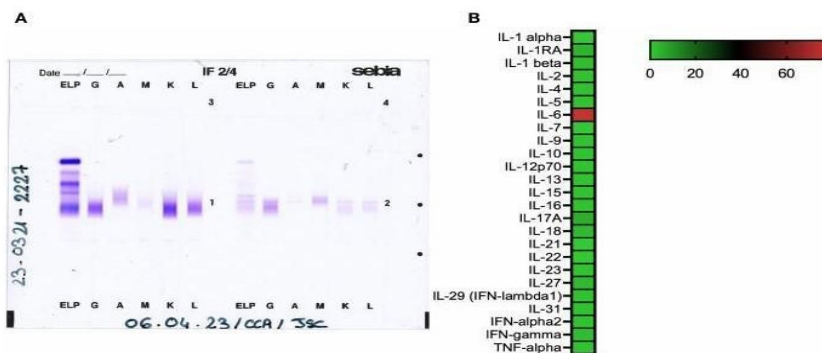
Leczenie antybiotykowe: ceftriakson + klarytromycyna empirycznie; po wynikach posiewów. Flukloksacylina w monoterapii dożylniej przez 6 tygodni z heparyną niefrakcjonowaną (septyczne zatory płucne). Po zakończeniu antybiotykoterapii, wykonano wymianę zastawki trójdzielnej. Objawy krioglobulinemicznego zapalenia naczyń (plamica, artralgia, osłabienie, objawy nerkowe) ustąpiły całkowicie w ciągu kilku dni od wdrożenia flukloksacyliny. Po 18 miesiącach obserwacji pacjent pozostawał bez nawrotu; stężenie krioglobulin znormalizowało się [5].

4.4.4 Analiza patogenetyczna z perspektywy MSCRAMMs (interpretacja hipotetyczna)

Przypadek sugeruje, że *S. aureus* może być istotnym współczynnikiem wywołującym lub podtrzymującym krioglobulinemię mimo współistnienia HCV. Kluczową rolę immunologiczną pełni białko A (SpA) – białko kowalencyjnie zakotwiczone w ścianie komórkowej SA za pośrednictwem mechanizmu sortazy A/motywu LPXTG. SpA pełni przede wszystkim funkcję immunoewazyjną, nie adhezyjną wobec ECM, co odróżnia je od klasycznych MSCRAMMs [5].



Rycina 7. Manifestacje kliniczne: (A) plamica wyczuwalna palpacyjnie kończyn dolnych; (B) zjawisko Raynauda i plamica wybroczynowa dłoni [5]



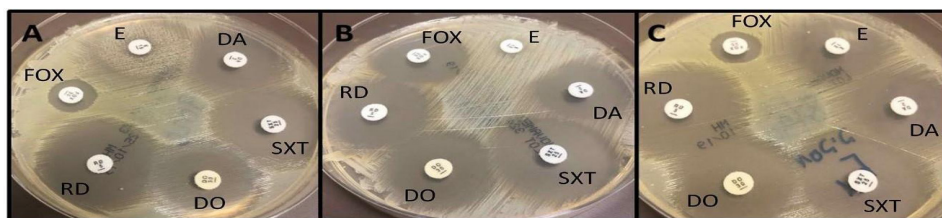
Rycina 8. (A) Krioimmunofiksacja – krioglobulina typ III; (B) poziomy cytokin w surowicy (Luminex) z wyraźną przewagą IL-6 [5]

SpA wiąże IgG dwutorowo: przez region Fc (blokując opsonizację i fagocytosę) oraz przez region Fab łańcucha ciężkiego VH3 (mechanizm superantygenowy), pobudzając poliklonalną aktywację limfocytów B i produkcję czynnika reumatoidalnego, czyli głównego składnika krioglobulin typ II i III. Jednoczesna stymulacja poliklonalna (SA) i monoklonalna (HCV) może nasilać ten efekt, lecz każdy z mechanizmów może działać niezależnie [5].

4.5. Prawostronne IZW wywołane poliklonalnym zakażeniem SA (MSSA + MRSA) – przypadek nr 5

4.5.1 Opis kliniczny

Kolben i wsp. opisali rzadki przypadek IZW zastawki trójdzielnej u użytkownika dożylnych narkotyków, u którego posiewy krwi wykazały jednoczesną bakteriemie MSSA i MRSA [3]. Szczegółowa analiza ujawniła dwie morfologicznie odrębne populacje kolonii, różniące się wrażliwością na cefoksytynę. Typowanie molekularne potwierdziło dwa odrębne kłony SA, przy czym oba wykazywały zdolność do formowania vegetacji na zastawce trójdzielnej [3].



Rycina 9. Dwa morfotypy SA izolowane z jednej butelki posiewu krwi: (A) mieszana kultura z dwiema strefami zahamowania wokół dysku erytromycyny; (B) MSSA – strefa zahamowania wokół FOX; (C) MRSA – brak zahamowania wokół FOX [3]

4.5.2 Metody diagnostyczne i czas do trafnej diagnozy

W pierwszej fazie posiewy krwi wskazywały na obecność szczepów *Staphylococcus aureus* o fenotypie MRSA, jednak kolejne hodowle ujawniły heterogenność kolonii, co skutkowało kilkudniowym opóźnieniem w ustaleniu optymalnej terapii. W etapie weryfikacyjnym ocena morfologii kolonii na płytkach agarowych z krążkami antybiotykowymi FOX ujawniła dwie populacje o różnej wrażliwości na cefoksytynę. Diagnozę potwierdzono typowaniem molekularnym (PCR, MLST), wykazując dwa odrębne kłony SA (rycina 9.) [3].

4.5.3 Leczenie i jego skutki

Po zidentyfikowaniu poliklonalnego zakażenia (MSSA + MRSA) zmodyfikowano leczenie z cefazoliny na dożylną wankomycynę, ukierunkowaną na MRSA. Wankomycynę stosowano przez ok. 4 tygodnie, uzyskując eradykację obu szczepów. Terapię kontynuowano następnie doustnie trimetoprimem/sulfametoksazolem oraz

ciprofloksacyną. Leczenie kardiochirurgiczne nie było wymagane. W kontrolnych hospitalizacjach po 6 i 7 miesiącach posiewy krwi pozostawały jałowe [3].

Autorzy podkreślają, że w przypadku zakażeń poliklonalnych standardowa terapia ukierunkowana wyłącznie na MRSA może nie być optymalna wobec współistniejącego MSSA, dla którego beta-laktamy wykazują większą skuteczność niż wankomycyna.

4.5.4 Analiza patogenetyczna z perspektywy MSCRAMMs (interpretacja hipotetyczna)

Poliklonalne zakażenie SA stwarza szczególne zagrożenie z perspektywy MSCRAMMs: dwa różne klonety mogą posiadać komplementarne profile adhezyjne, zwiększając łączny potencjał kolonizacyjny. Można hipotetycznie założyć, że klon MSSA może wykazywać przewagę w adhezji fibronektynowej (wysoka ekspresja Fn-BPA), podczas gdy klon MRSA, w wiązaniu fibrynogenu (ClfA) lub adhezji do kolagenu (Cna) [3, 7]. Taka komplementarność profili MSCRAMMs przekraczałaby możliwości zakażenia monoklonalnego.

Przypadek ten podkreśla, że każdy wynik posiewu krwi z SA u pacjentów z grup ryzyka (użytkownicy narkotyków dożylnych, pacjenci po zabiegach inwazyjnych) powinien być analizowany pod kątem poliklonalności [3].

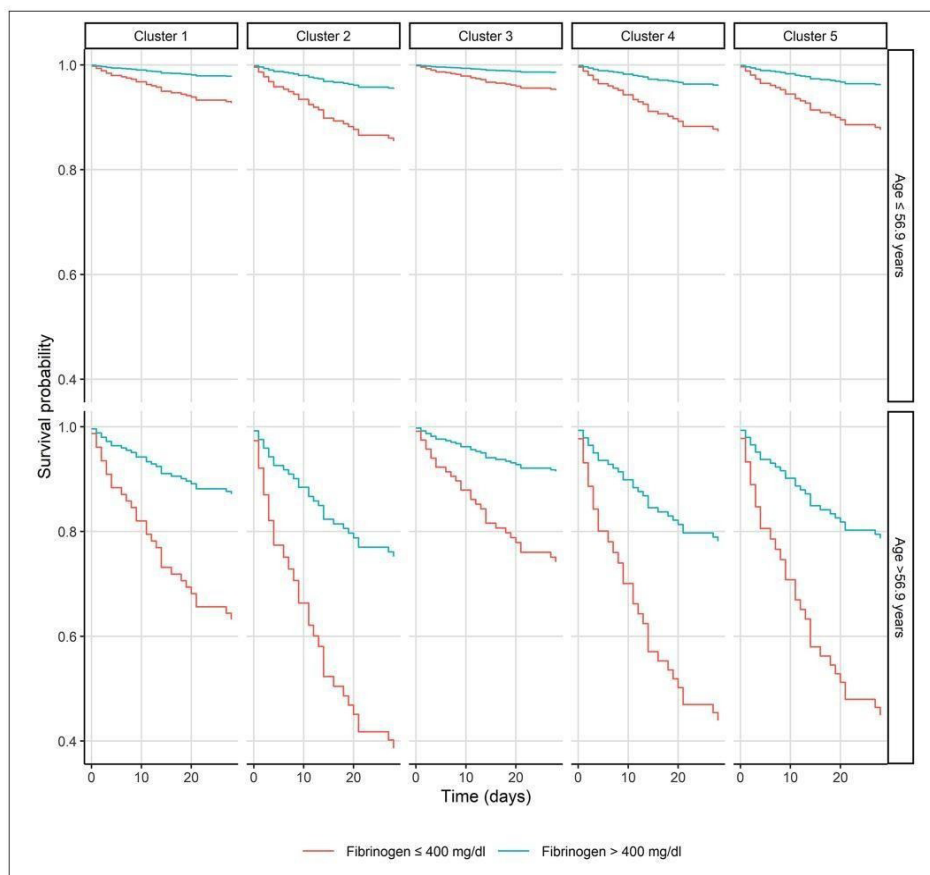
4.6. Kohorta pacjentów z bakterią SA: wpływ genotypu koagulazy i profilu MSCRAMMs na śmiertelność

4.6.1 Opis badania i główne wyniki

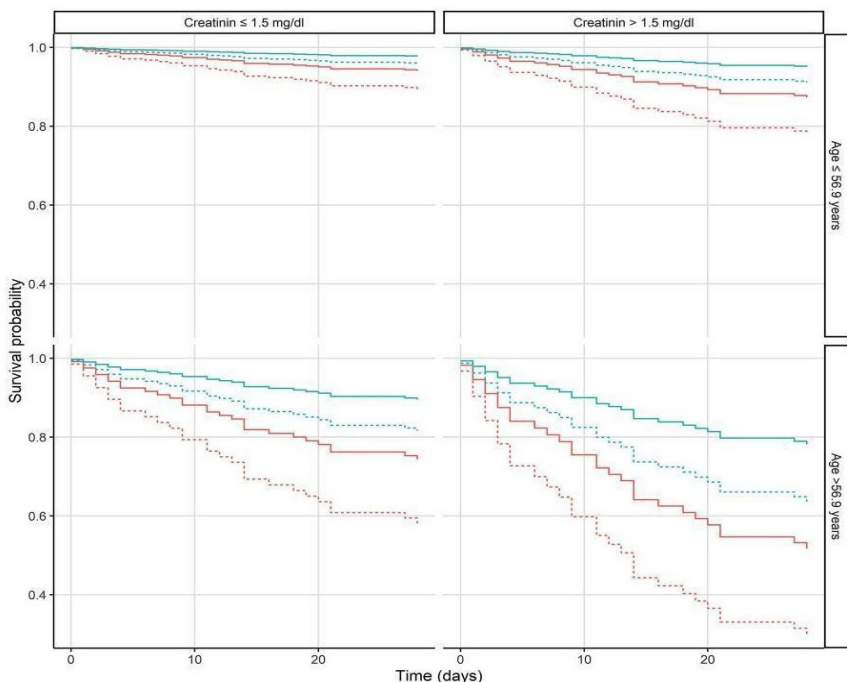
Karer i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 178 pacjentów z bakterią SA hospitalizowanych w Wiedeńskim Szpitalu Ogólnym w latach 2012–2015.[6] Analizowano rozmiar genu koagulazy (coa), obecność vWbp, ClfA, ClfB, FnBPA, FnBPB i Fib oraz parametry kliniczne (wiek, kreatynina, stężenie fibrynogenu, przyjęcie na OIT). Metodą klasteryzacji PAM (Partitioning Around Medoids) wyodrębniono 5 klastrow bakterijnych o różnych profilach genetycznych.

Śmiertelność 28-dniowa (rycina 10.) zmiennie różniła się między klastami: klastry 2, 4 i 5 wykazywały ponad dwukrotnie wyższą śmiertelność niż klastry 1 i 3. Klaster 2 charakteryzował się wysokim udziałem MRSA i nieadekwatną antybiotykoterapią, natomiast klastry 4 i 5 – nagromadzeniem rozmiarów genu coa 547 bp

i 660 bp oraz brakiem lub minimalną obecnością genu *fib*. Różnorodność przyczyn wysokiej śmiertelności podkreśla, że zarówno cechy bakteryjne (profil wirulencji), jak i czynniki kliniczne (dobór antybiotykoterapii) mogą niezależnie determinować rokowanie. Wieloczynnikowa regresja Coxa wykazała niezależny wpływ stężenia fibrynogenu na przeżywalność (rycina 11.) (HR 0,44; $p < 0,004$), jak również kreatyniny, wieku, albuminy, hemoglobiny i CRP [6].



Rycina 10. Krzywe Kaplana-Meiera: przeżycie 28-dniowe w 5 klastrach bakteryjnych. Klastry 2, 4 i 5 wykazują wyraźnie wyższą śmiertelność: klaster 2 – wysoki udział MRSA i nieadekwatna antybiotykoterapia; klastry 4 i 5 – nagromadzenie *coa* 547 bp i 660 bp, brak *fib* [6]



Rycina 11. Krzywe Kaplana-Meiera: przeżycie pacjentów z bakterią SA w zależności od stężenia fibrynogenu (≤ 400 vs > 400 mg/dL) [6]

	Cluster 1 (n = 43)	Cluster 2 (n = 35)	Cluster 3 (n = 40)	Cluster 4 (n = 29)	Cluster 5 (n = 31)	p-value ^c
28-day mortality—N (%)	5 (11.6%)	7 (20%)	4 (10%)	6 (20.7%)	7 (22.6%)	0.453 (0.049*)
Age years—median (Q1–Q3) ^a	59 (45–69)	59 (40–71)	57 (41–71)	60 (42–67)	61 (51–81)	0.463
Male gender—N (%)	34 (79%)	24 (67%)	23 (58%)	18 (62%)	22 (71%)	0.273
BMI—median (Q1–Q3)	27.4 (23.4–30)	23 (19.1–28.4)	24 (21.7–28.4)	25.3 (22.3–28.6)	25.7 (23.8–27.7)	0.118
ICU admission—N (%)	10 (23%)	13 (37%)	9 (23%)	5 (17%)	9 (29%)	0.412
Adequate antibiotic therapy—N (%) ^b	41 (95%)	27 (77%)	37 (93%)	28 (97%)	30 (97%)	0.034
Staphyloformin—median (Q1–Q3)	0.69 (0.56–0.8)	0.55 (0.44–0.8)	0.93 (0.7–1.15)	0.44 (0.34–0.52)	0.69 (0.57–0.94)	<0.0001
Genetic markers—N (%)						
MRSA	2 (5%)	8 (23%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	0.005
fnbA	41 (95%)	34 (97%)	38 (95%)	28 (97%)	7 (23%)	<0.0001
fnbB	0 (0%)	1 (3%)	39 (98%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001
clfA	42 (98%)	34 (97%)	40 (100%)	29 (100%)	29 (94%)	0.429
clfB	43 (100%)	35 (100%)	40 (100%)	29 (100%)	26 (84%)	0.0002
fbp	43 (100%)	1 (3%)	38 (95%)	0 (0%)	2 (6%)	<0.0001
vWbp	43 (100%)	34 (97%)	39 (98%)	29 (100%)	25 (81%)	0.0010
Coagulase gene size—N (%)						
547 bp	4 (9%)	2 (6%)	6 (15%)	27 (97%)	3 (10%)	0.0005
603 bp	12 (28%)	2 (6%)	31 (78%)	2 (3%)	3 (10%)	
560 bp	17 (40%)	30 (86%)	1 (3%)	0 (0%)	24 (77%)	
750 bp	8 (19%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	
875 bp	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Laboratory parameters—median (Q1–Q3)						
CRP (mg/dL)	12.4 (8.3–24.3)	11.9 (6.8–21.9)	8.4 (3.1–24.9)	12.1 (4.7–26.4)	12.8 (6.8–19.4)	0.576
Leukocytes (G/L)	9 (6.1–13)	11.6 (8–16)	9.7 (4.9–13.9)	9.8 (5.8–13.7)	10.2 (7.8–12.9)	0.777
Platelets (G/L)	156 (108–241)	161 (100–331)	160 (105–245)	192 (129–272)	153 (105–217)	0.662
Hemoglobin (g/dL)	10.4 (9.2–11.7)	10.4 (8–12.2)	10.5 (8.7–12.2)	10.3 (9.4–12.2)	10.6 (9.2–12.3)	0.873
Creatinine (mg/dL)	1.2 (0.9–1.9)	1.2 (0.7–2)	1.2 (0.8–2.4)	1.03 (0.9–1.7)	1 (0.8–1.3)	0.484
Blood urea nitrogen (mg/dL)	25.6 (15.5–34.4)	21.3 (14.8–40.9)	25.4 (10.8–41.9)	20 (14.3–27.6)	19.8 (16.2–27)	0.828
Fibrinogen (mg/dL)	500 (360–669)	491 (410–618)	446 (335–625)	530 (302–679)	496 (370–600)	0.952
Prothrombin time (%)	68 (55–78)	73 (43–93)	76 (46–96)	68 (49–86)	75 (45–94)	0.993
Albumin (g/L)	29 (26.1–35.6)	30 (23.4–37.5)	31.6 (27.1–37.2)	31.5 (27.2–38.6)	29.3 (27.2–36.6)	0.618
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5–1.3)	0.7 (0.4–3.3)	0.7 (0.5–1.2)	0.6 (0.3–1)	1 (0.6–1.6)	0.254

BMI, Body Mass Index; ICU, intensive care unit; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; coa, coagulase; vWbp, von Willebrand factor-binding protein; clfA and clfB, clumping factor A and B; fnbA and fnbB, fibronectin-binding protein A and B; fbp, fibrinogen-binding protein; ECDC, European Center of Disease Control; CRP, C-reactive protein.

^a Q1–Q3: Quartile 1 to Quartile 3.

^b Adequate antimicrobial treatment: defined as the initiation of at least one antimicrobial substance to which the isolated strain showed in vitro susceptibility according to the clinical breakpoints of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 9.0, 2019) (EUCAST).

^c p-values were calculated by use of Kruskal-Wallis test for numeric values and Fisher's exact test for ordinal data.

Tabela 1. Charakterystyki bazalne i genetyczne 5 klastrow bakteryjnych pacjentów z bakterią SA [6]

Wyniki tego badania wskazują na fundamentalne znaczenie aktywności funkcjonalnej białek w porównaniu z samym genotypem. Wykazano, że obecność genów MSCRAMM nie różnicuje ryzyka IZW ani zgonu, ale dopiero ich aktywność funkcjonalna ma znaczenie predykcyjne.[6,8] Niskie stężenie fibrynogenu jako niezależny czynnik ryzyka zgonu może odzwierciedlać koagulopatię konsumpcyjną generowaną przez stafilotrombin: wysoka aktywność koagulazy powoduje zużycie fibrynogenu w lokalnych skrzeplinach ochronnych wegetacji [6].

Białko Fib wykazywało odwrotną korelację ze śmiertelnością, co sugeruje, że adhezja za pośrednictwem Fib „lokalizuje” zakażenie, ograniczając rozsiew, podczas gdy inne mechanizmy koagulazy mogą promować uogólnioną koagulopatię.[6] Niski fibrynogen (<400 mg/dL) stanowi tani i łatwo dostępny marker prognostyczny możliwy do wdrożenia w rutynowej stratyfikacji ryzyka.

W kontekście terapeutycznym, profil MSCRAMMs i kłaster bakteryjny mogą uzasadniać stratyfikację intensywności leczenia: pacjenci z kłastrów 2, 4 i 5 mogą wymagać wcześniejszej eskalacji terapii i szybszej kwalifikacji do TEE [6].

4.7. Analiza porównawcza przypadków – wspólny mianownik kliniczny

Pomimo wyraźnych różnic demograficznych, klinicznych i rokowniczych, analiza przez pryzmat mechanizmów MSCRAMMs ujawnia kilka spójnych wzorców patogenetycznych i implikacji klinicznych.

Tabela 2. Zestawienie porównawcze pięciu przypadków SA-IZW. NW = niewydolność wielonarządowa; MV = zastawka mitralna; TV = zastawka trójdzielna; LK = lewa komora; CA = community-acquired; AZS = atopowe zapalenie skóry [opracowanie własne]

Parametr	Shimada (2023)	Doost (2021)	Georgescu (2016)	Reinberg (2024)	Kolben (2021)
Wiek/Płeć	54 l./K	56 l./M	36 l./M	57 l./M	ND/M
Szczep	MSSA	MSSA	CA-MSSA	MSSA	MSSA+MRSA (2 klony)
Zastawka	Mitralna	Mitralna + stent LCx	Aortalna (dwupłatkowa)	Trójdzielna	Trójdzielna
Wrota zakażenia	AZS	Bakteriemia po PCI	Nieznane (CA)	i.v. narkotyki + HCV	i.v. narkotyki
Kluczowe powikłanie	Pseudotętniak LK, tamponada	Zakażenie stentu + ropień mięśnia sercowego	Rabdomioliza, ropiak osierdzia, krwiak mózgu	Krioglobuliniczne zapalenie naczyń	Poliklonalna bakteriemia MSSA+MRSA

Hipotetyczny dominujący MSCRAMM	FnBP (adhezja do nieuszkodzonego śródbłónka)	ClfA/FnBP (pokrycie stentu)	FnBP (wewnątrz-komórkowy rezerwuar)	SpA (immunowaza → krioglobuliny; nie-M-SCRAMM)	Komplementarne profile 2 klonów
Czas do diagnozy IZW	~14 h po NZK (opóźnienie przez podejrzenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych)	Kilka tygodni (3. hospitalizacja)	~48 h (dzień 2)	Kilka dni (po posiewach i TEE)	Kilka dni
Leczenie antybiotykowe	Wankomycyna + ceftriakson empirycznie	Flukloksacylina i.v. + ryfampicyna p.o. 4 mies.	Imipenem + wankomycyna → linezolid + klindamycyna (dzień 9)	Flukloksacylina mono 6 tyg. i.v.	IV wankomycyna 4 tyg. → TMP/SMX + CIP p.o.
Leczenie zabiegowe	Perikardiocenteza + operacja (proteza MV On-X)	Wymiana MV (4 mies. po diagnozie)	Perikardiocenteza (600 mL) + kraniotomia	Wymiana TV + heparyna	Brak interwencji kardiochirurgicznej
Wynik	Zgon ✗	Przeżycie ✓	Zgon ✗	Przeżycie ✓	Przeżycie ✓
Kluczowa lekcja	TEE w bakteriemii SA;	Implant wieńcowy = ryzyko SA-IZW; multimodalne obrazowanie	MSSA-IZW: przetrwała bakteremia → leki z penetracją wewnątrzkomórkową	Kryptogenna krioglobulinemia → wyklucz IZW	Poliklonalne SA: dwie populacje kolonii w antybiogramie

4.7.1. Porównanie czasu do trafnej diagnozy

Czas do rozpoznania IZW był jednym z najważniejszych wyznaczników rokowania. Najkrótszy czas formalny (14 godzin) dotyczył Shimady, jednak diagnoza postawiona została dopiero po NZK, z rzeczywistym opóźnieniem wynikającym z fałszywego tropu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U Georgescu rozpoznanie podstawowe postawiono stosunkowo szybko (~48 h), lecz kolejne powikłania (ropiak osierdzia, krwiak śródmózgowy) rozpoznawano z kilkudniowym opóźnieniem. U Reinberga całkowity czas od objawów do diagnozy wynosił 2–3 tygodnie, z uwagi na maskowanie IZW przez dominujące objawy krioglobulinemii. Poliklonalne zakażenie SA (Kolben) było niedoszacowane przez automatyczne systemy przez kilka dni.

4.7.2. Porównanie wybranych metod leczenia i skutków

Kluczową różnicą między przypadkami śmiertelnymi (Shimada, Georgescu) a przypadkami z dobrym wynikiem (Doost, Reinberg, Kolben) były trzy czynniki: (1) czas do wdrożenia optymalnej antybiotykoterapii; (2) dobór antybiotyku

z uwzględnieniem penetracji wewnątrzkomórkowej; (3) czas kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznej. U Georgescu zbyt późne wdrożenie leków o penetracji wewnątrzkomórkowej (linezolid, klindamycyna) oraz opóźniony drenaż osierdzia skutkowały zgonem. U Shimady opóźnienie diagnostyczne uniemożliwiło wdrożenie antybiotykoterapii i kwalifikację do operacji na czas. Doost i Reinberg uzyskali doskonałe wyniki dzięki odpowiedniemu doborowi antybiotyku, wystarczająco długiej antybiotykoterapii (4–6 tygodni) oraz elektywnej operacji po eradykacji bakteriemii.

4.7.3. Wspólne mechanizmy patogenetyczne

A) Przetrwała bakteremia SA jako warunek umożliwiający adhezję mediowaną przez MSCRAMMs

We wszystkich sześciu przypadkach kluczowym ogniwem łączącym jest przetrwała bakteremia SA jako warunek umożliwiający adhezję mediowaną przez MSCRAMMs do tkanek sercowych. Różniły się jedynie wrota zakażenia: AZS (Shimada), bakteremia po PCI (Doost), nieznanne CA (Georgescu), i.v. narkotyki (Reinberg, Kolben) i wielokrotne ekspozycje naczyniowe (Karer) [1,2,3,4,5,6].

B) Dominujący MSCRAMM determinuje typ i lokalizację powikłania

Hipotetycznie, adhezja FnBP do nieuszkodzonego śródbłonna zastawkowego była kluczowa w przypadkach Shimady, Georgescu i Reinberga, tłumacząc IZW bez wcześniejszej wady zastawkowej. Adhezja zależna od koagulazy/vWbp do materiałów implantowanych mogła mieć znaczenie u Doosta. Komplementarność profili ClfA+FnBP różnych klonów determinowała patologię u Kolbena. Aktywność funkcjonalna Fib determinowała rokowanie w kohorcie Karera [1,2,3,6,10].

C) Wewnątrzkomórkowy rezerwuar SA jako mechanizm przetrwalności

W przypadkach Georgescu i Shimady przetrwała bakteremia mimo antybiotykoterapii sugeruje rolę wewnątrzkomórkowego rezerwuaru SA w komórkach śródbłonna i makrofagach, jako mechanizm potencjalnie zależny od aktywności FnBP, będący przyczyną ograniczonej skuteczności wankomycyny i uzasadniający dodanie antybiotyków o dobrej penetracji wewnątrzkomórkowej [4,5,10].

D) Aktywność funkcjonalna MSCRAMM wobec genotypu jako wyznacznik ryzyka

Zarówno badanie Karera, jak i Kima potwierdzają, że obecność genu *fnbpA* ani *coa* w genomie SA nie determinuje ryzyka IZW ani zgonu, natomiast decydującą rolę odgrywa aktywność funkcjonalna białka, modulowana przez SNPs w genie *FnBP*, rozmiar tandemowych powtórzeń w genie *coa* i kontekst genetyczny szczepu [6,8].

4.7.4. Synteza

Z zestawienia wszystkich sześciu przypadków wynika jeden wniosek nadrzędny, niezależny od tego, który MSCRAMM uznano za hipotetycznie dominujący w danym przypadku: o rokowaniu decydowały przede wszystkim dwa czynniki kliniczne. Pierwszym był czas do postawienia rozpoznania i wdrożenia celowanego leczenia, który okazał się krytyczny w obu przypadkach zakończonych zgonem, u Shimady i Georgescu [1,4], mimo że opóźnienia miały różny charakter: u Shimady wynikały z fałszywego tropu neurologicznego, u Georgescu z opóźnionego rozpoznania narastających powikłań. Drugim był dobór antybiotyku uwzględniający jego zdolność penetracji wewnątrzkomórkowej, co przesądziło o różnicy wyników między Doostem a Georgescu [2,4]. Mechanizm molekularny wyjaśnia więc typ powikłania narządowego, natomiast o przeżyciu pacjenta decydują czynniki kliniczne działające ponad podziałem na konkretne profile adhezyjne.

5. Implikacje kliniczne

5.1. Stratyfikacja ryzyka i diagnostyka

Analiza przedstawionych przypadków wskazuje na kilka istotnych wniosków diagnostycznych:

Echokardiografia w każdej bakteriemii SA: każda udokumentowana bakteremia SA, niezależnie od pozornie oczywistego źródła zakażenia, wymaga echokardiograficznej oceny pod kątem IZW. Przypadek Shimady dowodzi, że obraz kliniczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może całkowicie przysłaniać objawy sercowe. U chorych z bakteremią *S. aureus* echokardiografię należy rozważać na podstawie ryzyka klinicznego; TEE jest szczególnie wskazane przy wysokim podejrzeniu IE, nieprawidłowym/niejednoznacznym TTE [12].

Implanty wewnątrzsercowe i wieńcowe: bakteriemia SA u pacjenta po PCI lub z CIED jest wskazaniem do rozważenia dwutorowej diagnostyki obrazowej (TEE + CT/MRI), niezależnie od czasu, jaki upłynął od zabiegu [2,15].

Objawy immunologiczne: płamica wyczuwalna palpacyjnie, krioglobulinemia i triada Meltzera mogą poprzedzać objawy sercowe (Reinberg). IZW powinno być uwzględnione w diagnostyce różnicowej każdej kryptogennej krioglobulinemii [5].

Poliklonalność SA: dwie strefy zahamowania wzrostu w antybiogramie lub nie-spójny profil oporności MSSA/MRSA powinny prowokować pogłębioną analizę fenotypową i typowanie molekularne (Kolben) [3].

Molekularna charakterystyka szczepu SA w ciężkich zakażeniach powinna uwzględniać ocenę funkcjonalnego wiązania fibronektyny (nie tylko genotypu fnbpA), który koreluje z aktywnością wiązania fibronektyny [8]. Wyniki badania Karrera sugerują przydatność oznaczania rozmiaru genu coa w stratyfikacji ryzyka pacjentów z bakteriemią SA [6].

5.2. Aspekty terapeutyczne

Wankomycyna wykazuje ograniczoną skuteczność wobec szczepów SA z wysoką aktywnością FnBP ze względu na słabą penetrację wewnątrzkomórkową [4]. w MSSA-IZW należy preferować antystafylokokowy beta-laktam, a alternatywy stosować tylko w określonych sytuacjach, zwykle po konsultacji zakaźniczej.

W poliklonalnych zakażeniach SA (jednoczesne MSSA i MRSA), jak opisano przez Kolben i wsp., protokoły terapeutyczne wymagają indywidualizacji uwzględniającej wrażliwość obydwu szczepów [3]. Algorytmy oparte wyłącznie na fenotypie MRSA (wankomycyna) mogą być niewystarczające w tej rzadkiej, ale klinicznie ważnej sytuacji.

Niski fibrynogen (<400 mg/dL) w bakteriemii SA koreluje z wyższą śmiertelnością [6] i może być stosowany jako tani, łatwo dostępny marker ryzyka. Wczesna kwalifikacja do leczenia operacyjnego przy dużych wegetacjach z powikłaniami strukturalnymi poprawia przeżycie [1,4,12].

5.3. Perspektywy: inhibitory MSCRAMMs jako strategie terapeutyczne

Identyfikacja MSCRAMMs jako kluczowych czynników adhezji i inwazji SA wskazuje na kilka potencjalnych celów dla strategii antywirulentnościowych (ang. anti-virulence therapy).[7,10] Potencjalne podejścia obejmują: (1) fragmenty rekombinowanych białek fibronektyny lub fibrynogenu jako kompetycyjne inhibitory

adhezji FnBP/ClfA; (2) przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ClfA lub FnBPA; (3) peptydy mimetyczne domeny MSCRAMM blokujące interakcję ligand-receptor; (4) szczepionki oparte na domenach MSCRAMMs (badania w fazie przedklinicznej). Badania na modelach zwierzęcych wykazały istotne obniżenie wirulencji szczepów z delecją FnBPA w eksperymentalnym IZW, co potwierdza potencjał terapeutyczny inhibicji FnBP [10,16,18].

Identyfikacja szczepów SA ze specyficznym profilem MSCRAMM (wysoka aktywność FnBP, specyficzny genotyp *coa*) jako markerów prognostycznych uzasadniających intensyfikację leczenia lub wczesną kwalifikację do operacji wymaga dalszych prospektywnych badań kohortowych. Badanie Cranmera i wsp. potwierdza, że analiza profilu genów wirulencji SA może wspomagać rozwój bardziej celowanych strategii antystafylokokowych [9].

6. Ograniczenia pracy

Niniejsza praca jest narracyjnym przeglądem piśmiennictwa i nie spełnia wymogów systematycznego przeglądu: nie zastosowano zdefiniowanej strategii przeszukiwania baz danych (PubMed, Embase, Cochrane), kryteriów włączenia/wyłączenia ani protokołu rejestrowanego w PROSPERO. Wybór sześciu przypadków/badań był celowy, oparty na kryterium atypowości przebiegu klinicznego, i może być obciążony biasem selekcyjnym. Kluczowym ograniczeniem analiz mechanistycznych jest brak bezpośrednich danych o profilu adhezji MSCRAMMs (typowanie genów wirulencji, testy funkcjonalne wiązania liganda) w opisanych przypadkach klinicznych, za wyjątkiem badania Karera. Wszystkie powiązania między specyficznymi MSCRAMMs a poszczególnymi przypadkami klinicznymi mają zatem charakter hipotetyczny i nie mogą być traktowane jako potwierdzone wnioski.

7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy mechanizmów molekularnych MSCRAMMs i ich implikacji klinicznych sformułowano następujące wnioski:

1. MSCRAMMs stanowią centralny element patogenezы IZW wywołanego przez SA, umożliwiając zarówno adhezję do nieuszkodzonego śródbłonka (FnBP), jak i inicjację vegetacji (ClfA, Coa, vWbp) oraz formowanie biofilmu (Fib, Eap, Emp).
2. Aktywność funkcjonalna FnBPA/B jest determinowana m.in. przez polimorfizmy SNP w genie *fnbA* i stanowi istotniejszy predyktor ryzyka IZW

- niż sama obecność genu. Wiązanie fibrynogenu przez ClfA nie różnicowało grup IZW i bakteriemii bez IZW, co podkreśla selektywność adhezji fibronektynowej jako markera ryzyka.
3. Profil wirulencji szczepów SA jest wielowymiarowy: kombinacja rozmiarów genu *coa*, obecności genu *fib*, aktywności FnBP i systemu regulacyjnego *Sae* determinuje rokowanie w zakażeniach inwazyjnych lepiej niż pojedynczy czynnik wirulencji.
 4. Atypowe przypadki IZW, w szczególności z pseudotętniakiem lewej komory, zakażeniem stentu wieńcowego, poliklonalną bakterią SA, krioglobulinicznym zapaleniem naczyń czy rabdomiolizą ilustrują, że mechanizmy adhezji SA mogą generować specyficzne wzorce powikłań, aczkolwiek ich bezpośredni związek z konkretnymi MSCRAMMs pozostaje hipotetyczny.
 5. Implikacje kliniczne obejmują: konieczność echokardiografii w każdej bakteriemii SA, identyfikację pacjentów z implantami wewnątrzsercowymi jako grupy szczególnego ryzyka, indywidualizację terapii w poliklonalnych zakażeniach SA oraz rozważenie antybiotyków o dobrej penetracji wewnątrzkomórkowej w przypadku przetrwałej bakteriemii MSSA.
 6. MSCRAMMs stanowią obiecujące cele terapeutyczne, ze względu na ich wpływ na wirulentność; ich dalsze badanie jest uzasadnione wobec rosnącej antybiotykooporności SA i ograniczeń klasycznej antybiotykoterapii w zaawansowanym IZW.

Referencje

- [1] Shimada A, Yamamoto T, Dohi S, Yokoyama Y, Endo D, Tabata M. Acute endocarditis complicated by left ventricular pseudoaneurysm with acute bloody pericardial effusion: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(49):e36233. doi:10.1097/MD.00000000000036233
- [2] Doost A, Rankin J, Yong G. A unique case report of mitral valve endocarditis associated with coronary stent infection. *Eur Heart J - Case Rep*. 2021;5(12):yt482. doi:10.1093/ehjcr/yt482
- [3] Kolben Y, Ishay Y, Azmanov H, et al. Right-sided endocarditis caused by polyclonal *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Med Res*. 2021;26:91. doi:10.1186/s40001-021-00549-z
- [4] Georgescu AM, Azamfirei L, Szalman K, Szekely E. Fatal endocarditis with methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* and major complications: rhabdomyolysis, pericarditis, and intracerebral hematoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5125. doi:10.1097/MD.0000000000005125

- [5] Reinberg C, Vingerhoets S, Pavlova O, Guenova E, Papadimitriou-Olivgeris M, Comte D. Cryoglobulinemic vasculitis triggered by *Staphylococcus aureus* endocarditis with chronic hepatitis C virus co-infection: a case report and literature review. *Front Immunol.* 2024;15:1385086. doi:10.3389/fimmu.2024.1385086
- [6] Karer M, Kussmann M, Ratzinger F, et al. Different Types of Coagulase Are Associated With 28-Day Mortality in Patients With *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10. doi:10.3389/fcimb.2020.00236
- [7] Wang FD, Wu PF, Chen SJ. Distribution of virulence genes in bacteremic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from various sources. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2019;52(3):426-432. doi:10.1016/j.jmii.2019.01.001
- [8] Kim CJ, Song KH, Choe PG, et al. The microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with native valve infective endocarditis. *Virulence.* 10(1):948-956. doi:10.1080/21505594.2019.1685631
- [9] Cranmer KD, Pant MD, Quesnel S, Sharp JA. Clonal Diversity, Antibiotic Resistance, and Virulence Factor Prevalence of Community Associated *Staphylococcus aureus* in Southeastern Virginia. *Pathogens.* 2023;13(1):25. doi:10.3390/pathogens13010025
- [10] Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-MEDIATED ADHERENCE OF MICROORGANISMS TO HOST TISSUES. *Annual Review of Microbiology.* 1994;48(Volume 48, 1994):585-617. doi:10.1146/annurev.mi.48.100194.003101
- [11] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661. doi:10.1128/CMR.00134-14
- [12] Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042. doi:10.1093/eurheartj/ehad193
- [13] CLAES J, LIESENBORGHS L, PEETERMANS M, et al. Clumping factor A, von Willebrand factor-binding protein and von Willebrand factor anchor *Staphylococcus aureus* to the vessel wall. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):1009-1019. doi:10.1111/jth.13653
- [14] Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *The Lancet.* 2004;363(9403):139-149. doi:10.1016/S0140-6736(03)15266-X
- [15] Cardile AP, Sanchez CJ, Samberg ME, et al. Human plasma enhances the expression of *Staphylococcal* microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules promoting biofilm formation and increases antimicrobial tolerance In Vitro. *BMC Res Notes.* 2014;7:457. doi:10.1186/1756-0500-7-457

- [16] Piroth L, Que YA, Widmer E, et al. The Fibrinogen- and Fibronectin-Binding Domains of *Staphylococcus aureus* Fibronectin-Binding Protein A Synergistically Promote Endothelial Invasion and Experimental Endocarditis. *Infection and Immunity*. 2008;76(8):3824-3831. doi:10.1128/iai.00405-08
- [17] Entenza JM, Foster TJ, Ni Eidhin D, Vaudaux P, Francioli P, Moreillon P. Contribution of Clumping Factor B to Pathogenesis of Experimental Endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2000;68(9):5443-5446. doi:10.1128/iai.68.9.5443-5446.2000
- [18] Vanassche T, Kauskot A, Verhaegen J, et al. Fibrin formation by staphylothrombin facilitates *Staphylococcus aureus*-induced platelet aggregation. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1107-1121. doi:10.1160/TH11-12-0891

BRENSOKATYB JAKO NOWOCZESNE PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE DO CHORÓB UKŁADU ODDECHOWEGO

Aleksandra Achtełlik¹, Łukasz Jaworecki¹,
Karolina Jaworecka² Agnieszka Wach²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. SP ZOZ Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie, blok operacyjny

Abstrakt: Nowatorskim, przełomowym podejściem terapeutycznym w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego, ze szczególnym uwzględnieniem rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydozą (NCFBE) jest terapia brensokatybem. Brensokatyb jest pierwszym w swojej klasie, selektywnym i odwracalnym inhibitorem dipeptydylopeptydazy-1 (DPP-1), enzymu kluczowego dla aktywacji serynowych proteaz neutrofilowych (NSP), takich jak elastaza neutrofilowa (NE), proteinaza 3 (PR3) i katepsyna G (CatG), podczas dojrzewania neutrofilów w szpiku kostnym. Poprzez hamowanie aktywności NSP, lek ten bezpośrednio uderza w mechanizm patofizjologiczny „błędnego koła” zapalenia neutrofilowego, uszkodzeń tkanek i infekcji, nie powodując przy tym ogólnoustrojowej immunosupresji. Dowody kliniczne pochodzące z kluczowych badań fazy II WILLOW oraz fazy III ASPEN (największego dotychczas programu badawczego w tej jednostce chorobowej) wykazały, że brensokatyb znacząco wydłuża czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, zmniejsza roczną częstotliwość zaostrzeń o około 20% oraz spowalnia spadek czynności płuc mierzonej wskaźnikiem FEV1. W sierpniu 2025 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła brensokatyb jako pierwszą terapię modyfikującą przebieg choroby dedykowaną pacjentom z NCFBE, co stanowi istotną zmianę paradygmatu z leczenia objawowego na precyzyjne leczenie celowane. Monografia omawia również farmakokinetykę leku, jego profil bezpieczeństwa oraz potencjał terapeutyczny w innych schorzeniach neutrofilowych, takich jak mukowiscydoza (CF) czy przewlekła

obturacyjna choroba płuc (POChP), podkreślając rolę brensokatybu jako fundamentu nowoczesnej pneumonologii.

Słowa kluczze: brensokatib, inhibitor DPP-1, rozstrzenie oskrzeli niezwiązane z mukowiscydozą, serynowe proteazy neutrofilowe, zaostrzenia chorób płuc

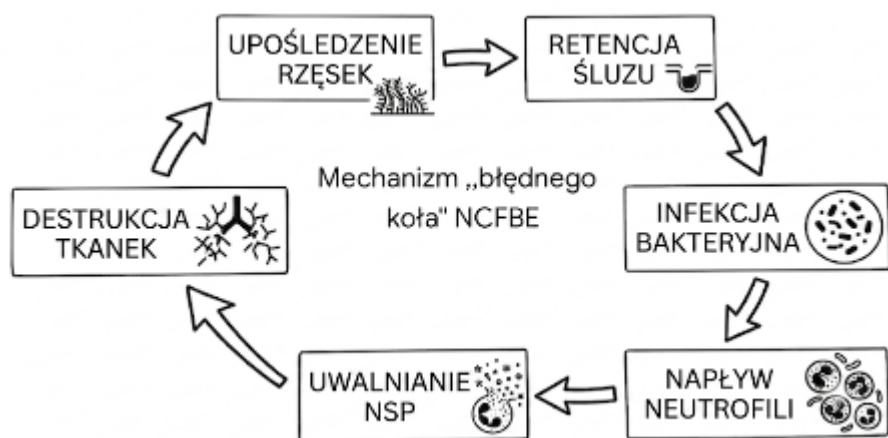
Abstract: An innovative breakthrough therapeutic approach in the treatment of chronic inflammatory respiratory diseases particularly non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFBE) is therapy with brensocatib. Brensocatib is a first-in-class, selective and reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase-1 (DPP-1), an enzyme essential for the activation of neutrophil serine proteases (NSPs), such as neutrophil elastase (NE), proteinase 3 (PR3) and cathepsin G (CatG), during neutrophil maturation in the bone marrow. By inhibiting NSP activity, this drug directly targets the pathophysiological mechanism of the „vicious cycle” of neutrophilic inflammation, tissue damage and infection, without causing systemic immunosuppression. Clinical evidence from the pivotal phase II WILLOW study and phase III ASPEN trial (the largest research program to date in this disease area) demonstrated that brensocatib significantly prolongs the time to first exacerbation, reduces the annual rate of exacerbations by approximately 20% and slows the decline in lung function measured by FEV1. In August 2025, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved brensocatib as the first disease-modifying therapy specifically indicated for patients with NCFBE, representing a major paradigm shift from symptomatic treatment to precise, targeted therapy. The monograph also discusses the drug’s pharmacokinetics, safety profile and therapeutic potential in other neutrophil-driven diseases such as cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), highlighting the role of brensocatib as a cornerstone of modern pulmonology.

Keywords: brensocatib, DPP-1 inhibitor, neutrophil serine proteases, non-cystic fibrosis bronchiectasis, pulmonary exacerbations

1. Wstęp

Zapalne choroby układu oddechowego, takie jak rozstrzenie oskrzeli niezwiązane z mukowiscydozą (NCFBE), przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) czy mukowiscydoza (CF), stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego, znacząco obniżając jakość życia pacjentów i generując wysokie koszty ekonomiczne. [1] NCFBE jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną charakteryzującą się trwałym i nieprawidłowym rozszerzeniem oskrzeli, co objawia się uporczywym kaszlem, odkrztuszaniem płwociny oraz nawracającymi zaostrzeniami. [1,2]. Patogenezę tego schorzenia najlepiej opisuje koncepcja „błédnego koła” (*ang. vicious vortex*), w którym upośledzone oczyszczanie śluzowo-rzęskowe sprzyja kolonizacji bakteryjnej, co z kolei wywołuje przewlekły stan zapalny prowadzący do dalszych uszkodzeń strukturalnych dróg oddechowych. [3,4]. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają

neutrofile, których nadmierna akumulacja w drogach oddechowych prowadzi do uwalniania aktywnych serynowych proteaz neutrofilowych (NSP). [5,6] Do najważniejszych enzymów z tej grupy należą: elastaza neutrofilowa (NE), proteinaza 3 (PR3), katepsyna G (CatG).



Rycina 1. Mechanizm błędnego koła patofizjologicznego NCFBE. Opracowanie własne na podstawie grafik wygenerowanych przy użyciu narzędzia Gemini.

W warunkach patologicznych nadmierna aktywność NSP przewyższa możliwości naturalnych inhibitorów (antyproteaz), co skutkuje degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, niszczeniem tkanki płucnej oraz stymulacją nadmiernego wydzielania śluzu. [3,4] Badania wykazały, że poziom aktywności elastazy neutrofilowej w płwocinie jest silnie skorelowany ze stopniem ciężkości choroby, ryzykiem zaostrzeń oraz tempem spadku czynności płuc. [7, 8] Pomimo rosnącej wiedzy na temat patofizjologii NCFBE, dotychczasowe standardy terapeutyczne koncentrowały się głównie na leczeniu objawowym, takim jak fizjoterapia klatki piersiowej, stosowanie leków rozszerzających oskrzela oraz antybiotykoterapia w przypadku infekcji.

Brakowało jednak metod leczenia bezpośrednio uderzających w mechanizm zapalenia neutrofilowego, które mogłyby modyfikować przebieg choroby. [2] Brensokatyb stanowi przełom w tym podejściu jako nowatorska terapia celowana. Jest to pierwszy w swojej klasie, selektywny i odwracalny inhibitor dipeptydylopeptydazy-1 (DPP-1), enzymu znanego również jako katepsyna C. DPP-1 odpowiada za aktywację NSP podczas procesu dojrzewania neutrofilów w szpiku kostnym. Poprzez hamowanie tego enzymu, brensokatyb zapobiega powstawaniu aktywnych proteaz, co prowadzi do redukcji stanu zapalnego w płucach bez powodowania ogólnoustrojowej

immunosupresji. [6] Skuteczność brensokatybu została potwierdzona w kluczowych programach badawczych: badaniu fazy II WILLOW oraz największym dotychczasowym badaniu klinicznym w tej populacji- fazie III ASPEN. [9]

Wykazano w nich znaczące wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia oraz redukcję ich częstotliwości. [9] W efekcie, 12 sierpnia 2025 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła brensokatyb jako pierwszą terapię modyfikującą przebieg choroby dla pacjentów z NCFBE, co otwiera nowy rozdział w leczeniu neutrofilowych chorób układu oddechowego. [21] Niniejsza monografia ma na celu szczegółowe omówienie mechanizmu działania, wyników klinicznych oraz perspektyw zastosowania tego nowoczesnego leku. [2]

2. Epidemiologia i klasyfikacja chorób układu oddechowego

Rozstrzenie oskrzeli niezwiązane z mukowiscydozą (NCFBE) stanowią poważne obciążenie dla zdrowia publicznego na całym świecie i są uznawane za trzecią najczęstszą przewlekłą chorobę dróg oddechowych, określaną mianem „wyłaniającej się globalnej epidemii”. Szacuje się, że w samych Stanach Zjednoczonych na NCFBE choruje od 350 000 do 500 000 dorosłych osób. [7,10,11] Globalna metaanaliza obejmująca ponad 437 milionów osób wykazała, że światowa zapadalność na tę chorobę wynosi około 680 przypadków na 100 000 dorosłych. [7,11,12] Występują jednak znaczne różnice regionalne: w Korei wskaźnik ten wynosi 886, w Chinach 759, a w Europie kontynentalnej waha się od 53 do 362 na 100 000 osób. [2,12] Dane epidemiologiczne wskazują na wyraźne różnice w zależności od płci i wieku:

1. Płeć: Choroba występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. [7]
2. Wiek: Częstość występowania rozstrzeni oskrzeli wzrasta gwałtownie wraz z wiekiem. O ile w grupie osób między 18. a 34. rokiem życia odnotowuje się 7 przypadków na 100 000, o tyle u osób powyżej 75. roku życia wskaźnik ten wzrasta do 812 na 100 000. [7]

Śmiertelność w tej grupie pacjentów pozostaje wysoka- w badaniach kohortowych w Europie odnotowano wskaźnik zgonów na poziomie od 16% do 24,8% w ciągu około 5 lat obserwacji

Tabela 1. Regionalne różnice w zapadalności na NCFBE

Kraj	Wskaźnik na 100 000 dorosłych
Globalnie (metaanaliza)	680
Korea	886

Chiny	759
Stany Zjednoczone (USA)	134 - 191
Europa kontynentalna	53 - 362

Tabela 2. Korelacja częstości występowania NCFBE w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Częstość występowania na 100 000 osób	Charakterystyka
18-34 lat	7	Mała częstość występowania NCFBE w młodszej populacji.
> 75 lat	812	Gwałtowny wzrost częstości występowania NCFBE w starszej populacji.

2.1. Klasyfikacja etiologiczna

NCFBE jest chorobą wysoce heterogenną pod względem przyczyn. Najczęstsze etiologie obejmują:

1. Postać idiopatyczna: Stanowi od 29% do 58,4% wszystkich przypadków, przy czym najwyższe wskaźniki odnotowuje się w Azji Południowo-Wschodniej i Japonii. [10,13]
2. Przyczyny poinfekcyjne: Wynikające z przebytego zapalenia płuc lub infekcji w dzieciństwie, dotyczą około 20-29,5% pacjentów.
3. Wady genetyczne i strukturalne: Takie jak pierwotna dyskineza rzęsek (PCD), rozpoznawana u około 6,6% globalnej populacji pacjentów ASPEN. [13]
4. Choroby współistniejące: Do rzadszych przyczyn należą niedobory odporności, choroby autoimmunologiczne (np. RZS), niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD) oraz nadwrażliwość na antygeny grzybicze (ABPA). [10,13]

2.2. Endotypy zapalne i fenotypy kliniczne

Nowoczesne podejście do klasyfikacji chorób układu oddechowego opiera się na endotypach zapalnych, które pozwalają na lepsze dopasowanie terapii. [8] Wy różnia się:

1. Endotyp neutrofilowy: Najczęstszy, występujący u około 80% pacjentów, charakteryzujący się dominacją neutrofilów w drogach oddechowych

- i nadmierną aktywnością serynowych proteaz neutrofilowych (NSP). [2,8]
2. Endotyp eozynofilowy: Dotyczy około 20% przypadków i jest związany z wyższym ryzykiem zaostrzeń. [10,11]
 3. Endotyp mieszany: Wykazujący cechy obu powyższych mechanizmów zapalnych.

Pod względem klinicznym pacjenci są często klasyfikowani jako „często zaostrzający się” (*ang. frequent exacerbators*), jeśli doświadczają co najmniej dwóch zaostrzeń lub jednej hospitalizacji w ciągu roku [26]. Istotne klinicznie jest również współwystępowanie innych chorób, takich jak POChP (od 8,3% do 52% pacjentów w zależności od regionu) czy astma (16-46%), co dodatkowo pogarsza rokowania i utrudnia leczenie. [11]

3. Mechanizm działania brensokatybu

Inhibicja DPP-1 jako punkt wyjścia. Brensokatyb jest pierwszym w swojej klasie, selektywnym, kompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dipeptydylopeptydazy-1 (DPP-1). [7] DPP-1, jest lizosomalną proteazą cysteinową występującą powszechnie u ssaków, przy czym jej najwyższą ekspresję odnotowuje się w płucach oraz w liniach komórek mieloidalnych, w tym w neutrofilach, mastocytach, monocytach i ich prekursorach. [5,7] Enzym ten funkcjonuje jako kompleks tetrameryczny o unikalnej strukturze, która determinuje jego aktywność aminopetydazową. [7,10] Proteazy te są syntetyzowane jako nieaktywne pro-białka. [5,6] Aktywacja następuje w promielocytarnym stadium różnicowania neutrofilu, gdzie DPP-1 odcina N-końcowy dipeptyd z prekursorów, przekształcając je w aktywne enzymy przed zapakowaniem ich do ziarnistości azurofilnych. [3]

3.1. Przewaga podejścia „up-stream” nad bezpośrednią inhibicją

Brensokatyb działa na mechanizm nadrzędny, zapobiegając powstawaniu aktywnych NSP u źródła, zamiast próbować hamować już uwolnione enzymy w płucach. [1] Tradycyjne podejścia polegające na bezpośrednim blokowaniu np. elastazy neutrofilowej często kończyły się niepowodzeniem w badaniach klinicznych. [1] Wynikało to z faktu, że NSP po uwolnieniu z neutrofilu wiążą się z macierzą płucną, co utrudnia dostęp inhibitorów, a ich stężenie w miejscach zapalenia jest ekstremalnie wysokie. [1,9] Dzięki inhibicji DPP-1, brensokatyb jednocześnie redukuje aktywność wszystkich trzech głównych NSP. Badania wykazały, że lek najsilniej obniża

aktywność katepsyny G (o ponad 90%), a w dalszej kolejności elastazy neutrofilowej i proteiny 3. [9]

3.1.1. Nowe cele molekularne i biomarkery

Najnowsze analizy multiomiczne (subanaliza badania STOP-COVID19) zidentyfikowały azurocydynę-1, znaną również jako białko wiążące heparynę, jako główny, nowy cel działania brensokatybu. [14] Azu-1 jest pseudoenzymem o strukturze zbliżonej do NSP, który odgrywa rolę w chemotaksji monocytów i przepuszczalności naczyń. [14] Redukcja poziomu Azu-1 w surowicy jest uznawana za czuły biomarker zaangażowania leku w cel molekularny. Obniżenie aktywności NSP i poziomu Azu-1 może prowadzić do poprawy funkcji nabłonka i oczyszczania śluzowo-rzęskowego. [14]

3.2. Kinetyka efektu i cykl odnowy neutrofilii

Efekt terapeutyczny brensokatybu jest ściśle powiązany z fizjologicznym cyklem odnowy neutrofilii. [1] Ponieważ lek działa na etapie dojrzewania komórek w szpiku, wymagany jest czas (około 20–28 dni), aby neutrofile zawierające aktywne enzymy zostały zastąpione przez nowo powstałe komórki o obniżonej aktywności proteaz. [9] Ta cecha sprawia, że lek nie nadaje się do szybkiego łagodzenia ostrych objawów, ale jest idealny do długotrwałego zarządzania chorobą przewlekłą. [15] Co istotne, mechanizm ten sprawia, że system jest mało wrażliwy na pojedyncze pominięte dawki, ponieważ aktywność NSP pozostaje niska do czasu powstania nowej generacji komórek w szpiku. [15]

3.3. Bezpieczeństwo immunologiczne

Kluczową zaletą brensokatybu jest to, że nie powoduje on ogólnoustrojowej immunosupresji. [5] Choć lek redukuje ładunek proteaz w neutrofilach, ich kluczowe funkcje obronne, takie jak:

1. chemotaksja i migracja do miejsca zapalenia
2. zdolność do fagocytozy
3. zabijanie bakterii.

Model bezpieczeństwa tej strategii opiera się na obserwacjach pacjentów z zespołem Papillona-Lefèvre (PLS). [1] Jest to rzadka choroba genetyczna charakteryzująca

się niemal całkowitym brakiem aktywności DPP-1. Pacjenci z PLS cierpią na hiperkeratozę i choroby przyzębia, ale nie wykazują ciężkich niedoborów odporności ani zwiększonej podatności na infekcje bakteryjne. Badania kliniczne brensokatybu potwierdziły te obserwacje - u pacjentów leczonych tym lekiem nie stwierdzono sygnałów dotyczących wzrostu liczby poważnych infekcji płucnych. [25]

4. Wyniki programów badawczych WILLOW i ASPEN

W randomizowanym badaniu WILLOW wykazano, że brensokatyb w dawkach 10 mg i 25 mg znacząco wydłuża czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (współczynnik hazardu HR odpowiednio 0,58 i 0,62) w porównaniu z placebo. [16] Analiza NNT (*ang. Number Needed to Treat*) wykazała, że wystarczy leczyć średnio 6 pacjentów, aby zapobiec jednemu dodatkowemu zaostrzeniu w ciągu 24 tygodni. Badanie to potwierdziło również dawkę zależną redukcję aktywności NE w płwocinie. [15]

Program ASPEN był największym w historii badaniem klinicznym u pacjentów z NCFBE, obejmującym 1721 osób. [16] Główne wnioski z badania to:

1. Redukcja zaostrzeń: Brensokatyb zmniejszył roczny wskaźnik zaostrzeń płucnych o 21% (dawka 10 mg) oraz 19% (dawka 25 mg) w porównaniu z placebo. [16]
2. Czynność płuc: Dawka 25 mg wykazała statystycznie istotne spowolnienie spadku czynności płuc (mierzonej wskaźnikiem FEV1) w porównaniu z grupą placebo. [15]
3. Jakość życia: Zaobserwowano poprawę wyników raportowanych przez pacjentów w kwestionariuszu QOL-B (*ang. Respiratory Symptoms Domain*), co świadczy o redukcji uciążliwości objawów. [27]

Stosowanie brensokatybu znacząco wydłużyło czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, który wyniósł 134 dni dla grup leczonych w porównaniu do 67 dni w grupie placebo. [13,18] Skorygowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł odpowiednio 0,58 dla dawki 10 mg oraz 0,62 dla dawki 25 mg. [18] Odnosząc się do tych wniosków można przypisać lekowi:

1. Redukcję częstotliwości zaostrzeń: Roczne wskaźniki zaostrzeń były istotnie niższe w grupach otrzymujących brensokatyb w porównaniu z grupą kontrolną. [18]
2. Wskaźnik NNT (*ang. Number Needed to Treat*): Analiza post hoc wykazała, że brensokatyb charakteryzuje się niskim wskaźnikiem NNT wynoszącym

- 6 dla dawki 10 mg i 7 dla dawki 25 mg, co wskazuje na znaczną korzyść kliniczną w zapobieganiu zaostrzeniom. [11]
3. Wpływ na biomarkery: Leczenie doprowadziło do znaczącej redukcji aktywności elastazy neutrofilowej (NE), proteinazy 3 (PR3) i katepsyny G (CatG) w płwocinie, osiągając najniższy poziom (nadir) w 4. tygodniu terapii. [11]
 4. Pierwszorzędowy punkt końcowy: Wykazano, że brensokatyb w obu dawkach znacząco zmniejszył roczną częstość zaostrzeń płucnych o około 20% w porównaniu z placebo. [15] Wskaźnik ten wyniósł 1,02 dla dawki 10 mg oraz 1,04 dla dawki 25 mg, wobec 1,29 w grupie placebo. [14] Czynność płuc i objawy: Dawka 25 mg wykazała statystycznie istotne spowolnienie spadku czynności płuc mierzonej wskaźnikiem FEV1 oraz poprawę w punktacji kwestionariusza jakości życia QOL-B (*ang. Respiratory Symptom Domain*). [18]

4.1. Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia

Brensokatyb charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a większość zdarzeń niepożądanych (TEAE) miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. [15,18] Poza większą częstością występowania hiperkeratozy w grupie osób otrzymujących brensokatyb nie odnotowano poważniejszych działań niepożądanych wynikających z zastosowania tego leku w terapii NCFBE [20]. Ze względu na mechanizm działania (inhibicja DPP-1), szczególną uwagę zwrócono na objawy obserwowane w zespole Papillona-Lefèvre:

1. Dermatologia: Najczęstszym specyficznym objawem była hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie skóry), występująca u około 1,4%–3,0% pacjentów w badaniu ASPEN. [12] Częściej obserwowano ją przy wyższej dawce (25 mg). [18]
2. Stomatologia: Odnotowano przypadki zapalenia przyzębia i dziąseł, jednak ich częstość była niska i porównywalna z grupą placebo w niektórych analizach.
3. Inne: Do innych częstych objawów należały COVID-19, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, kaszel i ból głowy. [18] Ważnym wnioskiem z badań jest brak wzrostu ryzyka poważnych infekcji oportunistycznych, co potwierdza, że lek nie upośledza kluczowych mechanizmów odporności neutrofilowej. [15]

Badania fazy I potwierdziły spójny profil farmakokinetyczny oraz tolerancję dawek brensokatybu u dorosłych bez chorób współistniejących, nie wykazując istotnych zmian między populacją japońską i kaukaską. Badanie fazy IIa u dorosłych z CF wykazało, że profil farmakokinetyczny (PK) brensokatybu jest porównywalny z osobami zdrowymi oraz pacjentami z NCFBE. Co istotne, jednoczesne stosowanie modulatorów CFTR nie wpływało na ekspozycję leku, co pozwala na łączenie tych terapii. [17] Instytut ICER potwierdził, że brensokatyb zapewnia wyraźne korzyści zdrowotne (*ang. net health benefit*) w porównaniu ze standardową opieką. Jednakże, biorąc pod uwagę prognozowaną cenę leku (ok. 88 000 USD rocznie), jego długoterminowa wartość ekonomiczna została oceniona jako niska, co może stanowić barierę w powszechnym dostępie do terapii. [11]

5. Kwalifikacje do leczenia brensokatybem

Opracowanie kryteriów kwalifikacji do leczenia brensokatybem opiera się na rygorystycznych danych pochodzących z programów badawczych WILLOW i ASPEN, które ukształtowały obecne wskazania rejestracyjne leku przez FDA. [4,7] Poniżej znajduje się szczegółowe omówienie warunków, jakie muszą spełnić pacjenci, aby stać się kandydatami do tej nowoczesnej terapii celowanej.

Podstawowym wskazaniem do wdrożenia brensokatybu jest rozpoznanie rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydozą (NCFBE). [15] Terapia ta została zatwierdzona dla szerokiej populacji wiekowej, obejmującej:

1. Dorosłych w wieku do 85 lat.
2. Młodzież i dzieci, które ukończyły 12. rok życia. [15]

W przypadku pacjentów pediatrycznych (12–17 lat) kluczowym wymogiem fizycznym jest masa ciała wynosząca co najmniej 30 kg. Dla dorosłych pacjentów ustalono natomiast minimalny wskaźnik masy ciała BMI na poziomie 18,5. [15]

Wymogi diagnostyczne i obrazowe:

Kwalifikacja do leczenia wymaga obiektywnego potwierdzenia zmian strukturalnych w płucach. Pacjent musi posiadać dokumentację w postaci tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK), która wykazuje trwałe i nieprawidłowe rozszerzenie oskrzeli co najmniej jednego płata płucnego. [13] Sam obraz radiologiczny nie jest jednak wystarczający- musi mu towarzyszyć charakterystyczna historia kliniczna, na którą składają się:

1. Przewlekły, uporczywy kaszel.
2. Codzienne odkrztuszanie płwociny.
3. Nawracające infekcje dróg oddechowych [13]

Kryterium częstotliwości zaostrzeń - brensokatyb jest dedykowany pacjentom, u których standardowe leczenie wspomagające nie pozwala na pełną kontrolę choroby, co objawia się nawracającymi zaostrzeniami. Wymagana historia zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii różni się w zależności od wieku [7,13]:

1. Dorośli: Muszą mieć udokumentowane co najmniej dwa zaostrzenia płucne.
2. Młodzież (12-17 lat): Wystarczy udokumentowanie jednego zaostrzenia w ciągu roku. Zaostrzenie definiuje się jako wystąpienie co najmniej trzech objawów (np. nasilenie duszności, zmiana charakteru płwociny, krwio-płucie) trwających minimum 48 godzin, które skłoniły lekarza do przepisania antybiotykoterapii ogólnoustrojowej.

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do terapii z zastosowaniem brensokatybu

Kategoria kryteriów	Podgrupa pacjentów	Kryteria włączenia do terapii brensokatybem
Rozpoznanie zasadnicze	Wszyscy pacjenci	Potwierdzone rozpoznanie rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydozą (NCFBE)
Wiek i parametry fizyczne	Dorośli (18 - 75 lat) Dzieci (12 – 17 lat)	BMI ≥ 18.5 Masa ciała ≥ 30 kg
Kryteria radiologiczne	Wszyscy pacjenci	HRCT klatki piersiowej – dokumentacja medyczna potwierdzająca trwałe rozstrzenie oskrzeli min. jednego płata płuca
Historia kliniczna	Wszyscy pacjenci	Objawy: -przewlekły, uporczywy kaszel -codzienne odkrztuszanie płwociny -nawracające infekcje dróg oddechowych
Częstość zaostrzeń	Dorośli (18-75 lat) Dzieci (12 – 17 lat)	Udokumentowane ≥ 2 zaostrzenia płucne w ciągu roku mimo leczenia Udokumentowany ≥ 1 zaostrzenie płucne w ciągu roku

5.1. Kluczowe przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii brensokatybem

Istnieje szereg czynników, które czasowo lub trwale uniemożliwiają kwalifikację pacjenta do leczenia brensokatybem:

1. Choroby współistniejące: Pacjenci, u których dominującym problemem zdrowotnym jest astma lub POChP, a objawy oddechowe wynikają głównie z tych schorzeń, a nie z rozstrzeni oskrzeli, nie są odpowiednimi kandydatami. [18]
2. Mukowiscydoza: Choć brensokatyb jest badany w tej grupie, obecne zatwierdzenie dotyczy wyłącznie postaci rozstrzeni niezwiązanych z mukowiscydozą.
3. Aktywne infekcje specyficzne: Leczenia nie należy zaczynać u osób aktualnie leczonych z powodu gruźlicy, infekcji prątkami niegruźliczymi lub alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej.
4. Stan jamy ustnej: Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie przyzębia, pacjenci z ciężką chorobą dziąseł mogą zostać wykluczeni z terapii do czasu poprawy stanu stomatologicznego. [23]
5. Używki: Lek nie jest zalecany pacjentom aktualnie palącym tytoń. [18]
6. Szczepienia: W trakcie przyjmowania brensokatybu przeciwwskazane jest stosowanie żywych atenuowanych szczepionek. [12]
7. Cięża i karmienie piersią: Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa u ludzi, brensokatyb nie jest obecnie zalecany w tej grupie pacjentek. [24]
8. Niewydolność nerek: Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym uszkodzeniem nerek mogą być kwalifikowani bez konieczności modyfikacji dawki. [12,13]
9. Niewydolność wątroby: Podobnie jak w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek, łagodna lub umiarkowana postać niewydolności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha), kwalifikacja do terapii nie wymaga modyfikacji standardowej dawki leku. [22]

Potencjał personalizacji leczenia. Choć nie jest to obecnie wymóg formalny, badania sugerują, że największe korzyści terapeutyczne (najsilniejsza odpowiedź kliniczna) mogą odnieść pacjenci z konkretnym endotypem zapalnym. Kandydaci o wysokim wyjściowym poziomie elastazy neutrofilowej w płwocinie oraz wysokiej liczbie neutrofili wykazują tendencję do lepszej odpowiedzi na inhibicję DPP-1. [1]

W przyszłości selekcja pacjentów na podstawie profilu białkowego płwociny może stać się standardem w dążeniu do medycyny precyzyjnej. [1]

6. Dyskusja

Brensokatyb stanowi istotny przełom w terapii przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego, w szczególności rozstrzeni oskrzeli niezwiązanych z mukowiscydozą (NCFBE), ponieważ jako pierwszy lek oddziałuje bezpośrednio na kluczowy mechanizm patofizjologiczny choroby, a nie jedynie na jej objawy. Dotychczasowe podejście terapeutyczne koncentrowało się głównie na leczeniu wspomagającym, które nie wpływało znacząco na naturalny przebieg choroby. Sukces programu ASPEN, będącego największym badaniem klinicznym NCFBE, daje nam silne argumenty na to, że bezpośrednie hamowanie DPP-1 pozwala na modyfikację przebiegu choroby poprzez hamowanie patofizjologicznego mechanizmu „błędnego koła” NCFBE. Mechanizm działania brensokatybu, oparty na hamowaniu aktywacji serynowych proteaz neutrofilowych na etapie dojrzewania neutrofilu w szpiku kostnym, stanowi skuteczne podejście typu „upstream”, które pozwala na jednoczesne ograniczenie aktywności wielu kluczowych enzymów odpowiedzialnych za destrukcję tkanki płucnej. Tym samym możliwe jest przerwanie patofizjologicznego „błędnego koła” zapalenia, uszkodzeń i infekcji, co stanowiło dotychczas istotne wyzwanie terapeutyczne.

Wyniki badań klinicznych fazy II i III jednoznacznie potwierdzają skuteczność tej strategii, wykazując istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia, redukcję rocznej częstości zaostrzeń o około 20%, spowolnienie spadku czynności płuc oraz poprawę jakości życia pacjentów. Niski wskaźnik NNT wskazuje na wysoką efektywność kliniczną leczenia, co ma bezpośrednie znaczenie dla ograniczenia progresji choroby i zmniejszenia liczby hospitalizacji. Jednocześnie brensokatyb charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a jego stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji, co odróżnia go od wielu innych terapii przeciwzapalnych. Zachowanie podstawowych funkcji obronnych neutrofilu, takich jak fagocytoza i zdolność do eliminacji patogenów, stanowi kluczową zaletę tego leku. Obserwowane działania niepożądane mają zazwyczaj łagodny lub umiarkowany charakter i są możliwe do kontrolowania w praktyce klinicznej.

Skuteczność terapii jest ściśle związana z właściwą kwalifikacją pacjentów, przy czym największe korzyści odnoszą osoby z nasilonym zapaleniem neutrofilowym oraz częstymi zaostrzeniami mimo stosowania standardowego leczenia. W przyszłości istotne znaczenie może mieć dalszy rozwój podejścia opartego na biomarkerach, umożliwiającego precyzyjną identyfikację pacjentów najlepiej odpowiadających na

leczenie, co wpisuje się w koncepcję medycyny spersonalizowanej[28]. Mechanizm działania brensokatybu wskazuje również na jego potencjalne zastosowanie w innych chorobach o dominującym udziale zapalenia neutrofilowego, takich jak mukowiscydoza czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, co otwiera nowe kierunki badań i możliwości terapeutyczne.

Pomimo niewątpliwych korzyści klinicznych, istnieją również istotne ograniczenia związane z wdrażaniem tej terapii, w tym przede wszystkim jej wysoki koszt, który może wpływać na dostępność leczenia, a także ograniczona liczba długoterminowych danych z codziennej praktyki klinicznej. Konieczne są dalsze badania w celu oceny długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa oraz optymalizacji kryteriów kwalifikacji pacjentów. Podsumowując, brensokatyb stanowi fundament nowoczesnego podejścia do leczenia chorób neutrofilowych układu oddechowego, oferując skuteczną, bezpieczną i ukierunkowaną terapię, która ma potencjał stać się standardem postępowania w NCFBE oraz znacząco wpłynąć na przyszły rozwój pneumonologii.[29]

Perspektywy badawcze brensokatybu oprócz leczenia NCFBE mogą obejmować również inne jednostki chorobowe takie jak POChP czy wczesne fazy mukowiscydozy ze względu na to, że inhibicja DPP-1 może stać się kluczowym elementem leczenia schorzeń przebiegających z dominacją zapalenia neutrofilowego. Dla przykładu przeprowadzono badanie kliniczne u osób chorujących na mukowiscydozę, gdzie stosowanie brensokatybu spowodowało obniżenie NSP we krwi i płwocinie przy czym nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem. Wyniki te przemawiają za dalszym badaniem brensokatybu w mukowiscydozie. [19] Konieczne jest jednak przeprowadzenie większej ilości badań, które ocenią skuteczność i bezpieczeństwo leku wśród większej populacji pacjentów obciążonych wielochorobowo.

7. Podsumowanie i wnioski

NCFBE jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną charakteryzującą się trwałym rozszerzeniem oskrzeli, przewlekłym kaszlem, odkrztuszaniem płwociny oraz nawracającymi zaostrzeniami. Stanowi istotne obciążenie zdrowotne i ekonomiczne na świecie, a jej częstość rośnie wraz z wiekiem i częściej dotyczy kobiet. Patogeneza choroby opiera się na koncepcji „błędneho koła” (*ang. vicious vortex*), w którym zaburzone oczyszczanie śluzowo-rzęskowe prowadzi do kolonizacji bakteryjnej, przewlekłego zapalenia i postępującego uszkodzenia tkanki płucnej. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają neutrofile oraz wydzielane przez nie serynowe proteazy

neutrofilowe (NSP), w tym elastaza neutrofilowa, proteinaza 3 i katepsyna G. Ich nadmierna aktywność prowadzi do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, nasilenia produkcji śluzu oraz pogłębiania uszkodzeń płuc. Dotychczasowe leczenie koncentrowało się głównie na kontroli objawów, bez wpływu na podstawowy mechanizm choroby. Takie podejście pozwala na jednoczesne obniżenie aktywności wszystkich kluczowych NSP oraz przerwanie patofizjologicznego cyklu zapalenia. Dodatkowo wykazano wpływ leku na nowe cele molekularne, takie jak azurocydyna-1, co może stanowić potencjalny biomarker skuteczności terapii. Skuteczność brensokatybu została potwierdzona w badaniach klinicznych fazy II (WILLOW) oraz fazy III (ASPEN), które stanowią największy program badawczy w tej grupie pacjentów. Najważniejsze wyniki obejmują:

1. Istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia,
2. Redukcję rocznej częstości zaostrzeń o około 20%,
3. Spowolnienie spadku czynności płuc (FEV1),
4. Poprawę jakości życia pacjentów.

Dodatkowo wykazano znaczącą redukcję aktywności proteaz neutrofilowych w płwocinie oraz korzystny wskaźnik NNT (ok. 6–7), co wskazuje na wysoką efektywność kliniczną terapii. Brensokatyb charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej obserwowane są:

1. Hiperkeratoza,
2. Objawy ze strony jamy ustnej (np. zapalenie dziąseł),
3. Infekcje górnych dróg oddechowych.

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji, co potwierdza brak istotnego wpływu na funkcje układu odpornościowego. Profil bezpieczeństwa jest zgodny z obserwacjami u pacjentów z wrodzonym niedoborem DPP-1 (zespół Papillona-Lefèvre). Terapia brensokatybem jest przeznaczona dla pacjentów z potwierdzonym NCFBE, u których występują nawracające zaostrzenia pomimo standardowego leczenia. Kluczowe kryteria obejmują:

1. Potwierdzenie zmian w tomografii komputerowej,
2. Obecność przewlekłych objawów klinicznych,
3. Określoną liczbę zaostrzeń w ciągu ostatniego roku.

Istnieją także przeciwwskazania, m.in. aktywne infekcje specyficzne, mukowiscydoza czy ciężkie choroby przyzębia. W przyszłości istotną rolę może odegrać personalizacja terapii oparta na biomarkerach zapalenia neutrofilowego. Zatwierdzenie

brensakatybu przez FDA w 2025 roku stanowi istotną zmianę paradygmatu leczenia NCFBE – od terapii objawowej do leczenia celowanego, modyfikującego przebieg choroby. Lek ten jako pierwszy skutecznie ingeruje w podstawowy mechanizm zapalenia neutrofilowego. Brensakatyb otwiera również nowe perspektywy terapeutyczne w innych chorobach o podobnym mechanizmie, takich jak mukowiscydoza czy POChP. Jego zastosowanie wpisuje się w rozwój medycyny precyzyjnej, opartej na identyfikacji endotypów zapalnych. Pomimo wysokiej skuteczności klinicznej, potencjalne ograniczenia obejmują:

1. Wysoki koszt terapii,
2. Możliwe ograniczenia dostępności,
3. Brak długoterminowych danych (*ang. real-world data*)
4. Konieczność dalszej identyfikacji pacjentów najlepiej odpowiadających na leczenie.

Referencje

- [5] Zhang D, Zhang W, Hu P, Zhang W. Dipeptidyl peptidase 1 inhibitors for inflammatory respiratory diseases: mechanisms, clinical trials, and therapeutic prospects. *Front Pharmacol.* 2025;16:1656316. doi:10.3389/fphar.2025.1656316
- [6] Mihăițan FD, Ulmeanu R, Constantin AA. Brensocatib—another therapeutic „window of opportunity” for patients with bronchiectasis. *J Clin Med.* 2026;15(3):1257. doi:10.3390/jcm15031257
- [7] Tang RD, Yue JQ, Chalmers JD, Guan WJ. Dipeptidyl peptidase 1 inhibitors and neutrophilic inflammation in bronchiectasis: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2025;17(7):5347-5360. doi:10.21037/jtd-2025-289
- [8] Furqan M, Haider MU, Binte Rahim S. Brensocatib - an editorial on the new chapter in noncystic fibrosis bronchiectasis treatment. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;87(11):6964-6966. doi:10.1097/MS9.00000000000003976
- [9] Doyle KL, Lönn H, Käck H, et al. Discovery of second generation reversible covalent dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) inhibitors leading to an oxazepane amidoacetonitrile based clinical candidate (AZD7986). *J Med Chem.* 2016;59(20):9457-9472. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01127
- [10] Chalmers JD, Ketritz R, Korkmaz B. Dipeptidyl peptidase 1 inhibition as a potential therapeutic approach in neutrophil-mediated inflammatory disease. *Front Immunol.* 2023;14:1239151. doi:10.3389/fimmu.2023.1239151
- [11] Babar Z, Khan MH, Rehman M, Mahato RK. Brensocatib (Brinsupri) first FDA-approved targeted therapy for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;88(2):1184-1186. doi:10.1097/MS9.0000000000004614

- [12] Raboso B, Pou C, Abril R, et al. Bronchiectasis. *Open Respir Arch.* 2024;6(3):100339. doi:10.1016/j.opresp.2024.100339
- [13] Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. *Respir Res.* 2023;24(1):133. doi:10.1186/s12931-023-02444-z
- [14] Chalmers JD, Mall MA, Nielsen KG, et al. Neutrophil-derived biomarkers in bronchiectasis: identifying a common therapeutic target. *Eur Respir J.* 2025;66(3):2500081. doi:10.1183/13993003.00081-2025
- [15] Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Brensocatib for non-cystic fibrosis bronchiectasis: effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm.* 2026;32(3):392-398. doi:10.18553/jmcp.2026.32.3.392
- [16] Hassan Gardezi SS, Fatima N, Chaudhary U, Irshad M, Fatima M, Gardezi SSEZ. FDA approval of brensocatib: a new therapeutic breakthrough in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;87(12):7894-7895. doi:10.1097/MS9.0000000000004101
- [17] Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, et al. Brensocatib in non-cystic fibrosis bronchiectasis: ASPEN protocol and baseline characteristics. *ERJ Open Res.* 2024;10(4):00151-2024. doi:10.1183/23120541.00151-2024
- [18] Long MB, Gilmour A, Hull RC, et al. Investigating the impact of dipeptidyl peptidase-1 inhibition in humans using multi-omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(5):1356-1367. doi:10.1016/j.jaci.2025.07.016
- [19] Morimoto K, Chalmers JD, Burgel PR, et al. Efficacy and safety of brensocatib in Japanese patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: analysis of the ASPEN trial. *Respir Investig.* 2026;64(2):101357. doi:10.1016/j.resinv.2025.101357
- [20] Chalmers JD, Metersky ML, Feliciano J, et al. Benefit-risk assessment of brensocatib for treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00695-2022. doi:10.1183/23120541.00695-2022
- [21] Usansky H, Yoon E, Teper A, Zou J, Fernandez C. Safety, tolerability, and pharmacokinetic evaluation of single and multiple doses of the dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib in healthy Japanese and white adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(7):832-842. doi:10.1002/cpdd.1094
- [22] Chalmers JD, Metersky ML, Burgel PR, et al. Phase 3 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2025;392(17):1569-1581. doi:10.1056/NEJMoa2411664
- [23] Mall MA, Taylor-Cousar JL, Sutharsan S, et al. Phase IIa trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in adults with cystic fibrosis: safety, pharmacokinetics, and biomarkers. *J Cyst Fibros.* 2025;24(1):88-96. doi:10.1016/j.jcf.2024.08.005
- [24] Papapetropoulos A, Topouzis S, Alexander SPH, et al. Novel drugs approved by the EMA, the FDA and the MHRA in 2025: a year in review. *Br J Pharmacol.* 2026;183(9):1779-1813. doi:10.1111/bph.70376

- [25] Keam SJ. Brensocatib: first approval. *Drugs*. 2026;86(3):265-270. doi:10.1007/s40265-025-02255-0
- [26] Usansky H, Au Yeung S, Li S, et al. Pharmacokinetics and safety of a single dose of brensocatib in participants with hepatic impairment and matched participants with normal hepatic functions. *Clin Pharmacokinet*. 2026;65(4):441-452. doi:10.1007/s40262-025-01614-0
- [27] Gunsolley JC, Chalmers JD, Sibila O, Fernandez C, Scannapieco FA. Periodontal effects of the reversible dipeptidyl peptidase 1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *JDR Clin Trans Res*. 2024;9(3):277-285. doi:10.1177/23800844231196884
- [28] Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Brensocatib. 2026 Apr 15. PMID: 42044256.
- [29] Xia X, Wu Q, Cao Z, Zeng H, Yu L. Bronchiectasis in the precision medicine era: pathogenesis and therapeutic advances. *J Thorac Dis*. 2026 Apr 30;18(4):411. doi: 10.21037/jtd-2026-1-0207. Epub 2026 Apr 24. PMID: 42182764; PMCID: PMC13190138.
- [30] Flume PA, Maselli DJ. Bronchiectasis Treatment Goals, Unmet Needs, and Emerging Therapies: A Podcast. *Pulm Ther*. 2026 Mar;12(1):1-12. doi: 10.1007/s41030-025-00330-1. Epub 2025 Nov 21. PMID: 41269659; PMCID: PMC12992775.
- [31] Menzella F, Cottini M, Lombardi C, Chan R. The convergent pathway of obstructive lung disease: the disease-modifying potential of dipeptidyl peptidase 1 inhibition in COPD, asthma and bronchiectasis overlap. *Drugs Context*. 2026 Jan 29;15:2025-11-3. doi: 10.7573/dic.2025-11-3. PMID: 41641011; PMCID: PMC12867522.
- [32] T Pallenberg S, Zamarrón de Lucas E, Párniczky A, Lopes de Bragança R. Cystic fibrosis year in review 2025. *J Cyst Fibros*. 2026 Mar;25(2):198-203. doi: 10.1016/j.jcf.2026.02.010. Epub 2026 Mar 4. PMID: 41781219.
- [33] Cipolla D, Zhang J, Korkmaz B, Chalmers JD, Basso J, Lasala D, Fernandez C, Teper A, Mange KC, Perkins WR, Sullivan EJ. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition with brensocatib reduces the activity of all major neutrophil serine proteases in patients with bronchiectasis: results from the WILLOW trial. *Respir Res*. 2023 May 17;24(1):133. doi: 10.1186/s12931-023-02444-z. PMID: 37198686; PMCID: PMC10189992.

NOWE MARKERY OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

**Bartosz Bula¹, Andrzej Skrzypiec¹, Maciej Baron²,
Małgorzata Wachowicz¹, Marcin Fyrla¹**

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: Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, w której kluczowe znaczenie ma szybka i trafna ocena stopnia ciężkości, warunkująca właściwe postępowanie terapeutyczne oraz dobre rokowanie. Klasyczne markery biochemiczne nie pozwalają na ocenę ciężkości choroby, dlatego w praktyce stosuje się skale ryzyka, takie jak APACHE II czy BISAP, które jednak mają istotne ograniczenia. Z tego powodu prowadzone są badania nad nowymi metodami oceny ciężkości OZT, obejmującymi m.in. cytokiny, białka ostrej fazy, mikroRNA oraz egzosomy. Wstępne wyniki badań wskazują, że mogą one wykazywać wysoką wartość predykcyjną, potencjalnie przewyższającą klasyczne skale ryzyka oraz umożliwiającą wcześniejszą identyfikację pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Jednocześnie należy podkreślić, że większość tych metod pozostaje na etapie badań eksperymentalnych i wymaga dalszej walidacji. Konieczne są szeroko zakrojone badania w celu określenia ich przydatności klinicznej. Mimo to nowe biomarkery stanowią obiecujący kierunek rozwoju diagnostyki OZT i mogą w przyszłości znacząco poprawić ocenę stopnia ciężkości tej choroby. Celem tego rozdziału jest przedstawienie aktualnych kierunków rozwoju badań nad nowymi markerami OZT.

Słowa kluczowe: biomarkery, egzosomy, ostre zapalenie trzustki, mikro RNA

Abstract: Acute pancreatitis (AP) is a disease with a diverse clinical course, in which a rapid and accurate assessment of severity is crucial, determining appropriate therapeutic management and a good prognosis. Classic biochemical markers do not allow for the assessment of disease severity therefore, clinical practice relies on risk scores such as APACHE II or BISAP, which nonetheless have significant limitations. For this reason, research is being conducted on new methods for evaluating AP severity, including cytokines, acute-phase proteins, microRNAs, and exosomes. Preliminary study results indicate that these may exhibit high predictive value, potentially surpassing classic risk scores and enabling the earlier identification of patients with a severe course of the disease. At the same time, it should be emphasized that most of these methods remain at the experimental research stage and require further validation. Extensive studies are necessary to determine their clinical utility. Despite this, novel biomarkers represent a promising direction in the advancement of AP diagnostics and may significantly improve the assessment of this disease's severity in the future. The purpose of this chapter is to present current trends in the research and development of new AP markers.

Key words: acute pancreatitis, biomarkers, exosomes, microRNAs

1. Wstęp

Ostre zapalenie trzustki (OZT) to choroba, której istotą jest przedwczesna aktywacja enzymów trzustkowych, co skutkuje wystąpieniem ostrego stanu zapalnego w obrębie tego narządu i jego uszkodzeniem. Na skutek OZT, oprócz trzustki, uszkodzeniu mogą ulec sąsiadujące tkanki i inne narządy [1]. Do czynników ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki należą przede wszystkim kamica pęcherzyka żółciowego i długotrwałe stosowanie alkoholu, a także hipertrójglicerydemia, stosowanie niektórych leków i czynniki genetyczne [2]. Zapadalność na OZT jest znacząco zróżnicowana geograficznie i waha się od kilku do kilkudziesięciu przypadków na 100 000 osób rocznie, ale obserwowany jest jej coroczny przyrost na niemal całym świecie [3]. Zapadalność na OZT jest większa w starszych grupach wiekowych i sięga ponad 100 przypadków na 100 000 osób rocznie w populacji po 65 roku życia [4].

Wyróżnia się śródmiąższowe obrzękowe zapalenie trzustki oraz martwicze zapalenie trzustki, na skutek czego obserwuje się również różnorodność powikłań [5]. Ostre zapalenie trzustki może prowadzić zarówno do powikłań ostrych (do których należą martwica i nadkażenie bakteryjne), jak i przewlekłych (gdzie należy wymienić włóknienie tego narządu i procesy nowotworowe w jego obrębie) [6]. Innym przewlekłym powikłaniem, szczególnie interesującym w kontekście tego rozdziału, jest przewlekłe zapalenie trzustki (PZT), którego czynnikiem ryzyka jest między innymi

ciężkie przebiecie OZT, a którego powikłaniem również jest rak trzustki [1]. Zgodnie z klasyfikacją kliniczną z Atlanty wyróżnia się 3 postaci kliniczne OZT: łagodne OZT, w którym nie występują powikłania miejscowe ani niewydolność narządowa; umiarkowane OZT, gdzie występuje przejściowa niewydolność narządowa; ciężkie OZT, czyli postać z przetrwałą niewydolnością narządową [7]. Z tego względu diagnostyka OZT (w tym ocena stopnia jego ciężkości) powinna być skrupulatna.

Aby postawić rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki muszą być spełnione dwa z trzech kryteriów. Należą do nich: typowy obraz kliniczny (ból w nadbrzuszu, mogący promieniować do pleców), aktywność amylazy i/lub lipazy w surowicy wynosząca co najmniej trzykrotność górnej granicy normy oraz typowe znaleziska w badaniach obrazowych (tomografii komputerowej, USG) [8].

2. Klasyczne markery i skale

Typowymi markerami, stosowanymi w diagnostyce OZT, są amylaza i lipaza [8], jednak warto zaznaczyć, że poziom ich aktywności nie koreluje z ciężkością choroby i nie pozwala na określenie postaci klinicznej OZT, ani nie ma znaczenia rokowniczego [1, 9]. Aby stwierdzić stopień ciężkości ostrego zapalenia trzustki, należy zbadać szereg innych czynników laboratoryjnych (takich jak parametry morfologii i gazometrii, stężenie glukozy i elektrolitów, aktywność enzymów wątrobowych) i podstawowych parametrów życiowych (takich jak tętno, ciśnienie tętnicze, liczba oddechów na minutę, temperatura ciała). Dzięki zebranim danym można ocenić ryzyko rozwoju ciężkiego stanu przy pomocy skal zarówno typowych dla OZT, do których należą zmodyfikowana skala Marshalla, skala Ransona i BISAP (ang. *Bed-side Index of Severity in Acute Pancreatitis*) oraz skal niespecyficznych, wśród których wyróżniamy skale SOFA (ang. *Sequential Organ Failure Assessment*) i APACHE II (ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) [7, 10-12]

3. Nowe markery

3.1 Cytokiny

Przykładem markeru, który nie jest rutynowo oznaczany u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki, jest interleukina 6 (IL-6). Jest to cytokina zaangażowana w różne procesy układu odpornościowego, w tym bierze udział w reakcji zapalnej [13]. Interleukina 6 jest uwalniana również w przypadku OZT. Dambraukas i wsp. ustalili, że wysokie stężenie IL-6 w osoczu, może sygnalizować ciężki przebieg choroby,

w tym wystąpienie martwicy oraz zgon. W badaniu tym porównano również wartość predykcyjną ciężkości przebiegu OZT dla kilku innych cytokin i stwierdzono, że oprócz IL-6, wysoką wartością predykcyjną cechuje się również czynnik hamujący migrację makrofagów (ang. *macrophage migration inhibitory factor*, MIF) [14]. Inne badanie wykazało również, że IL-6 cechuje się większą niż IL-8 i IL-10 wartością predykcyjną ciężkości przebiegu OZT, gdy jest badana przy przyjęciu do szpitala oraz po 48h po nim, przy czym wartość ta jest podobna w obydwu wymienionych punktach czasowych [15]. Z kolei badanie Kolbera i wsp. wykazało dodatkowo, że poziom IL-6 jest podobny w próbkach pobranych przy przyjęciu oraz w próbkach pobranych 24 godziny po nim, a wartość predykcyjna ciężkości OZT jest podobna jak przy zastosowaniu skal BISAP, APACHE-II i Ransona [16]. Interleukina 6, jako marker ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia trzustki, jest szeroko opisywana również w innych badaniach, co sprawia że jest ona już używana w praktyce klinicznej [17-19].

Wcześniej wspomniany czynnik MIF został opisany również w innym badaniu, gdzie stwierdzono, że jest on niezależnym predyktorem martwicy trzustki w przebiegu OZT, a jego stężenie było znacznie wyższe u pacjentów, u których następnie rozwinęła się ta martwica, podczas OZT. Badania zależności stężenia MIF na przebiegu OZT są nieliczne i wymagają rozszerzenia, aby ewentualnie móc wykorzystywać je w praktyce klinicznej [20].

Interleukina 8 (IL-8) jest kolejną cytokiną wartą uwagi w diagnostyce ostrego zapalenia trzustki. Według badań Fisic i wsp. badanie jej stężenia cechuje się mniejszą, niż badanie stężenia IL-6, czułością i podobną, co badanie stężenia IL-6, swoistością w predykcji ciężkiej postaci OZT [18]. Inna grupa badawcza stwierdziła, że oznaczanie stężenia IL-6 i IL-8 cechuje się zbliżoną czułością i swoistością w predykcji stopnia ciężkości OZT [21]. Metaanaliza Zhanga i wsp. wykazała, że badanie poziomu zarówno IL-6, IL-8, jak i IL-10 są na ogół dobrymi predyktorami ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki, ale ustalenie wartości odcięcia dla każdej z nich stanowi obecnie największą przeszkodę w precyzyjnym ich stosowaniu, dlatego konieczne są dalsze badania nad tymi cytokinami [22]. Niemniej jednak IL-6 jest relatywnie dobrze zbadana, co sprawia że jest ona już teraz użytecznym, samodzielnym narzędziem klinicznym, lecz nie wyklucza to wdrożenia w przyszłości innych cytokin do codziennej praktyki

3.2 Białka ostrej fazy

Pentraksyna 3 (ang. *pentraxin 3*, PTX3) to białko należące do nadrodziny cząsteczek rozpoznających wzorce, a jej stężenie wzrasta podczas reakcji zapalnej. Podejrzewa się, że hamuje ona fosforylację oksydacyjną, na skutek blokady łańcucha transportu elektronów, co sprzyja powstawaniu reaktywnych form tlenu i dalszemu uszkodzaniu tkanki objętej procesem zapalnym [23]. Z tego powodu można przypuszczać, że wysokie stężenia PTX3, będą sprzyjały ciężkim uszkodzeniom tkanek, w tym również ciężkiemu przebiegowi OZT. To przypuszczenie znajduje odbicie w wynikach badań klinicznych, gdzie wykazano, że wysokie stężenie PTX3 we krwi występuje już we wczesnej fazie ciężkiego OZT, zatem stanowi ono czynnik predykcyjny ciężkiego przebiegu OZT [24, 25]. Badanie Bao i Ge wykazało również dodatnią korelację poziomu PTX3 z wynikiem na skali APACHE-II, a co za tym idzie ze śmiertelnością pacjentów z OZT [26]. Brak jest satysfakcjonującej ilości badań na temat zależności stężenia PTX3, a ciężkością przebiegu OZT, co pozwoliłoby na wprowadzenie tego markeru do praktyki klinicznej.

Innym białkiem, które może być przydatne przy ocenie ciężkości OZT, jest surowiczy amyloid A (ang. *serum amyloid A*, SAA). Jest to białko ostrej fazy, które według Mayera i wsp. osiąga wyższe stężenie we krwi pacjentów z podejrzeniem OZT, a którzy rozwiną ciężką jego postać, w porównaniu z pacjentami, którzy rozwiną łagodną lub umiarkowaną jego postać. Stężenie SAA we krwi, które pozwalało na ocenę ryzyka rozwinęcia się ciężkiej postaci OZT, było obserwowalne już przy przyjęciu do szpitala, w przeciwieństwie do białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP), którego stężenie odzwierciedlało stopień ciężkości choroby dopiero po 30-36 godzinach [27]. Badania przeprowadzone przez Raua i wsp. dowodzą z kolei odwrotnie: na podstawie stężenia CRP można szybciej, niż na podstawie stężenia SAA, ocenić ryzyko rozwoju ciężkiej postaci OZT [28]. Wyniki badań są zatem niejednoznaczne i na ich podstawie nie można wyciągnąć kategorycznych wniosków, dlatego wymagane są dalsze badania nad zależnościami stężenia SAA i postacią kliniczną OZT, jednak zarówno on jak i PTX3 mają szansę na wejście do codziennej praktyki klinicznej po pogłębieniu badań na ich temat.

3.3 miRNA

Inną grupą cząsteczek, która może być użyteczna w diagnostyce i leczeniu ostrego zapalenia trzustki jest mikro RNA (ang. *micro-RNA*, miRNA, miR). Są to małe, niekodujące cząsteczki RNA, które regulują ekspresję różnych genów [29]. Z powodu

wieloprofilowości mikro RNA nie dziwi fakt, że oznaczanie jego osoczowego stężenia znalazło również zastosowanie w diagnostyce OZT. Badania przeprowadzone na gryzoniach wskazują, że miR-216a jest markerem, którego stężenie we krwi znacznie wzrasta już po 8 godzinach, a jego stężenie koreluje dodatnio z histologicznymi cechami ciężkości OZT [30, 31]. Wykazano również, że stężenie miR-216a w trzustce koreluje ujemnie z tymi cechami histologicznymi oraz ze stężeniem tej cząsteczki we krwi. Ponadto stwierdzono brak korelacji z rozległością martwicy, co sugeruje, że wpływ miR-216a z tkanki do krwi jest mało prawdopodobny. To badanie wykazało również, że zbliżona cząsteczka (miR-216b), raczej nie stanowi markeru histologicznego stopnia ciężkości OZT, ze względu słabo wyrażoną korelację tych zależności [30]. Użyteczność miR-216a w predykcji ciężkości została potwierdzona u pacjentów przez grupę Polskich badaczy. Ci badacze stwierdzili również, że miR-551 badane we krwi obwodowej jest markerem o czułości i swoistości zbliżonej do miR-216a, pod względem wykrywania ciężkiego OZT. W tym badaniu próbki krwi były pobierane w ciągu 48 godzin od przyjęcia, co wskazuje również na fakt, że te markery nadają się do szybkiej oceny ryzyka. Podczas analizy próbek stwierdzono również, że miR-375 nie stanowi dobrego predyktora OZT o ciężkim przebiegu [32].

Wcześniej wspomniana cząsteczka miR-551 była również obiektem zainteresowań Zhenga i wsp., którzy badając krew pacjentów w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia bólu brzucha sugerującego ostre zapalenie trzustki, stwierdzili, że poziom miR-551 korelował dodatnio ze stopniem ciężkości przebiegu OZT oraz z wynikami na skalach APACHE II, SOFA i Ransona, co wskazuje na jej użyteczność [33]. Podobne wyniki uzyskała inna grupa badaczy z Chin [34].

Pojedyncze badania opisują również szereg innych cząsteczek mikro RNA, które mogą posłużyć do oceny stopnia ciężkości lub diagnostyki ostrego zapalenia trzustki. Do tych cząsteczek należą: miR-155-5p, miR-92b, miR-10a, miR-7, miR-551b-5p, miR-122, miR-141, miR-24-3p, miR-361-5p, miR-1246, miR-222-3p, miR-181a-5p [34-37]. Ilość badań dotyczących użyteczności miRNA w diagnostyce OZT pozostaje niewielka, zatem ten obszar wymaga dalszej eksploracji i z pewnością stanowi perspektywiczny kierunek rozwoju, jednak na szczególną uwagę zasługują cząsteczki miR-216a oraz miR-551, które zostały poddane analizie przez niezależne grupy badaczy dając obiecujące wyniki u każdej z tych grup, a to z kolei sprawia że mają one obecnie największy potencjał wdrożeniowy, w diagnostyce zapalenia trzustki, spośród omawianych cząsteczek mikro RNA.

3.4 Egzosomy

Egzosomy to kuliste twory o średnicy wynoszącej zazwyczaj 40-200 nm ze ścianą o budowie analogicznej do budowy błony komórkowej. Pęcherzyki te transportują różne substancje (białka, miRNA) w swoim wnętrzu, regulując tym samym procesy zachodzące w komórkach. Mogą one oddziaływać na tkanki zarówno lokalnie, jak i w odległych miejscach, po przeniesieniu drogą krwionośną. Otoczenie transportowanych cząsteczek przez lipidową warstwę ochronną zapewnia ich stabilność. Dzięki swojej specyfice egzosomy mogą pełnić rolę markerów diagnostycznych [38].

Egzosomy mogą przenosić w swoim wnętrzu (lub na powierzchni) na przykład wcześniej opisane cząsteczki mikro RNA. Qu i wsp. zidentyfikowali serię tych cząsteczek, które są przenoszone przez egzosomy i stwierdzili, że podwyższenie poziomów egzosomalnych miR-122-5p i miR-4477a występuje wyłącznie u pacjentów, którzy rozwiną ciężką postać OZT. Innymi egzosomalnymi markerami, które korelowały dodatnio z ciężkością przebiegu OZT były miR-583 i miR-603, a miR-215-5p, miR-192-5p, miR-548ad-5p były możliwe do wykrycia raczej wyłącznie w ciężkiej i umiarkowanej postaci OZT. Co ciekawe poziom egzosomalnego miR-192-5p był obniżony u pacjentów z łagodną postacią OZT, w porównaniu do grupy kontrolnej. Jako zaletę tego badania autorzy podkreślają dobrą stabilność badanych cząsteczek, ze względu na otoczenie ich dwuwarstwą fosfolipidową. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu tym opisano markery miRNA w OZT, których nie opisano wcześniej w badaniach przeprowadzonych na wolnokrążących cząsteczkach miRNA [39]. Cząsteczki miRNA transportowane przez egzosomy, a mogące być użyteczne w diagnostyce OZT wykryto również w innych badaniach [40, 41].

Przykładem innej cząsteczki, która może być transportowana przez egzosomy jest wcześniej opisany surowiczy amyloid A. Zhu i wsp. przy użyciu spektrometrii mas zbadali kilka egzosomów zawierających izoformy SAA: SAA1-1, desR-SAA1-2, SAA2, SAA1-2. Stwierdzono, że pacjenci z OZT mają wyższe stężenia tych egzosomów we krwi, w porównaniu z osobami zdrowymi, a ich stężenie jest na ogół wyższe u pacjentów z ciężką postacią OZT. Dodatkowo stwierdzono, że izoformy SAA1-1 oraz SAA2, w połączeniu z dwoma innymi sygnałami białkowymi, pozwalają na skuteczne rozróżnienie łagodnej i ciężkiej postaci OZT. Warto zaznaczyć, że dzięki badaniu egzosomalnych postaci SAA możliwe są do wyróżnienia konkretne izoformy tego białka, w tym specyficzne dla OZT [42].

Innym podejściem do egzosomów wykazali się hiszpańscy badacze, bowiem obiektem ich zainteresowań był profil cząsteczek transportowanych przez te lipidowe struktury. Wykazali oni, że wzrost udziału białek S100A8 i S100A9 w budowie

egzosomu koreluje z ciężkością OZT, zatem taka analiza może stanowić wczesne odróżnianie pacjentów z łagodną i z ciężką postacią OZT [43].

Ze względu na bardzo nieliczne badania nad wykorzystaniem egzosomów i transportowanych przez nich cząsteczek w diagnostyce zapalenia trzustki trudno jest ocenić potencjał do stania się przez którąkolwiek z nich samodzielnym narzędziem diagnostycznym w przyszłości.

4. Podsumowanie

Ostre zapalenie trzustki jest chorobą o bardzo zróżnicowanym przebiegu klinicznym, w której kluczowe znaczenie ma szybka i trafna ocena stopnia ciężkości. Pozwala ona nie tylko na właściwe wdrożenie leczenia, ale także na identyfikację pacjentów zagrożonych ciężkimi powikłaniami, takimi jak niewydolność narządowa czy martwica trzustki, co bezpośrednio wpływa na rokowanie i śmiertelność.

Klasyczne markery, takie jak amylaza i lipaza, mimo swojej przydatności diagnostycznej, nie pozwalają na ocenę ciężkości choroby. W praktyce klinicznej stosuje się więc skale ryzyka (np. APACHE II, BISAP, Ranson), które integrują dane kliniczne i laboratoryjne, jednak również one mają swoje ograniczenia, gdyż są często złożone oraz nie zawsze umożliwiają wczesną i precyzyjną stratyfikację pacjentów.

W związku z tym coraz większe zainteresowanie budzą nowe metody predykcji ciężkości OZT, obejmujące m.in. cytokiny (np. IL-6, MIF), białka ostrej fazy (PTX3, SAA), mikroRNA oraz egzosomy. Wiele z tych markerów wykazuje obiecującą wartość predykcyjną, niekiedy porównywalną lub potencjalnie przewyższającą klasyczne skale ryzyka, szczególnie w kontekście wczesnej oceny przebiegu choroby. Ich dodatkową zaletą może być również możliwość szybszego wykrycia ciężkich postaci OZT.

Należy jednak podkreślić, że opisane metody wciąż znajdują się głównie na etapie badań, a spośród markerów OZT omówionych w tym rozdziale najlepiej przebadanym z nich jest IL-6, która to jest już stosowana w praktyce klinicznej. W wielu przypadkach liczba dostępnych analiz jest ograniczona, a wyniki bywają niejednoznaczne, co z kolei utrudnia, a nawet uniemożliwia ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Tyczy się to w szczególności cząsteczek mikro RNA i egzosomów, które w znacznej większości były przebadane tylko w pojedynczych badaniach, stanowiących jedynie badania wstępne. Z tego względu konieczne są dalsze, szeroko zakrojone badania, które pozwolą na potwierdzenie ich użyteczności oraz opracowanie jednolitych wytycznych. Dobrym kierunkiem badań może okazać się porównanie opisanych w tym rozdziale biomarkerów z klasycznie wykorzystywanymi

skalami ryzyka w zakresie ich wartości predykcyjnej ciężkości OZT, gdyż badania na ten temat zostały przeprowadzone jedynie w zakresie cytokin, a może to dostarczyć informacji na temat faktycznej użyteczności każdej z nich.

Podsumowując, nowe markery i technologie diagnostyczne stanowią obiecujący kierunek rozwoju w ocenie ciężkości OZT i mogą w przyszłości uzupełnić lub nawet częściowo zastąpić obecnie stosowane skale. Jednak ich wdrożenie do praktyki klinicznej wymaga jeszcze znacznie większej liczby badań i walidacji.

Referencje

- [1] Gajewski P, Budaj A, Leśniak W, Dąbrowki A, Hartleb M, Nowakowska-Duława E i wsp. Interna Szczeklika 2025. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2025.
- [2] Trikudanathan G, Yazici C, Evans Phillips A, Forsmark CE. Diagnosis and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2024;167(4):673-688. doi:10.1053/j.gastro.2024.02.052
- [3] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-134. doi:10.1053/j.gastro.2021.09.043
- [4] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi:10.1038/s41575-018-0087-5
- [5] Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1243-1252. doi:10.1007/s00261-019-02236-4
- [6] Kosidło J, Dorf J, Kamińska J, Koper-Lenkiewicz O, Matowicka-Karna J. Epidemiology, etiopathogenesis, immuneresponse, diagnosis, and complications of acute pancreatitis: current insights. *Ann Med*. 2025;57(1):2580131. doi:10.1080/07853890.2025.2580131
- [7] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
- [8] Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023;29(18):2747-2763. doi:10.3748/wjg.v29.i18.2747
- [9] Baj J, Radzikowska E, Maciejewski M, Dąbrowski A, Torres K. Rokowanie w najwcześniejszych stadiach ostrego zapalenia trzustki – rola parametrów biochemicznych i zmian histopatologicznych. *Pol PrzeglChir*. (2017);89(2):31-38. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.9153>.
- [10] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021;325(4):382-390. doi:10.1001/jama.2020.20317

- [11] Duru H. Utility of Ranson score, computed tomography severity index, and CRP criteria in risk stratification on the day of hospital admission in patients with acute pancreatitis: A cross-sectional analysis. *Akut pankreatit hastalarında Ranson, bilgisayarlı tomografi şiddet indeksi ve CRP kriterlerinin yatış günü risk derecelendirmesinde kullanımı: Kesitsel bir çalışma. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29(3):350-357. doi:10.14744/tjtes.2022.33332
- [12] Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9654. doi:10.1097/MD.0000000000009654
- [13] Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(6):3915-3924. doi:10.1002/jmv.26654
- [14] Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, et al. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(15):1845-1853. doi:10.3748/wjg.v16.i15.1845
- [15] Ćeranić DB, Zorman M, Skok P. Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):99-105. Published 2020 Feb 5. doi:10.17305/bjbm.2019.4253
- [16] Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, et al. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis?. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1820. Published 2018 Jun 20. doi:10.3390/ijms19061820
- [17] Rao SA, Kunte AR. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(7):424-428. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_478_16
- [18] Fisić E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:282645. doi:10.1155/2013/282645
- [19] Yao J, Zhang S, Zhou F, Zhuang M, Fei S. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis. *ImmunInflammDis.* 2024;12(2):e1203. doi:10.1002/iid3.1203
- [20] Rahman SH, Menon KV, Holmfield JH, McMahon MJ, Guillou JP. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 2007;245(2):282-289. doi:10.1097/01.sla.0000245471.33987.4b
- [21] Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci.* 1995;40(11):2341-2348. doi:10.1007/BF02063235

- [22] Zhang J, Niu J, Yang J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(129):215-220.
- [23] Wang W, Wang Y, Yuan C, et al. Pentraxin 3 exacerbates acute pancreatitis injury by inhibiting oxidative phosphorylation pathway. *Sci Rep*. 2025;15(1):6977. Published 2025 Feb 26. doi:10.1038/s41598-025-90932-1
- [24] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Dumnicka P, et al. Plasma pentraxin 3 concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):1003-1008. doi:10.7754/clin.lab.2012.120821
- [25] Deng LH, Hu C, Cai WH, et al. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28):e7312. doi:10.1097/MD.00000000000007312
- [26] Bao Y, Ge W. Correlation between serum levels of PTX-3, SIL-2R, inflammatory markers, and APACHE II scores in patients with severe acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31252. doi:10.1097/MD.00000000000031252
- [27] Mayer JM, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89(2):163-171. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01972.x
- [28] Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med*. 2000;28(3):736-742. doi:10.1097/00003246-200003000-00022
- [29] Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, et al. Micro-RNA: The dark horse of cancer. *Cell Signal*. 2021;83:109995. doi:10.1016/j.cellsig.2021.109995
- [30] Zhang XX, Deng LH, Chen WW, et al. Circulating micro RNA 216 as a Marker for the Early Identification of Severe Acute Pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2017;353(2):178-186. doi:10.1016/j.amjms.2016.12.007
- [31] Blenkiron C, Askelund KJ, Shanbhag ST, et al. MicroRNAs in mesenteric lymph and plasma during acute pancreatitis. *Ann Surg*. 2014;260(2):341-347. doi:10.1097/SLA.0000000000000447
- [32] Kuśnierz-Cabala B, Nowak E, Sporek M, et al. Serum levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15(4):344-351. doi:10.1016/j.pan.2015.05.475
- [33] Zhang Y, Yan L, Han W. Elevated Level of miR-551b-5p is Associated With Inflammation and Disease Progression in Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Ther Apher Dial*. 2018;22(6):649-655. doi:10.1111/1744-9987.12720
- [34] Liu P, Xia L, Zhang WL, et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2014;14(3):159-166. doi:10.1016/j.pan.2014.03.019

- [35] An F, Zhan Q, Xia M, et al. From moderately severe to severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: circulating miRNAs play role as potential biomarkers. *PLoS One*. 2014;9(11):e111058. Published 2014 Nov 3. doi:10.1371/journal.pone.0111058
- [36] Lu P, Wang F, Wu J, et al. Elevated Serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 Are Noninvasive Biomarkers of Acute Pancreatitis. *DisMarkers*. 2017;2017:7293459. doi:10.1155/2017/7293459
- [37] Liu S, Zou H, Wang Y, et al. miR-155-5p is Negatively Associated with Acute Pancreatitis and Inversely Regulates Pancreatic Acinar Cell Progression by Targeting Rela and Traf3. *Cell PhysiolBiochem*. 2018;51(4):1584-1599. doi:10.1159/000495648
- [38] Krylova SV, Feng D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1337. Published 2023 Jan 10. doi:10.3390/ijms24021337
- [39] Qu Y, Ding Y, Lu J, et al. Identification of key microRNAs in exosomes derived from patients with the severe acute pancreatitis. *Asian J Surg*. 2023;46(1):337-347. doi:10.1016/j.asjsur.2022.04.032
- [40] Jiménez-Alesanco A, Marcuello M, Pastor-Jiménez M, et al. Acute pancreatitis promotes the generation of two different exosome populations. *Sci Rep*. 2019;9(1):19887. Published 2019 Dec 27. doi:10.1038/s41598-019-56220-5
- [41] Zhao Y, Wang H, Lu M, et al. Pancreatic Acinar Cells Employ miRNAs as Mediators of Intercellular Communication to Participate in the Regulation of Pancreatitis-Associated Macrophage Activation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6340457. doi:10.1155/2016/6340457
- [42] Zhu Q, Luo J, Li HP, et al. Robust Acute Pancreatitis Identification and Diagnosis: RAPIDx. *ACS Nano*. 2023;17(9):8564-8574. doi:10.1021/acsnano.3c00922
- [43] Carrascal M, Areny-Balagueró A, de-Madaria E, et al. Inflammatory capacity of exosomes released in the early stages of acute pancreatitis predicts the severity of the disease. *J Pathol*. 2022;256(1):83-92. doi:10.1002/path.5811

ZASTOSOWANIE I PERSPEKTYWY KLINICZNE TERAPII CAR-NK W LECZENIU WYBRANYCH NOWOTWORÓW LITYCH

Aleksandra Maśłowska¹, Marcin Michałowski¹, Patryk Ostrowski¹,
Adam Muszalski¹, Kamila Kotarska², Martyna Dyla¹

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 Biofizyki im. Prof. Zbigniewa Religii, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Dynamiczny rozwój immunologii nowotworów pozwolił na wyłonienie komórek *NK* z *chimerycznym receptorem antygenowym* (*ang. Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cells, CAR-NK*) jako obiecującego narzędzia w walce z guzami litymi, które wykazują oporność na konwencjonalne metody leczenia. Choć początkowo sukcesy odnotowano głównie w chorobach hematologicznych, niniejsze opracowanie koncentruje się na potencjale tej metody w terapii swoistych nowotworów o wysokim stopniu złośliwości. W rozdziale poddano analizie aktualne doniesienia naukowe dotyczące wykorzystania komórek CAR-NK w leczeniu raka płuc, raka jajnika, raka piersi, raka trzustki oraz raka jelita grubego. Szczególną uwagę poświęcono identyfikacji specyficznych antygenów powierzchniowych, które stanowią cele dla receptorów CAR w tych jednostkach chorobowych. Omówiono specyficzne mechanizmy oporności, z jakimi zmagają się zmodyfikowane komórki NK w kontakcie z barierami biologicznymi typowymi dla wymienionych nowotworów, takimi jak gęste podścielisko w raku trzustki czy heterogenność antygenowa raka jajnika i piersi. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego statusu badań przedklinicznych i klinicznych oraz wskazanie innowacyjnych strategii modyfikacji komórek NK, które mają na celu zwiększenie ich precyzji i trwałości w agresywnym mikrośrodkowisku wybranych guzów litych.

Słowa kluczowe: CAR-NK, immunoterapia celowana, nowotwory lity

Abstract: The dynamic development of cancer immunology has led to the emergence of CAR-NK cells as a promising tool in the fight against solid tumors that exhibit resistance to conventional treatment methods. Although initial successes were primarily recorded in hematological diseases, this study focuses on the potential of this method in the therapy of specific high-grade malignancies. This chapter analyzes current scientific reports regarding the use of CAR-NK cells in the treatment of lung cancer, ovarian cancer, breast cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer. Particular attention is paid to the identification of specific surface antigens that serve as targets for CAR receptors in these disease entities. The discussion covers the specific mechanisms of resistance encountered by modified NK cells when facing biological barriers typical of the aforementioned cancers, such as the dense stroma in pancreatic cancer or the antigenic heterogeneity of ovarian and breast cancers. The aim of this work is to present the current status of preclinical and clinical research and to highlight innovative NK cell modification strategies aimed at increasing their precision and persistence within the aggressive microenvironment of selected solid tumors.

Keywords: CAR-NK, solid tumors, targeted immunotherapy

1. Wstęp

Współczesna onkologia, mimo spektakularnych postępów w zakresie diagnostyki obrazowej i molekularnej oraz wprowadzenia na rynek zaawansowanych leków celowanych, wciąż staje przed potężnym wyzwaniem skutecznego leczenia zaawansowanych stadiów nowotworów litych. Tradycyjne filary leczenia onkologicznego, czyli chirurgia, chemioterapia i radioterapia, choć wysoce skuteczne w wielu wczesnych scenariuszach klinicznych, często osiągają granice swoich możliwości terapeutycznych w obliczu choroby rozsianej, wykazującej oporność wielolekową oraz głęboką heterogenność genetyczną. W tym kontekście ostatnia dekada przyniosła bezprecedensową rewolucję w postaci adoptywnej terapii komórkowej, z innowacyjną strategią opartą na chimerycznych receptorach antygenowych (*ang. Chimeric Antigen Receptor, CAR*) na czele.

Sukces komórek CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (B-ALL), chłoniaki czy szpiczak plazmocytowy, stał się niepodważalnym dowodem słuszności koncepcji, że własny układ odpornościowy pacjenta może zostać „zaprogramowany” do precyzyjnego niszczenia komórek nowotworowych [1]. Jednakże ogromny entuzjazm związany z technologią CAR-T został szybko skonfrontowany z trudną rzeczywistością leczenia guzów litych. Zastosowanie autologicznych limfocytów T ogranicza długotrwały i kosztowny proces produkcji oraz ryzyko wystąpienia poważnych, zagrażających życiu powikłań ogólnoustrojowych, takich jak zespół uwalniania cytokin (*ang. cytokine*

release syndrome, CRS), neurotoksyczność (*ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) oraz choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (*ang. graft-versus-host disease, GvHD*) [1,2]. Ponadto skuteczność CAR-T w onkologii guzów litych jest drastycznie ograniczana przez wyjątkowo nieprzyjazne, immunosupresyjne mikrośrodowisko guza (*ang. tumor microenvironment, TME*). Charakteryzuje się ono głęboką hipoksją, kwasicą mleczanową, obecnością fizycznych barier w postaci gęstej macierzy zewnątrzkomórkowej (*ang. extracellular matrix, ECM*) i fibroblastów związanych z nowotworem (*ang. cancer-associated fibroblasts, CAF*), a także ogromną heterogennością antygenową, która promuje ucieczkę nowotworu spod nadzoru immunologicznego [2].

W odpowiedzi na te fundamentalne wyzwania, uwaga badaczy i klinicystów zwróciła się ku komórkom NK (*ang. Natural Killer*), stanowiącym kluczowy element wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Komórki NK, odkryte w latach 70. XX wieku, posiadają unikalną biologię, która predysponuje je do roli bezpieczniejszych i potencjalnie znacznie skuteczniejszych efektorów w terapii trudnych w leczeniu guzów litych. W przeciwieństwie do limfocytów T, komórki NK nie wymagają wcześniejszego uwrażliwienia ani prezentacji antygeny przez główny układ zgodności tkankowej (*ang. major histocompatibility complex MHC*) [1,2]. Pozwala im to na bezpośrednie rozpoznawanie i eliminację komórek nowotworowych, które w ramach mechanizmu ucieczki immunologicznej (*ang. immune escape*) obniżyły ekspresję cząsteczek MHC [1].

Dodatkowo, komórki CAR-NK wykazują znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Fizjologicznie wydzielają one głównie interferon gamma (IFN- γ) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), co drastycznie minimalizuje ryzyko wywołania groźnej burzy cytokinowej (typowo napędzanej przez IL-1, IL-6 i TNF- α uwalniane przez CAR-T) oraz neurotoksyczności [1]. Ze względu na znikome ryzyko wywołania GvHD, komórki NK stanowią idealną platformę do tworzenia terapii allogenicznych, dostępnych „od ręki” (*ang. off-the-shelf*), które można pozyskiwać z krwi obwodowej, krwi pępowinowej, linii komórkowych (np. NK-92) czy indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych (*ang. induced pluripotent stem cells, iPSC*) [1,2]. Platformy te zachowują przy tym swoje naturalne, wielotorowe mechanizmy niszczenia guzów, w tym cytotoksyczność zależną od przeciwciał (*ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) oraz uwalnianie ziaren perforyny i granzymów [1].

Niniejsza monografia stanowi kompleksową analizę najnowszego stanu wiedzy na temat zastosowania komórek CAR-NK w terapii nowotworów litych, ze szczególnym uwzględnieniem raka płuca, jajnika, piersi, trzustki i jelita grubego.

Opracowanie to, oparte na najświeższych doniesieniach literaturowych, przełomowych badaniach przedklinicznych i wynikach wczesnych faz badań klinicznych z lat 2023-2026 [1], ma na celu nie tylko podsumowanie dotychczasowych osiągnięć światowej bioinżynierii. Jego nadrzędnym celem jest wskazanie strategicznych kierunków optymalizacji struktury leczenia onkologicznego w Polsce, bazując na rosnącym potencjale krajowych ośrodków badawczych i dążąc do wdrożenia tych innowacyjnych technologii do codziennej praktyki klinicznej.

2. Zastosowanie komórek CAR-NK w terapii raka płuca

Rozwój adoptywnej immunoterapii opartej na komórkach CAR-NK stanowi jedną z najbardziej perspektywicznych strategii w leczeniu raka płuca oraz związanego z nim międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory te charakteryzują się specyficznymi cechami biologicznymi i patofizjologicznymi, które z jednej strony stanowią potężne wyzwanie dla tradycyjnej onkologii systemowej, z drugiej zaś tworzą unikalne punkty uchwytu dla zaawansowanych terapii komórkowych [1,3,4].

Profil antygenowy jako fundament projektowania receptorów CAR. Kluczem do skuteczności terapii komórkowej w onkologii klatki piersiowej jest ukierunkowanie na specyficzne, nowotworowe antygeny powierzchniowe. Szczególną uwagę w tych jednostkach chorobowych zwraca nadekspresja mezoteliny (*ang. Mesothelin, MSLN*), glikoproteiny, której obecność jest uznanym markerem agresywności guza i wiąże się ze skróconym czasem przeżycia całkowitego oraz krótszym czasem wolnym od nawrotów we wczesnych stadiach raka płuca [3]. Badania przedkliniczne wykazują, że komórki CAR-NK ukierunkowane na mezotelinę skutecznie i wybiórczo eliminują komórki nowotworowe, wykazując silną aktywność przeciwnowotworową i zdolność do hamowania inwazji nowotworu w badanych modelach [1].

Oprócz mezoteliny, w badaniach nad rakiem płuca intensywnie uwzględnia się inne, niezwykle istotne cele molekularne, takie jak białko MUC1, antygen TROP2, czy receptor EGFR (Receptor Naskórkowego Czynnika Wzrostu) (*ang. Epidermal Growth Factor Receptor*) [3]. Wykazano m.in., że zastosowanie komórek CAR ukierunkowanych na antygen MUC1 pozwala na skuteczne redukowanie wielkości guza i powstrzymywanie powstawania przerzutów w modelach badawczych raka płuca [3]. Z kolei w przypadku drobnokomórkowego raka płuca (*ang. Small Cell Lung Cancer, SCLC*) niezwykle obiecującym i specyficznym celem staje się białko DLL3, które ulega silnej nadekspresji na komórkach tego nowotworu, co stanowi silny argument za rozwijaniem technologii CAR-NK również w tym agresywnym podtypie choroby

[3].

Terapia lokoregionalna polega na pokonywaniu barier fizycznych i systemowych (TME) Kluczowym argumentem przemawiającym za adaptacją terapii CAR-NK w nowotworach klatki piersiowej jest możliwość zastosowania administracji lokoregionalnej. Zaawansowany rak płuca oraz ściśle związany z nim międzybłoniak typowo dokonują ekspansji i dają rozsiew w obrębie zamkniętej przestrzeni jamy opłucnowej.

Tradycyjna, dożylna podaż modyfikowanych limfocytów w przypadku guzów litych płuca napotyka na znaczne przeszkody. Nieprawidłowe i chaotyczne unaczynienie, gęsta macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) oraz wysoce immunosupresyjne mikrośrodowisko guza (TME) drastycznie ograniczają możliwość skutecznej infiltracji komórek efektorowych do wnętrza tkanki nowotworowej. Zastosowanie terapii lokoregionalnej, czyli podaży doopłucnowej pozwala na diametralne ominięcie tych systemowych barier transportowych [5,6].

Bezpośrednie wprowadzenie komórek CAR-NK do przestrzeni jamy ciała, w której toczy się proces nowotworowy, skutkuje osiągnięciem znacznie wyższej koncentracji leku bezpośrednio w miejscu docelowym. Przekłada się to na potężniejszą i trwalszą odpowiedź przeciwnowotworową oraz ułatwia komórkom odpornościowym fizyczny kontakt z guzem, przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka toksyczności ogólnoustrojowej. Ponadto, specyfika komórek NK, wykazujących fundamentalnie niższe ryzyko wywołania zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczności w porównaniu z komórkami CAR-T, czyni to rozwiązanie wyjątkowo obiecującym i bezpiecznym modelem leczenia [1,3].

2.1. Mechanizmy oporności i cele molekularne w NSCLC

Rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów związanych z chorobami nowotworowymi na świecie, odpowiadając za około 1,8 miliona zgonów rocznie, a niedrobnokomórkowy rak płuca (*ang. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC*) stanowi około 85% wszystkich diagnozowanych przypadków^[7]. Pomimo znacznego postępu dokonanego dzięki wprowadzeniu terapii celowanych (inhibitorów kinaz tyrozynowych, TKI) (*ang. Tyrosine Kinase Inhibitors*) oraz inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1), odsetki wieloletnich przeżyć w zaawansowanych stadiach choroby wciąż pozostają wysoce niezadowolające, a 5-letnie przeżycie wynosi zaledwie poniżej 30% [7]. Adoptywna terapia oparta na inżynierijnie modyfikowanych komórkach CAR-NK staje się innowacyjną alternatywą, oferującą nową szansę dla pacjentów, u których wyczerpano możliwości standardowego leczenia lub u których

rozwinęła się oporność.

2.1.1. Kluczowe Cele Molekularne w NSCLC

EGFR stanowi jeden z najważniejszych czynników onkogennych napędzających rozwój NSCLC, a jego mutacje występują u znacznego odsetka pacjentów, zwłaszcza niepalących i w populacji azjatyckiej [7]. Chociaż standardem leczenia pierwszej, drugiej i trzeciej linii są inhibitory TKI (np. ozymertynib), rozwój oporności nabytej (np. poprzez mutację T790M) jest zjawiskiem powszechnym i nieuniknionym [7]. Terapia komórkowa ukierunkowana na EGFR oferuje nowatorski mechanizm działania, który jest niezależny od zmutowanych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych blokowanych przez leki małocząsteczkowe. Receptor CAR rozpoznaje zewnątrz błonową domenę białka EGFR, niszcząc komórki nowotworowe niezależnie od mutacji w domenie kinazowej. W badaniach klinicznych wczesnych faz (np. z wykorzystaniem transpozonu piggyBac)[4] wykazano, że limfocyty z receptorem CAR ukierunkowanym na ten antygen mogą przynosić realne korzyści kliniczne w zaawansowanym NSCLC, osiągając u pacjentów medianę całkowitego przeżycia rzędu 15,63 miesiąca oraz przeżycia wolnego od progresji 7,13 miesiąca [7]. Poważnym wyzwaniem dla tej strategii pozostaje jednak szeroka ekspresja EGFR na zdrowych tkankach nabłonkowych między innymi skórze, jelitach, co generuje wysokie ryzyko toksyczności typu „on-target/off-tumor”[7]. Nowoczesne rozwiązania optymalizujące bezpieczeństwo obejmują stosowanie receptorów CAR o niższym powinowactwie, które aktywują się tylko przy wysokiej gęstości antygeny, celowanie z użyciem podwójnych konstruktyw (ang. Dual Chimeric Antigen Receptor, Dual-CAR) lub kierowanie terapii na ściśle nowotworowo-specyficzne warianty receptora, takie jak zmutowany EGFRvIII [2,8].

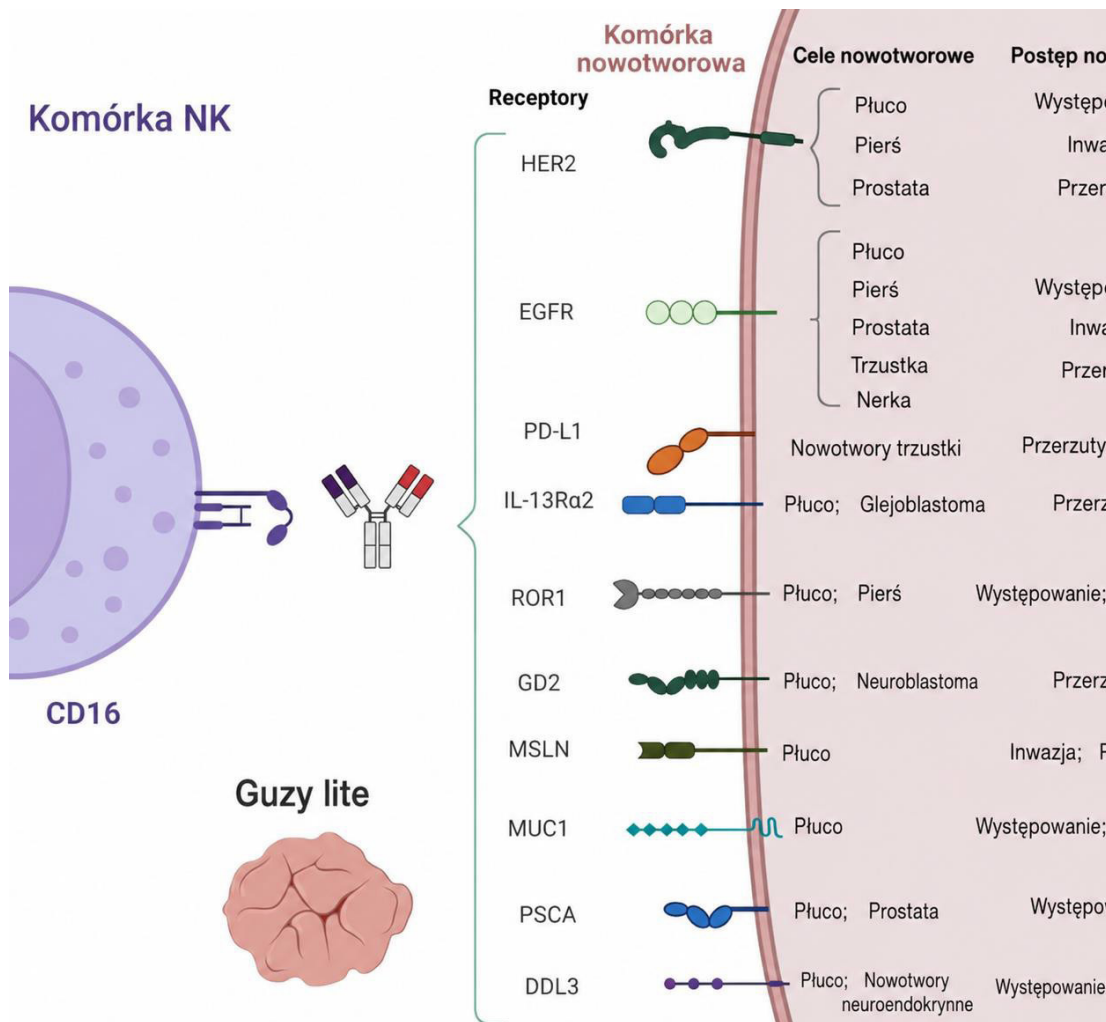
Mezotelina to glikoproteina powierzchniowa powszechnie nadekspresjonowana w gruczolakorakach płuca i międzybłoniaku opłucnej, której wysoki poziom ściśle koreluje z agresywnością guza, inwazyjnością oraz gorszymi wskaźnikami przeżyć całkowitych [7]. Ze względu na fizjologicznie ograniczoną ekspresję w zdrowych tkankach organizmu, MSLN jest celem znacznie bezpieczniejszym niż EGFR. Badania przedkliniczne oraz regionalne podawanie komórek CAR ukierunkowanych na mezotelinę wykazały ich potężną aktywność (m.in. mediana OS wynosząca 23,9 miesiąca u pacjentów z rozsiewem w jamie opłucnowej) [7]. Główną barierą w wykorzystaniu pełnego potencjału komórek NK jest jednak wysoce immunosupresyjne mikrośrodowisko guza (TME) obfitujące w hamujący transformujący czynnik wzrostu beta (ang. *Transforming Growth Factor-beta*, *TGF-β*) [7]. Innowacyjne podejście

polega na inżynierii genetycznej komórek CAR-NK polegającej na nokaucie genu receptora dla TGF- β (ang. *Transforming Growth Factor Beta Receptor 2*, *TGFB2*) lub współekspresji receptora dominująco-negatywnego [1]. Jak dowodzą badania, uodpornienie komórek NK na ten czynnik radykalnie odwraca zjawisko ich wyczerpania i zwiększa wskaźnik kontroli choroby w NSCLC z 40% do 65% [1].

Według najnowszych doniesień naukowych z 2025 roku, receptorowa kinaza tyrozynowa EphA2 (ang. *Erythropoietin-Producing Hepatocellular Receptor A2*) jest jednym z najbardziej perspektywicznych celów, ulegającym nadekspresji w ponad 90% tkanek NSCLC [5]. Jego obecność koreluje ze złym rokowaniem i stymuluje wzrost guza oraz przerzutowanie poprzez fosforylację S897 i aktywację szlaku ERK1/218. Nowo opracowane, w pełni humanizowane komórki CAR-NK92 celujące w antygen EphA2 (np. w oparciu o sekwencję scFv 79) wykazały w modelach in vitro (linie A549, H460) oraz ksenograficznych in vivo radykalną aktywność cytotoksyczną, wydzielając masowo cytokiny prozapalne (IFN- γ , TNF- α) i granzym B, skutecznie infiltrując tkankę guza i hamując jego objętość [5].

B7-H3 (CD276) (ang. *Cluster of Differentiation 276*) to cząsteczka immunomodulacyjna z rodziny B7, wykazująca silną nadekspresję w NSCLC. Terapie wczesnych faz oparte na komórkach NK-92MI wyposażonych w CAR celujący w B7-H3 wyraźnie ograniczają wzrost przeszczepionego raka płuca i znacząco wydłużają czas przeżycia, co jest powiązane ze wzmożoną sekrecją perforyny i granzymu B oraz wysoką ekspresją markera degranulacji CD107a [7,9,10].

CADM1 (Cząsteczka adhezyjna komórek 1) (ang. *Cell Adhesion Molecule 1*) antygen badany w kontekście raka płuca, pozwalający na precyzyjne dotarcie do komórek nowotworowych. Jak wykazano w ostatnich analizach, innowacyjne komórki CAR-NK92 ukierunkowane na CADM1 przejawiają znacząco wzmożoną i specyficzną cytotoksyczność wobec komórek płucnych wykazujących nadekspresję tego białka, przewyższając pod tym względem komórki niezmodyfikowane [10].



Ryc 1. potencjalne cele molekularne wykorzystywane przez car-nk w leczeniu nowotworów płuc [9].

2.1.2. Bariery transportowe oraz reprogramowanie metaboliczne w mikrośrodowisku guza

Jednym z najważniejszych problemów ograniczających skuteczność adoptywnej terapii komórkowej w guzach litych płuca jest fizyczne dotarcie (infiltracja) komórek CAR-NK do wnętrza masy nowotworowej. Nowotwory płuca charakteryzują się chaotycznym, nieprawidłowym unaczynieniem, podwyższonym ciśnieniem śródmiąższowym oraz gęstą macierzą zewnątrzkomórkową (ECM) generowaną m.in. przez fibroblasty związane z nowotworem (CAF), co stanowi mechaniczną zaporę dla komórek odpornościowych [6,7]. Co więcej, guzy te zaburzają naturalne gradienty chemokinowe, uwalniając sygnały immunosupresyjne i ograniczając wydzielanie czynników przyciągających limfocyty efektorowe [6]. Aby przełamać tę barierę transportową, nowoczesne strategie inżynierii genetycznej polegają na wyposażeniu komórek CAR-NK w nadekspresję specyficznych receptorów chemokinowych [2,11]. Badania udowadniają, że modyfikacja komórek CAR-NK poprzez wprowadzenie receptorów takich jak CXCR4, CXCR1 czy CXCR2 celuje w ich migrację precyzyjnie wzdłuż gradientów chemokin wydzielanych przez guz – odpowiednio CXCL12 oraz CXCL8 (IL-8) [1,2,10]. Takie wzmocnienie osi chemokinowych diametralnie zwiększa zdolność komórek CAR-NK do wnikania głęboko w zrąb guza, co bezpośrednio przekłada się na lepszą kontrolę wzrostu nowotworu w modelach przedklinicznych [1,2].

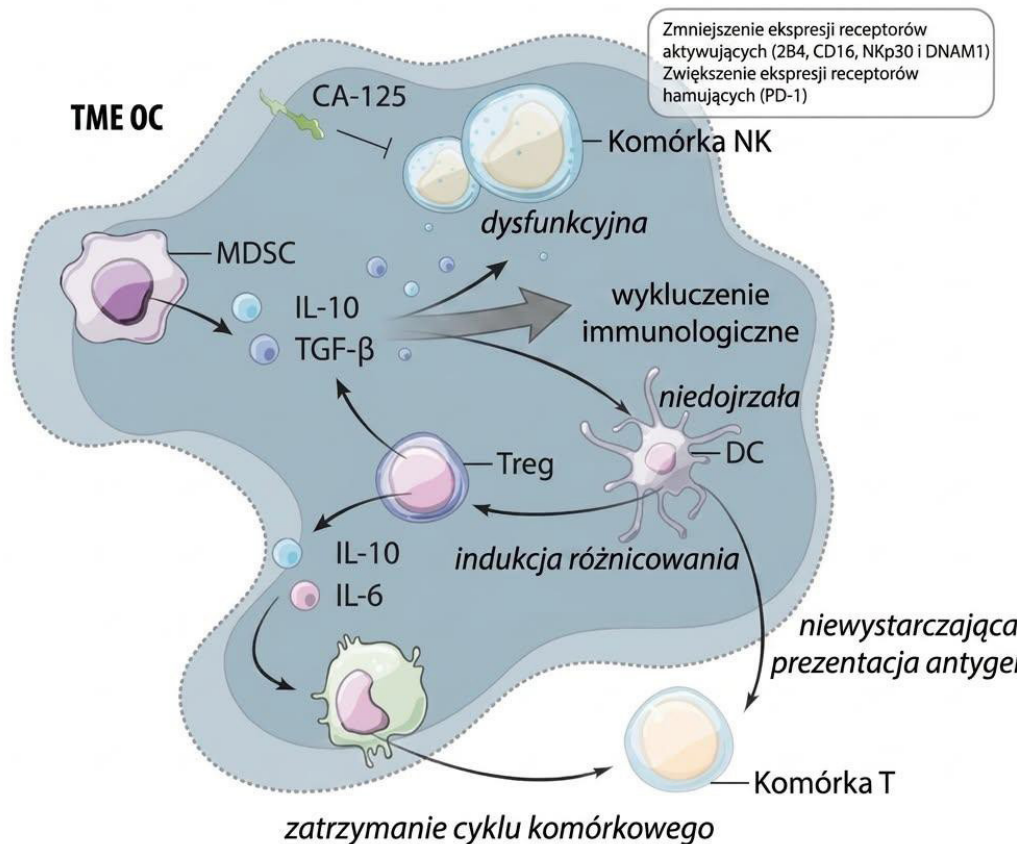
Kolejnym potężnym wyzwaniem dla terapii jest głęboka hipoksja (niedotlenienie) oraz wyczerpanie metaboliczne panujące w immunosupresyjnym mikrośrodowisku guza (TME). Komórki nowotworowe, polegając w dużym stopniu na glikolizie tlenowej (efekt Warburga), gwałtownie zużywają dostępną glukozę i uwalniają ogromne ilości kwasu mlekowego, co silnie zakwasza środowisko [2,6]. Takie warunki drastycznie upośledzają naturalne i nabyte funkcje komórek NK, powodując spadek ekspresji kluczowych receptorów aktywujących (m.in. NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46) oraz hamując produkcję i uwalnianie granzymu B, perforyny i interferonu gamma (IFN- γ) [2,10].

W celu „uzbrojenia” komórek CAR-NK do skutecznej walki w tak skrajnie nieprzyjnym środowisku, badacze rozwijają zaawansowane strategie przeprogramowania metabolicznego. Nadekspresja transporterów glukozy, w szczególności GLUT1 (*ang. Glucose Transporter 1, GLUT1*), pozwala komórkom CAR-NK wydajniej wychwytywać i konkurować o mocno ograniczoną glukozę z komórkami nowotworowymi, co podtrzymuje ich wydolność energetyczną i cytotoksyczność w warunkach stresu hipoksyjnego [1]. Ponadto, innowacyjnym kierunkiem jest wdrażanie

do konstruktów CAR elementów wrażliwych na hipoksję (np. poddomen czynnika indukowanego hipoksją, HIF-1 α). Dzięki temu ekspresja i pełna aktywacja komórek CAR-NK jest wyzwalana dopiero po dotarciu do silnie niedotlenionego obszaru guza, co dodatkowo zwiększa precyzję leczenia i ogranicza ewentualną toksyczność wobec prawidłowo utlenowanych tkanek zdrowych [2].

3. Immunoterapia CAR-NK w zaawansowanym raku jajnika

Rak jajnika, często określany mianem „cichego zabójcy”, stanowi najbardziej śmiertelny nowotwór ginekologiczny w krajach rozwiniętych, charakteryzujący się wyjątkowo złym rokowaniem [12,13]. Ze względu na brak skutecznych metod skriningu oraz niespecyficzne



objawy we wczesnych fazach, ponad 70% pacjentek diagnozowanych jest dopiero w zaawansowanym stadium choroby (III i IV), dla których 5-letnie wskaźniki przeżycia spadają poniżej 30% [12,13]. Patofizjologia raka jajnika wyróżnia się predylekcją do wewnątrztrzewnowego rozsiewu oraz częstym występowaniem złośliwego wodobrzusza, które z jednej strony ułatwia rozsiew choroby, a z drugiej tworzy barierę immunosupresyjną [8,13]. Płyn puchlinowy jest bogaty w komórki regulatorowe (*ang. regulatory T cells, Treg*), makrofagi związane z guzem (*ang. Tumor-Associated Macrophages, TAM*) oraz hamujące cytokiny, takie jak TGF- β czy IL-10, które głęboko upośledzają naturalne funkcje cytotoksyczne endogennych komórek NK, w tym ich zdolność do zjawiska ADCC (cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał) [8,13,14]. To specyficzne

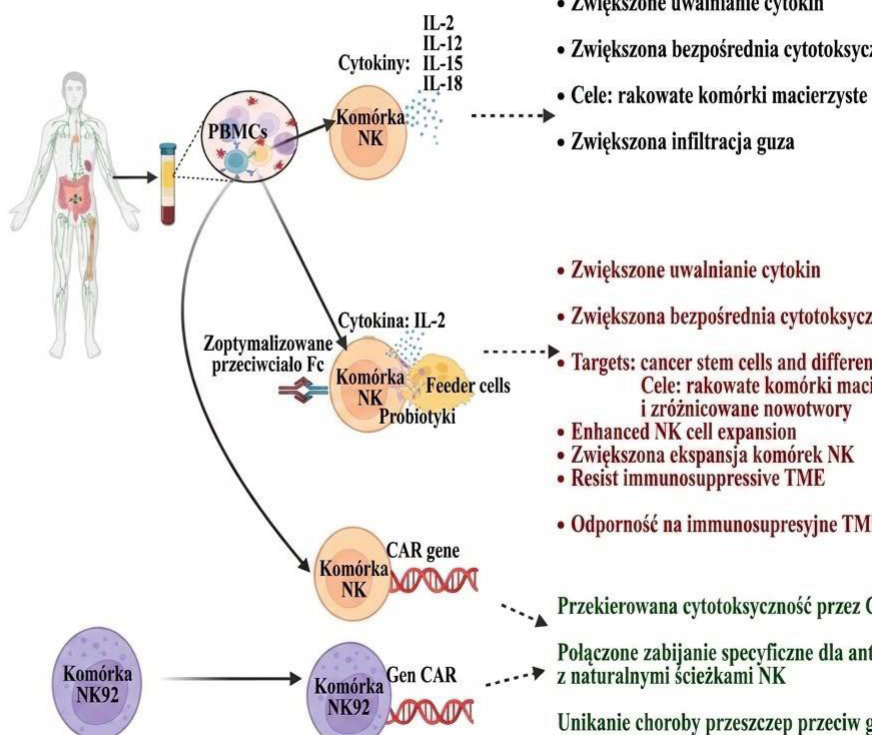
środowisko anatomiczne stwarza jednak unikalne i racjonalne możliwości zastosowania adoptywnej terapii CAR-NK poprzez podanie dootrzewnowe (lokoregionalne). Bezpośrednia infuzja komórek do jamy otrzewnej pozwala na ominięcie barier systemowych, zwiększenie lokalnej koncentracji komórek efektorowych oraz obniżenie toksyczności narządowej [13,15].

Ryc 2. Komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego (MDSC) oraz limfocyty T regulatorowe (Treg) produkują znaczne ilości cytokin o działaniu immunosupresyjnym, takich jak IL-10 i TGF- β . Substancje te prowadzą do zaburzenia i hamowania aktywności wielu populacji komórkowych obecnych w TME, w tym komórek NK, komórek dendrytycznych oraz makrofagów. Komórki te oddziałują następnie zwrotnie na limfocyty, nasilając różnicowanie Treg oraz blokując przeciwnowotworową aktywność cytotoksycznych limfocytów T poprzez upośledzoną prezentację antygenów oraz indukcję zatrzymania cyklu komórkowego [14].

3.1. Charakterystyka osi MUC16-mezotelina jako punktu uchwytu dla receptorów CAR

Ważnym celem inżynierii limfocytów jest rozbicie kluczowej dla raka jajnika osi adhezyjno- przyczepowej. MUC16, potężna transbłonowa glikoproteina, której ulegająca złuszczeniu domena znana jest jako standardowy marker diagnostyczny CA125 (*ang. Cancer Antigen 125, CA125*), odgrywa fundamentalną rolę w patogenezie [13,14]. Ulegając nadekspresji na powierzchni komórek raka jajnika, MUC16 wykazuje silne powinowactwo do MSLN, interakcja ta, uwarunkowana m.in. obecnością N-glikanów, ułatwia adhezję nowotworu do mezotelium jamy brzusznej, promując tworzenie opornych na leczenie sferoidów komórkowych oraz przerzutów wewnątrznaczyniowych [16]. Dodatkowo fizyczna powłoka mucynowa MUC16

Funkcje przeciwnowotworowe



Ryc 3. Schemat ilustrujący platformy służące do aktywacji i namnażania komórek NK w celu opracowania immunoterapii opartych na komórkach NK. Proces ten może być realizowany

z wykorzystaniem cytokin (czarny tekst), kombinacji komórek odżywczych (feeder cells), cytokin, przeciwciał Fc oraz probiotyków (czerwony tekst), a także poprzez zastosowanie technologii CAR (zielony tekst).
Skróty: PBMCs – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej; NK – komórki naturalnej cytotoxiczności; IL – interleukina; ADCC – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; TME – mikrośrodowisko guza; CAR – chimeryczny receptor antygenowy [12].

3.1.1. Mezotelina i innowacja platformy CIML jako synergia w terapii celowanej

Podobnie jak w przypadku nowotworów klatki piersiowej, MSLN stanowi jeden z absolutnie kluczowych i najlepiej zbadanych celów terapeutycznych w raku jajnika. Prawdziwym technologicznym i koncepcyjnym przełomem, datowanym na lata 2024–2025, okazało się połączenie strategii celowania w ten antygen z innowacyjną platformą komórkową zwaną CIML NK (*ang. Cytokine-Induced Memory-Like NK cells*), czyli komórkami NK o fenotypie indukowanej cytokinami pamięci immunologicznej [12].

Komórki CIML NK powstają w wyniku krótkotrwałej, pozaustrojowej (*ex vivo*) preaktywacji limfocytów NK za pomocą precyzyjnie dobranego koktajlu cytokinowego, w skład którego wchodzi IL-12, IL-15 oraz IL-18 [12,17]. Taki reżim stymulacyjny niejako „epigenetycznie przeprogramowuje” komórki układu wrodzonego, nadając im cechy klasycznej pamięci immunologicznej. W efekcie drastycznie zwiększa się ich żywotność, potencjał proliferacyjny w organizmie pacjenta (tzw. persystencja) oraz potęguje się ich odpowiedź na ponowny kontakt z celem nowotworowym (tzw. reaktywność typu recall) [5]. Co szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia, w przeciwieństwie do konwencjonalnych limfocytów, komórki CIML NK wykazują niesłabnącą, potężną aktywność przeciwnowotworową i oporność na wyczerpanie nawet po bezpośredniej ekspozycji na wysoce immunosupresyjne i toksyczne środowisko płynu puchlinowego, tak charakterystycznego dla zaawansowanego raka jajnika [14,17].

Wyposażenie odpornych na immunosupresję komórek CIML NK w chimeryczny receptor antygenowy (CAR) nakierowany na mezotelinę pozwoliło na stworzenie terapii o bezprecedensowej skuteczności, zdolnej do przełamywania barier w wysoce opornych modelach przedklinicznych raka jajnika [12]. Jak wykazały najnowsze badania, oprócz zastosowania samego fenotypu pamięci, krytycznym krokiem

optymalizacyjnym okazała się topologia wiązania CAR (*ang. binding topology*). Sukces osiągnięto poprzez zaprojektowanie receptora celującego precyzyjnie w epitop mezoteliny zlokalizowany proksymalnie, czyli w domenie znajdującej się bardzo blisko powierzchni błony komórkowej nowotworu [12]. Takie strukturalne podejście wymusza drastyczne skrócenie dystansu między modyfikowanym limfocytom a komórką rakową, co idealnie optymalizuje architekturę synapsy immunologicznej. Prowadzi to do zmaksymalizowania lokalnego stężenia i efektywności wnikania ziaren cytotoksycznych (zawierających perforynę i granzymy) do wnętrza komórki patologicznej, skutkując wybitnie skutecznym i bezbłędnym jej zabijaniem [14].

3.2. Wykorzystanie platformy CIML oraz systemów Dual-CAR w przełamywaniu heterogenności

Receptor kwasu foliowego alfa (FR α) stanowi obecnie jeden z najlepiej zwalidowanych i najbardziej perspektywicznych celów terapeutycznych w onkologii ginekologicznej. Wykazuje on silną nadekspresję w 80-90% przypadków nabłonkowego raka jajnika, przy jednoczesnej bardzo ograniczonej dystrybucji w tkankach prawidłowych organizmu [12]. Czyni to z niego niemal uniwersalny punkt uchwytu dla zaawansowanych terapii komórkowych. Badania przedkliniczne udowadniają, że modyfikowane komórki CAR-NK ukierunkowane na ten antygen (w tym m.in. z wykorzystaniem linii NK-92) wykazują wysoce selektywną i potężną cytotoksyczność wobec komórek raka jajnika wykazujących ekspresję FR α , skutecznie hamując wzrost guza w modelach ksenograficznych *in vivo* [9,12].

Kluczowym problemem ograniczającym skuteczność terapii celowanych w guzach litych, w tym w raku jajnika, jest jednak głęboka heterogenność wewnątrzguzowa (*ang. intratumor heterogeneity*) [12]. Zastosowanie terapii ukierunkowanej wyłącznie na jeden cel molekularny często wywiera silną presję selekcyjną na populację nowotworową, prowadząc do zjawiska ucieczki antygenowej (*ang. antigen escape*), czyli przetrwania i namnażania się klonów komórkowych, które utraciły dany antygen lub uległy regulacji w dół (*ang. down-regulation*)^[9].

Aby skutecznie zapobiec temu zjawisku i zminimalizować ryzyko nawrotu, najbardziej obiecującą i innowacyjną strategią bioinżynierską jest rozwój tzw. terapii dualnych (Dual-CAR NK) lub

multi-specyficznych [9]. Podejście to polega na wyposażeniu komórek efektorowych NK w chimeryczne receptory rozpoznające jednocześnie dwa niezależne antygeny nowotworowe na przykład MSLN oraz receptor $FR\alpha$ [9]. Taka strategiczna „pułapka kleszczowa” warunkuje aktywację cytotoksyczności komórki NK nawet w sytuacji, gdy komórka nowotworowa w toku swojej ewolucji utraci jeden z celów. Zastosowanie systemów Dual-CAR drastycznie zawęży nowotworowi drogę ucieczki, zwiększając precyzję uderzenia, potęgując efekt terapeutyczny i stwarzając szansę na trwałą eradykację heterogennej masy guza [1,9,18].

3.3 Optymalizacja farmakokinetyki poprzez podaż lokoregionalną (dootrzewną)

Specyfika patofizjologiczna i wzorzec rozsiewu raka jajnika stwarzają wyjątkowe wyzwania farmakokinetyczne. W zaawansowanym stadium choroba charakteryzuje się wewnątrzotrzewną diseminacją (rozsiewem transcelomicznym, tzw. carcinomatosis peritonei), często z towarzyszącym płynem puchlinowym [12,13]. Standardowe, dożylnie (IV) (*ang. intravenous*) podawanie leków oraz modyfikowanych limfocytów jest w tym środowisku wysoce nieefektywne. Wynika to z istnienia bariery krwi-otrzewna (*ang. blood-peritoneal barrier*), wyjątkowo słabego i chaotycznego ukrwienia drobnych guzków przerzutowych wszczepionych w otrzewną, a także z faktu, że znaczna część podanych systemowo komórek efektorowych jest przedwcześnie wychwytywana i degradowana przez wątrobę oraz śledzionę (tzw. efekt pierwszego przejścia dla terapii komórkowych) [13].

Zastosowanie terapii lokoregionalnej, polegającej na podaniu komórek CAR-NK bezpośrednio do jamy otrzewnej (*ang. Intraperitoneal, IP*), stanowi wysoce racjonalną i pożądaną alternatywę kliniczną. Komórki CAR-NK podane drogą IP trafiają bezpośrednio w sam środek toczącego się procesu nowotworowego [13].

Dane naukowe i przedkliniczne dobitnie wykazują, że ominięcie krążenia systemowego poprzez podaż dootrzewną skutkuje radykalnie wyższą akumulacją komórek CAR-NK bezpośrednio w środowisku guza, ich znacznie lepszą penetracją fizyczną w głąb guzków nowotworowych oraz bezpośrednim kontaktem z krążącymi w wodobrzyszu klastrami komórek nowotworowych [13,15]. Co równie istotne, izolacja terapii w przedziale jamy brzusznej minimalizuje dystrybucję komórek CAR-NK do innych narządów, co drastycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej toksyczności [13,15]. Z tych względów administracja dootrzewnowa stanowi

obecnie preferowaną i aktywnie badaną drogę podania w najnowszych badaniach klinicznych nad rakiem jajnika (m.in. w badaniach nad komórkami TROP2-CAR-NK (*ang. Trophoblast Cell Surface Antigen 2*) czy w projektach klinicznych takich jak APOLLO i INTRO) [13,15].

3.4. Strategie antygenowe w podtypach HER2+ oraz TNBC

Rak piersi charakteryzuje się niezwykle wysoką heterogennością biologiczną i molekularną [19]. O ile w przypadku podtypów hormonozależnych (np. Luminal A i Luminal B) istnieją ugruntowane schematy leczenia, o tyle rak HER2-dodatni (szczególnie po wykształceniu oporności na leczenie celowane) oraz potrójnie ujemny rak piersi (*ang. Triple-Negative Breast Cancer, TNBC*) nadal stanowią główne pole walki dla nowoczesnych terapii komórkowych.

3.4.1. HER2 od trastuzumabu do innowacyjnych terapii CAR-NK

Receptor HER2 (*ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, ERBB2*) to jeden z najważniejszych i klasycznych celów molekularnych w onkologii raka piersi [19]. Sukcesy terapeutyczne przeciwciał monoklonalnych (takich jak trastuzumab) oraz koniugatów przeciwciało-lek (*ang. Antibody-Drug Conjugates, ADC*) dowiodły słuszności tego punktu uchwytu [19,20]. Należy jednak podkreślić, że wcześnie próby zastosowania autologicznych limfocytów CAR-T ukierunkowanych na HER2 wiązały się z historycznym ryzykiem poważnych powikłań, takich jak niewydolność wielonarządowa, co wynikało z omyłkowego atakowania przez nie zdrowych komórek o niskiej, fizjologicznej ekspresji HER2 (np. w tkance płucnej) [20].

Bezpieczniejszą, allogeniczną alternatywę stanowią komórki CAR-NK, w szczególności zaawansowana linia NK-92/5.28. Z wyposażoną w CAR anty-HER2 [20]. Badania wykorzystujące zaawansowane modele organoidowe raka piersi, które znacznie lepiej odzwierciedlają trójwymiarową architekturę przestrzenną i progresję guza w porównaniu do standardowych hodowli płaskich, wykazały, że komórki CAR-NK dysponują zdolnością do skutecznej penetracji nowotworu oraz swoistej eliminacji komórek rakowych. Zapewniają przy tym lepszy profil bezpieczeństwa względem tkanek z fizjologiczną ekspresją tego receptora [20].

Poważnym wyzwaniem pozostaje natomiast heterogenność poziomu ekspresji (zjawisko „HER2-low”), która pozwala niektórym wariantom komórek uniknąć ataku receptorów CAR [20]. Rozwiązaniem tego problemu jest wrodzona, naturalna cytotoksyczność komórek NK, która zależy od receptorów takich jak NKp30 czy

NKG2D [2]. Komórki CAR-NK potrafią rozpoznawać i niszczyć subpopulacje nowotworowe o obniżonej ekspresji HER2 poprzez reagowanie na indukowane stresem ligandy, co daje im znaczącą przewagę nad wysoce specyficznymi, lecz „ślepyimi” na alternatywne sygnały aktywujące limfocytami CAR-T[2,19].

3.4.2. Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) i identyfikacja nowych celów molekularnych

Podtyp TNBC (*ang. Triple-Negative Breast Cancer*), charakteryzujący się brakiem ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PR) oraz brakiem amplifikacji HER2, uchodzi za najbardziej agresywną postać raka piersi o bardzo ograniczonej wrażliwości na standardowe terapie celowane [20]. Z uwagi na ten fakt, w inżynierii CAR-NK identyfikuje się nowe, specyficzne punkty uchwytu.

Trop2 (TROP2), czyli powierzchniowy antygen wykazujący wyraźną nadekspresję w TNBC, powiązany z agresywnym postępem choroby i gorszymi rokowaniami klinicznymi [18]. Stanowi on już sprawdzony cel dla terapii ADC (takich jak sacytuzumab gowitekan) ^[1,20], a obecnie terapie CAR-NK ukierunkowane na Trop2 weszły w obiecującą fazę zaawansowanych badań przedklinicznych i wczesnych faz klinicznych w guzach litych [2,20].

MUC1 (tMUC1) glikoproteina o zmienionym, nowotworowo-specyficznym profilu glikozylowania (np. forma TnMUC1), która na etapie nadekspresji uczestniczy w unikaniu nadzoru immunologicznego oraz proliferacji guza [20]. Obieranie za cel tej formy MUC1 znacząco ogranicza ryzyko atakowania przez terapię tkanek prawidłowych, maksymalizując precyzję uderzenia [20].

B7-H3 (CD276) cząsteczka będąca immunologicznym punktem kontrolnym, silnie ekspresjonowana m.in. w komórkach macierzystych TNBC oraz raku płuc. Użycie komórek wyposażonych w ukierunkowane na ten antygen receptory CAR znacząco zwiększa skuteczność leczenia nowotworów [2,20,21].

3.5. Modulacja immunosupresyjnego mikrośrodowiska i inżynieria zrębu

Mikrootoczenie guza (TME) raka piersi to środowisko wybitnie immunosupresyjne, zdominowane przez wydzielanie takich cytokin jak TGF- β czy IL-10 przez regulatorowe limfocyty T (Treg), związane z nowotworem makrofagi (TAM) oraz komórki supresorowe pochodzenia szpikowego (MDSC) [20]. Strategie polegające na dodatkowym „opancerzaniu” genetycznym (*ang. armoring*) komórek CAR-NK koncentrują się na kluczowych zjawiskach.

Blokada osi PD-L1/PD-1, polegająca na inżynierii komórek CAR-NK pozwala im na lokalne wydzielanie substancji blokujących PD-L1 lub na koekspresję innowacyjnych chimerycznych receptorów przełączających (*ang. switch receptors*), takie jak chimerowy receptor PD-1/NKG2D lub warianty koeksprymujące sPD-1) [2,20]. Receptory te umożliwiają rekonfigurację sygnału zamiast ulegać hamowaniu przez PD-L1 wytwarzane przez guz, komórka NK konwertuje to połączenie w potężny sygnał stymulujący jej własną cytotoksyczność oraz zapobiegający przedwczesnemu wyczerpaniu [2].

Targetowanie zrębu nowotworu jest związane z nowotworem, gdzie fibroblasty (CAF) generują zbitą, mechaniczną zaporę dla terapii [20]. Nowoczesnym rozwiązaniem są strategie inżynieryjne wycelowane bezpośrednio w same fibroblasty np. wykorzystanie antygenu FAP (białka aktywującego fibroblasty) w konstrukcjach CAR. Badania wykazały, że „kruszenie zrębu” za pomocą celowania w FAP osłabia TME, znacząco redukuje rekrutację komórek immunosupresyjnych (w tym MDSC) i otwiera strukturę guza dla naturalnej infiltracji wewnątrzpochodnych komórek efektorowych układu odpornościowego [2,20].

4. Terapia CAR-NK w gruczolakoraku przewodowym trzustki

Gruczolakorak przewodowy trzustki (*ang. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC*) należy do nowotworów o najbardziej niekorzystnym rokowaniu klinicznym. Główną barierą w jego skutecznej terapii jest unikalna architektura guza, cechująca się gęstym, włóknistym zrębem (desmoplazja) nierzadko dominuje w jego strukturze, tworząc hipoksyjną i silnie immunosupresyjną strukturę [19]. Fizyczna bariera macierzy zewnątrzkomórkowej drastycznie ogranicza infiltrację komórek układu odpornościowego do rdzenia nowotworu [22]. W związku z tym, inżynieria komórek CAR-NK (*ang. Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cells*) koncentruje się obecnie nie tylko na celnym uderzeniu w antygeny nowotworowe, ale również na pokonywaniu barier fizycznych i biochemicznych mikrootoczenia guza (TME).

4.1. Cele antygenowe dla terapii CAR-NK w PDAC

Skuteczność immunoterapii w raku trzustki zależy od precyzyjnego ukierunkowania na specyficzne markery. W inżynierii CAR-NK identyfikuje się i testuje szereg obiecujących punktów uchwytu.

Wspomniana wcześniej Mezetelina, która stanowi również jeden z głównych celów badawczych w PDAC. Aby zoptymalizować skuteczność terapii i przezwyciężyć

barierę TME, komórki MSLN-CAR-NK są dodatkowo modyfikowane genetycznie, m.in. poprzez nadekspresję receptorów chemokinowych takich jak CXCR2 czy CCR2b, co znacząco poprawia ich migrację i infiltrację do zrzębu trzustki [1,2]. Ponadto, połączenie terapii MSLN-CAR-NK z superagonistami IL-15 (np. ALT-803) wykazuje potężny wpływ na zdolność proliferacji komórek NK w modelach raka trzustki [1].

ROBO1 jest obecnie Innowacyjnym celem terapeutycznym, w przypadku którego badano m.in. iniekcje bezpośrednio do guza. Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne systemowe i wewnątrz-guzowe podanie komórek ROBO1-CAR-NK skutkowało stabilizacją guzów pierwotnych oraz przerzutowych przez wiele miesięcy, co dowodzi, że omijanie bariery zrzębu poprzez podanie miejscowe znacząco podnosi skuteczność terapii CAR-NK [1].

Cele łączone (PD-1/MUC1). Zastosowanie bispecyficznych komórek CAR-NK celujących w PD-1 oraz formę mucyny 1 (MUC1) dowiodło swojej skuteczności w zaawansowanych guzach litych, w tym w PDAC, doprowadzając do stabilizacji choroby i zmniejszenia infiltracji immunosupresyjnych limfocytów T regulatorowych (Treg) wewnątrz guza [1].

Nowe i badane cele: Zwiększone znaczenie zyskują również antygeny takie jak Claudin 18.2 oraz TROP2 [1], a także cząsteczka HLA-G (*ang. Human Leukocyte Antigen G*) – nieklasyczny antygen zgodności tkankowej wykorzystywany przez nowotwory do ucieczki przed układem immunologicznym. Komórki CAR-NK ukierunkowane na HLA-G wykazują obiecującą cytotoksyczność wobec komórek raka trzustki w badaniach przedklinicznych [2].

4.2. Przełamywanie immunosupresji

Komórki CAR-NK odporne na mikrośrodowisko Środowisko PDAC cechuje się ekstremalną immunosupresją, która prowadzi do szybkiego wyczerpania komórek odpornościowych. Aby uodpornić komórki CAR-NK na te niekorzystne warunki, inżynieria genetyczna wykorzystuje innowacyjne strategie „opancerzania”.

Inżynieria cytokinowa i receptory przełączające (switch receptors). Zaprojektowano zaawansowane komórki CAR-NK koeksprymujące kompleksy cytokinowe (np. kompleks IL-15 α -sushi) wraz z chimerowymi receptorami odwracającymi sygnał PD-1. Modyfikacja ta sprawia, że sygnał, który naturalnie hamowałby komórkę NK, ulega konwersji na sygnał aktywujący, co gwarantuje wyjątkową cytotoksyczność i długotrwałą persistencję komórek CAR-NK w bezpośrednim kontakcie z komórkami raka trzustki [2].

4.3. Kruszenie zrębu nowotworowego

Degradacja matrycy i przebudowa TME Ponieważ komórki CAR-NK muszą przeniknąć przez gęstą barierę włóknistą, kluczowe staje się zastosowanie strategii torujących im drogę do komórek nowotworowych.

Enzymatyczna degradacja macierzy (ECM). Inżynieria genetyczna komórek CAR-NK ewoluuje w kierunku wydzielania przez nie specyficznych enzymów degradujących macierz zewnątrzkomórkową. Komórki NK wyposaża się w zdolność sekrecji m.in. heparanazy, hialuronidazy, kolagenazy czy metaloproteinaz macierzy (MMP). Takie podejście bezpośrednio rozluźnia mechaniczną strukturę zrębu, ułatwiając penetrację [2].

Terapie kombinowane celujące we włóknienie: Równolegle testuje się farmakologiczne modulowanie zrębu. Badania dowiodły, że podanie leków antyfibrotycznych, takich jak nintedanib, tłumi aktywność fibroblastów związanych z nowotworem (CAF) i drastycznie zwiększa infiltrację oraz cytotoksyczność komórek CAR-NK w modelach PDAC [2].

Wirusy onkolityczne. Dodatkową strategią wspierającą jest sekwencyjne podawanie wirusów onkolitycznych przed infuzją komórek CAR-NK. Działają one synergistycznie, indukując stan zapalny, „rozbijając” fizyczną strukturę guza od wewnątrz i uwalniając chemokiny, które rekrutują zmodyfikowane komórki NK bezpośrednio w rejon niszy nowotworowej [1].

5. Rola terapii CAR-NK w leczeniu raka jelita grubego

Rak jelita grubego (CRC) stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. W ujęciu globalnym jest to trzeci najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy, odpowiadający za blisko milion zgonów rocznie [23]. Według niektórych rejestrów epidemiologicznych (w tym danych GLOBOCAN z 2020 r.) CRC plasuje się wręcz na drugim miejscu wśród wiodących przyczyn zgonów onkologicznych na świecie [24]. Głównym powodem tak wysokiej śmiertelności nie jest obecność samego guza pierwotnego, lecz rozsiew choroby w szczególności powstawanie przerzutów odległych. Dane kliniczne wskazują, że aż u około 50% pacjentów z CRC dochodzi do rozwoju przerzutów do wątroby (*CRLM*, ang. *colorectal liver metastases*), które pojawiają się w sposób synchroniczny lub metachroniczny, stanowiąc kluczową barierę w uzyskaniu trwałego wyleczenia [25].

Rozwój zaawansowanych strategii immuno-onkologicznych, takich jak terapia komórkami CAR-NK, zmusza do zmiany paradygmatu postrzegania tej choroby. Leczenie rozlanego CRC nie polega już wyłącznie na uderzeniu w komórki nowotworowe, ale wymaga ścisłej konfrontacji z unikalnym mikrośrodowiskiem narządów zajętych chorobą. Wątroba stanowi tkankę o wysoce specyficznej charakterystyce immunologicznej, z jednej strony wyróżnia się naturalnie obfitą pulą rezydujących tam własnych komórek NK [25], z drugiej jednak, zlokalizowane w niej ogniska przerzutowe CRLM wykazują dramatyczną oporność na standardowe interwencje immunologiczne, w tym ogólnoustrojową blokadę punktów kontrolnych [25]. Skuteczna terapia adoptywna CAR-NK musi zatem pokonać swoiste bariery tej wrogiej, wątrobowej niszy, w której ogniska wtórne potrafią skutecznie wyciszać aktywność napływających komórek efektorowych [23,25].

Równoległym i równie krytycznym problemem jest zarządzanie ryzykiem potencjalnej toksyczności jelitowej (tzw. toksyczności on-target/off-tumor) [26]. Złożone środowisko przewodu pokarmowego nie tylko ułatwia nowotworowi ucieczkę przed nadzorem immunologicznym, ale również naraża zdrowe tkanki pacjenta na bezpośredni atak. Ze względu na fakt, że fizjologiczny nabłonek jelitowy często wykazuje śladową ekspresję antygenów wykorzystywanych jako cele dla terapii CAR, istnieje ogromne ryzyko jego uszkodzenia [26,27]. Z tego względu nowoczesne projektowanie terapii CAR-NK w CRC to poszukiwanie precyzyjnego kompromisu, leczenie musi być wystarczająco radykalne, aby przełamać immunosupresję i wyeliminować przerzuty zakotwiczone w tolerogennym środowisku wątroby, a zarazem na tyle selektywne, by zapobiec zniszczeniu zdrowych tkanek śluzówki jelit [27].

5.1. Antygeny w CRC: Balans między Skutecznością a Bezpieczeństwem

Wybór optymalnego antygeny docelowego w terapiach opartych na komórkach CAR-NK w leczeniu raka jelita grubego (CRC) jest jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej immuno-onkologii. Wymaga on precyzyjnego wyważenia silnego potencjału przeciwnowotworowego z minimalizacją ryzyka uszkodzenia zdrowych tkanek (zjawisko toksyczności on-target/off-tumor). Poniżej omówiono kluczowe cele antygenowe rozwijane w nowoczesnych strategiach terapeutycznych.

Antygen karcinoembrionalny (*ang. Carcinoembryonic Antigen, CEA*) to silnie glikozylowane białko płodowe i klasyczny biomarker, którego ekspresja w liniach komórkowych CRC bywa nawet dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu z komórkami nienowotworowymi [24]. Antygen ten aktywnie wpływa na indukowanie procesów przerzutowania, co czyni go atrakcyjnym celem ataku [24]. Należy jednak podkreślić, że jego obecność w śladowych ilościach na zdrowym nabłonku przewodu pokarmowego i układu oddechowego wiąże się z ryzykiem bardzo poważnych działań niepożądanych, w tym ciężkiej toksyczności oddechowej oraz burz cytokinowych. Zjawiska te były obserwowane we wczesnych badaniach klinicznych z wykorzystaniem limfocytów CAR-T (np. w badaniu NCT01212887) [23,24]. Mimo to, potencjał terapeutyczny CEA jest na tyle duży, że inżynieria genetyczna aktywnie rozwija metody mitygacji tego ryzyka u pacjentów z chorobą resztkową. Przełomowym rozwiązaniem okazuje się zastosowanie syntetycznych „bramek logicznych” (np. system SynNotch). Układy oparte na logice typu „AND” wymagają od komórki CAR jednoczesnego rozpoznania więcej niż jednego antygeny na powierzchni guza (np. wspólnie CEA oraz HER2), co pozwala na precyzyjne wyeliminowanie komórek CRC przy jednoczesnym oszczędzeniu zdrowych tkanek, które posiadają fizjologiczną ekspresję tylko jednego z tych białek [28]. Alternatywną strategią jest użycie zmodyfikowanych komórek NK-92MI anti-CEA ukierunkowanych na specyficzne epitopy konformacyjne w ramach terapii ratunkowej, szczególnie w sytuacjach, gdy standardowa chemioterapia prowadzi do nadekspresji tego antygeny w guzie [23,24].

Cząsteczka adhezji komórek nabłonkowych (*ang. Epithelial Cell Adhesion Molecule, EpCAM*) / CD326 to transbłonowa glikoproteina zaangażowana w onkogenezę i proliferację, cechująca się wysoką nadekspresją w ponad 97% pierwotnych gruczolakoraków jelita grubego [27]. Zmiany w jej subkomórkowej dystrybucji z błony komórkowej do cytoplazmy i jądra, stanowią jeden z mechanizmów napędzających progresję nowotworu [24]. W przeciwieństwie do CEA, poziomy EpCAM w zdrowym nabłonku są na ogół bardzo niskie, co sprawia, że w kontekście systemowej toksyczności uważa się ten cel za potencjalnie bezpieczniejszy i precyzyjniejszy [27]. W modelach przedklinicznych wykazano, że komórki CAR-NK ukierunkowane przeciwko EpCAM (w tym modyfikowana linia

NK-92) charakteryzują się wysoką skutecznością cytotoksyczną oraz istotnie hamują wzrost nowotworu w modelach ksenograftów [24,27,28]. Szczególnie cenne dane uzyskano z trójwymiarowych (3D) modeli organoidów ludzkiego jelita grubego, które znacznie lepiej niż standardowe hodowle (2D) odzwierciedlają heterogenność pacjenta, bariery architektoniczne i złożoność mikrośrodowiska guza [24,29]. Badania na organoidach potwierdziły, że komórki CAR-NK potrafią penetrować w głąb struktur guza, eliminując go przy minimalnych uszkodzeniach off-target [24]. Co więcej, odpowiedź przeciwnowotworową można dodatkowo wzmocnić za pomocą terapii skojarzonej, np. z podażą regorafenibu – inhibitora wielu kinaz, który remodeluje mikrośrodowisko i nasila infiltrację komórek immunologicznych [27].

Receptor GUCY2C ulega ekspresji niemal wyłącznie na błonie śluzowej jelit, co w teorii czyni go niezwykle interesującym z perspektywy minimalizowania toksyczności systemowej (brak

ekspresji w innych narządach krytycznych). Niezwykle szerokie perspektywy daje również wykorzystanie osi receptora NKG2D, którego ligandy (m.in. MICA, MICB i białka wiążące UL16 - ULBP) nie są zazwyczaj obecne na zdrowych tkankach. Są one natomiast silnie indukowane (tzw. nadekspresja) na komórkach CRC pod wpływem stresu metabolicznego, transformacji nowotworowej oraz uszkodzeń DNA [23,26,29]. Takie właściwości tworzą idealne okno terapeutyczne, umożliwiające uderzenie w szerokie spektrum komórek nowotworowych. W celu zwiększenia przeżywalności i proliferacji tych komórek w organizmie pacjenta, chimerowe receptory NKG2D wyposaża się w dodatkowe domeny sygnałowe (np. DAP12) i łączy z wewnątrz błonową ekspresją stymulujących cytokin (mbIL-15) [23,30]. Obecnie prowadzone badania kliniczne, w tym trwające badanie NCT05213195, rygorystycznie oceniają bezpieczeństwo i wydolność komórek CAR-NK NKG2D u pacjentów z opornym na standardowe leczenie przerzutowym CRC [20,21,26]. Dotychczasowe, obiecujące badania pilotażowe (np. NCT03415100) dowiodły, że podaż dootrzewnowa zmodyfikowanych komórek NK skutkuje drastyczną redukcją komórek nowotworowych w płynie wodobrzusznym. Z kolei iniekcje bezpośrednie do guza przerzutowego w wątrobie (pod kontrolą USG) potrafiły wywołać całkowitą odpowiedź metaboliczną zmian, charakteryzując się doskonałym profilem tolerancji – bez rozwoju groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin czy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) [23,24,30].

5.2. Przerzuty do Wątroby

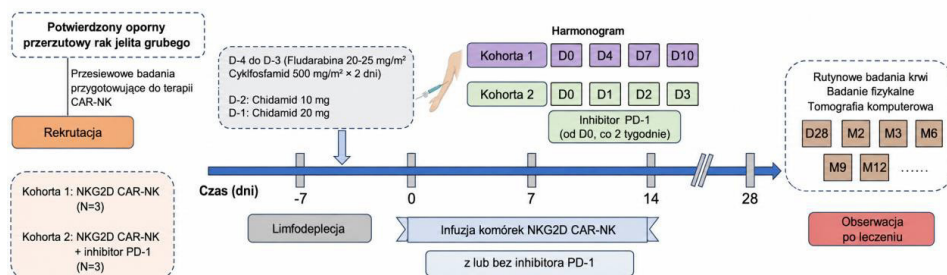
Wątroba stanowi narząd o unikalnym profilu tolerancji immunologicznej, co czyni ją wysoce podatną na implantację i rozwój przerzutów raka jelita grubego. Jak wskazują najnowsze dane, ogniska przerzutowe CRC aktywnie „edukują” lokalne, wewnątrzwątrobowe komórki NK (w tym specyficzną populację CD56bright), indukując w nich stan głębokiej anergii i tolerancji. Zjawisko to jest silnie potęgowane przez wysoce immunosupresyjne mikrośrodowisko guza (TME), które za pomocą czynników rozpuszczalnych oraz fizycznych barier zrębu skutecznie paraliżuje funkcje efektorowe, przetrwanie i zdolność do penetracji komórek immunologicznych [24,27]. Zablockowane w ten sposób wewnątrzwątrobowe komórki NK posiadają znaczny potencjał cytotoksyczny, jednak ich aktywność pozostaje fizjologicznie wyciszona.

Aby terapia oparta na modyfikowanych komórkach CAR-NK w rozsianym CRC okazała się skuteczna, niezbędne jest przełamanie tej zaawansowanej bariery immunosupresyjnej. W tym celu w nowoczesnej inżynierii komórkowej i praktyce

klinicznej rozwija się następujące, wysoce ukierunkowane strategie takie jak Homing do Wątroby (Zwiększenie Zdolności Migracyjnych).

Jednym z głównych problemów w terapii guzów litych jest ograniczona zdolność komórek CAR-NK do efektywnej migracji i infiltracji w głąb odpornej tkanki nowotworowej [24,27]. Innowacyjnym rozwiązaniem tego problemu jest genetyczne wyposażenie komórek CAR-NK w specyficzne receptory chemokinowe, takie jak CCR4 lub CXCR4, które aktywnie reagują na gradienty stężeń wydzielane przez TME przerzutów [27,29]. Wprowadzenie receptora CCR4 (np. do komórek CAR-NK anty-CEA) pozwala na silną chemotaksję w odpowiedzi na ligandy CCL17 oraz CCL22, które są często nadekspresowane w mikrośrodkowisku nowotworu przez limfocyty T-regulatorowe oraz makrofagi [26]. Równolegle udowodniono, że inżynierska nadekspresja ludzkiego receptora CXCR4 na komórkach CAR-NK istotnie i wybiórczo zwiększa ich zdolność do migracji w kierunku nisz nowotworowych [26,27]. Takie podejście ułatwia pokonanie fizycznych barier TME i drastycznie zwiększa lokalne zagęszczenie komórek efektorowych dokładnie w obrębie wewnątrzwątrobowych ognisk CRC.

Podanie regionalne i dotętnicze (Optymalizacja Dostarczania). Klasyczna, ogólnoustrojowa infuzja dożylna (IV) komórek CAR-NK często napotyka wyzwania związane z niewystarczającym docieraniem do guzów litych oraz ich zatrzymywaniem się w krążeniu płucnym (tzw. filtracja płucna) [24,30]. Przełomową strategią jest zatem zastosowanie celowanej, regionalnej podaży komórek (w tym infuzji do tętnicy wątrobowej). Pozwala ona na osiągnięcie niezwykle wysokiego stężenia komórek efektorowych CAR-NK bezpośrednio w miejscu przerzutów, omijając krążenie systemowe [27]. Badania dowodzą również ogromnej skuteczności iniekcji przezskórnych bezpośrednio do wewnątrzwątrobowych guzów przerzutowych pod kontrolą USG [27]. Taka miejscowa aplikacja minimalizuje ryzyko groźnej toksyczności systemowej (on-target/off-tumor) związanej z uszkodzeniem zdrowych tkanek [27]. W badaniach klinicznych pacjentów z przerzutowym CRC udowodniono, że tego typu celowana, zlokalizowana podaż komórek CAR-NK wywołuje całkowitą odpowiedź metaboliczną oraz szybką regresję zmian ogniskowych w wątrobie, jednocześnie wykazując doskonały profil bezpieczeństwa [27].



5.3. Rola Mikrośrodowiska i Przetłumianie Osi TIGIT w Terapii CAR-NK

Dojrzewanie, rozwój i powstawanie pamięci immunologicznej komórek NK są ściśle modulowane nie tylko przez czynniki wewnętrzne, ale również przez sygnały zewnątrzpochodne, do których zalicza się interakcje z komórkami T oraz sygnały pochodzące z mikrobioty organizmu [9]. W patogenezie guzów litych, w tym raka jelita grubego (CRC), to właśnie złożone, immunosupresyjne mikrośrodowisko nowotworu (TME) oraz związany z nim stan zapalny stanowią jedną z głównych barier dla skuteczności immunoterapii [31].

W obrębie TME komórki nowotworowe, a także rekrutowane do guza immunosupresyjne komórki układu białokrwinkowego – takie jak makrofagi związane z guzem o fenotypie M2 (M2- TAMs) oraz komórki supresorowe pochodzenia szpikowego (MDSC) – wspólnie tworzą wysoce wrogie środowisko, które aktywnie hamuje funkcje efektorowe limfocytów [31]. Kluczowym mechanizmem tej supresji jest wykorzystanie immunologicznych punktów kontrolnych (*ang. immune checkpoints*), takich jak receptor TIGIT (*ang. T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*) [23,24,31].

TIGIT jako hamulec aktywności komórek NK TIGIT to receptor hamujący obecny na powierzchni komórek T oraz NK [31]. W odpowiedzi na rozwój nowotworu, komórki rakowe oraz infiltrujące guz komórki M2-TAMs i MDSCs wykazują silną nadekspresję ligandów dla receptora TIGIT – w szczególności cząsteczek CD155 oraz CD112 [31]. Połączenie receptora TIGIT z jego ligandami generuje wewnątrzkomórkowe sygnały hamujące (za pośrednictwem domen ITIM oraz IT-T-like), które paraliżują aktywność cytotoksyczną komórek NK [27]. Zjawisko to prowadzi do wyczerpania immunologicznego (*ang. exhaustion*) limfocytów, a wysoka ekspresja TIGIT jest silnie skorelowana ze złym rokowaniem u pacjentów z guzami litymi [9,31]. Dowiedziono również, że zjawisko to dotyczy i ogranicza skuteczność adaptatywnych terapii opartych na inżynierii modyfikowanych komórkach CAR-NK [31].

Odblokowanie potencjału CAR-NK polega na inżynierii genetycznej, która aby „odblokować” potencjał komórek NK w supresyjnym środowisku nowotworu, stosuje nowoczesne podejścia terapeutyczne skupiające się na neutralizacji osi TIGIT [9,23]. Jedną ze strategii jest farmakologiczna blokada tego punktu kontrolnego za pomocą specyficznych przeciwciał, co skutecznie zapobiega wyczerpaniu komórek NK i indukuje silną odpowiedź przeciwnowotworową [9].

Jeszcze bardziej innowacyjną i obiecującą metodą jest bezpośrednia ingerencja w genom komórek efektorowych. Zastosowanie technologii edycji genów

CRISPR-Cas9 pozwala na precyzyjne wycięcie (*ang. knockout*) genu kodującego TIGIT w tworzonych komórkach CAR-NK [24,31]. Badania *in vitro* oraz w modelach zwierzęcych ksenograftów dowodzą, że komórki CAR-NK pozbawione receptora TIGIT (TIGIT-KO) wykazują dramatyczną przewagę w środowisku immunosupresyjnym. Charakteryzują się one nie tylko znacznie wyższą zdolnością do proliferacji i przetrwania w guzie, ale także wyższą sekrecją cytokin i lepszą kontrolą rozrostu zmian nowotworowych [24,31].

Co niezwykle istotne, przełomowe badania nad mechanizmem działania komórek CAR-NK TIGIT-KO dowodzą, że ich wyższa skuteczność w guzach litych nie wynika z klasycznego szlaku aktywacji (np. przez receptor DNAM-1), lecz z przebudowy synapsy immunologicznej [31]. Usunięcie TIGIT powoduje obniżenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych (takich jak VCAM-1), co skutkuje celowym, fizycznym osłabieniem siły wiązania (awidności) między komórką CAR-NK a komórką nowotworową. Słabsza synapsa i krótszy czas kontaktu sprawiają, że komórki CAR-NK potrafią znacznie szybciej odłączyć się od zniszczonego celu i przejść do ataku na kolejną komórkę rakową. Zjawisko to, nazywane seryjnym zabijaniem (*ang. serial killing*), drastycznie zwiększa ogólną wydajność eliminacji tkanki nowotworowej [31].

6. Podsumowanie

Podsumowując powyższe rozważania, terapia komórkami CAR-NK stanowi jedną z najbardziej obiecujących i dynamicznie rozwijających się gałęzi współczesnej immuno-onkologii. Unikalne właściwości biologiczne komórek Natural Killer, takie jak brak konieczności wcześniejszego uwrażliwienia na antygen, zdolność do niszczenia komórek z obniżoną ekspresją MHC klasy I (*ang. Major Histocompatibility Complex class I*) oraz korzystny profil bezpieczeństwa, pozycjonują je jako atrakcyjną alternatywę dla powszechnie stosowanej technologii CAR-T. Przejście od sukcesów w leczeniu nowotworów hematologicznych do walki z guzami litymi wymaga jednak przełamania szeregu barier biologicznych, w tym silnie supresyjnego mikrośrodowiska guza (TME) oraz barier fizycznych ograniczających infiltrację komórek efektorowych.

Analiza aktualnych badań przedklinicznych i klinicznych nad rakiem płuc, jajnika, piersi, trzustki oraz jelita grubego wskazuje na konieczność stosowania innowacyjnych modyfikacji genetycznych. Strategie takie jak nadekspresja receptorów chemokinowych (np. CXCR4), nokaut receptorów dla TGF- β czy rozwój terapii lokoregionalnych (np. podaż doopłucnowa) otwierają nowe perspektywy w zwiększaniu precyzji i trwałości odpowiedzi immunologicznej. Mimo że wiele z omawianych

technologii znajduje się wciąż we wczesnych fazach badań, dynamiczny wzrost potencjału krajowych ośrodków badawczych daje nadzieję na szybkie wdrożenie tych innowacji do codziennej praktyki klinicznej w Polsce. Dalszy rozwój platform „off-the-shelf” opartych na komórkach NK może zrewolucjonizować strukturę leczenia onkologicznego, czyniąc zaawansowane terapie komórkowe bardziej dostępnymi i bezpieczniejszymi dla szerokiej grupy pacjentów zmagających się z agresywnymi nowotworami litymi.

Referencje

- [1] Ren T, Wang F, Liu X, Guo J, Xie S. Advances in chimeric antigen receptor-natural killer cell therapy: from mechanisms and preclinical studies to clinical application. *Front Oncol.* 2026;15:1759796. Published 2026 Jan 19. doi:10.3389/fonc.2025.1759796
- [2] Islam F, Pupovac A, Boyd RL, Trounson AO. CAR-NK Engineering to Overcome TME Barriers. *Cells.* 2025;15(1):21. Published 2025 Dec 22. doi:10.3390/cells15010021
- [3] Liu F, Miao X, Han L, Song X. Advances in CAR-NK cell therapy for lung cancer: is it a better choice in the future?. *Front Oncol.* 2024; 14:1390006. Published 2024 May 28. doi:10.3389/fonc.2024.1390006
- [4] Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *J Hematol Oncol.* 2023;16:97
- [5] Kim SM, Lee SY, Kim SI, et al. Developing CAR-T/NK cells that target EphA2 for non-small cell lung cancer treatment. *Front Immunol.* 2025;16:1448438. Published 2025 Mar 13. doi:10.3389/fimmu.2025.1448438
- [6] Yu J, Kong X, Feng Y. Tumor microenvironment-driven resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer: strategies for Cold-to-Hot tumor transformation. *Cancer Drug Resist.* 2025;8:21. Published 2025 Apr 24. doi:10.20517/cdr.2025.14
- [7] Barr T, Ma S, Li Z, Yu J. Recent advances and remaining challenges in lung cancer therapy. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(5):533-546. doi:10.1097/CM9.0000000000002991
- [8] Greppi M, Tabellini G, Patrizi O, et al. Strengthening the AntiTumor NK Cell Function for the Treatment of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):890. Published 2019 Feb 19. doi:10.3390/ijms20040890
- [9] Balkhi S, Zuccolotto G, Di Spirito A, Rosato A, Mortara L. CAR-NK cell therapy: promise and challenges in solid tumors. *Front Immunol.* 2025;16:1574742. Published 2025 Apr 7. doi:10.3389/fimmu.2025.1574742
- [10] Doeppner CA, Binder AK, Bremm F, Feuchter N, Dörrie J, Schaft N. Rendering NK Cells Antigen-Specific for the Therapy of Solid Tumours. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13):6290. Published 2025 Jun 29. doi:10.3390/ijms26136290

- [11] Yoon JH, Yoon HN, Kang HJ, et al. Empowering tumor homing with augmented anti-tumor potency of CXCR2-tethered CAR-NK cells. *Mol Ther Oncol.* 2024;32:200777.
- [12] Kaur K. Natural Killer (NK) Cell-Based Therapies Have the Potential to Treat Ovarian Cancer Effectively by Targeting Diverse Tumor Populations and Reducing the Risk of Recurrence. *Cancers (Basel).* 2025;17(23):3862. Published 2025 Dec 1. doi:10.3390/cancers17233862
- [13] Hoogstad-van Evert JS, Bekkers R, Ottevanger N, Jansen JH, Massuger L, Dolstra H. Harnessing natural killer cells for the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;157(3):810-816. doi:10.1016/j.ygyno.2020.03.020
- [14] Nersesian S, Glazebrook H, Toulany J, Grantham SR, Boudreau JE. Naturally Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Front Immunol.* 2019;10:1782. Published 2019 Aug 9. doi: 10.3389/fimmu.2019.01782
- [15] A. Knisely et al. Phase I/II study of TROP2 CAR engineered IL15-transduced cord blood-derived NK cells delivered intraperitoneally for the management of platinum resistant ovarian cancer, mesonephric-like adenocarcinoma, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl): TPS5626-TPS5626. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5626.
- [16] Kaur K, Sanghu J, Memarzadeh S, Jewett A. Exploring the Potential of Natural Killer Cell-Based Immunotherapy in Targeting High-Grade Serous Ovarian Carcinomas. *Vaccines (Basel).* 2024;12(6):677. Published 2024 Jun 18. doi:10.3390/vaccines12060677
- [17] Fan Z, Han D, Fan X, Zhao L. Ovarian cancer treatment and natural killer cell-based immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1308143. Published 2023 Dec 21. doi:10.3389/fimmu.2023.1308143
- [18] Zhou Z, Chen Y, Ba Y, et al. Revolutionising Cancer Immunotherapy: Advancements and Prospects in Non-Viral CAR-NK Cell Engineering. *Cell Prolif.* 2025;58(4):e13791. doi:10.1111/cpr.13791
- [19] Röder J, Alekseeva T, Kiefer A, et al. ErbB2/HER2-targeted CAR-NK cells eliminate breast cancer cells in an organoid model that recapitulates tumor progression. *Mol Ther.* 2025;33(8):3559- 3575. doi:10.1016/j.ymthe.2025.04.033
- [20] Marei HE, Bedair K, Hasan A, et al. Current status and innovative developments of CAR-T-cell therapy for the treatment of breast cancer. *Cancer Cell Int.* 2025;25(1):3. Published 2025 Jan 4. doi:10.1186/s12935-024-03615-8
- [21] Yang S, Wei W, Zhao Q. B7-H3-redirected chimeric antigen receptor-natural killer cells exert potent antitumor activity against B7-H3-positive colorectal cancer and lung cancer. *Front Med.* 2020;14(6):774-787. doi:10.1007/s11684-020-0775-5
- [22] Wei D, Wang L, Liu Y, Zuo X, Shen X, Bresalier RS. CAR-Macrophage Cell Therapy: A New Era of Hope for Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2025;31(19):4018-4031. doi:10.1158/1078- 0432.CCR-25-1201

- [23] Della Chiesa M, Setti C, Giordano C, et al. NK Cell-Based Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7): 1033. Published 2022 Jun 28. doi:10.3390/vaccines10071033
- [24] Khawar MB, Afzal A, Dong S, Si Y, Sun H. Engineering and targeting potential of CAR NK cells in colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(13):1529-1539. doi:10.1097/CM9.0000000000003346
- [25] Mikulak J, Supino D, Marzano P, et al. Tissue-specific antitumor NK cell subsets identified in colorectal cancer liver metastases express candidate therapeutic targets. *J Clin Invest*. 2025;135(24):e190778. Published 2025 Oct 28. doi:10.1172/JCI190778
- [26] Xiao L, Cen D, Gan H, et al. Adoptive Transfer of NKG2D CAR mRNA-Engineered Natural Killer Cells in Colorectal Cancer Patients. *Mol Ther*. 2019;27(6):1114-1125. doi:10.1016/j.ymthe.2019.03.011
- [27] Zhang Q, Zhang H, Ding J, et al. Combination Therapy with EpCAM-CAR-NK-92 Cells and Regorafenib against Human Colorectal Cancer Models. *J Immunol Res*. 2018;2018:4263520. Published 2018 Oct 15. doi:10.1155/2018/4263520
- [28] Li S, Jing J, Chen Y, et al. Precision sniper for solid tumors: CAR-NK cell therapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2025;74(9):275. Published 2025 Jul 24. doi:10.1007/s00262-025-04106-z
- [29] Franzén AS, Boulifa A, Radecke C, Stintzing S, Raftery MJ, Pecher G. Next-Generation CEA-CAR- NK-92 Cells against Solid Tumors: Overcoming Tumor Microenvironment Challenges in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):388. Published 2024 Jan 16. doi:10.3390/cancers16020388
- [30] Wang D, Li B, Shen G, et al. NKG2D CAR-NK adoptive cellular immunotherapy combined with or without PD-1 blockade in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an exploratory study. *Cancer Immunol Immunother*. 2025;74(11):341. Published 2025 Oct 21. doi:10.1007/s00262-025-04196-9
- [31] Navin I, Dysthe M, Menon PS, et al. TIGIT Affects CAR NK-cell Effector Function in the Solid Tumor Microenvironment by Modulating Immune Synapse Strength. *Cancer Immunol Res*. 2025;13(10):1576-1590. doi:10.1158/2326-6066.CIR-24-0919

ROZPUSZCZALNY RECEPTOR UROKINAZOWEGO AKTYWATORA PLAZMINOGENU (SUPAR) – ZASTOSOWANIE W MEDYCYNIE RATUNKOWEJ

Kacper Artykiewicz¹, Alicja Pluta¹, Aleksandra Skóra¹,
Nikoła Szyller¹, Maja Pluta¹, Wiktoria Skiwerczyńska¹

Studenckie Koło Naukowe IMPAKT, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego,
Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie

Abstrakt: Rozpuszczalny receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR, *ang. soluble urokinase plasminogen activator receptor*) jest biomarkerem odzwierciedlającym aktywację układu odpornościowego oraz nasilenie procesów zapalnych, którego znaczenie w medycynie ratunkowej systematycznie rośnie. W odróżnieniu od klasycznych markerów ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne czy prokalcytonina, suPAR charakteryzuje się wysoką stabilnością biologiczną oraz brakiem istotnych wahań dobowych, co zwiększa jego przydatność w warunkach ostrodrożowych. W badaniach wykazano, że suPAR stanowi niezależny czynnik rokowniczy w przewidywaniu śmiertelności oraz rozwoju niewydolności narządowej. Szczególne znaczenie biomarker ten wykazuje w procesie triażu i wczesnej stratyfikacji ryzyka, umożliwiając identyfikację pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnego przebiegu klinicznego. Niskie stężenia suPAR wiążą się natomiast z małym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań oraz niekorzystnych zdarzeń klinicznych, co może wspierać podejmowanie decyzji dotyczących dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Pomimo wysokiej wartości prognostycznej suPAR nie powinien być stosowany jako narzędzie diagnostyczne, lecz jako element uzupełniający ocenę kliniczną. Dalsze badania powinny koncentrować się na opracowaniu zintegrowanych algorytmów jego zastosowania w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: medycyna ratunkowa, sepsa, suPAR.

Abstract: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a biomarker reflecting immune activation and systemic inflammation, whose role in emergency medicine has been increasingly recognized. Unlike traditional acute-phase markers such as C-reactive protein and procalcitonin, suPAR demonstrates high biological stability and minimal circadian variability, which enhances its utility in acute care settings. Evidence indicates that suPAR is an independent predictor of mortality and organ failure. It is particularly useful in triage and early risk stratification, allowing identification of patients at high risk of adverse outcomes. Low suPAR levels are associated with a low probability of complications and adverse clinical events, which may support clinical decision-making regarding further management. Despite its strong prognostic value, suPAR should not be used as a standalone diagnostic tool but rather as an adjunct to clinical assessment. Future research should focus on developing integrated clinical algorithms incorporating suPAR in routine practice.

Keywords: emergency medicine, sepsis, suPAR.

1. Wprowadzenie

Rozpuszczalny receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR, *ang. soluble urokinase plasminogen activator receptor*) jest krążącą w osoczu formą receptora uPAR (uPAR, *ang. urokinase plasminogen activator receptor*), należącego do układu aktywatora plazminogenu, który odgrywa istotną rolę w regulacji procesów zapalnych, migracji komórek oraz przebudowy tkanek [1]. W ostatnich latach suPAR zyskał znaczące zainteresowanie jako stabilny, nieswoisty biomarker aktywacji układu odpornościowego, którego stężenie odzwierciedla ogólny poziom aktywacji immunologicznej oraz nasilenie procesów zapalnych w organizmie [2,3]. W przeciwieństwie do klasycznych markerów ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP, *ang. C-reactive protein*) czy interleukiny, suPAR nie jest specyficzny dla jednej jednostki chorobowej, lecz wykazuje związek z szerokim spektrum stanów patologicznych, obejmujących choroby sercowo-naczyniowe, zakaźne, nowotworowe oraz metaboliczne, co sugeruje jego rolę jako wskaźnika ogólnoustrojowej aktywacji układu odpornościowego [2,4].

Na poziomie molekularnym suPAR powstaje w wyniku proteolitycznego odcięcia receptora uPAR zakotwiczonego w błonie komórkowej za pomocą kotwicy glikozylofosfatydylinozytolowej (GPI, *ang. glycosylphosphatidylinositol*) [1]. Receptor ten jest szeroko ekspresjonowany na powierzchni komórek układu immunologicznego, w tym monocytów, neutrofilów oraz limfocytów, gdzie uczestniczy w procesach adhezji komórkowej, chemotaksji oraz aktywacji proteolizy [1,5]. W warunkach aktywacji immunologicznej dochodzi do zwiększonej ekspresji uPAR oraz jego odcinania przez proteazy, co prowadzi do wzrostu stężenia suPAR w krążeniu [1,3].

W konsekwencji poziom suPAR odzwierciedla stopień aktywacji komórek immunokompetentnych oraz nasilenie odpowiedzi zapalnej, zarówno w przebiegu ostrych, jak i przewlekłych procesów chorobowych [2,5].

Jedną z najważniejszych cech suPAR, decydujących o jego potencjalnej użyteczności klinicznej, jest jego wysoka stabilność biologiczna. W przeciwieństwie do wielu cytokin prozapalnych, których stężenie podlega dynamicznym zmianom w odpowiedzi na bodźce zapalne, poziom suPAR charakteryzuje się niewielką zmiennością krótkoterminową oraz brakiem istotnych wahań dobowych [2,3]. Ponadto suPAR jest stosunkowo odporny na przejściowe czynniki zakłócające, takie jak ostre infekcje czy zmiany metaboliczne, co sprawia, że może stanowić bardziej wiarygodny wskaźnik przewlekłej aktywacji układu odpornościowego niż klasyczne biomarkery ostrej fazy [2]. Właściwości te umożliwiają jego zastosowanie jako narzędzia do oceny ogólnego obciążenia zapalnego organizmu oraz długoterminowego ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych [3].

Znaczenie suPAR w praktyce klinicznej jest szczególnie istotne w kontekście medycyny ratunkowej, gdzie kluczowe znaczenie ma szybka i trafna ocena stanu pacjenta. Szpitalne oddziały ratunkowe (SOR) charakteryzują się dużym obciążeniem pacjentami o zróżnicowanym obrazie klinicznym, co utrudnia właściwą stratyfikację ryzyka oraz podejmowanie decyzji dotyczących dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego [4,6]. W wielu przypadkach decyzje te opierają się głównie na ocenie klinicznej, która może prowadzić zarówno do niedoszacowania ryzyka u pacjentów ciężkich, jak i do niepotrzebnej hospitalizacji chorych niskiego ryzyka [6]. W tym kontekście biomarkery takie jak suPAR mogą stanowić istotne uzupełnienie procesu diagnostycznego, umożliwiając wczesną identyfikację pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań oraz poprawę efektywności wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia [4,6].

2. suPAR w procesie triażu i wczesnej stratyfikacji ryzyka

Współczesna medycyna ratunkowa wymaga narzędzi umożliwiających szybką i precyzyjną ocenę ryzyka pacjentów już na etapie przyjęcia do SOR. Klasyczne systemy triażu, oparte na parametrach życiowych i ocenie klinicznej, nie zawsze pozwalają na właściwą identyfikację chorych obciążonych wysokim ryzykiem pogorszenia stanu ogólnego, zwłaszcza w przypadku nieswoistej prezentacji objawów lub współistniejącej wielochorobowości. W tym kontekście suPAR, jako biomarker odzwierciedlający ogólnoustrojową aktywację zapalną, może stanowić istotne uzupełnienie klasycznej oceny klinicznej [2,4,10].

Znaczenie suPAR w procesie triażu zostało wykazane w analizie wtórnej badania TRIAGE III obejmującej 4420 pacjentów przyjętych do oddziałów ratunkowych [7]. W badaniu tym wykazano, że oznaczenie suPAR przy przyjęciu charakteryzuje się wyższą zdolnością do przewidywania 7-dniowej śmiertelności niż standardowy system segregacji medycznej (AUC 0,85 vs 0,71), natomiast połączenie obu metod zwiększało wartość AUC do 0,87. Zastosowanie punktu odcięcia 5,9 ng/ml umożliwiało rekategoryzację pacjentów do wyższych lub niższych poziomów pilności, co przekładało się na bardziej adekwatną ocenę ryzyka zgonu oraz potrzebę hospitalizacji [7,8].

Istotnym aspektem klinicznego wykorzystania suPAR jest jego wartość prognostyczna. W badaniu Seppälä i wsp. wykazano, że stężenie suPAR przewidywało zarówno 30-, jak i 90-dniową śmiertelność niezależnie od klasycznych parametrów zapalnych [8]. W analizie tej wyróżniono trzy zakresy wartości biomarkera: <4 ng/ml, 4–6 ng/ml oraz >6 ng/ml. U pacjentów z suPAR <4 ng/ml 90-dniowa śmiertelność wynosiła 1,0%, natomiast przy stężeniach >6 ng/ml wzrastała do 20,3% [8].

Zbliżone wyniki uzyskano w prospektywnym badaniu obejmującym 990 pacjentów oddziałów ratunkowych w Hiszpanii, w którym wykazano, że wartości suPAR >6 ng/ml były istotnie związane ze zwiększoną 90-dniową śmiertelnością, częstszą hospitalizacją oraz większym ryzykiem ponownych wizyt, podczas gdy wartości <4 ng/ml identyfikowały chorych o korzystnym rokowaniu [9]. Dane te są zgodne z wynikami metaanalizy obejmującej 35 178 pacjentów, w której podwyższone stężenia suPAR wiązały się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz niekorzystnym przebiegiem klinicznym [11].

Szczególnie istotną koncepcją kliniczną jest zasada „rule-out”, polegająca na wykorzystaniu wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej testu do wykluczenia wysokiego ryzyka niekorzystnych zdarzeń. W przypadku suPAR opiera się ona na bardzo wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej niskich stężeń biomarkera [8,9]. Wartości <4 ng/ml wiązały się z ujemną wartością predykcyjną wynoszącą około 99% dla 90-dniowej śmiertelności [8]. Oznacza to, że pacjent z niskim poziomem suPAR ma bardzo małe prawdopodobieństwo zgonu w krótkim i średnim okresie obserwacji, co może stanowić istotne wsparcie w podejmowaniu decyzji o bezpiecznym wypisie z oddziału ratunkowego. Jednocześnie wynik ten powinien być zawsze interpretowany w kontekście całościowej oceny klinicznej [7,11].

Pomimo istotnych zalet, zastosowanie suPAR wymaga uwzględnienia jego ograniczeń. W badaniu przedszpitalnym obejmującym 109 pacjentów z nieswoistymi dolegliwościami nie wykazano istotnej zależności między stężeniem suPAR a decyzją o hospitalizacji, co wskazuje na ograniczoną przydatność biomarkera w tej

specyficznej populacji [12]. Z kolei w ostrych stanach infekcyjnych, takich jak zakażenie SARS-CoV-2, wczesne oznaczenie suPAR wykazywało wartość prognostyczną w przewidywaniu ciężkiego przebiegu choroby, co potwierdza jego potencjalną przydatność w wybranych scenariuszach klinicznych [13].

Podsumowując, suPAR stanowi wartościowe narzędzie wspomagające proces triażu i wczesnej stratyfikacji ryzyka w medycynie ratunkowej. Jego zastosowanie umożliwia zarówno identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka wymagających intensywnej diagnostyki i nadzoru, jak i wyodrębnienie chorych z grupy niskiego ryzyka, u których możliwy jest bezpieczny wypis zgodnie z zasadą „rule-out”. Największą wartość kliniczną biomarker ten osiąga jako element zintegrowanej oceny pacjenta, uzupełniający klasyczne narzędzia diagnostyczne i prognostyczne [7–11].

3. Interpretacja kliniczna: punkty odcięcia

Kluczowym elementem praktycznego wykorzystania suPAR w medycynie ratunkowej jest ustalenie punktów odcięcia (*ang. cut-off points*), które umożliwiają szybką stratyfikację pacjentów według ryzyka. W dostępnych badaniach wartości suPAR wykazują wysoką powtarzalność prognostyczną w różnych populacjach pacjentów oddziałów ratunkowych, co pozwala na ich wykorzystanie jako narzędzia wspomagającego podejmowanie decyzji klinicznych [8,9,16,17].

Najlepiej udokumentowaną granicą niskiego ryzyka pozostaje stężenie suPAR <4 ng/ml. W badaniach obejmujących populacje oddziałów ratunkowych wartości poniżej tego progu wiązały się z bardzo niską śmiertelnością 30- i 90-dniową oraz ujemną wartością predykcijną przekraczającą 99% [8,17]. W analizach opartych na danych z badania TRIAGE III wykazano dodatkowo, że pacjenci z niskimi wartościami suPAR częściej byli bezpiecznie wypisywani z oddziału ratunkowego bez wzrostu ryzyka zgonu w krótkim okresie obserwacji [7,14]. W praktyce klinicznej wartości <4 ng/ml mogą zatem stanowić istotne wsparcie dla decyzji o wypisie pacjenta, przy zachowaniu zgodności z oceną kliniczną.

Zakres 4–6 ng/ml odpowiada umiarkowanemu ryzyku i wymaga pogłębionej oceny klinicznej. W badaniach kohortowych pacjenci z tego przedziału charakteryzowali się wyższą śmiertelnością niż osoby z wartościami <4 ng/ml, jednak istotnie niższą niż pacjenci z wartościami >6 ng/ml [8,9]. Warto podkreślić, że w tej grupie duże znaczenie mają choroby współistniejące, które mogą wpływać na poziom suPAR niezależnie od ostrego procesu chorobowego [4,10,15]. Interpretacja wyników powinna uwzględniać pełny kontekst kliniczny pacjenta.

Stężenie >6 ng/ml stanowi najważniejszy próg ostrzegawczy w warunkach SOR.

W wielu badaniach wartości powyżej tej granicy były niezależnie związane ze zwiększoną śmiertelnością krótko- i długoterminową, częstszą hospitalizacją oraz cięższym przebiegiem choroby [8,9,11,16]. W analizach obejmujących pacjentów zgłaszających się do oddziałów ratunkowych z różnorodnymi objawami ostrodyżurowymi suPAR wykazywał istotną wartość prognostyczną jako niezależny predyktor zgonu [16]. Podobne obserwacje pochodzą z badań dotyczących pacjentów z podejrzeniem infekcji, w których wzrost stężenia biomarkera korelował ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnego przebiegu klinicznego [17].

Wyższe wartości suPAR mają szczególne znaczenie w ciężkich stanach klinicznych. W badaniach wykazano, że wartości przekraczające 9–10 ng/ml są silnie związane z wysokim ryzykiem śmiertelności krótkoterminowej [16]. Z kolei stężenia >12 ng/ml, szczególnie u pacjentów z infekcjami lub cechami niewydolności narządowej, wiążą się z bardzo wysokim ryzykiem zgonu [13,15]. W skrajnych przypadkach, gdy poziom suPAR przekracza 18 ng/ml, obserwuje się istotnie zwiększoną śmiertelność oraz wysokie prawdopodobieństwo niewydolności wielonarządowej [6,13].

4. Zastosowanie w sepsie i stanach infekcyjnych

Zastosowanie biomarkerów w sepsie ma kluczowe znaczenie dla wczesnej identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka oraz szybkiego wdrożenia leczenia [15,18]. suPAR znajduje szczególne zastosowanie u chorych z podejrzeniem zakażenia, u których obraz kliniczny jest nieswoisty, a klasyczne narzędzia przesiewowe, takie jak quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego ryzyka [18,19].

suPAR nie jest markerem swoistym dla zakażenia, lecz odzwierciedla nasilenie odpowiedzi immunologicznej, co determinuje jego wartość prognostyczną [2,6,19]. W badaniach wykazano, że jego stężenie przy przyjęciu jest niezależnie związane ze śmiertelnością 28-dniową, podczas gdy CRP i PCT nie wykazują takiej zależności w analizach wieloczynnikowych [6,21]. Oznacza to, że suPAR lepiej identyfikuje pacjentów zagrożonych ciężkim przebiegiem choroby niż klasyczne markery zapalne [6,21,23].

Szczególne znaczenie ma wykorzystanie suPAR u pacjentów z niskim wynikiem qSOFA. W badaniach wykazano, że chorzy niespełniający pełnych kryteriów sepsy mogą być obciążeni istotnym ryzykiem pogorszenia, a podwyższone stężenie suPAR pozwala na ich wcześniejszą identyfikację [18,22]. W analizach obejmujących

populacje oddziałów ratunkowych biomarker ten poprawiał zdolność przewidywania niekorzystnego przebiegu w porównaniu do samych skal klinicznych [20,22].

Wartość diagnostyczna suPAR w różnicowaniu sepsy od zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *ang. systemic inflammatory response syndrome*) pozostaje ograniczona, natomiast jego znaczenie rokownicze jest wysokie [19,20]. W badaniach wykazano, że stężenie suPAR lepiej niż CRP, liczba leukocytów czy PCT przewiduje śmiertelność oraz ryzyko progresji choroby [6,21,23].

Znaczenie prognostyczne suPAR potwierdzono również w heterogennych populacjach pacjentów oddziałów ratunkowych. W badaniu obejmującym chorych z dusznością, bólem w klatce piersiowej lub bólem brzucha biomarker ten był niezależnym predyktorem 28- i 90-dniowej śmiertelności [16,24]. Wskazuje to, że suPAR odzwierciedla ogólnoustrojowe obciążenie chorego i może być stosowany szerzej niż tylko w klasycznej sepsie [16,24].

Istotną przewagą suPAR jest jego stabilność biologiczna, dzięki której lepiej odzwierciedla rzeczywiste ryzyko niż markery podlegające szybkim zmianom pod wpływem leczenia [2,6]. W praktyce oznacza to, że wysokie stężenie suPAR przy przyjęciu wskazuje na pacjenta wymagającego szczególnej uwagi klinicznej, niezależnie od dynamiki innych parametrów zapalnych [2,21].

W badaniu SUPERIOR wykazano, że wykorzystanie suPAR w algorytmie decyzyjnym umożliwia wcześniejsze wdrożenie antybiotykoterapii u pacjentów wysokiego ryzyka oraz ograniczenie jej stosowania u chorych niskiego ryzyka [25]. Wskazuje to na potencjalną rolę suPAR nie tylko w ocenie rokowania, ale również w optymalizacji postępowania terapeutycznego [25].

Wysokie stężenia suPAR korelują również z ryzykiem niewydolności narządowej oraz ciężkim przebiegiem choroby, co ma szczególne znaczenie w kontekście sepsy [19,23,24]. Z tego względu biomarker ten powinien być interpretowany jako wskaźnik globalnego ryzyka pacjenta, a nie jedynie parametr związany z obecnością zakażenia [15,19].

5. suPAR w specyficznych stanach nagłych

5.1. Ostre uszkodzenie nerek

Jednym z najlepiej udokumentowanych zastosowań suPAR jest przewidywanie ostrego uszkodzenia nerek. W metaanalizach wykazano, że stężenie biomarkera jest istotnie wyższe u pacjentów, u których rozwija się AKI, a jego wartość predykcyjna pozwala na identyfikację chorych zagrożonych tym powikłaniem już na wczesnym

etapie [26,27]. Ma to istotne znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia wcześniejszą stratyfikację ryzyka niż klasyczne parametry czynności nerek. Wysokie stężenia suPAR korelują również z cięższym przebiegiem AKI, w tym z koniecznością wdrożenia terapii nerkozastępczej [27,28]. W praktyce oznacza to możliwość wyodrębnienia pacjentów wymagających intensywniejszego nadzoru i szybszej interwencji. Dodatkowo wykazano, że suPAR może uczestniczyć w patogenezie uszkodzenia nerek poprzez nasilanie stresu komórkowego i procesów zapalnych, co podkreśla jego znaczenie nie tylko jako markera, ale również potencjalnego mediatora uszkodzenia narządowego [29].

5.2. COVID-19

W przebiegu COVID-19 suPAR wykazuje silny związek z ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby, w szczególności rozwoju AKI oraz konieczności leczenia nerkozastępczego [28]. Niskie wartości biomarkera wiążą się z bardzo małym ryzykiem powikłań, natomiast wysokie poziomy pozwalają na wczesną identyfikację pacjentów wymagających intensywniejszego nadzoru.

Istotne znaczenie ma również wykorzystanie suPAR w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W badaniu SAVE-MORE zastosowano próg ≥ 6 ng/ml do kwalifikacji pacjentów do leczenia anakinrą, co przełożyło się na poprawę przebiegu klinicznego oraz redukcję niewydolności narządowej [30]. Oznacza to, że suPAR może pełnić rolę narzędzia wspierającego personalizację terapii u pacjentów wysokiego ryzyka.

5.3. Choroby sercowo-naczyniowe i duszność

suPAR znajduje również zastosowanie u pacjentów zgłaszających się do SOR z dusznością lub bólem w klatce piersiowej. W badaniach wykazano, że wyższe stężenia biomarkera są związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności krótko- i długoterminowej, a sam suPAR pozostaje niezależnym czynnikiem rokowniczym [31]. W praktyce oznacza to możliwość lepszej identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka już na etapie przyjęcia.

Podobne zależności obserwuje się w populacjach sercowo-naczyniowych. Wzrost stężenia suPAR wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca [32], co odzwierciedla rolę przewlekłej aktywacji zapalnej w progresji chorób układu krążenia. W populacjach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci dializowani, biomarker ten koreluje również z progresją zmian naczyniowych i większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych [33].

6. suPAR – analiza korzyści i ograniczeń

6.1. Zalety i mocne strony

Najważniejszą cechą suPAR jest jego wartość prognostyczna. W badaniach wykazano, że pozostaje on niezależnym czynnikiem przewidującym śmiertelność krótkoterminową, przewyższając klasyczne markery zapalne, takie jak CRP czy PCT [6,21,23]. Wynik suPAR pozwala na wczesną stratyfikację pacjentów według ryzyka, jeszcze przed ustaleniem rozpoznania przyczynowego [6,11].

Istotną zaletą biomarkera jest jego stabilność biologiczna. suPAR nie wykazuje istotnych wahań dobowych i pozostaje względnie stały w krótkim okresie, co zwiększa wiarygodność pojedynczego pomiaru przy przyjęciu do SOR [2,3,6]. Dodatkowo możliwość oznaczania metodami zautomatyzowanymi skraca czas uzyskania wyniku i zwiększa jego użyteczność w warunkach ostrodyżurowych [8,31]. Klinicznie szczególnie ważna jest zdolność suPAR do przewidywania niewydolności narządowej. Wysokie stężenia biomarkera korelują z rozwojem AKI oraz koniecznością leczenia nerkozastępczego [26–28,37], co pozwala na wcześniejszą identyfikację pacjentów wymagających intensywnego nadzoru. Dodatkowo suPAR może pełnić rolę wczesnego sygnału pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów ciężkich [16,24]. Znaczenie praktyczne ma również zasada „rule-out”. Niskie stężenia suPAR wiążą się z bardzo małym ryzykiem zgonu, co może wspierać decyzję o bezpiecznym wypisie pacjenta z oddziału ratunkowego [8,15].

6.2. Wady i ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem suPAR jest jego niska swoistość diagnostyczna. Biomarker ten odzwierciedla aktywację immunologiczną, a nie etiologię choroby, przez co jego przydatność w różnicowaniu sepsy pozostaje ograniczona [19,20]. W praktyce oznacza to, że nie może być stosowany jako samodzielne narzędzie diagnostyczne [18–20].

Istotny wpływ na interpretację wyniku mają choroby współistniejące. Podwyższone stężenia suPAR obserwuje się w chorobach sercowo-naczyniowych, nowotworach oraz przewlekłej chorobie nerek, co może prowadzić do zawyżonej oceny ryzyka w stanach ostrych [2,4,15]. Zależność ta została potwierdzona także w populacjach wysokiego ryzyka, gdzie wyższe poziomy biomarkera korelują z większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych [33,36].

Dodatkowym ograniczeniem jest zależność stężenia suPAR od wieku. Wyższe wartości u osób starszych utrudniają stosowanie jednolitych punktów odcięcia i wymagają interpretacji w kontekście klinicznym [10,12].

Należy również podkreślić, że suPAR nie powinien być stosowany jako pojedynczy wskaźnik decyzyjny. W badaniach wykazano, że jego połączenie z innymi markerami nie zawsze istotnie poprawia trafność diagnostyczną, co wskazuje na konieczność jego stosowania jako elementu szerszej oceny klinicznej [12,18].

6.3. Warunki implementacyjne

Warunkiem użyteczności suPAR w SOR jest szybka dostępność wyniku. Zastosowanie metod point-of-care oraz zautomatyzowanych analizatorów umożliwia uzyskanie wyniku w czasie pozwalającym na wykorzystanie go w procesie triażu [8,12,31]. Jednocześnie wdrożenie biomarkera wymaga standaryzacji procedur i kontroli jakości, aby ograniczyć ryzyko błędów przedanalitycznych [8,31]. Istotnym ograniczeniem pozostaje koszt oznaczenia. suPAR jest droższy niż rutynowe badania, takie jak CRP czy PCT, co ogranicza jego powszechne zastosowanie [4]. Jednocześnie dane wskazują, że właściwe wykorzystanie biomarkera może poprawić stratyfikację ryzyka i wspierać decyzje kliniczne, co potencjalnie przekłada się na lepsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia [6,8].

7. Podsumowanie

Rozpuszczalny receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) stanowi biomarker o istotnym znaczeniu w medycynie ratunkowej, którego główną rolą jest wsparcie procesu stratyfikacji ryzyka pacjentów. Jego wartość wynika z odzwierciedlania globalnej aktywacji układu odpornościowego, co przekłada się na możliwość wczesnej identyfikacji chorych obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnego przebiegu klinicznego.

Największą użyteczność kliniczną suPAR osiąga w ocenie rokowania. Wysokie stężenia biomarkera wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz rozwoju niewydolności narządowej, natomiast niskie wartości pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z grupy niskiego ryzyka, co może wspierać decyzję o bezpiecznym wypisie z oddziału ratunkowego.

Pomimo wysokiej wartości prognostycznej suPAR nie powinien być traktowany jako narzędzie diagnostyczne. Jego nieswoistość wymaga interpretacji w kontekście obrazu klinicznego oraz innych badań laboratoryjnych. W praktyce największą

skuteczność osiąga się przy zastosowaniu podejścia zintegrowanego, w którym suPAR uzupełnia klasyczne markery, takie jak prokalcytonina czy mleczany.

Dalsze badania powinny koncentrować się na opracowaniu standaryzowanych algorytmów postępowania opartych na suPAR oraz ich walidacji w różnych populacjach pacjentów. Pozwoli to na pełniejsze wykorzystanie potencjału tego biomarkera w codziennej praktyce klinicznej.

Podsumowując, suPAR jest wartościowym narzędziem wspomagającym ocenę kliniczną, którego największe znaczenie polega na identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka oraz wsparciu decyzji terapeutycznych w warunkach medycyny ratunkowej.

Referencje

- [1] Reiser J, Hayek SS, Sever S. The role of suPAR and related proteins in kidney, heart diseases, and diabetes. *J Clin Invest.* 2026;136(1):e197141.
- [2] Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:780641.
- [3] Linden de Rezende V, Mathias K, Danielski LG, et al. suPAR as a biomarker of immune activation. *NeuroMol Med.* 2026;28:18.
- [4] Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, et al. suPAR in the emergency department. *Caspian J Intern Med.* 2022;13(4):650-665.
- [5] Rasmussen LJH, Caspi A, Ambler A, et al. Association between elevated suPAR and accelerated aging. *J Gerontol A.* 2021;76(2):318-327.
- [6] Baldetti M, Velocci S, Belardi R, et al. Prognostic value of suPAR in emergency department patients. *Diagnostics (Basel).* 2026;16:1076.
- [7] Schultz M, Rasmussen LJH, Kallemose T, et al. TRIAGE III trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27:43.
- [8] Seppälä S, Andersen AP, Nyssönen K, et al. suPAR cut-offs in emergency patients. *BMC Emerg Med.* 2021;21:149.
- [9] Herrero-Puente P, Eugen-Olsen J, et al. suPAR in ED prognosis. *Emergencias.* 2024;36:17-24.
- [10] Holstein RM, et al. suPAR in elderly emergency patients. *J Clin Med.* 2022;11:3283.
- [11] Rehan ST, et al. Prognostic role of suPAR: meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e35718.
- [12] Jousi M, et al. Pre-hospital suPAR assessment. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29:150.
- [13] Nègre P, et al. suPAR in infection severity. *Infect Dis Now.* 2025;55:105058.

- [14] Schultz M, et al. suPAR and discharge decisions. *Dis Markers*. 2019;2019:3403549.
- [15] Velissaris D, et al. Hellenic Sepsis Study Group position paper. *Infect Dis Ther*. 2020;9:407-416.
- [16] Gavelli F, et al. suPAR mortality prediction in ED. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15:2851.
- [17] Baldetti M, et al. suPAR in infection risk stratification. *Diagnostics (Basel)*. 2026;16:1076.
- [18] Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. INTELLIGENCE trials. *Shock*. 2026;65:15-21.
- [19] Huang Q, et al. suPAR in sepsis: meta-analysis. *Shock*. 2020;53:416-425.
- [20] Tong-Minh K, et al. Biomarkers and sepsis prediction. *BMC Emerg Med*. 2021;21:70.
- [21] Baldetti M, et al. suPAR prognostic accuracy. *Diagnostics (Basel)*. 2026;16:1076.
- [22] Bruhn R, et al. Biomarker profiling in ED patients. *Clin Biochem*. 2025;138:110943.
- [23] Leggeri S, et al. suPAR prognostic role. *Clin Chem Lab Med*. 2025;65:941-948.
- [24] Gavelli F, et al. suPAR and ED outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15:2851.
- [25] Jensen JU, et al. SUPERIOR study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;28:100605.
- [26] Huang Y, Huang S, Zhuo X, Lin M. Predictive value of suPAR in AKI. *Clin Exp Nephrol*. 2023;27(1):1-11.
- [27] Bhasin-Chhabra B, Wang T, Levine JE, et al. suPAR and AKI in transplantation. *Blood Adv*. 2025;9(24):6394-6401.
- [28] Azam TU, Shadid HR, Blakely P, et al. suPAR in COVID-19 AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2725-2735.
- [29] Wang B, Wang J, Qi C, et al. suPAR and ER stress in AKI. *Mol Med*. 2025;31:296.
- [30] Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. SAVE-MORE trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1752-1760.
- [31] Gavelli F, Giolitti FM, Vidali M, et al. suPAR in ED symptom-based cohorts. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15:2851.
- [32] Ismail A, Erne G, Vasbinder A, et al. suPAR in cardiovascular outcomes (SOLOIST-WHF). *J Card Fail*. 2026.
- [33] Guan J, Xie H, Wang H, et al. suPAR and vascular calcification. *Ren Fail*. 2025;47(1):2549399.
- [34] Zajonz TS, Edinger F, Götze J, et al. suPAR and extracorporeal circulation. *J Clin Med*. 2025;14:5020.35. Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. INTELLIGENCE biomarker study. *Shock*. 2026;65:15-21.
- [35] Sakr SM, Desai S, Medina-Inojosa J, et al. suPAR and diabetes-related cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2026;49(3):450-459.
- [36] Jankowski L, Pruc M, Gasecka A, et al. suPAR and AKI: meta-analysis. *Ann Agric Environ Med*. 2023;30(2):364-368.

KARDIOMIOPATIE DZIEDZICZNE W DOBIE MEDYCyny PERSONALIZOWANEJ: MOLEKULARNE CELE TERAPEUTYCZNE, WYZWANIA TECHNOLOGICZNE I PERSPEKTYWY KLINICZNE

**Jakub Kancerek^{1,2}, Wiktoria Baron^{1,2}, Liwia Szerszeń²,
Amelia Zielińska-Motyka²**

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

Abstrakt: Niniejsza praca przedstawia ewolucję leczenia dziedzicznych kardiomiopatii od tradycyjnych strategii paliatywnych po spersonalizowaną medycynę precyzyjną. Omówiono znaczenie sekwencjonowania nowej generacji (NGS), celowanych modulatorów sarkomeru oraz innowacyjnych terapii opartych na RNA. Jednym z najbardziej zaawansowanych eksperymentalnie kierunków rozwoju jest inżynieria genetyczna (m.in. CRISPR-Cas9 i prime editing), badana pod kątem możliwości trwałej korekty patogennych mutacji w miokardium. W pracy przeanalizowano również krytyczne bariery technologiczne związane z wektorami dostarczającymi (AAV, LNP), ryzykiem efektów poza celem oraz dylematami bioetycznymi. Szerokie zastosowanie edycji genomu w praktyce klinicznej pozostaje perspektywą długoterminową, ściśle uzależnioną od wyników wieloletnich badań nad bezpieczeństwem tych technologii.

Słowa kluczowe: kardiomiopatie dziedziczne, medycyna precyzyjna, edycja genomu, CRISPR-Cas9

Abstract: This paper presents the evolution of treating hereditary cardiomyopathies from traditional palliative strategies to personalized precision medicine. It discusses the significance of next-generation sequencing (NGS), targeted sarcomere modulators, and innovative RNA-based therapies. One of the most experimentally advanced directions is genetic engineering (including CRISPR-Cas9 and prime editing), investigated for its potential to achieve permanent correction of pathogenic mutations in the myocardium. The article also analyses critical technological barriers related to delivery vectors (AAV, LNP), the risk of off-target effects, and bioethical dilemmas. The broad clinical application of genome editing remains a long-term perspective, contingent upon the results of extensive, long-term safety studies.

Keywords: hereditary cardiomyopathies, precision medicine, genome editing, CRISPR-Cas9

1. Wstęp

Kardiomiopatie dziedziczne stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej opieki zdrowotnej ze względu na wrodzony potencjał do indukowania schyłkowej niewydolności serca oraz nagłego zgonu sercowego (ang. *sudden cardiac death*, SCD), zwłaszcza w populacjach sportowców oraz młodych pacjentów [1]. Postępujący charakter tych schorzeń prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia, generując jednocześnie obciążenie społeczno-ekonomiczne wynikające z częstych hospitalizacji i utraty zdolności do pracy [1, 2]. Historycznie, zarządzanie kliniczne w tej grupie pacjentów opierało się na strategiach paliatywnych. Tradycyjna farmakoterapia, oparta na klasycznych lekach beta-adrenolitycznych, niedihydropirydynowych antagonistach kanału wapniowego czy lekach antyarytmicznych, optymalizuje miejscowe warunki hemodynamiczne i łagodzi objawy, jednak nie wpływa na naturalny przebieg choroby [3, 4]. Jej głównym ograniczeniem pozostaje brak ingerencji w pierwotne zaburzenia szlaków patofizjologicznych. Środki te nie korygują molekularnych i komórkowych konsekwencji defektów genetycznych, takich jak patologiczna hiperkurczliwość, deregulacja wewnątrzkomórkowej homeostazy wapniowej czy postępująca przebudowa profibrotyczna miokardium [3, 4]. Rozwój technik sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) umożliwił lepsze zrozumienie architektury genetycznej i korelacji genotyp-fenotyp w kardiomiopatiach [5]. Stało się to podstawą koncepcji medycyny precyzyjnej, która zakłada przejście od ustandaryzowanych schematów leczenia na rzecz zindywidualizowanych terapii celowanych [6, 7]. Współczesna medycyna personalizowana integruje dane pochodzące z transkryptomiki, epigenomiki, proteomiki i metabolomiki [8]. Zastosowanie sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI) do interpretacji

tych profiliów pozwala na dokładne fenotypowanie pacjentów, przekształcając diagnostykę opartą na klasyfikacji syndromowej w medycynę predykcyjną i celowaną [8]. Celem tego podejścia jest wdrożenie interwencji przyczynowych, zdolnych do zahamowania patologicznego procesu na poziomie subkomórkowym przed wystąpieniem nieodwracalnego remodelingu strukturalnego narządu [3]. Wymiernym dowodem na kliniczną użyteczność medycyny celowanej są wyniki leczenia amyloidozy transtyretynowej serca (ang. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM) [9]. Wyciszenie patologicznej ekspresji genów w ATTR-CM wyznacza kierunek wdrażania modulatorów cząsteczkowych oraz technik edycji genomu w kardiomiopatiach dziedzicznych [3, 9]. Przewiduje się, że interwencja molekularna może zdefiniować nowy standard opieki, w którym potwierdzenie patogennego wariantu będzie wskazaniem do wczesnej terapii modyfikującej przebieg choroby [6].

2. Architektura genetyczna kardiomiopatii i główne geny patogenne

Tło molekularne kardiomiopatii uwarunkowanych dziedzicznie jest wysoce heterogenne i obejmuje spektrum wariantów w obrębie genów kodujących białka strukturalne, kurczliwe oraz szlaki transdukcji sygnału. Większość przypadków kardiomiopatii przerostowej (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) wykazuje autosomalnie dominujący wzorzec dziedziczenia i stanowi konsekwencję defektów w genach determinujących budowę sarkomeru [10]. Wiodącą rolę odgrywają geny *MYH7* oraz *MYBPC3*, które odpowiadają za przeważającą część zidentyfikowanych genetycznie przypadków HCM. Gen *MYH7* koduje ciężki łańcuch beta-miozyny, będący elementem motorycznym grubych filamentów, podczas gdy *MYBPC3* odpowiada za syntezę białka C wiążącego miozynę (ang. *cardiac myosin-binding protein C*, cMyBP-C), pełniącego funkcję w stabilizacji sarkomeru i regulacji cyklu skurczowo-rozkurczowego. Z perspektywy rokowniczej mutacje typu zmiany sensu w locus *MYH7* częściej korelują z wcześniejszą manifestacją kliniczną, bardziej nasilonym przerostem lewej komory oraz niekorzystnym przebiegiem schorzenia. Z kolei mutacje w genie *MYBPC3* to przeważnie warianty obcinające, co manifestuje się klinicznie niepełną, opóźnioną penetracją i fenotypową ekspresją przerostu w wieku dorosłym [5]. Zmiennym profilem patogenetycznym charakteryzuje się kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. *dilated cardiomyopathy*, DCM). Podłożem molekularnym zarówno dziedzicznych, jak i idiopatycznych postaci DCM są aberracje w obrębie rozległego genu *TTN*, kodującego tytinę, największe znane białko człowieka, funkcjonujące jako mechaniczna sprężyna sarkomeru, niezbędna dla zachowania biernej elastyczności miokardium [10]. Na podstawie analizy dostępnych rejestrów szacuje

się, że warianty obcinające w genie tytyny (ang. *TTN truncating variants*, TTNtv) odpowiadają za istotny odsetek przypadków tej kardiomiopatii [11]. Zastosowanie wielkoskalowych analiz genetycznych pozwoliła na identyfikację regionów w obrębie *TTN*, w których obecność mutacji wykazuje istotną korelację z patologią mięśnia sercowego [12]. Skrócenie i utrata funkcji kotwiczącej tytyny upośledzają mechanorecepcję i generowanie siły skurczowej, co determinuje spadek frakcji wyrzutowej lewej komory [10]. Dekodowanie architektury genetycznej kardiomiopatii przyspieszyło dzięki technikom NGS, które umożliwiają optymalną kosztowo analizę paneli wielogenowych, a w przypadkach złożonych, sekwencjonowanie całego egzomu (ang. *whole exome sequencing*, WES) bądź całego genomu (ang. *whole genome sequencing*, WGS) [13]. Przewaga NGS nad klasyczną techniką Sangera wynika z wyższej przepustowości, co skraca czas analizy i zwiększa wydajność diagnostyczną [13, 14]. Wprowadzenie metod NGS do standardów diagnostycznych zredefiniowało podejście kliniczne i umożliwiło prowadzenie zindywidualizowanych badań kaskadowych [13]. Strategia ta służy ukierunkowanej identyfikacji bezobjawowych nosicieli wariantu patogennego wśród krewnych pierwszego stopnia [14]. Rozpoznanie statusu nosiciela w fazie przedklinicznej warunkuje wdrożenie nadzoru kardiologicznego i modyfikacji stylu życia, co zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań (w tym SCD) [13, 14]. Z drugiej strony molekularne wykluczenie mutacji zwalnia zdrowych członków rodziny z rutynowych kontroli, zmniejszając obciążenie psychiczne i optymalizując koszty opieki [14]. Należy zaznaczyć, że bioinformatyczna ewaluacja danych z sekwencjonowania wysokoprzepustowego jest procesem złożonym i obciążonym ryzykiem detekcji wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variants of uncertain significance*, VUS), co może generować niepokój pacjentów. Co więcej, sama heterogenność genetyczna kardiomiopatii, w tym identyfikacja licznych wariantów występujących wyłącznie u pojedynczych rodzin, stanowi jedną z głównych barier dla rozwoju farmakoterapii komercyjnych. Zjawisko to w wielu przypadkach uniemożliwia standaryzację narzędzi edytujących, wymuszając projektowanie wysoce zindywidualizowanych preparatów. Z tego względu obligatoryjnym elementem diagnostyki molekularnej pozostaje profesjonalne poradnictwo genetyczne. Doradcy wspierają proces estymacji ryzyka, interpretacji wyników i podejmowania decyzji reprodukcyjnych, a także odgrywają istotną rolę w redukcji obciążenia psychologicznego [13].

3. Terapie celowane cząsteczkowo

W odróżnieniu od będących w fazie badań strategii eksperymentalnych, istotnym postępowaniem w zakresie zatwierdzonej już klinicznie precyzyjnej farmakoterapii schorzeń sercowo-naczyniowych jest modyfikacja postępowania w kardiomiopatii przerostowej z zawężaniem drogi odpływu lewej komory (ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, HOCM), opierająca się na zastosowaniu mawakamtenu. Lek ten jako drobnocząsteczkowy i odwracalny inhibitor miozyny sercowej, modyfikuje pierwotne podłoże patofizjologiczne choroby [15]. U pacjentów z HOCM aberracje genów białek sarkomerycznych indukują wzrost frakcji głów miozyny zdolnych do tworzenia mostków poprzecznych z aktyną. Prowadzi to do hiperkurczliwości, upośledzenia relaksacji oraz deregulacji homeostazy energetycznej i wapniowej [15]. Mawakamten, poprzez wybiórczą modulację kinetyki cyklu skurczowego, stabilizuje miozynę, ograniczając generowanie siły mechanicznej miokardium i optymalizując podatność rozkurczową [15, 16]. Skuteczność tej interwencji potwierdzono w badaniu III fazy EXPLORER-HCM, w którym wykazano, że celowana inhibicja miozyny indukuje redukcję gradientu w drodze odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*, LVOT), z jednoczesną poprawą szczytowego pochłaniania tlenu (ang. *peak oxygen consumption*, pVO₂) jako obiektywnego parametru wydolności wysiłkowej oraz statusu funkcjonalnego [16]. Wyniki badania VALOR-HCM wskazują ponadto, że wdrożenie mawakamtenu korzystnie modyfikuje przebieg schorzenia, redukując odsetek kwalifikacji do inwazyjnych zabiegów redukcji przegrody międzykomorowej (ang. *septal reduction therapy*, SRT) [16, 17]. Pozytywne wyniki kliniczne tej strategii zainicjowały rozwój kolejnych modulatorów aparatu kurczliwego, w tym afikamtenu. Charakteryzuje się on udoskonalonym profilem farmakokinetycznym, co przekłada się na korzystniejsze parametry bezpieczeństwa i farmakodynamiki [18]. Jego zdolność do redukcji gradientu wewnątrzkomorowego zweryfikowano w badaniu SEQUOIA-HCM u pacjentów z objawową postacią HOCM [19]. Koncepcja modulacji sarkomeru obejmuje również leczenie dysfunkcji skurczowej miokardium. Trwają prace nad bezpośrednimi aktywatorami miozyny sercowej (np. omekamtiwem mekarbitem). Mechanizm działania tego leku w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową opiera się na stymulacji przejścia molekuł miozyny w stan silnego wiązania z aktyną, co wywołuje inotropizm dodatni bez proarytmogenicznej ingerencji w homeostazę wapniową [20]. Rozwój tej grupy leków wskazuje, że aparat kurczliwy kardiomiocytów stanowi istotny cel terapeutyczny w badaniach nad zindywidualizowanymi strategiami leczenia.

4. Terapie oparte na kwasach nukleinowych (RNA)

Współczesna kardiologia obejmuje również terapie oparte na kwasach rybonukleinowych (RNA), które umożliwiają ingerencję w translację patogennych transkryptów przed ich fenotypową ekspresją. Wykorzystanie antysensownych oligonukleotydów (ang. *antisense oligonucleotides*, ASO) oraz małego interferującego RNA (ang. *small interfering RNA*, siRNA) pozwala na selektywne wyciszenie ekspresji zmutowanych genów [23]. Kliniczne zastosowanie tego rodzaju farmakoterapii celowanej obrazują postępy w leczeniu ATTR-CM, choroby, której rozpoznawalność wzrosła dzięki nowoczesnym technikom obrazowym [21]. Zastosowanie leków opartych na zjawisku interferencji RNA powoduje wewnątrzkomórkową degradację informacyjnego RNA (ang. *messenger RNA*, mRNA) transtyretyny, co hamuje produkcję białka i kaskadę amyloidogenną [24]. Podstawę adaptacji technologii małych RNA w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego stanowiły badania nad inkisyraniem, ukierunkowanym na hamowanie syntezy konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9). Wyniki badań III fazy dowiodły, że selektywna ingerencja w szlaki RNA u pacjentów z hipercholesterolemią umożliwia długotrwałe obniżenie stężenia lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL) [22]. Osiągnięcia te stanowią punkt wyjścia dla badań translacyjnych nad nową generacją terapeutów RNA w patologii mięśnia sercowego [23]. Z kolei celowane interwencje w klasycznych kardiomiopatiach genetycznych wciąż znajdują się na wczesnym, przedklinicznym etapie rozwoju. Jak sugerują eksperymentalne modele zwierzęce, obecne prace badawcze koncentrują się na wykorzystaniu molekuł ASO u pacjentów z mutacjami w genie *MYBPC3*, co potencjalnie mogłoby ułatwić przywrócenie prawidłowej struktury białkowej [26].

5. Edycja genów i inżynieria genetyczna

Jednym z kierunków rozwoju medycyny molekularnej, badanym pod kątem możliwości trwałej korekty podłoża genetycznego kardiomiopatii, jest technologia edycji genomu oparta na systemie CRISPR-Cas9 (ang. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats - CRISPR-associated protein 9*). Mechanizm polega na wykorzystaniu jednoniciowego naprowadzającego RNA (ang. *single guide RNA*, sgRNA), które kieruje endonukleazę Cas9 do specyficznej sekwencji w genomie, indukując pęknięcie obu nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Skutkuje to aktywacją mechanizmów naprawczych, takich jak naprawa ukierunkowana homologią (ang. *homology-directed repair*, HDR) lub niehomologiczne łączenie końców (ang.

non-homologous end joining, NHEJ)), co umożliwia inaktywację patogennego wariantu [27]. Przeglądy systematyczne badań na modelach zwierzęcych wykazują znaczny potencjał terapeutyczny klasycznego układu CRISPR-Cas9. Niemniej jednak generowanie pęknięć dwuniciowych wiąże się z ryzykiem powstawania insercji, delecji oraz mutacji poza celem terapii (ang. *off-target effects*) [28]. Ograniczenia te stały się powodem opracowania metod alternatywnych, takich jak edytory zasad (ang. *base editing*, BE) oraz technologia prime editing (PE). Autorzy najnowszych prac przeglądowych wskazują, że zastosowanie technologii prime editing (PE) w obszarze uwarunkowanych genetycznie chorób układu krążenia może w przyszłości stanowić perspektywiczne narzędzie, hipotetycznie pozwalające na bezpośrednią modyfikację patologii mięśnia sercowego. Technologie te wykorzystują zmodyfikowaną białkowo wersję enzymu Cas9, nacinającą tylko jedną nić DNA. Umożliwia to wysoce precyzyjną konwersję pojedynczych nukleotydów przy użyciu BE lub wprowadzanie sekwencji naprawczych przy pomocy matrycowego RNA naprowadzającego (ang. *prime editing guide RNA*, pegRNA) z użyciem PE [31]. Brak konieczności całkowitego przerywania podwójnej helisy DNA znacząco ogranicza indukcję niepożądanych zmian genetycznych, co poprawia profil bezpieczeństwa w kontekście badań klinicznych. Pojedyncze doniesienia z wczesnych badań przedklinicznych typu *proof-of-concept* sugerują możliwość zahamowania rozwoju fenotypu HCM, jak dotąd wyłącznie w modelach zwierzęcych. Na przykład, w jednym z badań na modelu mysim zaobserwowano, że korekta patogennego wariantu R403Q w genie *MYH7* za pomocą edytorów zasad (BE) ograniczyła rozwój przerostu lewej komory i proces włóknienia [29]. Wyniki te należy jednak interpretować ze świadomości istotnych ograniczeń metodologicznych. Fizjologia mięśnia sercowego gryzoni znacząco odbiega od ludzkiej, co utrudnia bezpośrednią translację skuteczności z modelu zwierzęcego na organizm pacjenta. Równolegle rozwijane są metody walidacji tych narzędzi. Technologie takie jak przestrzenny *perturb-seq* umożliwiają analizę genomiki komórkowej przy zachowaniu architektury tkanki, co ułatwia mapowanie skutków edycji w mikrośrodku miokardium [30]. Połączenie narzędzi edytujących z mapowaniem przestrzennym pozwala z wyższą wiarygodnością weryfikować poprawność integracji skorygowanych kardiomiocytów.

6. Wyzwania technologiczne i etyczne

Opracowanie bezpiecznych wektorów dostarczających (ang. *delivery systems*) molekularne narzędzia edytujące do kardiomiocytów pozostaje wyzwaniem w kardiogenetyce. W badaniach przedklinicznych dominują wektory oparte na wirusach

adenoasocjowanych (ang. *adeno-associated virus*, AAV), które wykazują tropizm do miokardium. Wykazano ich skuteczność *in vivo* w korekcie mutacji w mysich modelach HCM [28, 29]. Zastosowanie wektorów AAV u pacjentów wiąże się jednak z istotnymi ograniczeniami, takimi jak limitowana pojemność pakowania oraz zdolność do wywoływania odpowiedzi immunologicznej, co stymuluje rozwój alternatywnych rozwiązań. W literaturze przedmiotu jako potencjalną alternatywę wskazuje się nanocząsteczki lipidowe (ang. *lipid nanoparticles*, LNP), oferujące przejściową ekspresję systemów edytujących (np. PE). Teoretycznie mogłoby to zmniejszyć ryzyko niepożądanych zmian genomowych, jednak osiągnięcie wysokiego kardiotropizmu LNP wymaga dalszych badań [28, 31]. Poważną barierą translacyjną pozostaje ponadto problem przełożenia pomyslnych modyfikacji molekularnych na rzeczywiste i mierzalne kliniczne punkty końcowe. Nawet stuprocentowa skuteczność wyciszenia lub naprawy wadliwego genu na poziomie subkomórkowym może okazać się niewystarczająca, jeżeli interwencja nastąpi u pacjenta na etapie rozwiniętego, nieodwracalnego remodelingu strukturalnego i zaawansowanego zbliżowania miokardium. Dodatkowo rozwój tych technologii wymusza uwzględnienie zróżnicowanych uwarunkowań systemów opieki zdrowotnej. Techniczne ograniczenia wektorów, brak długoterminowych danych obserwacyjnych potwierdzających trwałość efektów u ludzi, a także ryzyko powstawania efektów *off-target* stanowią przedmiot ożywionych debat bioetycznych [32]. Międzynarodowe grona naukowe zwracają uwagę na nieprzewidywalne konsekwencje tych interwencji, sprzeciwiając się obecnie modyfikacjom genetycznym ludzkiej linii zarodkowej [33-36]. Efekty *off-target* takie jak niezamierzone pęknięcia DNA w regionach homologicznych do sekwencji docelowej, stanowią ryzyko mutagenyzy i uszkodzenia innych genów [28]. Skuteczna terapia *in vivo* wymaga wysokiej precyzji, by korzyści nie wiązały się z toksycznością genetyczną [29]. Technologia prime editing (PE) rozwijane są m.in. w celu redukcji tego ryzyka [31]. Translacja tych terapii napotyka również na bariery ekonomiczne. Wysokie koszty leków genowych mogą prowadzić do znacznego pogłębienia nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej na świecie [32]. Rozwój manipulacji ludzkim DNA podlega nadzorowi instytucji takich jak Narodowe Akademie Nauk, Inżynierii i Medycyny [32]. Szczególne kontrowersje budzi potencjalna edycja komórek linii zarodkowej (ang. *germline editing*) [33]. Mimo że edycja gamet mogłaby teoretycznie zapobiec dziedziczeniu kardiomiopatii, aspekty prawne i moralne takich ingerencji pozostają przedmiotem szerokiej dyskusji [34]. Środowiska naukowe apelują o utrzymanie międzynarodowego odroczenia badań nad edycją ludzkiej linii zarodkowej, wskazując na ryzyko przekazania błędów genetycznych [35, 36].

7. Podsumowanie

W ostatniej dekadzie obserwuje się ewolucję w leczeniu kardiomiopatii dziedzicznych, od postępowania o charakterze paliatywnym ku interwencjom przyczynowym. Proces ten obejmował przejście od leków łagodzących objawy do zastosowania drobnocząsteczkowych modulatorów sarkomeru oraz terapii opartych na kwasach rybonukleinowych (RNA). Kolejnym kierunkiem rozwoju jest inżynieria genetyczna i technologia CRISPR-Cas9, która teoretycznie umożliwia korektę DNA w kardiomiocytach. W perspektywie kolejnych lat rozwój kardiogenetyki będzie koncentrował się na translacji klinicznej. Wymaga to udoskonalenia wektorów (takich jak nanocząsteczki LNP) w celu zapewnienia bezpiecznego transferu edytorów do miokardium, zminimalizowania efektów *off-target* oraz uniknięcia odpowiedzi immunologicznej, która obecnie ogranicza stosowanie wektorów AAV. Wdrożenie systemu CRISPR-Cas9 do standardu leczenia wymaga czasu i oceny rzeczywistych dowodów naukowych. Mięsień sercowy stanowi trudne środowisko dla wydajnej transdukcji. Wczesne fazy badań klinicznych, oceniające głównie profil bezpieczeństwa, będą prawdopodobnie obejmować wyłącznie wyselekcjonowane, wczesne grupy pacjentów, u których nie doszło jeszcze do nieodwracalnej przebudowy narządu. Wdrożenie szerszych, wielośrodkowych badań klinicznych, niezbędnych do oceny terapii genowych korygujących mutacje w genach *MYH7* czy *MYBPC3*, pozostaje perspektywą długoterminową. Czas ten jest niezbędny do zgromadzenia długoterminowych danych obserwacyjnych pod kątem potencjalnej niestabilności genomowej, onkogenezy, weryfikacji przełożenia wskaźników molekularnych na zmniejszenie śmiertelności klinicznej, a także do wypracowania konsensusu bioetycznego. Mimo tych złożonych barier technologicznych medycyna rozwija innowacje, które w przyszłości mogą stanowić narzędzie do trwałej interwencji w układ sercowo-naczyniowy na poziomie genomu.

Referencje

- [1] Ho, C. Y., Day, S. M., Ashley, E. A., et al. "Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)," *Circulation*, V. 138, No. 14, 2018, pp. 1387–1398.
- [2] Wiethoff, I., Goversen, B., Michels, M., et al. "A systematic literature review of economic evaluations and cost-of-illness studies of inherited cardiomyopathies," *Neth Heart J*, V. 31, No. 6, 2023, pp. 226–237.

- [3] Bakalakos, A., Monda, E., and Elliott, P. M. "Tailored therapeutics for cardiomyopathies," *Nat Rev Cardiol.*, V. 22, No. 10, 2025, pp. 814–831.
- [4] Kokori, E., Patel, R., Olatunji, G., et al. "Innovative pharmacological approaches to hypertrophic cardiomyopathy: The emerging role of Aficamten," *Current Problems in Cardiology*, 2024.
- [5] Hao, L., Chen, X., and Qin, B. "Hypertrophic cardiomyopathy: comprehensive insights into pathogenic genes and genotype-phenotype associations," *Front Cell Dev Biol.*, V. 14, 2026, p. 1741252.
- [6] Mehdi, M., Verma, S., Mir, B. A., et al. "Precision Medicine in Cardiomyopathy: Advances and Future Directions," *Clin Genet.*, V. 108, No. 6, 2025, pp. 641–653.
- [7] Khattab, E., Myrianthefs, M. M., Sakellaropoulos, S., et al. "Precision medicine applications in dilated cardiomyopathy: Advancing personalized care," *Curr Probl Cardiol.*, V. 50, No. 7, 2025, p. 103076.
- [8] Țapoș, G.-F., Cîmpeanu, I.-A., Predescu, I.-A., et al. "An Integrative Review of the Cardiovascular Disease Spectrum: Integrating Multi-Omics and Artificial Intelligence for Precision Cardiology," *Diseases*, V. 14, No. 1, 2026, p. 31.
- [9] Gonzalez-Lopez, E., Maurer, M. S., and Garcia-Pavia, P. "Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine," *European Heart Journal*, V. 46, No. 11, 2025, pp. 999–1013.
- [10] Angriman, F., Bortolotti, F., Perotto, M., et al. "Titin Cardiomyopathy, Emerging Evidence: More Than A Big Heart," *Curr Cardiol Rep.*, V. 27, No. 1, 2025, p. 170.
- [11] Herman, D. S., Lam, L., Taylor, M. R. G., et al. "Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy," *N Engl J Med.*, V. 366, No. 7, 2012, pp. 619–628.
- [12] Vatta, M., Regalado, E., Parfenov, M., et al. "Analysis of TTN Truncating Variants in >74 000 Cases Reveals New Clinically Relevant Gene Regions," *Circ Genom Precis Med.*, V. 18, No. 2, 2025, e004982.
- [13] Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., et al. "2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies," *Eur Heart J.*, V. 44, No. 37, 2023, pp. 3503–3626.
- [14] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure," *Eur Heart J.*, V. 42, No. 36, 2021, pp. 3599–3726.
- [15] Green, E. M., Wakimoto, H., Anderson, R. L., et al. "A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice," *Science*, V. 351, No. 6273, 2016, pp. 617–621.
- [16] Olivotto, I., Oreziak, A., Barriales-Villa, R., et al. "Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *The Lancet*, V. 396, No. 10253, 2020, pp. 759–769.

- [17] Desai, M. Y., Owens, A., Geske, J. B., et al. "Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy," *Journal of the American College of Cardiology*, V. 80, No. 2, 2022, pp. 95-108.
- [18] Hartman, J. J., Hwee, D. T., Robert-Paganin, J., et al. "Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy," *Nat Cardiovasc Res.*, V. 3, No. 8, 2024, pp. 1003-1016.
- [19] Maron, M. S., Masri, A., Nassif, M. E., et al. "Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy," *N Engl J Med.*, V. 390, No. 20, 2024, pp. 1849-1861.
- [20] Teerlink, J. R., Diaz, R., Felker, G. M., et al. "Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure," *N Engl J Med.*, V. 384, No. 2, 2021, pp. 105-116.
- [21] Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., et al. "Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis," *Circulation*, V. 133, No. 24, 2016, pp. 2404-2412.
- [22] Ray, K. K., Wright, R. S., Kallend, D., et al. "Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol," *N Engl J Med.*, V. 382, No. 16, 2020, pp. 1507-1519.
- [23] Dzau, V. J., and Hodgkinson, C. P. "RNA Therapeutics for the Cardiovascular System," *Circulation*, V. 149, No. 9, 2024.
- [24] Fazoli, R. T., Drager, L. F., Kalil-Filho, R., et al. "RNA interference therapy in cardiology: will new targets improve therapeutic goals?," *Drugs Context.*, V. 13, 2024, pp. 2024-3-1.
- [25] Ardiana, M., Fadila, A. N., Zuhra, Z., et al. "Non-coding RNA therapeutics in cardiovascular diseases and risk factors: Systematic review," *Noncoding RNA Res.*, V. 8, No. 4, 2023, pp. 487-506.
- [26] Munteanu, S., Nicolas Rocamora, E. M., Martinez Perez, C., et al. "Antisense oligonucleotides as a potential therapeutic strategy in hypertrophic cardiomyopathy caused by MYBPC3 variants," *Cardiovascular Research*, V. 120, 2024.
- [27] Kyriakopoulou, E., Monnikhof, T., and van Rooij, E. "Gene editing innovations and their applications in cardiomyopathy research," *Dis Model Mech.*, V. 16, No. 5, 2023.
- [28] Vo, Q. D., et al. "Gene editing therapy as a therapeutic approach for cardiovascular diseases in animal models: A scoping review," *PLoS One*, V. 20, No. 6, 2025.
- [29] Reichart, D., Newby, G. A., Wakimoto, H., et al. "Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice," *Nat Med.*, V. 29, No. 2, 2023, pp. 412-421.
- [30] Shen, K., Seow, W. Y., Keng, C. T., et al. "Spatial perturb-seq: single-cell functional genomics within intact tissue architecture," *Nature Communications*, 2026.

- [31] Hosseini, S. Y., Mallick, R., Mäkinen, P., et al. "Navigating the prime editing strategy to treat cardiovascular genetic disorders in transforming heart health," *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2024, pp. 75-89.
- [32] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. "Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance," The National Academies Press, 2017.
- [33] The Hinxton Group. "Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification," 2015.
- [34] Araki, M., and Ishii, T. "International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization," *Reprod Biol Endocrinol.*, V. 12, 2014, p. 108.
- [35] Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, S. E., et al. "Don't edit the human germ line," *Nature News*, V. 519, No. 7544, 2015, p. 410.
- [36] Hampton, T. "Ethical and Societal Questions Loom Large as Gene Editing Moves Closer to the Clinic," *JAMA*, V. 315, No. 6, 2016, pp. 546-548.

AFICAMTEN W KARDIOMIOPATII PRZEROSTOWEJ - PRZEŁOM CZY OBIECUJĄCA PERSPEKTYWA?

**Kacper Artykiewicz^{1,2}, Alicja Pluta^{1,2}, Aleksandra Skóra^{1,2}, Nikola Szyller¹,
Maja Pluta¹, Wiktoria Skwirczyńska^{1,2}, Kacper Packi^{1,3}**

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
3. Zakład Immunoparazytologii i Alergologii Molekularnej, Uniwersytet Jana Długosza

Abstrakt: Kardiomiopatia przerostowa (HCM, ang. hypertrophic cardiomyopathy) jest jedną z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób mięśnia sercowego i stanowi istotny problem kliniczny ze względu na zróżnicowany przebieg oraz ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Szczególną postacią choroby jest obturacyjna kardiomiopatia przerostowa (oHCM), w której dochodzi do zwężenia drogi odpływu lewej komory, prowadzącego do ograniczenia przepływu krwi oraz występowania objawów takich jak duszność wysiłkowa, ból w klatce piersiowej czy omdlenia. Przez 60 lat leczenie farmakologiczne tej choroby miało głównie charakter objawowy i nie było ukierunkowane na podstawowy mechanizm patofizjologiczny, jakim jest nadmierna kurczliwość sarkomerów mięśnia sercowego. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie mechanizmu działania, właściwości farmakokinetycznych oraz skuteczności klinicznej aficamtenu - inhibitora miozyny sercowej drugiej generacji stosowanego w leczeniu obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej. Praca ma charakter przeglądowy i opiera się na analizie aktualnej literatury naukowej oraz wyników badań klinicznych dotyczących stosowania tego leku. W opracowaniu omówiono mechanizm działania aficamtenu, jego farmakokinetykę oraz metabolizm, a także wyniki kluczowych badań klinicznych, takich jak REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM oraz FOREST-HCM. Dostępne dane wskazują, że aficamten prowadzi do istotnej redukcji gradientów w drodze odpływu lewej komory, poprawy wydolności

wysiłkowej, zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych oraz obniżenia stężeń biomarkerów przeciążenia mięśnia sercowego. Długoterminowe obserwacje sugerują również możliwość korzystnego remodelingu mięśnia sercowego. Wyniki analiz wskazują, że aficamten stanowi obiecującą terapię ukierunkowaną na patofizjologię choroby i może stanowić ważne uzupełnienie dotychczasowych metod leczenia obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej. Konieczne są jednak dalsze badania w celu oceny długoterminowego wpływu tego leku na przebieg choroby oraz jego potencjalnych zastosowań w innych postaciach kardiomiopatii przerostowej.

Słowa kluczowe: aficamten, inhibitory miozyny sercowej, kardiomiopatia przerostowa

Abstract: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common genetically determined diseases of the myocardium and represents a significant clinical problem due to its heterogeneous course and the risk of serious cardiovascular complications. A particular form of the disease is obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM), in which left ventricular outflow tract obstruction leads to impaired blood flow and symptoms such as exertional dyspnea, chest pain, and syncope. For 60 years, pharmacological treatment of this condition was primarily focused on symptom relief and did not directly target the underlying pathophysiological mechanism, namely the excessive contractility of cardiac sarcomeres. The aim of this study is to present the mechanism of action, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy of aficamten, a second-generation cardiac myosin inhibitor used in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The study has a review character and is based on the analysis of current scientific literature and clinical trial results concerning the use of this drug. The paper discusses the mechanism of action of aficamten, its pharmacokinetics and metabolism, as well as the results of key clinical trials, including REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM, and FOREST-HCM. Available evidence indicates that aficamten leads to a significant reduction in left ventricular outflow tract gradients, improvement in exercise capacity, reduction of clinical symptoms, and decreased levels of biomarkers associated with myocardial stress. Long-term observations also suggest the potential for favorable cardiac reverse remodeling. The results of the analysis indicate that aficamten represents a promising therapy targeting the pathophysiology of the disease and may become an important addition to the current treatment strategies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. However, further studies are required to assess the long-term effects of this therapy and its potential applications in other forms of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: aficamten, cardiac myosin inhibitors, hypertrophic cardiomyopathy

1. Wprowadzenie

Kardiomiopatia przerostowa (HCM, ang. hypertrophic cardiomyopathy) to częsta, w większości przypadków genetycznie uwarunkowana choroba strukturalna serca, charakteryzująca się przerostem lewej komory. HCM jest diagnozowana na całym świecie, w ponad 125 krajach, a jej częstość występowania wynosi od 1 : 200 do 1 : 500 osób populacji ogólnej [1–3]. W Polsce ilość pacjentów chorych

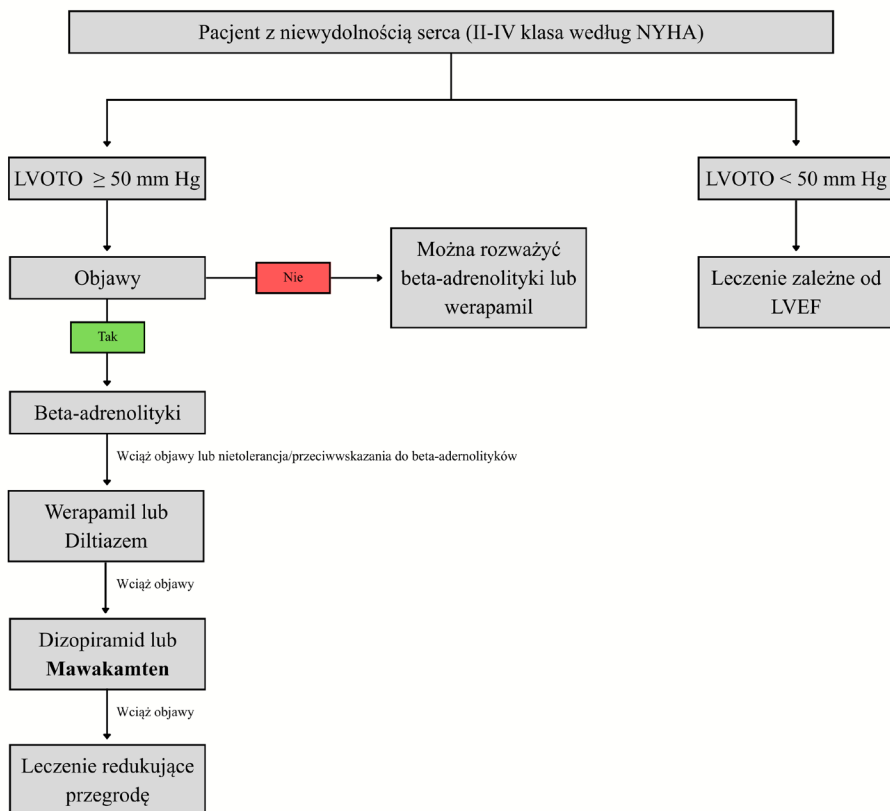
na kardiomiopatię przerostową może wynosić nawet 180 000 [4]. Choroba charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem obrazu klinicznego, od postaci bezobjawowej, przez objawy wysiłkowe, takie jak duszność, dławica piersiowa, kołatanie serca i omdlenia, aż po nagły zgon sercowy jako pierwszą manifestację choroby [5].

Leczenie kardiomiopatii przerostowej to złożony proces, w którym wyróżniamy dwie główne ścieżki terapeutyczne zależne od nasilenia objawów niewydolności serca sklasyfikowanych przy użyciu klasyfikacji New York Heart Association (NYHA), oraz obecności lub brakiem zwężenia drogi odpływu lewej komory (LVOTO). Aby ocenić LVOTO stosujemy parametr jakim jest gradient ciśnienia drogi odpływu lewej komory (LVOT), który można zmierzyć za pomocą badania echokardiograficznego. Prawidłowy gradient ciśnienia LVOT nie powinien przekraczać 30 mmHg, podczas gdy wartość równa lub większa niż 50 mmHg jest uznawana za istotną hemodynamicznie i oznacza wyraźne upośledzenie przepływu krwi z lewej komory [6,7]. Wartość gradientu powyżej 50 mmHg, jest punktem krytycznym, który jest istotny do podejmowania dalszych decyzji zarówno farmakologicznych, jak i inwazyjnych strategii leczenia. Dodatkowo w zależności od wartości gradientu LVOT możemy podzielić pacjentów na dwa podtypy: na tych z kardiomiopatią przerostową obturacyjną (oHCM), charakteryzujących się niedrożnością LVOT, oraz tych z kardiomiopatią przerostową nieobturacyjną (nHCM), u których brak jest niedrożności przepływu z lewej komory. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podkreślają, że większość pacjentów których wartość gradientu LVOT mieści się w zakresie 30-49 mmHg, może być leczona zgodnie ze schematem dla nHCM, natomiast pacjenci spełniający próg 50 mmHg LVOT należą do grupy cierpiących na oHCM i to właśnie w ich leczeniu możemy zastosować inhibitory miozyny sercowej (Rycina 1.) [5,8,9].

Obecne standardy postępowania w przypadku wystąpienia kardiomiopatii przerostowej obejmują modyfikację stylu życia, genetyczne badania przesiewowe rodziny pacjenta, farmakoterapię, stratyfikację ryzyka nagłej śmierci sercowej z implantacją kardiowertera-defibrylatora (ICD, ang. implantable cardioverter-defibrillator) lub bez niej, zabiegi redukcji przegrody i, w niektórych przypadkach przeszczep serca [10].

Dotychczasowe leczenie farmakologiczne obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej skupiało się na działaniu objawowym. Leki takie jak beta-adrenolityki, nie-dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, czy disopyramid, nie dają odpowiedzi na podstawową patofizjologię choroby, jaką jest hiperkurczliwość sarkomerów mięśnia sercowego [1,9,10]. Nadzieją na skuteczniejszą farmakoterapię przynoszą selektywne inhibitory miozyny sercowej. Pierwszym lekiem należącym do tej grupy jest mavacamten, który otrzymał zgodę na dopuszczenie do obrotu 2022 roku (FDA) i 2023 roku (EMA). Drugim inhibitorem miozyny sercowej jest aficamten,

który został zarejestrowany w 2025 roku w USA i to właśnie jemu poświęcona jest ta praca [8,11].



Rycina 1. Uproszczony schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Opracowanie własne na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2023 roku [9]. Skróty: LVOTO – obturacja drogi odpływu lewej komory; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

2. Mechanizm działania aficamtenu

Aficamten (dawniej CK-3773274) jest małącząsteczkowym, selektywnym inhibitorem miozyny sercowej drugiej generacji, opracowanym w celu bezpośredniego zmniejszania patologicznie nasilonej kurczliwości sarkomerów w kardiomiocytach, co stanowi kluczowy element leczenia kardiomiopatii przerostowej (HCM). W przebiegu HCM dochodzi do zaburzeń funkcjonowania aparatu kurczliwego kardiomiocytów, najczęściej wynikających z mutacji w genach kodujących białka filamentów

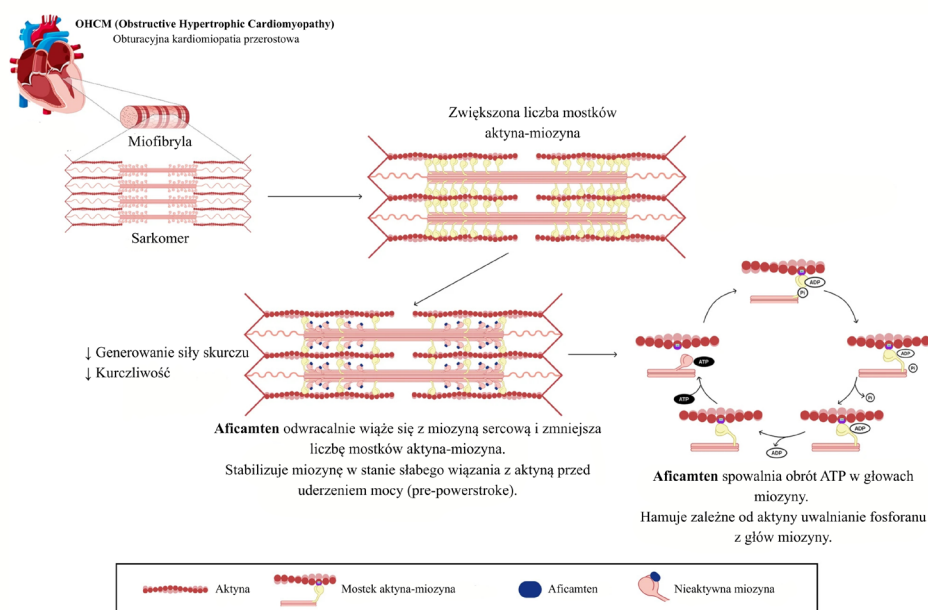
grubych (np. miozynie) lub cienkich (takich jak aktyna czy troponina). Zmiany te prowadzą do zwiększenia liczby funkcjonalnie dostępnych główek miozyny zdolnych do interakcji z filamentami aktynowymi, co skutkuje nasilonym tworzeniem mostków krzyżowych i nadmierną generacją siły skurczu [6,12].

Aficamten jest allosterycznym inhibitorem podfragmentu S1 miozyny sercowej, obejmującego jej domenę katalityczną. Jego działanie prowadzi do zmiany konformacji cząsteczki miozyny i zahamowania aktywności jej ATP-azy [13]. Aktywność ATP-azy miozyny sercowej jest kluczowa dla hydrolizy ATP, która w efekcie napędza zmiany konformacyjne głów miozyn niezbędne do generowania siły skurczu mięśnia sercowego. Poprzez jej hamowanie aficamten spowalnia obrót ATP do ADP i fosforanu nieorganicznego (Pi), co prowadzi do ograniczenia ilości energii potrzebnej do wygenerowania siły skurczu (powerstroke) [12,14]. Ponieważ ATP jest niezbędne do odłączenia głów miozyny od filamentów aktynowych, działanie leku prowadzi do wydłużenia czasu utrzymywania się kompleksu aktyna-miozyna w stanie słabego wiązania, określanym jako stan pre-powerstroke (PPS). W konsekwencji zmniejsza się liczba aktywnych mostków poprzecznych, co skutkuje redukcją generowanej siły skurczu oraz ogólnej kurczliwości mięśnia sercowego [15,16]. (Rycina 2.)

3. Farmakokinetyka i metabolizm aficamtenu

Profil farmakokinetyczny aficamtenu został szczegółowo scharakteryzowany w badaniach przedklinicznych oraz w badaniach klinicznych fazy I i II. Uzyskane wyniki wskazują na przewidywalny przebieg kinetyki leku, niewielką zmienność międzypersonalną jego parametrów farmakokinetycznych oraz stosunkowo długi okres półtrwania. Właściwości te mogą stanowić potencjalną przewagę aficamtenu nad dotychczas stosowanym inhibitorem miozyny sercowej, jakim jest mavacamten [12,18,19].

W badaniu klinicznym fazy I, w którym oceniano zarówno pojedyncze, jak i wielokrotne dawki leku, wykazano, że aficamten po podaniu doustnym ulega stosunkowo szybkiemu wchłanianiu. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosiła od około 0,5 do 2,8 godziny, przy czym w niektórych przypadkach maksymalne stężenie obserwowano do około 4 godzin po podaniu dawki. Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała, że zarówno maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}), jak i pole pod



Rycina 2. Mechanizm działania aficamtenu [17]

krzywą stężenie-czas (AUC) zwiększały się proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Zależność ta wskazuje na liniowy oraz przewidywalny profil farmakokinetyczny aficamtenu. W badaniu oceniono również wpływ spożycia pokarmu na proces wchłaniania leku. Wyniki wykazały, że przyjęcie aficamtenu wraz z posiłkiem nie powoduje istotnych zmian w jego wchłanianiu. Sugeruje to, że lek może być stosowany niezależnie od posiłków [14,20]. Z zastosowaniem aficamtenu znakowanego radioizotopem węgla-14 oceniono jego dystrybucję w organizmie człowieka. Udo- wodniono, że stężenia całkowitej radioaktywności w krwi pełnej i osoczu były zbli- żone, a stosunek radioaktywności krwi pełnej do osocza wynosił około 0,566. Wynik ten wskazuje na brak istotnej kumulacji leku w elementach morfotycznych krwi. Ponadto po osiągnięciu maksymalnego stężenia aficamtenu w osoczu obserwowano stopniowy spadek radioaktywności w osoczu, co odzwierciedla proces dystrybucji leku do tkanek organizmu [14].

Bardzo ważną cechą aficamtenu jest jego metabolizm typu multi-CYP, co ozna- cza, że w jego przemianach wątrobowych uczestniczy kilka izoenzymów cytochromu P450. Największy udział w metabolizmie leku mają izoenzymy CYP2C9, CYP3A4,

CYP2D6 oraz CYP2C19. Na podstawie badań *in vivo* z zastosowaniem odpowiednich markerów enzymatycznych określono przybliżony udział poszczególnych izoenzymów w metabolizmie aficamtenu: CYP2C9 - 50%, CYP3A4 - 26%, CYP2D6 - 21% oraz CYP2C19 - 3% [21]. Zaangażowanie kilku równoległych szlaków enzymatycznych ma istotne znaczenie kliniczne. Wieloenzymatyczny charakter metabolizmu zmniejsza ryzyko istotnych interakcji lekowych, ponieważ zahamowanie aktywności jednego z enzymów nie prowadzi do gwałtownego wzrostu stężenia aficamtenu, ponieważ jego biotransformacja może być wówczas częściowo kompensowana przez pozostałe szlaki metaboliczne. Dodatkową zaletą jest brak konieczności rutynowego genotypowania pacjentów przed rozpoczęciem terapii. W przeciwieństwie do mavacamtenu stosowanie aficamtenu nie wymaga wcześniejszej oceny polimorfizmów genów kodujących enzymy CYP, co upraszcza procedurę kwalifikacji pacjentów do leczenia [14,21–24]. W badaniach dotyczących metabolizmu aficamtenu zidentyfikowano łącznie 17 produktów biotransformacji, z czego 9 zostało dokładnie scharakteryzowanych. Do trzech głównych metabolitów obecnych w osoczu należą M1a, M1b oraz M5. Metabolity M1a i M1b powstają w wyniku monohydroksylacji cząsteczki aficamtenu i stanowią odpowiednio około 10,5% oraz 36,4% całkowitej ekspozycji osoczowej. Oba te metabolity uznawane są za farmakologicznie nieaktywne. Istotnym metabolitem jest również M5, który stanowi glukuronid metabolitu M1a sprzężony poprzez atom tlenu i odpowiada za około 10,3% ekspozycji osoczowej. W procesie metabolizmu aficamtenu ważną rolę odgrywa także mikrobiota jelitowa. Z jej udziałem powstaje metabolit M18, który stanowi około 44,1% podanej dawki leku. Metabolit ten powstaje w wyniku redukcyjnego rozszczepienia pierścienia oksadiazolowego metabolitu M5, wydzielanego z żółcią do jelita [14].

Aficamten charakteryzuje się stosunkowo długim okresem półtrwania. W badaniach farmakokinetycznych mediana okresu półtrwania leku ($t_{1/2}$) wynosiła 99,6 h. Tak długi czas utrzymywania się leku w organizmie umożliwia jego stosowanie w schemacie dawkowania raz na dobę. Ponadto pozwala on na osiągnięcie stanu stacjonarnego w ciągu około 2 tygodni przy codziennym podawaniu leku. Właściwość ta sprzyja również krótszemu procesowi miareczkowania dawki oraz zapewnia stosunkowo szybką odwracalność działania leku. Wykazano, że po odstawieniu aficamtenu jego efekt farmakodynamiczny ustępuje zazwyczaj w ciągu 24–48 godzin [14,23].

Eliminacja aficamtenu zachodzi głównie drogą jelitową. Potwierdzają to wyniki badań, w których wykazano, że około 55,7% podanej dawki leku było wydalone z kałem, natomiast około 32% z moczem. Wydalenie niezmienionego aficamtenu przez nerki stanowi jedynie niewielki odsetek całkowitej eliminacji, wynoszący

około 0,554% podanej dawki. To potwierdza, że kluczową rolę w usuwaniu leku z organizmu stanowi metabolizm wątrobowy. Ponadto wykazano, że parametry farmakokinetyczne aficamtenu u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ogólnie porównywalne z parametrami obserwowanymi u osób z prawidłową czynnością wątroby. W związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [14,19,22].

4. Badania kliniczne REDWOOD-HCM i SEQUOIA-HCM

4.1. Badanie REDWOOD-HCM

REDWOOD-HCM (Randomized Evaluation of Dosing With CK-3773274 in Obstructive Outflow Disease in HCM) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym fazy II, zaprojektowanym w celu ustalenia optymalnego dawkowania aficamtenu u pacjentów z objawową obturacyjną kardiomiopatią przerostową (oHCM). Badanie przeprowadzono w okresie od 31 stycznia 2020 r. do 25 maja 2021 r. w 30 ośrodkach akademickich w Ameryce Północnej i Europie [25]. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności aficamtenu u pacjentów z obturacyjną postacią kardiomiopatii przerostowej. Struktura badania obejmowała cztery kohorty pacjentów, z których każda koncentrowała się na odmiennym aspekcie terapii lub innej populacji chorych [25,26].

W kohortach 1 i 2 oceniano pacjentów z objawową postacią oHCM, u których gradient w drodze odpływu lewej komory (LVOT) wynosił ≥ 30 mm Hg w spoczynku lub ≥ 50 mm Hg podczas próby Valsalvy. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do otrzymywania aficamtenu lub placebo przez okres 10 tygodni. Dawki leku były indywidualnie miareczkowane na podstawie wyników badań echokardiograficznych. W kohorcie 1 stosowano dawki 5 mg, 10 mg i 15 mg, natomiast w kohorcie 2 dawki 10 mg, 20 mg i 30 mg. W tej części badania wykazano istotną statystycznie redukcję gradientów LVOT w porównaniu z placebo, a także znaczące obniżenie poziomu biomarkerów stresu sercowego, w tym NT-proBNP o 62% względem wartości obserwowanych w grupie kontrolnej [26–28].

Kohorta 3 została zaprojektowana w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania aficamtenu u pacjentów z oHCM, u których objawy utrzymywały się pomimo leczenia farmakologicznego z zastosowaniem dizopyramidu. Wykazano, że jednoczesne stosowanie aficamtenu i dizopyramidu było bezpieczne oraz dobrze

tolerowane. Dodanie aficamtenu do terapii dizopyramidem umożliwiło dalszą redukcję objawów choroby, a poprawę o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA odnotowano u 78% badanych pacjentów [15,27].

W kohorcie 4 oceniano 41 pacjentów z objawową postacią kardiomiopatii przerostowej bez istotnej obturacji drogi odpływu lewej komory. Pacjenci otrzymywali miareczkowane dawki aficamtenu w zakresie 5–15 mg przez okres 10 tygodni. W tej grupie 55% pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA, natomiast 29% chorych stało się całkowicie bezobjawowych. Ponadto obserwowano istotne zmniejszenie stężenia biomarkerów sercowych, w tym redukcję NT-proBNP o 56% oraz troponiny sercowej o 22% [25,29].

Uzyskane wyniki dostarczyły istotnych dowodów na skuteczność, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję aficamtenu w zmniejszaniu obturacji drogi odpływu lewej komory, a także w poprawie objawów klinicznych i redukcji biomarkerów uszkodzenia oraz przeciążenia mięśnia sercowego. Dane uzyskane w badaniu REDWOOD-HCM stanowiły podstawę do zaprojektowania i przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych fazy III, w tym badania SEQUOIA-HCM [25,27–30].

4.2. Badanie SEQUOIA-HCM

SEQUOIA-HCM (Safety, Efficacy, and Quantitative Understanding of Obstruction Impact of Aficamten in HCM) było kluczowym badaniem klinicznym fazy III, którego celem była ocena wpływu aficamtenu na wydolność wysiłkową, nasilenie objawów klinicznych oraz parametry hemodynamiczne u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową (oHCM) [13,31].

Do badania włączano dorosłych pacjentów (wiek 18–85 lat) z potwierdzoną obturacyjną kardiomiopatią przerostową w klasie czynnościowej NYHA II-III, u których stwierdzono zachowaną frakcję wyrzutową lewej komory ($LVEF \geq 60\%$) oraz istotny gradient w drodze odpływu lewej komory ($LVOT \geq 30$ mm Hg w spoczynku lub ≥ 50 mm Hg podczas próby Valsalvy lub wysiłku). Dodatkowym kryterium włączenia była ograniczona wydolność wysiłkowa, definiowana jako maksymalne zużycie tlenu ($pVO_2 \leq 90\%$ wartości należnej dla wieku i płci). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 282 pacjentów z 14 krajów, którzy zostali losowo przydzieleni w badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem do jednej z dwóch grup: 142 pacjentów otrzymywało aficamten, natomiast 140 pacjentów placebo (randomizacja 1:1) [13,30,31].

Okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Terapia rozpoczynała się od dawki aficamtenu 5 mg raz na dobę, która następnie była indywidualnie miareczkowana

w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta, maksymalnie do dawki 20 mg. Dostosowanie dawki przeprowadzano w dwutygodniowych odstępach na podstawie wyników badań echokardiograficznych. Celem takiego schematu miareczkowania było uzyskanie gradientu LVOT po próbie Valsalvy <30 mm Hg, przy jednoczesnym zachowaniu frakcji wyrzutowej lewej komory na poziomie $\geq 55\%$ [30,32].

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana maksymalnego zużycia tlenu (pVO_2) oceniana w badaniu spiroergometrycznym po 24 tygodniach leczenia. W grupie otrzymującej aficamten odnotowano istotny wzrost wartości pVO_2 o 1,8 ml/kg/min, podczas gdy w grupie placebo nie zaobserwowano zmian (0,0 ml/kg/min). Różnica między grupami wyniosła 1,74 ml/kg/min i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należała między innymi ocena zmian gradientu w drodze odpływu lewej komory (LVOT). W trakcie leczenia 68,3% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź hemodynamiczną, definiowaną jako gradient LVOT <30 mm Hg w spoczynku oraz <50 mm Hg po próbie Valsalvy. Średnia redukcja gradientu LVOT po próbie Valsalvy wyniosła około 50 mm Hg w porównaniu z placebo. Leczenie aficamtenem wiązało się również z wyraźną poprawą stanu klinicznego, a u 71% pacjentów chorych odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów ograniczających aktywność fizyczną, u 51,1% pacjentów stwierdzono poprawę o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA, w porównaniu z 26,4% w grupie placebo [30–32]. Poprawie uległa także jakość życia, oceniana przy użyciu kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Wynik punktowy jakości życia zwiększył się średnio o 7 punktów w porównaniu z placebo. Równocześnie obserwowano korzystne zmiany w zakresie biomarkerów sercowych, gdzie stężenie NT-proBNP zmniejszyło się o około 80% względem wartości obserwowanych w grupie placebo. Warto również podkreślić, że wśród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania spełniali kryteria kwalifikacji do zabiegu redukcji przegrody międzykomorowej (ang. septal reduction therapy, SRT), u większości z nich po 24 tygodniach leczenia aficamtenem przestano obserwować wskazania do tego typu interwencji [13,30,32,33].

Uzyskane wyniki potwierdziły wysoką skuteczność aficamtenu w leczeniu obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej (oHCM). U 97% pacjentów odnotowało istotną poprawę w co najmniej jednej z czterech ocenianych domen: hemodynamice, nasileniu objawów klinicznych, wydolności wysiłkowej lub poziomie biomarkerów sercowych. Stosunkowo krótki okres półtrwania aficamtenu umożliwiał szybkie osiągnięcie efektu terapeutycznego oraz bezpieczne i elastyczne miareczkowanie dawki. Badanie SEQUOIA-HCM stanowi jedno z kluczowych badań klinicznych

potwierdzających skuteczność terapii aficamtenem w leczeniu pacjentów z objawową postacią oHCM [13,30–32].

5. Badanie MAPLE-HCM – przewaga nad standardowym leczeniem

MAPLE-HCM (Metoprolol vs Aficamten in Patients With LVOT Obstruction on Exercise Capacity in HCM) było międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III z podwójnie ślepą próbą, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa aficamtenu oraz metoprololu stosowanych w monoterapii u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową (oHCM). Badanie zaprojektowano w celu oceny, czy terapia aficamtenem może zapewnić większą poprawę kliniczną niż metoprolol, który od wielu lat stanowi podstawę leczenia farmakologicznego tej choroby [34].

Do badania włączono 175 pacjentów z objawową obturacyjną kardiomiopatią przerostową (oHCM), którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych. Leczenie prowadzono przez 24 tygodnie, a badane leki podawano raz na dobę. Aficamten stosowano w dawce początkowej 5 mg, która była stopniowo miareczkowana do maksymalnej dawki 20 mg, natomiast metoprolol podawano w dawce początkowej 50 mg, zwiększanej w razie potrzeby do maksymalnej dawki 200 mg. Dawkowanie obu leków było indywidualnie dostosowywane w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta oraz wyników badań echokardiograficznych [35].

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana maksymalnego zużycia tlenu (pVO_2) po 24 tygodniach leczenia. U pacjentów otrzymujących aficamten odnotowano wzrost pVO_2 o 1,1 ml/kg/min, natomiast w grupie leczonej metoprololem obserwowano spadek wydolności wysiłkowej o 1,2 ml/kg/min. Średnia różnica pomiędzy grupami wyniosła 2,3 ml/kg/min i była istotna statystycznie, co wskazuje na wyraźną przewagę aficamtenu nad metoprololem w poprawie wydolności wysiłkowej pacjentów z oHCM [36].

Do drugorzędowych punktów końcowych badania należały m.in. zmiany gradientu w drodze odpływu lewej komory (LVOT), klasy czynnościowej NYHA, jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) oraz stężeń biomarkerów sercowych. W zakresie parametrów hemodynamicznych aficamten wykazał szybką i wyraźną redukcję gradientów LVOT, natomiast metoprolol nie wykazał istotnego wpływu na zmniejszenie gradientu ani w spoczynku, ani po próbie Valsalvy. Również w ocenie objawów klinicznych obserwowano korzystniejsze wyniki w grupie aficamtenu widać było istotną poprawę

o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA odnotowano u 51,1% pacjentów, podczas gdy w grupie metoprololu poprawę taką stwierdzono u 26,4% chorych. W analizie jakości życia, ocenianej przy użyciu kwestionariusza KCCQ, poprawa była niemal dwukrotnie większa w grupie aficamtenu (+15,8 punktu) w porównaniu z grupą metoprololu (+8,7 punktu). Korzystne zmiany obserwowano również w zakresie biomarkerów sercowych. Leczenie aficamtenem doprowadziło do redukcji stężenia NT-proBNP o 73%, podczas gdy w grupie leczonej metoprololem odnotowano wzrost poziomu tego biomarkera o 42% [34,36].

Zarówno aficamten, jak i metoprolol charakteryzowały się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach i wynosiła 8% w grupie aficamtenu oraz 7% w grupie metoprololu. Leczenie aficamtenem wiązało się z umiarkowanym obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory, jednak u niemal wszystkich pacjentów wartości te pozostawały w granicach normy, co wskazuje na dobrą tolerancję terapii [36].

Uzyskane wyniki badania MAPLE-HCM wskazują na wysoką skuteczność terapii z zastosowaniem aficamtenu u pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową. Dane te potwierdzają, że aficamten stosowany w monoterapii może skutecznie zmniejszać nasilenie objawów choroby oraz poprawiać parametry hemodynamiczne i wydolność wysiłkową pacjentów z oHCM. Jednocześnie wyniki badania sugerują, że lek ten może stanowić potencjalną alternatywę terapeutyczną dla powszechnie stosowanych β -adrenolityków, które od wielu lat stanowią podstawę farmakologicznego leczenia tej choroby [34–36].

6. Badanie FOREST-HCM – ocena bezpieczeństwa i tolerancji aficamtenu

Badanie FOREST-HCM jest trwającym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym typu open-label extension, do którego włączani są dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z kardiomiopatią przerostową oraz zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory ($LVEF \geq 55\%$), którzy wcześniej ukończyli udział w badaniach REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM lub MAPLE-HCM. Celem trwającego badania jest przede wszystkim ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji stosowania aficamtenu. Analiza ta obejmuje częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz konieczność modyfikacji lub redukcji dawki w przypadku obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50%. Do drugorzędowych punktów końcowych badania należy ocena zmian gradientu w drodze odpływu lewej komory (LVOT) w stosunku do wartości

wyjściowych u pacjentów z obturacyjną postacią choroby, a także analiza czasu do osiągnięcia określonych progów redukcji gradientu LVOT, definiowanych jako gradient spoczynkowy <30 mmHg oraz gradient po próbie Valsalvy <50 mmHg. Cele eksploracyjne obejmują ocenę długoterminowego wpływu aficamtenu na strukturę i funkcję serca, kwalifikację do zabiegów redukcji przegrody międzykomorowej (SRT), a także zmiany w poziomie biomarkerów sercowych (NT-proBNP, hsTnI), klasie czynnościowej NYHA oraz jakości życia pacjentów ocenianej przy użyciu kwestionariusza KCCQ [37,38].

Na podstawie 48-tygodniowej obserwacji wykazano szybką i utrzymującą się redukcję gradientów w drodze odpływu lewej komory. Średni gradient spoczynkowy LVOT zmniejszył się o około 40 mmHg, natomiast średni gradient po próbie Valsalvy o około 53 mmHg. Poprawę kliniczną o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA odnotowano u 82% pacjentów, a 31% chorych uzyskało 20-punktową poprawę w kwestionariuszu jakości życia KCCQ. Ponadto obserwowano korzystne zmiany w zakresie parametrów strukturalnych serca, w tym zmniejszenie maksymalnej grubości ściany lewej komory oraz wskaźnika objętości lewego przedsionka, a także obniżenie stężeń biomarkerów sercowych. Leczenie aficamtenem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa terapii pozostawał korzystny w trakcie obserwacji [38].

Istotnym zagadnieniem analizowanym w badaniu FOREST-HCM są również obserwacje sugerujące potencjalną zdolność aficamtenu do wywoływania korzystnego remodelingu wstecznego mięśnia sercowego. Dotychczasowe wyniki wskazują na statystycznie istotne zmniejszenie grubości ściany lewej komory średnio o około 1,2 mm, a także redukcję indeksu objętości lewego przedsionka, co może świadczyć o częściowej modyfikacji fenotypu choroby [38,39].

Zgromadzone dotychczas dane potwierdzają, że stosowanie aficamtenu wiąże się z utrzymującą się poprawą parametrów hemodynamicznych oraz zmniejszeniem nasilenia objawów klinicznych u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Wyniki te sugerują, że lek ten może stanowić obiecującą perspektywę terapeutyczną w długoterminowym leczeniu tej choroby [37–39].

7. Podsumowanie

Kardiomiopatia przerostowa, a zwłaszcza jej obturacyjna postać, stanowi częstą chorobę układu sercowo-naczyniowego i pozostaje istotnym wyzwaniem terapeutycznym. Przez wiele lat leczenie tej jednostki chorobowej miało przede wszystkim charakter objawowy i nie było ukierunkowane bezpośrednio na podstawowy

mechanizm patofizjologiczny, jakim jest nadmierna kurczliwość sarkomerów mięśnia sercowego. Przełom w tym zakresie przyniosło wprowadzenie inhibitorów miozyny sercowej, wśród których aficamten zajmuje szczególne miejsce jako lek drugiej generacji [1-8].

Aficamten jest selektywnym, allosterycznym inhibitorem miozyny sercowej, który wiąże się z podfragmentem S1 i ogranicza nadmierną aktywność aparatu kurczliwego kardiomiocytów. Poprzez spowolnienie uwalniania fosforanu nieorganicznego oraz stabilizację miozyny w stanie słabego wiązania z aktyną zmniejsza liczbę aktywnych mostków poprzecznych, a tym samym redukuje patologiczną hiperkurczliwość mięśnia sercowego. Mechanizm ten sprawia, że lek oddziałuje bezpośrednio na patofizjologiczne podłoże choroby, a nie jedynie na jej następstwa kliniczne [6,12-16].

Dostępne dane wskazują, że aficamten charakteryzuje się korzystnym profilem farmakokinetycznym, obejmującym szybkie wchłanianie, przewidywalny przebieg farmakokinetyki, stosunkowo długi okres półtrwania oraz metabolizm typu multi-CYP. Właściwości te umożliwiają bezpieczne i elastyczne miareczkowanie dawki, a także ograniczają ryzyko istotnych interakcji lekowych. Dodatkową zaletą jest brak konieczności rutynowego genotypowania pacjentów przed rozpoczęciem terapii [14,18-23].

Wyniki badań klinicznych, w tym REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM, MAPLE-HCM oraz FOREST-HCM, dostarczyły istotnych dowodów potwierdzających skuteczność, bezpieczeństwo oraz trwałość efektu klinicznego aficamtenu. Wykazano, że lek ten prowadzi do redukcji gradientów w drodze odpływu lewej komory, poprawy wydolności wysiłkowej, zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych oraz obniżenia stężeń biomarkerów przeciążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego. Długoterminowe obserwacje sugerują ponadto możliwość korzystnego remodelingu mięśnia sercowego, co może wskazywać na szerszy wpływ terapii na przebieg choroby [25-39].

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że aficamten stanowi istotny postęp w leczeniu obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej, oferując terapię ukierunkowaną na mechanizm choroby. Jednocześnie należy podkreślić, że mimo dużego potencjału klinicznego lek ten nie wpływa na genetyczne podłoże HCM, które odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby. Z tego względu dalszy rozwój terapii powinien obejmować nie tylko ocenę długoterminowych efektów stosowania inhibitorów miozyny sercowej, lecz także poszukiwanie metod leczenia oddziałujących na molekularne i genetyczne podstawy kardiomiopatii przerostowej.

Referencje

- [1] Sikand N, Stendahl J, Sen S, Lampert R, Day S. Current management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*. 2025;389:e077274. doi:10.1136/bmj-2023-077274
- [2] Maron BA, Wang RS, Carnethon MR, et al. What Causes Hypertrophic Cardiomyopathy? *Am J Cardiol*. 2022;179:74-82. doi:10.1016/j.amjcard.2022.06.017
- [3] Zhang Y, Adamo M, Zou C, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2024;25(6):399-419. doi:10.2459/JCM.0000000000001616
- [4] Mizia-Stec K, Leszek P, Ceglowska U, et al. Incidence, prevalence and outcomes of patients with cardiomyopathies in Poland in the period 2016-2020. *Kardiol Pol*. 2024;82. doi:10.33963/v.kp.98357
- [5] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. 2022;79(4):372-389. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.002
- [6] Kukowka A, Drożdżik M. Cardiac Myosin Inhibitors in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Trials and Future Challenges. *Biomolecules*. 2025;15(8):1098. doi:10.3390/biom15081098
- [7] Vilcant V, Hai O. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed February 3, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470446/>
- [8] Rahimi M, Ahluwalia M, Sulague RM, Kpodonu J. Cardiac myosin inhibitors in hypertrophic cardiomyopathy: gaps in knowledge and future opportunities. *Shanghai Chest*. 2024;8:20. doi:10.21037/shc-24-12
- [9] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194
- [10] Hutt E, Desai MY. Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2024;212S:S33-S41. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.074
- [11] Keam SJ. Mavacamten: First Approval. *Drugs*. 2022;82(10):1127-1135. doi:10.1007/s40265-022-01739-7
- [12] Hartman JJ, Hwee DT, Robert-Paganin J, et al. Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Cardiovasc Res*. 2024;3(8):1003-1016. doi:10.1038/s44161-024-00505-0
- [13] Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(20):1849-1861. doi:10.1056/NEJMoa2401424
- [14] Xu D, Divanji P, Griffith A, et al. Pharmacokinetics, disposition, and biotransformation of the cardiac myosin inhibitor aficamten in humans. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12(5):e70006. doi:10.1002/prp2.70006

- [15] Savsin H, Tokarek T. Comprehensive Review: Mavacamten and Aficamten in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2025;13(7):1619. doi:10.3390/biomedicines13071619
- [16] Mohran S, Kooiker KB, Naim A, et al. Myosin modulator Aficamten inhibits force in cardiac muscle by altering myosin's biochemical activity without changing thick filament structure. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. Published online May 18, 2025;2025.05.14.654110. doi:10.1101/2025.05.14.654110
- [17] Ogiewhi IJ, Ajekiigbe VO, Adeyemi BA, et al. Cardiac myosin inhibitors: Efficacy, safety and future directions of aficamten in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Egypt Heart J*. 2025;77(1):61. doi:10.1186/s43044-025-00652-0
- [18] Nakamura K, Okumura T, Kato S, et al. Cardiac Myosin Inhibitors in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Sarcomere to Clinic. *Int J Mol Sci*. 2025;26(19):9347. doi:10.3390/ijms26199347
- [19] Zhao X, Liu H, Tian W, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of aficamten in healthy Chinese participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1227470
- [20] Malik FI, Robertson LA, Armas DR, et al. A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Cardiac Myosin Inhibitor Aficamten in Healthy Participants. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(8):763-775. doi:10.1016/j.jacbts.2022.04.008
- [21] Desai MY, Michaud V, Thacker D, et al. CYP450 activity, drug interactions, and genetic polymorphisms: clinical relevance for the new selective cardiac myosin inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;0(0):1-10. doi:10.1080/14740338.2025.2596231
- [22] Xu D, Lutz JD, Divanji P, et al. Effect of Hepatic Impairment or Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Aficamten. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(3):397-406. doi:10.1007/s40262-025-01481-9
- [23] Maharao N, Lutz J, Simkins T, et al. Evaluation of cytochrome p450 2c9, 2c19, and 2d6 inhibition on the pharmacokinetics of aficamten in healthy participants. *JACC*. 2025;85(12_Supplement):1428-1428. doi:10.1016/S0735-1097(25)01912-6
- [24] Davis BJ, Volk H, Nguyen O, et al. Safety and Efficacy of Mavacamten and Aficamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(6):e038758. doi:10.1161/JAHA.124.038758
- [25] Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. 2023;81(1):34-45. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.020
- [26] Masri A, Sherriid MV, Abraham TP, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail*. 2024;30(11):1439-1448. doi:10.1016/j.cardfail.2024.02.020

- [27] Masri A, Maron MS, Abraham TP, et al. Concomitant Aficamten and Disopyramide in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2026;14(2):102441. doi:10.1016/j.jchf.2025.03.008
- [28] Owens AT, Masri A, Abraham TP, et al. Aficamten for Drug-Refractory Severe Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in Patients Receiving Disopyramide: REDWOOD-HCM Cohort 3. *J Card Fail.* 2023;29(11):1576-1582. doi:10.1016/j.cardfail.2023.07.003
- [29] Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail.* 2024;30(11):1439-1448. doi:10.1016/j.cardfail.2024.02.020
- [30] Coats CJ, Masri A, Nassif ME, et al. Dosing and Safety Profile of Aficamten in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From SEQUOIA-HCM. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(15):e035993. doi:10.1161/JAHA.124.035993
- [31] Coats CJ, Maron MS, Abraham TP, et al. Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):199-215. doi:10.1016/j.jchf.2023.10.004
- [32] Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Impact of Aficamten on Disease and Symptom Burden in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC.* 2024;84(19):1821-1831. doi:10.1016/j.jacc.2024.09.003
- [33] Coats CJ, Masri A, Barriales-Villa R, et al. Cardiac biomarkers and effects of aficamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the SEQUOIA-HCM trial. *Eur Heart J.* 2024;45(42):4464-4478. doi:10.1093/eurheartj/ehae590
- [34] Garcia-Pavia P, Bilen O, Burroughs M, et al. Aficamten vs Metoprolol for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2025;13(2):346-357. doi:10.1016/j.jchf.2024.11.011
- [35] Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025;393(10):949-960. doi:10.1056/NEJMoa2504654
- [36] Wang A, Garcia-Pavia P, Masri A, et al. Aficamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Multidomain, Patient-Level Analysis of the MAPLE-HCM Trial. *JACC.* 2026;87(8):1029-1042. doi:10.1016/j.jacc.2025.10.057
- [37] Tower-Rader A, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the FOREST-HCM long-term study. *Eur Heart J.* Published online March 5, 2026;ehaf1085. doi:10.1093/eurheartj/ehaf1085
- [38] Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, et al. Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 48-Week Results From FOREST-HCM. *JACC Heart Fail.* 2025;13(8):102496. doi:10.1016/j.jchf.2025.03.040
- [39] Masri A, Choudhury L, Barriales-Villa R, et al. Standard-of-Care Medication Withdrawal in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Receiving Aficamten in FOREST-HCM. *JACC.* 2024;84(19):1839-1849. doi:10.1016/j.jacc.2024.09.002

SUZETRYGINA JAKO NOWY NIEOPIOIDOWY LEK PRZECIWBÓŁOWY – BEZPIECZEŃSTWO I ZNACZENIE KLINICZNE

Adrianna Sobolewska, Rafał Wąsek, Martyna Szlenk, Alicja Suchocka

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

Abstrakt: W ciągu życia niemal każdy człowiek doświadcza pewnego stopnia bólu. Często jest to powód, dla którego pacjenci poszukują pomocy oraz porady medycznej. W styczniu 2025 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności (FDA) zatwierdziła suzetryginę (VX-548) jako nowy nieopiodowy środek przeciwbólowy. Lek ten należy do grupy selektywnych inhibitorów kanału sodowego bramkowanego napięciem 1.8 (NaV1.8) i przeznaczony jest do leczenia ostrego bólu o umiarkowanym do silnego nasilenia u dorosłych pacjentów. Działając poprzez selektywne hamowanie NaV1.8, które jest ograniczone obwodowo, suzetrygina zmniejsza przekazywanie bólu, oferując skuteczną alternatywę w leczeniu bólu ostrego bez ryzyka uzależnienia. W dwóch badaniach fazy 3, przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oraz kontrolowanych placebo, wykazano, że 48-godzinna terapia doustną suzetryginą znacząco redukuje intensywność bólu u dorosłych cierpiących na umiarkowany do silnego ból po zabiegu plastyki brzucha lub usunięciu haluksów, w porównaniu do placebo. Niemniej jednak, badania nie potwierdziły przewagi suzetryginy nad aktywnym preparatem opiodowym, jakim jest dwuwiniian hydrokodonu/acetaminofen 5 mg/325 mg. Suzetrygina jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów i posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. W przyszłości suzetrygina oraz jej potencjalne odpowiedniki mogą umożliwić bezpieczniejsze i skuteczniejsze leczenie bólu, eliminując konieczność stosowania tradycyjnej terapii opiodowej.

Słowa kluczowe: ból, kanał sodowy bramkowany napięciem, nieopiodowy środek przeciwbólowy, suzetrygina

Abstract: Almost everyone experiences some degree of pain during their lifetime. This is often the reason why patients seek medical help and advice. In January 2025, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved suzetrigine (VX-548) as a new non-opioid analgesic. This drug belongs to the class of selective voltage-gated sodium channel 1.8 (NaV1.8) inhibitors and is intended for the treatment of moderate to severe acute pain in adult patients. By selectively inhibiting NaV1.8, which is limited to peripheral tissues, suzetrigine reduces pain transmission, offering an effective alternative for the treatment of acute pain without the risk of addiction. In two Phase 3, double-blind, placebo-controlled studies, 48-hour therapy with oral suzetrigine was shown to significantly reduce pain intensity in adults suffering from moderate to severe pain following abdominoplasty or bunionectomy, compared to placebo. However, the studies did not confirm the superiority of suzetrigine over the active opioid formulation, hydrocodone bitartrate/acetaminophen 5 mg/325 mg. Suzetrigine is well tolerated by patients and has an acceptable safety profile. In the future, suzetrigine and its potential counterparts may enable safer and more effective pain management, eliminating the need for traditional opioid therapy.

Keywords: non-opioid analgesic, pain, suzetrigine, voltage-gated sodium channel

1. Wprowadzenie

Ból jest nieodłączną częścią życia, którego praktycznie każdy doświadcza w pewnym momencie swojego życia w różny sposób i często stanowi on powód, dla którego ludzie szukają pomocy i porady medycznej. Przewlekły ból stanowi problem zdrowia publicznego, którym dotkniętych jest 20–30% ludności krajów zachodnich. Ból jest całkowicie indywidualnym doświadczeniem, różniącym się znacznie pod względem intensywności, czasu trwania i charakteru [1,2]. Obecne metody leczenia obejmują szereg środków przeciwbólowych oraz leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NS-LPZ), środki znieczulające miejscowo, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe i opioidy. Środki te działają poprzez mechanizmy, które nie są specyficzne dla odczuwania bólu, przekazywania sygnałów bólowych ani percepcji bólu, i często powodują działania niepożądane, które mogą skutkować niewystarczającą kontrolą bólu, ponieważ oddziałują na wiele różnych obszarów i narządów. W rezultacie tego pacjenci oraz lekarze często wykorzystują leki opioidowe do skutecznego łagodzenia bólu, mimo istniejących problemów z tolerancją oraz obaw dotyczących bezpieczeństwa, w tym zagrożenia uzależnieniem [3,4]. 30 stycznia 2025 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) zatwierdziła suzetryginę (JOURNAVX™), pierwszy inhibitor NaV1.8, do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego u osób dorosłych [5]. Decyzja

o zatwierdzeniu została podjęta na podstawie danych z dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo i substancją czynną badań klinicznych (NCT04977336, NCT05034952) z udziałem pacjentów poddanych zabiegom plastyki brzucha i usunięcia haluksów [6]. Przygotowanie tego rozdziału opierało się na publikacjach naukowych w medycznych bazach danych, takich jak PubMed, Scopus i Embase, jak również informacjach pozyskanych ze stron internetowych dotyczących przedstawianego zagadnienia. W pracy zostało uwzględnione łącznie 54 publikacji z lat 2012-2026.

2. Fizjologia i patofizjologia bólu

Ból może istotnie wpłynąć na życie osoby, która go doświadcza, gdyż ogranicza jej codzienną aktywność oraz utrudnia realizację zobowiązań społecznych. Tego rodzaju ograniczenie swobody działania może prowadzić do pogorszenia zdrowia psychicznego [7,8].

2.1. Definicja i klasyfikacja bólu

Ostatnia definicja bólu sformułowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Bólem (ang. *International Association for the Study of Pain*; IASP) jako „nieprzyjemne doznanie sensoryczne i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki lub opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia” została przyjęta przez Radę IASP w 1979 roku. W 2020 roku IASP wprowadziło zaktualizowaną definicję bólu ujętą jako „nieprzyjemne doznanie sensoryczne i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki lub przypominające je”. Wraz z zaktualizowaną definicją bólu IASP opublikowało sześć dodatkowych not interpretacyjnych, które mają na celu doprecyzowanie jej znaczenia. Wskazują one między innymi, że ból jest zawsze doświadczeniem osobistym, brak komunikacji nie wyklucza odczuwania bólu, ból i nocycepcja to różne zjawiska, a doświadczenie bólu jest modulowane przez czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne [9,10]. Z definicji ból ostry to ból trwający od kilku sekund do trzech miesięcy, który zazwyczaj wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki [11,12]. Ostry ból zapalny ma charakter adaptacyjny i pomaga radzić sobie ze skutkami uszkodzenia oraz chronić uszkodzoną tkankę [13]. Ból przewlekły natomiast definiuje się jako ból utrzymujący się lub nawracający przez okres dłuższy niż 3 miesiące. W przypadku zespołów przewlekłego bólu ból może stanowić jedyną lub główną dolegliwość i wymaga specjalnego leczenia oraz opieki. Obecnie

ból jest uwzględniony w klasyfikacji ICD-11 w 7 podkategoriach: 1 pierwotnej i 6 wtórnych. W schorzeniach takich jak fibromialgia lub niespecyficzny ból krzyża ból przewlekły można traktować jako samodzielną chorobę, podgrupa ta określana jest jako „przewlekły ból pierwotny”. W 6 innych podgrupach ból jest wtórny do choroby podstawowej: przewlekły ból związany z nowotworem, przewlekły ból neuropatyczny, przewlekły wtórny ból trzewny, przewlekły ból pourazowy i pooperacyjny, przewlekły wtórny ból głowy i ból twarzowo-szczękowy oraz przewlekły wtórny ból mięśniowo-szkieletowy [14,15]. Z uwagi na miejsce występowania, ból można kategoryzować na somatyczny (pochodzący z warstw powierzchownych) oraz trzewny (z organów wewnętrznych znajdujących się w jamach ciała) [16]. Z punktu widzenia etiologii IASP dzieli ból na trzy kategorie: ból nocyceptywny (NcP), ból neuropatyczny (NeP) oraz ból nocyplastyczny (NpP). W przeszłości w ujęciu dycho-
tomicznym ból rozróżniano wyłącznie jako nocyceptywny lub neuropatyczny, co wykluczało inne schorzenia, takie jak fibromialgia. W 2016 roku pojawił się trzeci termin opisowy – ból nocyplastyczny – co pozwoliło udoskonalić klasyfikację innych schorzeń bólowych. W praktyce klinicznej z kolei rozróżnienie między bólem nocyplastycznym a neuropatycznym może stanowić szczególne wyzwanie. Obie te formy bólu mają wiele wspólnych cech klinicznych, w tym nadwrażliwość bólową i ból samoistny [17,18]. Chociaż wiele stanów bólowych wykazuje cechy bólu mieszanego, rozpoznanie rodzaju bólu jest niezwykle istotne, ze względu na to, że ból neuropatyczny i nocyplastyczny mają odmienny mechanizm powstawania niż ból zapalny i wymagają innego postępowania terapeutycznego [13].

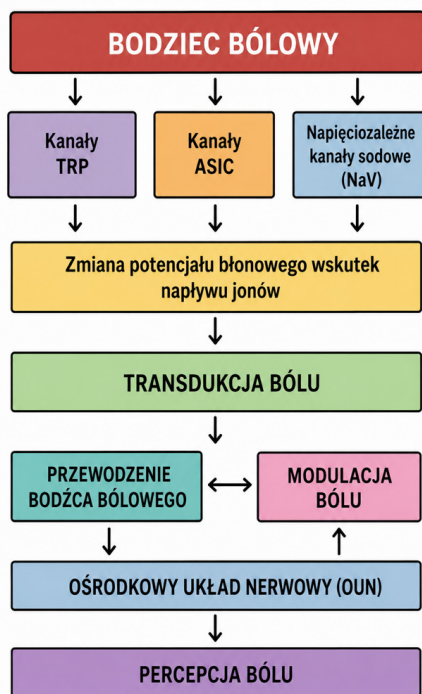
2.2. Mechanizmy przewodzenia bodźców bólowych

Odczuwanie bólu wiąże się z aktywacją receptorów w pierwotnych włóknach aferentnych, do których zaliczają się niemielinizowane włókna typu C oraz mielinizowane włókna typu A δ . Oba rodzaje nocyceptorów pozostają nieaktywne w stanie homeostazy, gdy nie występuje ból, i ulegają aktywacji w obliczu potencjalnego bodźca bólowego. Istnieją dwa różne rodzaje przekazywania bólu: szybki i wolny. Włókna A δ są związane głównie z termo- lub mechanoreceptorami, które szybko odbierają i przekazują bodźce bólowe. Receptory polimodalne są powiązane z włóknami typu C i przekazują bodźce bólowe w sposób powolny [19,20]. Proces przekazywania sygnałów bólowych można podzielić na cztery główne etapy: transdukcję, transmisję, modulację i percepcję. Podczas transdukcji nocyceptory wykrywają bodźce szkodliwe i przekształcają je w impulsy nerwowe. Sygnały te są następnie przekazywane do rdzenia kręgowego za pośrednictwem włókien A δ i C, a stamtąd przemieszczają

się w kierunku wzgórza poprzez drogę rdzeniowo-wzgórzową. Na etapie transmisji sygnały bólowe mogą ulegać modyfikacji w wyniku procesów modulacyjnych, które wpływają na indywidualne odczuwanie bólu. Modulacja zachodzi na różnych poziomach układu nerwowego i obejmuje takie mechanizmy, jak aktywacja receptorów opioidowych przez endogenne i egzogenne opioidy, reakcje autonomiczne oraz regulacja przekazywania sygnałów przez receptory N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA) i kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Gdy sygnał dotrze do mózgu, następuje proces percepcji – angażujący wiele struktur kory mózgowej i struktur podkorowych, które nie tylko interpretują bodźce bólowe, ale także dynamicznie je modulują. Leki przeciwbólowe oddziałują na różnych etapach szlaku bólowego, zmniejszając jego nasilenie [21,22,23].

2.3. Rola kanałów jonowych w transmisji bólu

Przekazywanie bólu odbywa się za pośrednictwem wyspecjalizowanych kanałów jonowych, w tym TRP (ang. *Transient Receptor Potential*), ASIC (ang. *Acid-Sensing Ion Channels*) oraz kanały sodowe zależne od napięcia (NaV) [24].



Rycina 1. Przewodzenie bólu w szlaku bólowym [24].

Kanały przejściowego potencjału receptorowego (TRP) pełnią rolę czujników dla różnorodnych sygnałów komórkowych i środowiskowych. Ssaki posiadają łącznie 28 różnych białek kanałów TRP. Są to kanały jonowe występujące w wielu tkankach i typach komórek, przepuszczające szeroki zakres kationów, takich jak Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ i inne. Kanały TRP odpowiadają za różne reakcje sensoryczne, w tym odczuwanie ciepła, zimna, bólu, stresu, wzroku i smaku, i mogą być aktywowane przez wiele bodźców [25].

Receptory ASIC – należą do rodziny kanałów sodowo-selektywnych, wchodzącej w skład rodziny kanałów sodowych nabłonkowych/degeneriny (ENaC/DEG). Występuje co najmniej pięć izoform ASIC (ASIC1a, 1b, 2a, 2b i 3). Istnieje względna specyficzność rozmieszczenia różnych podtypów ASIC między obwodowym a ośrodkowym układem nerwowym. Podczas gdy ASIC1b i 3 są wyrażane głównie w neuronach czuciowych, ASIC1a, 2a i 2b są wyrażane zarówno w obwodowym, jak i centralnym układzie nerwowym. Oprócz powszechnego występowania w neuronach, ASIC są również wyrażane w komórkach nieneuronalnych. Zgodnie ze specyficznymi profilami dystrybucji, ASIC3 bierze udział głównie w percepcji sensorycznej wielomodalnej, w tym w nocycepcji, mechanosensacji, chemosensacji oraz innych modalnościach percepcji sensorycznej. Natomiast uważa się, że ASIC1a pełni różnorodne role w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływając na pobudliwość neuronów, transmisję synaptyczną, uczenie się strachu i pamięć, zatrzymanie napadu, niedokrwienną śmierć neuronów, centralną sensytyzację bólu, uzależnienie od narkotyków oraz rozwój wielu chorób neurodegeneracyjnych [26].

Kanały sodowe zależne od napięcia (NaV) odgrywają kluczową rolę w regulacji pobudliwości neuronów, a ich nadekspresja może powodować nieprawidłowe spontaniczne wzorce wyładowań, które leżą u podstaw bólu przewlekłego. W układzie nerwowym występuje co najmniej dziewięć różnych podtypów NaV, a każdy z nich można funkcjonalnie sklasyfikować jako wrażliwy na tetrodotoksynę lub oporny na tetrodotoksynę. Podtypy neuronalnych kanałów sodowych, w tym NaV1.3, NaV1.7, NaV1.8 i NaV1.9, są powiązane z przetwarzaniem informacji nocyceptywnych. NaV1.8 jest kanałem sodowym opornym na tetrodotoksynę, którego rozmieszczenie ogranicza się do pierwotnych neuronów aferentnych, a większość neuronów aferentnych zawierających NaV1.8 przekazuje sygnały nocyceptywne do obszarów rdzenia kręgowego odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu. NaV1.8 to kanał sodowy zależny od napięcia, który odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów bólowych w obwodowym układzie nerwowym. Kanał ten występuje w neuronach zwojów korzeni grzbietowych i zwoju trójdzielnego. Gdy neurony są stymulowane, kanał NaV1.8 otwiera się, umożliwiając duży napływ jonów sodu, co powoduje

depolaryzację błony komórkowej, generując potencjał czynnościowy i wywołując odczucie bólu [5,27].

2.4. Dotychczasowe metody leczenia bólu

Leki przeciwbólowe, dzielone ogółem na nieopiodowe, opiodowe i uzupełniające (koanalgetyki), od dawna stosuje się w leczeniu bólu. Leki przeciwbólowe nieopiodowe są wskazane przede wszystkim w przypadku bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i obejmują paracetamol (acetaminofen), metamizol oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen, naproksen i nimesulid. Leki te wywierają działanie przeciwbólowe blokując syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie enzymów cyklooksygenazy (ang. *cyclooxygenase*; COX), zmniejszając syntezę prostaglandyn, a w konsekwencji zmniejszając stan zapalny, pobudzenie obwodowych nocyceptorów oraz ośrodkowe przekazywanie bólu. Natomiast opioidy są stosowane głównie w przypadku bólu umiarkowanego do silnego i obejmują m.in. kodeinę, tramadol, morfinę, oksykodon oraz fentanyl. Wiążą się one z receptorami opiodowymi μ (μ), kappa (κ) i delta (δ) w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, hamując uwalnianie neuroprzekaźników i przekazywanie sygnałów bólowych, a tym samym zmieniając odczuwanie bólu. Należy jednak zaznaczyć, że sposób działania różnych opiodów nie jest jednakowy. Leki te różnią się powinowactwem do poszczególnych receptorów oraz charakterem interakcji z nimi (czyści agoniści, częściowi agoniści, antagoniści), a także siłą i czasem działania. Co więcej, niektóre opioidy mają dodatkowe mechanizmy działania, takie jak hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i/lub serotoniny, co również wpływa na ich właściwości przeciwbólowe. Środki przeciwbólowe wspomagające (koanalgetyki), które wzmacniają działanie leków przeciwbólowych lub są skierowane na określone rodzaje bólu, obejmują leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, leki przeciwdrgawkowe i kortykosteroidy, oferując dodatkowe korzyści terapeutyczne w leczeniu bólu [28,29]. Środki przeciwbólowe, mimo że są skuteczne, często mogą się wiązać z różnymi działaniami niepożądanymi. Nieopiodowe leki przeciwbólowe, zwłaszcza NLPZ, mogą powodować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak dyspepsja, nudności, wymioty oraz drażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, zwiększające ryzyko choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego. Do istotnych działań niepożądanych należą również powikłania nerkowe, w tym ostre uszkodzenie nerek oraz przewlekła choroba nerek. Stwierdzono, iż paracetamol, choć zwykle dobrze tolerowany, przyjmowany w nadmiernych dawkach może powodować hepatotoksyczność [30]. Leki przeciwbólowe należące

do grupy opioidów, powszechnie stosowane w przypadku silnego bólu, wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym sedacją, splątaniem, zawrotami głowy i depresją oddechową. Często występują również niepożądane objawy związane z przewodem pokarmowym, takie jak zaparcia, nudności i wymioty. Udowodniono, że leki opioidowe powodują zatrzymanie moczu i mogą nasilać niektóre schorzenia, takie jak łagodny przerost prostaty. Chroniczne stosowanie opioidów może prowadzić do tolerancji, uzależnienia i nałogu, a ich nagłe odstawienie powoduje objawy odstawiennne, w tym pobudzenie, lęk i objawy grypopodobne. Te działania niepożądane podkreśliły potrzebę wprowadzenia nowych leków przeciwbólowych, które będą skuteczniejsze i wiązać się będą z mniejszą liczbą skutków ubocznych [31,32].

2.5. Farmakoterapia bólu na podstawie drabiny analgetycznej wg WHO

W 1986 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała drabinę analgetyczną WHO, mającą na celu zapewnienie odpowiedniej ulgi w bólu pacjentom onkologicznym. Na przestrzeni lat drabina analgetyczna przeszła kilka modyfikacji i obecnie stosowana jest w leczeniu każdego rodzaju bólu przewlekłego. Drabina analgetyczna składa się z trzech stopni:

- Stopień I: nieopiodowe leki przeciwbólne, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol i metamizol ± koanalgetyki
- Stopień II: słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina) lub małe dawki silnych opioidów (morfina, oksykodon, hydromorfon), z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez ± koanalgetyki
- Stopień III: silne opioidy (morfina, oksykodon, fentanyl, metadon, buprenorfina, tapentadol), z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez ± koanalgetyki

Leczenie bólu polega na wyborze odpowiedniego leku przeciwbólowego dostosowanego do stopnia nasilenia dolegliwości bólowych. Ocena natężenia bólu przeprowadzana jest z wykorzystaniem różnych skal, spośród których najczęściej stosowana jest numeryczna skala oceny bólu (ang. *Numerical Rating Scale*; NRS). W skali tej wartość 0 oznacza brak bólu, natomiast wartość 10 odpowiada najsilniejszemu bólowi, jaki chory jest w stanie sobie wyobrazić. Uzyskany wynik stanowi podstawę do wyboru odpowiedniej strategii leczenia przeciwbólowego [33,34]. Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego stopnia, które są zazwyczaj stosowane przy bólu o niskim natężeniu według skali NRS 1–3. U pacjentów z bólem o umiarkowanym

natężeniu (NRS 4–6) stosuje się słabe opioidy lub niewielkie dawki silnych opioidów. U pacjentów z silnym bólem, ocenianym na 7–10 punktów w skali NRS, zaleca się stosowanie leków należących do III stopnia drabiny analgetycznej WHO. W przypadku silnych opioidów nie występuje efekt pułapowy, co oznacza, że u większości pacjentów można oczekiwać lepszej skuteczności działania przeciwbólowego po zwiększeniu dawki. W trakcie stosowania opioidów drugiego i trzeciego stopnia z drabiny analgetycznej WHO, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków pierwszego stopnia, gdyż działają one na różnych zasadach. Należy jednak unikać łączenia opioidów drugiego i trzeciego stopnia [33].

Koanalgetyki to leki, które w określonych rodzajach bólu łagodzą trudne do zniesienia dolegliwości lub zwiększają skuteczność i uzupełniają działanie głównego leku przeciwbólowego. Mogą być stosowane na każdym etapie drabiny analgetycznej. Są one szczególnie istotne w przypadku leczenia bólu neuropatycznego. Do grupy koanalgetyków zaliczają się: leki przeciwdepresyjne - inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna), trójcykliczne (amitryptylina, nortryptylina), leki przeciwdrgawkowe (głównie gabapentynoidy), miejscowe środki znieczulające (lidokaina), kapsaicyna, kortykosteroidy, bisfosfoniany oraz kannabinoidy [33,35].

2. Suzetrygina

Opioidy są skuteczne w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego, ale wiążą się z obawami dotyczącymi bezpieczeństwa, tolerancji i uzależnienia, podczas gdy środki przeciwbólowe nieopiodowe mają ograniczoną skuteczność. Suzetrygina (VX-548), doustna, nieopiodowa niewielka cząsteczka, selektywnie hamuje napięciowo-zależny kanał sodowy 1.8 (NaV1.8) i może zapewnić skuteczne oraz bezpieczne złagodzenie bólu ostrego bez ryzyka uzależnienia [36].

2.1. Mechanizm działania suzetryginy

Suzetrygina (JOURNAVX™) jest pierwszym w swojej klasie nieopiodowym lekiem przeciwbólowym, który poprzez oddziaływanie na kanały sodowe NaV1.8 w obwodowym układzie nerwowym hamuje przewodzenie bodźców bólowych do ośrodkowego układu nerwowego, nie wpływając przy tym na receptory opioidowe. Mechanizm działania suzetryginy różni się od mechanizmu działania klasycznych środków przeciwbólowych. Opioidy oddziałują na receptory opioidowe w centralnym układzie nerwowym i wiążą się z dużym ryzykiem sedacji, uzależnienia czy

depresji oddechowej. Niesteroidowe leki przeciwzapalne działają na obwodzie, poprzez redukcję stanu zapalnego, jednak ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do działań niepożądanych w obrębie układów pokarmowego i sercowo-naczyniowego. Z kolei suzetrygina stanowi nieuzależniającą opcję o działaniu obwodowym. Jej selektywne hamowanie NaV1.8 umożliwia skuteczne łagodzenie bólu bez negatywnych skutków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, takich jak sedacja czy zaburzenia poznawcze. Taki profil farmakologiczny sprawia, że suzetrygina staje się obiecującym kandydatem w leczeniu bólu ostrego, zwłaszcza w przypadku pacjentów po operacjach lub pacjentów z historią zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych. Rozwój suzetryginy odzwierciedla szerszy trend w kierunku terapii ukierunkowanych, które przerywają konkretne szlaki bólowe, jednocześnie minimalizując efekty uboczne i poprawiając ogólne bezpieczeństwo pacjentów. Z powodu braku kanałów NaV1.8 w mózgu, nie przewiduje się wystąpienia działania uzależniającego [37,38].

2.2. Farmakokinetyka i farmakodynamika suzetryginy

Suzetrygina jest lekiem podawanym doustnie, w dwóch dawkach na dobę. Suzetrygina jest dostępna w postaci tabletek doustnych o natychmiastowym uwalnianiu, powlekanych, pod nazwą handlową Journavx. Zatwierdzony schemat dawkowania suzetryginy składa się z pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 100 mg oraz podtrzymującej dawki wynoszącej 50 mg co 12 godzin. Każda tabletką leku zawiera 50 mg substancji czynnej [39,40,41]. Po podaniu doustnym średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi 3,0 godziny na czczo i wydłuża się do 5,0 godzin w przypadku przyjmowania leku z posiłkiem. Pokarm nie ma wpływu na C_{max} (maksymalne stężenie leku oznaczone we krwi) ani AUC (ang. *area under the curve* – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) suzetryginy ani jej metabolitów. Stan stacjonarny osiąga się w ciągu 3 dni. Lek wykazuje znaczne wiązanie z białkami wynoszące ponad 99% (zarówno z albuminą, jak i alfa-1-kwasną glikoproteiną), co sugeruje ograniczony obieg wolnej frakcji i prawdopodobnie przyczynia się do wydłużonego okresu półtrwania wynoszącego 23,6 godziny [42]. Posiada dużą objętość dystrybucji wynoszącą 495 l, co świadczy o dużej lipofilności i zdolności kumulowania się w organizmie. Średni klirens osocza wynosi 13,9 l/h. Zgodnie z ogólnym przeglądem FDA, masa ciała badanych pacjentów (44–126 kg) oraz ich wiek (18–75 lat) nie miały żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę suzetryginy [41]. Suzetrygina podlega procesom metabolicznym w wątrobie, głównie za pomocą systemu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), co skutkuje

procesami oksydacyjnymi oraz tworzeniem jej kluczowego aktywnego metabolitu, N-tlenku pirydyny (M6-SUZ). Metabolit ten jest słabszy od oryginalnego związku, około 3,7 razy, i jest poddawany dalszemu metabolizmowi przez CYP3A4. Suzetrygina sama w sobie działa jako umiarkowany induktor CYP3A4, co może prowadzić do obniżenia stężenia w osoczu jednocześnie podawanych substratów CYP3A4 [43]. Około 40% leku wydalane jest przez nerki [44].

2.3. Profil bezpieczeństwa suzetryginy

Zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane od 2191 uczestników badań fazy II–III wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa. Najczęstszymi ($\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi były świąd (2,1%), skurcze mięśni (1,3%), wysypka (1,1%) oraz podwyższony poziom kinazy kreatynowej (1,1%). Spośród poważnych zdarzeń niepożądanych wystąpiły krwiak pooperacyjny (0,2%) i przypadki omdlenia (0,1%). Nie wykazano żadnych przypadków depresji oddechowej ani wydłużenia odstępu QTc. Lek charakteryzuje się niskim ryzykiem nadużywania. Podobnie badania potencjału nadużywania u ludzi dały wynik negatywny przy dawce 3-krotnie większej od terapeutycznej. Nie odnotowano przypadków euforii ani objawów odstawień. Szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalne interakcje z CYP3A4, a także na stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Lek jest przeciwwskazany w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu). W przypadku umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (np. flukonazolu) niezbędne jest zmniejszenie dawki o 50% [45]. Podczas leczenia suzetryginą należy również unikać produktów zawierających grejpfruta. Zaleca się również unikanie jednoczesnego stosowania suzetryginy z antybiotykami, takimi jak erytromycyna lub klarytromycyna [46]. Biorąc pod uwagę system punktacji Child–Pugh, który służy do oceny rokowań w przewlekłych chorobach wątroby, głównie w marskości, leku należy unikać w przypadku Child–Pugh C (1–2-letnie przeżycie 45–35%; ciężka niewydolność), a częstotliwość jego podawania należy zmniejszyć w przypadku Child–Pugh B (1–2-letnie przeżycie 80–60%; umiarkowana niewydolność). Leku nie zaleca się stosować, jeśli eGFR wynosi < 15 ml/min [47,48].

Nie przeprowadzono dotychczas długoterminowych badań na zwierzętach mających na celu ocenę potencjału rakotwórczego suzetryginy. Jednak w teście odwrotnej mutacji bakteryjnej (test Ames) nie stwierdzono działania mutagennego suzetryginy, a także nie wykazano jej działania klastogennego ani w teście mikrojądrowym in vitro z wykorzystaniem ludzkich komórek limfoblastycznych TK6, ani w teście mikrojądrowym in vivo na szpiku kostnym szczurów. W badaniu płodności samic

szczurom podawano suzetryginę doustnie w dawkach 5, 10 i 15 mg/kg/dobę przez co najmniej 14 dni przed kopulacją, kontynuując podawanie przez okres kopulacji i do 7. dnia ciąży. Dawki te odpowiadają około 0,57-, 1,6- i 2,2-krotności ekspozycji w stanie stacjonarnym przy maksymalnej zalecanej dawce dla człowieka w oparciu o AUC. Przy najwyższej dawce (15 mg/kg/dobę) zaobserwowano zwiększoną utratę zarodków przed implantacją. Uważa się, że efekt ten jest związany z działaniem suzetryginy na receptor progesteronu u szczurów, który jest bardziej wrażliwy na ten lek niż receptor u ludzi, co wykazano w badaniach *in vitro*. Co ważne, po 4-tygodniowym okresie rekonwalescencji nie odnotowano żadnych niekorzystnych skutków dla płodności samic ani wczesnego rozwoju embrionalnego. Znaczenie tych wyników dla ludzi pozostaje niepewne. W oddzielnym badaniu płodności samców samce szczurów otrzymywały doustne dawki suzetryginy w dawkach 200, 600 i 1000 mg/kg/dobę przez co najmniej 28 dni przed kopulacją i w jej trakcie. Ekspozycje te odpowiadają 3,6-, 9,7- i 13,8-krotności ekspozycji w stanie stacjonarnym przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi w oparciu o AUC. Nie zaobserwowano wpływu na parametry nasienia (morfologia, ruchliwość, stężenie), zdolność rozrodczą ani wyniki maciczne (liczba implantacji, implantacje żywe, utrata przed implantacją, wczesne resorpcje lub utrata po implantacji) przy żadnym poziomie dawki [46,47,49].

Obecnie nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania suzetryginy w czasie ciąży, które pozwalałyby na ocenę ryzyka związanego z tym lekiem w kontekście poważnych wad wrodzonych, poronień czy innych niekorzystnych skutków dla matki lub płodu. Ponadto nie ma również danych na temat obecności suzetryginy lub jej metabolitów w mleku matki, a także ich wpływu na niemowlę karmione piersią oraz na produkcję mleka. Suzetrygina występuje w mleku zwierzęcym, w związku z czym istnieje prawdopodobieństwo, że będzie ona obecna również w mleku matki [47].

3. Skuteczność kliniczna suzetryginy

3.1. Badania przedkliniczne i kliniczne

Suzetrygina została poddana ocenie w wielu badaniach klinicznych pod kątem jej potencjału jako nieopiodowego środka przeciwbólowego w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego, zwłaszcza po zabiegach usunięcia haluksów i plastyki brzucha. Lek ten, będący selektywnym inhibitorem kanału sodowego NaV1.8, wykazał obiecujące wyniki we wczesnych fazach badań i jest obecnie przedmiotem badań w fazie III [37].

Kompleksowy zestaw badań przedklinicznych, w których uczestniczyły szczury i małpy, potwierdził korzystny profil bezpieczeństwa oraz brak właściwości uzależniających suzetryginy. Badania prowadzone na małpach wykazały, że suzetrygina nie powodowała żadnych efektów stymulujących ani uspokajających, nawet przy dawkach dochodzących do 15-krotności szacowanego maksymalnego stężenia przewidywanego u ludzi. W badaniach dotyczących toksyczności po podawaniu wielokrotnym, które trwały do 26 tygodni u szczurów i 39 tygodni u małp, nie zaobserwowano żadnych długoterminowych następstw dla ośrodkowego układu nerwowego. Przeprowadzone zostało 30-dniowe badanie na szczurach, aby bezpośrednio ocenić fizyczne uzależnienie i objawy odstawienne. W grupie kontrolnej, która otrzymywała morfinę, po leczeniu występowały istotne objawy odstawienne, natomiast nagłe zaprzestanie stosowania suzetryginy nie spowodowało żadnych oznak uzależnienia. Ta obserwacja dotyczyła również dawek do 52 razy przekraczających maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym u ludzi (C_{max}), co odpowiadało dawce zapewniającej ponad 80% hamowanie $NaV1.8$ u szczurów. Aby ocenić udział innych kanałów sodowych w funkcjonowaniu serca, dokładnie zbadano bezpieczeństwo suzetryginy w kontekście układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego. U małp z systemem telemetrycznym jednorazowa dawka suzetryginy nie wykazała wpływu na ciśnienie krwi, wyniki elektrokardiogramu ani na parametry oddechowe. Dodatkowo, badania na małpach, w ramach których podawano suzetryginę przez okres do 9 miesięcy przy dawkach równych lub wyższych od zalecanej dawki dla ludzi, nie ujawniły żadnych ilościowych ani jakościowych zmian w EKG [3].

Suzetrygina (VX-548) została oceniona w dwóch badaniach klinicznych II fazy, w których wzięli udział pacjenci cierpiący na ostry ból po zabiegu plastyki brzucha lub usunięciu haluksów. W badaniu dotyczącym plastyki brzucha pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących przez 48 godzin: doustną dawkę nasycającą 100 mg suzetryginy, a następnie dawkę podtrzymującą 50 mg co 12 godzin (grupa otrzymująca wysoką dawkę); dawkę nasycającą 60 mg suzetryginy podawaną doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 30 mg co 12 godzin (grupa otrzymująca średnią dawkę); dwuwinian hydrokodonu i paracetamol (5 mg dwuwinianu hydrokodonu i 325 mg paracetamolu co 6 godzin); lub placebo podawane doustnie co 6 godzin. W badaniu obejmującym operację haluksa pacjenci rozdzieleni zostali losowo w stosunku 2:2:1:2:2 do grup otrzymujących w ciągu 48-godzinnego okresu leczenia: doustną suzetryginę w dawce nasycającej 100 mg, a następnie dawkę podtrzymującą 50 mg co 12 godzin (grupa otrzymująca wysoką dawkę); suzetryginę w dawce nasycającej 60 mg, a następnie dawkę podtrzymującą 30 mg co 12 godzin (grupa otrzymująca średnią dawkę); suzetryginę w dawce

nasycającej 20 mg, a następnie dawka podtrzymująca 10 mg co 12 godzin (grupa otrzymująca niską dawkę); dwuwiniian hydrokodonu z paracetamolem (5 mg dwuwiniianu hydrokodonu i 325 mg paracetamolu co 6 godzin); lub doustne placebo co 6 godzin. Głównym punktem końcowym badania była suma różnic w intensywności bólu w ciągu 48 godzin (ang. *Sum of Pain Intensity Differences Over First 48 Hours*; SPID48) – wskaźnik ustalony na podstawie wyników uzyskanych na numerycznej skali oceny bólu (zakres od 0 do 10; wyższe wartości wskazują na silniejszy ból) w różnych punktach czasowych po podaniu pierwszej dawki suzetryginy lub placebo. W głównej analizie porównano każdą dawkę suzetryginy z placebo. Do badania dotyczącego plastyki brzucha losowo przydzielono 303 pacjentów, a do badania dotyczącego resekcji palucha koślawego - 274. Średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów dla grupy otrzymującej wysoką dawkę suzetryginy w porównaniu z placebo dla ważonego czasowo wyniku SPID48 wyniosła 37,8 (95% przedział ufności [CI], od 9,2 do 66,4) po zabiegu plastyki brzucha i 36,8 (95% CI, od 4,6 do 69,0) po zabiegu usunięcia haluksów. W obu badaniach uczestnicy, którzy otrzymywali suzetryginę w niższej dawce, uzyskali wyniki zbliżone do placebo, jednak suzetrygina w najwyższej dawce wykazała skuteczność w redukcji ostrego bólu w ciągu 48 godzin po zabiegu plastyki brzucha lub usunięcia haluksów [44].

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badania fazy III, które miało charakter jednoramienny i obejmowało pacjentów z bólem umiarkowanym do silnego o różnym pochodzeniu (zarówno pochodzenia chirurgicznego, jak i niechirurgicznego). W badaniu tym zastosowano schemat dawkowania, który składał się z dawki początkowej (nasycającej) wynoszącej 100 mg, a następnie dawki podtrzymującej 50 mg co 12 godzin, przez okres maksymalnie 14 dni. Wyniki wykazały, że suzetrygina była dobrze tolerowana, a większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.

3.2. Ocena skuteczności suzetryginy

Fundamentalne znaczenie dla oceny skuteczności suzetryginy miały badania kliniczne fazy III, w tym dwa badania rejestracyjne: NAVIGATE-1 (NCT05553366) oraz NAVIGATE-2 (NCT05558410), przeprowadzone odpowiednio w kontekście bólu po abdominoplastyce oraz po bunioneptomii. W tych randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą oceniano skuteczność przeciwbólową suzetryginy w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach usunięcia haluksów i plastyki brzucha. W przeprowadzonych badaniach zastosowano surowe kryteria włączenia, które wymagały od badanych doświadczania umiarkowanego do silnego ostrego bólu

pooperacyjnego (wynoszącego co najmniej 4 w numerycznej skali oceny bólu od 0 do 10). Badanie miało trójramienny układ, w ramach którego porównywano suzetryginę (w dawce nasycającej 100 mg, a następnie 50 mg co 12 godzin), dwuwinian hydrokodonu w dawce 5 mg/paracetamol 325 mg (HB5/APAP325) co 6 godzin oraz placebo. W badaniach klinicznych analizowano wpływ leku na nasilenie bólu przy użyciu numerycznej skali oceny bólu NRS oraz ważonego czasowo SPID48 w okresie od 0 do 48 godzin po operacji. Wyższa wartość SPID48 wskazuje na znaczące zmniejszenie intensywności bólu [50]. Badania NAVIGATE-1 i NAVIGATE-2 wykazały, że pacjenci przyjmujący VX-548 doświadczyli znacznie większej redukcji nasilenia bólu w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo, zarówno w przypadku zabiegów usunięcia haluksów, jak i plastyki brzucha. Analiza pokazała, że dodanie takich leków jak ibuprofen, mające na celu dalsze złagodzenie bólu, prowadziło do wyższych wyników w skali SPID48 w obu grupach: zarówno VX-548, jak i placebo. Niemniej jednak suzetrygina nadal wykazywała statystycznie znaczącą poprawę w skali SPID48 w porównaniu do placebo. W badaniach NAVIGATE-1 i NAVIGATE-2 skuteczność suzetryginy analizowano jako wynik drugorzędny w odniesieniu do leku łączonego, zawierającego 5 mg dwuwinianu hydrokodonu i paracetamol. Analiza imputacyjna danych dotyczących monoterapii sugerowała, że połączenie hydrokodonu i paracetamolu było skuteczniejsze niż suzetrygina w badaniu dotyczącym operacji haluksów, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna, gdy w analizie uwzględniono leczenie ibuprofenem. W badaniu dotyczącym plastyki brzucha zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniach III fazy zaobserwowano statystycznie istotnie mniejszą częstość występowania działań niepożądanych, jak nudności i wymioty, w grupie pacjentów otrzymujących suzetryginę w porównaniu do grupy, która przyjmowała dwuwinian hydrokodonu i paracetamol. Ponadto, ponad 80% pacjentów oceniło skuteczność leczenia jako dobrą lub bardzo dobrą. Sugeruje to, że suzetrygina może charakteryzować się lepszym profilem tolerancji, co czyni ją obiecującą alternatywą nieopiodową w okresie pooperacyjnym [4,51,52].

4. Podsumowanie

Na podstawie wyników badań klinicznych suzetrygina została zatwierdzona przez FDA w styczniu 2025r. do leczenia umiarkowanego i silnego bólu ostrego u osób dorosłych. Jest to pierwszy od ponad 20 lat nowy rodzaj leku przeciwbólowego zatwierdzony przez FDA, stanowiący alternatywę dla klasycznych środków przeciwbólowych, w tym również opioidów [11]. Suzetrygina stanowi postęp w leczeniu

bólu jako nieopiodowa alternatywa, charakteryzująca się potencjalnie mniejszym ryzykiem nadużywania oraz potencjalnie mniejszą liczbą poważnych działań niepożądanych w porównaniu z lekami opiodowymi. Chociaż wstępne wyniki są obiecujące, konieczne są dalsze badania w celu ustalenia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności tego leku w leczeniu różnych schorzeń bólowych [53]. Badania nad genetycznymi zaburzeniami odczuwania bólu wskazują, że napięciowe kanały sodowe, w szczególności podtypy NaV1.7, NaV1.8 i NaV1.9, odgrywają kluczową rolę w obwodowym przekazywaniu bodźców bólowych. Szczególne znaczenie przypisuje się kanałowi NaV1.7, którego utrata funkcji prowadzi do wrodzonej niewrażliwości na ból, co potwierdza zasadność ukierunkowania farmakoterapii na tę rodzinę kanałów. W tym kontekście skuteczność selektywnego inhibitora NaV1.8, jakim jest suzetrygina, stanowi istotny dowód na to, że modulacja aktywności poszczególnych podtypów kanałów sodowych może przynosić efekt przeciwbólowy. Sugeruje to, że prace nad rozwojem leków skierowanych na różne podtypy kanałów NaV, takie jak NaV1.7 i NaV1.9, stanowią obiecujący kierunek w leczeniu bólu, a selektywne inhibitory NaV1.8 mogą reprezentować nową, perspektywiczną klasę leków [54]. W obliczu zwiększających się wyzwań dotyczących bezpieczeństwa w farmakoterapii bólu, suzetrygina i jej przyszłe analogi mogą być ważnym krokiem w stronę terapii, która będzie bardziej efektywna i bezpieczniejsza oraz lepiej odpowiadająca rzeczywistym potrzebom pacjentów [40].

Referencje

- [1] Mears L, Mears J. The pathophysiology, assessment, and management of acute pain. *British Journal of Nursing*. 2023;32(2):58-65. doi:10.12968/bjon.2023.32.2.58
- [2] Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. 2025;166(4):719-731. doi:10.1097/j.pain.0000000000003406
- [3] Osteen JD, Immani S, Tapley TL, et al. Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective NaV1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. *Pain Ther*. 2025;14(2):655-674. doi:10.1007/s40122-024-00697-0
- [4] McCoun J, Winkle P, Solanki D, et al. Suzetrigine, a Non-Opioid NaV1.8 Inhibitor With Broad Applicability for Moderate-to-Severe Acute Pain: A Phase 3 Single-Arm Study for Surgical or Non-Surgical Acute Pain. *J Pain Res*. 2025;Volume 18:1569-1576. doi:10.2147/JPR.S509144
- [5] Hu S, Lyu D, Gao J. Suzetrigine: The first Nav1.8 inhibitor approved for the treatment of moderate to severe acute pain. *Drug Discov Ther*. 2025;19(1):2025.01010. doi:10.5582/ddt.2025.01010

- [6] Rajasingham R, Qi Y. Suzetrigine, a Non-Opioid Small-Molecule Analgesic: Mechanism of Action, Clinical, and Translational Science. *Clin Transl Sci*. 2025;18(11). doi:10.1111/cts.70414
- [7] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- [8] Malik NA. Revised definition of pain by 'International Association for the Study of Pain': Concepts, challenges and compromises. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2020;24(5). doi:10.35975/apic.v24i5.1352
- [9] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
- [10] Stevens B. Revisions to the IASP definition of pain—What does this mean for children? *Paediatric and Neonatal Pain*. 2021;3(3):101-105. doi:10.1002/pne2.12047
- [11] Małgorzata Krzyżanowska, Katarzyna Kozon, Katarzyna Krupa, et al. SUZETRIGINE, A NEW SELECTIVE NaV1.8 INHIBITOR, AS A BREAKTHROUGH IN THE TREATMENT OF PAIN – A REVIEW ARTICLE. *International Journal of Innovative Technologies in Social Science*. 2025;(3(47)). doi:10.31435/ijitss.3(47).2025.3482
- [12] Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med*. 2019;131(7):438-444. doi:10.1080/00325481.2019.1663705
- [13] Cruz CD, Oliveira SM, Brusco I. Editorial: Pharmacological advances to treat pathological pain. *Front Pharmacol*. 2025;16. doi:10.3389/fphar.2025.1571059
- [14] DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JO de, Correia LMF, Oliveira CM de, Fonseca PRB da. Definition of pain revised after four decades. *Brazilian Journal Of Pain*. 2020;3(3). doi:10.5935/2595-0118.20200191
- [15] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- [16] Van Oudenhove L, Kragel PA, Dupont P, et al. Common and distinct neural representations of aversive somatic and visceral stimulation in healthy individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):5939. doi:10.1038/s41467-020-19688-8
- [17] Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-1386. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507
- [18] Toda K. Integrating nociplastic pain into neuropathic pain framework: a proposal for a revised classification. *Frontiers in Pain Research*. 2025;6. doi:10.3389/fpain.2025.1661667

- [19] Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2164. doi:10.3390/ijms19082164
- [20] Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):629-638. doi:10.1016/j.nec.2014.06.001
- [21] Mach M, Giba A, Miedziaszczyk M, Bryla A, Szkutnik-Fiedler D. Suzetrigine as a Novel Non-opioid Analgesic Drug in Pain Management: A Review of Clinical Evidence and Therapeutic Perspectives. *Cureus.* Published online August 22, 2025. doi:10.7759/cureus.90755
- [22] Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):848-856. doi:10.1111/cts.12282
- [23] Khera T, Rangasamy V. Cognition and Pain: A Review. *Front Psychol.* 2021;12. doi:10.3389/fpsyg.2021.673962
- [24] McEntire DM, Kirkpatrick DR, Dueck NP, et al. Pain transduction: a pharmacologic perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(8):1069-1080. doi:10.1080/17512433.2016.1183481
- [25] Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):261. doi:10.1038/s41392-023-01464-x
- [26] Li WG, Xu TL. Acid-Sensing Ion Channels: A Novel Therapeutic Target for Pain and Anxiety. *Curr Pharm Des.* 2014;21(7):885-894. doi:10.2174/1381612820666141027124506
- [27] Schuelert N, McDougall JJ. Involvement of Nav 1.8 sodium ion channels in the transduction of mechanical pain in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R5. doi:10.1186/ar3553
- [28] Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int J Gen Med.* 2023;Volume 16:3247-3256. doi:10.2147/IJGM.S419239
- [29] Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012;6(1):11-16. doi:10.1177/2049463712438493
- [30] Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse Effects Associated with Non-opioid and Opioid Treatment in Patients with Chronic Pain. *Clin Drug Investig.* 2012;32:53-63. doi:10.2165/11630080-000000000-00000
- [31] Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals.* 2021;14(11):1091. doi:10.3390/ph14111091
- [32] Sibomana O, Okereke M, Hakayuwa C. Suzetrigine Approval Breaks a 25-Year Silence: A New Era in Non-Opioid Acute Pain Management. *J Pain Res.* 2025;Volume 18:2805-2808. doi:10.2147/JPR.S526851

- [33] Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. 2026.
- [34] Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9):T10-T20. doi:10.1016/j.jpain.2015.08.010
- [35] Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. *Current Oncology*. 2023;30(7):6838-6858. doi:10.3390/curroncol30070500
- [36] Bertoch T, D'Aunno D, McCoun J, et al. Suzetrigine, a Non-Opioid NaV1.8 Inhibitor for Treatment of Moderate-to-Severe Acute Pain: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Anesthesiology*. Published online March 21, 2025. doi:10.1097/ALN.0000000000005460
- [37] Peshin S, Villa Celi C, Rashid S, Rego A, Baumrucker SJ. Pharmacology Update: Suzetrigine: A Novel NaV1.8 Sodium Channel Inhibitor for Acute Pain Management. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*. Published online July 2, 2025. doi:10.1177/10499091251353455
- [38] Beninger P. Journavx (suzetrigine). *Clin Ther*. 2025;47(5):400-401. doi:10.1016/j.clinthera.2025.02.008
- [39] Zeng X, Powell R, Woolf CJ. Mechanism-based nonopioid analgesic targets. *Journal of Clinical Investigation*. 2025;135(11). doi:10.1172/JCI191346
- [40] Medhat RM, Kotb OA, Baecker D. Suzetrigine, a NaV1.8 Inhibitor as a Novel Approach for Pain Therapy—A Medicinal and Chemical Drug Profile. *Molecules*. 2026;31(2):358. doi:10.3390/molecules31020358
- [41] Pham A, Yep H, Wozniak S, Javvaji A, Nada E, Bergese S. Beyond Opioids: A Review of Suzetrigine for Acute Pain Management. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):9865. doi:10.3390/ijms26209865
- [42] Jones M, Demery A, Al-Horani RA. Suzetrigine: A Novel Non-Opioid Analgesic for Acute Pain Management—A Review. *Drugs and Drug Candidates*. 2025;4(3):32. doi:10.3390/ddc4030032
- [43] McGuigan A, Shirley M. Suzetrigine in moderate to severe acute pain: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*. Published online March 10, 2026. doi:10.1007/s40267-026-01216-1
- [44] AlDoughaim M, AlSuhebany N, AlZahrani M, AlDairem A, Alghamdi SS. Transforming Pain Management: Suzetrigine, a Novel Non-Opioid Analgesic. *Biomol Ther (Seoul)*. 2025;33(6):934-939. doi:10.4062/biomolther.2025.046
- [45] Jones M, Demery A, Al-Horani RA. Suzetrigine: A Novel Non-Opioid Analgesic for Acute Pain Management—A Review. *Drugs and Drug Candidates*. 2025;4(3):32. doi:10.3390/ddc4030032
- [46] Mohiuddin AL, Ahmed Z. Suzetrigine – A Novel FDA-Approved Analgesic – Opportunities, Challenges and Future Perspectives: A Perspective Review. *Health Sci Rep*. 2025;8(11). doi:10.1002/hsr2.71545

- [47] Suzetrigine. American Journal of Health-System Pharmacy. 2025;82(12):635-637. doi:10.1093/ajhp/zxaf054
- [48] Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. Anesthesiology. 2012;116(2):248-273. doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030
- [49] Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. MMWR Recommendations and Reports. 2022;71(3):1-95. doi:10.15585/mmwr.rr7103a1
- [50] Nikitin D, Rind DM, McQueen B, et al. The effectiveness and value of suzetrigine for moderate to severe acute pain: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. J Manag Care Spec Pharm. 2025;31(7):729-734. doi:10.18553/jmcp.2025.31.7.729
- [51] Rejeev MM, Keechilat P, Palatty P. Clinical Efficacy and Safety Profile of Suzetrigine: A Novel Non-opioid Analgesic Targeting NaV1.8 Sodium Channel. Cureus. Published online November 4, 2025. doi:10.7759/cureus.96054
- [52] Burhan M, Ashraf S, Alam Raza SH, Javid S, Qadri M. Efficacy and Safety of Suzetrigine for Acute Postoperative Pain: A GRADE Assessed Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Palliat Care Pharmacother. Published online November 12, 2025:1-12. doi:10.1080/15360288.2025.2587188
- [53] Courtney D, Potru S, Mathew P. Suzetrigine: A novel selective sodium channel inhibitor for pain. American Journal of Health-System Pharmacy. 2026;83(6):245-253. doi:10.1093/ajhp/zxaf219
- [54] Goodwin G, McMahon SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. Nat Rev Neurosci. 2021;22(5):263-274. doi:10.1038/s41583-021-00444-w



Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty drugi tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje najnowsze osiągnięcia z zakresu diagnostyki, terapii celowanych, sztucznej inteligencji, medycyny precyzyjnej oraz nowoczesnych technologii biomedycznych.

Trzydziesty drugi tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych rozwojem współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia staną się źródłem wiedzy i inspiracją do dalszych badań oraz wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-98-3