

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM IX

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie

- przegląd wybranych technologii XXI w.

Tom 9

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM IX

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa

Dr Hab. N. Med. Zbigniew Nawrat, Prof. IPS

Recenzenci

lek. Sugarmaa Baasansuren

lek. Katarzyna Bargieł

lek. Wikotria Bartnikowska

mgr Karol Krystek

lek. Paula Nowocień

lek. Iga Paszkiewicz

Korekta redaktorska

Karol Łukomiak

Diana Łukomiak

Skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by Authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67527-56-9

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Łódź, kwiecień 2023

SPIS TREŚCI

Przedmowa	7
Anifrolumab - pierwsze przeciwciało monoklonalne stosowane w umiarkowanej do ciężkiej postaci toczenia rumieniowatego układuowego	9
Konrad Kulka, Wiktoria Król, Donata Kowalczyk, Patryk Kubiak, Aleksander Kubiak, Izabela Bywalec	
Innowacje w leczeniu atopowego zapalenia skóry	17
Aleksandra Spychał, Karol Żmudka, Paulina Księżopolska, Maciej Smreczak	
Innowacje w leczeniu padaczki	41
Monika Otocka, Gabriela Mysiek, Katarzyna Lis, Emilia Słabońska, Szymon Warwas, Oliwia Jewuła	
Innowacyjny lek w leczeniu Alzheimer	61
Gabriela Mysiek, Katarzyna Lis, Monika Otocka, Dominika Majer, Emilia Słabońska, Krzysztof Krukowski	
Leczenie biologiczne atopowego zapalenia skóry	75
Karolina Gancarczyk, Barbara Grochowska, Piotr Granatowski, Krzysztof Gładkowski, Julia Kaczmarczyk, Aleksandra Kaluża	
Przegląd postępów w celowanych na PSMA terapii nowotworu prostaty	87
Łukasz Grajcarek, Julia Gawron, Agnieszka Nowotarska, Michalina Masternak, Tomasz Furgoł, Martyna Nowak	
Rola układu immunologicznego w rozwoju schizofrenii – droga zrozumienia choroby i jej terapii?	99
Rafał Górka, Anna Gajak, Joanna Owskiak, Martyna Leśniak, Julia Parkolap, Patryk Adamczyk	

Szczepionka przeciwopiodowa – rewolucja w zapobieganiu uzależnienia	119
Julia Gawron, Łukasz Grajcarek, Tomasz Furgoł, Agnieszka Sawina, Martyna Nowak, Tola Kotkiewicz	
Telestenting i telechirurgia - przyszłość interwencyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca	131
Piotr Granatowski, Julia Kaczmarczyk, Karolina Gancarczyk, Aleksandra Kaluża, Barbara Grochowska, Krzysztof Gładkowski	
Ukierunkowana alfa terapia w leczeniu raka prostaty	145
Joanna Owsiak, Rafał Górka, Anna Gajak, Julia Parkolap, Martyna Leśniak, Patryk Adamczyk	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w metodzie zapłodnienia <i>in vitro</i>	161
Katarzyna Lis, Monika Otocka, Gabriela Mysiek, Emilia Słabońska, Szymon Warwas, Oliwia Jewuła	

PRZEDMOWA

Z ogromną przyjemnością prezentujemy dziewiątą książkę z serii „Innowacje w Medycynie”. Książki, która powstała przez młodych dla młodych.

Książka zawiera 11 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. Rozpoczynamy od rozdziałów poświęconych aktualnym wyzwaniom współczesnej medycyny krajów rozwiniętych: chorób autoimmunologicznych. Autorzy omawiają jak nowoczesne techniki tj. terapie biologiczne pomagają leczyć choroby takie jak AZS czy toczeń rumieniowaty układowy. Dalej przechodzimy do postępu w leczeniu chorób neurologicznych - padaczki i choroby Alzheimera. Dalej płynnie przechodzimy do prób rozwiązania jakże istotnych problemów medycznych jakimi są nowotwory prostaty, schizofrenia czy uzależnienie od leków. Książkę kończą rozdziały opisujące techniki, gdzie medycyna styka się z informatyką. Czytelnicy dowiedzą się z nich jak telechirurgia wspomaga leczenie choroby niedokrwiennej serca oraz jak sztuczna inteligencja pomaga walczyć z bezpłodnością.

Książka przeznaczona jest dla menadżerów, nauczycieli akademickich, praktyków, medyków oraz wszystkich zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękujemy wszystkim którzy przyczynili się do jej powstania. Mamy głęboką nadzieję, że przyczyni się ona do dalszego rozwoju wiedzy medycznej i chęci tworzenia pasjonujących projektów naukowych.

*Jakub Kufel
Piotr Lewandowski*

Redaktorzy naukowci

ANIFROLUMAB - PIERWSZE PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE STOSOWANE W UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ POSTACI TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

**Konrad Kulka, Wiktoria Król, Donata Kowalczyk,
Patrik Kubiak, Aleksander Kubiak, Izabela Bywalec**

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

Abstrakt: Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba, w przebiegu której może dojść do zajęcia różnych narządów. Często ma agresywny przebieg i jest ciężka do kontrolowania, a w jej terapii stosowane są glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, które wywołują u pacjentów liczne działania niepożądane obniżające jakość ich życia. Do tej pory przeciwciała monoklonalne były stosowane jedynie w ciężkich przypadkach SLE, jednak uległo to zmianie w 2021 r. wraz z rejestracją na terenie Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych anifrolumabu jako leczenia uzupełniającego w aktywnym, seropozytywnym SLE o postaci umiarkowanej do ciężkiej, przy jednoczesowym stosowaniu leczenia standardowego. Anifrolumab wykazuje potencjał do obniżania aktywności choroby oraz umożliwia zmniejszenie dawek stosowanych innych leków, a co za tym idzie wywoływanych przez nie działań niepożądanych, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów. Niniejszy rozdział ma na celu opisanie mechanizmu jego działania, skuteczności klinicznej oraz dyskusji na temat jego zastosowania w przyszłości.

Słowa kluczowe: anifrolumab, toczeń rumieniowaty układowy, przeciwciała monoklonalne

Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune disease, which can affect many organs. Disease is often severe, hard to control and glucocorticosteroids along with immunosuppressants are used in therapy, causing many side effects, which leads to decrease in patients quality of life. Monoclonal antibodies were used only in severe SLE so far, but this has changed in 2021 with registration of anifrolumab in European Union and United States of America as complementary treatment in active, seropositive, moderate to severe SLE, along with standard treatment. Anifrolumab shows potential in decreasing activity of disease and enables reduction in dosage of other drugs as well as their side effects which leads to improvement in patients quality of life. The purpose of this chapter is describing anifrolumab's mechanism of action, clinical efficiency and discussion on it's future use.

Keywords: anifrolumab, systemic lupus erythematosus, monoclonal antibody

1. WSTĘP

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba zapalna, w przebiegu której może dojść do zajęcia różnych narządów. Szacuje się, że średnia częstość występowania SLE wynosi 40-55/100 000 osób, natomiast waha się w zależności od kraju, rasy i płci [1]. Publikacje naukowe z ostatnich lat wskazują, że częstość występowania choroby może wzrastać i nie jest już ona uważana za rzadkie schorzenie [2]. Do objawów w przebiegu SLE należą zmęczenie, zmiany skórne, gorączka, wrażliwość na słońce, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie stawów, drgawki, psychoza, nieprawidłowości w morfologii krwi oraz ze strony układu immunologicznego, a także objawy związane z zajęciem nerek, płuc czy serca [3]. Choroba często ma agresywny przebieg i jest ciężka do kontrolowania przez co w terapii używane są glikokortykosteroidy (GKS) oraz leki immunosupresyjne wywołujące u pacjentów liczne działania niepożądane, które przedstawiono poniżej (tabela 1.). Do tej pory przeciwciała monoklonalne były stosowane jedynie w ciężkich przypadkach SLE, a badania dotyczące sifalimumabu i rontalizumabu skierowanych przeciwko IFN- α , czyli działających na podobnej zasadzie do anifrolumabu, nie były kontynuowane [4]. Dzięki dopuszczeniu anifrolumabu do obiegu w 2021 r. w Stanach Zjednoczonych i na terenie Unii Europejskiej pierwszy raz możliwe jest zastosowanie leczenia biologicznego nie tylko w ciężkiej, ale też w umiarkowanej postaci SLE [5-6].

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu SLE oraz ich działania niepożądane
[opracowanie własne] [7-11]

Lek	Działania niepożądane
GKS	ścięczenie naskórka i skóry właściwej, zanik tkanki podskórnej, trądzik posteroიდowy, zwiększona skłonność do zakażeń skóry, upośledzenie gojenia się ran i owrzodzeń, teleangiektazje, utrwalony rumień, nadmierne owłosienie, jaskra/zaćma, nasilony nawrót choroby przy próbie odstawienia GKS
Metotreksat	świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, łysienie, trądzik, czyrakowatość, wylewy podskórne
Azatiopryna	zakażenia, małopłytkowość, leukopenia, nudności, supresja szpiku kostnego
Mykofenolan mofetylu	zakażenia dróg moczowych, posocznica, półpasiec, małopłytkowość, niedokrwistość, wymioty, biegunka, ból brzucha, nudności
Cyklofosfamid	nudności, wymioty, jądłowstręt, zaparcia, biegunki, działanie kardi toksyczne

2. METODOLOGIA

Poniższy rozdział monografii został opracowany na podstawie dostępnych publikacji naukowych udostępnionych w medycznych bazach naukowych, takich jak Google Scholar, PubMed oraz medycznych podręczników akademickich. Na podstawie danych dostępnych w analizowanych artykułach zostały wykonane tabele.

3. PATOGENEZA SLE

Etiologia SLE jest złożona i wieloczynnikowa, przez co stanowi obiekt zainteresowania licznych badań. Udział w jej rozwoju biorą zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Jednym z istotnych elementów patofizjologii choroby jest podwyższone stężenie interferonów (IFN) typu I, które jest obserwowane u około połowy pacjentów z aktywnym SLE oraz może wystąpić w przedklinicznej fazie choroby^[12-13]. Podwyższone stężenie IFN typu I może być wynikiem pobudzenia przez autologiczne kwasy nukleinowe związane w kompleksach immunologicznych lub predyspozycji genetycznych wywołanych mutacjami w obrębie genów kontrolujących sygnalizację szlaku IFN^[14-15]. W obu przypadkach zwiększone wytwarzanie IFN prowadzi do nasilenia odpowiedzi zapalnej, co skutkuje podwyższoną aktywnością choroby i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrych objawów, takich jak toczniowe zapalenie nerek^[13]. IFN typu I, do których należą IFN- α , IFN- β , IFN- ω , IFN- κ , oraz IFN- ϵ łączą się z receptorem dla interferonów typu I (IFNAR) na komórkach efektorowych przez co w warunkach fizjologicznych stymulują odpowiedź przeciwwirusową^[16]. Jak opisano wyżej, szlak ten jest zaburzony w przebiegu SLE oraz koreluje z nasileniem choroby i z tego powodu stał się celem dla terapii farmakologicznej.

4. MECHANIZM DZIAŁANIA I INFORMACJE OGÓLNE

Anifrolumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 κ będące antagonistą receptora IFNAR opracowane przez firmę AstraZeneca^[17]. W ustroju wiąże się z podjednostką 1 IFNAR (IFNAR1), która jest niezbędna do wiązania IFN typu I, co powoduje blokadę szlaku ich sygnalizacji^[18]. Wykazano również, że anifrolumab stymuluje internalizację podjednostek receptorowych IFNAR1 przez co liczba receptorów IFNAR na powierzchni komórek ulega zmniejszeniu i utrudnia to wiązanie ligandu^[19]. Wyżej opisane

mechanizmy prowadzą do zmniejszenia nasilenia odpowiedzi zapalnej w SLE i poprawy stanu klinicznego pacjenta. Lek występuje pod nazwą handlową Saphnelo i podawany jest pod postacią wlewów dożylnych co 4 tygodnie, a jego zalecana dawka wynosi 300 mg. Najczęstsze działania niepożądane związane z jego stosowaniem obejmują zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli oraz płupek. Bezpieczeństwo stosowania preparatu w czasie ciąży i karmienia piersią nie zostało zbadane, dlatego w powyższych stanach zaleca się konsultację z lekarzem przed włączeniem leczenia⁶. Anifrolumab nie jest refundowany w Polsce. Koszt leczenia w USA jest wysoki i wynosi około 4800 USD za dawkę 300 mg^[20].

5. REZULTATY BADAŃ KLINICZNYCH

Do oceny wyników badań klinicznych prowadzonych nad anifrolumabem stosuje się wskaźniki SRI-4, czyli kompleksową ocenę odpowiedzi na leczenie oraz BICLA będący całkowitą oceną aktywności SLE, która obejmuje skalę BILAG^[21]. Randomizowane badanie kliniczne fazy IIb z podwójnie ślepą próbą, w którym brało udział 305 pacjentów przydzielonych do trzech grup w stosunku 1:1:1 polegało na podawaniu im placebo, 300 mg lub 1000 mg anifrolumabu co 4 tygodnie przez 48 tygodni, a ocena następowała w 52. tygodniu (W52). W W52 pacjenci otrzymujący anifrolumab uzyskali lepszą odpowiedź we wskaźniku SRI-4 wynoszącą 62.6% dla grupy otrzymującej 300 mg oraz 53.8% dla grupy otrzymującej 1000 mg w stosunku do 40.2% w grupie otrzymującej placebo, a także we wskaźniku BICLA gdzie było to odpowiednio 53.5%, 41.2% i 25.7%. Zaobserwowano również częstsze występowanie płupek w grupie otrzymującej anifrolumab^[22]. W kontynuacji tego badania trwającej 3 lata wykazano, że lek wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa a jego stosowanie powoduje trwałą poprawę w zakresie aktywności choroby^[23]. W badaniu klinicznym fazy III TULIP-2 brało udział 362 pacjentów z podtrzymanym standardowym leczeniem, wśród których 180 otrzymywało dodatkowo anifrolumab w dawce 300 mg a 182 placebo co 4 tygodnie przez 48 tygodni, a ocena następowała w W52 przy użyciu wskaźnika BICLA i wynosiła 47.8% dla grupy przyjmującej anifrolumab oraz 31.5% w grupie otrzymującej placebo. Ponownie wykazano częstsze występowanie płupek w grupie przyjmującej przeciwciała monoklonalne^[24]. Zebrane dane podczas badań TULIP-1 i TULIP-2 poddano analizie, która wykazała, że w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w grupie przyjmującej anifrolumab rzadziej występowały epizody zaostrzenia choroby w ujęciu rocznym,

czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaostrzenia był wydłużony i było w niej mniej pacjentów z więcej niż jednym epizodem zaostrzenia. Wykazano również, że wśród pacjentów, którzy uzyskali trwałą redukcję dawek przyjmowanych glikokortykosteroidów od ≥ 10 mg/dzień w stosunku do punktu wyjścia, 40.0% w grupie przyjmującej anifrolumab nie doświadczyło epizodu zaostrzenia choroby w porównaniu do 17.3% w grupie placebo ^[25]. Opisane powyżej dane zostały przedstawione w formie graficznej (tabela 2.). Wskazują one na uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu anifrolumabu co jest wyrażone różnicą ponad 20 punktów procentowych i ponad 10 punktów procentowych we wskaźniku SRI-4 w grupach przyjmujących anifrolumab, w dawkach odpowiednio 300 mg i 1000 mg, w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Aktywność SLE przy stosowaniu anifrolumabu również jest zmniejszona o czym świadczą różnice we wskaźniku BICLA wynoszące ponad 27 i ponad 15 punktów procentowych odpowiednio dla grupy pacjentów przyjmującej dawkę 300 mg i 1000 mg anifrolumabu w stosunku do grupy otrzymującej placebo w badaniu fazy IIb oraz ponad 16 punktów procentowych w badaniu klinicznym fazy III TULIP-2. Ważnym aspektem jest również ponad dwukrotnie większy odsetek badanych bez epizodów zaostrzeń przy trwałej redukcji dawek przyjmowanych GKS w grupie otrzymującej anifrolumab w porównaniu do grupy z placebo, ponieważ świadczy o możliwości redukcji związanych z tymi lekami działań niepożądanych przy jednoczesnym utrzymaniu dobrej kontroli SLE. Negatywnym aspektem jest większa częstość występowania półpaśca wśród chorych przyjmujących anifrolumab.

Tabela 2. Dane z opisanych badań klinicznych wraz z ich wynikami pod postacią odsetka pacjentów w każdej grupie, w którym obserwowano odpowiedź mierzoną podanymi wskaźnikami [opracowanie własne] ^[22,24-25]

Badanie kliniczne fazy IIb			
Rodzaj wskaźnika	placebo	anifrolumab 300 mg	anifrolumab 1000 mg
SRI-4	40.2%	62.6%	53.8%
BICLA	25.7%	53.5%	41.2%
Badanie kliniczne fazy III			
Rodzaj wskaźnika	placebo	anifrolumab 300 mg	
BICLA	31.5%	47.8%	
Odsetek pacjentów bez epizodu zaostrzenia choroby przy jednoczesnym uzyskaniu redukcji dawek przyjmowanych GKS	17.3%	40.0%	

6. PODSUMOWANIE

Analizowane w tym rozdziale dane wskazują na skuteczność anifrolumabu w kontroli aktywności SLE oraz umożliwienie pacjentom obniżenia dawek innych przyjmowanych leków z grupy GKS i leków immunosupresyjnych, dzięki czemu występuje u nich znacznie mniej działań niepożądanych. Jest to bardzo ważny aspekt, ponieważ efekty uboczne leczenia stosowanego w SLE mogą prowadzić do występowania licznych poważnych schorzeń jatrogennych. W świetle danych epidemiologicznych wskazujących na rosnący trend występowania przypadków SLE w populacji ogólnej pojawienie się na rynku leku biologicznego dostępnego do stosowania nie tylko w ciężkiej postaci choroby, ale też w umiarkowanej daje nadzieję na poprawę stanu klinicznego i jakości życia wielu chorych w przyszłości. Należy pamiętać, że anifrolumab stanowi nową opcję terapeutyczną i tak jak inne leki biologiczne jest stosowany jedynie w przypadku braku skuteczności, niemożności podjęcia lub zbyt nasilonych efektów ubocznych terapii konwencjonalnych przez co jego dostępność na rynku jest niewielka. Terapie celowane w szlak sygnalizacji dla IFN typu I powinny być dalej rozwijane w celu zwiększenia ich dystrybucji, obniżenia kosztów produkcji co przełoży się na bardziej przystępną cenę dla pacjentów oraz redukcji potencjalnych działań niepożądanych.

REFERENCJE

1. Owczarek, A., Miachalik, R., & Kotyla, P. Skutki kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne zmiany kryteriów klasyfikacyjnych wybranych chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2014;52(2), 136-141 DOI: 10.5114/reum.2014. AMA (American Medical Association)
2. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):188-205. doi:10.1016/j.berh.2018.09.004
3. Centers for Disease Control and Prevention. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Available at: <https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.html> [Last accessed: February 2022]
4. Kalunian KC. Interferon-targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Is this an alternative to targeting B and T cells?. *Lupus.* 2016;25(10):1097-1101. doi:10.1177/0961203316652495
5. Novel Drug Approvals for 2021. Novel Drug Approvals for 2021 | FDA. Published May 13, 2022. Accessed December 22, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021> Opis przeciwciała, jego działanie i właściwości

6. Saphnelo - European Medicines Agency. European Medicines Agency. Published December 16, 2021. Accessed December 22, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>
7. Kaszuba, A., Pastuszka, M., & Kaszuba, A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry-zalecane standardy postępowania. In *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; Vol. 3, No. 5, pp. 347-358
8. Medycyna Praktyczna. Metotreksat - Medycyna Praktyczna. Accessed December 23, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=556>
9. Azatiopryna - Medycyna Praktyczna. Azatiopryna - Medycyna Praktyczna. Accessed December 23, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=110>
10. Mykofenolan mofetylu - Medycyna Praktyczna. Mykofenolan mofetylu - Medycyna Praktyczna. Accessed December 23, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=992>
11. Cyklofosfamid - Medycyna Praktyczna. Cyklofosfamid - Medycyna Praktyczna. Accessed December 23, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=190>
12. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1044-1053. doi:10.1002/art.30187
13. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2020;67:87-94. doi:10.1016/j.coi.2020.10.014
14. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(5):2610-2615. doi:10.1073/pnas.0337679100
15. Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, Nogueira da Costa A, Brohawn PZ. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11286. Published 2021 Oct 19. doi:10.3390/ijms222011286
16. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000270. Published 2019 Aug 13. doi:10.1136/lupus-2018-000270
17. Deeks ED. Anifrolumab: First Approval. *Drugs.* 2021;81(15):1795-1802. doi:10.1007/s40265-021-01604-z
18. García-Sastre A, Biron CA. Type 1 interferons and the virus-host relationship: a lesson in détente. *Science.* 2006;312(5775):879-882. doi:10.1126/science.1125676

19. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000261. Published 2018 Apr 5. doi:10.1136/lupus-2018-000261
20. Saphnelo Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance - Drugs.com. Drugs.com. Accessed December 22, 2022. <https://www.drugs.com/price-guide/saphnelo>
21. Samotij, D. (2018). Leczenie tocznia rumieniowatego układowego – wyzwania i perspektywy na przyszłość. In *Forum Dermatologicum* 2018;Vol. 4, No. 2, pp. 70-77.
22. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-386. doi:10.1002/art.39962
23. Chatham WW, Furie R, Saxena A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1570]. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816-825. doi:10.1002/art.41598
24. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1912196
25. Furie R, Morand EF, Askanase AD, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(8):1254-1263. doi:10.1177/09612033211014267

INNOWACJE W LECZENIU ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Aleksandra Spychał, Karol Żmudka, Paulina Księżopolska, Maciej Smreczak

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

Abstrakt: Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną skóry, charakteryzującą się występowaniem nasilonego świądu i polimorficznych zmian skórnych, oraz przebiegająca z epizodami zaostrzeń i remisji. Jest najczęstszą dermatozą pojawiającą się w dzieciństwie. U większości pacjentów ustępuje w okresie dojrzewania, ale u około 40% trwa nadal w wieku dorosłym. Patogeneza AZS jest złożona, jednak główną rolę przypisuje się dysfunkcji bariery naskórkowej oraz zapaleniu skóry, wywołanego przez cytokiny, uwalniane przez pobudzone limfocyty i inne komórki immunokompetentne. Dotychczasowe leczenie AZS skupiało się na leczeniu objawowym choroby. Za podstawę terapii uważa się nawilżanie skóry preparatami emolientowymi oraz stosowanie miejscowych leków przeciwzapalnych. W ciężkich przypadkach konieczne jest użycie leków immunosupresyjnych takich jak azatiopryna, cyklosporyna czy metotreksat, jednak stosowanie ich wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych. Dzięki poznaniu mechanizmów immunologicznych, biorących udział w patogenezie AZS, możliwe stało się stworzenie celowanych terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko cytokinom, takim jak IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-31, limfopopetynie zrębu grasicy (TSLP), cząsteczkom OX40, czy użycie małych cząsteczek prowadzących do inhibicji szlaku JAK-STAT. Stanowią one grupę nowatorskich preparatów, z których duża część jest aktualnie w trakcie badań klinicznych II i III fazy. Wydaje się, że niektóre z nich mogą stać się pomocne w przyszłym leczeniu chorych. Wciąż jednak potrzeba wielu badań w zakresie ich skuteczności działania oraz bezpieczeństwa, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. Dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym dopuszczonym do leczenia pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego, zarówno u dorosłych, jak i dzieci od 6 roku życia, wymagających leczenia ogólnego. Praca ma na celu przegląd ostatnich odkryć w leczeniu biologicznym atopowego zapalenia skóry.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, leczenie biologiczne, inhibitory interleukin, inhibitory JAK-STAT

Abstract: Atopic dermatitis is a chronic, relapsing inflammatory skin disease characterized by intense pruritus and polymorphic skin lesions, with episodes of exacerbation and remission. It is the most common dermatosis in childhood. It resolves in most patients during puberty, but lasts until adulthood in approximately 40% of patients. The pathogenesis of AD is complex, but the key role is attributed to epidermal barrier dysfunction and dermatitis caused by cytokines released by activated lymphocytes and other immunocompetent cells. The treatment of AD so far has focused on symptomatic treatment of the disease. The basis of therapy is considered to be moisturizing the skin with emollients and the use of topical

anti-inflammatory drugs. In severe cases, it is necessary to use immunosuppressive drugs such as azathioprine, cyclosporine or methotrexate, but their use is associated with many side effects. Because of better understanding the immunological mechanisms involved in the pathogenesis of AD, it has been possible to create targeted therapies using monoclonal antibodies directed against cytokines such as IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-31, thymus stroma lymphopoietin (TSLP), OX40 molecules, or the use of small molecules leading to the inhibition of the JAK-STAT pathway. They constitute a group of innovative drugs, a large part of which are currently undergoing phase II and III clinical trials. It seems that some of them may become helpful in the future treatment of patients. However, much research is still needed in terms of their efficacy and safety, both in adult and pediatric patients. Dupilumab is the first biological drug approved for the treatment of patients with moderate-to-severe AD, both in adults and children from 6 years of age requiring systemic treatment. This study aims to review recent discoveries in the biological treatment of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, biological treatment, interleukin inhibitors, JAK-STAT inhibitors

1. WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, zwykle rozpoczynającą się w okresie wczesnego dzieciństwa, o charakterystycznej morfologii oraz lokalizacji zmian skórnych^[1]. Zwykle pojawiają się one na policzkach oraz tułowiu u dzieci, a wraz z dojrzewaniem lokalizują się głównie na łokciach i łańdżach podkolanowych^[2]. Wykwity skórne mają charakter polimorficzny; widoczne są grudki, pęcherzyki, guzki, przeczosy, nadżerki i strupy. Pod wpływem przewlekłego drapania dochodzi do pogrubienia naskórka – lichenizacji. Suchość skóry w przebiegu AZS prowadzi niekiedy do jej pęknięcia i szczególnej wrażliwości^[3]. Bardzo typowym dla AZS objawem podmiotowym jest niezwykle nasilony świąd skóry, powodujący zazwyczaj zaburzenia snu^[1]. Uporczywy i nawrotowy charakter świądu, który towarzyszy chorobie wpływa na jakość życia pacjentów i zaburza funkcjonowanie rodzin, uczestniczenie w zajęciach szkolnych czy pracę^[2]. Od wielu lat obserwuje się zwiększenie liczby zachorowań na choroby atopowe wśród mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych. Aktualnie ocenia się, że AZS występuje u 7–30% dzieci i u 1–10% dorosłych zależności od populacji i regionu świata^[4]. Podczas gdy większość przypadków AZS poprawia się w okresie dojrzewania, u ok. 40% chorych przechodzi w postać dorosłą choroby^[3].

Patogeneza AZS złożona jest z wielu czynników, w tym: genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne^[2]. Do głównych mechanizmów stojących za rozwojem AZS zalicza się nieprawidłowości mikrobiomu skóry, zapalenie w obrębie skóry oraz dysfunkcja bariery naskórkowej^[5, 6]. Ta dysfunkcja

może być wywołana przez alergeny, czynniki drażniące, drapanie skóry, czy poprzez mutację w genie FLG, odpowiedzialnego za kodowanie białka - filagryny, wchodzącego w skład bariery naskórkowej. Wspomniana dysbioza skóry może przyczynić się do niszczenia naskórka przez kolonizację lub infekcję skóry bakteriami gronkowca złocistego czy grzybami z rodzaju *Malessezia* [6]. Przewlekłe zapalenie w skórze przyczynia się do aktywacji limfocytów (Th2, Th17, Th22 i Th1) oraz innych immunologicznie kompetentnych wrodzonych komórek limfoidalnych, komórek dendrytycznych lub keratynocytów. Uwolnione cytokiny, takie jak IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-31 i limfopetyna zębca grasicy (TSLP) podtrzymują przewlekły stan zapalny skóry oraz osłabiają funkcjonowanie bariery naskórka [4, 7].

Dzięki poznaniu immunologicznego podłoża AZS, możliwe stało się opracowanie nowoczesnych leków biologicznych celowanych w cytokiny i ich podjednostki czy ich receptory. Celem tej pracy jest omówienie dopuszczonych do leczenia nowych leków biologicznych oraz tych będących w II i III fazie badań.

2. SKALE UŻYWANE W OCENIE NASILENIA AZS

Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) Jest to najczęściej stosowana metoda pomiarowa w atopowym zapaleniu skóry [8]. Ocenia objawy obiektywne, takie jak rozległość zmian skórnych i ich nasilenie oraz subiektywne; nasilenie świądu i zaburzenia snu. Obszar powierzchni skóry zmienionej chorobowo ustala się na podstawie reguły dziewiątek. Określenie nasilenia zmian skórnych polega na ocenie sześciu objawów: rumień, obrzęk, sączenie lub strupy, przeczasy, lichenizacja i suchość skóry, w skali 4-stopniowej – od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany). Stopień nasilenia świądu i zaburzeń snu pacjent określa na wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10) jako średnią wartość z ostatnich 3 dni i 3 nocy [9]. Ze względu na uzyskany wynik atopowe zapalenie skóry klasyfikuje się na łagodne (< 25 punktów), umiarkowane (25–50 punktów) i ciężkie (> 50 punktów) [10].

Eczema Area and Severity Index (EASI) Jest drugą co do częstości stosowaną skalą oceniającą nasilenie atopowego zapalenia skóry [11]. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczasy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajęłą chorobowo w tych obszarach

w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty ^[9].

3. DOTYCHCZASOWE LECZENIE PACJENTÓW Z AZS

Zgodnie z przyjętymi zasadami, postępowanie w AZS obejmuje trzy główne elementy: profilaktykę, właściwą pielęgnację skóry atopowej, leczenie miejscowe oraz leczenie ogólne ^[12]. Podstawą terapii tej choroby jest przywrócenie zaburzonych funkcji bariery skórnej, czyli zapewnienie odpowiedniego nawilżenia i natłuszczenia naskórka poprzez użycie emolientów. Redukują one świąd, zmniejszają suchość naskórka i zapobiegają infekcjom poprzez naprawę i przywracanie funkcji barierowych naskórka ^[3]. Według obecnej literatury zaleca się zastosowanie codziennej terapii emolientowej u noworodków w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia AZS u dzieci z podwyższonym ryzykiem zachorowania ^[13]. Okresy zaostrzeń choroby wymagają zintensyfikowania terapii i zastosowania leczenia miejscowego, w którym używa się oprócz nawilżania skóry, glikokortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny ^[2]. W leczeniu ogólnym zastosowanie mają leki przeciwhistaminowe I i II generacji, które działają przeciwświądowo, miejscowo znieczulająco i uspokajająco ^[14]. Zastosowanie glikokortykosteroidoterapii systemowej w AZS jest kontrowersyjne ze względu na ich poważne działania niepożądane, w szczególności u dzieci (zaburzenia wzrostu, osteoporoza, zaćma, limfopenia). Zaleca się zarezerwowanie tego sposobu leczenia dla wyjątkowych przypadków o znacznym nasileniu stanu klinicznego, z zaznaczeniem, że czas leczenia powinien być maksymalnie skrócony ^[15]. Zastosowanie znalazły także leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna A, azatiopryna czy metotreksat. Znajdują one swoje miejsce w terapii ciężkich przypadków AZS ^[16].

4. LECZENIE BIOLOGICZNE

Ostatnie lata przyniosły znaczący progres w leczeniu ciężkiego i przewlekłego AZS. Coraz lepsze rozumienie patofizjologii AZS przyczyniło się do rozwoju celowanych terapeutyków, które blokują specyficzne dla tej choroby cytokiny lub receptory, wykorzystując przeciwciała, czy małe cząsteczki ^[7]. Biorąc pod uwagę ograniczenia związane z obecnymi dostępnymi metodami leczenia u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, występuje ciągła potrzeba uzyskania nowych opcji terapeutycznych, które będą efektywne, dobrze tolerowane i posiadały odpowiednie koszty ^[13]. Wiele preparatów jest obecnie

w fazie 2 lub 3 badań klinicznych ^[17], a niektóre zostały zaakceptowane przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration - FDA).

5. INHIBITORY INTERLEUKIN

5.1. Inhibitory IL-4 i IL-13

5.1.1. Dupilumab

Dupilumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem IgG4 skierowanym przeciwko podjednostce alfa receptora dla IL-4 (IL4R α), dzięki której blokuje jednocześnie IL-4 i IL-13 ^[18]. Jest on zaakceptowany przez FDA do leczenia AZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, a przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency - EMA) został zarejestrowany także do leczenia pacjentów od 12 roku życia o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego oraz dzieci pomiędzy 6 a 11 rokiem życia z ciężką postacią AZS, które potrzebują leczenia ogólnego ^[19]. Został zarejestrowany jako pierwszy lek biologiczny do leczenia AZS w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku, a w Unii Europejskiej w 2019 r.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy z użyciem placebo SOLO 1 (n = 671) i SOLO 2 (n = 708) dorośli pacjenci z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego, z chorobą nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia miejscowego, otrzymywali podskórnie dupilumab w dawce 300 mg co tydzień lub co dwa tygodnie, lub placebo przez 16 tygodni. Wyniki badania ukazały poprawę zmian skórnych u większej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dupilumab niż placebo. Pacjenci leczeni dawką 300 mg podawanej co tydzień, osiągnęli skalę EASI-75 (oznacza to, że wykazano powyżej 75% redukcję skali EASI) u 52% pacjentów w SOLO 1 oraz u 48% w SOLO 2. Poprawę zaobserwowano także w kwestii świądu, lęku czy depresji oraz w jakości życia pacjentów. Działania niepożądane leku dotyczyły zapalenia spojówek, zapalenia brzegów powiek oraz reakcji w miejscu podania leku ^[20]. Liczba infekcji była podobna w grupach dorosłych pacjentów przyjmujących dupilumab i placebo. Dupilumab nie zwiększał ryzyka infekcji, nieżytu nosa i gardła czy zapaleń górnych dróg oddechowych ^[21]. W grupie młodzieży powyżej 12 roku życia leczonych dupilumabem zauważono wyższe ryzyko zapalenia spojówek i reakcji w miejscu wkłucia ^[22]. Dzieci o ciężkim przebiegu AZS w wieku 6-11 lat leczone dupilumabem, wykazywały częściej zapalenia spojówek i reakcję w miejscu podania leku niż grupa przyjmująca placebo ^[23].

U dorosłych z atopowym zapaleniem skóry w stanie umiarkowanym do ciężkiego podawanie podskórne leku co tydzień lub dwa tygodnie, znacząco poprawiło wyniki. Zauważono, że równoczesne leczenie dupilumabem z miejscowym glikokortykosteroidem dawało większą poprawę niż samodzielna terapia. Około 15% więcej pacjentów osiągnęło 75% redukcję skali EASI (EASI-75) po 16 tygodniach, w porównaniu do badań SOLO 1 i SOLO 2 [24]. W badaniach sprawdzono także długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność pobierania leku przez 3 lata dla dorosłych pacjentów [25]. W grupie młodzieży w wieku od 12 do 17 lat bezpieczeństwo leku badano do 52 tygodni terapii dupilumabem [26]. W tej grupie oraz w grupie dzieci w wieku 6 do 11 lat nie ma aktualnie badań trwających dłużej niż rok [23].

Dupilumab powinien być połączony z codziennym stosowaniem emolientów i, jeżeli jest to potrzebne, z miejscowo działającymi środkami przeciwzapalnymi [27]. Czas trwania leczenia zależy od stopnia ciężkości choroby i decyzji prowadzącego lekarza. Dupilumab może być podawany przez samego pacjenta lub osoby opiekujące się nim w domu. Jeżeli zauważono brak poprawy poprzez redukcję w 50% skali EASI w trakcie leczenia do 16 tygodni, należy przerwać terapię [18].

5.1.1.1. Tralokinumab

Tralokinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-13. Posiada odrębny epitop, który nakłada się z miejscem wiążącym dla podjednostki receptora alfa IL-13. Dzięki temu zapobiega połączeniu się jednocześnie z podjednostkami IL-13R α 1 i IL-13R α 2 [28]. Interesujące zdaje się, że taka strategia jest potencjalnie bardziej skuteczna niż blokowanie wiązania się z samą podjednostką IL-13R α 1 [29]. Lek ten został zarejestrowany przez EMA w 2021 roku do leczenia dorosłych pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego [30].

Przeprowadzone badania kliniczne III fazy ECZTRA 1 i ECZTRA 2 wykazały znaczną poprawę u pacjentów w 16 tygodniu leczenia tralokinumabem w skali SCORAD i EASI, przyjmujących lek niż u tych dostających placebo. Zauważono także polepszenie się snu, jakości życia i zmniejszenie świądu. Większość badanych w 16 tygodniu zachowała dobrą odpowiedź na lek do 52 tygodnia i kontynuowała terapię bez konieczności użycia leków miejscowych. Niepożądane działania związane z przyjmowaniem leków zgłaszało 76,4% i 61,5% pacjentów odpowiednio w ECZTRA 1 i ECZTRA 2, a pacjenci przyjmujący placebo odpowiednio 77% i 66% w 16 tygodniu [31]. W badaniu klinicznym ECZTRA 3 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo

podawania równocześnie z miejscowymi glikokortykosteroidami. Tralokinumab był podawany w dawce 300 mg podskórnie co 2 tygodnie przez 16 tygodni [32]. Tralokinumab podawany z miejscowymi glikokortykosteroidami był skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów. Badania wykazały także polepszenie się jakości życia związanej ze zdrowiem [33]. Przeprowadzono także badania dotyczące tralokinumabu podawanego w dawce 300 mg co 2 tygodnie na odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Tdap przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi oraz szczepieniu przeciwko meningokokom. Wyniki badań wykazały brak wpływu leku na skuteczność szczepionek [34]. Zauważa się potrzebę przeprowadzenia badań u pacjentów poniżej 18 roku życia.

5.1.1.2. Lebrikizumab

Lebrikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z wysokim podobieństwem do IL-13. Posiada epitop, który nakłada się z miejscem wiążącym dla receptora IL-4R α [4,35]. Poprzez blokowanie przyłączenia się IL-13 do receptora IL-4R α , lebrikizumab zapobiega heterodimeryzacji podjednostek receptorów IL-4R α /IL-13R α 1 i zatrzymuje dalsze szlaki sygnałowe [28]. Kompleks receptorów bierze udział w aktywacji kaskady szlaku JAK-STAT, prowadzącej do transkrypcji genów potrzebnych do funkcjonowania limfocytów T, powstawania immunoglobulin IgE i prezentacji antygenów przez limfocyty B [36]. Udowodniono także, że IL-13 bierze udział w zmniejszeniu ekspresji genu dla filagryny [37].

W fazie II randomizowanego badania z próbą podwójnie ślepą TREBLE, badano bezpieczeństwo i skuteczność lebrikizumabu podawanego podskórnie u pacjentów w wieku 18-75 lat z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego z nieodpowiednią odpowiedzią na miejscowe glikokortykosteroidy [38]. Lebrikizumab podawany był w dawce 125 mg co 4 tygodnie, z jednoczesnym pozwoleniem na używanie miejscowych glikokortykosteroidów. Wyniki badań sprawdzono po 12 tygodniach. Wykazano znaczną kliniczną poprawę, a sam lek był dobrze tolerowany [18]. Niepożądane działania zgłaszane przez $\geq 5\%$ badanych dotyczyły infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosa, bólu głowy, bólu w miejscu podania leku oraz zmęczenie [39].

5.1.2. Inhibitory IL-31

Nemolizumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko IL-31, która jest główną interleukiną regulującą uczucie świądu. Przesyłanie sygnału IL-31 odbywa się poprzez heterodimerski receptor zbudowany z receptora onkostatyny M (OSMR) i podjednostki alfa IL-31 [40].

Udowodniono, że ilość receptorów IL-31R α i OSMR jest podwyższona w skórnych włóknach nerwowych oraz grzbietowych korzeniach zwojów nerwowych u pacjentów z AZS [41]. IL-31 koordynuje także działanie komórek TRPA1+ (keratynocytów, mastocytów, komórek odpowiedzi immunologicznej) do wzbudzenia i utrzymania ostrego i przewlekłego świądu [42]. Pogarsza przez to dysfunkcję bariery naskórkowej i ułatwia dostęp alergenom [43].

W fazie IIb badania klinicznego z użyciem placebo, trwającego 24 tygodnie, podawano podskórnie nemolizumab (10, 30, i 90 mg) co 4 tygodnie, łącznie z użyciem miejscowych glikokortykosteroidów u dorosłych pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci szybko odpowiedzieli na leczenie oraz zaobserwowano poprawę w zakresie zapalenia skóry oraz świądu. Najlepsze efekty były widoczne przy użyciu dawki 30 mg. Nemolizumab wykazał zadowalający profil bezpieczeństwa, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zapalenie nosa i gardła oraz infekcje górnych dróg oddechowych [44]. Trzecia faza badania klinicznego z użyciem placebo wykazała skuteczność i bezpieczeństwo przy podaniu 60 mg co 4 tygodnie z użyciem miejscowych glikokortykosteroidów. Po 16 tygodniach badania u pacjentów zaobserwowano znaczącą redukcję uczucia świądu, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo [45]. Terapia z użyciem nemolizumabu wykazała także związek z poprawą w zakresie produktywności w pracy i aktywnością przez 64 tygodnie u pacjentów z AZS [46]. Działanie leku sprawdzono także w długoterminowym badaniu z udziałem 264 pacjentów. Nemolizumab podawano do 64 tygodni i wykazał on skuteczność oraz był dobrze tolerowany. Podobne odpowiedzi na leczenie mierzone przy użyciu skali EASI-75 zauważono w grupach pacjentów poddanych leczeniu i tych przyjmujących placebo. Jednakże znacząca redukcja świądu wystąpiła tylko w grupie stosującej nemolizumab [47]. Istnieje jednak ciągła potrzeba przeprowadzenia długoterminowych badań.

5.1.3. Inhibitory IL-22

Fezakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 λ , które bezpośrednio wiąże się z IL-22, zapobiegając utworzeniu się kompleksu receptorów IL-22/sIL-22R1 [48]. Zauważono, że zablokowanie IL-22 cofa zapalenie i patologię naskórka [49]. Ostatnie badania wykazały podwyższoną ekspresję IL-22 w zmianach skórnych u pacjentów z AZS [50].

Jego działanie badano w fazie IIa badania klinicznego na 60 pacjentach z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego. Badanie trwało 20 tygodni, a wstępne wyniki podsumowano po 12 tygodniach. Fezakinumab był dobrze

tolerowany i dał długoterminową poprawę po ostatniej przyjętej dawce leku ^[51]. Pomimo małej grupy badanej i powszechnych działań niepożądanych takich jak, infekcje górnych dróg oddechowych, poprawa u pacjentów z AZS w stanie ciężkim była znacząca. Chociaż leczenie fezakinumabem wydaje się odpowiednie dla takich pacjentów, nie prowadzi się w tym momencie dalszych badań naukowych ^[6].

5.1.4. Inhibitor IL-33

Etokimab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko IL-33. W fazie IIa badania klinicznego udział wzięło 12 pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego, którym podano lek jednorazowo. Zaobserwowano szybką i utrzymującą się poprawę z redukcją eozynofilii we krwi w 29 dni po podaniu etokimabu. Wyniki potwierdziły rolę IL-33 w modulowaniu kaskady zapalnej w AZS i potwierdziły terapeutyczny potencjał ^[52].

5.1.5. Inhibitory IL-12 i IL-23

5.1.5.1. Ustekinumab

Ustekinumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem przeciwko IL-12 i IL-23. Wiąże się z podjednostką p40 tych interleukin i zapobiega interakcji z podjednostką receptora IL-12R β 1 kompleksu IL-12 i IL-23. Prowadzi to do zahamowania sygnałów komórkowych i produkcji cytokin wywoływanych przez obie interleukiny ^[53]. Lek ten został zatwierdzony przez FDA do leczenia łuszczycy ^[6]. Ostatnie badania nad skutecznością nie przyniosły satysfakcjonujących wyników w leczeniu AZS. W badaniu przeprowadzonym na 23 pacjentach zaobserwowano, że 34,8% doświadczyło całkowitej remisji choroby i tyle samo pacjentów brak odpowiedzi na leczenie. Częściową odpowiedź wykazało 30,4% pacjentów ^[54].

5.1.5.2. Risankizumab

Risankizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG celowanym w podjednostkę p19 IL-23. Lek ten jest zarejestrowany w Japonii, Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia łuszczycy u dorosłych pacjentów. Badania kliniczne fazy II u pacjentów z AZS zakończyły się, jednak na razie nie opublikowano wyników badań ^[6].

5.1.6. Inhibitory IL-5

Eozynofilom przypisuje się główną rolę w reakcjach alergicznych, dzięki wydzielaniu z ziarnistości białek takich jak, główne białko zasadowe (MBP). Podwyższone poziomy tkankowych eozynofili i białek uwolnionych z ziarnistości zaobserwowano u pacjentów z AZS [55]. IL-5 odgrywa ważną rolę we wzroście, różnicowaniu i aktywacji eozynofili. Mepolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże podjednostkę alfa kompleksu receptora IL-5, występującego na powierzchni granulocytów kwasochłonnych [56]. W randomizowanym badaniu z próbą podwójnie ślepą z placebo 18 pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego otrzymało dwie dawki po 750 mg mepolizumabu, a 22 pacjentów placebo. Zaobserwowano znaczącą redukcję obwodowych eozynofili w krwi pacjentów leczonych mepolizumabem. Jednak badania nie wykazały statystycznej i klinicznej poprawy w kontroli AZS [6].

5.2 Antagoniści cząsteczki OX40

OX40 (CD134) jest cząsteczką wywodzącą się z rodziny TNF i ulega ekspresji na limfocytach T. Bierze udział w różnicowaniu i proliferacji aktywowanych limfocytów T [57]. Interakcja OX40-OX40L łączy drogi limfocytów Th2 i Th1, powodując wzrost produkcji cytokin [58]. Badanie wykazało wzrost ligandów OX40 u pacjentów ze zmianami skórnymi z powodu AZS [17]. Całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko OX40 testowano pod nazwami KHK4083 i GBR830 [18].

Badanie kliniczne I fazy miało na celu sprawdzenie farmakokinetyki i immunogenności KHK4083 u 22 pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym i ciężkim. Lek był podany w dawce 10 mg/kg masy ciała w dniu 1, 15 i 29 trwającego badania, które poprowadzono do 155 dnia. Kilukrotne podanie dożylnie leku wykazało akceptowalny profil bezpieczeństwa. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano kliniczną poprawę oraz redukcję skali EASI [59]. GBR 830 był także oceniany u pacjentów z AZS umiarkowanym do ciężkiego w fazie IIa badania klinicznego z udziałem 64 pacjentów. Więcej niż 40 osób otrzymało lek w dniu 1 i 29, a u 40 pacjentów efekty leczenia były sprawdzane histopatologicznie. Podano dwie dawki w odstępie 4 tygodni. Więcej pacjentów przyjmujących lek osiągnęło skalę EASI-50 (76,9%) w porównaniu do grupy placebo (37,5%) w 71 dniu leczenia. Lek został dobrze przyjęty i wywołał ustąpienie klinicznych zmian aż do dnia 71, potwierdzając terapeutyczny potencjał leku [60].

5.3. Inhibitory limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP)

TSLP jest cytokiną wytwarzaną przez komórki nabłonka i produkowaną w odpowiedzi na czynniki zapalne. Aktywowane przez nią komórki dendrytyczne indukują produkcję cytokin Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) ^[61]. Dlatego też TSLP mógłby być celem do kontroli, związanego z AZS, zapalenia skóry.

Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2λ, który wiąże TSLP. Badanie kliniczne fazy IIa, w którym udział wzięło 113 pacjentów z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego, polegało na randomizacji przydzielenia do grup, gdzie jedna z nich przyjmowała 280 mg tezepelumabu podskórnie, a druga placebo. Obie grupy równocześnie stosowały miejscowy glikokortykosteroid. Wyniki badania rozpatrzono po 12 tygodniach. Wynikało z nich, że pacjenci, którzy przyjmowali tezepelumab osiągnęli lepsze rezultaty od tych przyjmujących placebo. W 16 tygodniu badania zauważono lepszą poprawę kliniczną pacjentów. Badanie przedstawiło nowatorskie leczenie jednak z ograniczoną liczbą osób badanych. Dalsze działania w kierunku terapii tezepelumabem jako monoterapii powinny być przeprowadzone w przyszłości ^[62].

5.4. Omalizumab

IgE jest immunoglobuliną, która odgrywa główną rolę w nadwrażliwości typu 1 i przewlekłych chorobach alergicznych. W patogenezie AZS znaczenie ma produkcja IL-4 i IL-13 przez limfocyty Th2, które pobudzają zmianę klasy przeciwciał na IgE w limfocytach B. IgE może połączyć się z receptorem FcεRI, który występuje na mastocytach i bazofilach, powodując w kontakcie z alergenem degranulację, następującą z sekrecją aktywnych mediatorów takich jak, histamina, leukotrieny i chemokiny. Prowadzi to do powstania świądu i zapalenia w skórze ^[55].

Omalizumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem, który wiąże immunoglobulinę IgE i obniża jej poziom we krwi. Powoduje także zmniejszenie ilości receptorów FcεRI ^[63]. Lek ten jest obecnie stosowany w leczeniu astmy. W badaniu przypadków 9 pacjentów, zastosowano u nich dawkę 300 mg omalizumabu, podawanego podskórnie co 4 tygodnie. Według oceny lekarzy 50% pacjentów miało dobrą lub świetną odpowiedź na terapię. Umiarkowana odpowiedź została zaobserwowana u 12,5%. Pozostałe 37,5% osób albo nie zauważyła zmian albo ich stan się pogorszył ^[64]. W badaniu, angażującym 22 pacjentów z ciężką astmą alergiczną, z których 9 chorowało także na AZS, sprawdzano skuteczność omalizumabu. Trwało ono 12 miesięcy i wykazało poprawę jakości życia ^[65]. 57-letni mężczyzna

z ciężkim, przewlekłym AZS, chorującym przez przynajmniej 40 lat, nie odpowiadał na jakiegokolwiek dotychczasowe standardowe leczenie. Podawano mu 300 mg omalizumabu podskórnie, co 2 tygodnie przez okres 6 miesięcy. Po leczeniu stwierdzono znaczną poprawę kliniczną^[66]. Systematyczna analiza, w której udział wzięło 214 pacjentów wykazała korzystny efekt, sięgający całkowitej do częściowej odpowiedzi u 79% badanych. Pozostałe 21% pacjentów nie uzyskało odpowiedzi na leczenie lub było ono negatywne^[67]. Leczenie z udziałem omalizumabu może być pomocne w redukcji korzystania z miejscowych glikokortykosteroidów wśród pacjentów pediatrycznych z ciężką i przewlekłą atopią oraz egzemą^[68]. Podsumowując, widoczna jest potrzeba na przeprowadzenie większych, randomizowanych badań klinicznych w celu zbadania skuteczności omalizumabu w leczeniu AZS zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

5.5. Inhibitory JAK-STAT

Szlak JAK-STAT jest ścieżką dla transdukcji sygnału od błony komórkowej do jądra komórkowego. Odpowiada za regulację układu immunologicznego poprzez cytokiny prozapalne, takie jak IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 i TSLP. Przyłączenie ligandów do błonowych receptorów, prowadzi do aktywacji JAK-STAT. Dzięki zablokowaniu tego szlaku, możliwe jest zahamowanie rozwoju zapalenia^[69].

5.5.1. Upadacitinib

Upadacitinib jest selektywnym inhibitorem JAK-1. Przyjmowany jest doustnie, raz dziennie. Został zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów^[70]. Ostatnio został także zaakceptowany przez EMA do leczenia AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży^[71].

W III fazie randomizowanego badania klinicznego z próbą podwójnie ślepą z użyciem placebo AD Up udział wzięło 901 badanych. Zostali przydzieleni do grup przyjmujących 15 mg, 30 mg lub placebo, łącznie z użyciem miejscowych glikokortykosteroidów przez 16 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi $\geq 5\%$, były trądzik, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, opryszczka w obrębie jamy ustnej, ból głowy, podwyższone poziomy kinazy kreatynowej. Upadacitinib stosowany łącznie z glikokortykosteroidami miejscowo był dobrze tolerowany i wykazał lepsze efekty niż placebo. Kompleksowa terapia z użyciem tego leku wykazała pozytywną relację korzyść-ryzyko u dorosłych i młodzieży^[72].

Ostatnie wyniki fazy IIIb, randomizowanego badania klinicznego z próbą podwójnie ślepą, trwające 24 tygodnie wykazały niewiele większą korzyść stosowania upadacitinibu w dawce 30 mg doustnie niż dupilumabu podskórnie w dawce 300 mg u dorosłych w wieku 18-75 lat z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego [71].

5.5.2. Abrocitinib

Abrocitinib jest selektywnym inhibitorem izoformy JAK-1, stosowanym doustnie, raz dziennie [70]. Ostatnio został zaakceptowany przez FDA do leczenia AZS [73].

Dwa identyczne badania kliniczne III fazy – JADE MONO-1 i JADE MONO-2, zostały przeprowadzone na pacjentach w wieku od 12 lat i starszych z AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego. Badanie przeprowadzone zostało na 391 osobach, podzielonych na tych przyjmujących 200 mg, 100 mg lub placebo raz dziennie. Po 12 tygodniach 63% i 61% pacjentów osiągnęło skalę EASI- 75 przy dawce 200 mg odpowiednio w badaniach JADE MONO-1 i JADE MONO-2. Niepożądane działania były zgłaszane odpowiednio przez 102 pacjentów w grupie 200 mg, 99 badanych w grupie 100 mg i przez 42 osoby w grupie placebo. Nudności oraz zapalenie nosa i gardła były najczęściej zgłaszane. Monoterapia z użyciem abrocitinibu była skuteczna i dobrze tolerowana wśród dorosłych oraz młodzieży, chorujących na AZS [70,74].

5.5.3. Baricitinib

Baricitinib jest selektywnym inhibitorem JAK1/2 pierwszej generacji. Został ostatnio zarejestrowany w Europie (październik 2020) oraz w Japonii (grudzień 2020) do leczenia pacjentów chorych na AZS w stanie umiarkowanym do ciężkiego [71].

Skuteczność i bezpieczeństwo baricitinibu, łącznie z użyciem miejscowych glikokortykosteroidów, została zbadana w badaniu klinicznym BREEZE-AD4, trwającym 52 tygodni. Pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą cyklosporyny lub z powodów medycznych nie mogą jej dalej stosować, zostali podzieleni na grupy przyjmujące 4 mg, 2 mg lub placebo. Najlepsze efekty wśród badanych zauważono przy przyjmowaniu dawki 4 mg. Tylko w tej grupie badani osiągnęli skalę EASI-75. Leczenie wykazało poprawę u pacjentów w monoterapii, jak i w połączeniu z miejscowych glikokortykosteroidem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosa i gardła, opryszczka, grypa oraz ból głowy [75].

Badanie BREEZE-AD7 pokazało, że pacjenci leczeni baricitinibem, w porównaniu do grupy badanych zażywających placebo, zauważyli zmniejszenie świądu, który wcześniej zaburzał sen i powodował ból skóry w skutek drapania ^[76].

5.5.4. Ruxolitinib

Ruxolitinib jest selektywnym inhibitorem JAK-1 I JAK-2. Obecnie jest zarejestrowany w leczeniu systemowym mielofibrozy. W trakcie badań jest nadal formuła kremu, która mogłaby zostać użyta w terapii AZS ^[77]. W II fazie randomizowanego badania, z próbą podwójnie ślepą badano bezpieczeństwo użycia kremu z ruxolitinibem w porównaniu do kremu z triamcynolonem. W badaniu udział wzięło 307 pacjentów w wieku 18-70 lat. Krem w dawce 1,5%, 0,5% lub bez leku był nakładany raz dziennie lub dwa razy dziennie. 252 badanych stosowało krem 1,5% dwa razy dziennie. Wykazano większą procentową redukcję skali EASI u pacjentów przyjmujących krem 1,5% w porównaniu do stosowania kremu bez leku. Ruxolitinib w postaci kremu był dobrze tolerowany oraz nie pojawiły się poważne reakcje miejscowe po nałożeniu leku. Wszystkie działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane w swoim charakterze ^[78].

5.5.5. Delgocitinib

Deglocitinib jest inhibitorem JAK-1, 2, 3 oraz Tyk2 oraz jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem JAK stosowanym miejscowo na świecie. Maść z delgocitinibem w postaci 0,5% była testowana w Japonii, gdzie zaakceptowano ją do leczenia dorosłych z AZS w 2020 roku oraz u dzieci w 2021 ^[79,80].

W fazie III badania klinicznego, trwającego 4 tygodnie, u 158 pacjentów w wieku od 16 lat i starszych badano skuteczność 0,5% maści z deglocitinibem. 106 pacjentów stosowało maść z lekiem a 52 bez leku, obie grupy miały za zadanie smarowanie zmienionej skóry dwa razy dziennie. Zauważono, że zarówno świąd w ciągu dnia, jak i w nocy uległ znaczącej redukcji już po pierwszym dniu stosowania maści. Po 4 tygodniach terapii, pacjenci otrzymali maść na kolejne 24 tygodnie leczenia, a wyniki końcowe pokazały dodatkową poprawę zmian skórnych ^[81]. W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa leku, zawarto badanie, trwające 52 tygodnie, w którym 15,4% badanych wykazało działania niepożądane. Najczęstsze z nich dotyczyły zapalenia mieszków włosowych oraz trądziku ^[82]. Podobne długoterminowe dane w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa wykazano u pacjentów pediatrycznych ^[83].

5.5.6. Tofacitinib

Tofacitinib jest selektywnym inhibitorem JAK-1 i JAK-3. Lek ten został wcześniej zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz młodzieńczego zapalenia stawów [71].

Lek ten wykazał rozsądną skuteczność w leczeniu AZS umiarkowanego do ciężkiego, z klinicznym polepszeniem się świądu, jakości snu i zmian skórnych oraz nie wystąpiły działania niepożądane, w przypadku badania przeprowadzonego na 6 pacjentach [84]. Jednakże dane pokazują zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak żylne incydenty zakrzepowe, poważne infekcje oraz problem dotyczące serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych tofacitinibem. Doprowadziło to do ostrożności i ograniczonych badań nad leczeniem pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [71]. W fazie IIa badania klinicznego, w którym udział wzięli pacjenci z AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, podano im 2% maść z tofacitinibem. W 4 tygodniu leczenia zauważono znaczną poprawę w skali EASI u pacjentów stosujących lek niż samą maść. Już po 1 tygodniu leczenia można było zauważyć remisję zmianami skórnych, a świąd uległ znaczącej poprawie już po 2 dniu stosowania [85].

6. DYSKUSJA

Leczenie objawowe oraz terapia emolientowa dalej stanowią dominującą metodę leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Pomimo obecności innych dostępnych metod terapii, wciąż leczenie osób z AZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego jest wymagające. Dzięki zrozumieniu w ostatniej dekadzie patogenezy AZS, możliwe stało się powstanie celowanej terapii dla pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosiło skutków. Patrząc na skomplikowaną etiopatogenezę oraz różnice fenotypowe, wpływające na AZS, rozwój nowatorskich leków biologicznych zarówno w użyciu miejscowym, doustnym, jak i ogólnym, wydaje się w najbliższej przyszłości obiecujący u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych. Zarejestrowanie dupilumabu do leczenia osób, chorujących na AZS, było przełomowym momentem w nowoczesnym podejściu farmakologicznym [4]. Tralokinumab i nemolizumab wykazały obiecujące wyniki w badaniach klinicznych z udziałem osób chorych na AZS. Omalizumab i mepolizumab ze względu na brak znaczących korzyści w leczeniu, są rzadko stosowane u pacjentów

z atopowym zapaleniem skóry. Nemolizumab w badaniach klinicznych przyniósł niezwykle efekt w redukcji uczucia świądu, stąd też może stać się preferowaną formą terapii u pacjentów z tego rodzaju przewlekłą dolegliwością. W walce ze świądem pomocny wydaje się też krem z delgocitinibem. Już po pierwszym zastosowaniu leku zauważono jego redukcję zarówno w nocy, jak i w ciągu dnia. Obiecujące w leczeniu wydają się także leki z wykorzystaniem antagonistów cząsteczek OX40 czy doustnych inhibitorów szlaku JAK-STAT, jednak potrzeba więcej badań klinicznych nad ich skutecznością oraz bezpieczeństwem u pacjentów z AZS. Ogólnie, leki biologiczne reprezentują cenny dodatek do obecnych opcji terapeutycznych AZS. Jednak, jednym z ograniczeń stosowania ich, są koszty. Zasadna więc wydaje się także analiza kosztów i korzyści płynących z takiego leczenia ^[19]. Podczas gdy obecne dane są bardzo obiecujące, wiele kolejnych badań jest potrzebnych dla tej nowej grupy leków. Zauważa się też konieczność przeprowadzenia większej ilości badań klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych, którzy wymagają leczenia ogólnego. Dalsze analizy nad bezpieczeństwem i skutecznością w długoterminowym leczeniu są wskazane. Najbliższe lata z pewnością przyniosą kolejne odkrycia w tej dziedzinie medycyny.

REFERENCJE

1. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study. *Adv Dermatol Allergol*. 2015;1:1-10. doi:10.5114/pdia.2014.40935
2. Fornal R, Książkiewicz A, Fornal A, Zarzycka D. Atopic dermatitis: Current standards of diagnosis and treatment, including the latest methods of management. *Postępy Hig Med Dośw*. 2022;76(1):282-299. doi:10.2478/ahem-2022-0033
3. Nowicki R, Barańska-Rybak W. Atopowe zapalenie skóry - co nowego w leczeniu? *Przew Lek GPs*. 2003;6(3):28-33.
4. Klasa B, Cichočka-Jarosz E. Atopic Dermatitis—Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53-66.
5. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021;43(2):105-125. doi:10.1080/08923973.2021.1889583
6. Yang N, Chen Z, Zhang X, Shi Y. Novel Targeted Biological Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis. *BioDrugs*. 2021;35(4):401-415. doi:10.1007/s40259-021-00490-x

7. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019;28(7):756-768. doi:10.1111/exd.13911
8. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337-1347. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.008
9. Bożek A, Reich A. Assessment of the severity of atopic dermatitis. *Dermatol Rev.* 2016;6:479-485. doi:10.5114/dr.2016.63839
10. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):645-648. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x
11. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. Gluud LL, ed. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e17520. doi:10.1371/journal.pone.0017520
12. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):152-169. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.045
13. Boulos S, Yan AC. Current concepts in the prevention of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):668-671. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.03.004
14. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):317-328. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
15. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gliński W, Samochocki Z, Jenerowicz D. Special paper Atopic dermatitis – contemporary view on pathomechanism and management. Position statement of the Polish Dermatological Society specialists. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2010;27(5). <https://www.termedia.pl/Special-paper-Atopic-dermatitis-contemporary-view-on-pathomechanism-and-management-Position-statement-of-the-Polish-Dermatological-Society-specialists,7,15662,1,1.html>
16. Akhavan A, Rudikoff D. Atopic Dermatitis: Systemic Immunosuppressive Therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(2):151-155. doi:10.1016/j.sder.2008.04.004
17. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology.* 2021;237(4):542-552. doi:10.1159/000514535

18. Nowicki R, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis –current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Adv Dermatol Allergol.* 2020;37(5):617-624. doi:10.5114/ada.2020.100496
19. Fölster-Holst R, Torrelo A, Das K, et al. Biological medication in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(5):643-649. doi:10.1080/14712598.2022.2026920
20. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
21. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):443-456. doi:10.1007/s40257-019-00445-7
22. Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JI, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials. *J Dermatol Treat.* 2022;33(1):266-277. doi:10.1080/09546634.2020.1750550
23. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-1293. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.054
24. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):S28-S36. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.022
25. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):567-577. doi:10.1007/s40257-020-00527-x
26. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase II a open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):85-96. doi:10.1111/bjd.18476
27. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-1101. doi:10.1111/bjd.16156
28. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):54-62. doi:10.1111/all.13954

29. Tripp CS, Cuff C, Campbell AL, et al. RPC4046, A Novel Anti-interleukin-13 Antibody, Blocks IL-13 Binding to IL-13 α 1 and α 2 Receptors: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation First-in-Human Study. *Adv Ther.* 2017;34(6):1364-1381. doi:10.1007/s12325-017-0525-8
30. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21-40. doi:10.1038/s41573-021-00266-6
31. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-449. doi:10.1111/bjd.19574
32. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial*. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):450-463. doi:10.1111/bjd.19573
33. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gooderham M, et al. Health-related quality of life with tralokinumab in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):576-583.e4. doi:10.1016/j.anai.2020.12.004
34. Merola JF, Bagel J, Almgren P, et al. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):71-78. doi:10.1016/j.jaad.2021.03.032
35. Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, et al. Structural Basis of Signaling Blockade by Anti-IL-13 Antibody Lebrikizumab. *J Mol Biol.* 2013;425(8):1330-1339. doi:10.1016/j.jmb.2013.01.024
36. Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2022;33(2):626-636. doi:10.1080/09546634.2020.1775775
37. Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5382. doi:10.3390/ijms21155382
38. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):863-871.e11. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017

39. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4):411. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0079
40. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol.* 2012;91(6-7):552-566. doi:10.1016/j.ejcb.2011.07.006
41. Hofbauer G, Nobbe S, Dziunycz P, et al. IL-31 Expression by Inflammatory Cells is Preferentially Elevated in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):24-28. doi:10.2340/00015555-1191
42. Oh MH, Oh SY, Lu J, et al. TRPA1-Dependent Pruritus in IL-13–Induced Chronic Atopic Dermatitis. *J Immunol.* 2013;191(11):5371-5382. doi:10.4049/jimmunol.1300300
43. Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, et al. Control of the Physical and Antimicrobial Skin Barrier by an IL-31–IL-1 Signaling Network. *J Immunol.* 2016;196(8):3233-3244. doi:10.4049/jimmunol.1402943
44. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):173-182. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.013
45. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemoizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383(2):141-150. doi:10.1056/NEJMoa1917006
46. Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemoizumab in moderate to severe atopic dermatitis: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol.* 2019;46(8):662-671. doi:10.1111/1346-8138.14934
47. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemoizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(4):1121-1130.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.018
48. Jones BC, Logsdon NJ, Walter MR. Structure of IL-22 Bound to Its High-Affinity IL-22R1 Chain. *Structure.* 2008;16(9):1333-1344. doi:10.1016/j.str.2008.06.005
49. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):142-154. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.028
50. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al. IL-22–producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17–producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1244-1252.e2. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.041

51. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):872-881.e6. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.016
52. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019;11(515):eaax2945. doi:10.1126/scitranslmed.aax2945
53. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*. 2011;3(6):535-545. doi:10.4161/mabs.3.6.17815
54. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Effectiveness of ustekinumab in patients with atopic dermatitis: analysis of real-world evidence. *J Dermatol Treat*. 2022;33(4):1838-1843. doi:10.1080/09546634.2021.1914315
55. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):298-310. doi:10.1007/s12016-011-8252-4
56. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60(5):693-696. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x
57. Chen M, Xiao X, Demirci G, Li XC. OX40 Controls Islet Allograft Tolerance in CD154 Deficient Mice by Regulating FOXP3+ Tregs. *Transplantation*. 2008;85(11):1659-1662. doi:10.1097/TP.0b013e3181726987
58. Webb GJ, Hirschfield GM, Lane PJJ. OX40, OX40L and Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):312-332. doi:10.1007/s12016-015-8498-3
59. Nakagawa H, Iizuka H, Nemoto O, et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2020;99(2):82-89. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.06.005
60. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):482-493.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.053
61. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344-1354. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.012

62. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1013-1021. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.059
63. Nazik H, Mülayim M, Öztürk P. Omalizumab usage in chronic urticaria and atopic dermatitis: data from South-East province of Turkey. *Adv Dermatol Allergol.* 2019;36(6):734-738. doi:10.5114/ada.2019.91424
64. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2012;103(7):624-628. doi:10.1016/j.ad.2011.07.013
65. Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohé C. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16(9):407. doi:10.1186/2047-783X-16-9-407
66. Sirufo MM, De Martinis M, Ginaldi L. Omalizumab an effective and safe alternative therapy in severe refractory atopic dermatitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e10897. doi:10.1097/MD.00000000000010897
67. Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(4). doi:10.23736/S0392-0488.19.06302-8
68. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):29. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4476
69. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and Emerging Therapies for Pediatric Atopic Dermatitis. *Pediatr Drugs.* 2019;21(4):239-260. doi:10.1007/s40272-019-00342-w
70. Wood H, Chandler A, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022;61(6):746-754. doi:10.1111/ijd.15853
71. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):927-940. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.009
72. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;397(10290):2169-2181. doi:10.1016/S0140-6736(21)00589-4

73. Labib A, Yosipovitch G. An evaluation of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(11):1107-1118. doi:10.1080/1744666X.2022.2126353
74. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406
75. Bieber T, Reich K, Paul C, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD₄)*. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):338-352. doi:10.1111/bjd.21630
76. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3260
77. Elli EM, Baratè C, Mendicino F, Palandri F, Palumbo GA. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Front Oncol.* 2019;9:1186. doi:10.3389/fonc.2019.01186
78. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):572-582. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.042
79. Eichenfield LF, Silverberg JI, Kuligowski ME, Venturana ME, Sun K, Augustin M. 28200 Effects of ruxolitinib cream on work productivity and activity impairment in patients with atopic dermatitis: Pooled results from two phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB179. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.728
80. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Sel.* 2021;5:293-304. doi:10.5414/ALX02272E
81. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):823-831. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.015
82. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2020;47(2):114-120. doi:10.1111/1346-8138.15173

83. Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase II a study. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1103-1110. doi:10.1111/bjd.18469
84. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):395-399. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.045
85. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase II a randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902-911. doi:10.1111/bjd.14871

INNOWACJE W LECZENIU PADACZKI

**Monika Otocka, Gabriela Mysłək, Katarzyna Lis,
Emilia Słabońska, Szymon Warwas, Oliwia Jewuła**

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

Abstrakt: Padaczka to powszechna, przewlekła choroba neurologiczna, która objawia się nawracającymi napadami padaczkowymi. Przyjmuje się, że etiologia jest wieloczynnikowa, lecz często nieznaną. Leczenie padaczki jest głównie objawowe i prawie 70% wszystkich chorych ma dobre rokowanie, jednak do 30% osób ze zdiagnozowaną chorobą jest opornych na leczenie farmakologiczne, pomimo prawidłowego stosowania i dawkowania terapii lekami. Farmakoterapia jest podstawowym sposobem kuracji, ale występuje też wiele form wspomagających, między innymi dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego. Należy również zwrócić uwagę na chirurgiczne leczenie padaczki. W ostatnim czasie zauważono liczne powiązania między stężeniem białek surowicy związanych z barierą krew-mózg i ich wpływem na częstość napadów padaczkowych. Badania w tym kierunku prawdopodobnie pozwolą na zatrzymanie procesu prowadzącego do rozwoju padaczki. Celem tej pracy jest przedstawienie wielokierunkowych metod leczenia różnych typów padaczki oraz działań wspomagających terapię.

Słowa kluczowe: padaczka, leczenie, MMP-9

Abstract: Epilepsy is a common chronic neurological disease that manifests itself with recurrent epileptic seizures. The etiology is assumed to be multifactorial, but often unknown. Treatment of epilepsy is mainly symptomatic and almost 70% of all patients have a good prognosis, but up to 30% of people diagnosed with the disease are refractory to drug therapy, despite proper use and dosage of drug therapy. Pharmacotherapy is the primary treatment, but there are also many supportive forms, including the ketogenic diet and vagus nerve stimulation. Attention should also be paid to the surgical treatment of epilepsy. Recently, numerous links have been noted between the concentration of serum proteins associated with the blood-brain barrier and their effect on the frequency of epileptic seizures. Research in this direction is likely to stop the process leading to the development of epilepsy. The purpose of this work is to present multidirectional methods of treating different types of epilepsy and measures to support therapy.

Keywords: epilepsy, treatment, MMP-9

1. WSTĘP

Padaczka jest zaburzeniem objawiającym się nawracającymi napadami padaczkowymi. Pierwszym przypadkiem, kiedy osobę uznaje się za chorą jest wystąpienie u niej co najmniej dwóch niesprovokowanych lub odruchowych ataków epilepsji w odstępie większym niż 24 godziny. Druga sytuacja jest w momencie, gdy pojawia się jeden niesprovokowany napad i prawdopodobieństwo pojawienia się kolejnych jest podobne do ogólnego ryzyka nawrotu po dwóch niesprovokowanych napadach, większe niż 60%, występujących w trakcie najbliższych 10 lat ^[1]. Sytuacja taka może wyniknąć w przypadku odległych uszkodzeń strukturalnych, takich jak udar czy infekcja ośrodkowego układu nerwowego. Występuje też wiele zespołów padaczkowych reprezentujących zbiór cech klinicznych, objawów, które razem definiują zaburzenie napadowe ^[2]. Napadem drgawkowym nazywamy stan okresowej nieprawidłowości fizjologii układu nerwowego, w którym można zaobserwować nadmierne lub synchroniczne wyładowania neuronów znajdujących się głównie w korze mózgowej. Taka aktywność jest zwykle samoograniczająca się i trwa od kilku sekund do kilku minut ^[3]. Wyróżniamy napady prowokowane i niesprovokowane. Atakami prowokowanymi określamy te, które są w ścisłym związku czasowym z ostrą chorobą ogólnoustrojową lub uszkodzeniem mózgu. Jako napady niesprovokowane uważamy ataki wywołane bez potencjalnie odpowiedzialnego stanu klinicznego lub występujące w związku z istniejącym wcześniej uszkodzeniem mózgu lub postępującym zaburzeniem układu nerwowego poza przedziałem czasowym uznanym na ostry napad objawowy. Drgawki definiujemy jako mimowolne skurcze mięśni ^[2].

2. RODZAJE PADACZKI

Choroba ta występuje w kilku postaciach, można je skategoryzować na podstawie występującego typu napadu bądź na podstawie etiologicznej klasyfikacji padaczek międzynarodowej ligi przeciwpadaczkowej ang. *International League Against Epilepsy* (ILAE) z 2017 roku (rycina 1.)^[2,4].

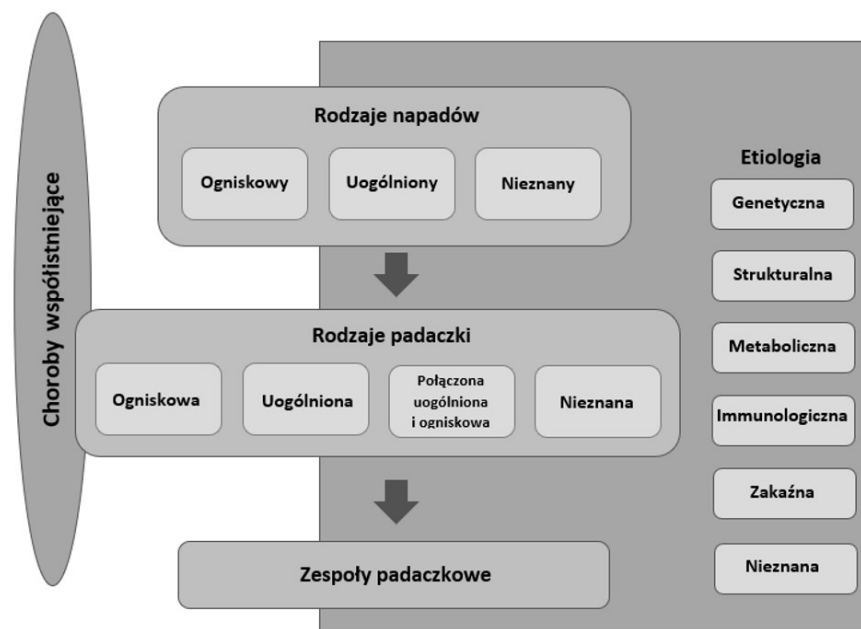
2.1. Rodzaje napadów

Typ napadu jest kategoryzowany na podstawie możliwości oceny ogniska padaczkowego jako uogólniony, ogniskowy lub nieznany ^[5]. Ze względu na to wyróżniamy padaczkę uogólnioną, padaczkę ogniskową, padaczkę uogólnioną i ogniskową oraz nieznaną padaczkę uogólnioną lub ogniskową ^[2].

Napady uogólnione dzielimy w zależności od symptomów. Napady uogólnione niedrgawkowe to takie, w których występują krótkotrwałe, kilkusekundowe zaburzenia świadomości. Mogą też pojawiać się ruchy głowy, rąk, mruganie powiekami [2,3,6].

Napady uogólnione drgawkowe charakteryzują się tonicznym zwiększeniem napięcia mięśni całego ciała, któremu towarzyszy bezdech pochodzenia ośrodkowego. Faza ta trwa około 20-30 sekund i jest zakończona głębokim wdechem, w kolejnej występują drgawki utrzymujące się około 1-2 minut. Przy napadach toniczno-klonicznych pojawia się szczykościsk, bezwiedne oddanie moczu, aczkolwiek objawy te są rzadkie [2,3,6].

Napady ogniskowe wyróżniają się występowaniem wyładowań padaczkowych w określonym obszarze jednej półkuli mózgowej, związane jest to z uwidacznianiem się różnorodnych objawów klinicznych takich jak zaburzenia wzrokowe, węchowe, smakowe, czy też drgawki jednej połowy ciała bądź tylko jednej kończyny. Ataki te mogą przebiegać jako napady proste bez utraty świadomości i złożone, w których świadomość jest zaburzona w różnym stopniu [2,3,6].



Rycina 1. Klasyfikacja napadów i padaczki na podstawie ILAE [2]

2.2. Klasyfikacja etiologiczna

Klasyfikacja ILAE systematyzuje sześć kategorii etiologicznych: genetyczną, strukturalną, metaboliczną, immunologiczną, zakaźną, nieznaną [7].

Przyczyny genetyczne są podstawą wystąpienia padaczki u około 40% osób. Choroba ta jest fenotypowo i genotypowo heterogenna, może być dziedziczona autosomalnie recesywnie i dominująco, a także w sposób sprzężony z chromosomem X recesywnie bądź dominująco⁸. Etiologię genetyczną określamy w momencie, gdy napady padaczkowe są głównym symptomem choroby. Obejmuje ona zespoły idiopatycznych padaczek uogólnionych, przykładem jest dziecięca padaczka nieświadomości, a także młodzieńcza padaczka miokloniczna [2].

Przyczyny strukturalne są dosyć częstym powodem pojawienia się padaczki. Etiologię strukturalną rozróżniamy jako wrodzoną w momencie, gdy mamy do czynienia przykładowo z stwardnieniem guzowatym, czy dysplazją korową oraz jako nabytą w wyniku urazu, udaru, infekcji bądź o podłożu immunologicznym [9].

Klasyfikujemy etiologię metaboliczną, gdy u osoby chorej występuje udokumentowany stan metaboliczny zwiększający ryzyko wystąpienia padaczki. Przykładem takiej sytuacji jest zespół niedoboru kreatyny, ale również niedobór transportera glukozy [2,5].

Etiologia immunologiczna występuje w przypadku potwierdzonego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego prowadzącego do padaczki. Przykładem jest zapalenie mózgu Rasmussena [5,10].

Infekcje są jedną z wielu przyczyn pojawienia się padaczki na świecie. Przykładem wystąpienia epilepsji o etiologii zakaźnej jest zakażenie wirusem HIV, zarodźcem malarii, co następnie może prowadzić do takich objawów jak ostre napady padaczkowe [10].

Padaczki o nieznannej przyczynie są powszechne. Zaliczamy do tej grupy wszystkie padaczki z prawidłowym obrazem, które nie posiadają potwierdzonej etiologii genetycznej, strukturalnej, metabolicznej, immunologicznej, czy też zakaźnej [2,5].

3. FARMAKOTERAPIA

Istnieje wiele różnych metod wielokierunkowego leczenia padaczki, które jest głównie objawowe. Przyjmuje się, że prawie 70% chorych ma dobre rokowania, jednak u około 30% napady padaczkowe będą nadal występować

pomimo przyjmowania leków ^[11]. Jako cel leczenia padaczki uznaje się całkowite ustąpienie napadów lub istotne zmniejszenie ich częstotliwości przy jednoczesnym zapewnieniu choremu komfortu życia ^[12]. Podstawową formą leczenia padaczki jest farmakoterapia. Występuje też wiele środków wspomagających stosowanych jako dodatek do tej metody kuracji, mają one wpływ na częstotliwość ukazywania się objawów choroby, jednak nie na tyle duży, aby być jedyną opcją leczenia ^[13].

Wybór leków przeciwpadaczkowych powinien być indywidualny w porozumieniu z neurologiem, który prawidłowo rozpozna chorobę. W codziennej praktyce środek leczniczy jest dobierany na podstawie kształtu i rodzaju napadu. Przy rozważaniu strategii terapeutycznej trwającej dłuższy okres czasu należy zwrócić również uwagę na kilka innych czynników takich jak: postać padaczki, obecność zespołu padaczkowego, choroby współistniejące, wiek, płeć, styl życia, profil działań niepożądanych leku, spodziewane interakcje z innymi substancjami ^[14,15]. Farmakoterapia jest procesem długotrwałym i można go podzielić na kilka etapów:

1. Podejmowanie decyzji o leczeniu
2. Wprowadzenie leku
3. Właściwe leczenie
4. Odstawienie leku
5. Obserwacja po odstawieniu leku ^[12].

Leczenie należy rozpocząć od monoterapii, dopiero w kolejnych etapach można podjąć próbę leczenia skojarzonego wprowadzając kolejne leki. Kobiety planujące ciążę przy rozpoczęciu farmakoterapii powinny zostać poinformowane o właściwościach teratogennych medykamentów przeciwpadaczkowych. Odstawienie leku można rozważyć w momencie, kiedy napady padaczkowe nie pojawiły się w okresie ostatnich dwóch lat ^[14].

Zastosowano podział medykamentów przeciwdrgawkowych na leki pierwszej i drugiej generacji, znane i stosowane od dawna oraz na leki trzeciej generacji, które zaczęły pojawiać się od końca lat 90. XX wieku ^[16]. Benzodiazepiny, karbamazepina, etosuksymid, walproinian są przykładami środków leczniczych pierwszej generacji, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, wigabartryna należą do drugiej generacji, natomiast najnowszymi są brywaracetam, octan eslikarbazepiny, lakozamid czy też perampanel ^[16,17]. Kluczowymi mechanizmami działania leków przeciwpadaczkowych są między innymi blokady sterowanych napięciem kanałów sodowych lub wapniowych, nasilenie zdarzeń, w których pośredniczy kwas gamma-aminomasłowy

ang. *gamma-aminobutyric acid* (GABA) oraz zmniejszenie zdarzeń pobudzających związanych z glutaminianem [16,18,19].

3.1. Leki przeciwpadaczkowe trzeciej generacji

Leki trzeciej generacji oferują nowe, skuteczne mechanizmy działania oraz korzystną farmakokinetykę, która umożliwi minimalizację działań niepożądanych [20].

Jednym z nich jest octan eslikarbazepiny ang. *Eslicarbazepine acetate* (ESL), należący do rodziny dibenzoazepin i będący inhibitorem kanałów sodowych zależnych od napięcia. ESL zarejestrowano do monoterapii i wspomagania leczenia częściowo napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia [21]. Znalazł zastosowanie w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej jako środek wspomagający [22]. Padaczka lekooporna może być zdefiniowana przez ILAE jako niepowodzenie odpowiednich badań dwóch tolerowanych, właściwie dobranych i stosowanych schematów leczenia lekami przeciwpadaczkowymi w celu uzyskania trwałego ustąpienia napadów [23]. Octan eslikarbazepiny jest doustnym lekiem dostępnym w postaci płynnej zawiesiny lub tabletki. Cechuje się dobrą wchłanialnością oraz jest sprawnie metabolizowany. 95% ulega metylacji do głównego czynnego metabolitu – S-likarbazepiny, natomiast 5% do R-likarbazepiny posiadającej mniejsze działanie przeciwdrgawkowe. Farmakokinetyka tego leku jest liniowa, proporcjonalna do dawki w zakresie 400-1200 mg i nie zależy od wieku, ani przyjmowanego pokarmu. Zalecaną dawką początkową jest 400mg raz dziennie, należy zwiększyć ją do 800mg dziennie po 1 lub 2 tygodniach. Następnie w zależności od indywidualnych reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 1200mg na dobę [11,20].

Rufinamid jest lekiem stosowanym w napadach atonicznych zespołu Lennox- Gastuta, a także jako środek wspomagający w leczeniu padaczki lekoopornej²⁴. Jako związek będący pochodną triazolu nie jest strukturalnie związany z żadnym obecnie stosowanym lekiem przeciwdrgawkowym [25]. Rufinamid przedłuża stan nieaktywności kanałów sodowych, podawany wraz z walproinianem zwiększa jego stężenie o 70% [20]. Według przeprowadzonych badań klinicznych w leczeniu ciężkiej postaci padaczki rozpoczynającej się w dzieciństwie stosowanie rufinamidu powinniśmy rozpocząć od dawki 5-10 mg/kg mc./dobę. Następnie dawkę tę można zwiększyć po 1-3 dni do 15-20 mg/kg mc./dobę w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta maksymalnie do 45 mg/kg mc./dobę. Schemat dawkowania u dorosłych w leczeniu padaczki lekoopornej rozpoczyna się od 400 do 800 mg/dobę,

stopniowo zwiększając o 400 do 800mg co drugi dzień, maksymalnie do 3200 mg/dobę ^[26].

Brywaracetam został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* (FDA) jako terapia wspomagająca i monoterapia w napadach częściowych u pacjentów w wieku 16 lat i starszych, chociaż jest to lek o szerokim spektrum działania ^[20]. Medykament jest pochodną pirolidyny podobną w strukturze do lewetyracetamu, będącego lekiem drugiej generacji. Posiada on jednak większą selektywność i powinowactwo do białka SV2A niezbędnego do funkcjonowania pęcherzyków synaptycznych. Zapobiega wtórnemu rozprzestrzenianiu się napadów ogniskowych ^[20,27]. Występuje w postaci tabletek, ale są również dostępne płynne postacie tego leku. Zalecaną dawką początkową dla dorosłych jest 50mg dwa razy na dobę z dostosowaniem na podstawie tolerancji maksymalnie do 100mg dwa razy na dobę. Zawroty głowy, senność, czy też nudności są częstymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu Brywaracetamu. Jednak na podstawie przeprowadzonych badań nie zauważono ostrej niewydolności wątroby, przewlekłego zapalenia wątroby podczas leczenia tym środkiem, dlatego może być on alternatywą dla leków, przy których występują wymienione objawy ^[27].

Stiripentol jest lekiem przeciwdrgawkowym stosowanym jako terapia uzupełniająca zespołu Dravet, będącego ciężką padaczką miokloniczną u niemowląt ^[28]. Jest aromatycznym alkoholem, który strukturalnie nie przypomina medykamentów przeciwpadaczkowych. Działanie Stiripentolu wpływa na wzmocnienie hamowania przekazywania synaptycznego, w którym pośredniczy kwas gamma-aminomasłowy. Jest allosterycznym modulatorem receptora jonotropowego GABA-A ^[29]. Medykament jest dostępny w kapsułkach w dawkach po 250 i 500mg oraz w postaci proszku do sporządzenia zawiesiny w ilościach 250 i 500mg. Zalecaną dawką Stiripentolu jest 50mg/kg na dobę, należy podawać go w 2 lub 3 dawkach podzielonych ^[28]. Aktualne badania dowodzą, że przy stosowaniu tego leku neurolog powinien monitorować poziom witaminy D, homeostazę wapniowo-fosforanową oraz czynność nerek u swoich pacjentów ^[30].

Perampanel będący antagonistą receptora kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego jest lekiem przeznaczonym do stosowania jako terapia wspomagająca leczenie napadów ogniskowych, czy też obustronnych napadów toniczno-klonicznych³¹. Został zatwierdzony do leczenia padaczki osób dorosłych i młodzieży, jednak przeprowadzone badania dowodzą, że jest on skuteczny i można go stosować również u małych dzieci z padaczką lekooporną ^[31,32].

3.2. Leki przeciwpadaczkowe związane ze stężeniem hormonów płciowych

Występuje zależność między padaczką a steroidowymi hormonami płciowymi. Zarówno hormony oddziałują na padaczkę, jak i padaczka na hormony. Dowiedziono także ścisłą interakcję między wybranymi hormonami, a lekami przeciwpadaczkowymi. Na pobudliwość mózgu mają wpływ hormony płciowe męskie i żeńskie [33].

Progesteron oraz jego metabolity działają przeciwdrgawkowo, natomiast estrogen w zależności od dawki, drogi podania, czy też gatunku może powodować konwulsje lub im zapobiegać [34]. Najczęściej wpływ wymienionych hormonów można zaobserwować w padaczce menstruacyjnej, do jej leczenia często wykorzystywane są środki progestagenowe w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi [33,34]. Padaczka typu katamenialnego jest zdefiniowana jako zwiększenie częstości napadów podczas określonej fazy cyklu miesięczkowego w porównaniu z wartością wyjściową. Według badań stwierdzono, że około jedna trzecia kobiet cierpiących na padaczkę ma wzór menstruacyjny [35].

Allopregnenolon jest metabolitem progesteronu w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Wpływa na działanie synaptycznych i pozasynaptycznych receptorów GABA-A. Dzięki temu hamuje aktywność napadową, co jest to istotne w przedłużających się napadach, gdzie ma miejsce internalizacja receptorów synaptycznych, natomiast brak internalizacji w przypadku receptorów presynaptycznych. Lek jest stosowany do leczenia opornych stanów padaczkowych [20,36].

Ganaxolon to syntetyczny analog allopregnanolonu, który posiada podobny do niego mechanizm działania. Stosuje się go jako dożylny lek przeciwpadaczkowy. Przeprowadzone badanie II fazy dowiodły jego skuteczność przy leczeniu padaczki lekoopornej [20,37]. Kolejne analizy tego leku wykazały, że może być on bezpiecznie stosowany już u noworodków, ponieważ ma on zerowy bądź minimalny niekorzystny wpływ na ich mózg [38].

Leczenie testosteronem znalazło zastosowanie u mężczyzn z padaczką hipogonadalną. Pozwala to zmniejszyć częstość napadów drgawkowych. Badania wykazały, że występowanie niższego poziomu testosteronu prowadzi do częstszych konwulsji.

Terapie hormonalne są stosowane jako środki wspomagające, mają wpływ na leczenie padaczki jednak podstawową stosowaną formą są leki przeciwpadaczkowe [34].

3.3. Leki przeciwnowotworowe wykorzystywane w leczeniu padaczki

Duża część osób chorych na padaczkę mimo wszystko pozostaje lekooporna, dlatego cały czas prowadzone są badania wpływu różnych czynników, między innymi stężeń odpowiednich białek surowicy związanych z barierą krew-mózg na częstość wystąpienia napadów padaczkowych. Stężenia metaloproteinazy macierzy 9 ang. *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9), metaloproteinazy macierzy 2 (MMP-2), tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases 1* (TIMP-1), tkankowego inhibitora metaloproteinazy 2 (TIMP-2), białka S100B, chemokiny CCL-2, cząsteczki adhezji międzykomórkowej ang. *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), P-selektyny i trombospondyny 2 ang. *thrombospondin 2* (TSP-2) w surowicy zbadano w grupie 49 osób, którzy byli wolni od napadów przez minimum siedem dni i mierzono je metodą ELISA. Badanie przeprowadzone przez E. Bronisz, A. Cudną, A. Wierzbicką, I. Kurkowską- Jastrzębską zostało powtórzone po 12 miesiącach, następnie przeprowadzono obszerny wywiad lekarski i pacjentów poddano obserwacji. Stwierdzono, że poziomy MMP-2, MMP-9 i CCL-2 mają wpływ na liczbę napadów w poszczególnych, monitorowanych miesiącach oraz mogą być uznane za potencjalne biomarkery przewidywania napadów^[39]. Badania przeprowadzone przez Profesora Leszka Kaczmarka, szefa Międzynarodowej Agencji Badawczej BRAINCITY przy Instytucie Nenckiego dowodzą, że MMP-9 ma również istotny wpływ na wystąpienie padaczki w wyniku urazu, bądź udaru^[40]. Białko ma różne mechanizmy działania, między innymi powoduje lizę blaszki podstawnej białka ZO-1, wpływa na uwalnianie cytokin z macierzy pozakomórkowej i ich aktywację, przyczynia się do śmierci komórek nerwowych^[39,41,42,43]. W zdrowym mózgu MMP-9 jest obecne w niedużej ilości, wykazano jego obecność w hipokampie, korze mózgu i mózdzku. MMP-9 jest wydzielany z neuronów pod wpływem glutaminianu w formie nieaktywnej. Aktywacja może zaistnieć w wyniku rozszczepienia peptydu bądź poprzez lizę reszty cysteiny^[44,45]. Podczas urazu następuje wzrost aktywności tego enzymu, co może prowadzić do rozszczelnienia bariery krew-mózg. Nadmiar tego białka może powodować zmiany przewodnictwa między neuronami w mózgu. W konsekwencji nastąpi drażnienie synaps, sprzyja to wyładowaniom elektrycznym neuronów, a więc tworzeniu ognisk padaczkowych^[40,46]. Działanie proteolityczne tego enzymu na elementy bariery krew-mózg oraz aktywacja procesów chemo-taktycznych sprzyja gromadzeniu się komórek zapalnych oraz indukcji drgawek^[44]. Aktywność MMP-9 jest hamowana przez endogenne białka TIMP,

między innymi białko TIMP-1 jest uważane za naturalny inhibitor MMP-9⁴⁵. Ze względu na poznane informacje na temat tej metaloproteiny zaczęto prowadzić badania czy inhibitor enzymu MMP-9 może wpłynąć na zatrzymanie procesu prowadzącego do rozwoju padaczki⁴⁶.

Marimastat jest macierzowym inhibitorem o szerokim spektrum działania kilku MMP, był też pierwszym inhibitorem MMP, który został przetestowany w badaniach klinicznych. Lek jest szeroko wykorzystywany w leczeniu różnych nowotworów, między innymi raka żołądka, drobnokomórkowego raka płuc, ortopowego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, czy też glejaka. Uznano, że jest przeciwanngiogennym i przeciwnowotworowym lekiem chemioterapeutycznym⁴⁷. Wykazano, że ma dobre działania farmakokinetyczne przy podawaniu doustnym, należy zwrócić uwagę, że był dobrze tolerowany przez pacjentów, którzy stosowali go krótkoterminowo. Dłuższe lub bardziej przewlekłe leczenie tym lekiem wiązało się z wieloma działaniami niepożądanymi⁴⁸. W badaniu, w którym sprawdzano marimastat pod kątem hamującego działania na napady padaczkowe w modelu stanu padaczkowego wywołanego kwasem kainowym udowodniono, że lek ten wstrzymuje aktywność prokonwulsyjną MMP-9. Badanie to zostało przeprowadzone na myszach, jednak w związku z przełomowymi wynikami świadczącymi o tym, że lek Marimastat badany pod kątem innych stanów chorobowych może być przełomowy w leczeniu padaczki badania będą kontynuowane na ludziach⁴⁶.

4. INNE METODY LECZENIA PADACZKI

Wśród innych metod leczenia padaczki można wyróżnić stosowanie medycznej marihuany, diety ketogenicznej, przeprowadzanie chirurgicznych zabiegów, a także stymulację nerwu błędnego¹⁴.

4.1. Terapia z wykorzystaniem konopi siewnych

Kannabidiol ang. *cannabidiol* (CBD), a w szczególności jego czysta postać cieszy się szerokim zainteresowaniem, jeśli chodzi o leczenie napadów drgawkowych. CBD jest jednym z głównych składników konopi siewnych łac. *Cannabis sativa*. Stosuje się go nie tylko jako suplement diety, czy też do poprawienia ogólnego samopoczucia, ale po przeprowadzeniu badań na temat jego wpływu również do leczenia różnych zaburzeń bólu, lęku, epilepsji^{49,50}. Kannabidiol został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków oraz Europejską Agencję Leków do leczenia napadów padaczkowych w zespole Draveta i Lennoxa- Gastauta. Mechanizm jego

działania nie jest dobrze poznany, ale prowadzone są dalsze badania nad tym lekiem ^[51]. Wiadomo jednak, że uzyskane efekty po stosowaniu CBD zależą od jakości oraz czystości substancji. Skutkami ubocznymi przy leczeniu tym środkiem są między innymi bóle i zawroty głowy, czy też senność, jednak wykazano, że CBD ma niski potencjał uzależniający i ma pozytywny wpływ na regulację emocji, podejmowanie decyzji, pamięć roboczą. Kannabidiol jest nowatorskim sposobem leczenia padaczki i kosztownym lekiem, wchodzącym w różne interakcje, którego działanie często jest niedoceniane ze względu na liczne emocjonalne uprzedzenia pacjentów ^[49,50,51].

4.2. Leczenie chirurgiczne

Chirurgia epilepsji uzyskała wzrost popularności pod koniec XX wieku wraz z pojawieniem się neuroobrazowania strukturalnego i funkcjonalnego ^[52]. Celem tego leczenia jest zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz zmiana ich charakteru na mniej uciążliwe dla chorego, nie można zakładać, że leczenie operacyjne całkowicie uwolni chorego od objawów padaczki. Przykładowym wskazaniem do wykonania zabiegu jest występowanie napadów niepoddających się leczeniu farmakologicznemu, pomimo stosowania najwyższych tolerowanych leków przeciwpadaczkowych ^[12]. Chirurgia padaczki jest dziedziną, która cały czas się rozwija, między innymi prowadzone są ukierunkowane operacje z mniejszym uszkodzeniem tkanek, bardzo złożona diagnostyka i zaawansowane technologie badawcze. Takie działania mają na celu zwiększenie puli pacjentów mogących poddać się takiemu leczeniu ^[53]. Do technik neurochirurgicznego leczenia padaczki zaliczamy lobektomię skroniową lub resekcje pozaskroniowe, wycięcie jednej półkuli mózgu, przecięcie ciała modelowatego. Na podstawie przeprowadzonych badań należy spodziewać się braku napadu u 70-75% chorych poddanych resekcji płata skroniowego, u 30-45% chorych poddanych resekcji pozaskroniowej, u 75-85% chorych poddanych usunięciu półkuli mózgu, u 30-40% chorych poddanych przecięciu ciała modelowatego ^[12]. Chirurgiczne leczenie padaczki zostało uznane za bezpieczne i skuteczne w przypadku padaczki lekoopornej, potencjał tej metody jest jednak wykorzystany niecałkowicie. Mniej niż 1% chorych kwalifikujących się do operacji jest na nią kierowany, często problemem stają się błędne przekonania dotyczące operacji mózgu, bądź też koszty związane z przeprowadzeniem zabiegu ^[54]. Leczenie chirurgiczne jest przeprowadzane w coraz bardziej skomplikowanych postaciach padaczki, ogólne wyniki są bardzo korzystne nie tylko w odniesieniu do częstości napadów, ale także poprawy jakości życia, dlatego ważnym aspektem

uświadamiającym korzyści tej metody jest szerzenie wiedzy, kwalifikacja specjalistycznej kadry oraz międzynarodowa współpraca między ośrodkami padaczkowymi. Niektórymi z tych zagadnień zajmuje się grupa zadaniowa ILAE ^[54].

4.3. Dieta ketogeniczna

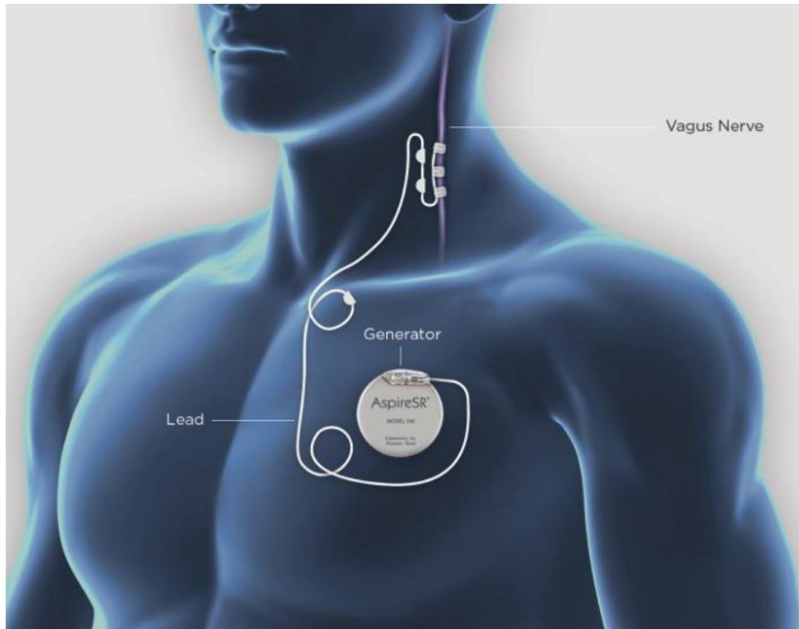
Dieta ketogeniczna to dieta wysokotłuszczowa i niskowęglowodanowa charakteryzująca się ketonemią, względną hipoglikemią i wysokim poziomem kwasów tłuszczowych ^[55]. Obecnie należy rozważyć jej zastosowanie u pacjentów chorych na padaczkę lekooporną, w przypadku, gdy nie uzyskamy odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma dobrze dobranymi i dobrze dawkowanymi lekami przeciwpadaczkowymi ^[55,56]. Dieta ketogeniczna jest terapią nefarmakologiczną stosowaną na całym świecie, głównie u dzieci i młodzieży. Przeciwdrgawkowe mechanizmy tej metody leczenia nie zostały jeszcze w pełni poznane, jednak uważa się, że ciała ketonowe i wielonienasycone kwasy tłuszczowe odgrywają w nich kluczową rolę ^[57,58]. Przy wprowadzeniu diety konieczna jest hospitalizacja oraz ścisły nadzór dietetyka. Pomimo wielu badań przedstawiających bardzo korzystne wyniki co do działania przeciwdrgawkowego tej terapii, stosowanie diety ketogennej w leczeniu padaczki należy uważać za metodę wspomagającą i uzupełniającą leczenie farmakologiczne ^[55,59].

4.4. Stymulacja nerwu błędnego

Stymulacja nerwu błędnego ang. *vagus nerve stimulation* (VNS) jest jednym z najczęstszych podejść opartych na neuromodulacji ^[60,61]. Metoda ta może wydłużyć czas wolny od napadów padaczkowych. Często jest stosowana u pacjentów z padaczką lekooporną, którzy nie kwalifikują się do operacji padaczki. Jedną z metod VNS jest stosowanie urządzenia przypominającego rozrusznik serca, które składa się z wszczepionego poniżej obojczyka generatora impulsów oraz elektrody całkowicie owiniętej wokół lewego nerwu błędnego w pochewce tętnicy szyjnej ^[60].

Opracowano również nieinwazyjne metody stymulacji przezskórnej. Proponowane są dwie lokalizacje anatomiczne, między innymi na małżowinie usznej, gdzie znajduje się jedna aferentna gałąź nerwu błędnego lub na szyi, gdzie znajduje się szyjny odcinek nerwu błędnego. Wykazano, że obie metody są skuteczne, a do infekcji w przypadku stosowania wszczepialnego urządzenia dochodzi stosunkowo rzadko ^[62]. Przeprowadzone badania

na temat tej metody dowodzą, że optymalną skuteczność uzyskuje się po około 4-8 miesiącach, a po ponad dwóch latach stosowania stymulacji nerwu błędnego u około 8% pacjentów napady drgawkowe ustępują, natomiast u 50% pacjentów częstotliwość występowania epilepsji zmniejsza się nawet o połowę ^[63,64].



Rycina 2. Stymulator nerwu błędnego AspireSR ^[60]

5. DYSKUSJA

Padaczka jest chorobą neurologiczną, która w dużym stopniu wpływa na jakość życia danej jednostki. Opracowywane są coraz to nowsze metody leczenia, czy też metody wspomagające dla istniejących już terapii tego schorzenia. Wszystkie te działania mają na celu zmniejszenie uciążliwych objawów, co również wiąże się z poprawą komfortu zarówno psychicznego jak i fizycznego osób zmagających się z padaczką. Podstawową formą leczenia tej choroby jest wykorzystanie farmakoterapii. Istnieje wiele leków stosowanych w zależności od spełnianych kryteriów w danym przypadku choroby. Większość z nich pomaga zmniejszyć ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego, mają wpływ na częstotliwość ich pojawiania się.

Marimastat jest lekiem szeroko wykorzystywanym w leczeniu różnych nowotworów. Badania dotyczące możliwości jego działania doprowadziły do ciekawego odkrycia. Zauważono, że Marimastat wstrzymuje aktywność prokonwulsyjną MMP-9, będącego białkiem surowicy związanym z barierą krew-mózg. Odkrycie tego powiązania dało nadzieję na wynalezienie odpowiedniego leku, który będzie stanowił przełomowe zastosowanie w profilaktyce padaczki. Jak dotąd nie są znane leki hamujące proces rozwoju tej choroby. Inne metody wykorzystywane w terapii, między innymi stosowanie konopii siewnych, diety ketogenicznej są działaniami wspomagającymi leczenie farmakologiczne. Jednym z innowacyjnych sposobów radzenia sobie z napadami padaczkowymi jest wykorzystanie stymulacji nerwu błędnego. Neuromodulacja pomaga pacjentom chorującym na padaczkę lekooporną, którzy nie zostali zakwalifikowani do operacji padaczki. Metoda ta daje obiecujące efekty i wykazuje optymalną skuteczność. Po kilkuletnim stosowaniu stymulacji nerwu błędnego możliwe jest zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych nawet o połowę.

6. PODSUMOWANIE

Padaczka to choroba charakteryzująca się nawracającymi zaburzeniami neurologicznymi czynności mózgu, najczęściej w formie napadów drgawkowych. Szacuje się, że osoby z epilepsją mają większe ryzyko nagłej i nieoczekiwanej śmierci w porównaniu z populacją podstawową, dlatego ważna jest odpowiednia diagnoza oraz spersonalizowane leczenie. Istnieje wiele leków przeciwpadaczkowych, a także środków wspomagających ich działanie. Często stosowanymi rozwiązaniami są również inne terapie zmniejszające częstotliwość napadów drgawkowych. Duża skala badań prowadzonych w związku z przyczynami wystąpienia tej choroby daje nadzieję dla osób chorych na wyeliminowanie uciążliwych objawów i poprawienie jakości ich życia.

REFERENCJE

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/s0140-6736(18)32596-0
2. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. www.uptodate.com. Published June 1, 2022. Accessed January 5, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-child>

- dren-classification-etiology-and-clinical-features?search=padaczka&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
 4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542. doi:10.1111/epi.13671
 5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
 6. Krajewska-Kułak E, Łukaszuk C, Lewko J, Kułak W. Holistyczny Wymiar Współczesnej Medycyny. T. 4: Praca Zbiorowa. null; 2018. Accessed January 8, 2023. <https://ppm.umb.edu.pl/info/article/UMBdd070d39c8b640f7b7ba9a8daec2b294/>
 7. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2021;23(1):1-16. doi:10.1684/epd.2021.1255
 8. Guerri G, Castori M, D'Agruma L, Petracca A, Kurti D, Bertelli M. Genetic analysis of genes associated with epilepsy. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(13-S): e2020005. doi:10.23750/abm.v91i13-S.10596
 9. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-2153. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x
 10. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*. 2016;131(2):211-234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5
 11. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Verrotti A, Zaccara G, Silvestrini M. Eslicarbazepine acetate in the treatment of adults with partial-onset epilepsy: an evidence-based review of efficacy, safety and place in therapy. *Core Evidence*. 2018; Volume 13:21-31. doi:10.2147/ce.s142858
 12. Kozień K. Padaczka - patogeneza, farmakoterapia, pierwsza pomoc w leczeniu stanu padaczkowego. scholar.googleusercontent.com. Published 2016. Accessed January 5, 2023. <https://scholar.googleusercontent.com>

- ontent.com/scholar?q=cache:MPWLB6Z9gEIJ:scholar.google.com/
+padaczka+patogeneza+farmakoterapia&hl=pl&cas_sdt=0
13. Cios A, Szczygieł-Pilut E, Kozłowska S, Zajączkowska-Dutkiewicz A, Hońdo Ł, Wesołowska A. Comparative analysis of valproic acid concentrations in terms of dosing and clinical effect monitoring in different age patients with diagnosed epilepsy. *Farmacja Polska*. 2022;78(3):111-122. doi:10.32383/farmpol/150352
 14. Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: Treatment Options. *American Family Physician*. 2017;96(2):87-96. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0715/p87.html>
 15. Altmann A. [Personalised epilepsy treatment]. *Ideggyogyaszati Szemle*. 2021;74(7-08):227-233. doi:10.18071/isz.74.0227
 16. Miziak B, Konarzewska A, Ułamek-Koziół M, Dudra-Jastrzębska M, Pluta R, Czuczwar SJ. Anti-Epileptogenic Effects of Antiepileptic Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7):2340. doi:10.3390/ijms21072340
 17. Łuszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Reports*. 2009; 61(2):197-216. doi:10.1016/s1734-1140(09)70024-6
 18. Halczuk I. Postępy w leczeniu padaczki. *Neurologia Praktyczna*. 2015;15(3). Accessed January 5, 2023. <https://ppm.umlub.pl/info/article/UML66bfa139d11647db88ab5ac7d4d84ce3/>
 19. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2019;21(4):319-329. doi:10.1684/epd.2019.1083
 20. Vidaurre J, Herbst J. [New antiepileptic drugs]. *Medicina*. 2019;79 Suppl 3:48-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603844/>
 21. Winter Y, Sandner K, Vieth TL, et al. Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults: A Prospective Observational Study. *CNS drugs*. 2022;36(10):1113-1119. doi:10.1007/s40263-022-00954-w
 22. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Hong WK, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;6(6):CD008907. doi: 10.1002/14651858.CD008907.pub4

23. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Current Neuropharmacology*. 2017;16(1). doi:10.2174/1570159x15666170504123316
24. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2021;41(3):336-351. doi:10.1002/npr2.12196
25. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 8, 2020. doi: 10.1002/14651858.cd011772.pub3
26. Humayun MJ, Wadhwa R. Rufinamide. *PubMed*. Published 2022. Accessed January 8, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557595/>
27. Bethesda Bromocriptine. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*; 2017. Accessed January 5, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548601/?report=reader>
28. Bethesda. Stiripentol. *PubMed*. Published 2012. Accessed January 5, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548951/>
29. Prescr A. Stiripentol for Dravet syndrome. *www.nps.org.au*. Published online June 2020. doi:10.18773/austprescr.2020.029
30. Matuszewska A, Nowak B, Nikodem A, et al. Antiepileptic Stiripentol May Influence Bones. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7162. doi:10.3390/ijms22137162
31. Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, Kim JH, Wechsler RT. Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence. *Epilepsy & Behavior*. 2022; 136:108885. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108885
32. Chang FM, Fan PC, Weng WC, Chang CH, Lee WT. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2020; 75:82-86. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.024
33. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*. 2015; 28:3-11. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.012
34. Stevens SJ, Harden CL. Hormonal Therapy for Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011;11(4):435-442. doi:10.1007/s11910-011-0196-9

35. Editores V. *Neurología.com. neurologia.com*. Published May 1, 2022. Accessed January 5, 2023. <https://neurologia.com/articulo/2022041>
36. Kapur J, Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neuroscience Letters*. 2021; 744:135619. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135619
37. Meng J, Yan Z, Tao X, et al. The efficacy and safety of ganaxolone for the treatment of refractory epilepsy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Epilepsia Open*. Published online November 4, 2022. doi:10.1002/epi4.12669
38. Yawno T, Miller SL, Bennet L, et al. Ganaxolone: A New Treatment for Neonatal Seizures. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11. doi:10.3389/fncel.2017.00246
39. Bronisz E, Cudna A, Wierzbicka A, Kurkowska-Jastrzębska I. Serum Proteins Associated with Blood–Brain Barrier as Potential Biomarkers for Seizure Prediction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14712. doi:10.3390/ijms232314712
40. Rybkowska K. Polacy odkryli w jaki sposób farmakologicznie zablokować rozwój padaczki po udarze lub urazie. *Evereth News*. Published December 6, 2022. Accessed January 5, 2023. <https://everethnews.pl/polacy-odkryli-w-jaki-sposob-farmakologicznie-zablokowac-rozwoj-padaczki-po-udarze-lub-urazie/>
41. Zybura-Broda K, Amborska R, Ambrozek-Latecka M, et al. Epigenetics of Epileptogenesis-Evoked Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 in Hippocampus. Yan C, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(8): e0159745. doi: 10.1371/journal.pone.0159745
42. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of Matrix Metalloproteinase-9 Gene Knock-Out on the Proteolysis of Blood–Brain Barrier and White Matter Components after Cerebral Ischemia. *The Journal of Neuroscience*. 2001;21(19):7724-7732. doi:10.1523/jneurosci.21-19-07724.2001
43. Lee SR, Lo EH. Induction of Caspase-Mediated Cell Death by Matrix Metalloproteinases in Cerebral Endothelial Cells after Hypoxia—Reoxygenation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2004;24(7):720-727. doi: 10.1097/01.wcb.0000122747.72175.47

44. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016:1-14. doi:10.1155/2016/7369020
45. Michaluk P, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinase-9 in glutamate-dependent adult brain function and dysfunction. *Cell Death & Differentiation*. 2007;14(7):1255-1258. doi: 10.1038/sj.cdd.4402141
46. Pijet B, Konopka A, Rejmak E, et al. The matrix metalloproteinase inhibitor marimastat inhibits seizures in a model of kainic acid-induced status epilepticus. *Scientific Reports*. 2020;10(1):21314. doi:10.1038/s41598-020-78341-y
47. Xie J, Zhou X, Wang R, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers in MMPs for pancreatic carcinoma. *Medicine*. 2021;100(23): e26135. doi:10.1097/md.00000000000026135
48. Ikonomidou C. Matrix metalloproteinases and epileptogenesis. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2014;1(1). doi:10.1186/s40348-014-0006-y
49. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2020;22(1):1-14. doi:10.1684/epd.2020.1141
50. Oshiro CA, Castro LHM. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022;80(5 suppl 1):182-192. doi:10.1590/0004-282x-anp-2022-s137
51. von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(3):211-220. doi:10.1007/s40261-021-01003-y
52. Engel J. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2019;21(5):391-409. doi:10.1684/epd.2019.1091
53. Bäuerle P, Schneider U, Holtkamp M, Gloveli T, Dugladze T. Outlines to Initiate Epilepsy Surgery in Low- and Middle-Income Countries. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2022;21(5):134. doi:10.31083/j.jin2105134
54. Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Current opinion in neurology*. 2018;31(2):192-197. doi:10.1097/WCO.0000000000000528
55. Ułamek-Koziół M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(10):2510. doi:10.3390/nu11102510

56. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*. 2020;72(3):606-638. doi:10.1124/pr.120.019539
57. French JA, Koepp M, Naegelin Y, et al. Clinical studies and anti-inflammatory mechanisms of treatments. *Epilepsia*. 2017; 58:69-82. doi:10.1111/epi.13779
58. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(5). doi:10.3389/fnins.2019.00005
59. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*. 2020;12(9):2616. doi:10.3390/nu12092616
60. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurgery Clinics*. 2019;30(2):219-230. doi: 10.1016/j.nec.2018.12.005
61. Boluk C, Ozkara C, Isler C, Uzan M. Vagus nerve stimulation in intractable epilepsy. *Turkish Neurosurgery*. Published online 2021. doi: 10.5137/1019-5149.jtn.33775-21.2
62. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2021;88(3):105149. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105149
63. Toffa DH, Touma L, El Meskine T, Bouthillier A, Nguyen DK. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020; 83:104-123. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.027
64. Abbasi M, Moghtadaie A, Miratashi Yazdi SA. Factors Affecting Vagus Nerve Stimulation Outcomes in Epilepsy. Bronstein J, ed. *Neurology Research International*. 2021; 2021:1-12. doi:10.1155/2021/9927311

INNOWACYJNY LEK W LECZENIU ALZHEIMERA

Gabriela Mysłək, Katarzyna Lis, Monika Otocka,
Dominika Majer, Emilia Słabońska, Krzysztof Krukowski

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

Abstrakt: Choroba Alzheimer'a jest postępującą, neurodegeneracyjną przypadłością przyczyniającą się w największym stopniu do wystąpienia demencji na świecie. Dotyczy najczęściej osób starszych. Jej przyczyna nie jest dokładnie poznana, jednakże istnieje kilka hipotez wyjaśniających przypuszczalną etiologię choroby. Najbardziej prawdopodobna dotyczy amyloidu-beta i jego udziału w tworzeniu blaszek starczych, które są charakterystycznym znakiem w chorobie. Dotychczas dopuszczonych do sprzedaży zostało tylko kilka leków, jednakże nie hamują one progresji choroby, a jedynie pomagają z jej objawami. Według najnowszych badań, wykorzystanie w leczeniu przeciwciał monoklonalnych może zmienić patofizjologię choroby Alzheimer'a, a nie tylko załagodzić jego symptomy. Celem pracy jest analiza innowacyjnego leku, jakim jest lecanemab, w leczeniu choroby Alzheimer'a na podstawie zakończonych i trwających badań klinicznych.

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimer'a, Lecanemab, przeciwciała monoklonalne

Abstract: Alzheimer's disease is a progressive, neurodegenerative condition that contributes the most to dementia in the world. Most often it affects the elderly. Its cause is not precisely understood however, there are several hypotheses explaining the presumed etiology of the disease. The most likely involves amyloid-beta and its involvement in the formation of senile plaques, which are a characteristic sign in the disease. So far, only a few drugs have been approved for sale, however, they do not halt the progression of the disease but only help with symptoms. According to recent studies, the use of monoclonal antibodies in the treatment can change the pathophysiology of Alzheimer's disease and not just alleviate its symptoms. The purpose of my paper is to analyze an innovative drug, lecanemab, for the treatment of Alzheimer's disease based on completed and ongoing clinical trials.

Keywords: Alzheimer's disease, lecanemab, monoclonal antibodies

1. WSTĘP

Choroba Alzheimera ang. *Alzheimer Disease* (AD) jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym uznawanym za jedną z głównych przyczyn demencji, której skutkiem jest wzrost zachorowalności, a w konsekwencji wzrost śmiertelności wśród osób starszych^[1,2]. Szacuje się, że dotyka około 27 milionów osób na świecie oraz stanowi 60-70% wszystkich przypadków otępienia. Przyczyna i patogeneza AD nie są dokładnie znane. Jako najbardziej prawdopodobny powód proponuje się dwie hipotezy: cholinergiczną i amyloidową. W przebiegu choroby obserwuje się charakterystyczne rozproszone blaszki starcze, z odkładającym się zewnątrzkomórkowym amyloidem beta ang. *amyloid-β* (Aβ) oraz sploty neurofibrylarne, z nagromadzonym wewnątrzkomórkowo hiperfosforylowanym białkiem tau ang. *Tau protein* (p-tau)^[3,4]. Jako czynniki ryzyka choroby wymienia się rosnący wiek, urazy głowy, choroby naczyniowe, ale także czynniki genetyczne i środowiskowe^[4]. W leczeniu Alzheimera stosowano dotychczas tylko kilka zatwierdzonych uprzednio metod klinicznych, jednakże działanie leków w nich stosowanych nie zatrzymywało progresji choroby, a jedynie łagodziło objawy u pacjentów^[5]. Obecnie stosuje się jedynie dwie klasy zatwierdzonych substancji leczniczych AD. Należą do nich inhibitory enzymu cholinesterazy oraz antagoniści N-metylo d-asparagianinu (NMDA)^[4]. Jednakże w ostatnim czasie sukcesywnie prowadzono badania kliniczne terapii modyfikujących przebieg choroby ang. *Disease-modifying therapies* (DMTs), w których wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne anti-Aβ takie jak aducanumab, bapineuzumab, gantenerumab, solanezumab i lecanemab^[5].

2. ETIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA

Znanych jest kilka teorii dotyczących przyczyn choroby Alzheimera^[6]. Wśród najbardziej prawdopodobnych podaje się hipotezę cholinergiczną, jedną z pierwszych idei AD oraz hipotezę kaskady amyloidowej^[3,7,8]. W wyniku ciągłych badań podaje się kolejne, równie ważne czynniki ryzyka, do których należą uszkodzenia mózgu spowodowane urazem mechanicznym, cukrzyca, podeszły wiek oraz czynniki środowiskowe takie jak narażenie na metale ciężkie np. aluminium. W powstawaniu AD znaczenie mają także czynniki genetyczne między innymi zmienność alleliczna apolipoproteiny E ang. *apolipoprotein E* (ApoE)^[7].

2.1. Hipoteza cholinergiczna

Jedną z wcześniejszych teorii była degeneracja cholinergicznego układu neuroprzekądnikowego. Podczas badań mózgów osób chorych stwierdzono znaczne ubytki acetylocholinyl oraz obniżone stężenie acetylotransferazy cholinowej [7,8]. Hipoteza cholinergiczna została potwierdzona dopiero, gdy stwierdzono, że inhibicja enzymu cholinesterazy, rozkładającego acetylocholinę, nasila przekądnictwo cholinergiczne i powoduje znaczną poprawę u pacjentów AD [8,9].

Przypuszcza się, iż synapsy cholinergiczne, obecne w największym zagęszczeniu w korze nowej, części międzymózgowia - wzgórz, ciele prądkowanym oraz układzie limbicznym, mają duże znaczenie podczas procesu uczenia się i zapamiętywania jak również podczas procesów poznawczych, które ulegają pogorszeniu wraz z progresją Alzheimer [9].

Hipoteza cholinergiczna ma odzwierciedlenie przede wszystkim we wczesnym stadium AD. Nie potwierdzono, aby stosowanie inhibitorów cholinesterazy miało wpływ na regresję choroby, jedynie łagodziło jej objawy [10].

2.2. Hipoteza kaskady amyloidowej

Opiera się na nieprawidłowym przekształcaniu białka prekursora amyloidu ang. *Amyloid Prekursor Protein* (APP) do amyloidu-beta. APP koduje gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 21 [10,11]. Wchodzi w skład błony komórkowej neuronu. W warunkach prawidłowych jest rozkładany przez enzym α -sekretazę na rozpuszczalne fragmenty, w warunkach nieprawidłowych APP rozkładają β - i γ -sekretazy, z wytworzeniem nierozpuszczalnego beta-amyloidu w postaci blaszek starczych. Jego odkładanie prowadzi do hiperfosforylacji białka tau [11].

Gęste, nierozpuszczalne części β -amyloidu są głównym składnikiem blaszek starczych, które są charakterystycznym objawem chorób neurodegeneracyjnych [12].

Preselina 1 i 2, kodowana przez geny odpowiednio preseliny 1 (PSEN1) i preseliny 2 (PSEN 2) wchodzi w skład γ -sekretazy i umożliwia jej aktywność [12]. Podczas badań członków rodzin, u których wykryto wczesne stadium AD stwierdzono, że mutacje warunkujące wczesną postać występują albo w genach preseliny albo genach APP [12,13].

2.3. Zmienność alleliczna ApoE

Apolipoproteina E odpowiada za transport cholesterolu do mózgu, czym wpływa na prawidłowe jego funkcjonowanie m.in. poprzez degradację amyloidu-beta^[14]. Allel ApoE występuje u ludzi w trzech wariantach: ApoE2, ApoE3, ApoE4. Gen ApoE4 jest uważany za najsilniejszy czynnik genetyczny powodujący chorobę Alzheimera, podczas gdy gen ApoE2 działa antagonistycznie^[15].

Nosiciele genu apolipoproteiny E4 wykazują wcześniejsze odkładanie się amyloidu-beta, co jest równoznaczne z wcześniejszym początkiem AD i jego szybszym postępem, w porównaniu z osobami, które takimi nosicielami nie są^[16]. Sugeruje się bowiem, że apoE ma duże znaczenie podczas fibrylacji amyloidu-beta i jego akumulacji w blaszkach starczych^[17].

Pomimo wieloletnich badań nad ApoE i świadomości, że jest najsilniejszym czynnikiem genetycznym powodującym chorobę Alzheimera Agencja Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* (FDA) nie zatwierdziła, na ten moment, żadnych leków skierowanych na apolipoproteinę E i zatrzymanie progresji choroby^[17].

3. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE ZATWIERDZONE PRZEZ FDA

Obecnie dostępne leki stosowane w leczeniu Alzheimera są skierowane na neurotransmisję cholinergiczną bądź glutaminergiczną. Substancje te jednak działają tylko na objawy choroby, nie powodują jej wyleczenia^[18].

Zatwierdzonych jest pięć opcji terapeutycznych, z których trzy należą do inhibitorów cholinesterazy – donepezil, galantamina oraz rywastygmina, jedna należy do antagonistów receptorów NMDA – memantyna, ostatnia polega na leczeniu równocześnie pacjentów donepezilem i memantyną o stałej dawce^[19].

Donepezil jest dostępny do stosowania w postaci doustnych tabletek powlekanych oraz rozpadających się w jamie ustnej. Występuje w trzech dawkach: 5 mg, 10 mg i 23 mg. Najwyższe stężenie nie jest dostępne do rozpadania się w jamie ustnej. Zaleca się przyjmowanie jednej tabletki na dobę. W początkowych stadiach choroby stosuje się lek o mocy 5 mg/dobę, dawkę można zwiększyć stopniowo w ciągu czterech do sześciu tygodni do 10 mg/dobę. Stężenie tabletki o mocy 23 mg/dobę stosuje się w przypadkach ciężkiego otępienia, jeśli pacjent przez poprzednie trzy miesiące stosował

dawkę 10 mg/dobę. Leki nie powinny być kruszone ani łamane, zaleca się połykanie ich w całości o dowolnej porze dnia ^[20].

Galantamina może być przyjmowana jedynie drogą doustną. Można ją kupić bez recepty jako suplement poprawiający pamięć w dawkach 4 mg i 8 mg, bądź z preskrypcją lekarza w postaci tabletek natychmiastowych lub o przedłużonym uwalnianiu ang. *extended-release* (ER).

Kapsułki ER są dostępne w postaci dawek 8 mg, 16 mg i 24 mg, zaleca się przyjmowanie jednej tabletki wraz z posiłkiem o porannej porze dnia, w celu uniknięcia działań niepożądanych jakimi mogą być nudności bądź wymioty. W leczeniu Alzheimer'a najlepsze efekty dają tabletki o przedłużonym działaniu w dawkach 16 mg/dobę lub 24 mg/dobę ^[21]. Tabletki o natychmiastowym działaniu są skuteczne w dawkowaniu od 16 mg do 32 mg na dobę, jednakże najwyższa dawka jest mniej tolerowana od innych, dlatego również zaleca się stosowanie do zakresu od 16 mg do 24 mg dawki leku na dobę. Kapsułki powinny być przyjmowane dwa razy dziennie razem z posiłkiem ^[21,22].

Galantamina jest uważana za stosunkowo bezpieczny lek, jednakże u niektórych pacjentów po jej zastosowaniu mogą wystąpić działania niepożądane takie jak osłabienie mięśni, drgawki, biegunka bądź dezorientacja ^[22].

Rywastygmina dostępna jest w trzech postaciach: kapsułek doustnych o mocy 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg oraz 6 mg, płynu doustnego w stężeniu 2 mg/ml oraz plastrów transdermalnych o koncentracji 4,6 mg, 9,5 mg i 13,3 mg na dobę ^[23]. Dawkowanie tabletek doustnych powinno zostać rozpoczęte od dawki 1,5 mg dwa razy w ciągu doby. Po dwóch tygodniach można zwiększyć moc kapsułek o kolejne 1,5 mg. W zależności od tolerancji pacjenta stężenie przyjmowanych leków może być powiększane aż do maksymalnych 12 mg/dobę. Leki powinny być przyjmowane razem z jedzeniem ^[23]. W przypadku plastrów transdermalnych dawkowanie rozpoczyna się od stosowania jednego plastra o stężeniu 4,6 mg/dobę. W razie potrzeby po czterech tygodniach można zwiększyć dawkę leczniczą do 9,5 mg/dobę a w ciężkim przypadku choroby moc substancji, po czterech tygodniach stosowania dawki 9,5 mg/dobę, może zostać zwiększona do 13,3 mg/dobę ^[23]. Wśród częstych działań niepożądanych stosowania leku wyróżnić można biegunkę i wymioty, bezsenność oraz żywe sny powodujące niepokój, zaburzenie widzenia. Rzadko występujące działania niepożądane to koszmary senne, drgawki oraz nadwrażliwość ^[24].

Powyżej wymienione leki działają na zasadzie hamowania aktywności biologicznej acetylocholinesterazy, która rozkłada acetylocholinyę zmniejszając tym samym jej stężenie. Ich zadaniem jest zmniejszenie degradacji

acetylocholinę a tym samym poprawa funkcjonowania komórek nerwowych [25].

Memantyna znalazła zastosowanie w leczeniu Alzheimerera jako antagonistę receptora N-metylo-D-asparaginowego. W AD receptory te są ciągle aktywne. Nie do końca wiadomo, dlaczego hamowanie receptora NMDA przynosi korzystne skutki w leczeniu objawów choroby [26].

Lek jest dostępny w postaci tabletek natychmiastowych o stężeniach 5 mg i 10 mg, kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w stężeniach 7 mg, 14 mg, 21 mg i 28 mg oraz w postaci płynu doustnego w stężeniu 2 mg/ml [26]. Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania leku od stężenia 5 mg/dobę, w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu [26,27]. Dawkę można zwiększać co tydzień o kolejne 5 mg zgodnie z tolerancją pacjenta z zastrzeżeniem przyjmowania dwóch tabletek w ciągu dnia o sumarycznej mocy 10 mg, 15 mg lub 20 mg na dobę. W przypadku przejścia z tabletek natychmiastowych na kapsułki o przedłużonym uwalnianiu należy zmienić dawkę z 10 mg przyjmowanych dwa razy dziennie na 28 mg przyjmowanych raz na dobę [27]. Do skutków o niepożądanym działaniu po przyjmowaniu leku należą: dezorientacja, biegunka bądź zaparcia, zawroty głowy i często im towarzyszące nudności [28].

W 2021 roku Agencja Żywności i Leków, na drodze ścieżki przyspieszonego zatwierdzenia, dopuściła do sprzedaży lek aducanumab, przeciwciało skierowane przeciw amyloidowi-beta, który jest przyczyną tworzenia się blaszek starczych w chorobie Alzheimerera [29,30]. Oczekiwanym efektem końcowym stosowania leku jest redukcja tych blaszek [30]. Jest to pierwsza terapia, która koncentruje się nie na zwalczaniu objawów choroby, a na samej jej modyfikacji [31].

Aducanumab jest dostępny obecnie jako roztwór w jednodawkowych fiolkach, które należy podać pacjentowi w postaci wlewu dożylnego. Obecnie dostępne dawki w fiolkach mają stężenia 170 mg/1,7 ml oraz 300mg/ 3ml. W przeliczeniu na masę ciała chorego w kilogramach, lek należy rozcieńczyć przed podaniem 100 ml 0,9% chlorku sodu, zaleca się także, aby lek osiadł w temperaturze pokojowej i był podawany bez opóźnień. Nie należy przechowywać rozcieńczonych, niewykorzystanych porcji substancji. Substancje leczniczą należy podawać w siedmiu wlewach dożylnych, z przerwami pomiędzy każdym wynoszącymi 21 dni. Podczas siódmej infuzji stężenie dawki leczniczej powinno wynosić 10 mg/kg [32].

Do działań niepożądanych należą bóle głowy i możliwe przez nie upadki, reakcje bólowe związane z wlewem oraz obrzęki a także krwotoki [33].

4. LECANEMAB W LECZENIU ALZHEIMERA

Lecanemab, zwany także BAN2401, jest zaliczany do humanizowanych przeciwciał monoklonalnych IgG1 skierowanych przeciw amyloidowi-beta, którego wzrost stężenia obserwuje się w chorobie Alzheimer. Dokładna lokalizacja jego epitopu nie jest znana, wiadomo jedynie, że leży on między 1 a 15 aminokwasem. Niedostępna jest również w Internecie informacja na temat jego budowy chemicznej³⁴. Białko amyloidu-beta istnieje w postaci rozpuszczalnej i nierozpuszczalnej. Rozpuszczalne są monomery i agregaty takie jak oligomery i protofibryle, natomiast nierozpuszczalne są fibryle i blaszki^[35,36]. Małe oligomery, składające się od dwóch do dwunastu monomerów, mogą agregować z wytworzeniem rozpuszczalnych protofibryli, tworząc duże oligomery. Ich dalsza agregacja powoduje powstanie nierozpuszczalnych fibryli bądź płytek amyloidowych^[37]. Na skutek rozkładu białka prekursorowego amyloidu (APP), pod wpływem β - i γ -sekretyz, powstają peptydy A β takie jak A β 40, A β 42, A β 43. W wyniku połączeń mogą tworzyć nierozpuszczalne agregaty fibrylarne, które odkładając się zewnątrzkomórkowo w mózgu i jego naczyniach powodują uszkodzenia jego struktur, a co za tym idzie, upośledzenie funkcji synaptycznej oraz zanik neuronów, początkowo w okolicy hipokampa sukcesywnie rozprzestrzeniając się do obszarów korowych, czego skutkiem jest pogorszenie funkcji poznawczych i towarzysząca demencja. Lecanemab, w porównaniu z wcześniej zatwierdzonym przez FDA przeciwciałem monoklonalnym jakim jest aducanumab, koncentruje się na oczyszczaniu z rozpuszczalnych protofibryli, a nie na oligomerach poprzez połączenie z nimi, co umożliwia organizmowi ich prawidłowe rozpoznanie i usunięcie, przy udziale układu odpornościowego, zanim protofibryle zaagregują w płytki starcze^[5,34].

Klasyfikacja biologiczna rozpoznania choroby Alzheimer u pacjenta opiera się o badanie specyficznych biomarkerów za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego bądź pozytonowej tomografii emisyjnej ang. *positron emission tomography* (PET). Do takich biomarkerów zalicza się amyloid- β oraz p-tau. Najprawdopodobniej wskaźniki biologiczne w płynie mózgowo-rdzeniowym stają się nieprawidłowe zanim zostaną zauważone za pomocą badania techniką PET^[38].

BAN2401 wiąże się 10-15 razy bardziej z protofibrylami niż z monomerami, ponieważ ma do nich około 1000-razy większą wybiórczość. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że podanie mAb158 – mysiego przeciwciała monoklonalnego skierowanego w protofibryle, przed pojawieniem

się blaszek starczych u młodych myszy zapobiegało ich tworzeniu. Rozpoczęcie leczenia później, na tym samym modelu myszy, nie miało wpływu na stężenie nierozpuszczalnego amyloidu-beta zakumulowanego w postaci blaszek. Natomiast niezależnie od momentu podania leku, poziom rozpuszczalnych protofibryli w obu przypadkach uległ zmniejszeniu ^[39].

W obu badaniach fazy I lecanemab był dobrze przyswajalny i nie stanowił zagrożenia, był przyswajalny proporcjonalnie od dawki. W fazie II stosowanie przeciwciała doprowadziło do zmniejszenia, zależnego od dawki, stężenia amyloidu-beta w mózgu, co skutkowało spowolnieniem progresji choroby ^[38].

Lecanemab w okresie prowadzonych badań w fazie II miał dużą skuteczność w leczeniu Alzheimer'a we wczesnym etapie. Lek przynosił najlepsze efekty, jeśli był podawany w stężeniu 10 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego dwa razy w ciągu miesiąca ^[37]. Badanie podstawowe zostało nazwane BAN2401-G000-20, w skrócie badanie 201. Prowadzone było od grudnia 2012 roku do listopada 2017 roku w 117 miejscach ^[40].

Zostało zatwierdzone przez niezależną komisję etyczną i przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i wytycznymi Międzynarodowej Rady Harmonizacji i Dobrej Praktyki Klinicznej. Do nadzoru nad badaniem oraz tworzenia analiz tymczasowych wybrano niezależny komitet ^[41].

Była to randomizowana, podwójnie ślepa próba, w której brało udział 856 pacjentów z rozpoznaniem wczesnego Alzheimer'a według *Clinical Dementia Rating* (CDR) na poziomie 0,5 – 1 ^[42]. Skala CDR ma zakres 0-3, gdzie 0 to brak otępienia, 0,5 to otępienie wątpliwe, 1 - łagodne zaburzenia poznawcze, 2 – umiarkowane zaburzenia poznawcze a 3 to ciężkie otępienie ^[43]. Leczonych pacjentów było w rzeczywistości 854, z których 609 otrzymało lecanemab a 245 placebo ^[44]. Uczestników badania losowo przydzielano do placebo bądź jednej z pięciu dawek lecanemabu, które wynosiły odpowiednio 2,5 mg/kg co dwa tygodnie, 5 mg/kg co miesiąc bądź co dwa tygodnie, 10 mg/kg co miesiąc bądź co dwa tygodnie bez miareczkowania. Okres leczenia wynosił 18 miesięcy ^[42]. 52 pacjentów przyjmowało dawkę 2,5 mg/kg co dwa tygodnie, 51 otrzymywało 5 mg/kg raz w miesiącu a 92 osoby otrzymywały takie samo stężenie leku, ale co dwa tygodnie. Największa grupa osób wynosząca 253 otrzymywała lecanemab o mocy 10 mg/kg raz w miesiącu a taką samą dawkę, ale z częstotnością co dwa tygodnie przyjmowało 161 pacjentów ^[41].

Szacowany efekt leczenia sprawdzany był po dwunastu i osiemnastu miesiącach ^[41]. Po 12 miesiącach leczenia dawka 10 mg/kg co dwa tygodnie dała najlepsze rezultaty, bo wykazywała prawdopodobieństwo bycia lepszym

od placebo na poziomie aż 64%, jednakże końcowe założenie wynosiło 80%. Po 18 miesiącach stosowania przeciwciała monoklonalnego w stężeniu 10 mg/kg co dwa tygodnie ilość amyloidu-beta w mózgu spadła dając różnicę lek-placebo na poziomie 27% i 30% w skali ADCOMS ang. *The Alzheimer's disease (AD) composite score* [45,46].

Przeciwciała monoklonalne zredukowało poziom szkodliwego amyloidu-beta w mózgu aż o 93% w grupie pacjentów, która stosowała dawkę 10 mg/kg raz w miesiącu, natomiast poziom Aβ u pacjentów stosujących dawkę o tej samej mocy, ale co 2 tygodnie zmniejszył się z 75 centylitrów do 5 centylitrów w ciągu 18 miesięcy. Te zachęcające wyniki skutkowa-ły wprowadzeniem BAN2401 do trzeciej fazy testów, w której brało udział znacznie więcej pacjentów [47].

Faza rozszerzona badania podstawowego BAN2401-G000-201, nazwana OLE opierała się na podawaniu uczestnikom 10 mg/kg lecanemabu co dwa tygodnie przez 60 miesięcy, czyli 5 lat. Przerwa pomiędzy ostatnią dawką przyjętą w badaniu podstawowym, a pierwszą dawką przyjętą w badaniu rozszerzonym wynosiła od 9 do 59 miesięcy (tak zwany okres przerwy) [38].

Faza III badań klinicznych nad lecanemabem została rozpoczęta 27 marca 2019 roku. Przewidywany czas jej zakończenia to 15 września 2027 roku [48]. Badanie podstawowe nazwane zostało Clarity AD. Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie [49]. Bierze w nim udział 1906 pacjentów z czego tylko 1795 otrzyma lek bądź placebo [48]. Uczestnicy mają rozpoznanie wczesnej postaci Alzheimer'a, u których za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego bądź pozytonowej tomografii emisyjnej stwierdzono obecność amyloidu-beta [36,50]. Badani zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 10 mg/kg leku w postaci wlewów dożylnych bądź placebo przez 18 miesięcy [50].

U pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg/kg co dwa tygodnie zaobserwowano poprawienie funkcji poznawczych w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo aż o 27% [47,51]. Wyniki te zostały przedstawione 29 listopada 2022 roku [51].

W rozszerzonej fazie eksperymentalnej lecanemab ma być podawany 40 nowym uczestnikom, którzy nie brali udziału w badaniach podstawowych i także mają rozpoznanie wczesnej choroby Alzheimer'a. Lek będzie podawany podskórnym w postaci wstrzyknięć, raz w tygodniu, w dawce 720 mg [48].

Innym badaniem również sprawdzającym skuteczność lecanemabu jest AHEAD3-45 rozpoczęty w lipcu 2020 roku [49]. Dotyczy pacjentów, którzy mają kliniczną postać choroby Alzheimer'a w związku z posiadaniem

krewnego pierwszego stopnia, u którego choroba została wykryta przed 75 rokiem życia, bądź są nosicielami allelu ApoE4 lub jeśli wykryto u nich podwyższony poziom amyloidu-beta w płynie mózgowo-rdzeniowym bądź ośrodkowym układzie nerwowym za pomocą badania pozytonowej tomografii emisyjnej. Celem badania jest sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa leku u takich pacjentów [52]. Uczestnikom badania początkowo będzie podawany lek w postaci wlewów dożylnych o stężeniu 5 mg/kg co dwa tygodnie w okresie ośmiu tygodni. Następnie dawka zostanie zwiększona do 10 mg/kg, również będzie podawana co dwa tygodnie w okresie 96 tygodni, a w kolejnym etapie stężenie dawek będzie takie samo, częstotliwość ich przyjmowania wydłuży się do jednego wlewu dożylnego co cztery tygodnie, natomiast okres ich przyjmowania zwiększy się do 216 tygodni [52].

W czerwcu 2021 roku FDA określiła lecanemab jako terapię przełomową [45]. Wyniki badań Clarity AD oraz AHEAD3-45 pozwolą na zobrazowanie, czy lecanemab jest tak samo skuteczny u ludzi jak i u zwierząt w leczeniu z amyloidu-beta [52]. Decyzja Agencji Żywności i Leków o tym, czy lek zostanie wstępnie dopuszczony do użytkowania powinna pojawić się do 6 stycznia 2023 roku natomiast ze strony Europejskiej Agencji Leków ang. *European Medicines Agency (EMA)* później w 2023 roku [50].

5. PODSUMOWANIE

Choroba Alzheimerera jest wieloczynnikowym problemem występującym na całym świecie. Trudności w jej leczeniu spowodowane są niepełnym poznaniem etiologii tej choroby. Mimo kilkunastu lat badań pozostaje wyzwaniem dla naukowców, ponieważ obecnie dostępne formy leczenia nie zapewniają zatrzymania progresji choroby, a jedynie działają na jej skutki. Po zachęcających wynikach badań Clarity AD prowadzonych w III fazie testów nad lecanemabem, zastosowanie przeciwciał monoklonalnych może stanowić rozwiązanie tego problemu, jednakże niezbędne są dalsze badania nad sprawdzeniem skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania takiej formy terapii.

6. REFERENCJE

1. C. Dirk Keene, Thomas J Montine, Lewis H Kuller. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 2022. Accessed December 29, 2022. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3

2. Daniel Press, Stephanie S Buss. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 2022. Accessed December 30, 2022. https://www.uptodate.com/contents/treatment=-of-alzheimer-disease?search=alzheimer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1). doi:10.1186/s12929-019-0524-y
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
5. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.870517
6. Armstrong R. Review Article What Causes Alzheimer's disease? *Folia Neuropathologica*. 2013;51(3):169-188. doi:10.5114/fn.2013.37702
7. A. Armstrong R. Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Folia Neuropathologica*. 2019;57(2). doi:10.5114/fn.2019.85929
8. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug Treatments in Alzheimers Disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(3):247-253. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-247
9. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain*. 2018;141(7):1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132
10. Schwab EDP, Queiroz R, Fiebrantz AKB, Bastos M, Bonini JS, Silva WCFN da. Hypothesis on Ontogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *einstein (São Paulo)*. 2022;20. doi:10.31744/einstein_journal/2022rw0170
11. Gawęł M, Potulska-Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: Choroba Alzheimera i Parkinsona. *Postępy Nauk Medycznych*. 2015;7.
12. Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. 2021;26. doi:10.1038/s41380-021-01249-0
13. Selkoe DJ, Hardy J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*. 2016;8(6):595-608. doi:10.15252/emmm.201606210
14. Lanfranco MF, Ng CA, Rebeck GW. ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6336. doi:10.3390/ijms21176336

15. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*. 2021;20(1):68-80. doi:10.1016/s1474-4422(20)30412-9
16. Parhizkar S, Holtzman DM. APOE Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Seminars in Immunology*. 2022;59:101594. doi:10.1016/j.smim.2022.101594
17. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Molecular Neurodegeneration*. 2022;17(1). doi:10.1186/s13024-022-00574-4
18. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2020;18(11). doi:10.2174/1570159x18666200528142429
19. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(3):779-794. doi:10.3233/jad-180766
20. Anil Kumar, Sandeep Sharma. Donepezil. Nih.gov. Published May 23, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
21. Kalola UK, Nguyen H. Galantamine. PubMed. Published 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574546/>
22. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, et al. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1117. doi:10.3390/pharmaceutics14061117
23. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438/>
24. Rivastigmine. PubMed. Published January 15, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548942/>
25. Sharma K. Cholinesterase Inhibitors as Alzheimer's Therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(2). doi:10.3892/mmr.2019.10374
26. Memantine. PubMed. Published January 28, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547981/>
27. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
28. Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *American Family Physician*. 2017;95(12):771-778. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0615/p771.html>
29. Walsh S, Merrick R, Milne R, Brayne C. Aducanumab for Alzheimer's disease? *BMJ*. 2021;374:n1682. doi:10.1136/bmj.n1682

30. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>
31. Yang P, Sun F. Aducanumab: the First Targeted Alzheimer's Therapy. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2021;15(3):166-168. doi:10.5582/ddt.2021.01061
32. Padda IS, Parmar M. Aducanumab. PubMed. Published 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/>
33. Aducanumab. PubMed. Published June 9, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571858/>
34. Cao Y, Yu F, Lyu Y, Lu X. Promising Candidates from Drug Clinical trials: Implications for Clinical Treatment of Alzheimer's Disease in China. *Frontiers in Neurology*. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.1034243
35. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021;13(1). doi:10.1186/s13195-021-00813-8
36. Imbimbo BP, Ippati S, Watling M, Imbimbo C. Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies. *Pharmacological Research*. 2023;187:106631. doi:10.1016/j.phrs.2022.106631
37. Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6355. doi:10.3390/ijms22126355
38. Hayato S, Takenaka O, Sreerama Reddy SH, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of amyloid positron emission tomography and plasma biomarkers for lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2022;11(12):1578-1591. doi:10.1002/psp4.12862
39. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016;8(1). doi:10.1186/s13195-016-0181-2
40. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the First Wave of amyloid-targeting Drugs for Alzheimer's Disease with Potential for near Term Approval. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12(1). doi:10.1186/s13195-020-00663-w
41. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Chavan A, Ye W, Zhang Q. The Potential Economic Value of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurology and Therapy*. 2022;11(3):1285-1307. doi:10.1007/s40120-022-00373-5

42. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, Chavan A, Zhang Q. Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurology and Therapy*. 2022;11(2). doi:10.1007/s40120-022-00350-y
43. T.K. Khan. Clinical Dementia Rating - an Overview | ScienceDirect Topics. www.sciencedirect.com. Published 2016. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/clinical-dementia-rating>
44. Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022;14(1). doi:10.1186/s13195-022-01129-x
45. Tahami Monfared AA, Stull K, Zhang Q. Staging Early Alzheimer's Disease Using the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) | RTI Health Solutions. www.rtihs.org. Published December 2019. <https://www.rtihs.org/publications/staging-early-alzheimers-disease-using-alzheimers-disease-composite-score-adcoms>
46. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid Immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: Putative Scenarios and Timeline in Case of approval, Recommendations for use, implementation, and Ethical Considerations in France. *Revue Neurologique*. 2022;178(10):999-1010. doi:10.1016/j.neurol.2022.08.002
47. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2022;14(1). doi:10.1186/s13195-022-01124-2
48. A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants with Early Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. Published March 25, 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455>
49. Decourt B, Noorda K, Noorda K, Shi J, Sabbagh MN. Review of Advanced Drug Trials Focusing on the Reduction of Brain Beta-Amyloid to Prevent and Treat Dementia. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2022;Volume 14:331-352. doi:10.2147/jep.s265626
50. The Lancet. Lecanemab for Alzheimer's disease: Tempering Hype and Hope. *The Lancet*. 2022;400(10367):1899. doi:10.1016/s0140-6736(22)02480-1
51. Shaw G. Will Lecanemab Win FDA Approval? the Stakes Are High as Phase 3 Results Show Efficacy. *Neurology Today*. 2023;23(1):1. doi:10.1097/01.NT.0000912440.57107.b2
52. Decourt B, Boumelhem F, Pope ED, Shi J, Mari Z, Sabbagh MN. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021;21(8). doi:10.1007/s11910-021-01125-y

LECZENIE BIOLOGICZNE ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

**Karolina Gancarczyk, Barbara Grochowska, Piotr Granatowski,
Krzysztof Gładkowski, Julia Kaczmarczyk, Aleksandra Kaluża**

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

Abstrakt: Atopowe zapalenie skóry stanowi jedną z najczęstszych chorób skórnych, jednakże znajduje coraz więcej rozwiązań opisanych w niniejszym rozdziale. Wiadomym jest, że wiąże się ona z nadreaktywnością komórek LiTh2 i cytokin prozapalnych, wobec których rozpoczęto stosowanie kierowanych terapii. Szczególną uwagę poświęcono metodom biologicznym za pomocą humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jedno z nich, dupilumab, zyskało duże uznanie wśród pacjentów i lekarzy, będąc dla umiarkowanych i ciężkich przypadków ostatecznym ratunkiem. Badania nad innymi przeciwciałami również prezentują obiecujące wyniki, choć leczenie za ich pomocą nie jest obecnie możliwe. Zmniejszenie świądu i poprawę stanu skóry obserwuje się także podczas stosowania antagonistów cząsteczki OX40 oraz inhibitorów szlaku JAK-STAT.

Słowa kluczowe: atopowa, skóra, przeciwciała, dupilumab, świąd

Abstract: The atopic dermatitis being one of the most common skin condition is a complicated problem finally meeting more and more solutions described in this chapter. It is known to be associated with over-reactivity of LiTh2 cells and pro-inflammatory cytokines, to which targeted therapies has been initiated. Particular attention was paid to biological methods using humanized monoclonal antibodies. One of them, dupilumab, has gained great recognition among patients and physicians, being a last resort in moderate and severe cases. Research on other antibodies also shows promising results, although treatment with them is unfortunately not yet possible. There is also a reduction in pruritus and improvement in skin condition with OX40 antagonists and JAK-STAT pathway inhibitors.

Keywords: atopic, skin, antibody, dupilumab, pruritus

1. WSTĘP

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła choroba o podłożu zapalnym, stanowi szeroko rozpowszechniony problem wpływający zarówno na komfort fizyczny pacjenta jak i psychiczny. Coraz częściej spotykana, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych, dotyka ponad 230 milionów ludzi na świecie, co stawia ją w niechlubnej czołówce chorób zapalnych skóry. Najczęściej rozwija się we wczesnym dzieciństwie, stanowiąc 15-25% przypadków AZS wśród dzieci, u części z nich objawy ustępują z wraz z wiekiem. Atopowe zapalenie skóry dotyka także dorosłych. Zdarza się, że pojawia się ona już dawno po zakończeniu okresu dzieciństwa i dorastania (1 do 10% dorosłych) [1-2].

Patogeneza AZS nie jest do końca zrozumiana. Obserwuje się wzrost ryzyka zachorowania w przypadku występowania innej atopii u tej samej osoby lub atopii występujących w rodzinie (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa czy alergie pokarmowe). Choroba dotyka z podobną częstotliwością zarówno mężczyzn jak i kobiety, płeć zatem nie wywiera dużego wpływu na zapadalność [1-3]. AZS często stanowi prognozę zachorowania na inną atopową chorobę, wówczas mamy do czynienia ze zjawiskiem zwanym "marszem atopowym". Może wtedy dojść do rozwinięcia się np. astmy oskrzelowej [4, 9].

Atopowe zapalenie skóry ma charakter nawrotowy, a okresy bezobjawowe mogą trwać bardzo długo, aby potem znów powrócić. U co czwartej dorosłej chorej osoby nie występują żadne wcześniejsze objawy w dzieciństwie [1, 5]. Skóra atopowa ujawnia się w postaci świądu, widocznie pękającej i zaczerwienionej skóry oraz wszelkich pęcherzyków i ran [1-2, 5-6].

Leczenie opiera się przede wszystkim na poprawie jakości życia chorego i zmniejszeniu uporczywych dolegliwości. Wymaga to dużej systematyczności, ale przy prawidłowym obchodzeniu się ze skórą, można wyciszyć objawy AZS [1-2, 7]. Z pomocą nowych technologii, np. takich jak dupilumab, staje się to coraz łatwiejsze [2].

2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY

Nie do końca wyjaśniona patogeneza atopowego zapalenia skóry to złożony problem, na który składa się wiele czynników, a intensywność dokuczliwych objawów wynika również z indywidualnych cech każdej osoby [1, 8]. Jak wspomniano wyżej, AZS może pojawić się w każdym wieku, niezależnie od płci, a ryzyko zachorowania znacznie wzrasta w przypadku rodzinie występujących chorób atopowych lub innej występującej u pacjenta atopii [9].

Obecna jakakolwiek atopia u jednego z rodziców wiąże się nawet z 1,5-krotnie większym ryzykiem zachorowania dziecka na AZS, natomiast AZS u jednego z rodziców zwiększa to ryzyko już 3-krotnie [6].

Za chorobę odpowiada m.in. mutacja genu kodującego białko, umożliwiające prawidłowe funkcjonowanie naskórka - filagrynę. W takiej sytuacji funkcja ochronna skóry może być niewystarczająca, jednak trzeba pamiętać, że nie każda atopia dotyczy któregoś z genów, ani nie każda mutacja genu filagryny lub innego genu białka musi skutkować atopią [8].

Poza czynnikami wrodzonymi i indywidualnymi predyspozycjami istotną rolę w patogenezie atopii odgrywa oddziaływanie środowiska w jakim żyje pacjent. Zanieczyszczone powietrze, zwierzęta z sierścią, jedzenie (szczególnie bogate w cukry oraz w wielonienasycone kwasy tłuszczowe), antybiotyki, otyłość, industrializacja, wyższy status socjoekonomiczny czy mniejsza liczba członków rodziny sprzyjają zapoczątkowaniu atopii i pogarszaniu się jej objawów. Doszukuje się również jej przyczyn w życiu płodowym, gdzie stres, dieta, używki czy antybiotyki przyjmowane przez matkę sprzyjają osłabieniu bariery skóry płodu. To wszystko prowokuje metylację materiału genetycznego, co wiąże się z powstawaniem zmian w ekspresji genu [1-2, 8, 10].

Higiena pacjenta ma ogromne znaczenie, bowiem używane kosmetyki mogą sprzyjać wysuszeniu skóry i jej uszkodzaniu, co znacznie zwiększa dolegliwości AZS. Także chemikalia towarzyszące codziennemu życiu służące np. do sprzątania, powinny być stosowane przy zachowaniu ostrożności [1, 3].

Ceramidy znajdujące się w skórze, to lipidy, które tworzą wodno-lipidową barierę, ograniczającą nadmierne parowanie wody ze skóry, co efektywnie chroni ją przed spadkiem nawilżenia. Jeśli dojdzie do dysbiozy lipidów, ochronna funkcja skóry zostanie znacznie osłabiona, a konsekwencją tego mogą być suchość, swędzenie i infekcje skórne. Taka sytuacja sprzyja również penetracji w głąb skóry alergenów, co aktywuje układ odpornościowy, dający objawy toczącego się zapalenia np. poprzez świąd. Utrata nawilżenia skutkuje nadmierną suchością, a infekcje skórne wynikają z ułatwionego przenikania przez ochronną barierę bakterii i wirusów [6, 8, 11-12].

Dowiedziano, że AZS wynika przede wszystkim z nadreaktywności układu odpornościowego. Szczególną aktywnością w chorobie wykazują się komórki LiTh, gdzie praca LiTh2 przeważa głównie w ostrej fazie atopowego zapalenia skóry. Towarzyszy temu działanie ze strony interleukin prozapalnych takich jak IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31 i powstawanie immunoglobulin IgE charakterystyczne dla atopii, co daje uczucie uciążliwego świądu. Stąd leczenie biologiczne opiera się na hamowaniu wydzielania właśnie tych cytokin

i aktywności LiTh. Mimo to, trzeba pamiętać, że AZS może być odporne na leczenie i wymaga ścisłej współpracy pacjenta oraz dokładnego poddawania się zaleceniom [2, 5, 8].

3. DIAGNOSTYKA

Intensywny świąd skóry, ból towarzyszący uszkodzonej skórze, a także wygląd skóry sprawiają duży dyskomfort fizyczny i psychiczny popychający pacjenta ku poszukiwaniom skutecznego leku. Z powodu komplikacji występujących w AZS, leczenie musi być nie tylko skierowane przeciwko głównemu problemowi, ale trzeba mierzyć się jednocześnie z innymi współistniejącymi problemami pacjenta w tej chorobie. Należy zatem spojrzeć na przypadek pacjenta całościowo i indywidualnie, bowiem obraz atopii skórnej u każdego pacjenta może się różnić. Jest to choroba trudna dla pacjenta, negatywnie wpływa na samoocenę, a intensywnemu świądowi mogą towarzyszyć myśli samobójcze [5, 9].

Obraz kliniczny AZS jest niejednorodny, szczególnie w zależności od wieku. U niemowląt objawy charakterystyczne często są zlokalizowane w miejscu przylegania pieluszki do ciała, na zgięciach np. łokci i na zgięciach podkolanowych, a także na twarzy i dłoniach. Nie ograniczają się zawsze tylko do tych obszarów. Osoby dorosłe zmagają się ze zmianami głównie w okolicy głowy, szyi, dłoni, stóp. Mogą się one zmieniać w stosunku do środowiska i traktowania atopowej skóry [1-2, 6].

Nie istnieje jeden konkretny test laboratoryjny dający możliwość postawienia diagnozy, należy zatem ją postawić na podstawie wywiadu oraz badania fizykalnego, a za pomocą testów wykluczyć inne choroby. Obraz kliniczny bywa kojarzony z alergiami kontaktowymi, które mogą być samodzielnym schorzeniem lub występować równocześnie z AZS [1-2].

Atopowe zapalenie skóry może zostać mylnie zdiagnozowane zamiast nowotworów (skórny chłoniak T-komórkowy), łojotokowego zapalenia skóry, łuszczycy, chorób pasożytniczych takich jak np. świerzb dający bardzo podobne objawy - dlatego tak ważne jest wykonanie wszystkich potrzebnych testów różnicujących. Jednym z takich testów może być test na obecność mutacji warunkującej rzadką chorobę genetyczną skutkującą upośledzeniem odporności - hiperimmunoglobulinemia IgE (HIES) albo biopsja skóry. Oprócz tych kroków sprawdzenie historii medycznej pacjenta i jego rodziny oraz przyjmowanych leków wydaje się być równie konieczne. Służą temu skale, gdzie jedną z najczęściej wykorzystywanych są kryteria rozpoznania według Hannifina

i Rajki [1-2]. Po ustaleniu diagnozy następuje przejście do określenia stopnia ciężkości choroby. Służą temu specjalnie stworzone skale: wymagająca więcej czasu skala SCORing AD (ang. Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD) oraz Eczema Area and Severity Index (EASI), które są rzadziej wykorzystywane w codziennej praktyce lekarskiej (natomiast częściej w badaniach klinicznych). Skala POEM (ang. The Patient-Oriented Eczema Measure) i Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD), opierają się na samodzielnej ocenie stopnia ciężkości objawów przez pacjenta i nie są aż tak czasochłonne, jednak mogą one okazać się mniej precyzyjne [2].

4. DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA

Większość przypadków atopowego zapalenia skóry wykazuje się łagodnym przebiegiem, w którym wystarcza pierwszorazowe (podstawowe) leczenie objawów, jednak 10-18% AZS przejawia się ciężkim przebiegiem [6, 13].

Leczenie w pierwszej kolejności skupia się na miejscowym i powierzchniowym podawaniu na skórę glikokortykosteroidów (GKS) i/lub inhibitorów kalcyneuryny (np. takrolimus, pimekrolimus) [10]. Ponadto, pacjent musi wykazać się dużą samodyscypliną - oprócz podstawowych czynności higienicznych należy po każdej kąpieli intensywnie nawilżyć skórę emolientami i dbać o jej odpowiednie nawilżenie w ciągu dnia. Unikanie czynników drażniących takich jak ekstremalne ciepło lub zimno, alergeny, chemikalia, drażnienia mechaniczne przez ubrania i przybory higieniczne jest niezbędne. Ma to wszystko za zadanie odbudować uszkodzoną barierę skóry i ograniczyć trwający stan zapalny [1-2, 14].

Świąd niezwykle słabo odpowiada na leczenie preparatami antyhistaminowymi [2, 14]. W przypadku cięższej postaci atopowego zapalenia skóry, poza wyżej opisanym postępowaniem dołącza się fototerapię za pomocą światła UV [15]. Najcięższe przypadki AZS trudne do wyleczenia traktowane są do tego ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami i immunosupresantami (cyklosporyna, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu). Stosowaniu GKS i ogólnoustrojowych immunosupresantów często towarzyszą działania niepożądane [15-17].

Kolonizacja skóry bakterią *Staphylococcus aureus* u 19% osób z AZS istotnie zwiększa ryzyko infekcji, a w przypadku jej wystąpienia wskazana jest antybiotykoterapia [10, 18]. Nielezione AZS może prowadzić do powikłań w postaci chorób zakaźnych takich jak liszajec, a w ciężkich przypadkach nawet do rozwinięcia chłoniaka skórnoego. Samo AZS związane jest również

z łysieniem plackowatym i bielactwem nabytym. U pacjentów z tą atopią często obserwuje się rogowacenia mieszkowe i łupież biały. Doszukuje się nawet powiązań z zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi i osteoporozą [5].

5. NOWE METODY LECZENIA

Poznając chociaż w niewielkim stopniu przyczyny atopowego zapalenia skóry, leczenie przybiera bardziej precyzyjny charakter. Wiedza o nadreaktywności komórek LiTh (a w szczególności LiTh2) i podwyższonym wydzielaniu prozapalnych cytokin i chemokin umożliwiła wytworzenie bardziej celowanych leków. W poszukiwaniu nowych metod efektywnego leczenia i z powodu działań niepożądanych towarzyszących długotrwałemu przyjmowaniu ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów i immunosupresantów opracowano przeciwciało monoklonalne – dupilumab. Obecnie dysponujemy również kryzaborolem [2, 16].

5.1 Dupilumab

To nowe przeciwciało monoklonalne IgG4 skupiające się na blokowaniu łańcucha alfa receptorów dla kluczowych prozapalnych interleukin IL-4 oraz IL-13, których współpraca z dobrze funkcjonującym receptorem prowadzi do manifestacji objawów AZS. Ta biologiczna metoda wydaje się być ratunkiem dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry w przypadku kiedy inne metody okazały się być nieskuteczne. Przeciwciało to stanowi pierwszy lek biologiczny dla AZS u dorosłych oraz u dzieci powyżej 12 roku życia zatwierdzony przez rady FDA (ang. Food and Drug Administration) i EMA (ang. European Medicines Agency) odpowiednio w 2017 i 2019 roku [5, 16, 19-20].

Badania nad dupilumabem prowadzone z udziałem ludźmi, potwierdziły jego dużą skuteczność w walce z toczącym się stanem zapalnym skóry. Okazuje się, że przeciwciało to, oprócz zmniejszenia objawów choroby, wiąże się z obniżeniem biomarkerów stanu zapalnego. Lek wykazuje się bardzo dużym poziomem bezpieczeństwa i niską toksycznością wobec organizmu. Minusem dla niektórych pacjentów jest postać dupilumabu podawana w formie wstrzykiwań podskórnych powtarzanych po pierwszej dawce co 2 tygodnie oraz jego wysoka cena [10, 19].

Pomimo swojej wysokiej skuteczności, dupilumab odznacza się sporadycznie występującymi skutkami ubocznymi, lecz rzadko wpływają

one na przerwanie leczenia. Zazwyczaj są związane z zapaleniem spojówek i powiek, które z powodzeniem mogą być leczone z pomocą glikokortykoidów, kropli do oczu z immunosupresantami i innymi sposobami [5]. Do innych działań niepożądanych należą: bóle głowy, zapalenie gardła i infekcje górnych dróg oddechowych, eozynofilia, a także opryszczka jamy ustnej oraz reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach klinicznych opisane przypadki występowały bardzo nieznacznie, jednak w grupie dzieci powyżej 12 roku życia niektóre działania niepożądane mogą występować częściej [5, 19, 21]. Istnieją doniesienia o związku rozwoju łysienia plackowatego z terapią dupilumabem, nie potwierdzono jednak takiej zależności w badaniach klinicznych, gdyż samo AZS stwarza większe ryzyko zapadalności na łysienie plackowate [16].

W związku z odpowiednim poziomem bezpieczeństwa podczas stosowania dupilumabu, wystarczające jest wykonywanie podstawowych badań diagnostycznych przed pierwszym podaniem leku, po 16 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a następnie co 3 miesiące [5, 22]. Pod nazwą handlową Dupixent jest dostępny w Polsce w celu leczenia ciężkiego i umiarkowanego atopowego zapalenia skóry u dorosłych oraz dzieci powyżej 12 r.ż. kiedy inne metody nie są skuteczne. Badania kliniczne prowadzone w grupach pediatrycznych poniżej 12 roku życia również prezentują obiecujące wyniki [19].

5.2. Kryzaborol

Kryzaborol to niesteroidowy lek podawany w postaci 2% maści aplikowanej powierzchniowo na łagodnie i umiarkowanie zmienioną atopowo skórę osób powyżej 3 miesiąca życia. Lek ten został zatwierdzony przez amerykańską radę FDA w 2016 roku, natomiast w Europie przez EMA w 2020 roku [2, 20].

Jego działanie polega na inhibicji fosfodiesterazy 4, której zwiększona aktywność sprzyja stanowi zapalnemu. Takie działanie skutkuje obniżeniem wydzielania prozapalnych substancji charakterystycznych dla AZS takich jak IL-2, IL-4 i IL-31. Prowadzone badania nad kryzaborolem skutkowały pożądanym ograniczeniem świądu oraz zmian skórnych, lecz przy miejscowej aplikacji obserwuje się wśród niektórych pacjentów uczucie kłucia i pieczenia, stąd stosowanie powinno być dobrane indywidualnie do każdej osoby, zależnie od stopnia tolerancji [19].

6. NOWE LEKI W OPRACOWANIU

Ostatnie badania intensywnie skupiają się wokół przeciwciał monoklonalnych oraz cząsteczek skutecznie wyciszających reakcje odpornościowe

zachodzące w skórze. Wśród nich możemy wyróżnić przykłady dwóch z wielu przeciwciał monoklonalnych – tralokinumab i nemolizumab oraz inhibitory JAK-STAT i antagonistów cząsteczki OX40.

6.1. Nemolizumab

Prace nad lekiem działającym specyficznie wobec IL-31, szczególnie pruritogenicnej cytokiny wydzielanej przez LiTh2, poskutkowały nemolizumabem blokującym receptor dla owej cytokiny i w istocie obniżającym uciążliwy świąd wśród badanych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS. Poza swoimi terapeutycznymi właściwościami przeciwciało wykazało się niską toksycznością wobec organizmu i słabymi działaniami niepożądanymi takimi jak bóle głowy, obrzęki kończyn dolnych i infekcje dróg oddechowych [5, 23].

6.2. Tralokinumab

Tralokinumab nakierowany jest na hamowanie interleukiny 13, a leczeniem objęto pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS biorących udział w badaniu klinicznym. Faza II badania przebiegała z leczeniem za pomocą podskórnie wprowadzanemu tralokinumabu w połączeniu z podawanymi miejscowo (powierzchniowo) GKS co skutkowało oczekiwanymi rezultatami. Objawy AZS uległy znacznemu osłabieniu [5, 24]. Wyniki zmotywowały badaczy do włączenia leczenia tylko tralokinumabem w fazie III, w której podawano 300 mg tralokinumabu lub placebo podskórnie co 2 tygodnie. Po 16 tygodniach zarejestrowano istotne złagodzenie objawów umiarkowanego i ciężkiego AZS, a terapia kontynuowana do 52 tygodnia przyniosła również satysfakcjonujące rezultaty.

Notowane działania niepożądane były podobne do tych dla dupilumabu. W czasie stosowania leku stwierdzono obniżenie kolonizacji skóry przez *S. aureus*, mniejszą liczbę zakażeń bakteryjnych skóry i rzadsze występowanie wyprysku opryszczkowego, stąd podejrzenie pozytywnego wpływu tralokinumabu na odbudowę bariery skóry [24].

6.3. Antagoniści cząsteczki OX40

OX40 to występująca w śródbłonku i na limfocytach pomocniczych cząsteczka, która stanowi receptor dla substancji wzmacniających odpowiedź immunologiczną organizmu. Przeciwciała blokujące tę cząsteczkę odznaczają się dobrą i trwałą skutecznością oraz tolerancją u pacjentów z AZS. Skutki uboczne ograniczają się zazwyczaj do bólów głowy i zakażeń w obrębie nosogardzieli [5, 16].

6.4. Inhibitory JAK-STAT

Substancje działające poprzez inhibicję kinaz janusowych pośredniczących w transkrypcji kinaz prozapalnych, pomimo mniejszej specyficzności w porównaniu z humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, przynoszą równie ciekawe efekty terapeutyczne. Leki z tej grupy podawane są doustnie lub miejscowo. I tak na przykład abrocytynib nie rozczarował swoim terapeutycznym działaniem wobec umiarkowanego i ciężkiego AZS. Baricytynib, upadacytynib, tofacytynib, ruksolitynib, delgocytynib, cerdulatynib i gusacytynib to kolejne skuteczne substancje lecznicze w atopowym zapaleniu skóry utwierdzające o dużej roli inhibicji szlaku JAK-STAT w procesach zapalnych AZS [1, 5, 16, 25].

7. PODSUMOWANIE

Atopowe zapalenie skóry stanowi bardzo uciążliwy problem dla pacjentów borykających się z AZS, stąd sukcesywnie wzrasta liczba opracowywanych nowych metod leczenia. Szczególną uwagę przykuwają fascynujące wyniki badań nad przeciwciałami monoklonalnymi. Wyróżniający się dupilumab, okazuje się być dla pacjentów z ciężkim AZS ostatnią skuteczną formą terapii, kiedy inne znane metody zawodzą. Chociaż nie wszystkie z omówionych leków znajdują już swoje zastosowanie wśród pacjentów, przedstawione efekty leczenia podczas prowadzonych badań klinicznych nie pozostawiają wątpliwości o ich skuteczności. Wymaga to jednak dalszych działań i poszukiwań bezpiecznego środka dostępnego dla każdego pacjenta z AZS.

REFERENCJE

1. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613. doi:10.20344/amp.11963.
2. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91-101. doi:10.1016/j.jaip.2019.06.044.
3. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-26. doi:10.1080/1744666X.2016.1212660.

4. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-838. doi:10.1007/s40257-018-0383-4.
5. Nowicki RJ, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):617-624. doi:10.5114/ada.2020.100496.
6. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. Published 2018 Jun 21. doi:10.1038/s41572-018-0001-z.
7. Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):1-16. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.021.
8. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/ijms22084130.
9. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227-234. doi:10.2500/aap.2012.33.3569.
10. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590-598.
11. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2511-2514. doi:10.1038/jid.2010.161.
12. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3-12. doi:10.1016/j.anai.2020.08.002.
13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [published correction appears in *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1436]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682. doi:10.1111/jdv.14891.
14. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):161-183. doi:10.1016/j.iac.2014.09.008.

15. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.
16. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2020;80(11):1041-1052. doi:10.1007/s40265-020-01335-7.
17. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655-670. doi:10.4187/respcare.06314.
18. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808-e814. doi:10.1542/peds.2008-2217.
19. Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020;24(1):53-66. Published 2020 Jul 29. doi:10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010.
20. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-155. doi:10.12932/AP-010221-1050.
21. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*. 2015;7(10):1043-1058. doi:10.2217/imt.15.69.
22. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Assessing the need for routine safety testing for patients being treated with dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):e186-e209. doi:10.1111/bjd.19065.
23. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(9):927. Published 2021 Sep 6. doi:10.3390/life11090927.
24. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-449. doi:10.1111/bjd.19574.

25. Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11):1743. Published 2020 Nov 6. doi:10.3390/microorganisms8111743.

PRZEGLĄD POSTĘPÓW W CELOWANYCH NA PSMA TERAPII NOWOTWORU PROSTATY

Łukasz Grajcarek, Julia Gawron, Agnieszka Nowotarska,
Michalina Masternak, Tomasz Furgoń, Martyna Nowak

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

Abstrakt: Nowotwór gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia zwiększa się w raz z wiekiem. Istotne jest aby poszerzać możliwości terapii tego nowotworu przez nowatorskie podejście, pokonywanie przeszkód słabej selektywności tkankowej czy poszerzającej się lekooporności. Rozwiązaniem powyższych komplikacji jest zastosowanie terapii celowanych na specyficzny dla prostaty antygen błonowy (ang. prostate-specific membrane antigen PSMA). W pracy zostały scharakteryzowane najlepiej rokujące terapie w rozwoju których został dokonany postęp w ostatnich latach. Pośród terapii omówionych znajduje się terapia radioligandami; koniugat przeciwciało-lek; bispecyficzna; fotodynamiczna, a także technikę obrazowania chirurgicznego, która poprawiła znacząco efektywność operacji resekcji prostaty. Powyższe metody choć bardzo zaawansowane mogą być wielkim krokiem w terapii nowotworu gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: nowotwór, prostata, terapia, radioligandy, bispecyficzna

Abstract: Prostate cancer is the most common cancer in men. The likelihood of its occurrence increases with age. It is important to expand the possibilities of therapy for this cancer through an innovative approach, overcoming the obstacles of poor tissue selectivity or expanding drug resistance. The solution to the above complications is the use of therapies targeted at the prostate-specific membrane antigen (PSMA). The chapter describes the most promising therapies in the development of which progress has been made in recent years. Among the therapies discussed are radioligand therapy; a drug-antibody conjugate therapy; bispecific therapy; photodynamic therapy, as well as a surgical imaging technique that has significantly improved the effectiveness of prostate resection surgery. Those methods, although very advanced, can be a great step in the treatment of the prostate cancer.

Keywords: cancer, prostate, therapy, radioligand, bispecific

1. WSTĘP

Rak prostaty (ang. prostate cancer PC) to lity nowotwór złośliwy. Posiada najwyższy wskaźnik zachorowalności wśród mężczyzn na świecie i drugi najwyższy wskaźnik śmiertelności w krajach zachodnich ^[1]. Opcje leczenia wczesnie zlokalizowanego raka prostaty wahają się od radykalnej prostatektomii do zewnętrznej radioterapii. W przypadkach zaawansowanych lub przerzutowych postaci PC preferowana jest terapia deprivacji androgenów. Mimo tego większość guzów ostatecznie rozwija się w raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer CRPC) lub raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer mCRPC), który jest końcowym etapem progresji raka prostaty i główną przyczyną śmierci. Pacjenci w tym momencie mają do wyboru chemioterapię cytotoksyczną, farmakoterapię octanem abirateronu, enzalutamidem, radem-223 bądź inhibitorami polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. poly ADP ribose polymerase PARP) ^[2,3]. Wszystkie te leki pozwalają wydłużyć przeżycie, jednak posiadają też swoje wady, do których można zaliczyć słabą selektywność tkankową, wysoką toksyczność ogólnoustrojową i poszerzającą się lekooporność. Okres ich stosowania także jest ograniczony maksymalnie do 6 miesięcy stosowania, uwydatniając potrzebę nowych terapii ^[4]. Celowana terapia przeciwnowotworowa wykazała znaczną przewagę nad tradycyjnymi terapiami. Dokonano wielkich postępów w leczeniu raka prostaty w oparciu o celowanie w PSMA, z którym związane są nadzieje osiągnięcia precyzyjnego leczenia PC ^[5].

2. PSMA

PSMA to transbłonowy enzym znany również jako karboksypeptydaza glutaminianowa II o masie 100-kD, który składa się z 750 aminokwasów ułożonych w 3 domenach w tym dużej domenie zewnątrzkomórkowej. Jest kodowany przez gen FOLH1 i został odkryty po raz pierwszy w komórkach nowotworu prostaty. Pomimo tego co może sugerować nazwa PSMA nie jest tylko selektywny dla komórek raka prostaty, ale także znajduje się w neowaskularnych komórkach śródbłonkowych różnych nowotworów, w tym raku nerek, płuc czy piersi ^[6-8]. Posiada aktywność hydrolazy, która hydrolizuje kwas foliowy i zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie glutaminianu, co może bezpośrednio przyczyniać się do patogenezy raka ^[5,9-11]. PSMA ma niskie poziomy ekspresji w prawidłowej tkance prostaty jak również w tkankach

nie związanych z prostatą, takich jak układ nerwowy, gruczoł łzowy, dwunastnica. Jego ekspresja nasila się w tkankach zajętych przez PC, gdzie wzrasta 100-1000 krotnie w porównaniu z prawidłowymi tkankami. W szczególności poziomy ekspresji PSMA są znacznie wyższe w słabo różnicujących i przerzutowych tkankach raka prostaty, opornych na kastrację^[12]. Pod tym względem PSMA wykazuje dobrą specyficzność tkankową do PC i stał się ważnym celem diagnostyki i leczenia raka prostaty^[13].

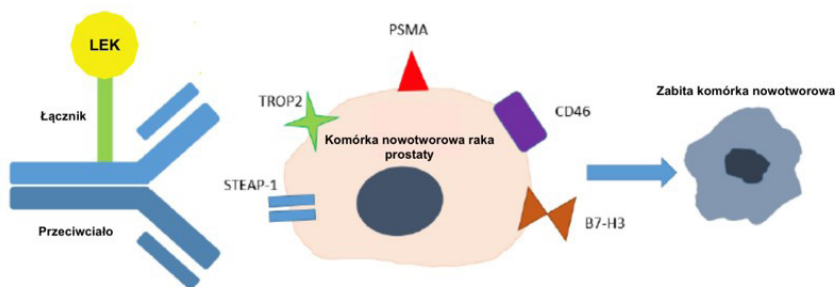
3. TERAPIE CELOWANE NA PSMA

3.1. Terapia radioligandami

Terapia radioligandami (ang. radioligand therapy RLT) polega na podawaniu choremu we wstrzyknięciu ligandu znakowanego radionuklidem. Gdy nastąpi swoiste związanie się podanego kompleksu z docelową tkanką, radionuklid uwalnia cząstki α , cząstki β lub elektrony augera. Korzystne właściwości wiązania, farmakokinetyczne oraz niska toksyczność dla szpiku kostnego przez szybsze usuwanie z organizmu sprawiają, że radioligandy są obecnie głównym celem PSMA chorych na raka prostaty^[7,14,15]. Działanie powyższych cząstek polega na oddziaływaniu na makrocząsteczki biologiczne i wytwarzaniu wolnych rodników indukując tym samym pojedyncze bądź podwójne pęknięcia nici DNA prowadzące do starzenia, apoptozy lub nekrozy w celowanych komórkach tkanki. RLT różni się od konwencjonalnej zewnętrznej radioterapii tym, że jest ukierunkowana na choroby znajdujące się na poziomie komórkowym, a nie ogólnym poziomie anatomicznym. Radionuklidy emitujące promieniowanie beta takie jak ^{177}Lu są preferowanymi radionuklidami ze względu na ich stosunkowo długi czas półtrwania i krótki czas penetracji. Powyższe czynniki umożliwiają ^{177}Lu przenosić promieniowanie o dużym natężeniu do zmian gdzie występuje PC. Obecnie najczęściej odnotowywanym w użyciu lekiem w RTL jest ^{177}Lu -PSMA-617, który uzyskuje się przez znakowanie ^{177}Lu przez małego inhibitora PSMA-617. ^{177}Lu -PSMA-617 RLT jest najczęściej stosowany u pacjentów z mCRPC, którzy uzyskali dodatni wynik badania pozytonowej tomografii komputerowej oraz farmakoterapia zakończyła się niepowodzeniem. U tych pacjentów ^{177}Lu -PSMA-617 RLT może ogólnie obniżyć poziom swoistego antygeny sterczowego (ang. prostatę-specific antigen PSA), zmniejszyć ból związany z przerzutami do kości, a nawet przedłużyć przeżycie^[7,16,17].

3.2. Koniugaty przeciwciało-lek

Połączenie przeciwciała z lekiem przeciwnowotworowym poprzez różne wiązania chemiczne pozwala uzyskać koniugaty przeciwciało-lek (ang. antibody-drug conjugates ADC). W porównaniu z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, koniugaty nie są stosowane systemowo i mają mniejszą toksyczność do tkanek innych niż docelowe. Gdy przeciwciała zwiążą się ze specyficznymi dla nich PSMA, ADC mogą wejść do komórki nowotworowej dzięki internalizacji za pośrednictwem PSMA. Łącznik przeciwciała z lekiem zostaje zdegradowany przez niskie wartości pH bądź obecne proteazy lizosomalne, co powoduje uwolnienie leku z koniugatu. Mechanizm działania ADC w raku prostaty został przedstawiony schematycznie na (rycynie 1). W procesie badań klinicznych są 3 rodzaje ADC. Pierwszym z nich jest MNL2704, który składa się z humanizowanego przeciwciała J591 połączonego z majtansyną 1, która jest substancją przeciwmikrotubulową. Drugim jest PSMA-MMAE, który dostarcza czynnik rozrywający mikrotubule – mometyl aurystatyny E (MMAE) do komórek z PSMA przez w pełni ludzką IgG1. Trzecim koniugatem jest MEDI3726 stworzony przy pomocy humanizowanego przeciwciała J591 z łącznikiem stworzonym na bazie propylobenzodiazepiny w połączeniu z tezyryną jako lekiem, która to jest czynnikiem uszkadzającym DNA [18,19]. Majtansyna 1 jak i aurystatyna E są środkami blokującymi funkcje mikrotubul, zakłócając mitozę sprowadzają komórkę na drogę apoptozy. Hamują one także aktywność receptora androgenowego, który jest odpowiedzialny za główny czynnik napędzający progresję PC [18].



Rycina 1. Przedstawiający mechanizm działania ADC na komórki raka prostaty [20]

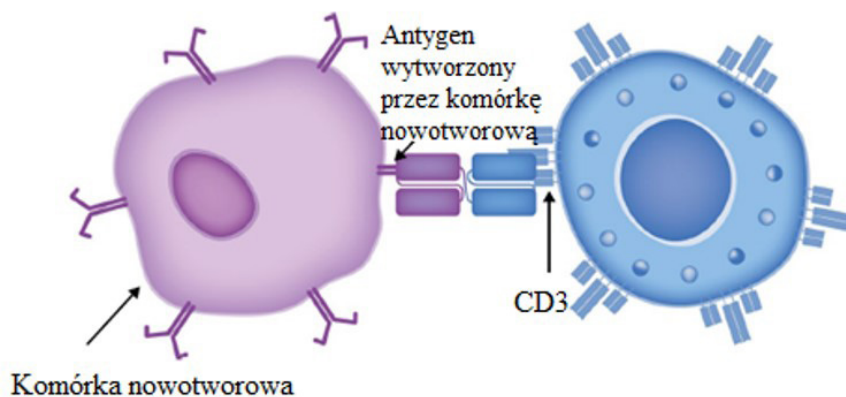
Opis powyższych koniugatów lek-przeciwciało jest skoncentrowany na celowaniu w PSMA, jednak są także inne struktury biologiczne używane do celowania tej terapii [20]. Zostały one przedstawione w (tabeli 1).

Tabela 1. Przedstawienie danych z badań klinicznych ADC w raku prostaty [20]

Lek	Cel działania	Leczona choroba	Faza badań	Data ukończenia badań
AMG 509	STEAP1	rak prostaty	1	08.2025
ARX517	PSMA	mCRPC	1	04.2024
MGC018	B7-H3	zaawansowane guzy lite	2	05.2025

3.3. Immunoterapia komórkowa

Terapia bispecyficzna (ang. bispecific T-cell engager BiTE) łączy ze sobą endogenne limfocyty T z antygenami wytwarzanymi przez komórki nowotworowe, aktywując tym samym limfocyty T gospodarza. Częsteczki BiTE są zbudowane z dwóch wiążących domen, które rozpoznają wspomniane wcześniej antygeny wytworzone przez nowotwór np. CD19, natomiast druga domena rozpoznaje CD3 limfocytów T, zobrazowanie powyższego opisu przedstawia (rycina 2). Domeny wiążące to 2 jednołańcuchowe zmienne fragmenty z przeciwciałami monoklonalnymi, które złączone są białkowym elastycznym łącznikiem. Kiedy nastąpi połączenie cząsteczki BiTE z limfocytym T oraz komórką nowotworową limfocyty T zaczynają się namnażać. Powoduje to zwiększenie liczby komórek efektorowych i wzmacnianie siły działania terapii. Eliminuje to potrzebę modyfikacji genetycznej komórek limfatycznych bądź potrzebę manipulacji ex vivo. Ponieważ proces przebiega bez kostymulacji czy udziału MHC cząstki BiTE mogą zaangażować dowolne limfocyty w mechanizm działania [21,22]. Terapia może być stosowana jako monoterapia czy łączona z innymi, przez co zostanie zwiększona jej aktywność.



Rycina 2. Mechanizm działania bispecyficznej terapii angażującej limfocyty T [23]

Pasotuksizumab jest kanoniczną cząsteczką BiTE o masie 55kDa skierowaną przeciw PSMA. Podczas jego stosowania został opóźniony wzrost guza oraz doprowadził do kurczenia się guza i jego remisji [23,24].

3.4. Terapia fotodynamiczna

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiła się fotodynamiczna terapia celowana na naczynia krwionośne (ang. vascular-targeted photodynamic therapy VTP). Jest uważana jako metoda alternatywnego leczenia PC bez uszkodzania sąsiednich struktur, zachowując w ten sposób funkcje pęcherza moczowego jak i seksualne. Terapia fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy PDT) wymaga synergistycznego działania światła, fotosensybilizatora oraz tlenu aby pojawiło się działanie toksyczne dla nowotworów. Związek światłoczuły wchłonięty przez tkankę nowotworową wychwytuje dostarczaną z zewnątrz energię świetlną o odpowiedniej długości fali. Proces ten pozwala na jego wzbudzenie i przeniesienie energii na dostępny w tkance tlen, który wytwarza wysoce aktywny tlen singletowy, który utlenia sąsiadujące związki makrobiologiczne do wytwarzania toksycznych produktów fotochemicznych. Powoduje to miejscowe uszkodzenie mikrokrążenia i cytotoksyczność, doprowadzając do śmierci komórki w mechanizmie apoptozy bądź martwicy [5,25]. Do poprawienia skuteczności oraz zmniejszenia fototoksyczności w tkankach zdrowych zaprojektowano związki światłoczułe celowane [26]. Zostało to osiągnięte po przez połączenie inhibitora PSMA z kwasem 3-forbinopropanowym. Koniugat ten związany z komórkami raka węzłów chłonnych prostaty (ang. lymph node carcinoma of the prostate LNCaP) po napromieniowaniu indukuje apoptozę komórek w sposób zależny od czasu naświetlenia i dawki podanego koniugatu [27,28]. Podobny koniugat celowany w PSMA ze związkiem światłoczułym o nazwie „IRDye 700DX” wykazał swoistość wychwytu przez komórki z PSMA i zabił 99,8% komórek nowotworowych. Badania in vivo pokazały także zmniejszenie wielkości PC po dwóch dniach leczenia.

Niedawno związek światłoczuły celowany w PSMA został stworzony na bazie bakteriochlorofilu, który jest bardziej dostosowanym związkiem do obrazowania i leczenia głębokich PC [29]. W porównaniu z kwasem 3-forbinopropanowym powyższy związek ma znacząco lepsze właściwości fotosensybilizatora oraz może penetrować głębiej w tkanki [5].

3.5. Chirurgia pod kontrolą obrazowania

Znajdujące się blisko siebie tkanki odbytncy, pęcherza moczowego czy nerwy unerwiające obszary gruczołu krokowego powodują pewne ograniczenia jeśli chodzi o wycięcie guza oraz prowadzą do dodatniego marginesu chirurgicznego. W przyszłości może to powodować nawroty nowotworu bądź przerzuty. Operacje przeprowadzane pod kontrolą obrazowania znacząco poprawiły wykrywalność zmian i zmniejszyły dodatni wskaźnik marginesu chirurgicznego. Chirurgia sterowana radionuklidem (ang. radionuclide-guided surgery RGS) pozwala na lokalizację guza w trakcie trwania operacji. RGS działa za pomocą połączenia liganda ukierunkowanego na PSMA, który jest połączony z radionuklidem, a przy tym przez niego znakowany. Połączenie tych cząsteczek zostaje podane pacjentowi przez wstrzyknięcie dożylnie przed operacją. Następnie stosowana jest sonda, która umożliwi wykrycie promieni γ do identyfikacji zmian chorobowych. Promienie gamma mogą przenikać nieskończenie do tkanek ludzkich, dzięki czemu uważa się je za wysoce czułe narzędzie obrazujące [5,30]. Początkowo jako radionuklid stosowano ^{111}In , lecz właściwości jądrowe, wysokie koszty i ograniczona dostępność spowodowały że postanowiono poszukać alternatywy. W miejsce ^{111}In wprowadzono $^{99\text{m}}\text{Tc}$, który jest tańszy, posiada lepszą dostępność oraz niższą energię promieniowania, a jego krótszy czas półtrwania powoduje to że jest bezpieczniejszy dla personelu, przez który jest używany [5,31].

4. PODSUMOWANIE

Na przestrzeni ostatnich lat terapie celowane na PSMA mocno się rozwinęły dostarczając kolejne narzędzie do walki z rakiem prostaty. Każda terapia realizuje swoje działanie innymi drogami umożliwiając dostęp do szerokiego wachlarza możliwości jeśli chodzi o dobór leczenia dla danego przypadku klinicznego. Teraz nadszedł czas na ustalenie, na którym etapie leczenia należy wprowadzić powyższe nowatorskie metody aby zapewniły dla pacjentów najlepszy efekt terapeutyczny z główną odpowiedzią na pytania: Czy terapie ukierunkowane na PSMA stosować przed czy może po chemioterapii? Czy jednak należy rozważyć łączenie terapii gdy jest ona nieskuteczna, a jeśli tak to z jakimi innymi terapiami/metodami leczenia? Jaką terapię PSMA należy wybrać jako najbardziej znaczącą i wiodącą? I jedno z najważniejszych pytań, na które nie znamy odpowiedzi jaka terapia celowana na PSMA będzie miała wpływ na tkanki takie jak nerki, ślinianki,

piersi, gdzie występuje fizjologiczne stężenie PSMA ^[32]? Na te i jeszcze inne pytania poznamy z pewnością odpowiedź w przyszłości wraz z rozwojem i szerszym dostępem terapii celowanej na PSMA.

REFERENCJE

1. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1). doi:10.1186/s12957-019-1573-0
2. Ingrosso G, Detti B, Scartoni D, et al. Current therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Semin Oncol.* 2018;45(5-6):303-315. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.10.001
3. Nizialek E, Antonarakis ES. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer: Evidence to date. *Cancer Manag Res.* 2020;12:8105-8114. doi:10.2147/CMAR.S227033
4. Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA theranostics: Review of the current status of PSMA-targeted imaging and radioligand therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(6). doi:10.3390/cancers12061367
5. Wang F, Li Z, Feng X, Yang D, Lin M. Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(1):11-26. doi:10.1038/s41391-021-00394-5
6. D A Silver 1 IPWRFWDHCCC. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues.
7. Uijen MJM, Derks YHW, Merks RIJ, et al. PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4350-4368. doi:10.1007/s00259-021-05433-w
8. Lawal IO, Bruchertseifer F, Vorster M, Morgenstern A, Sathekge MM. Prostate-specific membrane antigen-targeted endoradiotherapy in metastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2020;30(1):98-105. doi:10.1097/MOU.0000000000000685

9. O’Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston WDW. A perspective on the evolving story of PSMA biology, PSMA-based imaging, and endoradiotherapeutic strategies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(7):1007-1013. doi:10.2967/jnumed.117.203877
10. Czerwińska M, Bilewicz A, Kruszewski M, Wegierek-Ciuk A, Lan-koff A. Targeted radionuclide therapy of prostate cancer-from basic research to clinical perspectives. *Molecules*. 2020;25(7). doi:10.3390/molecules25071743
11. Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O’Driscoll CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *Br J Pharmacol*. Published online 2016:3041-3079. doi:10.1111/bph.13576
12. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30(4):628-636. doi:10.1007/s00268-005-0544-5
13. Cimadamore A, Cheng M, Santoni M, et al. New prostate cancer targets for diagnosis, imaging, and therapy: Focus on prostate-specific membrane antigen. *Front Oncol*. 2018;8(DEC). doi:10.3389/fonc.2018.00653
14. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
15. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lu-La beled PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(8):1170-1176. doi:10.2967/jnumed.115.171397
16. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(7):1006-1013. doi:10.2967/jnumed.115.168443
17. Kohli M, Tindall DJ. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):77-86. doi:10.4065/mcp.2009.0442

18. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010;70(20):7992-8002. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0585
19. Basher MA, Rahman KM, Jackson PJM, Thurston DE, Fox KR. Sequence-selective binding of C8-conjugated pyrrolobenzodiazepines (PBDs) to DNA. *Biophys Chem.* 2017;230:53-61. doi:10.1016/j.bpc.2017.08.006
20. Rosellini M, Santoni M, Mollica V, et al. Treating prostate cancer by antibody-drug conjugates. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-15. doi:10.3390/ijms22041551
21. Yuraszcek T, Kasichayanula S, Benjamin JE. Translation and Clinical Development of Bispecific T-cell Engaging Antibodies for Cancer Treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(5):634-645. doi:10.1002/cpt.651
22. Duell J, Lammers PE, Djuretic I, et al. Bispecific Antibodies in the Treatment of Hematologic Malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):781-791. doi:10.1002/cpt.1396
23. Einsele H, Borghaei H, Orłowski RZ, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer.* 2020;126(14):3192-3201. doi:10.1002/cncr.32909
24. Hummel HD, Kufer P, Grüllich C, et al. Pasotuxizumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy.* 2021;13(2):125-141. doi:10.2217/imt-2020-0256
25. Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, Wilson BC, Trachtenberg J. Photodynamic therapy for urological malignancies: Past to current approaches. *Journal of Urology.* 2006;175(4):1201-1207. doi:10.1016/S0022-5347(05)00701-9
26. Liu T, Wu LY, Choi JK, Berkman CE. In vitro targeted photodynamic therapy with a pyropheophorbide-a conjugated inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Prostate.* 2009;69(6):585-594. doi:10.1002/pros.20909
27. Liu T, Wu LY, Berkman CE. Prostate-specific membrane antigen-targeted photodynamic therapy induces rapid cytoskeletal disruption. *Cancer Lett.* 2010;296(1):106-112. doi:10.1016/j.canlet.2010.04.003

28. Berkman. Targeted photodynamic therapy for prostate cancer: Inducing apoptosis via activation of the caspase-8/-3 cascade pathway. *Int J Oncol.* 2010;36(4). doi:10.3892/ijo_00000553
29. Overchuk M, Damen MPF, Harmatys KM, Pomper MG, Chen J, Zheng G. Long-Circulating Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted NIR Phototheranostic Agent. *Photochem Photobiol.* 2020;96(3):718-724. doi:10.1111/php.13181
30. Horn T, Rauscher I, Eiber M, Gschwend JE, Maurer T. PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer. *Urologe .* 2017;56(11):1417-1423. doi:10.1007/s00120-017-0516-z
31. Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2017;58(2):235-242. doi:10.2967/jnumed.116.178939
32. Farag M, Bolton D, Lawrentschuk N. Prostate-specific membrane antigen for the surgical oncologist: interpreting expression beyond the prostate. *ANZ J Surg.* 2020;90(5):715-718. doi:10.1111/ans.15479

ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ROZWOJU SCHIZOFRENII – DROGA ZROZUMIENIA CHOROBY I JEJ TERAPII?

Rafał Górka¹, Anna Gajak², Joanna Owsiak²,
Martyna Leśniak², Julia Parkolap³, Patryk Adamczyk³

1. *Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii w Tarnowskich
Górach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze*

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

3. *Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii, Łódzki Uniwersytet Medyczny*

Abstrakt: Schizofrenia jest chorobą psychiczną stanowiącą poważny problem społeczny, a także znacząco wpływającą na jakość życia dotkniętych nią osób. Występują w niej objawy pozytywne, negatywne i dotyczące sfery kognitywnej. Obecnie dostępne leczenie przeciwpsychotyczne pozwala na redukcję objawów pozytywnych (wytwórczych), jednak ma tylko niewielki wpływ na objawy negatywne i funkcje poznawcze pacjenta, będące kluczowe dla codziennego funkcjonowania. Pojawiające się dowody na korelację między stanem zapalnym, a rozwojem schizofrenii mogą otworzyć drogę do zrozumienia wciąż niejasnej patogenetyki tej choroby oraz pozwolić na rozwój nowych terapii. Prawdopodobnie kluczową rolę odgrywają komórki mikrogleju, będące rezydualnymi makrofagami w ośrodkowym układzie nerwowym. Ich zaburzenie może prowadzić do uszkodzenia tkanki nerwowej, nieprawidłowego trzebieńcia synaps oraz aberracji w funkcjonowaniu obwodów neuronalnych. Zjawiska te mogą prowadzić do zaburzeń pozytywnych jak i negatywnych, a zastosowanie leczenia przeciwzapalnego lub wpływającego na komórki mikrogleju wykazuje skuteczność w leczeniu schizofrenii

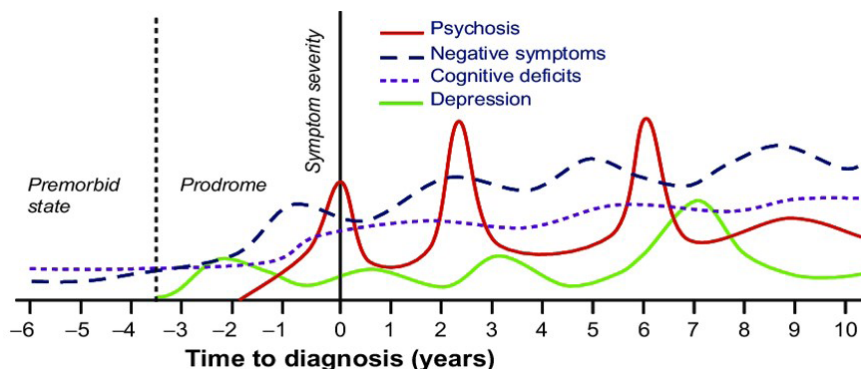
Słowa kluczowe: schizofrenia, zapalenie, psychoneuroimmunologia, mikroglej, terapia

Abstract :Schizophrenia is a serious and complex psychiatric disorder that negatively affects whole societies as well as individuals facing it. Negative, positive and cognitive symptoms are observed in the disease, whereas currently available anti-psychotic treatment reduces mainly the positive symptoms. Meanwhile the negative and cognitive abnormalities are crucial for the daily functioning of the patients. An accumulating body of evidence suggests the correlation between schizophrenia and inflammation. It's understanding could lead to the comprehension of the pathogenesis of schizophrenia that still remains elusive as well as allow for the development of novel therapies. Probably the microglia, that are brain residual macrophages play a key role in the development of schizophrenia. Disturbance of those cells may lead to the damage of the nervous tissue, abnormal synaptic pruning and dysfunction of neural circuits. Those phenomena may underlie positive as well as negative symptoms and therapies that target the microglia or inflammation show effectiveness in schizophrenia treatment.

Keywords: schizophrenia, inflammation, psychoneuroimmunology, microglia, treatment

1. WSTĘP

Dotykając 0.4-0.7% populacji, schizofrenia jest poważnym problemem zarówno dla osób dotkniętych, jak i dla całych społeczeństw ^[1]. Wśród cierpiących na nią obserwuje się skrócenie oczekiwanej długości życia o szacunkowo 20 lat ^[2], czego głównym czynnikiem są przede wszystkim przyczyny naturalne, jak zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a nie samobójstwo, które popełnia około 5% chorych ^[3]. Choć znalezienie zatrudnienia może znacząco poprawić społeczne funkcjonowanie, udaje się je znaleźć jedynie w 10-20 % przypadków ^[4], a sama jednostka chorobowa zalicza się do 10 najważniejszych przyczyn niepełnosprawności, na co duży wpływ ma wczesny wiek zachorowania ^[5]. Objawy schizofrenii można pogrupować w 3 główne kategorie: 1) zjawiska psychotyczne, echo myśli, halucynacje słuchowe (np. głos lub szept komentujący krytycznie zachowanie) i wizualne, poczucie owładnięcia oraz urojenia, jak poczucie bycia śledzonym, prześladowanym należą do objawów pozytywnych. 2) zaburzenia związane z ubytkiem funkcji, jak spłycony afekt, niedostrojenie emocji, anhedonia, zubożenie mowy i jej dezorganizacja nazywane są objawami negatywnymi. 3) do trzeciej kategorii zaliczamy upośledzenie funkcji poznawczych ^[6-9]. Diagnoza następuje najczęściej w późnym okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości. Choć zdarzają się przypadki nagłego początku choroby, zazwyczaj pełnoobjawowy rozwój poprzedzony jest nawet kilkuletnim okresem tak zwanego prodomu. W tym czasie chory doświadcza stopniowego narastania objawów negatywnych i pogorszenia funkcjonowania w wyniku ograniczenia zdolności kognitywnych, mogą też wystąpić pojedyncze objawy psychotyczne ^[6,8]. Diagnoza związana jest najczęściej z pierwszym epizodem psychotycznym (nasilenie objawów pozytywnych). Przebieg choroby (Rycina 1) związany jest z epizodami psychotycznymi, które przeplatane są okresami remisji. Bardzo istotny dla funkcjonowania pacjenta jest fakt, że remisje tylko w małym stopniu dotyczą objawów negatywnych i poznawczych, które mają kluczowe znaczenie dla jakości życia chorego ^[6,9].



Rycina 1. Schematyczny przebieg schizofrenii. Widoczne narastanie objawów w okresie prodromalnym, diagnoza w trakcie pierwszego epizodu psychotycznego, okresy nasilenia i remisji objawów psychotycznych (czarna linia) i utrzymujące się objawy negatywne i deficyty poznawcze (linie przerywane) [62].

Przyczyny rozwoju choroby wciąż nie są w pełni poznane [7-9]. Dużą rolę przypisuje się czynnikom związanym z dziedziczeniem, które mogą wpływać na rozwój schizofrenii w ok. 80% [10]. W badaniach genomowych zidentyfikowano ponad 100 loci związanych z tą jednostką, jednak większość z nich tylko w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko rozwoju zaburzenia, jest to więc choroba dziedziczona poligenowo, podobnie jak np. cukrzyca czy nadciśnienie [8-9]. Geny nie determinują jednak całkowicie rozwoju choroby – tylko w 30% choroba rozwijała się u drugiej osoby, jeśli jedna zachorowała w parach bliźniąt monozygotycznych [10]. Istotną rolę odgrywają środowiskowe czynniki ryzyka jak np. traumatyczne przeżycia w dzieciństwie, komplikacje i infekcje przed i okołoporodowe czy wzmożony stres [6-9], oraz stosowanie wyrobów konopi indyjskiej [11].

Brak jest dotychczas pełnego zrozumienia patofizjologicznych podstaw leżących u podstawy schizofrenii, jednak niektóre znajdujące potwierdzenie w badaniach teorie mogą tłumaczyć przynajmniej część symptomatologii. Dużą rolę odgrywa model zaburzeń dopaminergicznych, który powstał na podstawie obserwacji skuteczności antagonistów receptorów D2 jako leków przeciwpsychotycznych. Podwyższone poziomy dopaminy obserwowane są wśród chorych jak i osób w okresie prodromalnym [7], a substancje powodujące uwalnianie dopaminy wywołują objawy psychotyczne wśród zdrowych [13]. Jednak jest mało prawdopodobne, by teoria ta tłumaczyła wszystkie objawy [8]. Coraz większa uwaga jest poświęcana roli innych układów, głównie glutaminergicznego i GABA-ergicznego [7]. Objawy negatywne i upośledzenie

funkcji poznawczych mogą być związane z zaburzeniem całych obwodów neuronalnych^[8]. Obserwowana jest korelacja między zaburzeniami generacji fal w zakresie gamma, a schizofrenią. Uważa się, że fale te (zakres 30-50 Hz) odgrywają kluczową rolę w funkcjach poznawczych [13]. Wśród schizofreników obserwuje się także obniżenie objętości istoty szarej i białej oraz kolców dendrytycznych^[6,7].

2. KORELACJA MIĘDZY SCHIZOFRENIĄ, A STANEM ZAPALNYM

O nieprawidłowościach w systemie immunologicznym osób ze schizofrenią informowano już w latach 30 XX wieku^[14]. Znanym zjawiskiem jest również występowanie zaburzeń psychotycznych w przebiegu chorób zakaźnych i autoimmunologicznych. W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęcano badaniu powiązania zapalenia z schizofrenią. Sam stan zapalny jest fizjologiczną reakcją układu immunologicznego na patogeny czy powstanie nieprawidłowych komórek. Jednak zaburzenia w jego funkcjonowaniu i wygaszaniu mogą prowadzić do powikłań ostrych (np. wstrząs anafilaktyczny czy septyczny) jak i przewlekłych - przykład wpływu chronicznego zapalenia na układ nerwowy możemy obserwować w stwardnieniu rozsianym^[15,16]. Jako mierniki aktywacji tego układu możemy stosować np. białka ostrej fazy (m.in. CRP) oraz cytokiny prozapalne będące białkowymi cząsteczkami sygnałowymi modulującymi odpowiedź immunologiczną, wydzielanymi przez szeroką grupę komórek^[17]. W metaanalizie wykorzystującej dane z 18 badań wykazano znacząco podwyższony poziom cytokin prozapalnych m.in. TNF-alfa i IL-6 wśród chorych podczas ostrego epizodu choroby, a poziom IL-6 obniżył się po zastosowaniu leczenia antypsychotycznego, co nie dotyczyło TNF-alfa^[18]. Ta sama metaanaliza wykazała podwyższone poziomy IL-6, IL-1B i TNF-alfa w badaniach przewlekle chorych pacjentów^[18]. W innej metaanalizie IL-6, TNF-alfa, IL-1B i inne cytokiny prozapalne były znacząco podwyższone również wśród osób podczas pierwszego epizodu psychotycznego. Zmiany te przypominały obraz poziomu cytokin wśród chorych podczas ostrego epizodu – sugeruje to, że zmiany w profilu cytokin nie wynikają ze stosowanego leczenia^[19]. W schizofrenii zaobserwowano również podwyższony poziom białka C-reaktywnego w porównaniu z grupą kontrolną - w szeroko zakrojonym badaniu obejmującym 295 osób z zdiagnozowaną schizofrenią, zależność ta występowała również biorąc pod uwagę czynniki zakłócające jak BMI, wiek, płeć czy palenie^[20]. Jednak pozytywna korelacja między dwoma stanami w badaniach przekrojowych nie oznacza

jeszcze relacji przyczynowo-skutkowej. W jej ustaleniu pomocne mogą być kohortowe badania prospektywne, analizy genetyczne, a także modele zwierzęce. W kohorcie ponad 6000 osób w Finlandii zmierzono poziom CRP w wieku 15/16 lat, a następnie porównano z występowaniem schizofrenii wśród tych osób do 27 roku życia - dane wskazywały, że wyższy poziom CRP wieku nastoletnim wiąże się z większym ryzykiem rozwoju choroby ^[20]. Inna grupa badawcza z Anglii stwierdziła zależność między wyższym poziomem IL-6 w wieku 9 lat, a ryzykiem doświadczeń i zaburzeń psychotycznych w wieku 18 lat ^[21]. Obydwa badania brały pod uwagę możliwe czynniki zakłócające jak płeć ^[20,21], BMI ^[20,21], depresję poporodową matki ^[21], palenie oraz konsumpcję alkoholu ^[20], jednak w pierwszym badań dane na temat choroby pozyskiwano na podstawie rejestrów szpitalnych, a w drugim na podstawie wywiadu z uczestnikiem. Sytuacje związane z silną aktywacją układu immunologicznego również mogą być czynnikami ryzyka rozwoju schizofrenii – badanie kohortowe bazujące na duńskich rejestrach szpitalnych i wykorzystujące dane ponad 3.5 miliona pacjentów z okresu 30 lat wykazało zwiększone ryzyko rozwoju schizofrenii wśród osób mających historię hospitalizacji w wyniku infekcji (o 60%) oraz dotkniętych chorobami autoimmunologicznymi (o 29%). Ryzyko to wzrastało, jeśli dwa te czynniki występowały jednocześnie oraz jeśli występowała więcej niż jedna choroba/hospitalizacja ^[22]. Obserwowana jest również pozytywna zależność między zakażeniami prenatalnymi, a podatnością na rozwój schizofrenii ^[23]. Zgodne jest to z badaniami na modelach zwierzęcych - najczęściej wykorzystuje się tak zwany model MIA (Maternal Immune Activation- Matczyna Aktywacja Immunologiczna). Badanym gryzoniom w trakcie ciąży podaje się agonistę receptora TOLL 3, zazwyczaj Poly:IC. Jest to receptor wykrywający wzorce molekularne związane z patogenami, a jego aktywacja powoduje rozpoczęcie odpowiedzi immunologicznej. Potomstwo myszy, którym podano Poly:IC prezentuje objawy analogiczne do tych obserwowanych w schizofrenii, np. zachowanie przypominające objawy negatywne, wycofanie społeczne oraz zaburzenia kognitywne. Ponadto obserwowane jest nieprawidłowe przekątnictwo dopaminergiczne ^[24]. Co więcej, podanie potomstwu myszy przeciwciał przeciw IL-6 zapobiegało rozwinięciu tych zaburzeń co sugeruje kazuistyczną zależność między zapaleniem, a rozwojem symptomów schizofrenii ^[25]. Istotne dane na temat przyczynowości uzyskać można również z badań genetycznych - wśród genów, których mutacje zwiększają podatność na zachorowanie znajdowały się te odpowiadające za główny zespół zgodności tkankowej (MHC), a również elementy układu dopełniacza ^[26],

natomiast mutacja w receptorze IL-6, osłabiająca jego działanie była czynnikiem protekcyjnym [27]. Wyniki badań prospektywnych, modeli zwierzęcych oraz badań genetycznych sugerują, iż zapalenie odgrywa rolę w rozwoju schizofrenii.

Należy tu wspomnieć o relacji między samym OUN, a obwodowym układem immunologicznym. Centralny Układ Nerwowy jest powszechnie uważany za narząd immunologicznie uprzywilejowany – dzięki barierze krew-mózg jest on częściowo odizolowany od procesów zapalnych toczących się na obwodzie, a wiele z cytokin nie jest w stanie jej przekroczyć [15]. Nie jest więc oczywiste, że zmiany w markerach zapalnych w krwi obwodowej opisane wcześniej znajdują odzwierciedlenie w OUN. Jednak podwyższone poziomy cytokin zaobserwowano również w płynie rdzeniowo-mózgowym (CSF-Cerebrospinal Fluid), co wykazano w metaanalizie korzystającej z danych 16 badań osób cierpiących na schizofrenię. Ponadto, wiele z tych zmian, korelowało z tymi zaobserwowanymi w krwi obwodowej pacjentów [28]. Zapalenie na obwodzie może prawdopodobnie oddziaływać na OUN przez kilka dróg: 1) przez narządy okołokomorowe, które są obszarami, w których bariera krew-mózg jest bardziej przepuszczalna. 2) aktywny transport przez komórki śródbłonna naczyń mózgowych. 3) aktywację komórek śródbłonna mogących produkować drugorzędne mediatory, jak pochodne kwasu arachidonowego. 4) przez aferentne włókna nerwowe, np. przez nerw błędny [29]. Wpływ obwodowego zapalenia może być jeszcze zwiększony w schizofrenii, co sugeruje obserwowane uszkodzenie bariery krew - mózg wśród chorych [30].

3. ROLA KOMÓREK MIKROGLEJU – POTENCJALNY MECHANIZM ŁĄCZĄCY ZAPALANIE I SCHIZOFRENIĘ?

W ostatnich latach coraz większa uwaga poświęcana jest komórkom mikrogleju, w kontekście ich udziału w patogenezie chorób psychiatrycznych. Komórki te mogą stanowić pomost między aktywacją układu immunologicznego, a obserwowanymi zmianami w systemie nerwowym. Komórki mikrogleju, podobnie jak astrocyty, oligodendrocyty oraz ependymocyty wchodzi w skład gleju, jednak różnią się od nich pochodzeniem. Są to bowiem osiadłe w mózgu makrofagi wywodzące się z mieloidalnych komórek progenitorowych. Odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi natywnej oraz są również komórkami prezentującymi antygen. Usuwają także pozostałości obumarłych komórek na drodze fagocytozy. W mózgu są głównym źródłem cytokin, takich jak TNF-alfa oraz IL-6, produkują również reaktywne związki tlenu (ROS – reactive

oxygen species). Coraz częściej podkreślana jest ich rola w rozwoju układu nerwowego, a także w neurogenezie i śmierci neuronów [31,32].

W badaniach wykonanych post-mortem zaobserwowano zwiększoną gęstość komórek mikrogleju w korze czołowej oraz skroniowej, a także w podkorowej istocie białej [33-35]. Gęstość i aktywność komórek mikrogleju badano również wśród żywych pacjentów za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), używając radioliganda wiążącego się do białka mitochondrialnego TSPO (Translocator Protein), które to ulega zwiększonej ekspresji w aktywowanych komórkach mikrogleju. Znacznik ten ulega jednak ekspresji również w innych komórkach występujących w układzie nerwowym (np.astrocytach), co może ograniczać wiarygodność uzyskanych danych. Między badaniami istnieją także różnice w stopniu powinowactwa użytych ligandów oraz w metodzie dokonywania wyliczeń poziomu TSPO i przebiegu choroby badanych [24]. Część badań wykryła podwyższone poziomy TSPO zarówno wśród osób z bardzo wysokim ryzykiem rozwoju jak i wśród zdiagnozowanych pacjentów. Co więcej, poziom podwyższonego TSPO korelował z zaawansowaniem objawów [36]. Jednak inne grupy badawcze zaobserwowały normalne [37], a nawet obniżone poziomy TSPO [38]. Rezultaty te wskazują na możliwość występowania zaburzeń w aktywacji mikrogleju, lecz są zbyt heterogenne, aby potwierdzić lub wykluczyć taką hipotezę. Prawdopodobnie znalezienie specyficznego markera oraz ujednoczenie metody badawczej pozwoliłoby na uzyskanie bardziej jednorodnej odpowiedzi.

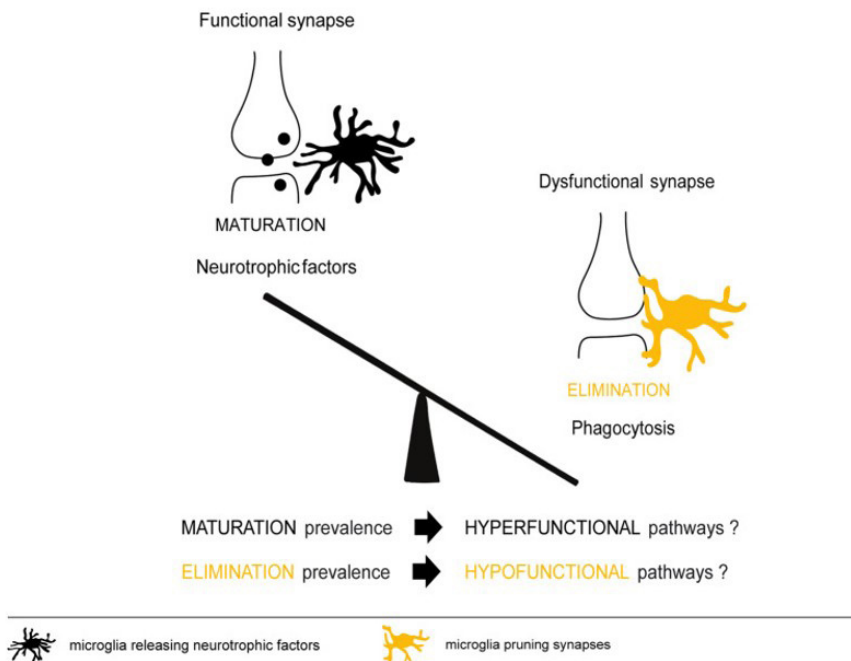
Ponadto, w zwierzęcych modelach schizofrenii (opisane wcześniej MIA) zaobserwowano również ekspresję iNOS (indukowanej syntazy tlenu azotu). Enzym ten nie występuje normalnie w komórkach mikrogleju i ulega transkrypcji na skutek ich aktywacji [39]. W podobnym modelu wykryto także znaczące zmiany w transkryptomie i zdolnościach fagocytarnych mikrogleju [40]. Opisano po za tym badaną immunohistochemicznie aktywację tych komórek [41].

Opisane zmiany sugerują zwiększone pobudzenie mikrogleju, a co za tym idzie zmiany w ich profilu wydzielania. Jak już wspomniano, w schizofrenii obserwuje się zmniejszenie objętości mózgu. Może to być spowodowane zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych jak TNF-alfa oraz NO, które wpływają na skłonność komórek do apoptozy. TNF-alfa ma działanie prooksydacyjne, a poza tym może wywoływać apoptozę w neuronach [42] i oligodendrocytach [31,43]. Natomiast NO może również bezpośrednio indukować apoptozę, a także reagując z anionem ponadtlenkowym tworzyć nadtlenoazotyn, będący wolnym rodnikiem mogącym uszkadzać

komórki przez ich utlenianie^[31]. Wysokie poziomy NO mogą prowadzić także do demielinizacji włókien nerwowych^[38].

Rola komórek mikrogleju w patogenezie schizofrenii może zawierać nie tylko aspekt neurodegeneracyjny, ale również dotyczyć zaburzeń rozwoju tkanki nerwowej. Mikroglej odgrywa kluczową rolę w tzw. procesie trzebieńcia synaps (synaptic pruning). Jest to fizjologiczny i konieczny proces, w którym zbędne lub zbyt słabe połączenia synaptyczne ulegają zanikowi, co pozwala na tworzenie sprawnych i funkcjonalnych sieci oraz obwodów neuronalnych. W istocie większość synaps ulega utracie w trakcie formacji OUN^[32]. Co więcej, proces ten zbiega się okresem dojrzewania, co pokrywa się z czasem największej zapadalności na schizofrenię^[44]. Komórki mikrogleju fagocytują i eliminują synapsy oraz elementy synaptyczne w czasie rozwoju^[45]. Fagocytoza ta następuje wyniku pobudzenia receptorów białek układu dopełniacza CR3 przez fragmenty C3 dopełniacza pokrywające synapsy wskutek opsonizacji. Komórki mikrogleju są jedynymi rezydualnymi komórkami OUN, w których dochodzi do ekspresji receptora CR3. Dokładny mechanizm, w którym oznaczane są synapsy mające podlegać eliminacji lub zachowaniu nie jest poznany, lecz przypuszczalnie zależy on od aktywności synaps – bardziej aktywne synapsy mają większe szanse na przetrwanie. Zaobserwowano np. zwiększone pochłanianie przez komórki mikrogleju neuronów odpowiadających temu z pary oczu, które otrzymywały słabszą impulsację w wyniku częściowej jednostronnej blokady tego narządu^[46].

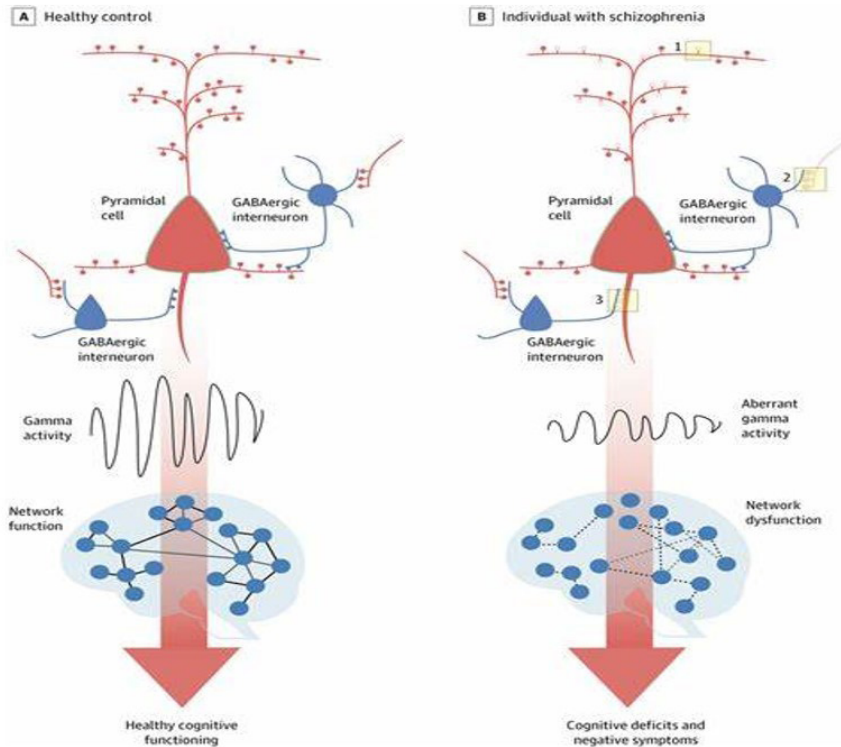
Komórki te mogą jednak także wzmagać synaptogenezę, wydzielając mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor) i inne czynniki wzrostu^[47]. Ostatecznie może dochodzić nie tylko do zmniejszenia liczby połączeń synaptycznych i osłabienia szlaków, ale do całościowej utraty równowagi między poszczególnymi drogami, gdzie jedne wykazują hipo-, a inne hiperaktywność. (Rycina 2) Właśnie taką sytuację obserwujemy w układzie dopaminergicznym chorych, gdzie nadaktywność szlaku mezolimbicznego wiązana jest z objawami pozytywnymi, a obniżona aktywność szlaku meзокortykalnym z objawami negatywnymi^[6,24].



Rycina 2. W wyniku zaburzeń funkcji komórek mikrogleju może dochodzić zarówno do hipofunkcyjnej i hiperaktywności szlaków neuronalnych [24].

Nieprawidłowe pobudzenie komórek mikrogleju, może prowadzić nie tylko do zaburzeń w poszczególnych drogach, ale w całych obwodach neuronalnych. Centralnym elementem wydają się być tu GABA-ergiczne hamujące interneurony, które charakteryzują się ekspresją parwaalbuminy (tzw. interneurony parwaalbumino pozytywne, PV+). Z jednej strony odgrywają one kluczową rolę w koordynacji pracy innych neuronów, z drugiej zaś są szczególnie wrażliwe na czynniki prozapalne i oksydacyjne [44,49]. Synchronizują one powstawanie wyładowań w komórkach piramidalnych, umożliwiając wytworzenie fal gamma, (Rycina 3) które jak wyżej opisano, są kluczowe dla funkcji poznawczych, a ich zaburzenia mogą być podstawą objawów negatywnych i kognitywnych [44]. Spełniając swoją funkcję, muszą ulegać częstym wyładowaniom, co wymaga dużej ilości energii i wysokiej produkcji ATP w mitochondriach. Wiąże się to z podwyższoną ilością ROS, a także koniecznością precyzyjnej regulacji systemu przeciwutleniającego. Z tego też powodu są bardziej wrażliwe na zapalenie i związane z nim stresse oksydacyjny [50]. Uszkodzenie tych interneuronów hamujących może prowadzić do odblokowania innych komórek, a w konsekwencji do “burzy” neurotransmiterów, zarówno

glutaminergicznej jak i dopaminergicznej [44]. Nadmiar uwalnianego glutaminianu może prowadzić do uszkodzenia komórek nerwowych wskutek ich nadmiernej aktywacji. Co więcej obserwowany jest również toksyczny efekt, na oligodendrocyty, które odpowiadają za wytworzenie mieliny w OUN [51]. Z kolei burza dopaminergiczna, może przyczyniać się do zaburzeń w układzie tego neuroprzekaźnika, tworząc podstawę do wystąpienia objawów psychicznych [44].



Rycina 3: Zaburzenia w funkcji, a także w wytwarzanych połączeniach interneuronów GABA-ergicznych może prowadzić do nieprawidłowego wytwarzania fal gamma, a konsekwencji do dysfunkcji obwodów neuronalnych [9].

4. NOWE METODY TERAPII, OPARTE NA ROLI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ROZWOJU SCHIZOFRENII

Dostrzeżenie roli układu immunologicznego i komórek mikrogleju w rozwoju schizofrenii otwiera drogę dla nowych możliwości terapeutycznych. Podejmowane są między innymi próby ograniczenia aktywacji układu immunologicznego za pomocą leków przeciwzapalnych.

W randomizowanym badaniu kontrolnym kwas acetylosalicylowy (ASA) podawany przez okres 3 miesięcy w dawce 1000 mg/dobę jako dodatek do leczenia antypsychotycznego okazał się znacząco bardziej skuteczny w redukcji symptomów pozytywnych i negatywnych niż placebo. Nie odnotowano jednak wpływu na funkcje kognitywne ^[52]. Również zastosowanie N-acetylocysteiny, która jest silnym antyoksydantem, jako terapii dodatkowej wykazała znaczące efekty w poprawie symptomatologii ^[53]. Ciekawym obszarem badań jest użycie statyn w terapii pacjentów ze schizofrenią, ze względu na ich znane właściwości przeciwzapalne i przeciwoksydacyjne. Mogą się one okazać szczególnie wartościowe jako terapia dodatkowa, ze względu na korzystny efekt także w prewencji chorób sercowo – naczyniowych, na które osoby dotknięte schizofrenią są szczególnie narażeni. W metaanalizie 6 randomizowanych badań kontrolnych wśród pacjentów przyjmujących tą grupę leków zaobserwowano znaczącą poprawę dotyczącą zarówno objawów negatywnych jak i pozytywnych ^[54]. Zakrojona na szeroką skalę metaanaliza biorąca pod uwagę wszystkie badania wykorzystujące środki przeciwzapalne lub przeciwoksydacyjne wykazała, że podejście takie jest skuteczniejsze od samej terapii lekami przeciwpsychotycznymi ^[55].

Jednak od ogólnego leczenia przeciwzapalnego, efektywniejsze może okazać się terapia bardziej specyficzna, immunomodulująca lub wpływająca na komórki szczególnie zaangażowane w rozwój choroby, jak mikroglej. Substancją, która może odgrywać w przyszłości istotną rolę w terapii schizofrenii jest minocyklina. Jest to półsyntetyczna tetracyklina, wyróżniająca się bardzo dobrym przenikaniem bariery krew-mózg. Ma ona działanie inhibicyjne na komórki mikrogleju, a poza tym wykazuje efekt neuroprotekcyny ^[56]. Jej potencjalne zastosowanie w schizofrenii zostało przypadkowo odkryte, gdy w 2007 zaobserwowano poprawę w objawach psychiatrycznych, podczas leczenia nią zapalenia płuc pacjenta cierpiącego na schizofrenię ^[57]. Metaanaliza 6 badań z grupą kontrolną wykazała skuteczność minocykliny w redukcji symptomów, szczególnie negatywnych, jednak dostępne dane są wciąż bardzo ograniczone ^[58]. Warto zauważyć, że już obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne mogą mieć działanie immunomodulujące. Interesującym przykładem jest tu klozapina, będąca stosowana w schizofrenii opornej na leczenie. Jednym z jej głównych działań jest wywoływanie potencjalnie śmiertelnej agranulocytozy, obserwowane są również zmiany w wydzielaniu cytokin. Możliwe, że to właśnie jej wpływ na układ immunologiczny przyczynia się do skuteczności leku ^[59].

Leczenie przeciwzapalne w schizofrenii znacznie rozszerza również możliwości prewencji i zapobieganiu przejścia w psychozę. W randomizowanym badaniu kontrolnym podawano kwasy Omega-3 osobom z bardzo wysokim ryzykiem rozwinięcia pełnej psychozy. W okresie 12 miesięcy w grupie otrzymującej placebo 27.5% pacjentów uległo progresji do psychozy, podczas gdy w grupie badanej dotyczyło to jedynie 4.9% uczestników ^[60].

Terapia schizofrenii opierająca się na oddziaływaniu na układ immunologiczny wydaje się niezwykle zajmującym, a także obiecującym kierunkiem rozwoju psychiatrii. Jednak należy zauważyć, że przeprowadzone do tej pory badania wykorzystywały małą grupę badanych, a poza tym relatywnie krótki okres obserwacji, podczas gdy zrównoważenie zmian powstałych podczas długich lat rozwoju choroby i okresu prodromalnego wymagają prawdopodobnie długoterminowej terapii. Dodatkowo rozmiar efektu osiągnęty w badaniach nie pozwalał na rozważanie tego typu leczenia jako monoterapii. Poszukiwanie metod bardziej specyficznego oddziaływania na komponenty immunologiczne zaangażowane w rozwój choroby, jak np. układ dopełniacza może w przyszłości przynieść bardziej efektywne leczenie ^[61].

5. PODSUMOWANIE I KONKLUZJE

Coraz wyraźniej uwidaczniająca się rola układu immunologicznego w schizofrenii wpisuje się w ogólnie rosnące znaczenie psychoneuroimmunologii oraz immunopsychiatrii. Przekrojowe badania epidemiologiczne wskazywały na korelację między obecnością zapalenia, a rozwojem tej choroby. Dalsze badania pro- i retrospektywne, a także modele zwierzęce i analizy genomu uprawdopodobniły zależność przyczynowo-skutkową między tymi zjawiskami. Mechanizm, w którym ogólnoustrojowe zapalenie może oddziaływać na wyższe funkcje mózgu nie jest w pełni wyjaśniony, jednak prawdopodobnie istotną rolę odgrywa aktywacja lub zaburzenie funkcji komórek mikrogleju. Może ona prowadzić do uszkodzenia tkanki nerwowej, abnormalnego trzebieńcia synaps oraz nieprawidłowości w funkcji całych obwodów nerwowych. Dokładniejsze poznanie mechanizmów leżących u podstawy tej patologii ma kluczowe znaczenie - pozwoliłoby z jednej strony na rozwinięcie bardziej specyficznych i skutecznych terapii, z drugiej zaś odkrycie wiarygodnych markerów rozwijającej się schizofrenii, co umożliwiłoby identyfikować osoby narażone jeszcze w okresie prodromalnym, pozwalając na wcześniejsze rozpoczęcie terapii i zapobieżenie rozwojowi choroby, a przynajmniej opóźnienie jej początku. Obecnie testowane terapie oparte na leczeniu przeciwzapalnym

lub oddziaływujące na komórki mikrogleju wykazują znaczącą efektywność, jednak skala poprawy jest ograniczona. Ustalenie dokładnych mechanizmów, w jaki taka terapia wpływa na chorobę, pozwoliłoby na rozwinięcie skuteczniejszych, celowanych leków. Poza tym schizofrenia jest chorobą, której patogenezę rozciąga się zazwyczaj w okresie kilku lat. Terapia wpływająca na układ immunologiczny może okazać się niezwykle cenna, jeśli zastosowana jeszcze przed pełnym początkiem choroby w okresie prodromalnym. W ten sposób psychiatria otrzymałaby narzędzie nie tyle do minimalizowania objawów jak w leczeniu antypsychotycznym, ale do zapobiegania powstawaniu i utrwalaniu się zmian leżących u ich podłoża. Może to otworzyć nową drogę psychiatrii prewencyjnej, posiadającej potencjał do ograniczenia zarówno społecznego jak i indywidualnego, ludzkiego ciężaru chorób psychicznych.

REFERENCJE

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
2. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-448. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657
3. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4 Suppl):81-90. doi:10.1177/1359786810385490
4. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(5):337-349. doi:10.1007/s00127-004-0762-4
5. L. MCJ. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020.* Geneva: World Health Organization; 1996.
6. Gałęcki P, Szulc A. *Psychiatria.* Wrocław: Edra Urban & Partner; 2020.
7. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1753-1761. doi:10.1056/NEJMr1808803
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86-97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6

9. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
10. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492-498. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.017
11. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(7):413-431. doi:10.1007/s00406-009-0024-2
12. Angrist B, Sathananthan G, Wilk S, Gershon S. Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J Psychiatr Res*. 1974;11:13-23. doi:10.1016/0022-3956(74)90064-8
13. Sun Y, Farzan F, Barr MS, et al. γ oscillations in schizophrenia: mechanisms and clinical significance. *Brain Res*. 2011;1413:98-114. doi:10.1016/j.brainres.2011.06.065
14. Dameshek, W. White blood cells in dementia praecox and dementia paralytica. *Arch Neurol Psychiatry*, 1930;24, 855.
15. Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W, Stokłosa T. *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA; 2022.
16. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982. doi:10.1093/schbul/sby024
17. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:49-66. doi:10.1007/7854_2018_88
18. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. doi:10.1038/mp.2016.3
19. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013

20. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143(1):198-202. doi:10.1016/j.schres.2012.10.041
21. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014 Oct;71(10):1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332. PMID: 25133871; PMCID: PMC4561502.
22. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1303-1310. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11030516
23. Allswede DM, Cannon TD. Prenatal inflammation and risk for schizophrenia: A role for immune proteins in neurodevelopment. *Dev Psychopathol.* 2018;30(3):1157-1178. doi:10.1017/S0954579418000317
24. Rodrigues-Neves AC, Ambrósio AF, Gomes CA. Microglia sequelae: brain signature of innate immunity in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):493. Published 2022 Nov 28. doi:10.1038/s41398-022-02197-1
25. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnic K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci.* 2007;27(40):10695-10702. doi:10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007
26. Severance EG, Yolken RH. Deciphering microbiome and neuroactive immune gene interactions in schizophrenia. *Neurobiol Dis.* 2020;135:104331. doi:10.1016/j.nbd.2018.11.016
27. Khandaker GM, Zammit S, Burgess S, Lewis G, Jones PB. Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain Behav Immun.* 2018;69:264-272. doi:10.1016/j.bbi.2017.11.020
28. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):75-83. doi:10.1093/schbul/sbx035

29. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):226-238. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.014
30. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(1):79-92. doi:10.1016/S2215-0366(17)30293-6
31. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:115-121. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.12.002
32. Cowan M, Petri WA Jr. Microglia: Immune Regulators of Neurodevelopment. *Front Immunol.* 2018;9:2576. Published 2018 Nov 7. doi:10.3389/fimmu.2018.02576
33. Gober R, Ardalan M, Shiadeh SMJ, et al. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13003. doi:10.1111/bpa.13003
34. Uranova NA, Vikhрева OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021;63:102752. doi:10.1016/j.ajp.2021.102752
35. Wierzbza-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lechowicz W, Stepień T, Pasenik E. Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. *Folia Neuropathol.* 2005;43(2):81-89.
36. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C] PBR28 PET Brain Imaging Study [published correction appears in *Am J Psychiatry.* 2017 Apr 1;174(4):402]. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):44-52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358
37. Di Biase MA, Zalesky A, O'keefe G, et al. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1225. Published 2017 Aug 29. doi:10.1038/tp.2017.193

38. Collste K, Plavén-Sigraý P, Fatouros-Bergman H, et al. Lower levels of the glial cell marker TSPO in drug-naive first-episode psychosis patients as measured using PET and [11C]PBR28. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):850-856. doi:10.1038/mp.2016.247
39. Eshhili A, Manitz MP, Freund N, Juckel G. Induction of inducible nitric oxide synthase expression in activated microglia and astrocytes following pre- and postnatal immune challenge in an animal model of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;35:100-110. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.04.002
40. Mattei D, Ivanov A, Ferrai C, et al. Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):e1120. Published 2017 May 9. doi:10.1038/tp.2017.80
41. Van den Eynde K, Missault S, Fransen E, et al. Hypolocomotive behaviour associated with increased microglia in a prenatal immune activation model with relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2014;258:179-186. doi:10.1016/j.bbr.2013.10.005
42. Pregi N, Wenker S, Vittori D, Leirós CP, Nesse A. TNF-alpha-induced apoptosis is prevented by erythropoietin treatment on SH-SY5Y cells. *Exp Cell Res*. 2009;315(3):419-431. doi:10.1016/j.yexcr.2008.11.005
43. Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res*. 2004;76(6):834-845. doi:10.1002/jnr.20118
44. Parellada E, Gassó P. Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):271. Published 2021 May 6. doi:10.1038/s41398-021-01385-9
45. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011;333(6048):1456-1458. doi:10.1126/science.1202529
47. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*. 2012;74(4):691-705. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.026

48. Sominsky L, De Luca S, Spencer SJ. Microglia: Key players in neurodevelopment and neuronal plasticity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;94:56-60. doi:10.1016/j.biocel.2017.11.012
49. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):100-113. doi:10.1038/nrn2774
50. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(2):220-230. doi:10.1016/j.conb.2009.05.001
51. Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med.* 2000;6(1):67-70. doi:10.1038/71555
52. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):520-527. doi:10.4088/JCP.09m05117yel
53. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. Placebo-controlled augmentation trials of the antioxidant NAC in schizophrenia: A review. *Ann Clin Psychiatry.* 2016;28(3):190-196.
54. Shen H, Li R, Yan R, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res.* 2018;262:84-93. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.018
55. Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53(8):742-759. doi:10.1177/0004867419835028
56. Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Microglia Activation and Schizophrenia: Lessons From the Effects of Minocycline on Postnatal Neurogenesis, Neuronal Survival and Synaptic Pruning. *Schizophr Bull.* 2017;43(3):493-496. doi:10.1093/schbul/sbw088
57. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):304-307. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.08.013

58. Solmi M, Veronese N, Thapa N, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia. *CNS Spectrums*. 2017;22(5):415-426. doi:10.1017/S1092852916000638
59. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far?. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):204-213. doi:10.1016/j.schres.2012.06.020
60. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-154. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.192
61. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(4):385-397. doi:10.1111/eip.12859
62. Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:107-115. doi:10.2147/DDDT.S11180

SZCZEPIONKA PRZECIWOPIOIDOWA – REWOLUCJA W ZAPOBIEGANIU UZALEŻNIENIA

Julia Gawron^{1,2}, Łukasz Grajcarek¹, Tomasz Furgoń¹,
Agnieszka Sawina¹, Martyna Nowak¹, Tola Kotkiewicz¹

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

Abstrakt: Uzależnienie od opioidów staje się coraz większym problemem na całym świecie powodującym gwałtownie narastającą liczbę zgonów. Szczególnie niepokojący jest zmniejszający się wiek młodych narkomanów. Osoby uzależnione od opioidów poszukują w nich doznań w postaci euforii, nie zwracając uwagi na działania niepożądane jakimi są m.in. depresja ośrodka oddechowego, bradykardia czy utrata przytomności. Rozwiązaniem tego problemu jest immunoterapia. Badane przedklinicznie szczepionki powodują wytwarzanie przeciwciał, które łączą się z wybranym opioidem nie pozwalając temu lipofilnemu związkowi na przekroczenie bariery krew-mózg, co zapobiega jego rozprzestrzenianiu się w ośrodkowym układzie nerwowym i rozwijaniu uzależnienia. Ten nowy lek wykazuje dużą skuteczność i bezpieczeństwo. Może być łączony z innymi terapiami behawioralnymi i farmakologicznymi leczenia uzależnienia. Jego przewagą nad dotychczasowymi lekami jest fakt, że będzie podawany znacznie rzadziej i w mniejszych dawkach, co jest wygodniejsze i obciążone mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Konieczne są dalsze badania, zwłaszcza kliniczne, jednak szczepionki przeciwopiodowe wydają się obiecującą metodą leczenia uzależnienia.

Słowa kluczowe: szczepionka, opioidy, uzależnienie, immunoterapia, fentanyl

Abstract: Opioid addiction is becoming a growing problem in the world with a rapidly increasing number of deaths. The decreasing age of young drug addicts is particularly worrying. Opioid addicts look for euphoria, not paying attention to the side effects, such as respiratory depression, bradycardia or loss of consciousness. The solution to this problem is immunotherapy. Preclinically tested vaccines cause the production of antibodies that bind to the selected opioid, preventing this lipophilic compound from crossing the blood-brain barrier, which prevent it from spreading in the central nervous system and developing addiction. Its advantage over existing drugs is the fact that it will be administered much less frequently and in smaller doses, which is more convenient and has a lower risk of side effects. More research is needed, especially clinical trials, but opioid vaccines appear to be a promising treatment for addiction.

Keywords: vaccine, opioids, addiction, immunotherapy, fentanyl

1. WSTĘP

1.1. Fentanyl

Fentanyl jest syntetycznym agonistą receptorów opioidowych 100-krotnie silniejszym od morfiny ^[1]. Jest lipofilny, dzięki czemu szybko przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) aktywując układ mezo-kortykolimbiczny oraz powodując euforię i analgezję ^[2]. Początek jego działania i szczytowe stężenie w osoczu są zależne od dawki i drogi podania. Działanie przeciwbólowe może nastąpić natychmiast po podaniu dożylnym, jak i po 10-15 minutach po podaniu doustnym. Jego stężenie powodujące znaczącą analgezję wynosi zaledwie 0,2-1,2 ng/ml u pacjentów nie poddanych wcześniej działaniu opioidów, a nieznacznie więcej u pacjentów z wytworzoną na nie tolerancją. Działanie to utrzymuje się zazwyczaj 2-4 godziny po podaniu dożylnym, a kilkanaście godzin po podaniu transdermalnym ^[3].

Fentanyl, podobnie jak morfina, meperydyna, oksykodon i inne opioidy, powoduje takie objawy niepożądane jak zmęczenie, sedacja, nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, depresja układu oddechowego (w wyższych dawkach prowadząc do bezdechu), bradykardia (jako efekt ośrodkowej stymulacji nerwu błędnego) czy utrata przytomności ^[3].

Fentanyl jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP3A4), co może przyczyniać się do interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym ^[4].

1.2. Uzależnienie od opioidów

Uzależnienie od opioidów jest problemem na skalę światową. W każdym z regionów świata preferowany jest inny narkotyk, jednak większość krajów, zarówno amerykańskich, europejskich jak i afrykańskich, zanotowało wzrost śmiertelnych przedawkowań spowodowanych opioidami ^[5].

Nielegalne nadużycie syntetycznych opioidów doprowadziło do ponad 81 000 śmierci w ciągu 12 miesięcy (2019-2020) w Stanach Zjednoczonych. Liczba ta stale się zwiększa. Prawie 70% śmierci spowodowanych przedawkowaniem (96 700) ma związek z opioidami ^[6,7]. Coraz większy odsetek z nich stanowią młodzi ludzie (10-24 lat). Najnowsze dane ukazują, że lata stracone wskutek śmierci spowodowanej przedawkowaniem w latach 2015-2019 wynoszą ponad 1,25 miliona ^[8]. Co więcej, okazało się, że osoby uzależnione od opioidów, które przeszły COVID-19, mają większe ryzyko powikłań poinfekcyjnych ^[9,10].

Fentanyl można znaleźć także w podrobionych preparatach benzodiazepin, oksykodonu czy hydrokodonu, co zwiększa ryzyko śmiertelnego przedawkowania ^[11].

Lekami stosowanymi na uzależnienie od opioidów są metadon, buprenorfina i naltrekson, a ich skuteczność zależy od wielu czynników. Leczenie uzależnienia od fentanylu jest szczególnie trudnym wyzwaniem, któremu niełatwo jest sprostać obecnymi na rynku lekami z powodu jego farmakodynamiki. Użycie krótkodziałającego antagonisty, naloksonu, jest nieefektywne, zwłaszcza przy jego typowym podaniu donosowym ^[12]. W celu odwrócenia śmiertelnych działań niepożądanych fentanylu konieczne byłoby użycie wielokrotnych dawek naloksonu ^[13,14]. Rozwiązaniem tego problemu jest immunoterapia, która zapobiega przedostawaniu się fentanylu do mózgu ^[15].

2. SZCZEPIONKA PRZECIWKO OPIOIDOM

Pożądane cechy idealnego leku stosowanego na uzależnienie od opioidów to: 1) brak możliwości nadużycia, 2) brak konieczności detoksykacji, 3) długotrwałe działanie, 4) wysoki profil bezpieczeństwa, 5) brak interakcji z innymi substancjami, 6) możliwość stosowania z innymi lekami w celu zwiększenia skuteczności terapii. Szczepionki przeciwopiodowe, które zostały już dobrze poznane na modelach zwierzęcych, posiadają wszystkie te cechy.

Mimo dotychczasowego leczenia innymi sposobami wskaźnik nawrotów do uzależnienia wynosi prawie 90% ^[16]. Immunoterapia może zmniejszyć ten problem, gdyż szczepionka podawana jest w znacznie większych odstępach czasowych.

2.1. Mechanizm działania

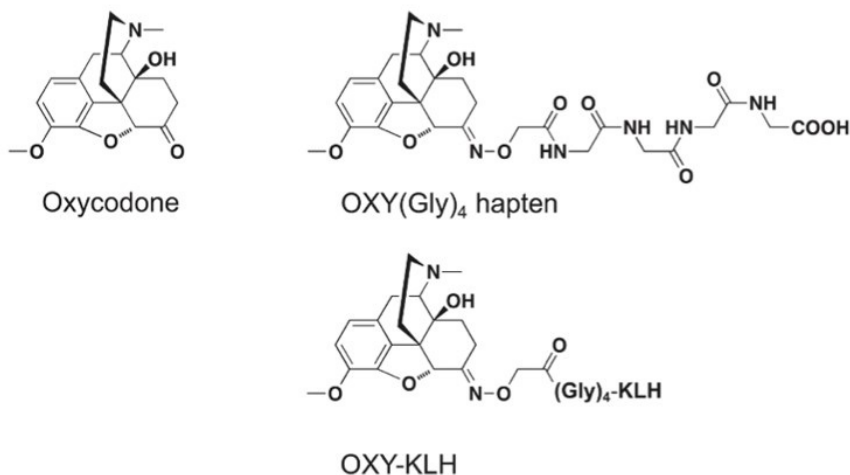
Szczepionka składa się z haptenu będącego związkami opioidowym połączonym z immunogennym białkiem nośnikowym (rycina 1.). Dostarczana jest do organizmu podskórnie lub domięśniowo.

Koniugaty są adsorbowane na adiuwantach, które zwiększają immunogenność szczepionek poprzez zwiększenie ilości komórek prezentujących antygen oraz nasilenie produkcji cytokin przez limfocyty Th, co stymuluje produkcję przeciwciał przez limfocyty B.

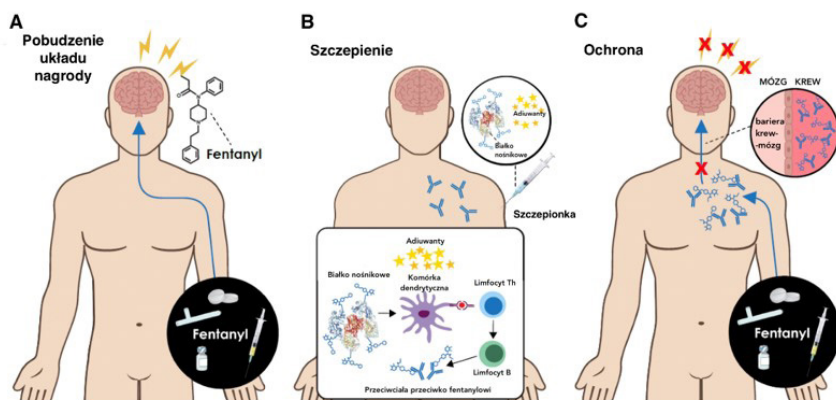
Wytworzone przeciwciała selektywnie wiążą się z określonym opioidem i zmniejszają jego dystrybucję do mózgu. Związane z przeciwciałami opioidy nie są w stanie przedostać się przez barierę krew-mózg, a ilość wolnego opioidu, który przenika do mózgu zmniejsza się, tłumiąc tym samym efekty

fizjologiczne i behawioralne związane ze stosowaniem leku (rycina 2.) [17]. Kompleksy są eliminowane przez nerki.

Jednymi z testowanych adiuwantów są cząsteczki pochodzące z termolabilnych enterotoksyn bakterii *E. coli*, dmLT oraz LTA1, które wykazały wysoką skuteczność i bezpieczeństwo [18].



Rycina 1. Przykładowa szczepionka przeciw oksykodonowi i hydrokodonowi. Hapten [OXY(Gly)₄] połączony jest z białkiem nośnikowym hemocyjaniną (KLH) i jest adsorbowany na adiuwancie. Immunizacja OXY-KLH redukuje działania oksykodonu w badaniach na myszach i szczurach [15].

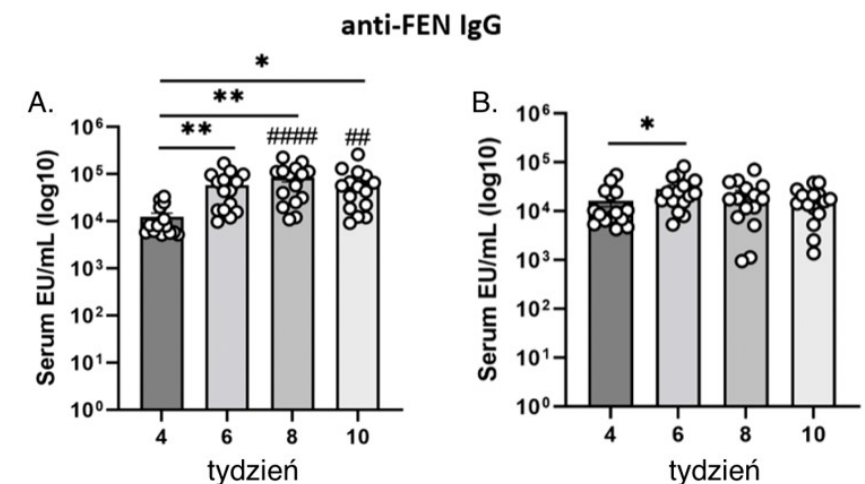


Rycina 2. Schemat działania szczepionki przeciw fentanylowi [17].

Ze względu na swoją selektywność szczepionki nie wchodzi w interakcje z endogennymi neuropeptydami ani lekami stosowanymi w leczeniu uzależnienia. Wręcz przeciwnie, szczepionki te mogą być bezpiecznie łączone

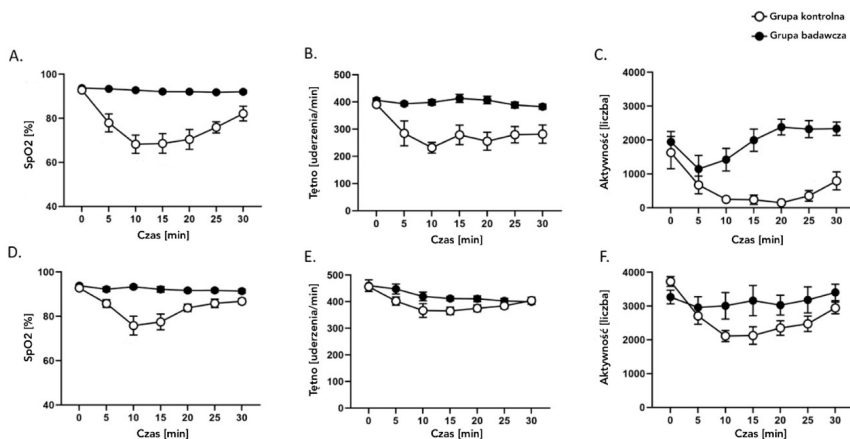
z metadonem, buprenorfiną, naltreksonem i naloksonem. Ilość wytworzonych przeciwciał jest najwyższa po podaniu przezśluzówkowym ^[19].

Badanie z 2022 roku dowodzi, że po podaniu tej samej dawki opioidu szczury płci żeńskiej miały wyższe jego stężenie w mózgu, jednak potrzebowały wyższego stężenia opioidu niż szczury płci męskiej do wywołania u nich działania przeciwbólowego. Działanie to zostało zablokowane u obu płci po podaniu szczepionki. Co ciekawe, ilość przeciwciał w surowicy zwiększa się z czasem i jest znacząco większa u szczurów płci męskiej (rycina 3.) ^[20].



Rycina 3. Ilość przeciwciał klasy IgG przeciw fentanylowi (anty-FEN IgG) po podaniu szczepionki u szczurów płci męskiej (A) i żeńskiej (B) ^[19].

Z uwagi na długi czas półtrwania przeciwciał szczepionki zapewniają dłuższą ochronę w porównaniu z dotychczasową farmakoterapią. Dane z badań przedklinicznych na myszach, szczurach, psach i ssakach naczelnych wskazują, że szczepionki zmniejszają działania opioidów w tym analgezę, depresję ośrodka oddechowego, saturację tlenu, aktywność, bradykardię i śmiertelność (rycina 4.) ^[20, 21, 22, 23, 24, 25].



Rycina 4. Efektywność szczepionki przeciwko wybranym działaniom fentanylu u szczurów płci męskiej (A-C, grupa kontrolna n=6, grupa badawcza n=8) i żeńskiej (D-F, grupa kontrolna n=9, grupa badawcza n=6). Zaszczepionym i niezaszczepionym szczurom podano 0,1 mg/kg fentanylu. Zmierzono ich saturację tlenu, tętno i aktywność. U niezaszczepionych szczurów płci męskiej fentanyl obniżył znacząco wszystkie zmienne, lecz działanie to zostało osłabione przez szczepionkę. U niezaszczepionych szczurów płci żeńskiej fentanyl obniżył znacząco saturację tlenu, lecz działanie to zostało osłabione przez szczepionkę ^[19].

2.2. Zalety i wady nowej terapii

Szczepionki oferują bezpieczną, długotrwałą i taną alternatywę do leczenia uzależnienia od opioidów i zmniejszają ryzyko przedawkowania. Biorąc pod uwagę czas półtrwania przeciwciał badany na ludziach na podstawie szczepionek przeciwko nikotynie i kokainie, mają oferować znacznie dłuższą ochronę niż farmakoterapia, co najmniej 6-miesięczną ^[26, 27, 28]. Szczepionki nie są antagonistami receptora opioidowego, więc detoksykacja przed rozpoczęciem leczenia nie jest konieczna. Opioidy nie powinny mieć wpływu na jej immunogenność, podobnie jak nie mają wpływu na immunogenność szczepionek przeciwko grypie czy wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) ^[29, 30]. W badaniach na szczurach i myszach ciągła infuzja morfiny nie zmienia immunogenności szczepionki przeciwko oksykodonowi. Szczepionki mogą być używane z dotychczasowym leczeniem, na przykład szczepionka przeciwko oksykodonowi może być używana z naltreksonem i naloksonem ^[31]. Immunoterapia ma zastosowanie w szerszej grupie pacjentów, nie ograniczają ją częste podania ani rygorystyczne przeciwwskazania. Przykładowo, preparat naltreksonu czy buprenorfiny o przedłużonym działaniu podawany jest co miesiąc, zaś szczepionki prawdopodobnie będą podawane co pół roku lub rok. Lek tego typu nie został jeszcze dopuszczony,

więc cena nie jest znana i będzie uzależniona m.in. od producenta, rynku i refundacji.

Z drugiej strony badania przedkliniczne i kliniczne konsekwentnie pokazują, że skuteczność szczepionek w eliminowaniu efektów dużych dawek leków zależy od ilości i jakości wytworzonych przeciwciał. Na przykład szczepionki przeciwko nikotynie czy heroinie indukują wystarczającą odpowiedź u zaledwie 30% osobników (miano przeciwciał powyżej $>40 \mu\text{g/ml}$) [26, 27, 28]. Mimo że wiadomym jest, iż miano przeciwciał koreluje ze skutecznością leku, mechanizmy immunologiczne szczepionek przeciwko opioidom są wciąż nie do końca poznane, porównując je z naszą wiedzą na przykład o szczepionkach przeciwko chorobom zakaźnym. Ich skuteczność zależy także od selektywności, powinowactwa, klasy czy podklasy przeciwciał. Dlatego też konieczne jest zrozumienie skąd bierze się zróżnicowanie w odpowiedzi immunologicznej jednostek. Prawdopodobnie wynika ono z: 1) budowy, składu, częstotliwości podawania szczepionek, 2) różnorodności układów odpornościowych badanych, 3) płci i wieku, 4) genetyki i 5) indywidualnych preferencji korzystania z używek. Skuteczność immunoterapii wynika także z dawki, drogi podania, objętości dystrybucji i farmakokinezyki szczepionki [16].

2.3. Głosy społeczeństwa

Przeprowadzono badanie wśród osób uzależnionych od opioidów, ich rodzin, lekarzy i społeczeństwa na temat postaw dotyczących szczepionek przeciwko opioidom.

Wymienianymi korzyściami stosowania nowego leku były: możliwość uratowania życia, uniknięcie cierpienia, zaoszczędzenie pieniędzy przeznaczonych na ochronę zdrowia oraz działanie na etapie prewencji zamiast leczenia szkód wyrządzonych przez uzależnienie.

Obawy koncentrowały się na niepewności co do bezpieczeństwa i skuteczności nowego leku, zmianie znaczenia leczenia bólu, stygmatyzacji i potrzebie spersonalizowanego wsparcia w podejmowaniu decyzji co do chęci stosowania szczepionki.

Głosy większości ankietowanych były pozytywne, jednak konieczne są dalsze badania w celu opracowania odpowiedniej strategii wprowadzenia tej immunoterapii na rynek [17].

3. PODSUMOWANIE

Testowane szczepionki oferują obiecującą strategię zwalczania narastającej epidemii uzależnienia od opioidów. W badaniach na zwierzętach odkryto nie tylko mechanizm ich działania, ale także różnice w zależności od płci. Wyniki pokazują, że szczepionka adiuwantowa jest wysoce efektywna w indukowaniu powstawaniu przeciwciał przeciw konkretnym opioidom. Przepuszcza się, że efekty uboczne w badaniach klinicznych będą minimalne, ponieważ użyte składniki leku albo są już w użytku albo zostały przetestowane na ludziach i wykazano ich bezpieczeństwo oraz efektywność. Co więcej, nie jest konieczna wysoka dawka leku do wyindukowania efektów klinicznych. Z powodu ich efektywności i długotrwałego działania szczepionki oferują dodatkowe leczenie uzupełniające dotychczasową terapię behawioralną i farmakologiczną. Powstaje ich coraz więcej i część będzie przechodzić do stadium badań klinicznych, dlatego ważnym jest aby jeszcze lepiej zrozumieć podstawy zmienności osobniczej układu odpornościowego w odpowiedzi na tę nową immunoterapię. Dzięki temu możliwe będzie ustalenie markerów przewidujących skuteczność leku, co umożliwi zindywidualizowaną terapię przeciwopioidową i zmniejszy liczbę zgonów spowodowaną przedawkowaniem.

REFERENCJE

1. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;106:49-57. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.005
2. Yoshida Y, Koide S, Hirose N, et al. Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic mu- and delta-2-opioid receptors. *Neuroscience*. 1999;92(4):1357-1365. doi:10.1016/s0306-4522(99)00046-9
3. Stanley TH. The Fentanyl Story. *The Journal of Pain*. 2014;15(12):1215-1226. doi:10.1016/j.jpain.2014.08.010
4. *Ellenhorn's Medical Toxicology*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD1997: 319-320
5. UNODC, UNODOC. "World drug report 2016." United Nations publication 12 (2016).

6. Overdose Death Accelerating During COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p1218-overdose-deaths-covid-19.html>
7. Drug Overdose Death Rates. National Center for Drug Abuse Statistics. <https://drugabusestatistics.org/drug-overdose-deaths/>
8. Hall OT, Trimble C, Garcia S, Entrup P, Deaner M, Teater J. Unintentional Drug Overdose Mortality in Years of Life Lost Among Adolescents and Young People in the US From 2015 to 2019. *JAMA Pediatr.* 2022;176(4):415. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.6032
9. Kosten TR, Petrakis IL. The Hidden Epidemic of Opioid Overdoses During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(6):585. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4148
10. Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry.* 2020;26(1):30-39. doi:10.1038/s41380-020-00880-7
11. DEA Issues Public Safety Alert on Sharp Increase in Fake Prescription Pills Containing Fentanyl and Meth. Drug Enforcement Administration. <https://www.dea.gov/press-releases/2021/09/27/dea-issues-public-safety-alert>
12. Krieter PA, Chiang CN, Gyaw S, McCann DJ. Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Naloxone Following the Use of FDA-Approved Intranasal and Intramuscular Devices Versus a Common Improvised Nasal Naloxone Device. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2019;59(8):1078-1084. doi:10.1002/jcph.1401
13. Moss RB, Carlo DJ. Higher doses of naloxone are needed in the synthetic opioid era. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2019;14(1). doi:10.1186/s13011-019-0195-4
14. Torralva R, Janowsky A. Noradrenergic Mechanisms in Fentanyl-Mediated Rapid Death Explain Failure of Naloxone in the Opioid Crisis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;371(2):453-475. doi:10.1124/jpet.119.258566
15. Pravetoni M, Comer SD. Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose. *Neuropharmacology.* 2019;158:107662. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.06.001

16. Gandhi DH, Jaffe JH, McNary S, Kavanagh GJ, Hayes M, Currrens M. Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. *Addiction*. 2003;98(4):453-462. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00334.x
17. Weitzman ER, Kossowsky J, Blakemore LM, et al. Acceptability of a Fentanyl Vaccine to Prevent Opioid Overdose and Need for Personalized Decision-Making. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(Supplement_1):S-98-S109. doi:10.1093/cid/ciac344
18. Clements JD, Norton EB. The Mucosal Vaccine Adjuvant LT(R192G/L211A) or dmLT. Papiasian CJ, ed. *mSphere*. 2018;3(4). doi:10.1128/msphere.00215-18
19. Stone AE, Scheuermann SE, Haile CN, et al. Fentanyl conjugate vaccine by injected or mucosal delivery with dmLT or LTA1 adjuvants implicates IgA in protection from drug challenge. *npj Vaccines*. 2021;6(1). doi:10.1038/s41541-021-00329-0
20. Haile CN, Baker MD, Sanchez SA, et al. An Immunconjugate Vaccine Alters Distribution and Reduces the Antinociceptive, Behavioral and Physiological Effects of Fentanyl in Male and Female Rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(11):2290. doi:10.3390/pharmaceutics14112290
21. Banks ML, Olson ME, Janda KD. Immunopharmacotherapies for Treating Opioid Use Disorder. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018;39(11):908-911. doi:10.1016/j.tips.2018.08.001
22. Heekin RD, Shorter D, Kosten TR. Current status and future prospects for the development of substance abuse vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2017;16(11):1067-1077. doi:10.1080/14760584.2017.1378577
23. Ohia-Nwoko O, Kosten TA, Haile CN. Animal Models and the Development of Vaccines to Treat Substance Use Disorders. *International Review of Neurobiology*. Published online 2016:263-291. doi:10.1016/bs.irn.2016.02.009
24. Kosten TA, Shen XY, O'Malley PW, et al. A morphine conjugate vaccine attenuates the behavioral effects of morphine in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;45:223-229. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.05.012

25. Raleigh MD, Baruffaldi F, Peterson SJ, et al. A Fentanyl Vaccine Alters Fentanyl Distribution and Protects against Fentanyl-Induced Effects in Mice and Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;368(2):282-291. doi:10.1124/jpet.118.253674
26. HATSUKAMI D, RENNARD S, JORENBY D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2005;78(5):456-467. doi:10.1016/j.clpt.2005.08.007
27. Kosten TR, Domingo CB, Shorter D, et al. Vaccine for cocaine dependence: A randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug and Alcohol Dependence.* 2014;140:42-47. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.04.003
28. Martell BA, Orson FM, Poling J, et al. Cocaine Vaccine for the Treatment of Cocaine Dependence in Methadone-Maintained Patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(10):1116. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.128
29. Moroz E, Albrecht RA, Aden B, et al. Active opioid use does not attenuate the humoral responses to inactivated influenza vaccine. *Vaccine.* 2016;34(11):1363-1369. doi:10.1016/j.vaccine.2016.01.051
30. Borg L, Khuri E, Wells A, et al. Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV-1 seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. *Addiction.* 1999;94(4):489-493. doi:10.1046/j.1360-0443.1999.9444894.x
31. Raleigh MD, Peterson SJ, Laudénbach M, et al. Safety and efficacy of an oxycodone vaccine: Addressing some of the unique considerations posed by opioid abuse. Taffe M, ed. *PLoS ONE.* 2017;12(12):e0184876. doi:10.1371/journal.pone.0184876

TELESTENTING I TELECHIRURGIA - PRZYSZŁOŚĆ INTERWENCYJNEGO LECZENIA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA

**Piotr Granatowski, Julia Kaczmarczyk, Karolina Gancarczyk, Aleksandra Kaluża,
Barbara Grochowska, Krzysztof Gładkowski**

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

Abstrakt: Choroba niedokrwienna serca jest jedną z głównych przyczyn zgonów związanych z układem sercowo – naczyniowym na świecie. Podczas jej ostrego przebiegu duża część pacjentów potrzebuje natychmiastowej inwazyjnej operacji wszczępienia stentów, tak aby nie doprowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego i jego zawału. W ostatnich latach coraz większą popularnością w środowisku naukowym zyskała innowacyjna metoda telestentingu, łącząca w sobie instrumenty operacji chirurgicznej i zdalnego kierowania pracą robota przez wyszkolonych specjalistów. Jest ona poddawana badaniom i próbom, tak aby w przyszłości móc być praktykowana jako codzienna procedura medyczna. Dzięki zaawansowanej technologii medycznej i możliwości przeniesienia doświadczeń z badań o telestentingu na inne procedury chirurgiczne możliwe staje się wykonywanie dużej części operacji z dala od stołu operacyjnego, co nie bez konsekwencji ma swoje zalety i wady.

Słowa kluczowe: telestenting, telemedycyna, telechirurgia choroba niedokrwienna serca

Abstract: Coronary heart disease is one of the leading causes of death related to the cardiovascular system. During its acute course, a large number of patients require immediate stent implantation, so as not to perform myocardial ischemia and myocardial infarction. In recent years the innovative method of telestenting, which is combining the methods of surgical operation and remote control of the robot by trained specialists, has gained increasing popularity in the scientific community. The method is being tested, so that it can be practiced as a daily medical procedure in the future. Thanks to advanced medical technology and the possibility of transferring experience from telestenting research to other surgical procedures, it becomes possible to perform a large number of operations away from the operating table, which has its advantages and disadvantages.

Keywords: telestenting, telemedicine, telesurgery, coronary heart disease

1. WSTĘP

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną śmierci na świecie. Szacuje się, że w samych Stanach Zjednoczonych co każde 34 sekundy umiera jedna osoba z wyżej wymienionego powodu ^[1]. Choroba niedokrwienna serca (CHD) jest przeważającą chorobą układu sercowo-naczyniowego, która jest przyczyną całkowitej liczby śmierci jednej na pięć osób w USA ^[1,2,3]. Od kilkunastu lat trwają badania nad szybszą, lepiej dostępną i mniej kosztowną metodą inwazyjnej operacji choroby wieńcowej serca jaką jest telesten-ting ^[4,5]. Pandemia COVID-19 uniemożliwiła przez pewien czas konwencjonalne metody leczenia jakimi były Przeszkórne Interwencje Wieńcowe (PCI) wykonywane przez chirurga, bezpośrednio przy łóżku chorego na bloku operacyjnym. Stąd też wizja chirurgicznego wszczępienia stentów rozszerzających naczynia wieńcowe przez lekarza oddalonego od sali operacyjnej o dziesiątki kilometrów, nabrała nowego życia ^[6].

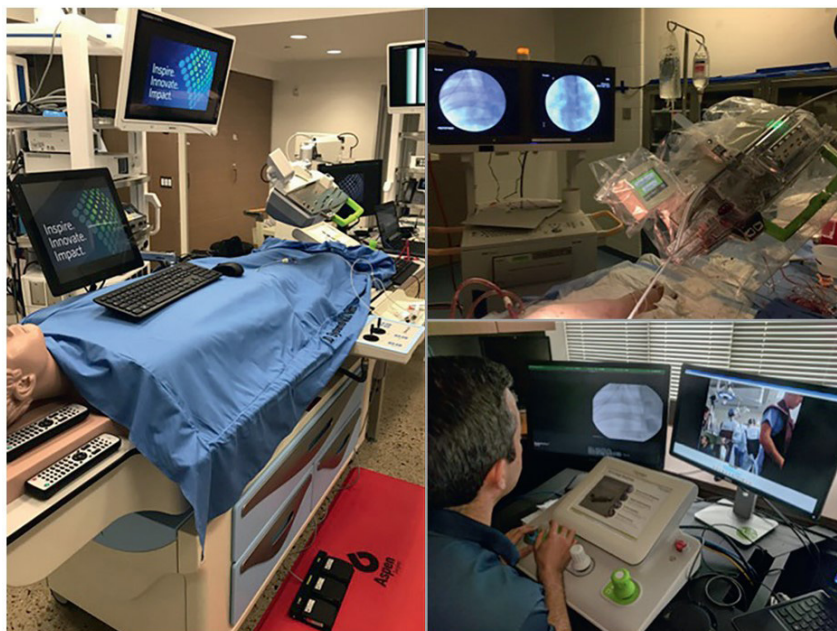
2. CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Choroba niedokrwienna serca (CHD) jest zespołem objawów będącym skutkiem niedotlenienia mięśnia sercowego ^[7]. Główną przyczyną CHD jest proces zapalny który jest powodem pogrubienia ściany tętnicy wieńcowej, co w następstwie doprowadza do zawału mięśnia sercowego lub jego nieregularnego rytmu ^[8,9,10,11]. CHD jest główną przyczyną zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (64%) ^[12]. Szacunki pokazują że około 20% całkowitych zgonów z Europy jak i w Stanach Zjednoczonych jest spowodowana niedokrwieniem serca ^[1,2,3,8]. Choroba ta dotyka zarówno kraje rozwinięte, jak i te rozwijające się, choć w ostatnich latach system opieki medycznej i ogólnie rozpowszechniona profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych, powoduje nieznaczny spadek zachorowań w krajach bogatych ^[13]. Główną przyczyną tak gwałtownego wzrostu zapadalności na CHD w XX i XXI wieku jest wydłużająca się średnia długość życia, spożywanie przetworzonego pożywienia, wszechobecna otyłość, palenie papierosów i wyrobów tytoniowych i brak adekwatnej aktywności fizycznej w odniesieniu do siedzącego trybu życia ^[11,12]. Przewlekłą, stabilną chorobę niedokrwienną serca leczy się nieinwazyjnie za pomocą leków przeciwpłytkowych i spowalniających progresję miażdżycy, a ostrą niestabilną CHD przez wszczępienie pomostów aortalno wieńcowych (CABG) i przeszskórną interwencję wieńcową (PCI), wykonywaną za pomocą wszczępienia stentów do chorobowo zmienionego naczynia.

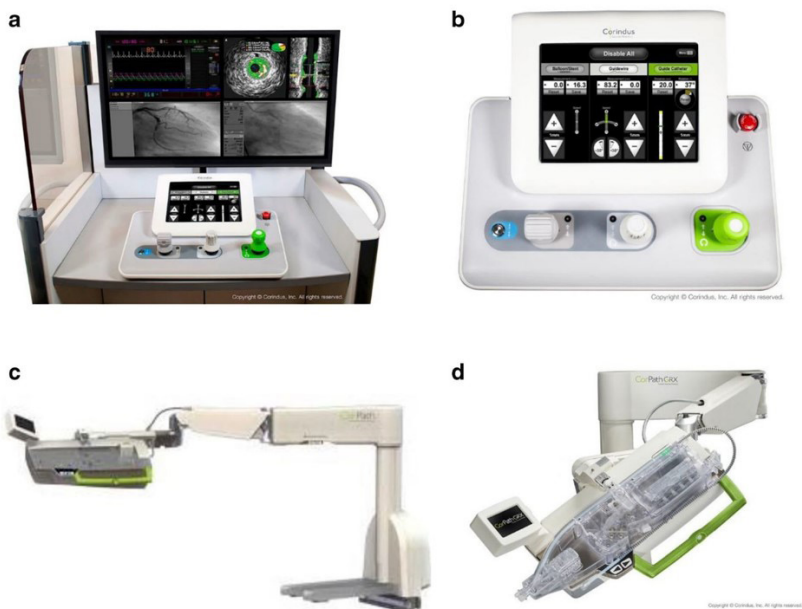
W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań mających na celu polepszenie dostępu tych usług służby zdrowia dla ludzi mieszkających daleko od dużych aglomeracji miejskich, którzy leczą się na choroby sercowo-naczyniowe. Tak powstała procedura zwana telestentingiem - operacją wszczepiania stentów na odległość ^[4,5].

3. TELESTENTING JAKO METODA

Telestenting jest formą przeprowadzenia przezskórnej interwencji wieńcowej u chorego pacjenta, który znajduje się w innym pomieszczeniu niż operujący go lekarz. Dotychczas operujący znajdował się kilka metrów od pacjenta ^[14,15,16]. Monitorował jego stan, widział go i mógł bezpośrednio reagować na zmieniające się parametry życiowe ^[17]. W telestentingiu zaś lekarz ten, za pomocą specjalistycznej aparatury kontroluje ruchy robotycznego ramienia, dzięki połączeniu sieciowym między centrum w jakim się znajduje, a salą operacyjną na której przebywa pacjent (rycina 1.). Posiada on na swojej sali specjalne oprzyrządowanie umożliwiające mu bardzo precyzyjne przekładanie ruchu swych rąk, na pracę robotycznego ramienia zamontowanego na wysięgniku ^[6]. Jest on w stanie doglądać krytycznych parametrów życiowych chorego przez synchronizację aparatury podłączonej do monitorów wyświetlających mu stan operowanego ^[17]. Komunikacja między personelem medycznym asystującym przy operacji a operatorem jest możliwa przy pomocy radiokomunikatorów umieszczonych w obu pomieszczeniach, podłączonych do jednej sieci Wi-Fi (rycina 2.). Jeśli zajdzie taka potrzeba, zarówno personel na sali jak i operator mogą skonsultować się ze sobą, jak i mieć dostęp do jednakowego obrazu i udźwiękowienia. Przy chorym zawsze czuwa asysta pielęgniarki, która podaje robotycznemu ramieniu narzędzia do zmiany, kontroluje stan pacjenta i podaje mu niezbędne leki ^[6]. Metoda telestentingu umożliwiła odseparowanie „leczącego i leczonego” nawet o setki kilometrów, co istotnie może wpłynąć na rozwój podobnych procedur w przyszłości ^[6,18,19].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono badanie dotyczące telesteringowego podczas symulacji sercowo-naczyniowej. Po lewej stronie zdjęcia i w prawym górnym rogu zostały przedstawione modele eksperymentalne na których przeprowadzono badania za pomocą zdalnie sterowanego robota. W prawym dolnym rogu znajduje się lekarz wykonujący zabieg, kontrolujący ruchy robotycznego ramienia [5].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono elementy składowe urządzenia do przeprowadzenia telesteringowego. A- centrum dowodzenia operatora z monitorem. B- panel zdalnego sterowania z joystickiem. C- robotyczne ramię robota. D- kasetka przymocowana do ramienia robota [18].

4. BADANIA

Badania przeprowadzone na przestrzeni kilku ostatnich lat wiążą dużą nadzieję z rozwijającą się metodą PCI sterowaną zdalnie na odległość. Badania z 2019 roku ukazały brak znaczącej różnicy w opóźnieniu pracy robota oddalonego od łóżka pacjenta o 200 i 3000 mil, jak i sposobem przesyłania sygnału między antenami 5G a internetem kablowym. Osoba operująca znajdowała się w laboratorium w Bostonie, a dwie próbne operacje miały miejsce 200 mil na południe w Nowym Jorku i 3000 mil na zachód w San Francisco ^[4]. Badanie te sugeruje, iż dystans dzielący pacjenta od lekarza operującego jest mniej ważny podczas telestentingu niż stałe i płynnie łącze. Co więcej, pokazuje iż możliwe jest skuteczne przeprowadzenie operacji nie tylko będąc podłączonym do sieci stacjonarnej, bezpośrednio przez kabel sieciowy lecz jest też możliwe całkowite przeprowadzenie operacji bez żadnych zakłóceń używając przesyłu radiowego ^[20]. Choć istnieją kraje z szybkim dostępem do internetu, borykają się wciąż z połączeniem swych szpitali niezawodnym łączem gwarantującym bezpieczeństwo przyszłych operacji ^[21]. W roku 2018 inny zespół badaczy przeprowadził 8 prób telestentingu na trzech odległościach: 7,4; 6,6 i 166 kilometrów - wszystkie zakończyły się sukcesem ^[5]. Należy wspomnieć, że przy obu badaniach personel medyczny był specjalnie przeszkolony do wykonywania takiej procedury, a lekarze operujący mieli za sobą co najmniej 25 udanych przeszłonnych interwencji wieńcowych wykonanych z asystą robotycznego ramienia ^[6].

5. TELEMEDYCYNĄ

Pandemia COVID-19 spowodowała duży wzrost zainteresowania telemedycyną ze względu na częsty brak lekarzy w szpitalach i brak dostępności specjalistycznych pomieszczeń przekształconych na sale dla chorych ^[22,23,24]. Głównymi zaletami usług telemedycznych jest oszczędność środków finansowych przeznaczanych na dojazdy do pacjentów i do specjalistów, mogąc połączyć się ze lekarzem z każdej dziedziny w odległym zakątku kraju przez swoje urządzenie z dostępem do internetu. Pacjenci posiadają uporządkowaną dokumentację medyczną wraz z historiami chorób, zdjęciami, badaniami które od razu w razie potrzeby są udostępniane adekwatnemu medykowi ^[6,20,25,26].

Już od 2008 roku zauważalny jest znaczny wzrost ilości publikacji naukowych na tematy szeroko pojętej telemedycyny. Najczęstsze badania dotyczą

chorób układu naczyniowo - sercowego, choroby Parkinsona i cukrzycy i większość z nich jest przeprowadzana w krajach Ameryki Północnej, Europy i Chin ^[34]. Zapotrzebowanie na leczenie z użyciem telemedycyny wzrasta, lecz jej wykorzystywanie w stosunku do możliwości jest wciąż znikome. W wielu dziedzinach takich jak opieka post- i pre-medyczna pacjentów, rehabilitacja, dermatologia, psychiatria lub farmacja jest możliwość szybkiego zaimplementowania technik leczenia na odległość które sprawiłyby, zmniejszony czas oczekiwania do lekarza, a co za tym idzie większą wydolność placówek zdrowia i zwiększenie jakości leczenia ^[35,37].

Telemedycyna pojawiła się w wielu zakątkach świata, w wielu dziedzinach jako nieodłączny element codziennej praktyki lekarskiej, mającej na celu polepszenie jakości usług w szpitalach, zmniejszenie kolejek do specjalistów i poprawę zadowolenia chorych z usług medycznych. Badanie przeprowadzone od 2014 do 2016 roku przez Atlanta VAMC Endocrinology Telehealth Clinic na pacjentach chorych na cukrzycę typu I potwierdziło przypuszczenia co do przychylnej opinii chorych do wykorzystywania monitorowania ich choroby na odległość. Pacjenci zaoszczędzili średnio 78 minut drogi w jedną stronę i 72,94\$ w kosztach transportu, gdyby musieli dojechać do placówki medycznej. 88% z nich przestrzegało czasu zaplanowanych przez lekarzy specjalistów telewizyt, a 100% chorych przyznało iż poleciliby tę formę leczenia innym pacjentom ^[34,35,36,37].

5.1. Telechirurgia

Telechirurgia jest formą operacji pacjenta na odległość. Nie jest ona nowym pomysłem i jej początki sięgają lat 70' ubiegłego wieku, kiedy to NASA (National Aeronautics and Space Administration) zaczęła interesować się możliwością zdalnego przeprowadzenia operacji na swoich astronautach, znajdujących się na orbicie ^[38]. Telechirurgia korzysta z pomocy specjalnie zaprogramowanych robotów, które za sterami posiadają wyszkolonych do tego operatorów. Telechirurgia nie tylko pozwala na pominięcie bariery odległości między pacjentem a operującym lekarzem, lecz również pozwala leczyć w trudnym, nieprzyjaznym środowisku ^[35,37]. Jej przyszłość zależy w dużej mierze od równoległego rozwoju innych dziedzin technologii takich jak połączenie 5G (Fifth-Generation), sztuczna inteligencja, dotykowe sprzężenie zwrotne lub nanotechnologia które z pewnością pozwolą na wprowadzenie wyżej wymienionej techniki do szerszego użycia w świecie medycyny ^[38]. Głównymi operacjami jakie są przeprowadzane w dzisiejszych czasach dzięki

telechirurgii są operacje ginekologiczne, okulistyczne, kardiologiczne, i te wykonane za pomocą techniki endoskopii [37].

5.2. Zalety telechirurgii

Możliwość zdobywania nowych umiejętności przez medyków operujących na robotach i niesamowita precyzja nieosiągalna przez człowieka znajdują coraz więcej zwolenników. Teleoperatorzy mogą operować z dokładnością do 5 mikrometrów, gdzie najlepiej wyszkolony i doświadczony chirurg operuje z dokładnością dziesięciokrotnie niższą [27,28]. Realne jest zaprogramowanie robota chirurgicznego którego jednomilimetrowy ruch będzie skalibrowany z jednocentymetrowym ruchem ręki człowieka, co pozwala na uzyskanie naturalności podczas procedur chirurgicznych i wykonywanie najmniejszych cięć i szyc [29]. W niedalekiej przyszłości telechirurgia zawita na pola bitew lub miejsca dotknięte kataklizmem i będzie niezastąpionym narzędziem szybkiej i fachowej pomocy chirurgicznej dla pacjentów, wykonywanej przez specjalistów znajdujących się poza strefą konfliktu [19,29].

5.3. Wady telechirurgii

Wadami operacji na odległość jest koszt całego przedsięwzięcia jaki zostanie poniesiony na zakup sprzętu, przeszkolenie personelu i serwisowanie, który nie zwróci się dopóki z usług telemedycznych nie będzie korzystało wystarczająco dużo specjalistów [19,27]. Wraz ze zdobywaniem większej autonomii przez maszyny oraz poszerzania się wachlarza możliwości automatycznego operowania mogą zatracić się esencjonalne umiejętności operatorów chirurgicznych, a w niedalekiej przyszłości mogą oni zostać całkowicie wyparci przez maszyny [27].

6. PRZYSZŁOŚĆ TELECHIRURGII I TELESTENTINGU

Od wielu lat w medycynie stosowane są podobne metody leczenia operacyjnego w dziedzinach takich jak interwencje ginekologiczne lub chirurgiczne bądź usunięcie prostaty. Już w 2001 roku została przeprowadzona operacja laparoskopowej cholecystektomii, podczas której pacjent był oddalony od operatora o 7000 km (rycina 3.) [30]. Przez złożony charakter PCI, używanie robotów w kardiologii interwencyjnej jest dotychczas bardzo rzadkie, lecz większe zapotrzebowanie na lekarzy kardiologów, starzejące się społeczeństwo chirurgów, postępy technologiczne i szersza ilość badań naukowych powodują większe zainteresowanie tematem leczenia chirurgicznego na odległość.

W 2012 roku 42% szpitali z oddziałami intensywnej terapii w Stanach Zjednoczonych potwierdziło, że mają możliwości i chęci do wprowadzenia elementów telemedycyny^[30]. Głównym celem wykorzystywania robotów do leczenia choroby niedokrwiennej serca jest zwiększenie czułości, jak i również umożliwienie osobom mieszkającym w dalekich zakątkach kraju, bez możliwości dojazdu do specjalistycznych klinik wykonujących klasyczne operacje manualnie, pomoc przy zaostreniu się incydentów wieńcowych^[4,26]. Telestenting ogranicza ekspozycję medyka na promieniowanie do 95% i zmniejsza skutki urazów ortopedycznych występujących przy długotrwałym monitorowaniu i operowaniu^[33]. Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (American Heart Association, AHA) technologie wykorzystujące telemedycynę do walki z chorobami układu sercowo-naczyniowego są niedostatecznie wykorzystywane, jako że badania na ludziach i zwierzętach są obiecujące do wprowadzenia ich do użytku^[31,32].



Rycina 3. Chirurg przeprowadzający zdalną operację usunięcia pęcherzyka żółciowego w Nowym Jorku dla pacjenta znajdującego się we Francji^[30].

7. NIEBEZPIECZEŃSTWA I WYZWANIA

Znikoma ilość badań na dużych grupach ludzi jest wciąż największym hamulcem wprowadzenia powszechnego telestentingu do użytku w medycynie. Problemem jest również konieczność dobrego i płynnego połączenia internetowego dwóch oddalonych od siebie jednostek przeprowadzających

operację ^[26]. Dotychczasowe badania odbywały się przy nieprzeciążonej sieci internetowej w optymalnych warunkach pracy i pogody. Nie jest znany scenariusz kiedy połączenie internetowe zostanie zerwane lub zakłócone, co może diametralnie wpłynąć na bezpieczeństwo operowanego pacjenta. Badania zostały przeprowadzone między dwoma dużymi aglomeracjami miejskimi, natomiast celem wprowadzenia telestentingu jest szerszy dostęp do większej ilości placówek znajdujących się w mniej zurbanizowanym środowisku, które mogą przeprowadzić całe przedsięwzięcie, ale nie mają wystarczającej aparatury i wyszkolonego personelu ^[5,26]. Symulacje które zostały przeprowadzone nie brały pod uwagę innych zagrożeń jakie mogły zostać napotkane podczas stentowania. Nowy koncept leczenia telestentingu wymaga od nas dalszej uwagi, nie tylko ze względów technicznych, lecz również tych dotyczących etyki i bezpieczeństwa chorego ^[26].

8. PODSUMOWANIE

Rozwijająca się prężnie gałąź telemedycyny znacznie wpływa na poszukiwanie złotego środka w operacyjnym leczeniu chorych. Szybki rozwój sztucznej inteligencji mającej zastosowanie w diagnostyce chorób, jak i automatyzacji i robotyzacji pewnych manualnych czynności niesie za sobą wiele obiecujących zmian, lecz rodzi też dużo pytań. Ostatnie lata pokazują jak w szybkim tempie rozwija się ta gałąź medycyny. Poprawa sieci internetowych czy przeszkolenie personelu to tylko czubek góry lodowej jaką jest wprowadzenie zdalnego zakładania stentów do codziennego użytku. Konieczne jest wykonanie większej ilości badań przeprowadzonych w mniej kontrolowanych warunkach, tak aby móc w pełni odpowiedzieć na pytanie czy telestenting jest faktyczną przyszłością w leczeniu interwencyjnym choroby niedokrwiennej serca.

REFERENCJE

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. About Multiple Cause of Death, 1999–2020. CDC WONDER Online Database website. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Accessed February 21, 2022.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639.

3. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey (MEPS): household component summary tables: medical conditions, United States. Accessed April 8, 2021.
4. Madder, R. D., VanOosterhout, S., Parker, J., Sconzert, K., Li, Y., Kottenstette, N., ... Bergman, P. (2020). Robotic telestenting performance in transcontinental and regional pre-clinical models. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. doi:10.1002/ccd.29115
5. Madder RD, VanOosterhout S, Mulder A, Bush J, Martin S, Rash A, Tan JM 2nd, Parker J, Li Y, Kottenstette N, Bergman P, Nowak B. Feasibility of robotic telestenting over long geographic distances: a pre-clinical ex vivo and in vivo study. *EuroIntervention*. 2019 Aug 9;15(6):e510-e512. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00106. PMID: 30987962.
6. Madder RD, VanOosterhout SM, Jacoby ME, Collins JS, Borgman AS, Mulder AN, Elmore MA, Campbell JL, McNamara RF, Wohns DH. Percutaneous coronary intervention using a combination of robotics and telecommunications by an operator in a separate physical location from the patient: an early exploration into the feasibility of telestenting (the REMOTE-PCI study). *EuroIntervention*. 2017 Jan 20;12(13):1569-1576. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00363. PMID: 28105993.
7. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. 2022 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119297.
8. Wirtz, P. H., & von Känel, R. (2017). Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports*, 19(11). doi:10.1007/s11886-017-0919-x
9. Khamis, R. Y., Ammari, T., & Mikhail, G. W. (2016). Gender differences in coronary heart disease. *Heart*, 102(14), 1142–1149. doi:10.1136/heartjnl-2014-306463
10. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease. (1996). *European Heart Journal*, 17(suppl 5), 509–510. doi:10.1093/eurheartj/17.suppl_5.509
11. Bai, M.-F., & Wang, X. (2019). Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. doi:10.1007/s00059-019-4835-2

12. Dalen, J. E., Alpert, J. S., Goldberg, R. J., & Weinstein, R. S. (2014). The Epidemic of the 20th Century: Coronary Heart Disease. *The American Journal of Medicine*, 127(9), 807–812. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.015
13. Odegaard, A. O. (2013). Coronary heart disease: what hope for the developing world? *Heart*, 99(17), 1227–1229. doi:10.1136/heartjnl-2012-302888
14. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary-artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
15. Beyar R, Gruberg L, Deleanu D, Roguin A, Almagor Y, Cohen S, Kumar G, Wenderow T. Remote-control percutaneous coronary interventions: concept, validation, and first-in-humans pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:296-300.
16. Granada JF, Delgado JA, Uribe MP, Fernandez A, Blanco G, Leon MB, Weisz G. First-in-human evaluation of a novel robotic-assisted coronary angioplasty system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:460-5.
17. Ferrer-Roca O, Díaz De León RD, de Latorre FJ, Suárez-Delgado M, Di Persia L, Cordo M. Aviation medicine: challenges for telemedicine. *J Telemed Telecare*. 2002;8(1):1-4. doi: 10.1258/1357633021937352. PMID: 11809077.
18. Wegermann, Z. K., Swaminathan, R. V., & Rao, S. V. (2019). Cath Lab Robotics: Paradigm Change in Interventional Cardiology? *Current Cardiology Reports*, 21(10). doi:10.1007/s11886-019-1218-5
19. Atiyeh, B. S., Gunn, S. W. A., & Hayek, S. N. (2010). Provision of essential surgery in remote and rural areas of developed as well as low and middle income countries. *International Journal of Surgery*, 8(8), 581–585. doi:10.1016/j.ijssu.2010.07.291
20. Madder, R. D., VanOosterhout, S., Mulder, A., Bush, J., Martin, S., Rash, A. J., ... Nowak, B. (2019). Network latency and long-distance robotic telestenting: Exploring the potential impact of network delays on telestenting performance. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. doi:10.1002/ccd.28425
21. Kaifoszova Z, Kala P, Alexander T, Zhang Y, Huo Y, Snyders A, Delpont R, Alcocer-Gamba MA, Gavidia LM. Stent for Life Initiative: leading example in building STEMI systems of care in emerging countries. *EuroIntervention*. 2014 Aug;10 Suppl T:T87-95. doi: 10.4244/EIJV10STA14. PMID: 25256540.

22. Lanham NS, Bockelman KJ, McCriskin BJ. Telemedicine and Orthopaedic Surgery: The COVID-19 Pandemic and Our New Normal. *JBJS Rev.* 2020 Jul;8(7):e2000083. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00083. PMID: 32759613.
23. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: a call to action. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Apr 2;6(2):e18810.
24. Lakshin, G., Banek, S., Keese, D., Rolle, U., & Schmedding, A. (2021). Telemedicine in the pediatric surgery in Germany during the COVID-19 pandemic. *Pediatric Surgery International*, 37(3), 389–395. doi:10.1007/s00383-020-04822-w
25. Harting, M. T., Wheeler, A., Ponsky, T., Nwomeh, B., Snyder, C. L., Bruns, N. E., ... Shah, S. R. (2018). Telemedicine in pediatric surgery. *Journal of Pediatric Surgery*. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.04.038
26. Cummins P, Bruining N. Robot-assisted telestenting: brightening the light of science. *EuroIntervention.* 2017 Jan 20;12(13):1561-1563. doi: 10.4244/EIJV12I13A256. PMID: 28105990.
27. Eadie LH, Seifalian AM, Davidson BR. Telemedicine in surgery. *Br J Surg.* 2003 Jun;90(6):647-58. doi: 10.1002/bjs.4168. PMID: 12808611.
28. Falk V, Diegler A, Walther T, Autschbach R, Mohr FW. Developments in robotic cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2000 Nov;15(6):378-87. doi: 10.1097/00001573-200011000-00002. PMID: 11198619.
29. Beals DA, Fletcher JR. Telemedicine and pediatric surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2000 Feb;9(1):40-7. doi: 10.1016/s1055-8586(00)70007-2. PMID: 10688385.
30. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, Smith M, Vix M, Simone M, Mutter D. Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications. *Ann Surg.* 2002;235:487-92.
31. Schwamm LH, Chumbler N, Brown E, et al. Recommendations for the implementation of telehealth in cardiovascular and stroke care. A policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e24-e44.

32. Patel TM, Shah SC, Pancholy SB. Long distance tele-robotic-assisted percutaneous coronary intervention: a report of first-in-human experience. *EClinicalMedicine*. 2019;14:53-58.
33. Weisz G, Metzger DC, Caputo RP, Delgado JA, Marshall JJ, Vetrovec GW, et al. Safety and feasibility of robotic percutaneous coronary intervention: PRECISE (Percutaneous Robotically- Enhanced Coronary Intervention) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1596–600.
34. Klaassen, B., van Beijnum, B. J. F., & Hermens, H. J. (2016). Usability in telemedicine systems—A literature survey. *International Journal of Medical Informatics*, 93, 57–69. doi:10.1016/j.ijmedinf.2016.06.004
35. Xia, S.-B., & Lu, Q.-S. (2021). Development status of telesurgery robotic system. *Chinese Journal of Traumatology*, 24(3), 144–147. doi:10.1016/j.cjtee.2021.03.001
36. Xu, T., Pujara, S., Sutton, S., & Rhee, M. (2018). Telemedicine in the Management of Type 1 Diabetes. *Preventing Chronic Disease*, 15. doi:10.5888/pcd15.170168
37. Jin, M. L., Brown, M. M., Dhir, P., Nirmalan, A., & Edwards, P. A. (2021). Telemedicine, Telementoring, and Telesurgery for Surgical Practices. *Current Problems in Surgery*, 100986. doi:10.1016/j.cpsurg.2021.100986
38. Mohan A, Wara UU, Arshad Shaikh MT, Rahman RM, Zaidi ZA. Telesurgery and Robotics: An Improved and Efficient Era. *Cureus*. 2021 Mar 26;13(3):e14124. doi: 10.7759/cureus.14124. PMID: 33927932; PMCID: PMC8075759.

UKIERUNKOWANA ALFA TERAPIA W LECZENIU RAKA PROSTATY

Joanna Owsiak¹, Rafał Górka², Anna Gajak²,
Julia Parkolap², Martyna Leśniak², Patryk Adamczyk²

1. SKN im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki ŚUM.
Koło działa pod patronatem Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze.,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. SKN im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki ŚUM.
Koło działa pod patronatem Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze.,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rak prostaty jest drugim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn na całym świecie. Przerzuty do kości są częste u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację a rokowania dla takich pacjentów podczas stosowania standardowych terapii to tylko kilka miesięcy życia. Specyficzny dla prostaty antygen błonowy (PSMA) ulega nadekspresji u chorych z rakiem prostaty i jest celem molekularnym w diagnostyce obrazowej i celowanej terapii radioizotopowej. Terapie α ukierunkowane na PSMA mają na celu dostarczyć promieniowanie do komórek nowotworowych bardziej selektywnie niż z zastosowaniem promieniowania β , jednocześnie minimalizując ogólnoustrojową toksyczność. Przewiduje się, że wraz z obecnym pojawieniem się ^{223}Ra jako realnej formy terapii, wzrośnie zainteresowanie i zastosowanie terapii cząstkami α w leczeniu raka.

Słowa kluczowe: ukierunkowana terapia alfa, Rad-223, Aktyn-225, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację.

Abstract: Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide. Bone metastases are common in patients with castration-resistant prostate cancer and the prognosis for these patients is only a few months with standard therapies. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is overexpressed in prostate cancer patients and is a molecular target for diagnostic imaging and targeted radioisotope therapy. PSMA-targeted α -therapies aim to deliver radiation to tumor cells more selectively than β -irradiation while minimizing systemic toxicity. With the current emergence of ^{223}Ra as a viable form of therapy, interest and application of α -particle therapy in the treatment of cancer is predicted to increase.

Keywords: targeted alpha therapy, Radium-223, Actinium-225, metastatic castration-resistant prostate cancer.

1. WSTĘP

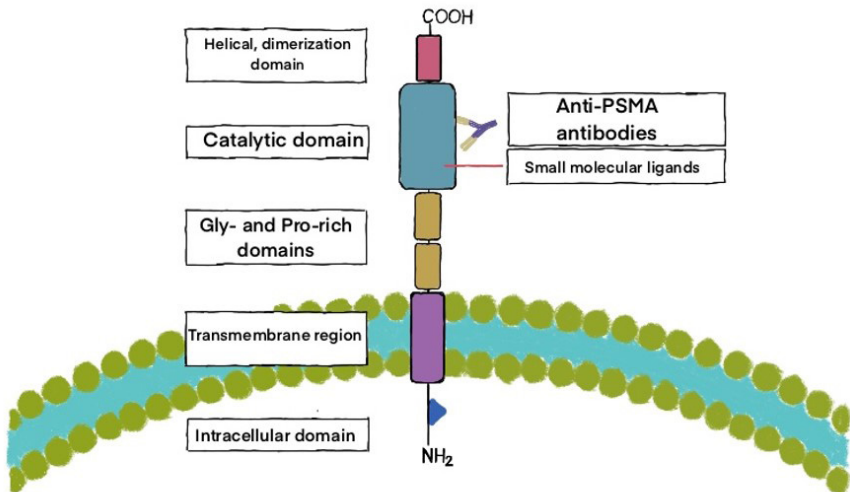
Rak prostaty (ang. prostate cancer PC) jest drugim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn na całym świecie z szacunkową liczbą 1,3 miliona nowych przypadków i 359 000 zgonów w 2018 roku ^[1]. Częstość występowania PC wzrasta proporcjonalnie do wieku. Rozprzestrzenianie się przerzutów oraz progresja choroby w trakcie terapii deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy ADT) oznaczają początek przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ang. metastatic castrate-resistant prostate cancer mCRPCa) ^[2]. Oporność na leczenie w trakcie ADT występuje u 10-20% pacjentów. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) oraz Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency EMA) wprowadziły docetaksel (chemioterapia, zatwierdzona w 2004/2007), kabazytaksel (chemioterapia, zatwierdzona w 2010/2011), sipuleucel-T (autologiczna immunoterapia, zatwierdzona w 2010/2013), octan abirateronu (terapia hormonalna, zatwierdzona w 2011/2011), enzalutamid (terapia hormonalna, zatwierdzona w 2010/2013), Xofigo (rad-223, terapia celowana alfa, zatwierdzona w 2013/2013), olaparib (terapia inhibitorem, zatwierdzona w 2020/-) oraz rucaparyb (terapia inhibitorem, zatwierdzona w 2020/-) do leczenia mCRPCa ^[1]. Początkowe i późniejsze leczenie PC jest złożone i może obejmować operację, radioterapię, terapię hormonalną, chemioterapię, bisfosfoniany stosowanie leków przeciwbólowych lub ich kombinację ^[3]. Pomimo wdrożonych metod leczenia, przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację nadal pozostaje nieuleczalny.

Specyficzny dla prostaty antygen błonowy (ang. prostate-specific membrane antigen PSMA), znany również jako karboksypeptydaza glutaminianowa II (ang. Glutamate carboxypeptidase II GCPII) zawiera region transbłonowy składający się z 24 aminokwasów, N-końcową sekwencję cytoplazmatyczną złożoną z 19 aminokwasów i dużą domenę zewnątrzkomórkową złożoną z 707 aminokwasów (ryc. 1) ^[1,4]. Jest jednym z białek powierzchniowych komórki, którego ekspresja ulega zwiększeniu u chorych z rakiem prostaty w porównaniu z niezmienioną tkanką gruczołu krokowego ^[1,5].

Konwencjonalne opcje leczenia zlokalizowanego RGK (rak gruczołu krokowego) obejmują leczenie chirurgiczne, chemioterapię, krioterapię, brachyterapię oraz stosowanie promieniowania zewnętrznego. Wybór metody terapeutycznej opiera się na indywidualnej charakterystyce raka, ocenie histopatologicznej, oznaczeniu stężenia PSA (ang. Prostate Specific Antygen PSA)

w surowicy, skali Gleasona, występowaniu chorób współistniejących oraz oczekiwanej długości życia pacjenta. PSMA ulega silnej ekspresji we wszystkich typach PC i wzrasta wraz z agresywnością nowotworu, występowaniem przerzutów oraz nawrotami [2]. U ponad 90% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, kości stanowią miejsce przerzutów. Metastazy do kości są główną przyczyną śmierci, niepełnosprawności, spadku jakości życia a także zwiększenia kosztów leczenia. Jest to spowodowane zdarzeniami związanymi ze szkieletem (ang. skeletal-related events SRE), które mogą obejmować ucisk rdzenia kręgowego i złamania patologiczne [6]. Rozsiew nowotworu do kości jest powszechny w PC z przerzutami i zazwyczaj występuje w szkielecie osiowym, ale może dotyczyć również kości długich [7,8]. Patofizjologię przerzutów do kości wyjaśnia teoria błędnego koła zaproponowana przez Mundy'ego i Guise'a, zgodnie z którą komórki nowotworowe obecne w kościach stymulują aktywność osteoklastów, mogą powodować lizę kości. Proces ten jest wzmagany poprzez uwalnianie z kości czynniki humoralne na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego [9].

Korzyści dla pacjentów wynikające z leczenia przerzutów do układu szkieletowego to m.in. zmniejszenie istniejących już objawów związanych z kośćmi oraz wydłużenie czasu do wystąpienia kolejnych uszkodzeń w kościach, co wiąże się z poprawą jakości życia lub przeżywalności pacjenta [10].



Rycina 1. Uproszczona struktura antygenu błonowego specyficznego dla gruczołu krokowego (PSMA), jego miejsc wiązania dla ligandów PSMA i przeciwciał [opracowanie własne].

2. TERAPIA RADIONUKLIDAMI

Ukierunkowana terapia radionuklidami (ang. Targeted Radionuclide Therapy TRT) w ostatnich latach zyskała na popularności jako bezpieczna i skuteczna forma leczenia raka ^[11,12]. Aby TRT była skuteczna, wymaga uwzględnienia kilku elementów. Pierwszym krokiem jest odnalezienie najodpowiedniejszych celów biologicznych, które ulegają ekspresji w dużych ilościach i są dostępne w nowotworach, równocześnie wykazując niewielką ekspresję lub jej brak w zdrowych tkankach. Kolejnym ważnym krokiem w ukierunkowanej terapii z użyciem radionuklidów jest wybór odpowiedniego radioizotopu, który można włączyć do środka o właściwościach chemicznych i fizycznych (np. okres półtrwania), pasujących do platformy biologicznej ^[6]. PSMA TRT polega na sprzęganiu radionuklidów z przeciwciałami i małowcząsteczkowymi ligandami skierowanymi przeciwko PSMA ^[13]. Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie jej trwania, należy wziąć pod uwagę wiele czynników aby kuracja była jak najlepiej zoptymalizowana. Istotne jest rozpatrzenie takich elementów jak: dostępność i koszt surowców oraz produkcji, specyficzną aktywność, wydajność syntezy, stabilność chemiczną i biologiczną, dozymetrię, ocenę oczekiwanego indeksu terapeutycznego, potencjalną możliwość zastąpienia innymi, łatwiej dostępnymi (lub/oraz mniej kosztownymi) środkami, łatwość stosowania protokołów i podawania pacjentom oraz możliwość dystrybucji regionalnej i światowej ^[6]. Radionuklidy można klasyfikować ze względu na rodzaj emitowanego przez nie promieniowania, w tym cząstek α i β . Cząstki beta mają niski liniowy współczynnik przenoszenia energii (ang. linear energy transfer LET) ($0,2 \text{ keV}/\mu\text{m}$), co skutkuje pojedynczymi, możliwymi do naprawy pęknięciami pojedynczej nici DNA. Cząstki alfa mają wyższy LET ($50\text{--}230 \text{ keV} / \mu\text{m}$), wywołując tym samym liczne pęknięcia w obu niciach w strukturze DNA. Stanowi to przyczynę zwiększonej cytotoksyczności w stosunku do cząstek β ^[14].

3. UKIERUNKOWANA α -TERAPIA

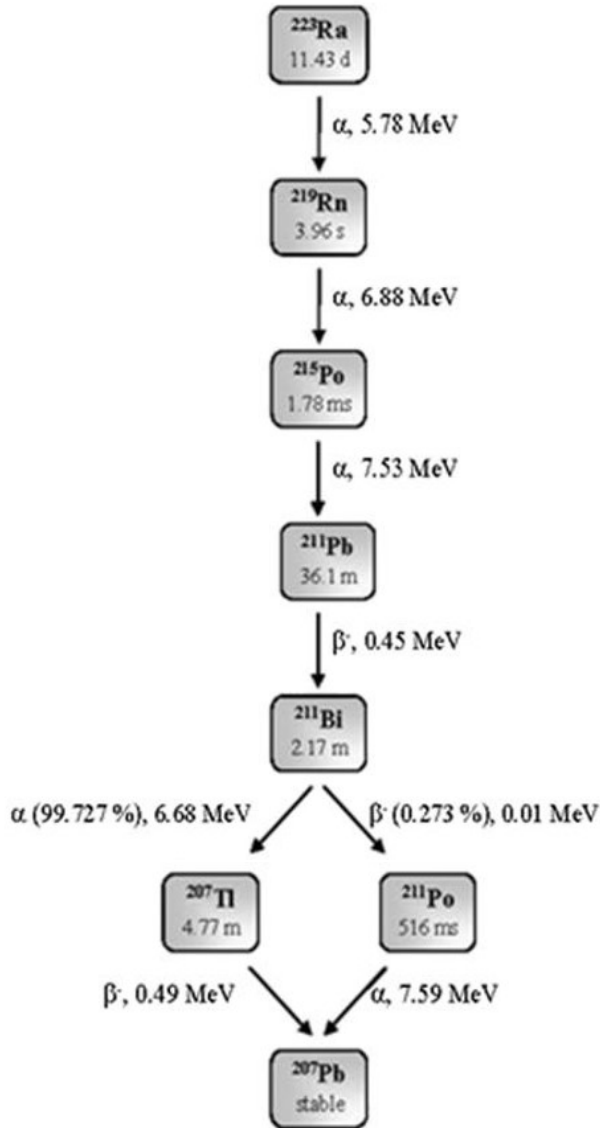
Cząstka α to dodatnio naładowany jon helu ($2p, 2n, +2e$), emitowany z jądra niestabilnego atomu, podczas gdy ten rozpada się na inne jądra atomowe o liczbie masowej zmniejszonej o 4 i liczbie atomowej niższej o 2. Prędkość cząstek alfa wynosi około 15 tysięcy km/s (dla cząstki o energii $\sim 5,5 \text{ MeV}$) (ryc 2.). Odpowiednio ukierunkowane na miejsca chorobowe cząstki α mogą lokalnie osadzać duże ilości energii, prowadząc do apoptozy

komórek w wyniku pęknięcia dwuniciowego DNA w jądrze ^[12,15]. Na ogół pęknięcia podwójnej nici są trudne do reperacji za pomocą normalnych mechanizmów naprawy DNA ^[16]. Skuteczność niszczenia komórek przez cząstki α jest niezależna od natlenienia komórek. Zatem niedotlenione komórki nowotworowe, które mogą być odporne na standardową chemioterapię, są podatne na ukierunkowaną terapię cząsteczkami α (ang. Targeted alpha therapy TAT/T α T). Podczas gdy bezpośrednio uszkodzenie komórek następuje w stosunkowo krótkim czasie od osadzania się w nich cząstek α , dodatkowe uszkodzenia mogą wystąpić w ich sąsiedztwie w wyniku wywołanego promieniowaniem efektu obserwatora ^[12].

Porównując cytotoksyczność cząstek alfa, promieniowania gamma/X i cząstek beta istotne jest to, że przy tej samej dawce promieniowania cząstki alfa są znacznie bardziej szkodliwe ^[17].

Ukierunkowana terapia alfa, w której radionuklid emitujący cząstki alfa jest znakowany na nośniku molekularnym ukierunkowanym na określony antygen nowotworowy, różni się od standardowych metod radioimmunoterapeutycznych emitujących cząstki beta. Zjawisko tunelowe umożliwiające rozpad cząstki alfa powoduje uwolnienie z jądra atomowego wysokoenergetycznej i ciężkiej cząstki alfa, składającej się z dwóch protonów i dwóch neutronów. Uwolniona w tkance cząstka alfa gromadzi całą swoją energię kinetyczną wzdłuż krótkiej ścieżki o długości ok. 60-90 μm , tj. w zakresie obszaru od trzech do sześciu grubości komórki. Ten krótki zasięg sprawia, że cząstki alfa szczególnie dobrze nadają się do celowania w małe skupiska komórek nowotworowych, w pojedyncze komórki nowotworowe, a także podczas próby zminimalizowania napromieniowania otaczającej zdrowej tkanki, która nie jest celem terapii ^[18,19]. Odpowiednie radioizotopy stosowane w terapii mogą emitować elektrony Augera (np. 111 In, 125 I), cząstki β (np. 131 I, 177 Lu, 90 Y, 186 Re) i cząstki α (np. 223 Ra, 211 At, 212 Bi, 213 Bi, 227 T) ^[6,20]. Istnieją zalety i wady każdego z tych typów radioizotopów. Terapia cząstkami β ma większy zasięg cząsteczki (kilka mm), lecz odbywa się to kosztem toksyczności tkankowej. Z drugiej strony cząstki α mają znacznie wyższą energię i mniejszy zasięg niż cząstki β co wiąże się często z mniejszymi uszkodzeniami otaczających zdrowych tkanek ^[6].

Niektóre cząstki alfa, takie jak 223 Ra i 224 Ra, mogą być używane jako nagie cząsteczki, ze względu na powinowactwo do tkanki kostnej. Spowodowane jest to tym, że 223 Ra jest mimetykiem wapnia i naturalnie celuje w matrycę hydroksyapatytu kości ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ^[12,16]. Jednak większość cząstek alfa wymaga nakierowania na właściwe miejsce

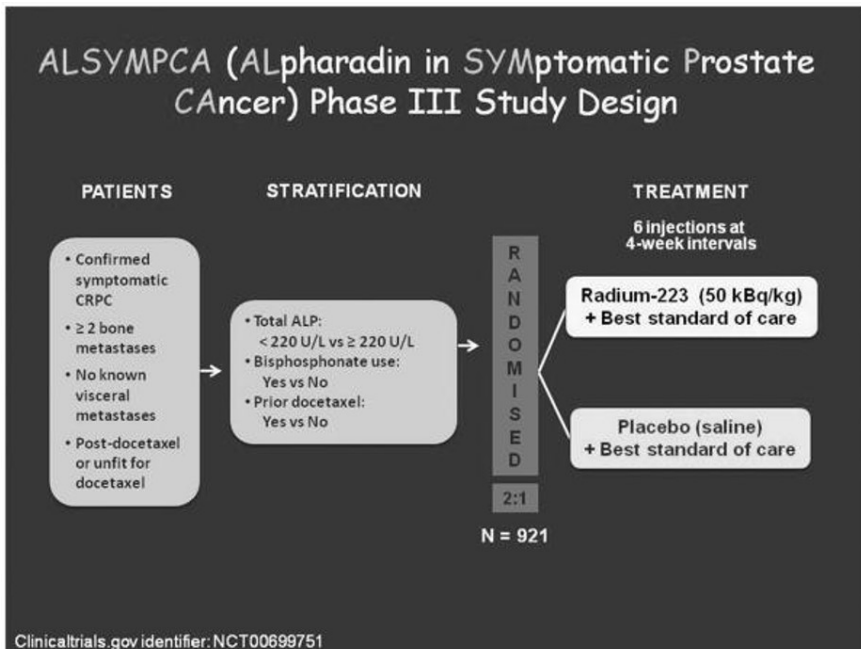


Rycina 2. Schemat rozpadu ^{223}Ra [6]

po wstrzyknięciu do organizmu pacjenta chorego na raka. Zatem podczas stosowania ukierunkowanej terapii alfa konieczna jest obecność cząsteczki prowadzącej, która dostarcza izotop do obszaru zainteresowania. Większość TAT zbudowana jest ze składnika, który wiąże regiony będące przedmiotem zainteresowania biologicznego, chelatu utrzymującego radionuklid w miejscu oraz aktywnej cząstki radioaktywnej. Stosowane są różnorodne cząsteczki,

celem skierowania radiofarmaceutyku do miejsca docelowego. Przeciwciała i ich pochodne (miniciała, diaciała, różne fragmenty itp.) są związkami logicznymi, które mogą dostarczać chelaty dokładnie do komórek nowotworowych. Większość dotychczasowych terapii ukierunkowanych na leczenie raka gruczołu krokowego, koncentrowała się na cząsteczkach zdolnych do wiązania PSMA. W przypadku innych guzów TAT może osiągać tkanki nowotworowe m.in. za pomocą substancji P, analogów somatostatyny, innych peptydów, małych cząsteczek, nanocząsteczek i polimerów [16].

223 RaCl₂ (Xofigo) to pierwsza w swojej klasie ukierunkowana terapia cząsteczkowa alfa, która została zatwierdzona w maju 2013 r. przez FDA na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie ślepego badania klinicznego ALSYMPCA (ang. Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) [12,21]. W badaniu klinicznym wzięło udział 307 pacjentów przyjmujących próbę ślepą i 614 pacjentów stosujących lek [22]. ALSYMPCA porównało 223 RaCl₂(50 kBq/kg dożylnie w sześciu dawkach co 4 tygodnie) z placebo (sól fizjologiczna podawana dożylnie co 4 tygodnie również w sześciu dawkach) u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i objawowymi przerzutami do kości (≥ 2 zmian) i bez przerzutów trzewnych (dopuszczalne były węzły chłonne do 3 cm w osi krótkiej) oraz z odpowiednią rezerwą szpiku kostnego (ryc.3.) [12,21].



Rycina 3. Projekt badania klinicznego ALSYMPCA [6]

Głównymi kryteriami wykluczenia były: chemioterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni, wcześniejsza radioterapia wiązką zewnętrzną, ogólnoustrojowa terapia radioizotopowa w ciągu 24 tygodni, transfuzja krwi lub stosowanie erytropoetyny w ciągu 4 tygodni oraz ucisk rdzenia kręgowego. Uaktualniona analiza wszystkich 921 pacjentów wykazała 3,6-miesięczną korzyść przeżycia przy 223 Ra w porównaniu z placebo. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego objawowego SRE była istotnie dłuższa o 5,8 miesiąca przy 223 Ra w porównaniu z próbą ślepą. Stosowanie TAT wiązało się ze znacznie mniejszą częstością występowania ucisku rdzenia kręgowego i przypadków wymagających radioterapii wiązką zewnętrzną [6].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była mniejsza w przypadku dichlorku radu-223 niż w przypadku placebo (93% vs. 96%). Klinicznie nie zanotowano znaczących różnic w frekwencji zdarzeń hematologicznych między obiema grupami. Objawy niehematologiczne, takie jak biegunka, nudności i wymioty, były częstsze w grupie otrzymującej lek [23].

Inne prospektywne badanie, to Międzynarodowy Program Rozszerzonego Dostępu (ang. international Expanded Access Program iEAP). Projekt był prowadzony metodą próby otwartej jako wielośrodkowe badanie mające na celu dostarczenie radu-223 pacjentom z mCRPCa z objawowymi przerzutami do kości oraz ocenę krótkoterminowego i długoterminowego bezpieczeństwa. Główne kryteria kwalifikacyjne były bardzo podobne do tych w badaniu ALSYMPCA z tą różnicą, że włączono również pacjentów bezobjawowych (21%). Dopuszczono także skojarzenie leczenia z denosumabem i/lub terapią hormonalną (abirateronem i enzalutamidem). Łącznie zarejestrowano 839 pacjentów ze 113 ośrodków w 14 krajach. 58% pacjentów w badaniu iEAP otrzymało wszystkie 6 wstrzyknień, a u około 88% pacjentów stan sprawności w skali ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) był oceniany na 0 lub 1. W wyniku analizy mediana przeżycia całkowitego wynosiła 16 miesięcy, a średni czas do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostno-szkieletowego wynosił 18 miesięcy. Zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. (tab.1) zgłoszono u 38% pacjentów, przy czym 21% przerwało leczenie radem-223 z powodu skutków ubocznych. Większa przeżywalność korelowała z niższym niż górna granica normy poziomem fosfatazy zasadowej, poziomami hemoglobiny ≥ 10 g/dl, stanem sprawności ECOG 0 i brakiem bólu ocenianego na początku badania. Ponadto analizy sugerowały, że pacjenci z mniej zaawansowaną chorobą częściej otrzymywali 5–6 dawek w porównaniu z chorymi w bardziej zaawansowanym stadium

którzy przyjmowali 1–4 zastrzyki z radem-223. Autorzy doszli do wniosku, że wcześniejsze zastosowanie radu-223 w paradygmacie leczenia może umożliwić pacjentom otrzymanie pełnego cyklu leczenia farmakologicznego [23,24].

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any	226 (32%)	232 (33%)	31 (4%)
Anaemia; haemoglobin decreased*	71 (10%)	81 (12%)	0
Thrombocytopenia; platelet count decreased*	27 (4%)	17 (2%)	7 (1%)
Leucopenia; white blood cell count decreased*	12 (2%)	14 (2%)	0
Neutropenia; neutrophil count decreased*	8 (1%)	13 (2%)	2 (<1%)
Constipation	25 (4%)	6 (1%)	0
Diarrhoea	75 (11%)	4 (1%)	0
Nausea	89 (13%)	2 (<1%)	0
Vomiting	34 (5%)	8 (1%)	0
Asthenia	27 (4%)	2 (<1%)	0
Fatigue	54 (8%)	13 (2%)	0
General physical health deterioration	7 (1%)	11 (2%)	3 (<1%)
Pain	12 (2%)	9 (1%)	0
Urinary tract infection	13 (2%)	8 (1%)	0
Weight decreased	44 (6%)	5 (1%)	0
Decreased appetite	47 (7%)	3 (<1%)	0
Hypokalaemia	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Arthralgia	21 (3%)	2 (<1%)	0
Back pain	30 (4%)	20 (3%)	0
Bone pain	79 (11%)	29 (4%)	0
Spinal cord compression	3 (<1%)	18 (3%)	1 (<1%)
Hypertension	4 (1%)	5 (1%)	0

Tab 1. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły w okresie leczenia u $\geq 3\%$ (w dowolnym stopniu) pacjentów oraz zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania, prawdopodobnie związane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w okresie badania (leczenie i obserwacja) zgłoszono u 57 (8%) pacjentów. Trzy zgony uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem: jedna perforacja przewodu pokarmowego, jeden ropień kończyny i jeden wstrząs septyczny [24]

Etykieta radu-223 sugeruje wykluczenie a priori pacjentów z przerzutami trzewnymi z terapii 223 Ra, ponieważ lek nie działa przeciw chorobom tkanek miękkich. Ostatnie dane wskazują, że przerzuty do tkanek miękkich są charakterystyczne dla późnych stadiów raka prostaty. W pierwszych fazach choroby komórki nowotworowe krążą we krwi od pierwotnego miejsca ogniska metastazy w kości do innych miejsc w szkielecie. Komórki nowotworowe rozprzestrzeniające się do innych tkanek poza tkanką kostną, pojawiają się dopiero w późniejszych stadiach ^[23,25]. Podawanie radu-223, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, może blokować rozprzestrzenianie się przerzutów do kości i w rezultacie opóźnić rozsiew trzewny. Aby ocenić te hipotezy, na modelach zwierzęcych zbadano wpływ 223 Ra na rozwój komórek nowotworowych w tkankach miękkich. Mysiom wstrzyknięto linie komórkowe raka prostaty, stratyfikowano odpowiednio do poziomów PSA oraz włączano leczenie radem-223 lub poddawano próbie kontrolnej a następnie oceniano pod kątem rozwoju przerzutów w pozostałych tkankach. Liczba myszy dotkniętych rozprzestrzenieniem się trzewnym była na ogół niższa w grupie leczonej radem-223 niż w drugiej grupie. Zaobserwowano większe opóźnienie w rozwoju przerzutów trzewnych, szczególnie u myszy z niższymi wyjściowymi poziomami PSA ^[23]. Optymalne dawkowanie radu-223 jest przedmiotem dalszych badań ^[26]. Bezpośrednia toksyczność tego izotopu na komórki nowotworowe została stwierdzona po zastosowaniu dużych dawek in vitro, jednak ze względu na niską penetrację cząstek alfa w tkankach, znaczenie tego efektu in vivo pozostaje niejasne ^[27].

Jedną z zalet T α T w porównaniu z innymi zaawansowanymi metodami leczenia PC jest to, że umożliwiała gromadzenie danych farmakokinetycznych za pomocą obrazowania w warunkach badania klinicznego, które można wykorzystać do obliczeń dozymetrycznych. Ze względu na niejednorodność wychwytu emiterów cząstek alfa na małą skalę i ich silną cytotoksyczność dozymetria w skali makroskopowej na poziomie guza i narządów jest niewystarczająca. Z tej przyczyny mikrodozymetria, która uwzględnia rozkład aktywności w funkcji czasu na poziomie komórkowym i subkomórkowym powinna być dalej rozwijana w celu uzyskania dokładniejszych obliczeń dozymetrycznych ^[14].

3.1. Aktyn-225

Aktyn-225 jest radionuklidem emitującym promieniowanie α z 10-dniowym okresem półtrwania^[28]. Podczas rozpadu następuje emisja czterech cząstek α ^[29]. Aktyn-225 związany z PSMA (Actinium-225-PSMA-617) jest

obecnie badany u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację [23,30]. Remisja może zostać osiągnięta przy zastosowaniu TAT z użyciem aktywnu u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nieleczonych wcześniej chemioterapią [31]. Długi okres półtrwania i generowanie wielu cząstek alfa podczas rozpadu sprawiają, że ^{225}Ac jest szczególnie cytotoksycznym radionuklidem [28]. Długoterminowe badania toksyczności wykazały, że późna nefropatia popromienna była toksycznością ograniczającą dawkę [23]. Ponieważ PSMA-617 przekracza barierę krew-mózg i gromadzi się w przerzutach w mózgowiu, wykazano ich znaczną regresję przy użyciu ^{225}Ac -PSMA-617. Pacjenci z rakiem prostaty z metastazą do mózgu mają ograniczone możliwości leczenia i niską przeżywalność. TAT z zastosowaniem radioizotopu aktywnu 225 może mieć znaczny potencjał terapeutyczny dla tych pacjentów [6,32]. Kserostomia (zespół suchości w jamie ustnej) była głównym powodem przerwania terapii lub odmowy dodatkowych podań leku, w związku z czym konieczne są dalsze modyfikacje schematu leczenia pod kątem działań niepożądanych celem zwiększenia zakresu terapeutycznego [28]. Ze względu na ograniczoną dostępność ^{225}Ac , jego niedobór stanowi przeszkodę w przeprowadzeniu badań z uwzględnieniem dużych grup pacjentów [33].

3.2. Bizmut-213

^{213}Bi ($T_{1/2} = 46$ min) jest mieszanym emitorem alfa/beta, który rozpada się poprzez emisję beta do ^{213}Po , ultrakrótko żyjącego czystego emitera alfa ($T_{1/2} = 4,2$ μs). Cząstka alfa emitowana przez Polon (o długości w tkance 85 μm) jest głównym czynnikiem cytotoksyczności spowodowanej przez TAT opartej na Bizmucie, ponieważ odpowiada za około 98% całkowitej energii związanej z jego rozpadem. Terapia z ^{213}Bi -PSMA-617 osiągnęła znaczącą odpowiedź biochemiczną i obrazową. Dalsze zastosowanie kliniczne terapii w leczeniu mCRPCa jest ograniczone ze względu na dane z wstępnego raportu dozymetrycznego. Wynikało z niego, że indeks terapeutyczny dla ^{213}Bi -PSMA-617 jest gorszy w porównaniu do ^{225}Ac -PSMA-617 [34]. Inną wadą Bizmutu jest bardzo krótki okres półtrwania, ze względu na który w czasie terapii wymagane jest bezpośrednie wstrzyknięcie izotopu w miejsce guza [23].

4. PODSUMOWANIE

Ukierunkowana terapia alfa jest szybko rozwijającą się terapią eksperymentalną, która może zapewnić wysoką cytotoksyczność docelowym komórkom nowotworowym.

Ostatnimi czasy badano TAT u pacjentów z przerzutami do kości. Emitujący promieniowanie α radionuklid rad-223 jest obecnie jedynym lekiem radiofarmaceutycznym zdolnym do wydłużenia przeżycia u pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację z przerzutami do kości [23]. T α T może selektywnie dostarczać wysokoenergetyczne promieniowanie alfa do komórek rakowych i mikrośrodowiska nowotworu w celu kontrolowania raka, jednocześnie minimalizując ogólnoustrojową toksyczność [14]. W ramach badania klinicznego ALSYMPCA stwierdzono wyraźną korzyść ze stosowania 223 Ra w porównaniu z placebo bez niepożądanego profilu toksyczności. Zachęcający wynik tego badania klinicznego zaowocował zatwierdzeniem przez FDA radionuklidu radu jako leku [6].

Postęp w ukierunkowanej terapii alfa jest obecnie najwyższym priorytetem. PSMA jest jak do tej pory najbardziej obiecującym ligandem, ale inne cząsteczki na powierzchni komórki (np. STEAP-1), które są preferencyjnie wyrażane na komórkach nowotworowych, także są kandydatami do tej funkcji [21]. Niestety pomimo zachęcających początkowych wyników klinicznych TAT, odpowiedzi na terapię nie są trwałe. Jedną z potencjalnych przyczyn nawrotów lub słabej odpowiedzi na leczenie radioligandami u pacjentów jest niewystarczająca dawka promieniowania dostarczana do zmian nowotworowych [35].

Terapia alfa z użyciem 225 Ac-PSMA-617 pozostająca terapią eksperymentalną, z dużym prawdopodobieństwem przyniesie znaczące korzyści pacjentom w zaawansowanym stadium raka prostaty [36].

REFERENCJE

- 1 Juzeniene A, Stenberg VY, Bruland ØS, Larsen RH. Preclinical and Clinical Status of PSMA-Targeted Alpha Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):779. doi:10.3390/cancers13040779
- 2 Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, Cai W. Targeted α -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(4):247-267.

- 3 Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):19S-24S. doi:10.2967/jnumed.115.170746
- 4 Sandhu S, Guo C, Hofman MS. Radionuclide Therapy in Prostate Cancer: from standalone to combination PSMA theranostics. *J Nucl Med.* 2021;62(12):1660-1668. doi:10.2967/jnumed.120.243295
- 5 Lunger L, Tauber R, Feuerecker B, Gschwend JE, Eiber M, Heck MM. Narrative review: prostate-specific membrane antigen-radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2021;10(10):3963-3971. doi:10.21037/tau-20-1135
- 6 Jadvar H, Quinn DI. Targeted α -Particle Therapy of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Clinical nuclear medicine.* 2013;38(12):10.1097/RLU.0000000000000290. doi:10.1097/RLU.0000000000000290
- 7 Graff JN, Beer TM. Reducing skeletal-related events in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2015;29(6):416-423.
- 8 Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3705-3714. doi:10.1200/JCO.2010.34.4994
- 9 Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular mechanisms of bone metastasis: Which targets came from the bench to the bedside? *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1415. doi:10.3390/ijms17091415
- 10 Autio KA, Scher HI, Morris MJ. Therapeutic strategies for bone metastases and their clinical sequelae in prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(2):174-188. doi:10.1007/s11864-012-0190-8
- 11 Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncology.* 2020;6(5):650. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
- 12 Jadvar H. Targeted α -therapy in cancer management: Synopsis of preclinical and clinical studies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020;35(7):475-484. doi:10.1089/cbr.2019.3340
- 13 Sun M, Niaz MJ, Niaz MO, Tagawa ST. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted Radionuclide Therapies for Prostate Cancer. *Current Oncology Reports.* 2021;23(5). doi:10.1007/s11912-021-01042-w

- 14 De Vincentis G, Gerritsen W, Gschwend JE, et al. Advances in targeted alpha therapy for prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(11):1728-1739. doi:10.1093/annonc/mdz270
- 15 Allen B. Systemic targeted alpha radiotherapy for cancer. *J Biomed Phys Eng*. 2013;3(3):67-80.
- 16 Sartor O, Sharma D. Radium and other alpha emitters in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):436-444. doi:10.21037/tau.2018.02.07
- 17 Pouget JP, Constanzo J. Revisiting the radiobiology of targeted alpha therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:692436. doi:10.3389/fmed.2021.692436
- 18 Bäck TA, Jennbacken K, Hagberg Thulin M, et al. Targeted alpha therapy with astatine-211-labeled anti-PSCA A11 minibody shows antitumor efficacy in prostate cancer xenografts and bone microtumors. *EJNMMI research*. 2020;10(1):10. doi:10.1186/s13550-020-0600-z
- 19 Ceder J, Elgqvist J. Targeting prostate cancer stem cells with alpha-particle therapy. *Front Oncol*. 2016;6:273. doi:10.3389/fonc.2016.00273
- 20 Jadvar H. Value proposition of PSMA-targeted α -particle radioligand therapy in metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):8-10. doi:10.1007/s00259-018-4191-0
- 21 Sartor O. Radium and targeted alpha therapy in prostate cancer: new data and concepts. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):165-166. doi:10.1016/j.annonc.2019.12.005
- 22 Vidal M, Delgado A, Martinez C, Correa JJ, Durango IC. Overall survival prediction in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223. *Int Braz J Urol*. 2020;46(4):599-611. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0343
- 23 Zustovich F, Barsanti R. Targeted α therapies for the treatment of bone metastases. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1). doi:10.3390/ijms19010074
- 24 Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306-1316. doi:10.1016/S1470-2045(16)30173-5

- 25 Poepfel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(5):824-845. doi:10.1007/s00259-017-3900-4
- 26 Dorff TB, Agarwal N. Bone-targeted therapies to reduce skeletal morbidity in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2018;20(3):215-220. doi:10.4103/aja.aja_12_18
- 27 Dondossola E, Casarin S, Paindelli C, et al. Radium 223-mediated zonal cytotoxicity of prostate cancer in bone. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(10):1042-1050. doi:10.1093/jnci/djz007
- 28 Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An overview of targeted alpha therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. *Curr Radiopharm*. 2018;11(3):200-208. doi:10.2174/1874471011666180502104524
- 29 Elgqvist J, Frost S, Pouget JP, Albertsson P. The potential and hurdles of targeted alpha therapy - clinical trials and beyond. *Front Oncol*. 2014;3:324. doi:10.3389/fonc.2013.00324
- 30 Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med*. 2017;58(10):1624-1631. doi:10.2967/jnumed.117.191395
- 31 Agrawal S. The role of ²²⁵Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: Is it the new beginning. *Indian J Urol*. 2020;36(1):69-70. doi:10.4103/iju.IJU_266_19
- 32 Bicak M, Lücknerath K, Kalidindi T, et al. Genetic signature of prostate cancer mouse models resistant to optimized hK2 targeted α -particle therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):15172-15181. doi:10.1073/pnas.1918744117
- 33 Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941-1944. doi:10.2967/jnumed.116.178673

- 34 Sathekge MM, Bruchertseifer F, Vorster M, Morgenstern A, Lawal IO. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49(1):30-46. doi:10.1007/s00259-021-05434-9
- 35 Stuparu AD, Meyer CAL, Evans-Axelsson SL, et al. Targeted alpha therapy in a systemic mouse model of prostate cancer - a feasibility study. *Theranostics*. 2020;10(6):2612-2620. doi:10.7150/thno.42228
- 36 Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. Published online July 1, 2016. doi:10.2967/jnumed.116.178673

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W METODZIE ZAPŁODNIENIA IN VITRO

Katarzyna Lis, Monika Otocka, Gabriela Mysłək,
Emilia Słabońska, Szymon Warwas, Oliwia Jewuła

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

Abstrakt: Obecnie coraz trudniej parom w wieku rozrodczym starć się o potomstwo. Światowa Organizacja Zdrowia ang. *World Health Organization* (WHO) zdefiniowało niepłodność jako chorobę cywilizacyjną. Niepłodność to niemożność zajścia w ciążę przy regularnym stosunku bez zabezpieczenia. Istnieje wiele przyczyn tej choroby, jednakże nie zawsze możliwe jest ustalenie jej pochodzenia. Szacuje się, że 10-18% par w wieku rozrodczym na całym świecie cierpi na niepłodność. W Polsce z tym problemem boryka się około 10–15% par. Należy nadmienić, że są to przybliżone statystyki, gdyż rzeczywista liczba jest trudna do oszacowania. Wiele par decyduje się na skorzystanie z metody zapłodnienia in vitro ang. *in vitro fertilization* (IVF), jako ostatniego możliwego sposobu leczenia niepłodności. Odkąd sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence* (AI)) znalazła zastosowanie w medycynie, rozszerzono zakres badań nad możliwością wykorzystania AI w prawie każdym aspekcie medycyny rozrodczej. Wszystkie te technologie mają zwiększać szanse na skuteczne zapłodnienie. Celem tej pracy jest przegląd obecnie dostępnych technik sztucznej inteligencji wykorzystywanych w procesach zapłodnienia metodą in vitro.

Słowa kluczowe: zapłodnienie in vitro, sztuczna inteligencja, embriologia

Abstract: Currently, it is becoming increasingly difficult for couples of reproductive age to have children. The World Health Organization (WHO) has defined infertility as a civilization disease. Infertility is the inability to conceive with regular intercourse without protection. There are many causes of this disease, but its origin is not always possible to determine. It is estimated that 10-18% of couples of reproductive age worldwide suffer from infertility. In Poland, about 10-15% of couples are dealing with this problem. It should be noted that these are approximate statistics, as the actual number is difficult to estimate. Many couples decide to use in vitro fertilization (IVF) as a last possible way to treat infertility. Since artificial intelligence (AI) has been applied in medicine, the scope of research has been expanded on the possibility of using AI in almost every aspect of reproductive medicine. All these technologies are intended to increase the chances of successful fertilization. The aim of this work is to review the currently available techniques of artificial intelligence used in in vitro fertilization processes.

Keywords: in vitro fertilisation, artificial intelligence, embryology

1. Wstęp

Zajście w ciążę w przypadku płodnych par następuje średnio po 8 miesiącach regularnego stosunku [1]. Diagnozę o niepłodności można postawić, jeśli nie dojdzie do zapłodnienia po 12 miesiącach regularnego współżycia bez zabezpieczenia [2]. W Polsce z problemem niepłodności boryka się około 10–15% par [3]. W 85% przypadków znana jest przyczyna niepłodności. Najczęściej są to zaburzenia owulacji (około 25%). U około 15% par niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie przyczyny niepłodności.

Wyniki badań wykazały, że pary w krajach rozwiniętych częściej cierpiały na niepłodność pierwotną, podczas gdy w krajach rozwijających się częściej występowała niepłodność wtórna [4]. Przyczyny niepłodności możemy podzielić na żeńskie i męskie. Do żeńskich należą: zaburzenia owulacji, niepłodność jajowodów, endometrioza, zmniejszona rezerwa jajnikowa oraz nieprawidłowości dotyczące macicy i szyjki macicy [5]. W przypadku niepłodności męskiej są to problemy z produkcją plemników, z ich transportem przez drogi rodne, a niepłodność współżyciowa jest spowodowana zaburzeniami, które utrudniają erekcję i wytrysk [6].

Do leczenia niepłodności stosuje się terapie hormonalne, farmakologiczne lub stymulujące owulację i jajniki. Można też wykonać domaciczną inseminację ang. *intrauterine insemination* (IUI), która polega na umieszczeniu plemników w macicy od 24 do 36 godzin po endogennym skoku hormonu luteinizującego ang. *luteinizing hormone* (LH) [7].

Najczęściej stosowanymi procedurami są technologie wspomaganie rozrodu ang. *assisted reproductive technology* (ART), które obejmują szeroki zakres procedur i technik wspierających leczenie niepłodności. ART wykorzystuje ludzkie gamety lub embriony *in vitro*. Zależnie od przyczyny stosowania ART można wykonać docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika ang. *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI), zapłodnienie *in vitro* (IVF) i transfer zarodka ang. *embryo transfer* (ET) [8].

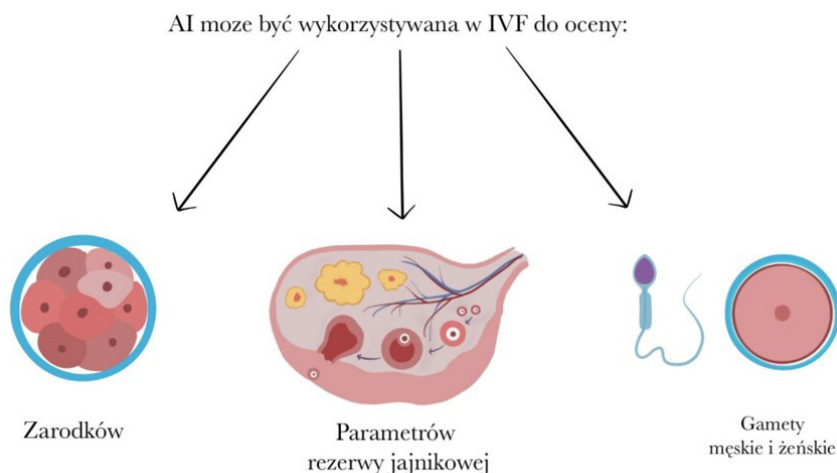
Skuteczność metody zapłodnienia *in vitro* zależy od wielu parametrów. Szacuje się, że najważniejszym z nich jest jakość zarodka i wiek matki [9].

2. ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W MEDYCYNIE ROZRODU

Pierwszy raz sztuczną inteligencję wykorzystano ponad 20 lat temu do monitorowania ciąży po zapłodnieniu *in vitro* [10]. Najwcześniej wykorzystano AI do obrazowania. Miała ona pomóc w analizie i selekcji kompetentnych

oocytów i zarodków, które miały największe prawdopodobieństwo na zagnieżdzenie ^[11]. W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku sztuczna inteligencja z bardzo dużą dokładnością sklasyfikowała blastocysty ^[12].

Techniki, w których AI może być wykorzystywana w IVF to ocena i selekcja zarodków, optymalizacja oceny parametrów rezerwy jajnikowej oraz selekcja gamet ^[13].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono możliwości wykorzystania technologii, jakie daje sztuczna inteligencja, w dziedzinie zapłodnienia metodą in vitro. Opracowanie własne

Obecnie selekcja komórek do zapłodnienia i zarodków odbywa się ręcznie. Polega to na ocenie cech morfologicznych komórek przez przeszkolonych i doświadczonych embriologów klinicznych. Systemem, na którym opierają się specjaliści, jest Skala Gardnera analizująca takie cechy jak: jakość wewnętrznej masy komórkowej, jakość trofektodermi i zaawansowanie rozwojowe zarodka ^[14].

Badania pokazują, że wykorzystanie AI przy codziennym podejmowaniu decyzji związanych z zapłodnieniem in vitro jest możliwe, na razie jako element pomocniczy. Trwają dalsze badania nad szerszym wykorzystaniem tych algorytmów ^[15].

Model sztucznej inteligencji stworzony przez Guh i in. pozwolił oszacować wynik leczenia in vitro oraz zaplanować terapie zgodne z indywidualnymi predyspozycjami pacjenta ^[16]. Eksploracja danych w połączeniu ze sztuczną inteligencją pozwalają klinicytom lepiej oceniać skuteczność leczenia oraz trafniej przewidywać powodzenia przebiegu ciąży ^[17].

Rozbieżność jaka występuje w wynikach badań między niezależnymi ośrodkami leczenia niepłodności może stanowić główny powód do uwzględnienia AI w codziennej procedurze leczenia niepłodności [18].

Skonstruowanie modelu AI w połączeniu z analizą obrazu może odnieść sukces w rozpoznawaniu najlepszych komórek do rozrodu. Zredukowałoby to liczbę błędów wynikających z natury człowieka i zminimalizowałoby nakład pracy ręcznej. Nadal brakuje badań przeprowadzonych na dużą skalę, które pomogłyby ocenić trafność algorytmów i skuteczność ich działania. Brakuje również systemów eksperckich, gdyż współcześnie stosowane algorytmy są dosyć ograniczone i półautomatyczne [19].

Postępy w technologii wspomagania rozrodu zaprezentowano w Tabeli 1.

Tabela 1. Lista kluczowych postępów w automatyzacji procedur laboratoryjnych IVF z pomocą AI [20]

Typ komórki	Procedura ART	Opis postępu
Plemniki	Ilość plemników	Automatyczne obliczanie stężenia plemników na urządzeniu podręcznym [21].
	Ocena ruchliwości plemników	Automatyczne obliczanie ruchliwości plemników na urządzeniu podręcznym [21].
	Wynik progresji do przodu	Zautomatyzowany pomiar prędkości plemników i klasyfikacja indywidualnego wyniku progresji plemników do przodu [21,22].
	Test fragmentacji DNA	Zautomatyzowany pomiar fragmentacji DNA plemników na urządzeniu podręcznym [23].
	Ocena żywotności plemników	Zautomatyzowane zliczanie różnicowe barwienia żywych i martwych plemników [23].
	Pomiar morfologii plemników	Zautomatyzowana klasyfikacja i pomiar prawidłowych i nieprawidłowych form morfologii plemników [24].
Oocyt	Klasyfikacja morfologii oocytów	Identyfikacja i klasyfikacja cech morfologicznych oocytów [25].
	Ocena jakości oocytów	Związek morfologii oocytów z rozwojem przedjądrowym i późniejszym rozwojem zarodka [26].
	Ocena dojrzwania oocytów	Zautomatyzowana identyfikacja wytłoczonego ciała kierunkowego w oocytach metafazy II [25].
	Wyrównanie oocyty do ICSI	Identyfikacja właściwego miejsca wstrzyknięcia plemników do oocytów podczas ICSI [25].
Etap przedjądrowy	Ocena zapłodnienia	Automatyczna ocena zapłodnienia 14-18 h po inseminacji [23,27].
	Klasyfikacja morfologii stadium przedjądrowego	Segmentacja i klasyfikacja cech morfologicznych stadium przedjądrowego [28].
	Ocena jakości stadium przedjądrowego	Prognozowanie rozwoju zarodka na etapie przedjądrowym na podstawie ruchu cytoplazmatycznego [29].

Stadium blastocysty	Klasyfikacja stadium blastocysty	Klasyfikacja zarodków w stadium blastocysty na podstawie morfologii i wyniku implantacji ^[30,31,32,33] .
	Podjęcie decyzji o wtryfikacji i biopsji zarodka	Wykorzystanie obrazów statycznych do określenia, czy blastocysta spełnia kryteria rozwojowe dla wtryfikacji i/lub biopsji trofektodermi ^[30] .
	Wybór zarodków do transferu	Przewidywanie i selekcja zarodków w stadium blastocysty do transferu na podstawie obrazów statycznych, wielkości rozwojowej, ekspansji trofektodermi i proteomiki ^[34,35,36,37,38,39] .
	Przewidywanie stanu ploidalności zarodka	Nieinwazyjne przewidywanie ploidalności zarodka przy użyciu statycznych obrazów zarodków w stadium blastocysty i charakterystyki pacjenta ^[40,41,42] .
	Monitorowanie jakości procedur laboratoryjnych	Wykorzystanie modeli przewidywania implantacji do oceny kompetencji embriologów i lekarzy w zakresie selekcji, wtryfikacji, ocieplania i przenieszenia zarodków ^[43] .

3. AI W SELEKCJI KOMÓREK DO ZAPŁODNIENIA

Dzisiejsza technologia kliniczna ocenia zdrowie gamet na podstawie identyfikacji wczesnych markerów jakości. Uwzględnia to wizualizację gamet za pomocą bezpośredniej inspekcji lub przez statystyczne obrazy czy filmy poklatkowe ^[44]. Selekcjonując żeńskie gamety klinicyści muszą zwrócić uwagę na wielkość pęcherzyków, morfologię oocytów i ich cechy cytoplazmatyczne. W przypadku oceny plemników istotnymi parametrami jest ich morfologia, koncentracja i ich ruchliwość. Z uwagi na fakt, iż do tej pory selekcji gamet dokonuje się ręcznie przez klinicystów, krokiem milowym w usprawnieniu tego procesu jest wykorzystanie sztucznej inteligencji. Obecnie występują różnice między operatorami, a AI mogłaby je zniwelować i zminimalizować błędy ludzkie ^[13,45].

3.1. AI w selekcji oocytów

Do oceny ludzkich oocytów głównie służy obserwacja wzgórka oocytowego pod względem jego wyglądu morfologicznego ^[46]. Jest to wstępna ocena, gdyż faktyczną dojrzałość oocytu można potwierdzić usuwając wzgórek i obserwując pierwsze ciało kierunkowe. Aby usprawnić proces selekcji na tym etapie, należy stworzyć nieinwazyjną metodę identyfikacji markerów dojrzałości cytoplazmatycznej ^[47]. Jednym z rozwiązań może stać się wykorzystanie uczenia maszynowego ang. *machine learning* (ML) do obserwacji oocytów przed docytoplazmatycznym wstrzyknięciem plemnika oraz ocena zachowania oocytów podczas tego procesu ^[48]. Sukces leczenia niepłodności

zależy też od jakości oocytów. Badania dowodzą, iż wskaźnik żywych urodzeń rośnie wraz ze wzrostem liczby pobranych oocytów ^[49]. Wiąże się to jednak ze zwiększeniem liczby tworzonych jak i marnowanych zarodków. Remedium mogłaby stać się sztuczna inteligencja ^[20].

W 2021 roku Tarogosz i współpracownicy przeprowadzili badanie dotyczące segmentacji oocytów. Ich algorytm klasyfikował oocyty na podstawie cech morfologicznych: przejrzystości cytoplazmy, rozproszenia ziarnistości cytoplazmatycznej, gładkiego skupiska retikulum endoplazmatycznego, wakuoli, pierwszego ciała kierunkowego, ciała wielobiegunowego, fragmentarycznego ciała kierunkowego, przestrzeni okołowitellinowatej, strefy przezroczystej, komórki wzgórka i pęcherzyka zarodkowego. Badanie pokazało, że dokładność algorytmu wynosiła około 85% dla wzorców treningowych i 79% dla walidacji ^[1].

Inne badanie przeprowadzone przez Dickinson i in. w 2020 roku umożliwiło zlokalizowanie pierwszego wtłoczonego ciała polarnego, dzięki czemu możliwe było odróżnienie dojrzałych oocytów w stadium metafazy I ang. *metaphase I* (MI) od oocytów w stadium metafazy II ang. *metaphase II* (MII) i pęcherzyka zarodkowego ang. *germinal vesicle* (GV). Pozwoliło to także na zidentyfikowanie na oocytych miejsca do wstrzyknięcia plemników do ICSI ^[28].

3.2. AI w selekcji nasienia

Jednym z pierwszych kroków podejmowanych w procesie rozpoznania przyczyny niepłodności jest badanie nasienia. Identyfikacja morfologii plemników i monitorowanie ich ruchliwości jest kluczowe w ocenie płodności. Do tej pory problem w poprawnej ocenie stanowił brak obiektywizmu, trudność w ocenie morfologii plemników i duże rozbieżności pomiędzy niezależnymi laboratoriami ^[19].

Pomocne mogą być możliwości jakie daje sztuczna inteligencja w połączeniu z popularną metodą analizy nasienia zwaną wspomaganą komputerowo analizą nasienia ang. *Computer-Assisted Semen Analysis* (CASA). Umożliwia ona przetwarzanie dużej ilości danych i obrazów z dużą dokładnością i powtarzalnością ^[50].

Girela i in. w swoim projekcie opracowali sieci neuronowe pozwalające przewidzieć koncentrację i ruchliwość ludzkich plemników na podstawie stylu życia i czynników środowiskowych. Metoda ta może posłużyć we wczesnej diagnostyce niepłodności ^[51].

Pierwotnie w urologii rozrodczej AI wykorzystywana była tylko do analizowania nasienia, jednak obecny rozwój technologii i sztucznej inteligencji pozwala na analizę nasienia, żywotności plemników i integralności DNA [21,23].

Badania dowodzą, że pH wewnątrzkomórkowe ludzkich plemników wpływa na sukces przeprowadzenia zapłodnienia metodą in vitro. Algorytm AI był w stanie przewidzieć skuteczność w przypadku konwencjonalnego zapłodnienia in vitro. Zmienne, które były brane pod uwagę przez AI to: zmienne kliniczne i demograficzne dla każdego partnera, wewnątrzkomórkowe pH plemników i potencjał błony plemników, ruchliwość plemników, współczynnik liniowości plemników, boczne przemieszczenie główki plemników i prędkość krzywoliniową plemników. Co ciekawe, testy wewnątrzkomórkowego pH pozwalają na ocenę pojemności plemników [52].

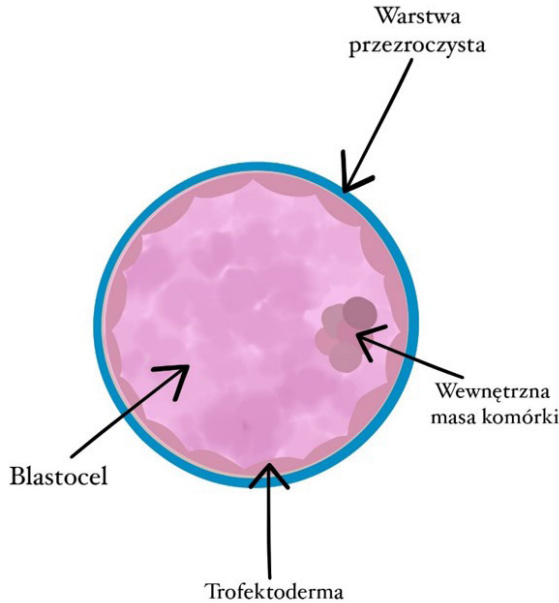
Selekcja plemników za pomocą AI może zwiększyć prawdopodobieństwo sukcesu sztucznego rozrodu, jednak ta technologia nie została jeszcze zastosowana w rutynowym sortowaniu nasienia. Badania wskazują, iż należy położyć większy nacisk na pojedyncze plemniki, które posiadają największe prawdopodobieństwo na zapłodnienie komórki jajowej [53].

4. AI W SELEKCJI ZARODKÓW

Selekcja zarodków potrzebnych do zapłodnienia in vitro to proces, w którym ocenia się jakość zapłodnionych oocytów oraz wybranie zarodka o najlepszych cechach morfologicznych do późniejszego transferu. W procesie powstają rozbieżności wynikające ze zmienności międzyoperatorskich oraz przez wpływ czynników zakłócających [54]. Sztuczna inteligencja oraz możliwość uczenia maszynowego pozwalają operować ogromnymi bazami danych do wyszukiwania wzorców, które posłużą do znalezienia najlepszego zarodka. Pozwala to na uzyskanie obiektywnej oceny i uniknąć błędów wynikających z mniejszej precyzji ludzi w stosunku do maszyn [55]. Model głębokiej sieci neuronowej ang. *convolutional neural network* (CNN) utworzona przez Dimitriadis i in. pozwolił na rozróżnienie prawidłowych zygot 18 godzin po inseminacji z dokładnością ponad 90%. Są to obiecujące badania, które usprawniłyby prace embriologów przy potwierdzaniu oceny zapłodnienia każdej komórki jajowej [56].

Dzisiejszy rozwój embriologii pozwala również na rozróżnienie 4 parametrów istotnych podczas selekcji zarodków. Wyróżnia się warstwę przezroczystą ang. *zona pellucida* (ZP), trofektodermę ang. *trophectoderm* (TE),

blastocoel ang. *blastocoel* (BL) i wewnętrzną masę komórkową ang. *inner cell mass* (ICM) ^[57].



Rycina 2 Parametry wykorzystywane do oceny zarodków, podczas ich selekcji.
Opracowanie własne

Techniki wykorzystywane do selekcji zarodków z największym prawdopodobieństwem na zagnieżdżenie to między innymi: obrazowanie poklatkowe zarodka w hodowli ^[58,59,60], profilowanie metabolomiczne zużytych pożywek hodowlanych ^[61], oraz preimplantacyjne testy genetyczne ^[62].

Interesującym rozwiązaniem jest też możliwość połączenia sztucznej inteligencji i automatycznych analiz morfologicznych zarodków lub blastocyst ^[63]. Algorytm AI skonstruowany tak, aby automatycznie rozróżniać segmentacje dwóch głównych składników blastocyst ludzkich: wewnętrzną masę komórkową i trofektodermę. Podczas rozpoznania istotne są informacje o teksturze embrionów 5 dnia do identyfikacji rejonów ICM i TE. Ważne są też biologiczne i fizyczne właściwości blastocyst, ponieważ oba te rejon są bardzo podobne pod względem tekstury i często ciężko je rozpoznać na zdjęciu. Dzięki automatycznej identyfikacji tych rejonów można usprawnić proces analizy ilościowej ^[64].

Przeprowadzono szereg badań, w których sztuczna inteligencja poddawana była próbie oszacowania zaistnienia ciąży po przeniesieniu blastocysty [35,36, 65]. Pozwoliło to wykazać, że automatyczny model AI oparty na głębokim uczeniu osiąga wysokie wyniki co do wyznaczenia zarodków z największą możliwością na ciążę w każdej grupie wiekowej matek [66].

W badaniu retrospektywnym wykorzystującym dane kobiet po zabiegu IVF w latach 2011-2021 przedstawiono nowe parametry morfodynamiczne i morfokinetyczne dotyczące podziałów zarodka, które należy szerzej przebadać. Te parametry mogą odegrać ogromną rolę w ocenianiu powodzenia implantacji zarodka [34].

Dodatkowo podczas selekcji zarodków dokonuje się testów w kierunku aneuploidii ang. *preimplantation genetic testing for aneuploidy* (PGT-A). Testy wykonuje się przed implantacją zarodka, a interpretacja wyników opiera się na analizie przez specjalistów. Przeprowadzenie takiego badania pozwala na transfer euploidalnego, chromosomalnie normalnego zarodka, co zwiększa prawdopodobieństwo na pomyślną ciążę pacjentki [67]. Badanie PGT-A jest testem inwazyjnym, kosztownym i może obniżyć żywotność zarodków. Polega na pobraniu kilku komórek trofektodermi, linii tworzącej łożysko. Prowadzone są badania nad nieinwazyjnym PGT-A, które miałyby się opierać na analizie DNA uwalnianego z TE i ICM do pożywki hodowlanej [68]. W tym obszarze diagnostyki sztuczna inteligencja również może wprowadzić innowacje, gdyż istnieją badania nad wykorzystaniem uczenia maszynowego do interpretacji wyników PGT-A. AI ma wyeliminować subiektywną ocenę obserwatora, ograniczenia fizyczne i emocjonalne. AI mogłoby usprawnić klasyfikowanie stanu ploidalności zarodków [36,67].

5. AI W NIEPOWODZENIU ZAPŁODNIENIEM METODĄ IN VITRO

Badanie przeprowadzone w roku 2020 dowodzi, że wskaźnik ciąż po jednym cyklu IVF może sięgać nawet 52%. Mimo to około 15% kobiet boryka się z problemem wielokrotnego niepowodzenia zapłodnienia metodą in vitro [69].

Nawracające niepowodzenie implantacji ang. *recurrent implantation failure* (RIF) jest jednostką kliniczną, występującą w przypadku wielokrotnego niepowodzenia implantacji zarodka. Jak dotąd nie ma ujednoliconej definicji RIF. Istotne jest, aby w definicji uwzględnić wiek matki oraz na jakim etapie zarodki zostały przeniesione [70,71].

Najnowsze opinie klinicystów, embriologów i biologów IVF uznają nawracające niepowodzenie implantacji za trzy transfery zarodków, zarówno świeżych, jak i mrożonych [72,73]. Wielkie nadzieje pokłada się w sztucznej inteligencji, która w tym przypadku miałaby pomóc w wybraniu dla pacjentów dotkniętych RIF najlepszej strategii transferu zarodków. Opierałoby się to na zapewnieniu wysokiego poziomu ciąży klinicznych, w celu maksymalnego zmniejszenia wskaźnika ciąży mnogich [74].

Analiza danych pacjentów przez AI może pomóc stworzyć spersonalizowaną strategię leczenia parom starającym się o potomstwo [75].

Taki system miałby przeanalizować zmienne kliniczne przed etapem transferu zarodka i obliczyć wyniki dla dwóch prób: po transferze pojedynczego zarodka ang. *single embryo transfer* (SET) oraz podwójnego transferu zarodków ang. *double embryo transfer* (DET). Jeśli wskaźnik powodzenia SET byłby wysoki, system zarekomendowałby wykonanie SET w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży mnogiej. W przypadku, gdy wskaźnik powodzenia byłby wyższy dla DET, klinicyści zgodnie z preferencją pacjenta mogliby wykonać DET [76].

6. PODSUMOWANIE

Niepłodność dotyka coraz większą liczbę par na świecie. Dla wielu z nich ostatnią szansą na splotnienie potomstwa jest zapłodnienie metodą in vitro. Potencjał jaki niesie za sobą sztuczna inteligencja otwiera nowe możliwości na ulepszenie tej metody. Umożliwiłoby to szybsze i lepsze spersonalizowane terapie. Mimo wszystkich zalet jakie posiada sztuczna inteligencja, obecnie należy ją traktować jako dodatek do leczenia. Niezbędne są dalsze randomizowane badania kontrolne, aby wprowadzić zastosowanie AI do codziennej praktyki lekarskiej. Zastosowanie AI wiąże się też z problemem natury etycznej oraz poufnością danych. Niemniej jednak jest to bardzo obiecujące rozwiązanie dotychczasowych problemów medycyny rozrodczej.

REFERENCJE

1. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Mivšek AP. Infertility and Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. Acta Clinica Croatica. 2019;58(3). doi:10.20471/acc.2019.58.03.15

2. Siristatidis C, Stavros S, Drakeley A, et al. Omics and Artificial Intelligence to Improve In Vitro Fertilization (IVF) Success: A Proposed Protocol. *Diagnostics*. 2021;11(5):743. doi:10.3390/diagnostics11050743
3. Targosz A, Przyszałka P, Wiaderkiewicz R, Mrugacz G. Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks. *BioMedical Engineering OnLine*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12938-021-00864-w
4. Mn M, Sr F, T B, S V, Ga S. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS medicine*. Published 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271957/>
5. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788
6. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Human Reproduction Update*. 2021;28(1):15-29. doi:10.1093/humupd/dmab030
7. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2020;113(2):305-322. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
8. Fernandez EI, Ferreira AS, Cecílio MHM, et al. Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(10):2359-2376. doi:10.1007/s10815-020-01881-9
9. Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, et al. Reporting on the Value of Artificial Intelligence in Predicting the Optimal Embryo for Transfer: A Systematic Review including Data Synthesis. *Biomedicines*. 2022;10(3):697. doi:10.3390/biomedicines10030697
10. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, et al. Are computational applications the “crystal ball” in the IVF laboratory? The evolution from mathematics to artificial intelligence. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(9):1545-1557. doi:10.1007/s10815-018-1266-6
11. Babayev E. Man versus machine in IVF—can artificial intelligence replace physicians? *Fertility and Sterility*. 2020;114(5). doi:10.1016/j.fertnstert.2020.07.042

12. Kragh MF, Rimestad J, Berntsen J, Karstoft H. Automatic grading of human blastocysts from time-lapse imaging. *Computers in Biology and Medicine*. 2019; 115:103494. doi:10.1016/j.compbio.2019.103494
13. Zaninovic N, Elemento O, Rosenwaks Z. Artificial intelligence: its applications in reproductive medicine and the assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*. 2019;112(1):28-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.05.019
14. VerMilyea M, Hall JMM, Diakiw SM, et al. Development of an artificial intelligence-based assessment model for prediction of embryo viability using static images captured by optical light microscopy during IVF. *Human Reproduction*. 2020;35(4):770-784. doi:10.1093/humrep/deaa013
15. Letterie G, Mac Donald A. Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):1026-1031. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.06.006
16. Guh RS, Wu TCJ, Weng SP. Integrating genetic algorithm and decision tree learning for assistance in predicting in vitro fertilization outcomes. *Expert Systems with Applications*. 2011;38(4):4437-4449. doi:10.1016/j.eswa.2010.09.112
17. Iftikhar P, Kuijpers M, Khayyat A, Iftikhar A, Sa MDD. Artificial Intelligence: A New Paradigm in Obstetrics and Gynecology Research and Clinical Practice. *Cureus*. 2020;12(2). doi:10.7759/cureus.7124
18. Siristatidis C, Pouliakis A, Chrelias C, Kassanos D. Artificial Intelligence in IVF: A Need. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2011;57(4):179-185. doi:10.3109/19396368.2011.558607
19. Wang R, Pan W, Jin L, et al. Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2019;158(4): R139-R154. doi:10.1530/REP-18-0523
20. Dimitriadis I, Zaninovic N, Badiola AC, Bormann CL. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022;44(3):435-448. doi:10.1016/j.rbmo.2021.11.003
21. Kanakasabapathy MK, Sadasivam M, Singh A, et al. An automated smartphone-based diagnostic assay for point-of-care semen analysis. *Science Translational Medicine*. 2017;9(382):eaa17863. doi:10.1126/scitranslmed.aai7863

22. Goodson SG, White S, Stevans AM, et al. CASAnova: a multiclass support vector machine model for the classification of human sperm motility patterns†. *Biology of Reproduction*. 2017;97(5):698-708. doi:10.1093/biolre/iox120
23. Dimitriadis I, L. Bormann C, Kanakasabapathy MK, et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score. *PLoS ONE*. 2019;14(3). doi:10.1371/journal.pone.0212562
24. Mirsky SK, Barnea I, Levi M, Greenspan H, Shaked NT. Automated analysis of individual sperm cells using stain-free interferometric phase microscopy and machine learning. *Cytometry Part A*. 2017;91(9):893-900. doi:10.1002/cyto.a.23189
25. Munné S, Nakajima ST, Najmabadi S, et al. First PGT-A using human in vivo blastocysts recovered by uterine lavage: comparison with matched IVF embryo controls†. *Human Reproduction*. 2020;35(1):70-80. doi:10.1093/humrep/dez242
26. Sacha CR, Vagios S, Souter I, et al. MATURITY OF OOCYTE COHORT IMPACTS BLASTOCYST DEVELOPMENT AS CLASSIFIED BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI). *Fertility and Sterility*. 2021;116(3): e161. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.435
27. Kanakasabapathy MK, Hammer KC, Dickinson K, et al. USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE TO AVOID HUMAN ERROR IN IDENTIFYING EMBRYOS. *Fertility and Sterility*. 2020;113(4):e45. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.02.098
28. Zhao M, Xu M, Li H, et al. Application of convolutional neural network on early human embryo segmentation during in vitro fertilization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021;25(5):2633-2644. doi:10.1111/jcmm.16288
29. Coticchio G, Fiorentino G, Nicora G, et al. Cytoplasmic movements of the early human embryo: imaging and artificial intelligence to predict blastocyst development. *Reproductive Biomedicine Online*. 2021; 42(3):521-528. doi:10.1016/j.rbmo.2020.12.008
30. Bormann CL, Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, et al. Consistency and objectivity of automated embryo assessments using deep neural networks. *Fertility and Sterility*. 2020;113(4):781-787.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.004

31. Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *npj Digital Medicine*. 2019;2(1). doi:10.1038/s41746-019-0096-y
32. Leahy BD, Jang WD., Yang HY, et al. Automated Measurements of Key Morphological Features of Human Embryos for IVF. *Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2020;12265(25):25-35. doi:10.1007/978-3-030-59722-1_3
33. Thirumalaraju P, Kanakasabapathy MK, Bormann CL, et al. Evaluation of deep convolutional neural networks in classifying human embryo images based on their morphological quality. *Heliyon*. 2021;7(2): e06298. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06298
34. Bori L, Paya E, Alegre L, et al. Novel and conventional embryo parameters as input data for artificial neural networks: an artificial intelligence model applied for prediction of the implantation potential. *Fertility and Sterility*. 2020;114(6):1232-1241. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.08.023
35. Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Human Reproduction*. 2019;34(6):1011-1018. doi:10.1093/humrep/dez064
36. Bormann CL, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, et al. Performance of a deep learning based neural network in the selection of human blastocysts for implantation. *eLife*. 2020;9. doi:10.7554/elife.55301
37. Fitz VW, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, et al. Should there be an “AI” in TEAM? Embryologists selection of high implantation potential embryos improves with the aid of an artificial intelligence algorithm. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(10):2663-2670. doi:10.1007/s10815-021-02318-7
38. Huang TTF, Kosasa T, Walker B, et al. Deep learning neural network analysis of human blastocyst expansion from time-lapse image files. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;42(6):1075-1085. doi:10.1016/j.rbmo.2021.02.015
39. Louis CM, Erwin A, Handayani N, Polim AA, Boediono A, Sini I. Review of computer vision application in in vitro fertilization: the application of deep learning-based computer vision technology in the world

- of IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(7):1627-1639. doi:10.1007/s10815-021-02123-2
40. Chavez-Badiola A, Flores-Saiffe-Farías A, Mendizabal-Ruiz G, Drakeley AJ, Cohen J. Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm (ERICA): artificial intelligence clinical assistant predicting embryo ploidy and implantation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;41(4):585-593. doi:10.1016/j.rbmo.2020.07.003
41. Jiang VS, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, et al. THE USE OF VOTING ENSEMBLES AND PATIENT CHARACTERISTICS TO IMPROVE THE ACCURACY OF DEEP NEURAL NETWORKS AS A NON-INVASIVE METHOD TO CLASSIFY EMBRYO PLOIDY STATUS. *Fertility and Sterility*. 2021;116(3):e155-e156. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.421
42. Pennetta F, Lagalla C, Borini A. Embryo morphokinetic characteristics and euploidy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2018;30(3):185-196. doi:10.1097/gco.0000000000000453
43. Dimitriadis I, Kanakasabapathy MK, Thirumalaraju P, et al. ARTIFICIAL INTELLIGENCE ASSISTANCE FOR THE QUALITY ASSESSMENT OF EMBRYO VITRIFICATION, WARMING AND TRANSFERS IN THE IVF LABORATORY. *Fertility and Sterility*. 2021;116(3):e162. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.437
44. Babayev E, Feinberg EC. Embryo through the lens: from time-lapse cinematography to artificial intelligence. *Fertility and Sterility*. 2020;113(2):342-343. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.001
45. Chow DJX, Wijesinghe P, Dholakia K, Dunning KR. Does artificial intelligence have a role in the IVF clinic? *Reproduction and Fertility*. 2021;2(3):C29-C34. doi:10.1530/RAF-21-0043
46. Gardner DK, Sakkas D. Making and selecting the best embryo in the laboratory. *Fertility and Sterility*. Published online December 12, 2022:S0015-0282(22)020349. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.11.007
47. Shu Y, Gebhardt J, Watt J, Lyon J, Dasig D, Behr B. Fertilization, embryo development, and clinical outcome of immature oocytes from stimulated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*. 2007;87(5):1022-1027. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.110

48. Zaninovic N, Rosenwaks Z. Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):914-920. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.157
49. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):661-670.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.039
50. Choi J, Alkhoury L, Urbano LF, Masson P, VerMilyea M, Kam M. An assessment tool for computer-assisted semen analysis (CASA) algorithms. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16830. doi:10.1038/s41598-022-20943-9
51. Girela JL, Gil D, Johnsson M, Gomez-Torres MJ, De Juan J. Semen parameters can be predicted from environmental factors and lifestyle using artificial intelligence methods. *Biology of Reproduction*. 2013;88(4):99. doi:10.1095/biolreprod.112.104653
52. Gunderson SJ, Puga Molina LC, Spies N, et al. Machine-learning algorithm incorporating capacitated sperm intracellular pH predicts conventional in vitro fertilization success in normospermic patients. *Fertility and Sterility*. 2021;115(4):930-939. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.10.038
53. Patel DP, Gross KX, Hotaling JM. Can artificial intelligence drive optimal sperm selection for in vitro fertilization? *Fertility and Sterility*. 2021;115(4):883. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.02.004
54. Afnan MAM, Liu Y, Conitzer V, et al. Interpretable, not black-box, artificial intelligence should be used for embryo selection. *Human Reproduction Open*. 2021;2021(4). doi:10.1093/hropen/hoab040
55. Rosenwaks Z. Artificial intelligence in reproductive medicine: a fleeting concept or the wave of the future? *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):905-907. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.10.002
56. Dimitriadis I, Bormann CL, Kanakasabapathy MK, et al. Deep convolutional neural networks (CNN) for assessment and selection of normally fertilized human embryos. *Fertility and Sterility*. 2019;112(3):e272. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.805
57. Arsalan M, Haider A, Choi J, Park KR. Detecting Blastocyst Components by Artificial Intelligence for Human Embryological Analysis to Improve

- Success Rate of In Vitro Fertilization. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(2):124. doi:10.3390/jpm12020124
58. Liu Y, Chapple V, Feenan K, Roberts P, Matson P. Time-lapse deselection model for human day 3 in vitro fertilization embryos: the combination of qualitative and quantitative measures of embryo growth. *Fertility and Sterility*. 2016;105(3):656-662.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.003
59. Liao Q, Zhang Q, Feng X, et al. Development of deep learning algorithms for predicting blastocyst formation and quality by time-lapse monitoring. *Communications Biology*. 2021;4(1):415. doi:10.1038/s42003-021-01937-1
60. Kragh MF, Rimestad J, Berntsen J, Karstoft H. Automatic grading of human blastocysts from time-lapse imaging. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;115:103494. doi:10.1016/j.complbiomed.2019.103494
61. Zmuidinaite R, Sharara FI, Iles RK. Current Advancements in Noninvasive Profiling of the Embryo Culture Media Secretome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2513. doi:10.3390/ijms22052513
62. Kemper JM, Wang R, Rolnik DL, Mol BW. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: are we examining the correct outcomes? *Human Reproduction*. 2020;35(11):2408-2412. doi:10.1093/humrep/deaa224
63. Friedenthal J, Hernandez-Nieto C, Roth RM, et al. Clinical implementation of algorithm-based embryo selection is associated with improved pregnancy outcomes in single vitrified warmed euploid embryo transfers. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(7):1647-1653. doi:10.1007/s10815-021-02203-3
64. Saeedi P, Yee D, Au J, Havelock J. Automatic Identification of Human Blastocyst Components via Texture. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2017;64(12):2968-2978. doi:10.1109/tbme.2017.2759665
65. Zhan Q, Sierra ET, Malmsten J, Ye Z, Rosenwaks Z, Zaninovic N. Blastocyst score, a blastocyst quality ranking tool, is a predictor of blastocyst ploidy and implantation potential. *F&S Reports*. 2020;1(2):133-141. doi:10.1016/j.xfre.2020.05.004
66. Ueno S, Berntsen J, Ito M, et al. Pregnancy prediction performance of an annotation-free embryo scoring system on the basis of deep learning after single vitrified-warmed blastocyst transfer: a single-center large

- cohort retrospective study. *Fertility and Sterility*. 2021;116(4):1172-1180. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.06.001
67. Barnes J, Brendel M, Gao VR, et al. A non-invasive artificial intelligence approach for the prediction of human blastocyst ploidy: a retrospective model development and validation study. *The Lancet Digital Health*. 2023;5(1):e28-e40. doi:10.1016/S2589-7500(22)00213-8
68. Huang L, Bogale B, Tang Y, Lu S, Xie XS, Racowsky C. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(28):14105-14112. doi:10.1073/pnas.1907472116
69. Busnelli A, Reschini M, Cardellicchio L, Vegetti W, Somigliana E, Vercellini P. How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;40(1):91-97. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.014
70. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure—update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1). doi:10.1186/s12958-018-0414-2
71. Coughlan C. What to do when good-quality embryos repeatedly fail to implant. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;53:48-59. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.07.004
72. Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):10082. doi:10.3390/ijms221810082
73. Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Human Reproduction*. 2020;36(2):305-317. doi:10.1093/humrep/deaa317
74. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2017;107(4):901-903. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.107
75. Siristatidis C, Vogiatzi P, Pouliakis A, Trivella M, Papantoniou N, Bertocchi S. Predicting IVF Outcome: A Proposed Web-based System Using Artificial Intelligence. In *Vivo* (Athens, Greece). 2016;30(4):507-512. Accessed January 6, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381616/>

76. Shen L, Zhang Y, Chen W, Yin X. The Application of Artificial Intelligence in Predicting Embryo Transfer Outcome of Recurrent Implantation Failure. *Frontiers in Physiology*. 2022;13. doi:10.3389/fphys.2022.885661

Z ogromną przyjemnością prezentujemy dziewiątą książkę z serii „Innowacje w Medycynie”. Książki, która powstała przez młodych dla młodych.

Książka zawiera 11 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. Rozpoczynamy od rozdziałów poświęconych aktualnym wyzwaniom współczesnej medycyny krajów rozwiniętych: chorób autoimmunologicznych. Autorzy omawiają jak nowoczesne techniki tj. terapie biologiczne pomagają leczyć choroby takie jak AZS czy toczeń rumieniowaty układowy. Dalej przechodzimy do postępu w leczeniu chorób neurologicznych - padaczki i choroby Alzheimera. Dalej płynnie przechodzimy do prób rozwiązania jakże istotnych problemów medycznych jakimi są nowotwory prostaty, schizofrenia czy uzależnienie od leków. Książkę kończą rozdziały opisujące techniki, gdzie medycyna styka się z informatyką. Czytelnicy dowiedzą się z nich jak telechirurgia wspomaga leczenie choroby niedokrwiennej serca oraz jak sztuczna inteligencja pomaga walczyć z bezpłodnością.

ISBN: 978-83-67527-56-9