

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część I



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2023

Redakcja naukowa

dr Jędrzej Nyćkowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66743-87-8)

ISBN (wydanie online 978-83-66743-94-6)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-93-9)

Data wydania: maj 2023

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Charakterystyka wybranych mikroorganizmów występujących w trudno gojących się ranach	7
<i>Weronika Brudz, Aleksandra Omelaniuk, Dawid Gniazdo</i>	
2. Febuksostat w leczeniu chorych na dnę moczanową	13
<i>Gorzelik Anna, Habel Natalia, Kurzak Aleksandra, Gudyka Paulina, Grajcarek Łukasz, Parys Wioletta</i>	
3. Zastosowanie breksanolonu w leczeniu depresji poporodowej	19
<i>Gorzelik Anna, Gąsiorek Dorota, Parys Wioletta</i>	
4. Czynniki predysponujące do wystąpienia alergii u dzieci	25
<i>Gutowska Gabriela, Kostecka Małgorzata, Kostecka Julianna</i>	
5. Ocena wiedzy osób chorujących na łuszczycę dotyczącej wpływu codziennej diety, prawidłowych nawyków żywieniowych i suplementacji na objawy choroby	31
<i>Gutowska Gabriela, Kostecka Małgorzata, Kostecka Julianna</i>	
6. Proleki trójstronne – idea terapeutyku a wielokierunkowa funkcjonalność	39
<i>Michałowski Piotr, Bielicka-Daszkiewicz Katarzyna</i>	
7. Związki roślinne w leczeniu nowotworów	47
<i>Martyna Nowak-Perlak, Elżbieta Bartoszevska, Klaudia Molik, Marta Woźniak</i>	
8. Elementy tańca terapeutycznego w codziennej aktywności fizycznej osób ze specjalnymi potrzebami	55
<i>Wensierska Karolina, Piechocka Olga</i>	
9. Budowa i funkcjonowanie zmysłu węchu u ssaków ze szczególnym uwzględnieniem roli opuszki węchowej	63
<i>Dominika Żywicka, Luiza Gryczka, Grażyna Jerzemowska</i>	
10. Zmiany plastyczne w obwodach neuronalnych zaangażowanych w mechanizm powstawania uzależnień pokarmowych	69
<i>Dominika Żywicka, Luiza Gryczka, Grażyna Jerzemowska</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii naukowych dotyczących szerokiego spektrum nauk. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk przyrodniczych, technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodsi absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zacznie publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Charakterystyka wybranych mikroorganizmów występujących w trudno gojących się ranach

Characterization of selected microorganisms found in hard-to-heal wounds

Weronika Brudz, Aleksandra Omelaniuk, Dawid Gniazdo

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Instytut Biologii, Zakład Mikrobiologii,
Uniwersytecka 7, 25-406, Kielce

Weronika Brudz: weronikabrudz@o2.pl

Opiekun naukowy: dr Dawid Gmitter

Słowa kluczowe: zranienia, bakterie, grzyby, zakażenia chroniczne

Streszczenie

Zakażenia przewlekłe ran charakteryzują się niezdolnością do gojenia w oczekiwanym czasie i stały się coraz ważniejszym problemem klinicznym w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Infekcje te najczęściej przybierają postać trójwymiarowych społeczności biofilmowych, które są notorycznie odporne na antybiotyki, przyczyniając się do stanu rany przewlekłej. Przebieg zakażenia bakteryjnego w ranach zależy od liczby obecnych organizmów, ich zjadliwości i odporności gospodarza. Najważniejszymi wskaźnikami zakażenia są lokalne i ogólnoustrojowe cechy gospodarza oraz całościowa ocena pacjenta. Do powszechnie występujących bakterii w ranach przewlekłych należą Gram-dodatnie bakterie takie jak, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus* spp., Gram-ujemne bakterie – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. – oraz grzyby *Candida* spp. i *Aspergillus* spp.

1. Przewlekłe zranienia

Przewlekłe zranienie, to zranienie, które nie okazuje postępów w leczeniu przez co najmniej miesiąc. Najczęściej występującymi zranieniami są: owrzodzenia stopy cukrzycowej, owrzodzenia żyłne, niegojące się rany chirurgiczne oraz odleżyny. Stanowią one poważne obciążenie dla jakości życia pacjentów oraz systemu opieki zdrowotnej, ze względu na to, że wiążą się z wysoką śmiertelnością (Probal i in. 2003; Tipton i in. 2019; Tipton i in. 2020; Tomic-Canic i in. 2020; Sen 2021). Na przykładzie stopy cukrzycowej można zaobserwować, że 5-letnia śmiertelność w przypadku zmian niedokrwiennych stopy cukrzycowej oscyluje na poziomie 55%, neuropatycznych 45% i neuroniedokrwiennych 18% (Probal i in. 2003). Przewlekłe zranienia występują u osób, które obciążone są innymi schorzeniami takimi jak: otyłość, cukrzyca, choroby naczyniowe, czego efektem jest traktowanie zranień jako współchorobowości, czyli jednoczesną kombinacją kilku schorzeń. Efektem tego jest utrudnienie procesu badań chronicznych zranień (Probal i in. 2003; Tipton i in. 2019; Tipton i in. 2020; Tomic-Canic i in. 2020; Sen 2021).

Wraz z pojawieniem się zranienia i przerwaniem powłok skórnych, do wnętrza organizmu mogą wnikać bakterie wchodzące w skład mikrobiomu skóry gospodarza (często są to bakterie oportunistyczne, które wraz ze zmianą miejsca swojego bytowania zmieniają charakter swojej działalności z pozytywnej na negatywną) oraz te pochodzące ze środowiska zewnętrznego. Dlatego też mikrobiom rany ma charakter polimikrobowy, gdzie można obserwować efekt synergistyczny pomiędzy bakteriami, dzięki czemu charakteryzują się one większą odpornością na środki przeciwdrobnoustrojowe. Sam mikrobiom ran jest zmienny w czasie. Do mikroorganizmów powiązanych z ostrymi infekcjami ran należą: Gram-dodatnie, takie jak, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus* spp., Gram-ujemne, takie jak, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. oraz grzyby, między innymi *Candida* spp. i *Aspergillus* spp. Organizmy te charakteryzują się antybiotykoopornością, która wraz z faktem, że bakterie rosną w biofilmie, znacznie utrudnia proces leczenia. Jednak mikroorganizmy poza negatywnym wpływem na gojenie się ran, mogą również wspierać proces rekonwalescencji. Dlatego tak ważna jest dokładna identyfikacja mikroorganizmów

wchodzących w skład mikrobiomu rany (Baishya i Wakeman 2019; Tipton i in. 2019; Tipton i in. 2020; Tomic-Canic i in. 2020; Sen 2021).

W celu dokładnego scharakteryzowania mikrobiomu, należy poznać organizmy wchodzące w jego skład. Kiedyś w tym celu stosowano metodologie opartą o hodowle bakteryjne. Metoda ta miała poważne ograniczenia, mianowicie nie wszystkie mikroorganizmy dają się wyhodować w warunkach fizjologicznych i odżywczych jakie stosują laboratoria diagnostyczne. W szczególności problematyczna jest hodowla organizmów beztlenowych, które są uważane za szkodliwe dla rany, a wymagają specjalnych warunków do wzrostu, transportu i przetwarzania próbek. Dodatkowo organizmy, których hodowla nie przysparza niedogodności, niekoniecznie stanowią najliczniejszą grupę w badanych społecznościach. W związku z tymi ograniczeniami, wraz z rozwojem technologii opartych o sekwencjonowanie DNA oraz rozwoju technik molekularnych, obecnie diagnostyka społeczności bakteryjnych oparta jest o sekwencjonowanie genu 16S rRNA. Koduje on jeden z komponentów wchodzących w skład bakteryjnych rybosomów. Gen ten jest obecny u wszystkich prokariotów i zawiera specyficzne rejony hiperzmienne, które pozwalają na dokładną identyfikację taksonomiczną mikroorganizmów. Jego sekwencja poddawana jest reakcji PCR, a po jej zakończeniu ulegają sekwencjonowaniu i analizie w oparciu o bazy danych. Jednakże, ta metoda ma swoje ograniczenia. Nie pozwala ona na odróżnienie żywych bakterii od martwych. Ponadto, odpowiada tylko na pytanie dotyczące jakich szczepów bakteryjnych znajduje się w ranie, nie informując nas na przykład o ich oporności na antybiotyki. Metoda ta jest również ograniczona do detekcji organizmów prokariotycznych i nie pozwala na identyfikację eukariotów, takich jak grzyby (Misic i in. 2014).

Od wieków problem zakażenia i leczenia ran przewlekłych stanowi wyzwanie dla medycyny. Badania przeprowadzone na przestrzeni lat dostarczyły nam wiedzy na temat wielu czynników sprzyjających powstawaniu infekcji. Spośród nich to bakterie są najbardziej szczegółowo zbadanymi czynnikami etiologicznymi zakażeń ran. Odkrycia w dziedzinie medycyny umożliwiły nam lepsze zrozumienie mechanizmów zakażenia i opracowanie skuteczniejszych metod leczenia ran przewlekłych (Bartoszewicz 2017).

2. Bakterie w zakażeniach chronicznych

Wiadomo, że proliferacja bakterii w ranach przyczynia się do zakażenia ran i ich opóźnionego gojenia. Mikrośrodowisko ran przewlekłych jest idealne dla rozwoju wielu rodzajów bakterii (Raizman i in. 2021). Zakażenia ran dotyczą od 7% do 15% hospitalizowanych osób na świecie. Biofilmy bakteryjne, które często mają charakter polimikrobowy, są głównym czynnikiem utrudniającym gojenie się ran i wiążą się z gorszym rokowaniem. Ponadto tworzenie biofilmu sprzyja przetrwaniu i utrzymywaniu się zakażających drobnoustrojów, ponieważ ułatwia obronę przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza (Chong i in. 2017).

2.1 Pseudomonas aeruginosa

Do najczęstszych bakterii obserwowanych w ranach przewlekłych należy Gram-ujemny patogen oportunistyczny *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Ten niefermentujący gatunek bakterii tlenowych jest powszechnym patogenem w zakażeniach szpitalnych, szczególnie ran przewlekłych i oparzeniowych. Na rozwój zakażeń PA szczególnie narażeni są pacjenci z obniżoną odpornością oraz osoby ze schorzeniami współistniejącymi, takimi jak choroby naczyniowe czy cukrzyca. Obecność PA w ranach wiąże się z ich trudniejszym leczeniem – rany te są znacznie większe i potrzeba więcej czasu do ich całkowitego wyleczenia. Jeżeli dojdzie do zakażenia PA ran oparzeniowych istnieje ryzyko sepsy, które może prowadzić nawet do zgonu pacjenta. *Pseudomonas aeruginosa* ma zdolność do wytwarzania różnych czynników wirulencji, które łagodzą wpływ stresorów środowiskowych i czynników ksenobiotycznych. Jest to bakteria znana ze swojej oporności na wiele antybiotyków i tworzenia matryc biofilmowych. Ze względu na ograniczone dostępne możliwości leczenia, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała go za krytyczny priorytet badawczy w zakresie opracowywania nowych terapii leczenia (Raizman i in. 2021).

2.2 *Acinetobacter baumannii*

W ciągu ostatnich trzydziestu lat Gram-ujemne bakterie *Acinetobacter baumannii* zyskały uznanie jako coraz ważniejszy oportunistyczny patogen dla człowieka. Na całym świecie, w miejscach, takich jak szpitale, ośrodki opieki długoterminowej, bazy wojskowe i społeczność cywilna, odnotowano rosnącą liczbę i nasilenie epidemii tą bakterią. Zdolność *A. baumannii* do przetrwania w trudnych warunkach środowiskowych w połączeniu z alarmująco szybkim tempem nabywania oporności na antybiotyki stawia ten patogen wśród sześciu najbardziej problematycznych wielolekoopornych patogenów związanych z opieką zdrowotną na całym świecie. *A. baumannii* są znane ze swojej zdolności do wywoływania szerokiego zakresu powikłań infekcyjnych, od zakażeń skóry i tkanek miękkich do zapalenia płuc związanego z wentylacją i zakażeń krwi związanych z cewnikami często prowadzących do śmierci osobnika. Szczególnie niepokojące są profile oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) w zakażeniach ran wywołanych przez *A. baumannii*, z doniesieniami o epidemiach spowodowanych przez szczepy wielooporne, jak również szczepy odporne na wszystkie dostępne środki przeciwdrobnoustrojowe (Fleming i in. 2017).

Rosnący sukces *A. baumannii* jako patogenu ludzkiego leży w jego czynnikach wirulencji, jak również w jego szybkiej zdolności adaptacji do zmieniających się warunków środowiskowych. Czynniki wirulencji odpowiedzialne za długotrwałe przeżycie i możliwości przenoszenia bakterii w środowisku opieki zdrowotnej obejmują zdolność *A. baumannii* do przyłączania się i utrzymywania na stałych i w inny sposób abiotycznych powierzchniach w postaci biofilmu, jak również odporność na wysuszenie i dezynfekcję (na przykład etanolem). Te cechy w połączeniu ze zdolnością *A. baumannii* do wykorzystywania horyzontalnego transferu genów w celu nabycia oporności wielolekowej sprawiają, że jest to szczególnie problematyczny i zjadliwy patogen w zakażeniach ran (Fleming i in. 2017).

2.3 *Enterococcus faecalis*

Najczęściej izolowanym gatunkiem bakterii we wszystkich rodzajach ran, w tym w owrzodzeniach stopy cukrzycowej, oparzeniach i miejscach chirurgicznych jest Gram-dodatnie bakterie *Enterococcus faecalis*. W zakażeniach miejsc chirurgicznych *E. faecalis* są trzecim najczęściej izolowanym mikroorganizmem. Zakażenia *E. faecalis* są coraz trudniejsze do leczenia ze względu na ich samoistną i nabytą oporność na szereg antybiotyków (Chong i in. 2017).

E. faecalis koduje kilka czynników, które przyczyniają się do tworzenia biofilmu, w tym dwa enzymy sortazowe – SrtC i SrtA – które polimeryzują i przyczepiają odpowiednio pilusy związane z zapaleniem wsierdza i biofilmem do ściany komórkowej. Oprócz początkowej adhezji i kolonizacji, *E. faecalis* musi również pokonać mechanizmy obronne gospodarza, aby wywołać zakażenie. Tworzenie biofilmu, wraz z aktywnością substancji agregującej substrat SrtA, może sprzyjać przetrwaniu *E. faecalis* w makrofagach i neutrofilach gospodarza (Chong i in. 2017).

Naukowcy Robson i in. wykazali, że ostre zakażenie rany przez *E. faecalis* o wysokim mianie, związane z $\geq 10^6$ CFU, wiąże się z silną komórkową odpowiedzią immunologiczną gospodarza i widocznymi oznakami zapalenia, wraz z opóźnionym gojeniem się rany, podczas gdy zapalenie jest stłumione lub nieobecne w zakażeniach o niższym mianie. Ich obserwacje są zgodne z doniesieniami wskazującymi, że liczba bakterii $\geq 10^6$ zaburza gojenie ran u ludzi (Chong 2017).

2.4 *Escherichia coli*

Escherichia coli to Gram-ujemne bakterie, która mają zdolność do wywoływania zakażeń w układzie nerkowym, przewodzie pokarmowym i centralnym układzie nerwowym (CUN). Liczne szczepy *E. coli* rozwinęły się jako patogeny oportunistyczne i komensalne. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wiele szczepów bakterii stało się stopniowo opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR). Szczepy *E. coli*, które są odporne na różne antybiotyki, są szczególnie niepokojące dla globalnego zdrowia, ponieważ są najczęściej występującymi bakteriami uropatogennymi i enteropatogennymi (Alharbi i in. 2019).

Zakażenia rozpoznawane w skórze i tkankach miękkich pacjentów niemal w każdym wieku są najczęstsze spośród innych zakażeń bakteryjnych. Stwierdzono, że 46%, 25% oraz 21% izolatów *E. coli* powodujących zakażenia ran jest opornych odpowiednio na ampicylinę, tetracyklinę

i fluorochinolony. Izolaty *E. coli* posiadają wiele czynników wirulencji, które obejmują proteazę błony zewnętrznej, cytotoksyczny czynnik nekrotyczny, oporność na leki oraz hemolizynę (Alharbi i in. 2019).

3. Grzyby w zakażeniach chronicznych

3.1 *Candida albicans*

Rana oparzeniowa jest miejscem bardzo podatnym na kolonizację oportunistyczną i zakażenie bakteriami i grzybami. Duża powierzchnia rany, upośledzona odporność miejscowa oraz antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania sprzyjają rozwojowi oportunistycznych gatunków grzybów. W rezultacie częstość występowania grzybiczych zakażeń ran oparzeniowych waha się od 6,3 do 44% (Müller i in. 2020).

Kolonizacja skóry i powierzchni błon śluzowych może stanowić ukryte źródło zakażenia, zwłaszcza u pacjentów z osłabioną obroną immunologiczną. *C. albicans* są kolonizatorami ludzkiej skóry, dominującą przyczyną grzybiczych zakażeń oparzeniowych oraz ważnym czynnikiem ryzyka kandydemii, które wzrasta znacząco wraz z liczbą skolonizowanych miejsc. Rozwój zakażenia ogólnoustrojowego wynika częściowo z problematycznego rozpoznania kandydozy lub posocznicy grzybiczej u pacjentów z ranami oparzeniowymi ze względu na nakładanie się objawów z innymi chorobami, takimi jak bakteriami. Kandydoza układowa jako konsekwencja urazu termicznego charakteryzuje się wysoką śmiertelnością sięgającą 74%, co świadczy o potencjalnej ciężkości tych zakażeń (Müller i in. 2020).

3.2 *Aspergillus ustus*

A. ustus to grzyby pleśniowe, które są najczęstszymi oportunistycznymi grzybami nitkowatymi. Grzyby te mogą powodować bardzo poważne infekcje, które szybko się rozwijają i które mogą być śmiertelne. Zakażenia te występują głównie u pacjentów z obniżoną odpornością, u pacjentów z nieuregulowaną cukrzycą oraz u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Według danych literaturowych, występuje mało przypadków, gdzie do tego typu zakażeń grzybiczych dochodzi u wcześniej zdrowych pacjentów o prawidłowej odporności. Zakażenie *Aspergillus ustus* wywołują zarodniki ze środowiska, które dostają się do organizmu przez płuca, układ pokarmowy lub skórę (Obradovic-Tomasev i in. 2014).

Zakażenia ran wywołane przez *A. ustus*, w obrębie kończyny górnej są często związane z urazami skóry, takimi jak oparzenia, rany chirurgiczne, miejsca założenia kroplówki, miejsca założenia cewnika i zwykle objawia się rumieniem oraz stwardnieniem przechodzącym w martwicę. Leczenie tego typu zakażeń zależy od stanu pacjenta, ale zazwyczaj obejmuje miejscową lub ogólną chemioterapię przeciwgrzybiczą oraz chirurgiczne usunięcie ran, jeśli jest to wskazane klinicznie (Olorunnipa i in. 2010).

3.3 *Fusarium dimerum*

F. dimerum to nitkowate, oportunistyczne grzyby pleśniowe. Powodują one zakażenia ran pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak ofiary oparzeń bądź pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi. Biorąc pod uwagę ich szybkie rozprzestrzenianie się wśród pacjentów – zakaźność jest alarmująca (Khalid i in. 2021).

W 2019 roku Goussous i in. opublikowali artykuł, w którym opisali przypadek, mężczyzny, który doznał oparzenia pleców, górnej części klatki piersiowej i obustronnych kończyn górnych. W leczeniu zastosowano piperacylinę, wankomycynę oraz wycięcie ran oparzeniowych. Po dwunastu dniach u pacjenta wystąpił wstrząs septyczny i ostre uszkodzenie nerek. W posiewach tkanek zidentyfikowano obecność *Fusarium* spp. Przypadek ten pokazuje potrzebę uwzględnienia zakażenia grzybiczego w monitorowaniu ran oparzeniowych. Wczesne diagnozowanie ran oparzeniowych pod kątem obecności pleśni może prowadzić do znacznego zmniejszenia śmiertelności związanej z rozsiewem zarodników (Khalid i in. 2021).

4. Podsumowanie

Niektóre mikroorganizmy powodują przewlekłe zranienia przez tworzenie na przykład biofilmów bakteryjnych. Głównie charakteryzują się one wysoką odpornością na antybiotyki, dlatego zranienia te stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów (przeważnie tych z chorobami współistniejącymi), ale także dla systemu opieki zdrowotnej. W przeglądzie zawarto informacje o wybranych bakteriach *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* oraz *Escherichia coli*, a także grzybach *Candida albicans*, *Aspergillus ustus* oraz *Fusarium dimerum*, które w powyższych ranach występują. Opisano mechanizmy ich zakażenia oraz przytoczono statystyki ich patogenności wraz z miejscami występowania. Dane te przybliżają problem jakim są przewlekłe zranienia i stanowią przedstawienie poszczególnych mikroorganizmów, co może ułatwić zrozumienie problemu dla przyszłych zespołów badaczy.

5. Bibliografia

- Alharbi NS, Khaled JM, Kadaikunnan S, Alobaidi AS, Sharafaddin AS, Alyahya SA, Almanaa TN, Alsughayier MA, Shehu MR (2019) Prevalence of *Escherichia coli* strains resistance to antibiotics in wound infections and raw milk. Saudi Journal of Biological Sciences. Volume 26, Issue 7, 1557-1562. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.016>.
- Baishya J, Wakeman CA (2019) Selective pressures during chronic infection drive microbial competition and cooperation. NPJ Biofilms Microbiomes 5(1):16. doi: 10.1038/s41522-019-0089-2. PMID: 31263568; PMCID: PMC6555799.
- Bartoszewicz M (2017) Infection and treatment of chronic wounds. Lekarz POZ 3(1): 37-41.
- Chong KKL, Hong Tay W, Janela J, Hui Yong AM, Liew TH, Madden L, Keogh D, Barkham TMS, Ginhoux F, Becker DL, Kline KA (2017) Enterococcus faecalis Modulates Immune Activation and Slows Healing During Wound Infection. J Infect Dis 216(12): 1644–1654. doi: 10.1093/infdis/jix541.
- Fleming ID, Krezalek MA, Belogortseva N, Zaborin A, Defazio J, Chandrasekar L, Actis LA, Zaborina O, Alverdy JC (2017) Modeling *Acinetobacter baumannii* wound infections: The critical role of iron. J Trauma Acute Care Surg 82(3): 557–565. doi: 10.1097/TA.0000000000001338.
- Goussous N, Abdullah A, Milner SM (2019) Fusarium solani infection following burn injury: a Case report. World J. Plast. Surg 8: 406–409. doi: 10.29252/wjps.8.3.406.
- Khalid SN, Rizwan N, Khan ZA, Najam A, Moazzam A, Khan AM, Almas T, Khedro T, Nagarajan VR, Alshamlan, A, Gronfula A, Alshehric R (2021) Fungal burn wound infection caused by Fusarium dimerum: A case series on a rare etiology. Ann Med Surg (Lond) 70: 102848.
- Misic AM, Gardner SE, Grice EA (2014) The Wound Microbiome: Modern Approaches to Examining the Role of Microorganisms in Impaired Chronic Wound Healing. Adv Wound Care (New Rochelle) 3(7):502-510. doi: 10.1089/wound.2012.0397. PMID: 25032070; PMCID: PMC4086514.
- Moulik PK, Mtonga R, Geoffrey VG (2003) Amputation and Mortality in New-Onset Diabetic Foot Ulcers Stratified by Etiology. Diabetes Care 1: 26 (2): 491–494.
- Müller C, Bulman F, Wagner L, Rosenberger D, Marolda A, Kurzai O, Eißmann P, Jacobsen ID, Perner B, Hemmerich P, Vylkova S (2020) Active neutrophil responses counteract Candida albicans burn wound infection of ex vivo human skin explants. Sci Rep 10: 21818.
- Obradovic-Tomasev M, Popovic A, Vuckovic N, Jovanovic M. Mixed (2014) Fungal Infection (Aspergillus, Mucor, and Candida) of Severe Hand Injury. Case Rep Infect Dis. 2014: 954186.
- Olorunnipa O, Zhang AY, Curtin CM (2010) Invasive Aspergillosis of the Hand Caused by Aspergillus ustus: a Case Report. Hand (NY) 5(1): 102–105.
- Raizman R, Little W, Smith AC (2021) Rapid Diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* in Wounds with Point-Of-Care Fluorescence Imaging. Diagnostics (Basel) 11(2): 280. doi: 10.3390/diagnostics11020280.
- Robson MC, Heggers JP (1970) Delayed wound closure based on bacterial counts. J Surg Oncol 2: 379–83.

- Sen CK (2021) Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 10(5):281-292. doi: 10.1089/wound.2021.0026. PMID: 33733885; PMCID: PMC8024242.
- Tipton CD, Sanford NE, Everett JA, Gabriliska RA, Wolcott RD, Rumbaugh KP, Phillips CD (2019) Chronic wound microbiome colonization on mouse model following cryogenic preservation. *PLoS One* 14(8): e0221565. doi: 10.1371/journal.pone.0221565. PMID: 31442275; PMCID: PMC6707584.
- Tipton CD, Wolcott RD, Sanford NE, Miller C, Pathak G, Silzer TK, Sun J, Fleming D, Rumbaugh KP, Little TD, Phillips N, Phillips CD (2020) Patient genetics is linked to chronic wound microbiome composition and healing. *PLoS Pathog* 16(6): e1008511. doi: 10.1371/journal.ppat.1008511. PMID: 32555671; PMCID: PMC7302439.
- Tomic-Canic M, Burgess JL, O'Neill KE, Strbo N, Pastar I (2020) Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. *Am J Clin Dermatol* 21 (Suppl 1): 36-43. doi: 10.1007/s40257-020-00536-w. PMID: 32914215; PMCID: PMC7584558.

2. Febuksostat w leczeniu chorych na dnę moczanową Febuxostat in the treatment of patients with gout

Gorzelik Anna⁽¹⁾, Habel Natalia⁽¹⁾, Kurzak Aleksandra⁽¹⁾, Gudyka Paulina⁽¹⁾, Grajcarek Łukasz⁽¹⁾, Parys Wioletta⁽²⁾

⁽¹⁾Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Gorzelik Anna: s77766@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: inhibitory oksydazy ksantynowej, hiperurykemia, kwas moczowy

Streszczenie

W obecnych czasach coraz więcej osób choruje na dnę moczanową szczególnie w krajach rozwiniętych. Stanowi ona istotny problem społeczny oraz terapeutyczny. Dna moczanowa jest rodzajem zapalenia stawów, spowodowanym nadmiernym stężeniem kwasu moczowego we krwi, prowadzącym do powstawania kryształów kwasu moczowego i odkładania się ich w stawach, co powoduje ból i stan zapalny.

Niniejsza monografia przedstawia wyniki badań na temat febuksostatu, niepurynowego selektywnego inhibitora oksydazy ksantynowej, stosowanego w leczeniu przewlekłej hiperurykemii i dny moczanowej. Praca ma charakter poglądowy, wykorzystano w niej literaturę dostępną w bazach internetowych.

1. Wstęp

Dna moczanowa, ze względu na częstość występowania i związane z nią powikłania przewlekłe, stanowi istotny problem społeczny i terapeutyczny. Dnie moczanowej często towarzyszą inne choroby cywilizacyjne, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, otyłość, cukrzyca i zaburzenia lipidowe. Febuksostat (pochodna 2-aryltiazolu) jest stosowany w leczeniu przewlekłej hiperurykemii i dny moczanowej.

Został zatwierdzony przez Food and Drug Administration (FDA) w 2009 roku.

2. Przegląd literatury

2.1 2.1. Dna moczanowa

Dna moczanowa inaczej podagra, artretyzm lub skaza moczanowa, spowodowana jest odkładaniem w tkankach kryształów moczanu sodu. Najczęściej zajmuje stawy, co objawia się atakami bardzo silnego bólu, obrzękiem i ograniczeniem ruchomości zajętego stawu. W zaawansowanej postaci dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia narządu ruchu, niesprawności oraz do zajęcia innych narządów (m.in. nerek, rozwoju kamicy moczowej, tworzenia guzków dnawych w tkankach miękkich) (Pilinger i in. 2007). Krystalizacja moczanu sodu jest rezultatem hiperurykemii, którą definiuje się jako zbyt wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, przekraczające 6 mg/dL (w przypadku kobiet) oraz 6,8 mg/dL (w przypadku mężczyzn). Do pierwotnego zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi dochodzi w sytuacji jego nadmiernej produkcji (genetycznie uwarunkowane zwiększenie przemiany puryn) lub zmniejszenia jego transportu i wydalania przez nerki (upośledzone wydalanie kwasu moczowego odpowiada za około 70% przypadków) (Choi i in. 2005). Najczęstszymi wtórnymi przyczynami hiperurykemii są m.in. zwiększenie podaży puryn w diecie (mięso, podroby, buliony, niektóre owoce morza), spożycie alkoholu (rozpad adenozy-no-5'-trifosforanu (ATP), zwiększone spożycie owoców i napojów owocowych (zwiększona zawartość fruktozy), zwiększenie rozpadu nukleotydów (m.in. w przebiegu chorób mielo-/limfoproliferacyjnych, zespołu rozpadu guza) (Zimmermann-Górska 2019). Szacuje

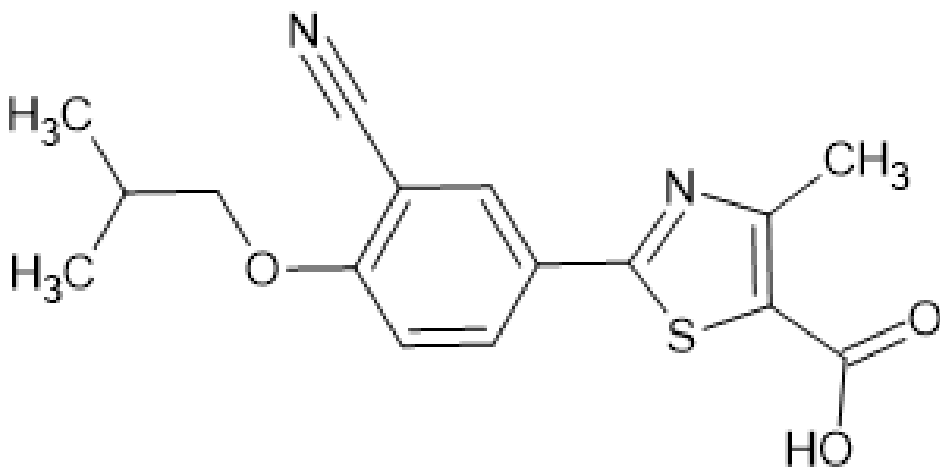
się, że na dnę moczanową choruje około 5-28/1000 mężczyzn (najczęściej po 40 roku życia) i 1-6/1000 kobiet (najczęściej po menopauzie). W Stanach Zjednoczonych dotyczy około 4% populacji, w Wielkiej Brytanii około 2,5%, natomiast w Polsce około 1,5% (Abhishek i in. 2017; Zhu i in. 2011; Raciborski i in. 2015). Dna moczanowa występuje również w Chinach, na Polinezji oraz obszarach miejskich Afryki Subsaharyjskiej (Richette i Bardin 2010). Z obserwacji wynika, że do napadów dny częściej dochodzi wiosną, co związane jest z sezonową zmianą diety, spożyciem alkoholu oraz temperaturą (Fam 2000).

Przeprowadzono niewiele badań na temat związku między terapią obniżającą poziom moczanu (ULT) a wynikami sercowo-naczyniowymi, pomimo coraz większej ilości dowodów sugerujących, że hiperurykemia jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Niektóre metaanalizy sugerowały, że ULT obniża ciśnienie krwi i łagodzi postęp przewlekłej choroby nerek, z kolei inne wykazały sprzeczne wyniki, które okazały się niewystarczające dla poparcia związku między ULT, a obniżonym ciśnieniem krwi i łagodzeniem przewlekłej choroby nerek. ULT nie wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów chorujących na dnę moczanową. Rozbieżności między tymi badaniami można wyjaśnić tym, że hiperurykemia jest tylko zastępczym biomarkerem, a nie bezpośrednim czynnikiem związanym ze szkodliwym wpływem chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperurykemią (Liu i in. 2019).

Ważnymi aspektami w opracowywaniu skutecznych strategii zapobiegania i leczenia dny moczanowej są również edukacja zdrowotna i wysoki poziom świadomości społecznej. Dotyczy to zwłaszcza osób należących do grup ryzyka. Wyniki przeprowadzonego sondażu opinii publicznej wskazują, że niespełna 20% dorosłych mieszkańców Polski słyszało o tej chorobie. Skuteczna profilaktyka opiera się na wczesnej redukcji czynników ryzyka, co nie jest możliwe do zrealizowania, jeśli osoby najbardziej narażone nie będą świadome potencjalnego zagrożenia (Raciborski i in. 2015).

2.2 Właściwości fizyko-chemiczne febuksostatu

Febuksostat występuje jako biały krystaliczny proszek, którego rozpuszczalność wynosi $<1\text{mg mL}^{-1}$, a masa molowa przyjmuje wartość $316,38\text{g mol}^{-1}$. Proces rozpuszczania zachodzi zarówno w acetonie jak i etanolu. Wyznaczona temperatura topnienia waha się od $201\text{-}202\text{ }^{\circ}\text{C}$ natomiast rozkładu $238\text{-}239\text{ }^{\circ}\text{C}$ (An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14th Edition). Febuksostat przedstawiony na Rys. 1 to kwas 2-[3-cyjano-4-(2-metylopropoksy)fenylo]-4-metylotiazolo-5-karboksylowy (Khosravan i in. 2006). Należy do organicznych związków znanych jako kwasy tiazolowokarboksylowe, są to heterocykliczne związki zawierające pierścień tiazolowy z przyłączonymi grupami karboksylowymi (<https://go.drugbank.com/drugs/DB04854>).



Rys. 1. Wzór chemiczny febuksostatu.

2.3 Mechanizm działania febuksostatu

Febuksostat jest niepurynowym selektywnym inhibitorem enzymu oksydazy ksantynowej, który bierze udział w katabolizmie puryn (Khosravan i in. 2006). Oksydoreduktaza ksantynowa (XOR) może działać jako oksydaza ksantynowa lub dehydrogenaza ksantynowa. U ludzi jest kluczowym enzymem do produkcji kwasu moczowego, ponieważ katalizuje etapy reakcji utleniania od hipoksantyny do ksantyny i od ksantyny do kwasu moczowego na szlaku metabolizmu puryn (<https://go.drugbank.com/drugs/DB04854>). Febuksostat jako silny, selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej, tworzy stabilny kompleks zarówno ze zredukowaną, jak i utlenioną formą enzymu, hamując w ten sposób jego działanie (Khosravan i in. 2006). Struktura chemiczna febuksostatu nie przypomina struktur puryn ani pirymidyn i nie wydaje się hamować innych enzymów w szlakach katabolicznych nukleotydów (Mayer i in. 2005).

2.4 Farmakokinetyka

Wchłanianie febuksostatu zachodzi stosunkowo szybko, stężenie maksymalne w osoczu zostaje osiągnięte po 0,5-1,3 godziny, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) mieści się w zakresie od 1,3 do 15,8 godziny (Khosravan i in. 2006). Lek podlega metabolizmowi wątrobowemu przez enzymy UDP-glukoronozylotransferazę (UGT) oraz cytochrom P450. UGT pośredniczy w reakcji sprzęgania do acyloglukuronoidu. Enzymy CYP (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9) przeprowadzają reakcje utleniania (https://leki.urpl.gov.pl/files/58_FebuxostatKrka_80mg_tabl_powl.pdf). Powstają metabolity (67M-1, 67M-2 i 67M-4), które są aktywne farmakologicznie i mogą ulegać dalszym reakcjom takim jak glukuronidacja czy siarczanowanie (Khosravan i in. 2006). Lek wydalany jest z moczem i z kałem, głównie w postaci acyloglukuronidu substancji czynnej, jego metabolitów utleniających i ich koniugatów oraz w postaci niezmienionej. Po doustnym podaniu febuksostatu z pokarmem wysokotłuszczowym następuje zmniejszenie wartości stężenia maksymalnego, a także AUC. Niewielkie różnice w działaniu farmakodynamicznym nie są uważane za istotne klinicznie, dlatego lek można przyjmować niezależnie od posiłków (https://leki.urpl.gov.pl/files/58_FebuxostatKrka_80mg_tabl_powl.pdf).

2.5 Leczenie farmakologiczne u chorych na przewlekłą dnę moczanową

Zgodnie z zasadami postępowania u chorych na dnę moczanową podstawowe znaczenie ma redukcja masy ciała u chorych z otyłością, unikanie spożycia alkoholu, stosowanie diety ubogopurynowej oraz zwiększenie aktywności fizycznej (Khanna i in. 2012; FitzGerald i in. 2020). Drastyczna zmiana stylu życia jest dla pacjentów bardzo trudna do zrealizowania i wymaga dużego wysiłku spowodowanego koniecznością zmiany nawyków. Z tego powodu niezbędna jest współpraca lekarza z pacjentem, która powinna prowadzić do opracowania rozwiązań akceptowalnych przez pacjentów i skutecznych w profilaktyce dny moczanowej (Raciborski i in. 2015). Natomiast leczenie farmakologiczne wskazane jest, jeżeli występują nawracające napady dny (>2/rok), guzki dnawe, artropatia moczanowa oraz kamica moczowa, lub zmiany w badaniach obrazowych (RTG, CT), które można powiązać z dną (Khanna i in. 2012; FitzGerald i in. 2020). W fazie zaostrzeń farmakoterapia opiera się na niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ) i wewnątrzstawowych kortykosteroidach. Do leczenia fazy przewlekłej stosuje się oprócz allopurynolu, który jest lekiem pierwszego wyboru, również febuksostat, możliwy jest dodatek probenecydu. Przy postaciach opornych wykorzystuje się także benzbromaron i peglotykazę. Niezależnie od zastosowanego leczenia farmakologicznego zalecane są okłady z lodu (Zimmermann-Górska 2019).

Febuksostat to niepurynowy selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej, który jest metabolizowany w wątrobie. Z tego względu może być wykorzystywany u chorych, u których stopień upośledzenia czynności nerek nie pozwala na zastosowanie lub zwiększenie dawki allopurynolu. Ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo febuksostatu nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lek ten nie powinien być stosowany u chorych z filtracją kłębuszkową poniżej $30 \text{ mL min}^{-1} 1,73 \text{ m}^2$. Jednakże są dane, które świadczą o bezpieczeństwie stosowania febuksostatu u chorych w 4 stadium przewlekłej choroby nerek (Lin i in. 2019).

Działanie febuksostatu zależy od dawki i polega na zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy o 25–70% oraz zwiększaniu wydalania go z moczem o 46–66%

w porównaniu z placebo. Dawka 80 mg odpowiada dawce 300 mg allopurynolu, a zwiększenie dawki powyżej 120 mg na dobę nie nasila działania leku (dawki większe nie są w Polsce dostępne). Febuksostat jest rekomendowany zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek oraz przy konieczności przewlekłego stosowania cyklosporyny (np. po przeszczepie narządu), ponieważ w przeciwieństwie do allopurynolu nie nasila toksycznego działania cyklosporyny oraz nie zwiększa jej stężenia. Poza tym febuksostat stosowany jest u chorych, u których allopurynol jest nieskuteczny, przeciwwskazany lub jego przyjmowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Na początku terapii febuksostat, podobnie jak allopurynol, może wywołać napad dny, dlatego w dniu przewlekłej powinien być stosowany w dawce 80 mg raz na dobę w połączeniu z profilaktyką napadów dny (np. z kolchicyną, którą podaje się w małej dawce przez 6 miesięcy lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), np. naproksenem w dawce 2 razy 250 mg).

W czasie trwania badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, bóle głowy, wysypka oraz obrzęk. Ponadto obserwowano zawroty głowy, parestezje, niewyraźne widzenie oraz senność. W związku z powyższym powinno się zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Zgłaszane działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. (https://leki.urpl.gov.pl/files/58_FebuxostatKrka_80mg_tabl_powl.pdf).

2.6 Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z leczeniem hipourykemizującym

Badanie CARES istotnie wpłynęło na dotychczasowy sposób postępowania u chorych na dnę moczanową (White i in. 2018). Jego autorzy wykazali, że stosowanie febuksostatu powoduje zwiększoną śmiertelność niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych. Powyższe wyniki odbiły się szerokim echem w środowisku medycznym. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration–FDA) wydała ostrzeżenie, a w konsekwencji pojawiła się sugestia o niestosowaniu febuksostatu u chorych na dnę moczanową (US Food and Drug Administration Safety alert for Human Medical Products (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-ularic-febuxostat>)).

W krótkim czasie wyniki badania CARES zostały jednak podważone ze względu na liczne mankamenty, jak np. fakt, że aż 56% chorych zaprzestało leczenia w trakcie badania, a kolejne 45% w okresie follow-up. Ponadto chorzy, którzy byli leczeni febuksostatem różnili się na niekorzyść w stosunku do chorych leczonych za pomocą allopurynolu pod względem 10-letniego wywiadu napadów dny, częstości przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, płci męskiej, wieku powyżej 65 lat, stosowania kolchicyny i leków hipotensyjnych, występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości oraz większego wyjściowego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Wyjściowo więc grupa ta charakteryzowała się większym nasileniem czynników ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stwierdzono również, że tylko 37 z 234 zgonów sercowych oraz 63 z 442 wszystkich zgonów zaobserwowano w trakcie badania, co oznaczało, że ok. 85% zgonów nastąpiło poza okresem przyjmowania leków. Po zakończeniu badania uzyskano informacje o 199 dodatkowych zgonach, które dodano do tych 442, już odnotowanych. Okazało się, że po ich zsumowaniu o 21 zgonów więcej wystąpiło w przypadku grupy chorych leczonych allopurynolem, co zneutralizowało ryzyko względne śmiertelności do wartości 1,09 (wyjściowo 1,22) (Choi i in. 2018). Zatem badanie CARES wcale nie dowiodło większego ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych u chorych stosujących febuksostat. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe febuksostatu zostało potwierdzone w wielu badaniach kohortowych i metaanalizach randomizowanych badań klinicznych (Kang i in. 2019; Liu i in. 2019). Najnowszym badaniem, które ocenia wpływ febuksostatu i allopurynolu na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych na dnę moczanową z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest badanie FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) (Mackenzie i in. 2020). W badaniu tym oceniano ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru mózgu niezakończonych zgonem oraz zgonu sercowo-naczyniowego. Chorych idealnie dobranych pod względem rasy, wieku, płci, masy ciała, chorób towarzyszących, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zdarzeń sercowo-naczyniowych, stosowanych leków, a także wywiadu dny i jej powikłań randomizowano w stosunku 1:1 do grup febuksostatu lub allopurynolu. Średnia dawka febuksostatu i allopurynolu stosowana w badaniu

FAST wynosiła odpowiednio 81 mg oraz 279 mg, co przemawia za siłą działania febuksostatu. Wyniki badania nie przemawiają za tym, aby febuksostat w porównaniu z allopurynolem zwiększał ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonu zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i z dowolnej przyczyny (Mackenzie i in. 2020).

3. Podsumowanie

Dna moczanowa, ze względu na częstość występowania i związane z nią powikłania przewlekłe, stanowi istotny problem społeczny i terapeutyczny. Zastosowanie febuksostatu, niepurynowego selektywnego inhibitora oksydazy ksantynowej, stanowi dobrą alternatywę dla chorych, u których allopurynol jest nieskuteczny lub źle tolerowany. Siła działania febuksostatu jest większa niż w przypadku allopurynolu przy podobnej lub mniejszej częstości występowania działań niepożądanych, a jego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe zostało potwierdzone w badaniach klinicznych.

Biorąc pod uwagę fakt, że u ponad połowy chorych stosujących allopurynol nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia kwasu moczowego, zamiana leczenia na febuksostat pozwala na uzyskanie celu terapeutycznego.

4. Literatura

- Abhishek A, Roddy E, Doherty M (2017) Gout—a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine* 17:54-59.
- Choi H, Mount DB, Reginato AM (2005) Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine* 143:499-516.
- Choi H, Neogi T, Dalbeth N i in. (2018) New perspectives in rheumatology: implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated FDA public safety alert. *Arthritis & Rheumatology* 70: 1702-1709.
- Fam AG (2000) What is new about crystals other than monosodium urate? *Current Opinion in Rheumatology* 12: 228–234.
- Fitzgerald J, Dalbeth N, Mikuls T i in. (2020) American college of rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care & Research* 72: 744-760.
https://leki.urpl.gov.pl/files/58_FebuxostatKrka_80mg_tabl_powl.pdf
- Kang EH, Choi HK, Shin A i in. (2019) Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study. *Rheumatology* (Oxford) 58: 2122-2129.
- Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P i in. (2012) American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part I: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 64(10): 1431-1446.
- Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT i in. (2006) Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clinical Pharmacokinetics* 45(8):821-841.
- Lin TC, Hung L, Chen Y i in. (2019) Effect of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis. *Medicine* 98: 29(e16311).
- Liu CW, Chang WC, Lee CC i in. (2019) The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – a systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29: 1011-1022.
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G i in. (2020) Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 396: 1745-1757.
- Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L i in. (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *American Journal of Therapeutics* 12(1):22-34.

- Pilinger M, Rosenthal P, Abeles A (2007) Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bulletin of Hospital for Joint Diseases* 65: 215-221.
- Raciborski F, Maślińska M, Kłak A i in. (2015) Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce. Analiza, wskazania, rekomendacje. Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce, Warszawa 2015.
- Richette P, Bardin T(2010) Gout. *Lancet* 375: 318–328.
- US Food and Drug Administration Safety alert for Human Medical Products
(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uric-febuxostat>)
- White W, Saag KG, Becker MA i in. (2018) Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *The New England Journal of Medicine* 378: 1200-1210.
- Zhu Y, Pandya B, Choi H (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatology* 63: 3136-3141.
- Zimmermann-Górska I (2019) Dna moczanowa. *Medycyna Praktyczna*, 2110-2218.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 134018, Febuxostat. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/febuxostat>. Accessed Jan. 26, 2023.
- Febuxostat, [w:] Merck Index. *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, wyd. 14, Whitehouse Station, New Jersey: Merck & Company, 2006, ISBN 978-0-911910-00-1
<https://go.drugbank.com/drugs/DB04854>

3. Zastosowanie breksanolonu w leczeniu depresji poporodowej

The use of brexanolone in the treatment of postpartum depression

Gorzelik Anna⁽¹⁾, Gąsiorek Dorota⁽¹⁾, Parys Wioletta⁽²⁾

⁽¹⁾Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Zakład Chemii Analitycznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Gorzelik Anna: s77766@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: Zulresso, modulator GABA-A, allopregnanolon, leczenie poporodowe

Streszczenie

Depresja poporodowa (ang. postpartum depression, PPD) jest jedną z trzech głównych kategorii w zakresie psychiatrycznych zespołów poporodowych. Psychiatryczne zespoły poporodowe są klasyfikowane jako blues poporodowy, depresja poporodowa lub psychoza poporodowa. PPD to zaburzenie depresyjne, które występuje, gdy depresja trwa dłużej niż 2 tygodnie po urodzeniu dziecka. Depresja poporodowa jest ważna do rozpoznania klinicznego ze względu na wpływ, jaki może mieć na więź między matką a dzieckiem. Dotychczas nie wskazano jednoznacznego mechanizmu rozwoju depresji poporodowej, jednakże główne skupienie pada na zaburzenia hormonalne, w tym w szczególności na zmiany poziomu allopregnanolonu w organizmie. Allopregnanolon jest neuroaktywnym metabolitem progesteronu. Jego poziom wzrasta podczas ciąży, a podczas porodu gwałtownie spada. Wykazano, że leczenie breksanolonem (analogiem allopregnanolonu) poprawia wyniki depresji w badaniach dotyczących leczenia PPD. Zaobserwowano szybki początek działania preparatu oraz wyraźne efekty terapeutyczne, szczególnie w niedługim okresie po rozpoczęciu leczenia. Jednak przeprowadzone do tej pory badania są nieliczne i posiadają istotne ograniczenia. Problemem w stosowaniu tego leku mogą okazać się czynniki praktyczne, takie jak miejsce i czas prowadzenia terapii, jak również jej koszt. Konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań, które potwierdzą użyteczność kliniczną breksanolonu oraz pomogą uczynić go bardziej użyteczną opcją terapeutyczną w leczeniu psychiatrycznym. Praca ma charakter poglądowy, wykorzystano w niej literaturę dostępną w bazach internetowych.

1. Wstęp

Przyjście na świat dziecka i podjęcie roli rodzica niesie ze sobą szeroki wachlarz emocji. Radość, duma i ekscytacja to uczucia przyjemne, o których chętnie się opowiada, ale opieka nad noworodkiem to również stres, lęk oraz poczucie utraty i żalu związane z różnymi zmianami, które towarzyszą narodzinom dziecka.

Depresja poporodowa (ang. postpartum depression, PPD) dawniej traktowana była jako wymysł chorej, natomiast dziś uznana jest za jednostkę chorobową. Szacuje się, że depresja poporodowa dotyka nawet 20-25% świeżo upieczonych matek, przy czym kalkulacja ta może być zaniżona ze względu na znaczny odsetek przypadków nierozpoznawanych i nieleczonych. PPD to zaburzenie depresyjne, które występuje, gdy depresja trwa dłużej niż 2 tygodnie po urodzeniu dziecka. Jest to związane z wieloma czynnikami ryzyka, w tym osobistą historią, wywiadem rodzinnym i niektórymi stresami społecznymi, takimi jak problemy w związku, nieplanowana ciąża i brak wsparcia ze strony ojca niemowlęcia. Depresja poporodowa, jeśli nie jest leczona, może powodować cierpienie u matki, większy stres w rodzinie i możliwe problemy rozwojowe u niemowlęcia. Dla młodych matek prośba o pomoc może być zniechęcającą decyzją, a codzienne przyjmowanie leków może być niepożądane.

Niniejsza monografia jest pracą przeglądową, przedstawiającą wyniki badań na temat breksanolonu - pozytywnego allosterycznego modulatora GABA-A, który jest pierwszym lekiem zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w leczeniu depresji

poporodowej. Breksanolon jest syntetyczną formą hormonu allopregnanolonu, pochodnej progesteronu. Poziom tego hormonu wzrasta w trakcie trwania ciąży, a następnie spada po porodzie, co może przyczynić się do depresji poporodowej.

2. Przegląd literatury

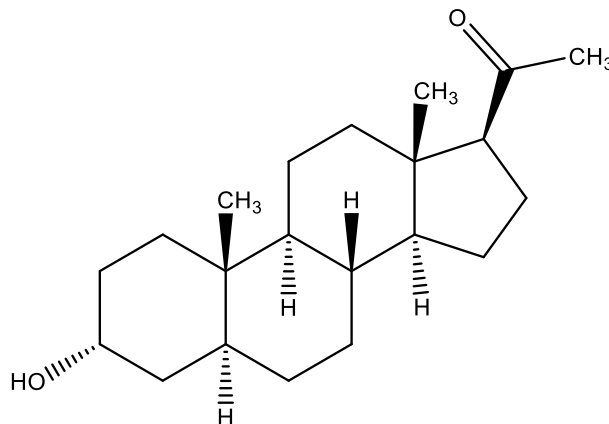
2.1 Depresja poporodowa

Depresja poporodowa jest jedną z trzech głównych kategorii w zakresie psychiatrycznych zespołów poporodowych. Te zaburzenia emocjonalne okresu poporodowego są klasyfikowane jako blues poporodowy, depresja poporodowa lub psychoza poporodowa. PPD jest zaburzeniem nastroju definiowanym jako duże zaburzenie depresyjne rozpoczynające się po porodzie. Aby spełnić kryteria rozpoznania dużego zaburzenia depresyjnego, trzeba mieć obniżony nastrój lub utratę zainteresowania codziennymi czynnościami przez co najmniej 2 tygodnie. Mogą również występować inne objawy, takie jak zaburzenia snu, brak apetytu, poczucie bezwartościowości lub winy (Pearlstein i in. 2009). Depresja poporodowa może wystąpić w dowolnym momencie od początku porodu do 4 miesięcy po porodzie. Wiele z tych samych objawów, których doświadczają młode matki podczas poporodowego bluesa, znajduje odzwierciedlenie w PPD. To, co je odróżnia, to nasilenie i czas trwania objawów. PPD objawia się lękiem, trudnościami w zasypianiu i utratą wagi, które trwają dłużej niż 2 tygodnie i występują codziennie (Sriraman i in. 2017). Czynnikiem ryzyka, które mogą prowadzić do rozwoju PPD, są matki z wywiadem lękowym lub depresyjnym, młody wiek matki, niski status społeczno-ekonomiczny, nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych lub depresja w rodzinie (Sriraman i in. 2017; Oppo i in. 2009; Milgrom i in. 2008).

Depresja poporodowa jest ważna do rozpoznania klinicznego ze względu na wpływ, jaki może mieć na więź matka-dziecko. Jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznana, może spowodować opóźnienia rozwojowe u niemowlęcia i zaburzyć rozpoznawanie przez matkę zachowań i sygnałów wysyłanych przez niemowlę (Sriraman i in. 2017; Earls i in. 2010). To może przyczyniać się do braku zainteresowania opieką nad dzieckiem u młodych matek, co obejmuje rozwijanie negatywnych uczuć wobec zapewnianiu dziecku pożywienia poprzez karmienie piersią (Sriraman i in. 2017; Watkins i in. 2011). Ponadto matki z PPD rzadziej rozmawiają ze swoimi lekarzami o trudnościach jakie odczuwają, a ich dzieci częściej zgłaszają się na oddział ratunkowy (Sriraman i in. 2017; Sills i in. 2007).

Dotychczas nie wskazano jednoznacznego mechanizmu rozwoju depresji poporodowej, jednakże główne skupienie pada na zaburzenia hormonalne, w tym w szczególności na zmiany poziomu allopregnanolonu w organizmie. Breksanolon strukturalnie naśladuje allopregnanolon, który jest naturalnym metabolitem progesteronu, wytwarzanym przez ciało żółte i łożysko podczas ciąży (Leader i in. 2019).

Wzór strukturalny breksanolonu przedstawiono na Rysunku 1. Breksanolon to 3-hydroksy-5alfa-pregnan-20-on, w którym grupa hydroksylowa w pozycji 3 ma konfigurację alfa.



Rys.1. Wzór strukturalny breksanolonu

Allopregnanolon działa jako dodatni modulator allosteryczny na receptory GABA-A, powodując nasilone hamowanie aktywności nerwowej w mózgu. Jego poziom wzrasta podczas ciąży, a podczas porodu gwałtownie spada. Breksanolon stabilizuje wahania poziomu allopregnanolonu, co skutkuje poprawą objawów depresji poporodowej (MacKenzie i Maguire 2014).

2.2 Obecne leczenie depresji poporodowej

Istnieje wiele opcji leczenia dostępnych dla kobiet z depresją poporodową. Jeśli depresja jest sklasyfikowana jako łagodna lub umiarkowana, jako leczenie zaleca się psychoterapię. Leczenie umiarkowanej do ciężkiej depresji poporodowej obejmuje leki przeciwdepresyjne w połączeniu z psychoterapią. W ciężkich przypadkach z objawami psychotycznymi lub tendencjami samobójczymi uznaje się terapię elektrowstrząsową. Jako zaletę z pewnością można wymienić bezpieczeństwo karmienia piersią (Chrzan-Dętkoś i Kalita 2019). Konsekwencją nieleczenia depresji poporodowej może być zwiększone obciążenie chorobą i zwiększone ryzyko nawrotu depresji poporodowej u matki oraz opóźnienia rozwojowe u dzieci (Guille i in. 2013).

U kobiet, które nie były wcześniej na lekach przeciwdepresyjnych skutecznym leczeniem pierwszego rzutu są leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak citalopram i sertralina, korzystne zarówno pod względem odpowiedzi pacjentek, jak i korzystnego profilu działań niepożądanych (Guille i in. 2013). Leki z grupy SSRI uważa się za najmniej toksyczne dla dziecka, ich stężenie w mleku matki osiąga dopuszczalne wartości, a ryzyko powikłań u dziecka jest niewielkie. Spośród neuroleptyków dopuszcza się stosowanie perfenazyny i chloropromazyny, ale pod warunkiem dokładnego monitorowania ich poziomu we krwi i w mleku. Leki normotymiczne wykluczają karmienie piersią w trakcie leczenia, niektóre źródła podają karbamazepinę jako najmniej toksyczną dla dziecka. Z kolei benzodiazepiny nie powinny być stosowane, ze względu na możliwość wystąpienia zespołu abstynencyjnego u dziecka (Chrzan-Dętkoś i Kalita 2019).

Dlatego, biorąc pod uwagę powyższe aspekty, należy podczas omawiania leczenia farmakologicznego depresji poporodowej szczególną uwagę zwrócić na to, czy matki będą karmić piersią swoje dziecko. Chociaż nie ma mocnych dowodów na to, że ilość leku przeciwdepresyjnego w mleku matki jest wystarczająca aby zaszkodzić dziecku, wiele kobiet woli unikać nawet tego niewielkiego potencjalnego ryzyka (O'Hara i Engeldinger 2018). Inną kwestią jest świadomość, że kobiety w ciąży martwią się piętnem przyjmowania leków i wstydem związanym z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych. To właśnie sprawia, że breksanolon może być rozsądną opcją leczenia, ponieważ matka nie musi otrzymywać codziennego leczenia po pierwszych infuzjach.

2.3 Farmakologia breksanolonu

Breksanolon jest pozytywnym allosterycznym modulatorem GABA-A i jest pierwszym lekiem zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia depresji poporodowej. Naśladuje on naturalnie wytwarzany metabolit progesteronu -allopregnanolon, którego wahania występują podczas ciąży i po porodzie. Sprzedawany pod marką Zulresso, dostępny jest tylko w ramach ograniczonego programu, który wymaga podawania leku przez pracownika służby zdrowia w certyfikowanym ośrodku opieki zdrowotnej. Lek podaje się w ciągłej infuzji dożylniej przez 60 godzin (2,5 dnia). Początkowe dawkowanie breksanolonu rozpoczyna się od $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ przez pierwsze 4 godziny, a następnie dawkę zwiększa się do $60 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ od 4 do 24 godziny. Dawkę ponownie zwiększa się do $90 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ od 24 do 52 godziny, a następnie zmniejsza do $60 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ od 52 do 56 godziny i z powrotem do $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ od 56 do 60 godziny (Leader i in. 2019).

Taka forma podawania leku umożliwia matkom po porodzie dodatkowo czas na fizjologiczną adaptację do obniżającego się poziomu allopregnanolonu. Stopniowe zmniejszanie się poziomu neurosteroidu jest korzystne także ze względu na przeżywalność GABA, pozwala na zaadaptowanie receptorów i zapobiega drastycznej zmianie równowagi pobudzająco-hamującej w mózgu (Faden i Citrome 2020).

Interesującym aspektem leczenia depresji poporodowej breksanolonem jest jego wpływ na jakość snu. Wiele leków z grupy pozytywnych modulatorów receptorów GABA-A wykazuje działanie nasenne i w takim celu też jest stosowana. Nie powinno w takim wypadku dziwić, że

breksanolon także wywiera działanie sedacyjne i nasenne. Polepszona jakość snu matek po porodzie, zniesienie częstego budzenia się w nocy bądź umożliwienie zaśnięcia zdecydowanie wpływa na jakość samopoczucia matek po porodzie. Z drugiej strony działanie sedacyjne breksanolonu jest źródłem wielu obaw związanych z możliwymi niepożądanymi skutkami jego stosowania jak np. nadmierne zmęczenie, nudności czy ośpienie (Morrison i in. 2019).

2.4 Farmakokinetyka breksanolonu

Breksanolon wykazuje liniową, zależną od czasu i dawki farmakokinetykę w zakresie dawek od 30 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ do 270 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (Leader i in. 2019). Lek ulega wysokiej dystrybucji do tkanek, co sugeruje jego wartość objętości dystrybucji wynosząca 3Lkg⁻¹. Stwierdzono również, że breksanolon po podaniu wiąże się z białkami osocza w wysokim stopniu (99%) (Leader i in. 2019). Jego czas połowicznej eliminacji wynosi 9 godzin. Nie ulega on metabolizmowi wątrobowemu, jego przemiany nie są związane z układem cytochromu P450 tylko z procesami glukuronidacji, redukcji ketonowej i siarczanowania. Wydalanie leku odbywa się głównie z kałem (47%) lub z moczem (42%) w postaci metabolitów, podczas gdy 1% pozostaje w stanie niezmienionym (Leader i in. 2019; Azar i Din 2019).

Nie ma wyraźnych przeciwwskazań do stosowania leku u pacjentek z niewydolnością wątroby, szczególnie gdy lek omija na swojej drodze metabolicznej zachodzące w wątrobie procesy. Nie istnieje także żadne wymaganie dostosowania dawki dla pacjentek z dolegliwościami wątroby. Jednak w przypadku chorób nerek występują pewne restrykcje. Nie zaleca się stosowania breksanolonu u pacjentek ze schyłkową niewydolnością nerek ze względu na możliwość kumulacji solubilizatora użytego w postaci dożylnego leku (Leader i in. 2019; Azar i Din 2019).

2.5 Bezpieczeństwo i skuteczność breksanolonu

Skuteczność leku wykazano w kilku badaniach klinicznych u pacjentek, które otrzymywały 60-godzinny ciągły wlew dożylny breksanolonu lub placebo, a następnie obserwowano je przez cztery tygodnie (Kanes i in. 2017 (a); Kanes i in. 2017 (b); Meltzer-Brody i in. 2018). Badania obejmowały 21 pacjentek z ciężką oraz umiarkowaną depresją poporodową. Podstawową miarą w badaniach była średnia zmiana objawów depresyjnych w stosunku do wartości wyjściowej, mierzona za pomocą skali oceny depresji. W badaniach kontrolowanych z placebo breksanolon wykazał wyższość w stosunku do placebo w zakresie poprawy objawów depresyjnych po zakończeniu pierwszej infuzji. Poprawę depresji obserwowano także pod koniec 30-dniowego okresu obserwacji. Najczęstsze działania niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu zgłaszane przez pacjentki leczone breksanolonem w badaniach klinicznych obejmowały senność, suchotę w ustach, utratę przytomności i uderzenia gorąca. Jednak w badaniach przeprowadzonych przez Meltzer-Brody i in.(2018) u jednej pacjentki otrzymującej lek wystąpiły dwa poważne działania niepożądane (zmiana stanu świadomości, omdlenia), natomiast u dwóch pacjentek - po jednym (zmęczenie, stan przedomdleniowy). Choć powyższe badania dostarczają obiecujących wyników co do skuteczności i bezpieczeństwa breksanolonu, nasuwają też pewne wątpliwości. Szczególnie badania Meltzer-Brody i wsp. wskazują na wystąpienie pewnych poważnych działań niepożądanych po przyjęciu substancji oraz ograniczoną skuteczność długoterminową w niektórych przypadkach podawania tego preparatu. Tak obiecujące wyniki z jednej strony oraz powstające pytania z drugiej sprawiają, że istnieje konieczność przeprowadzenia większej ilości badań klinicznych.

2.6 Ograniczenia breksanolonu

Stosowanie breksanolonu stwarza poważne ograniczenia praktyczne. Pierwszą wątpliwość stanowi dostępność leku. Breksanolon musi być podawany w szpitalu pod nadzorem lekarza, przez kilkadziesiąt godzin. Stanowi to istotny problem przede wszystkim dla matki dziecka w krótkim okresie po porodzie. Może to wymagać jej separacji od dziecka, co w konsekwencji może powodować niekorzystne zjawiska rozwojowe, które należy wziąć pod uwagę w pracach obejmujących dłuższy okres. Drugą wątpliwość stanowi miejsce, w którym miałyby przebywać pacjentka podczas przyjmowania leku. Prawdopodobnie oddziały psychiatryczne nie są najlepszym miejscem dla matki, która właśnie urodziła, dlatego być może należy rozważyć podawanie leku na innym oddziale np. położniczym. W wielu przypadkach również cena leku może być zbyt wysoka (Patatanian i Nguyen 2020).

3. Podsumowanie

Depresja poporodowa (PPD) to zaburzenie depresyjne, które występuje, gdy depresja trwa dłużej niż 2 tygodnie po urodzeniu dziecka. Jest to związane z wieloma czynnikami ryzyka, w tym osobistą historią, wywiadem rodzinnym oraz niektórymi stresami społecznymi, takimi jak problemy w związku, nieplanowana ciąża i brak wsparcia ze strony ojca niemowlęcia. Depresja poporodowa, jeśli nie jest leczona, może powodować cierpienie u matki, większy stres w rodzinie oraz możliwe problemy rozwojowe u niemowlęcia. Dla młodych matek prośba o pomoc może być zniechęcającą decyzją, a codzienne przyjmowanie leków może być niepożądane. Breksanolon jest pierwszym lekiem, który został specjalnie zatwierdzony przez FDA do leczenia depresji poporodowej. Breksanolon podawany w formie wlewu może uwolnić pacjentki od konieczności codziennego przyjmowania leków, co może pomóc w przypadkach, w których istnieje piętno przeciwko stosowaniu codziennych leków na depresję. Zaobserwowano szybki początek działania preparatu oraz wyraźne efekty terapeutyczne, szczególnie w niedługim okresie po rozpoczęciu leczenia. Jednak przeprowadzone do tej pory badania są nieliczne i posiadają istotne ograniczenia. Problemem w stosowaniu tego leku mogą okazać się czynniki praktyczne, takie jak miejsce i czas prowadzenia terapii, jak również jej koszt. Konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań, które potwierdzą użyteczność kliniczną breksanolonu oraz pomogą uczynić go bardziej użyteczną opcją terapeutyczną w leczeniu psychiatrycznym.

4. Literatura

- Azar Y, Din AU (2019) *Brexanolone*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.
- Chrzan-Dętkoś M, Kalita L (2019) Rola wczesnej interwencji psychologicznej w profilaktyce i terapii depresji poporodowej. *Psychoterapia* 1(188): 47-61.
- Earls MF, Siegel BS, Dobbins MI i in. (2010) Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. *Pediatrics* 126:1032–1039.
- Faden J, Citrome L (2020) Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 10: 1–13.
- Guille C, Newman R, Frymly LD i in. (2013) Management of postpartum depression. *Journal of Midwifery & Women's Health* 58: 643–653.
- Kanes S, Colquhoun H, Doherty J i in. (2017, a) Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Human Psychopharmacology* 32: e2576.
- Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H i in. (2017, b) Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 390(10093):480-489.
- Leader LD, O'Connell M, Vandenberg A (2019) Brexanolone for postpartum depression: clinical evidence and practical considerations. *Pharmacotherapy* 39:1105–12.
- MacKenzie G, Maguire J (2014) The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABAA receptors in affective disorders. *Psychopharmacology* 231:3333–42.
- Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R i in. (2018) Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 392(10152):1058-1070.
- Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL i in. (2008) Antenatal risk factors for postnatal depression: A large prospective study. *Journal of Affective Disorders* 108:147–57.
- Morrison KE, Cole AB, Thompson SM i in. (2019) Brexanolone for the treatment of patients with postpartum depression. *Drugs Today* 55(9): 537-544.
- O'Hara MW, Engeldinger J (2018) Treatment of postpartum depression: recommendations for the clinician. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 61:604–614.
- Oppo A, Mauri M, Ramacciotti D i in. (2009) Risk factors for postpartum depression: The role of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R). *Archives of Women's Mental Health* 12: 239–249.
- Patatanian E, Nguyen DR (2020) Brexanolone: A novel drug for the treatment of postpartum depression. *Journal of Pharmacy Practise* 35(3): 431-436.

- Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C (2009) Postpartum depression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200: 357–64.
- Sills MR, Shetterly S, Xu S i in. (2007) Association between parental depression and children's health care use. *Pediatrics* 119: e829–e836.
- Sriraman NK, Pham DQ, Kumar R (2017) Postpartum depression: What do pediatricians need to know? *Pediatrics in Review* 38: 541–51.
- Watkins S, Meltzer-Brody S, Zolnoun D i in. (2011) Early breastfeeding experiences and postpartum depression. *Obstetrics and Gynecology* 118: 214–21.

4. Czynniki predysponujące do wystąpienia alergii u dzieci

Predisposing factors for allergies in children

Gutowska Gabriela⁽¹⁾, Kostecka Małgorzata⁽²⁾, Kostecka Julianna⁽³⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe Dietetyków, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽²⁾Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽³⁾Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Gutowska Gabriela: gutowskagabriela2020@gmail.com

Słowa kluczowe: nadwrażliwość pokarmowa, uczulenie, mikrobiom, probiotyk

Streszczenie

Badania epidemiologiczne wskazują na globalny wzrost częstości występowania alergii pokarmowej na całym świecie, a manifestacje alergii pokarmowej pojawiają się coraz częściej. Szczególnie, wśród dzieci uczulenia są powszechne i przysparzają problemów rodzicom, ponieważ dieta eliminacyjna niesie ze sobą wyzwania, zwłaszcza wśród opiekunów niezaznajomionych z tematem. Dlatego warto poznać mechanizmy, które zmniejszą ryzyko wystąpienia alergii u dzieci, zwłaszcza jeśli rodzice lub najbliższa rodzina są alergikami.. Wprowadzone zmiany środowiskowe i żywieniowe przyczyniły się do częstszego występowania alergii na pokarmy, co spowodowało pojawienie się nowych zespołów alergii pokarmowej w ostatnich latach. Wykazano, że tzw. programowanie metaboliczne obejmuje już okres ciąży, a zaburzenia mikrobiomu matki na tym etapie mogą już predysponować do przejawienia nadwrażliwości pokarmowych u dzieci. Jednakże probiotykoterapia kobiet w ciąży może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka obecności egzemy u potomstwa. Z kolei do wystąpienia dysbiozy noworodka przyczynia się wiele czynników między innymi poród poprzez cesarskie cięcie, karmienie mlekiem modyfikowanym, rzadki kontakt dziecka ze zwierzętami. Nie mniej dieta również ma kluczowe znaczenie, szczególnie ważne jest zwrócenie uwagi na pokarmy zazwyczaj alergizujące jak jajka czy mleko, których wprowadzenie w odpowiednim czasie jest istotne.

1. Wstęp

Wraz z rozwojem nauki i rosnącą liczbą badań na temat patofizjologicznych mechanizmów reakcji układu odpornościowego na alergeny pokarmowe zmieniło się podejście do alergii pokarmowej. Według nowych doniesień wzrasta częstotliwość występowania alergii na całym świecie, ten wzrost może być spowodowany zmianami żywieniowymi oraz środowiskowymi, których doświadczamy naocznie (De Martinis i in. 2020). Zwiększone tempo badań nad mikrobiotą przyczyniło się do zobrazowania mechanizmów adaptacji immunologicznej do antygenów pokarmowych. W związku z tym nasuwają się odpowiednie działania prewencyjne oraz innowacyjne rozwiązania terapeutyczne wdrażane u pacjentów cierpiących na alergię pokarmowe.

2. Opis zagadnienia

Definicja alergii pokarmowej odnosi się do peyoratywnych skutków reakcji na specyficzny alergen pokarmowy, zwyczajowo nieszkodliwy dla zdrowej populacji, jednak u osoby narażonej wywołuje odpowiedź układu odpornościowego (Eiwegger i in. 2019; Valenta i in. 2015). Z kolei dla nietolerancji pokarmowej, charakterystyczna jest reakcja nieimmunologiczna, polegająca na mediacji mechanizmami toksycznymi, farmakologicznymi lub metabolicznymi. Jako przykłady najczęściej wymienia się: nietolerancję mleka spowodowaną niewystarczającą syntezą laktazy przez rąbek szczoteczkowy błony śluzowej jelita cienkiego lub niepożądane reakcje alergiczne na żywność

z wysoką zawartością histaminy czy substancjami uwalniającymi histaminę jak: czekolada, żywność fermentowana, napoje alkoholowe, truskawki (Sicherer i Sampson 2018).

Większość alergii pokarmowych ma swój początek w ciągu pierwszych dwóch lat życia, część z tych reakcji ustępuje wraz z wiekiem, do takich alergenów należą białka mleka krowiego czy białka jaj. Jednak istnieją też inne, które nie ustępują pomimo upływu lat. W tym przypadku głównymi czynnikami są orzeszki ziemne, orzechy, ryby i owoce morza, dodatkowo u około 30% osób występuje więcej niż jeden rodzaj uczulenia. Często krzyżowe reakcje pyłkowo-pokarmowe dotyczą owoców oraz podobnych antygenów występujących w trawach, pyłkach drzew czy zbożach. Objawy kliniczne mają związek z różnymi narządami i układami, przede wszystkim dotyczą układu sercowo-naczyniowego, nerwowego, oddechowego, skóry czy układu pokarmowego. (De Martinis i in. 2020)

3. Przegląd literatury

Istnieje wiele czynników, które wpływają na modulacje odporności i alergii, często te elementy łączą się ze sobą, powodując wystąpienie objawów chorobowych. Witamina D znana ze swoich właściwości stymulujących wchłanianie wapnia i fosforu w jelicie cienkim odgrywa również rolę w immunomodulacji. Zaobserwowano, że niedobór tego składnika we wczesnym okresie życia przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia alergii pokarmowej. Dodatkowo istnieje powiązanie pomiędzy wzrostem szerokości geograficznej, a wyższą częstotliwością występowania alergii pokarmowej, co jest prawdopodobnie związane z mniejszą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UVR) i tym samym mniejszą syntezą witaminy D w skórze (Suaini i in. 2015).

W ostatnich latach dużą rolę przykłada się do hipotezy nadmiernej higieny jako czynnika sprawczego, odpowiadającego za wzrost występowania alergii pokarmowych poprzez modulację rozwoju układu immunologicznego. Zauważono, że dzieci wychowywane w środowisku wiejskim, mające kontakt z większą ilością drobnoustrojów w tym zwierzętami domowymi i hodowlanymi wykazują się niższym odsetkiem alergii niż dzieci mieszkające w mieście. Stwierdzono również korelację pomiędzy liczebnością członków rodziny a rozwojem choroby atopowej. Okazało się, że większa liczba członków rodziny i ich niewielka dbałość o higienę są negatywnie skorelowane z wystąpieniem choroby. Przeciwnie, zmniejszająca się wielkość rodziny i tym samym zmniejszona ekspozycja na infekcje, prowadzą do wzrostu częstości rozwoju choroby atopowej (Sharma i in. 2010; Wojtas i in. 2015).

Dodatkowo nagminne stosowanie antybiotykoterapii wpływa negatywnie na rozrost korzystnej mikrobioty przewodu pokarmowego, co zaburza homeostazę społeczności bakteryjnej i prowadzi do utrudnionego rozwoju tolerogennych sieci immunologicznych śluzówki, które chronią przed nadreaktywnością alergiczną (Wojtas i in. 2015).

Co więcej, dieta zachodnia, bogata w żywność wysokoprzetworzoną oraz zawierająca niedostateczną podaż błonnika, również ma wpływ na zmniejszoną różnorodność bakterii, co prowadzi do zaburzeń immunomodulacyjnych i determinuje wystąpienie uczuleń alergicznych. Im bardziej zróżnicowany jest wzorzec mikrobiologiczny, tym lepiej przebiega tolerogenne dojrzewanie adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych (Wojtas i in. 2015).

Innym czynnikiem ryzyka jest poród przez cesarskie cięcie, który uniemożliwia kontakt z korzystnymi mikroorganizmami pochwy. W przypadku dzieci urodzonych drogami naturalnymi obserwowane jest większe zasiedlenie błony śluzowej jelit bakteriami z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacter*, w stosunku do dzieci przychodzących na świat poprzez cesarskie cięcie. Dodatkowo droga operacyjnego narodzenia wpływa na późniejsze zaasymilowanie jelit przez mikroorganizmy *Bacteroides*. Zaobserwowano, że noworodki, które przyszły na świat w taki sposób w 6 miesiącu życia posiadają o połowę uboższą mikroflorę w ten rodzaj bakterii. Wyłączne karmienie piersią przez minimum 6 pierwszych miesięcy życia jest zalecane przez Światową Organizację Zdrowia. Jedynie w przypadku ryzyka wystąpienia alergii pokarmowej należy wprowadzić pokarm alergizujący wcześniej (Wojtas i in. 2015). Jeśli matka i dziecko, wyrażają chęć przedłużenia czasu laktacji, tym większy pozytywny efekt przyniesie takie postępowanie. Okazuje się, że już 3 miesięczne karmienie piersią wpływa na 20% obniżenie ryzyka astmy oskrzelowej, natomiast w przypadku atopowego zapalenia skóry jest to zmniejszenie ryzyka nawet o 30%. Protekcyjny efekt jest najlepiej widoczny

w przypadku dzieci obciążonych chorobami atopowymi. Zmniejszenie występowania astmy, alergicznego nieżytu nosa czy alergii wielonarządowej dotyczy dzieci, które były karmione w sposób naturalny minimum 4 miesiące. Naturalny sposób karmienia wpływa na zagnieżdżenie komensalami jelit, co przyczynia się do utworzenia bariery przed patogenami. Składniki występujące w naturalnym pokarmie pozytywnie wpływają na rozwój *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus*, co więcej laktoza występująca w mleku kobiecym rozkłada się wolniej niż ta zawarta w mleku krowim, oddziaływanie to wiąże się z rozwojem fizjologicznej flory oraz stanowi niesprzyjające warunki do bytowania flory patogennej. Czynniki bifidogenne znajdujący się w pokarmie kobiecym wpływają pozytywnie na wzrost *Bifidobakterii* w jelicie grubym. Te bakterie kwasu mlekowego, chronią przed biegunkami, które nieleczone mogą przyczynić się do niebezpiecznego odwodnienia. Ochronne działanie tych komensali polega na wytwarzaniu substancji cytoprotekcyjnych pobudzających układ immunologiczny do zwalczania infekcji, ponadto zmniejszają przepuszczalność bariery jelitowej oraz poprzez przytwierdzenie do błony śluzowej ograniczają możliwość adhezji patogennych bakterii. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, do których należą: kwas masłowy, octowy, propionowy produkowane przez *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* wpływają pozytywnie na stan jelit, głównie poprzez odżywienie nabłonka jelita grubego (Wojtas i in. 2015).

Kolejnym aspektem, który warto poruszyć, jest suplementacja probiotykami w czasie ciąży. Wykazano, że taka terapia wpływa na immunomodulację, przez co może zmniejszać występowania chorób alergicznych u niemowląt i dzieci. Wykazano to w badaniu na 250 ciężarnych kobietach (212 ukończyło badanie), którym w czasie od 36 tygodnia ciąży do jej rozwiązania podawano szczep *Lactobacillus rhamnosus GG*, lub maltodekstrynę (grupa kontrolna). Hipoteza badawcza eksperymentu zakładała zmniejszenie objawów egzemy po probiotykoterapii. Uzyskane rezultaty badania nie wykazały istotnego wpływu probiotykoterapii na rozpoznanie egzemy (Boyle i in. 2011). Prowadzono również inne badanie z udziałem 278 kobiet w ciąży, które byłyby poddane terapii obejmującej podawanie grupie docelowej: *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB12* i *Lactobacillus acidophilus La-5*, natomiast grupa placebo dostawała sterylne mleko poddane obróbce termicznej. Leczenie trwało od 36 tygodnia ciąży do 3 miesiąca po urodzeniu. Pierwszorzędnym celem była ocena rozwoju choroby atopowej w ciągu dwóch lat. Dzieci były oceniane również pod kątem astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz pod kątem uczulenia i narażenia na atopię w postaci skórno- testu. Po 2 latach okazało się, że pacjenci z grupy interwencyjnej charakteryzowali się zmniejszoną częstotliwością atopowego zapalenia skóry niezwiązanego z IgE, natomiast zauważono brak istotności statystycznej w przypadku astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Przyjmowanie probiotykoterapii przez matki będące w ciąży, dwa miesiące przed porodem oraz w pierwszych dwóch miesiącach karmienia piersią wykazało zmniejszenie częstości występowaniu egzemy u dzieci w ciągu 2 lat życia w porównaniu z placebo (Colquitt i in. 2022). Rautava i in. (2012) przeprowadzili badanie na 241 ciężarnych kobietach, które przydzielono do 3 grup, w tym 2 interwencyjnych oraz 1 placebo. Wszystkie grupy otrzymały mieszankę mineralno- witaminową składającą się z: wapnia, witaminy D oraz A i B12, cynku, jodu, żelaza, kwasu foliowego. Dodatkowo dwie grupy badawcze dostały dzienną dawkę wzbogaconą bakteriami w pierwszej kombinacji były to: *LPR* i *BL999* (*LPR1BL999*) zawierające *Lactobacillus rhamnosus LPR* oraz *Bifidobacterium longum BL999*, druga grupa otrzymała kompozycję *ST11* i *BL999* (*ST11BL999*) składającą się z *L paracasei ST11* i *B longum BL999*. Dzienna porcja probiotyków zawierała 1×10^9 CFU znajdującą się w saszetce proszku rozpuszczalnego w wodzie. Dzieci poddano badaniom na 5 sesjach kontrolnych po 1, 3, 6, 12 oraz 24 miesiącu życia głównie pod kątem egzemy, a także wykonano testy skórne, aby sprawdzić, czy nie występuje u nich atopowe zapalenie skóry. Wyniki wykazały istotne zmniejszenie występowania egzemy w pierwszej grupie przyjmującej *LPR1BL999*, OR w tym przypadku wynosiło: 0,17, natomiast w grupie dostającej *ST11BL999* klasyfikowało się na poziomie 0,16, jednak w przypadku testu skórno- testu wyniki nie były istotne i wynosiły odpowiednio OR=0,81 w przypadku pierwszej grupy oraz OR=0,99 w grupie drugiej. Te wyniki sugerują poprawę w przypadku stosowania prewencyjnego probiotyków u matek w celu zmniejszenia ryzyka egzemy, natomiast nie wskazują się skutecznością w redukcji objawów uczulenia atopowego (Rautava i in. 2012).

Okno możliwości, ta nazwa dotyczy pierwszych 1000 dni, to okres obejmujący czas od rozwoju wewnątrzmacicznego do co najmniej 2 pierwszych lat w życiu postnatalnym. Odgrywa ono istotną rolę w kształtowaniu podatności na alergię i niektóre choroby w wieku dorosłym, poprzez oddziaływanie środowiska na dziecko (Renz i in. 2018; Platts-Mills 2018). Takim środowiskiem może być placówka opieki nad dziećmi, obecność starszego rodzeństwa, pełniące prewencyjną funkcję w rozwoju alergii pokarmowej (Iweala i Nagler 2019).

Wyniki ostatnich badań sugerują jakich zaleceń dietetycznych i praktycznych wskazówek użyć w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa występowania alergii pokarmowej. Wykazano, że wykluczanie alergenów lub późne ich wprowadzaniem do diety dziecka jest rozwiązaniem nieskutecznym, a nawet czynnikiem zwiększającym ryzyko reakcji na antygen w pokarmie (Gupta i Sicherer 2017; Greenhawt 2015). Wręcz przeciwnie, regularne spożywanie antygenów pokarmowych od wczesnego dzieciństwa wywołuje ochronną trwałą odpowiedź immunologiczną. Odpowiednio, stałe spożywanie głównych alergenów pokarmów, takich jak orzeszki ziemne, jest obecnie zalecane od początku rozszerzania diety niemowlęcia. W szczególności, na podstawie wyników badań LEAP (Learning Early About Peanut Allergy) i EAT (Enquiring About Tolerance), zmniejszenie ryzyka wystąpienia alergii na orzeszki ziemne można uzyskać, jeśli zostaną wprowadzone między 4 a 11 miesiącem życia. Ponadto, aktualne wytyczne zalecają wczesne wprowadzenie orzeszków ziemnych również w tym samym wieku u niemowląt, które są uważane za mające wysokie ryzyko rozwoju alergii na orzeszki ziemne (Comberiati i in. 2019). Obecnie sugeruje się wprowadzanie do diety dziecka jaj między 4 a 6 miesiącem życia (Roberts i in. 2020). Wczesne wprowadzenie do diety alergenów pokarmowych może więc stanowić obiecującą strategię prewencyjną (Ebisawa i in. 2017; Muraro i in. 2014; Netting i in. 2017; Palareti i in. 2016; Nicklaus i in. 2019; Fisher i in. 2018). Ponadto, spożywanie przez matkę powszechnych alergenów pokarmowych (głównie mleka i orzeszków ziemnych) w czasie ciąży oraz większa różnorodność pokarmów w diecie dziecka mogą być kolejnymi użytecznymi narzędziami w zmniejszaniu ryzyka alergii (De Martinis i in. 2020).

4. Podsumowanie

Nie ma uniwersalnego działania, które wystarczyłoby do wyeliminowania alergii pokarmowych. To złożona kwestia, która wymaga połączenia różnych zagadnień, dzięki czemu ryzyko nadwrażliwości będzie istotnie zredukowane. Ta droga dotyczy już kobiet w ciąży, ponieważ odpowiednia równowaga mikrobioty będzie niosła ze sobą pozytywne skutki, natomiast jej zaburzenie może przyczynić się do rozwoju uczulenia. Probiotyki odgrywają ważną rolę w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa alergii, chociaż nie w każdym przypadku wykazano ich istotność. Sposób karmienia dziecka, czy droga porodu ma tutaj również znaczenie, karmienie piersią oraz poród drogami natury daje dziecku szansę na szybszy rozwój korzystnej mikrobioty, która będzie wspierać jego odporność i zmniejszy ryzyko alergii. Środowisko przebywania dziecka oraz kontakt z rodzeństwem i zwierzętami poprzez oddziaływanie drobnoustrojów zwiększa różnorodność mikrobioty młodego organizmu. Odpowiednio wczesne wprowadzanie pokarmów alergizujących jest także istotne, szczególnie w przypadku niemowląt narażonych genetycznie na rozwój uczuleń.

5. Literatura

- Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML (2011) Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 66(4): 509-516.
- Colquitt AS, Miles EA, Calder PC (2022) Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients* 14(9): 1852.
- Comberiati P, Costagliola G, D'Elia S et al. (2019) Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina* 55(7): 323.
- De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M et al. (2020) New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci* 21(4): 1474.

- Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T (2017) Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 66(2): 248-264.
- Eiwegger T, Hung L, San Diego KE et al. (2019) Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy* 74(12): 2355-2367.
- Fisher HR, Du Toit G, Bahnson HT et al. (2018) The challenges of preventing food allergy: Lessons learned from LEAP and EAT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121(3): 313-319.
- Fujimura T, Lum SZC, Nagata Y et al. (2019) Influences of Maternal Factors Over Offspring Allergies and the Application for Food Allergy. *Front Immunol* 10: 1933.
- Greenhawt M (2015) The learning early about peanut allergy study: the benefits of early peanut introduction, and a new horizon in fighting the food allergy epidemic. *Pediatr Clin North Am* 62(6): 1509-1521.
- Gupta M, Sicherer SH (2017) Timing of food introduction and atopy prevention. *Clin Dermatol* 35(4): 398-405.
- Iweala OI, Nagler CR (2019) The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol* 37: 377-403.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. (2014) EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69(8): 1008-1025.
- Netting MJ, Campbell DE, Koplin JJ et al. (2017) Centre for Food and Allergy Research, the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, the National Allergy Strategy, and the Australian Infant Feeding Summit Consensus Group. An Australian Consensus on Infant Feeding Guidelines to Prevent Food Allergy: Outcomes From the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5(6): 1617-1624.
- Nicklaus S, Divaret-Chauveau A, Chardon ML et al. (2019) The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy* 74(4): 788-798.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. (2016) Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol* 38(1) :42-49.
- Pastor-Vargas C, Maroto AS, Díaz-Perales A et al. (2016) Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 27(7): 716-720.
- Platts-Mills TA (2015) The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 136(1): 3-13.
- Rautava S, Kainonen E, Salminen S et al. (2012) Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 130(6): 1355-1360.
- Renz H, Allen KJ, Sicherer SH et al. (2018) Food allergy. *Nat Rev Dis Primers* 4: 17098.
- Roberts G, Almqvist C, Boyle R et al. (2020) Developments allergy in 2019 through the eyes of Clinical and Experimental Allergy, Part II clinical allergy. *Clin Exp Allergy* 50(12): 1302-1312.
- Sharma R, Young Ch, Mshvildadze M (2010) Mikroflora jelit: czy ma znaczenie w chorobach u noworodków? *Pediatrics po Dyplomie* 14 (1): 70–85.
- Sicherer SH, Sampson HA (2018) Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 141(1): 41-58.
- Suaini NH, Zhang Y, Vuillermin PJ et al. (2015) Immune Modulation by Vitamin D and Its Relevance to Food Allergy. *Nutrients* 7(8): 6088-6108.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B et al. (2015) Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 148(6): 1120-1131.
- Wojtas M (red.), Żurawiecka D (red.), Ćwiek D i in. (2015) Wpływ karmienia piersią na zapobieganie wystąpienia alergii u dzieci. Wybrane aspekty opieki pielęgniarskiej i położniczej w różnych specjalnościach medycyny T. 3: 90-96.

5. Ocena wiedzy osób chorujących na łuszczycę dotyczącej wpływu codziennej diety, prawidłowych nawyków żywieniowych i suplementacji na objawy choroby

To assess the knowledge of psoriasis patients regarding the impact of daily diet, proper eating habits and supplementation on disease symptoms

Gutowska Gabriela⁽¹⁾, Kostecka Małgorzata⁽²⁾, Kostecka Julianna⁽³⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe Dietetyków, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽²⁾Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽³⁾Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Gutowska Gabriela: gutowskagabriela2020@gmail.com

Słowa kluczowe: choroby skóry, dieta przeciwwzapalna, dieta śródziemnomorska

Streszczenie

Łuszczycza jest jedną z najczęściej występujących zapalnych chorób skóry. Za występowanie łuszczycy odpowiedzialne są czynniki genetyczne, jednak o przebiegu zmian decydują czynniki środowiskowe, takie jak infekcje, stres i dieta. Zmiana nawyków żywieniowych może znacząco poprawić jakość życia pacjentów. Głównym celem pracy była analiza aktualnej literatury na temat znaczenia właściwego postępowania żywieniowego w leczeniu pacjentów z łuszczycą oraz określenie wiedzy osób chorujących na temat wpływu codziennej diety na objawy i przebieg choroby.

W badaniu wzięło udział 158 osób różnej płci i wieku dotkniętych łuszczycą. Badania zostały przeprowadzane w okresie od maja 2021r do maja 2022r za pomocą autorskiego kwestionariusza ankiety zawierającego 22 pytania. Prawie 1/3 ankietowanych była oprócz łuszczycy dotknięta również innymi dermatozami. Najpopularniejszą dietą wybieraną przez respondentów była dieta śródziemnomorska (24% badanych) i dieta Dash (15% ankietowanych) które dawały pozytywne efekty na łagodzenie objawów choroby. Skuteczność diety bezglutenowej i diety wegetariańskiej była dużo niższa.

Dietetoterapia odgrywa bardzo istotną rolę w zminimalizowaniu objawów choroby. Należy wprowadzać warzywa i owoce, korzystać z produktów o niskim ładunku glikemicznym, ograniczyć produkty bogate w nasycone kwasy tłuszczowe czy duże ilości cukrów prostych i rafinowanych węglowodanów.

1. Wstęp

Łuszczycza jest jedną z najczęściej występujących zapalnych chorób skóry (Tupikowska i in. 2014). Według szacunków WHO dotyka 0,09–11,43% światowej populacji (WHO, 2021). Patogeneza łuszczycy polega na nieprawidłowym rozroście keratynocytów (komórek naskórka), co prowadzi do powstawania blaszek łuszczycowych (Zuccotti i in. 2018). Jest to powszechna, nawracająca choroba skóry i stawów o podłożu immunologicznym, która może mieć znaczący negatywny wpływ na fizyczne, emocjonalne i psychospołeczne samopoczucie dotkniętych nią pacjentów. Istnieje kilka klinicznych skórnych objawów łuszczycy, ale najczęściej choroba objawia się przewlekłymi, symetrycznymi, rumieniowymi, łuszczącymi się grudkami i płytkami (Langley i in. 2005). Jest to choroba przewlekła, w której obserwujemy okresy samoistnej regresji, po której następują nawroty (Tupikowska i in. 2014). Choroba dotyka skóry, ale jest również chorobą ogólnoustrojową (Zuccotti i in. 2018).

Za występowanie łuszczycy odpowiedzialne są czynniki genetyczne, jednak o przebiegu zmian decydują czynniki środowiskowe, takie jak:

- Czynniki fizyczne - prześwietlenia, iniekcje podskórne i śródskórne, zabiegi chirurgiczne, szczepienia, tatuaże, ukąszenia owadów, otarcia, oparzenia (w tym oparzenia słoneczne), akupunktura, naświetlania UV;
- Czynniki chemiczne - oparzenia chemiczne, leczenie miejscowe, inne;
- Choroby skóry - trądzik różowaty, infekcje grzybicze, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry;
- Infekcje - głównie paciorkowcowe zapalenie gardła, infekcje wirusowe;
- Stres
- Leki - β -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, lit, terbinafina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwmalaryczne, tetracykliny, szybkie odstawienie kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- Dieta;
- Palenie tytoniu;
- Spożycie alkoholu (Antosik i in. 2017).

Dlatego zmiana nawyków żywieniowych może znacząco poprawić jakość życia pacjentów, zarówno poprzez korzystny wpływ na zmiany łuszczycowe, jak i poprzez zmniejszenie ryzyka innych chorób, np. incydentów sercowo-naczyniowych. Zmiana nawyków żywieniowych osób dotkniętych łuszczycą może wpłynąć korzystnie na przebieg samej dermatozy, często zalecane jest wprowadzenie diety niskoenerygetycznej, diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, a także diety wegetariańskiej czy bezglutenowej.

Głównym celem pracy było zebranie najnowszych informacji i analiza aktualnej literatury na temat znaczenia właściwego postępowania żywieniowego w leczeniu pacjentów z łuszczycą. Dodatkowo praca miała na celu dogłębną analizę wyników badania ankietowego określającego wiedzy i świadomość osób chorujących na łuszczycę i dotyczącej wpływu codziennej diety i prawidłowych nawyków żywieniowych na objawy i przebieg choroby.

2. Materiały i metody

W badaniu wzięło udział 158 osób różnej płci i wieku dotkniętych łuszczycą z terenu całej Polski (Tab. 1). Badania zostały przeprowadzane w okresie od maja 2021r do maja 2022r za pomocą autorskiego kwestionariusza ankiety zawierającego 22 pytania, który został udostępniony na grupach wsparcia na portalach społecznościowych Facebook i Instagram poświęconych trądzikowi i innym chorobom skóry. Pytania dotyczyły wiedzy żywieniowej w aspekcie zasad racjonalnego odżywiania w chorobach skóry i łuszczycy. Respondenci byli pytani między innymi o towarzyszące choroby skóry, czas zdiagnozowania choroby i jej występowanie w rodzinie. Określano również wpływ choroby na zmianę nawyków żywieniowych, rodzaje i okres stosowania konkretnych modeli żywieniowych i źródła czerpania wiedzy na temat łuszczycy. Wyniki zostały przelizowane i podsumowane w programie Microsoft Exel 2016 oraz Statistica 13.1.

3. Wyniki i dyskusja

Prawie 1/3 ankietowanych była oprócz łuszczycy dotknięta również innymi zaburzeniami związanymi z chorobami skóry, najczęściej były to: atopowe zapalenie skóry 36%, łojotokowe zapalenie skóry 26%, trądzik 39%.

1/3 ankietowanych nie posiadała w swojej najbliższej rodzinie osób dotkniętych łuszczycą, co skłania do zastanowienia czy u każdego najbliższego członka rodziny, łuszczycą została zdiagnozowana. Co więcej 37% określiło, że łuszczycą występuje u matki lub ojca, a 22 osoby określiły, że występuje u jego rodzeństwa (Tab. 2). Uzyskane wyniki wskazały, że występowanie łuszczycy u rodziców było istotnie częściej powiązane z występowaniem choroby u córek ($p < 0.05$).

Analizując wyniki ankiety zaobserwowano, że pomimo występowania łuszczycy lub łuszczycy z innymi dermatozami ponad 1/4 respondentów nie była skłonna zmieniać swoich nawyków żywieniowych. Jednak prawie połowa osób będąca już na diecie przez okres co najmniej miesiąca zauważyła pozytywne efekty wpływu diety na łagodzenie objawów łuszczycy, a dodatkowo

stwierdzono, że im dieta stosowana była dłużej, tym efekty te były bardziej widoczne. Najpopularniejszą dietą wybieraną przez respondentów była dieta śródziemnomorska, którą stosowało 24% badanych. Również dieta Dash stosowana przez 15% ankietowanych dawała pozytywne efekty łagodzenia objawów choroby. W przypadku diety bezglutenowej i diety wegetariańskiej, którą stosowało po 12% chorych skuteczność tych diet zadeklarował tylko co 3 respondent.

Tab. 1. Wiek ankietowanych.

Przedział wiekowy	Procent ankietowanych	Liczba ankietowanych
W wieku dziecięcym do 10 r. ż	13%	22
W wieku nastoletnim 11-19 r. ż	33%	52
20-30 r. ż	39%	63
31-40 r. ż	9%	14
Po 40 r. ż	6%	7

Tab. 2. Występowanie zmian łuszczycowych w rodzinie ze względu na stopień pokrewieństwa.

Stopień pokrewieństwa	Procent ankietowanych	Liczba ankietowanych	Kobiety	Mężczyźni	p
Brak choroby w rodzinie	33,0%	51 osób	23	28	ns
Matka/ojciec	37,0%	58 osób	35	23	<0.05
Rodzeństwo	16,0%	25 osób	12	13	ns
Dziadkowie	26,0%	41 osób	22	19	ns
Dalsza rodzina	19,0%	30 osób	14	16	ns

Uzyskane wyniki potwierdziły też wyniki badań Klonizakis i in. (2019) oraz Kvitne i in. (2022), w których również zaobserwowano istotne korelacje związane z długością stosowania modeli żywieniowych na efekty dietoterapii. Zaobserwowano, że długoterminowe i regularne stosowanie zalecanych modeli żywieniowych, wpływa korzystanie na zdrowie pacjentów i wspomaga minimalizowanie objawów łuszczycy. Niektóre badania naukowe między innymi Jensen i Skov (2016), Barrea i in. (2015), zachęcały do dodatkowego zweryfikowania jakie rodzaje diety i które ich składniki mogą wpływać pozytywnie na zmniejszenie objawów chorób skóry. Ze wszystkich 158 ankietowanych, aż 82 osoby, zadeklarowały, że stosowało konkretne modele żywieniowe, a wśród stosowanych diet były: dieta Śródziemnomorska, dieta Dash, dieta bezglutenowa, dieta wegetariańska, dieta Dr. Dąbrowskiej oraz inne diety. Natomiast w badaniu Kwiatkowskiej i Skop-Lewandowskiej (2015) obserwowano popularność stosowania diet w grupie 105 kobiet w wieku 19-39 la i stwierdzono, że kobiety stosujące diety stanowiły tylko 1/3 badanej grupy.

Największą popularnością wśród ankietowanych cieszyła się dieta śródziemnomorska, która charakteryzuje się dużym spożyciem warzyw, zbóż, roślin strączkowych, ryb, owoców i orzechów.

Oliwa z oliwek z pierwszego tłoczenia jest głównym źródłem tłuszczu w tej diecie. Spożycie mięsa, produktów mlecznych i jaj jest ograniczone, podobnie jak tłuszczy zwierzęcych, takich jak masło, śmietana i smalec (Garbicz i in. 2022). W badaniu Barrea i in. (2015), oceniono związek między przestrzeganiem diety śródziemnomorskiej a zaawansowaniem łuszczycy. Nasilenie objawów choroby było ujemnie skorelowane zarówno z poziomem przestrzegania diety, jak i wyższym spożyciem oliwy z oliwek z pierwszego tłoczenia, warzyw, owoców, roślin strączkowych, ryb i orzechów oraz dodatnio skorelowany z wyższym spożyciem czerwonego mięsa (Barrea i in. 2015). Wykazano, że dieta śródziemnomorska zmniejsza przewlekłe stany zapalne i ma pozytywny wpływ na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego i zaburzeń sercowo-naczyniowych. W związku z tym można stwierdzić, że ten model żywieniowy powinien być zalecany dla osób chorujących na łuszczycę (Phan i in. 2018).

Dieta bezglutenowa powinna mieć zastosowanie u osób chorych na łuszczycę jeżeli dodatkowo chorują na chorobę trzewną lub nieceliakalna nadwrażliwość na gluten. Wykazano, że osoby z łuszczycą mają 2,2-krotnie wyższe ryzyko otrzymania diagnozy celiakii w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, a w jednej z metaanaliz osoby z łuszczycą miały nawet 2,4-krotnie wyższe ryzyko podwyższonego poziomu antygliadyny (AGA), 14% osób z łuszczycą miało przeciwciała AGA w porównaniu do 5% zdrowych osób z grupy kontrolnej (Bhatia i in. 2013). Badania pokazują, że bezobjawową celiakię obserwuje się częściej u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z populacją ogólną (Garbicz i in. 2022). Metaanaliza dotycząca związku między łuszczycą a celiakią wykazała, że pacjenci z tą dermatozą mają około trzykrotnie większe ryzyko zachorowania na celiakię (Ungprasert i in. 2017), a ryzyko łuszczycy u pacjentów z celiakią jest wyższe niż w populacji ogólnej (Baran i in. 2017). Doniesienia potwierdzają poprawę nasilenia objawów łuszczycy u pacjentów, którzy wyeliminowali gluten z diety. Dotyczy to zarówno osób z celiakią, jak i pacjentów bez celiakii, ale z obecnymi przeciwciałami przeciw gliadynie (AGA). Ponadto zaobserwowano, że po powrocie do tradycyjnej diety zawierającej gluten wystąpiło pogorszenie zmian łuszczycowych, u pacjentów bez przeciwciał nie odnotowano zmian (Garbicz i in. 2022). Nie ustalono jednak, że eliminacja glutenu jest obowiązkowa w przypadku chorowania na łuszczycę. Aktualnie dysponujemy zbyt małą ilością badań, które potwierdzają słuszność wprowadzenia diety bezglutenowej u pacjentów z tą dermatozą, biorąc pod uwagę ryzyko niedoborów żywieniowych, które mogłyby być konsekwencją jej stosowania (Qureshi i in. 2010; Dhatarwal i in. 2020).

Autorzy niektórych badań skłaniają się ku stwierdzeniu, że warto zwrócić uwagę na pozytywny wpływ diety wegetariańskiej na przebieg choroby u pacjentów z łuszczycą. Dieta opiera się na rezygnacji z jedzenia produktów pochodzenia zwierzęcego przy jednoczesnym zwiększeniu spożycia warzyw, owoców, roślin strączkowych, orzechów i produktów zbożowych. W rezultacie dieta jest uboga w kwasy nasycone, kwas arachidonowy i typu trans, a także bogata w przeciwutleniacze i kwasy tłuszczowe omega-3, które mają pozytywny wpływ na stan skóry i wspomagają działanie przeciwzapalne diety (Baran i in. 2017; Antosik i in. 2017). Dodatkowo dieta wegetariańska przyczynia się do wyrównania niedoborów potasu. Zwiększenie spożycia potasu może powodować zwiększenie syntezy kortyzolu, który działa przeciwzapalnie. Wiadomo, że dieta bogata w warzywa i owoce może znacząco przyczynić się do poprawy stanu klinicznego osób z łuszczycą (Antosik i in. 2017).

Wszystkie badania wskazują, że dietoterapia odgrywa bardzo istotną rolę w zminimalizowaniu objawów choroby, w związku z tym osoby dotknięte tym zaburzeniem powinny dążyć do konkretnych celów, takich jak zmniejszenie nadmiernej masy ciała czy poprawa ogólnego odżywienia organizmu. Dieta osób dotkniętych łuszczycą powinna być prawidłowo i indywidualnie zbilansowana pod względem podaży podstawowych makroskładników, składników mineralnych i witamin. Należy wprowadzać jak największe ilości warzyw i owoców w celu zapewnienia prawidłowej podaży błonnika pokarmowego. Zaleca się korzystanie z produktów o niskim ładunku glikemicznym (IG), ograniczenie produktów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe, a także ograniczenie produktów wysoko przetworzonych zawierających duże ilości cukrów prostych i rafinowanych węglowodanów. Wśród badanych tylko 1/3 potrafiła wskazać poprawnie produkty o niskim indeksie glikemicznym, a pojęcie ładunku glikemicznego było znane zaledwie co szóstej

osobie. Wpływ technik kulinarnych i wielkości porcji na gospodarkę węglowodanową wymaga edukacji, tak żeby pacjenci potrafili świadomie komponować dietę bogatą węglowodany złożone i o niskim IG. Zasadnym jest także wprowadzenie diety bogatej w probiotyki. W przeprowadzonym badaniu aż ¼ badanych zwracała uwagę na wpływ żywności probiotycznej oraz suplementów zawierających bakterie kwasu mlekowego na poprawę stanu skóry w przebiegu łuszczycy. Badani jako potencjalnie korzystna żywność wskazywali kefir, jogurt, fermentowane napoje mleczne oraz kiszona kapusta. Ale ich regularne spożycie deklarowała niespełna 1/3 badanych. Suplementacja probiotykami była stosowana przez prawie połowę chorych podczas stosowania sterydoterapii, a średni czas trwania kuracji najczęściej wynosił 1 miesiąc. Mikrobiom odgrywa potencjalnie ważną rolę w patogenezie choroby, zarówno skóra, jak i mikrobiom jelitowy mogą ulec zmianie u osób z łuszczycą, a zmiany te mogą mieć wpływ na funkcjonowanie bariery jelitowej, produkcję metabolitów przez bakterie dysbiotyczne lub funkcjonowanie układu odpornościowego (Lucius 2022). Navarro-López i in. (2019) przeprowadzili randomizowane, kontrolowane 12-tygodniowe badanie kliniczne z udziałem osób z łagodną lub umiarkowaną łuszczycą (N = 90), które otrzymywały miejscowo sterydy i kalcypotriol zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Pacjenci zostali losowo przydzieleni albo do interwencji probiotycznej, składającej się z trzech szczepów probiotycznych w równych ilościach z nośnikiem maltodekstryny, albo do placebo zawierającego tylko maltodekstrynę. Probiotyki zawierały 1×10^9 CFU na kapsułkę, z mieszaniną *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *Bifidobacterium lactis* CECT 8145 i *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361. Po 12 tygodniach wskaźnik nasilenia objawów PASI zmniejszył się o $\geq 75\%$ u 66,7% pacjentów z grupy probiotyków i 41,9% pacjentów z grupy placebo ($p < 0,05$). Dodatkowo, po sześciu miesiącach, grupa probiotyczna była znacznie mniej podatna na nawrót choroby (20% w grupie probiotycznej w porównaniu do 41,9% w grupie placebo, $p = 0,027$). Stosowanie probiotyków było również bezpieczne, bez znaczących skutków ubocznych zaobserwowanych w badaniu (Navarro-López i in. 2019).

Kolejną przeprowadzoną korelacją było zwrócenie uwagi na wpływ korzystania z konkretnych źródeł wiedzy na stosowanie różnych modeli żywieniowych. Zaobserwowano, że bardzo duża część ankietowanych, ponad 60% czerpie informację głównie z internetu, korzystając ze stron internetowych, blogów, grup na portalach społecznościowych, gdzie można wymieniać się doświadczeniami i wiedzą. Mniejsza część ankietowanych deklarowała, że szukają informacji w książkach, u swoich lekarzy lub dietetyków specjalizujących się w profilaktyce i leczeniu łuszczycy. W przypadku każdej z tych grup znacząca ilość osób nie korzystała z żadnych diet.

Osoby poszukujące informacji w internecie istotnie częściej korzystały z diety śródziemnomorskiej ($p < 0,05$) i diety bezglutenowej, natomiast rzadziej z innych diet, w tym z diety Dash. Natomiast w grupie drugiej zauważono najwyższą popularność diety Dash, diety opartej na niskim indeksie glikemicznym, a popularność diety bezglutenowej była najmniejsza, stosowało ją zaledwie 5% osób ($p < 0,05$).

4. Wnioski

Łuszczycza jest złożonym stanem charakteryzującym się wieloma zaburzeniami, które w dużym stopniu utrudniają codzienne funkcjonowanie. Ze względu na to, że pierwotna przyczyna łuszczycy nie jest znana, leczenie, jak i dietoterapia powinny być ukierunkowane na konkretne objawy występujące u poszczególnych pacjentów. Często łuszczycza jest diagnozowana w trakcie występowania innych zaburzeń organizmu, jak choroby autoimmunologiczne, reumatoidalne, układu sercowo-naczyniowego czy inne choroby skóry lub problemy natury psychologicznej, w związku z tym terapia powinna odbywać się wielopoziomowo przy współpracy kilku specjalistów.

Dieta w łuszczycy nie różni się od prawidłowej i zbilansowanej diety zdrowej osoby natomiast żywienie i dietoterapia odgrywa bardzo istotną rolę w zminimalizowaniu objawów choroby. Osoby dotknięte tym zaburzeniem powinny dążyć do konkretnych celów takich jak zmniejszenie nadmiernej masy ciała lub utrzymanie zdrowej aktualnej masy ciała, poprawy ogólnego odżywienia organizmu. Dieta osób dotkniętych łuszczycą powinna być prawidłowo i indywidualnie zbilansowana pod względem podaży podstawowych makroskładników, składników mineralnych i witamin.

Należy wprowadzać jak największe ilości warzyw i owoców w celu zapewnienia prawidłowej podaży błonnika pokarmowego, jak również składników mineralnych i witamin. Zaleca się korzystanie z produktów o niskim indeksie i ładunku glikemicznym, ograniczenie produktów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe, a także ograniczenie produktów wysoko przetworzonych zawierających duże ilości cukrów prostych i rafinowanych węglowodanów. Zasadnym jest również wprowadzenie modeli żywieniowych takich jak dieta śródziemnomorska lub dieta Dash, które mogą wpłynąć korzystnie na łagodzenie objawów choroby.

Kwestia istotną jest również wprowadzenie suplementacji, ponieważ wiele badań naukowych potwierdziło pozytywny wpływ suplementacji m.in.: kwasami tłuszczowymi omega 3, witaminą D, kurkumina czy probiotykami na zminimalizowanie objawów łuszczycy. Warto również zauważyć istotną rolę stylu życia w łuszczycy. Zminimalizowanie stresu, eliminacja używek takich jak papierosy i alkohol w dużym stopniu wspomagają zmniejszenie nasilenia objawów i minimalizację obszarów ciała objętych zmianami łuszczycowymi, a także wspomagają procesy remisji choroby. Często poprzez wdrożenie aktywności fizycznej, zauważa się pośredni znaczący jej wpływ na minimalizowanie objawów choroby, jak również duży wpływ na redukcję masy ciała. Co równie istotne aktywność fizyczna w dużym stopniu zmniejsza ryzyko zachorowań na inne choroby takie, jak choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu 2, depresja czy stany lękowe.

W łuszczycy prawidłowa dieta, zdrowy tryb życia i eliminacja czynników stresowych w bardzo dużym stopniu wpływa pozytywnie na zminimalizowanie objawów choroby i doprowadzenie do jej całkowitej remisji, w związku z tym powinna to być podstawa postępowania osób chorych na łuszczycę, ale również specjalistów pomagających tym osobom.

5. Literatura

- Antosik K, Krzęcio-Nieczyporuk E, Kurowska-Socha B (2017) Diet and nutrition in psoriasis treatment. *Hyg. Pub. Health* 52: 131–137.
- Baran A, Kiluk P, Myśliwiec H et al. (2017) The role of lipids in psoriasis. *Prz. Dermatol* 104: 619–635.
- Barrea L, Balato N, Di Somma C et al. (2015) Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? *J Transl Med* 13: 18.
- Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M et al. (2014) Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 71(2): 350-358.
- Dhatarwal N, Mahajan VK, Mehta KS et al. (2020) The association of anti-gliadin and anti-transglutaminase antibodies and chronic plaque psoriasis in Indian patients: Preliminary results of a descriptive cross-sectional study. *Australas J Dermatol* 61(4): 378-382.
- Garbicz J, Całyniuk B, Górski M et al. (2022) Nutritional therapy in persons suffering from psoriasis. *Nutrients* 14(1): 119.
- Klonizakis M, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X et al. (2019) Effects of long-versus short-term exposure to the Mediterranean Diet on skin microvascular function and quality of life of healthy adults in Greece and the UK. *Nutrients* 11(10): 2487.
- Kvitne KE, Robertsen I, Skovlund E et al. (2022) Short- and long-term effects of body weight loss following calorie restriction and gastric bypass on CYP3A-activity - a non-randomized three-armed controlled trial. *Clin Transl Sci* 15(1): 221-233.
- Kwiatkowska O, Skop-Lewandowska A (2015) Popularność stosowania diet redukcyjnych wśród kobiet w wieku 19–39 lat. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 21(3): 307–311.
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE (2005) Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl 2): 18-23.
- Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A (2019) Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Acta Dermato-venereologica* 99(12): 1078-1084.
- Phan C, Touvier M, Kesse-Guyot E et al. (2018) Association between mediterranean anti-inflammatory dietary profile and severity of psoriasis: results from the nutrinet-santé cohort. *JAMA Dermatol* 154(9): 1017-1024.

- Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK et al. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: A prospective study. *Arch. Dermatol* 146: 1364–1369.
- Tupikowska M, Zdrojowy-Welna A, Maj J (2014) Psoriasis as metabolic and cardiovascular risk factor. *Pol Merkur Lekarski* 37(218): 124-127.
- Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W (2017) Psoriasis and risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Dermatol* 62: 41–46.
- WHO Global Report on Psoriasis. [(accessed on 2 October 2021)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.
- Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C et al. (2018) Nutritional strategies for psoriasis: current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22(23): 8537-8551.

6. Proleki trójstronne – idea terapeutyku a wielokierunkowa funkcjonalność

Tripartite prodrugs – therapeutic idea and multidirectional functionality

Michałowski Piotr, Bielicka-Daszkiwicz Katarzyna

Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Politechnika Poznańska

Michałowski Piotr: piotr.p.michalowski@student.put.poznan.pl

Opiekun naukowy: dr hab. inż. Katarzyna Bielicka-Daszkiwicz

Słowa kluczowe: proterapeutyki, trójelementowe, leki przeciwnowotworowe, programowalność

Streszczenie

Złożoność chorób nowotworowych wymaga dobrania wielokierunkowego terapeutyku, który niwelował będzie przyczynę schorzenia, jak i problemy współlistniejące. Rozwiązanie mogą stanowić proleki trójskładnikowe, które w programowalny sposób, ulegają hydrolizie w układzie biologicznym i wnikają w metabolizm komórki. Dzięki właściwym parametrom fizykochemicznym są w stanie pokonać bariery biologiczne i odpowiednio katalizowane wpływać nawet na materiał genetyczny. Składowe takich proleków mogą mieć pochodzenie nieorganiczne, ale również mogą być pochodnymi dobrze znanych środków bakteriobójczych m. in. ampicyliny. Jest to nowatorska grupa środków leczniczych, których idea może zmniejszyć ekspozycję organizmu na toksyczne pochodne farmaceutyczne. Jednak stabilizacja, rozpoznanie i określenie sposobu działania cząsteczki to wyzwania, z którymi zmagają się współczesny świat, będący krok przed przełomem w kontekście spojrzenia na walkę z wieloma chorobami.

1. Wstęp

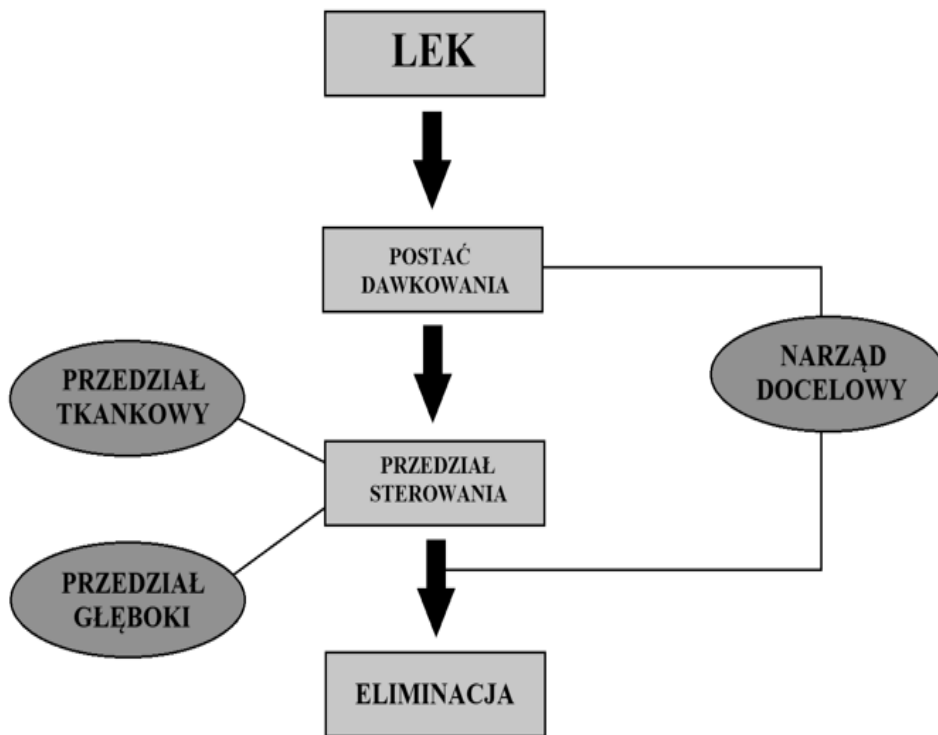
Od XVIII wieku rozwój cywilizacyjny i postęp technologiczny dynamicznie wzrasta, stając się jednocześnie nieodłącznym elementem ludzkiej działalności. Mimo tak pozytywnych zmian obserwować można niepoprawiający się, a w zasadzie pogarszający, stan zdrowia, zwłaszcza ludności krajów rozwijających się. Mówi się o występowaniu szerokiej grupy chorób cywilizacyjnych, które przyjmują obecnie postać epidemiczną i dotyczą całego przekroju społeczeństwa. Należą do nich liczne schorzenia hormonalne, kardiologiczne, neurologiczne, jak i umysłowe. Generuje to duże zapotrzebowania farmakologiczne, jak również rozwojowe w kontekście działalności chemii medycznej. W Polsce całkowita wartość rynku aptecznego w roku 2020 wyniosła 37,2 miliarda złotych brutto odnotowując w stosunku do roku 2019 niewielki wzrost o 2,2%. Taka tendencja utrzymuje się w kraju od 2016 roku. Poza tym ilość nowych produktów leczniczych wzrosła w ostatnim roku o 23%, a 30,8% stanowiły związki lecznicze powiązane z chorobami zakaźnymi, co tylko dowodzi skali narastających problemów.

Odpowiedź stanowią precyzyjnie zaprojektowane środki lecznicze, które zmieniają działania fizjologiczne określonego organu, aby doprowadzić do usunięcia przyczyn chorobowych. Dopuszczenie substancji leczniczej do powszechnego użytku jest możliwe w momencie, gdy będzie ona cechowała się odpowiednią korelacją właściwości biologicznych oraz fizykochemicznych. Oprócz tego powinna wykazywać wysoką aktywność, a także zrównoważony stosunek aktywności do toksyczności dla danego organu, jak i całego organizmu.

Każdy terapeutyk jest w stanie wywołać pożądane efekty farmakologiczne tylko wtedy, kiedy dotrze do przeznaczonego miejsca działania. Trzy główne fazy związane z biologiczną biodostępnością lub interakcją leku z receptorem obejmują fazę farmaceutyczną, farmakokinetyczną oraz farmakodynamiczną. Fazy te wyznaczają określone cechy substancji leczniczej, które na etapie projektowania proleku powinny być osiągnięte, oprócz konkretnej syntezy leku, bardzo często stawia się je, jako cel działania laboratoryjnego.

Faza farmaceutyczna odpowiada za polepszenie rozpuszczania związku oraz jego stabilność chemiczną. Stara się zmniejszyć działania bólotwórcze lub drażniące, w kontekście smaku, zapachu

oraz sposobu dawkowania (Olejniczak i in. 2012). Natomiast faza farmakokinetyczna ma na celu podnieść selektywność danej substancji, uefektywnić absorpcję w różnych sferach tj. po podaniu doustnym, ale również w miejscu obiegu leku poza górnymi drogami pokarmowymi oraz oddechowymi. Istotnym aspektem jest profil czasowy, który określa czas uwalniania danego preparatu w tkance lub organie docelowym (Redasani i in. 2015). Powinien być on jak najkrótszy, co skutkuje szybszym efektem leczniczym. Jest on osiągalny w momencie obniżenia metabolizmu przedukładowego, czyli takiego, który nie ma związku z głównym postulatem środka i spowalnia tylko cały proces. Uważa się, że wiele barier ma właśnie pochodzenie farmakokinetyczne, co stanowi jeden z najczęstszych problemów programowych. Model farmakokinetyczny (Rys. 2.) nakreśla wszystkie etapy i przestrzenie, do jakich lek dociera oraz jak jest tam weryfikowany. Na tej podstawie tę fazę uznaje się za fazę obejmującą wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie leku. Tak szerokie rozpoznanie tematu pozwala na dostarczenie cennych informacji o właściwościach in vivo ograniczeń substancji leczniczej.



Rys. 1. Model farmakokinetyczny (Redasani i in. 2015).

Ostatnią fazą, jaką uwzględnia się w kontakcie lek – organizm, jest faza farmakodynamiczna. Bazuje ona na odpowiedniej aktywacji leku w związek biologicznie czynny oraz podniesieniu indeksu terapeutycznego (Olejniczak i in. 2012). Oprócz tego faza ta stara się minimalizować cytotoksyczność, czyli toksyczność dla poszczególnych komórek organizmu wywołana czynnikami in situ pochodzenia wewnętrznego lub zewnętrznego.

Jednym z rozwiązań, spełniającym wszystkie fizykochemiczne, dynamiczne oraz terapeutyczne wymagania, jest podejście prolekowe, które wykorzystuje derywatyzację leku aktywnego, oferując największą elastyczność i skuteczność otrzymanego preparatu (Han 2000).

2. Opis zagadnienia

Prolek opisywany jest jako nieaktywna lub częściowo nieaktywna farmakologicznie pochodna chemiczna, która w sposób enzymatyczny lub nieenzymatyczny przekształca się w formę aktywną (*ang. active form*) w warunkach *in vivo* (Sanches i in. 2019). Po osiągnięciu zaprogramowanego położenia w organizmie i szybkiej eliminacji grupy derywatywującej, zyskuje własności lecznicze. Od lat 70. XX wieku doszło do ogromnego wzrostu rozwoju oraz projektowania proleków, których celem miało być przewyższenie szczególnie bariery farmaceutycznej i farmakokinetycznej tj. między innymi niestabilność chemiczną, niską wchłanianiałość leku doustnie, słabą akceptacją przez pacjenta (zły zapach, nieprzyjemny smak, ból w trakcie wstrzykiwania) (Stella 1975). Osiągnięcie tego typu właściwości jest możliwe dzięki uzyskaniu parametrów fizykochemicznych, które wspomagają mechanizmy transportu i kontaktowania terapeutyku w układach biologicznych. Należą do nich:

- masa cząsteczkowa poniżej 500g/mol;
- lipofilowość umożliwiającą przechodzenie przez błonę komórkową ($\log P < 5$);
- nie powinien ulegać jonizacji w środowisku o pH 6 - 8;
- powierzchnia polarna (*ang. polar surface area*) $\leq 140\text{\AA}^2$ dla związków działających obwodowo (poza barierą krew – mózg), $\leq 60 - 80\text{\AA}^2$ dla związków przechodzących do mózgu;
- liczba donorów wiązań wodorowych (OH + NH) ≤ 5 ;
- liczba akceptorów wiązań wodorowych (O + N) ≤ 10 (Olejniczak i in. 2012).

W literaturze dostępne są rozmaite podziały tego kręgu substancji terapeutycznych. Jednak najbardziej ogólnym kryterium klasyfikacyjnym jest kryterium związane z badaniami klinicznymi oraz kryterium chemiczne (Tesla 2004). Pierwsze z nich jest kryterium historycznym i dzieli proleki na celowe oraz przypadkowe. Obrazuje to sposób odkrywania poszczególnych form leczniczych. Większość z nich zaliczyć można do grupy celowej, która była wynikiem zaplanowanej interakcji chemicznej z dokładną znajomością mechanizmu organu docelowego (Stella i in. 2008). Powszechniejszą i bardziej szczegółową metodą klasyfikacji jest ta bazująca na kryterium chemicznym. Dzieli wszystkie znane proleki względem ich budowy, mechanizmów działania oraz miejsca przekształcenia w formę aktywną (Tab. 1.). Względem tego materiału można wyselekcjonować pięć najistotniejszych klas, należących do klasyfikacji wg Wermutha oraz klasyfikacji chemicznej. Cechuje je całkowita odmiennosc strukturalna oraz funkcjonalna i są nimi:

- proleki związane z operatorem,
- proleki wzajemne,
- bioprekursory,
- proleki trójstronne (trójelementowe),
- proleki polimerowe (Redasani i in. 2015).

Jedną z bardziej skomplikowanych grup są proleki trójstronne, które są odpowiedzią na niektóre niestabilne cząsteczki lub terapeutyki dwuelementowe. Taki prolek składa się nie tylko z podstawowego leku i pro – ugrupowania, ale również z tzw. grupy łącznikowej. Stanowić ją może dowolna, trwała termicznie i przestrzennie struktura organiczna lub nieorganiczna. Szczególnie popularne są także wybrane grupy funkcyjne tj. amidowe, estrowe, karbaminianowe czy eterowe. Zadaniem tych grup jest selektywne przyłączenie związku leczniczego i zablokowanie jego biodostępności w określonych warunkach otoczenia. Na przeciwnej stronie znajduje się pro – ugrupowanie, które może pełnić dwojaką funkcję. Z jednej strony ma stabilizować oraz wspomagać pokonywanie barier biologicznych przez cząsteczkę. Z drugiej po precyzyjnym odłączeniu może wykazywać działanie lecznicze, wspomagając działanie substancji czynnej lub kierując swoje przeznaczenie we współlistniejące problemy biochemiczne (Redasani i in. 2015).

Tab. 1. Klasyfikacja proleków (Guzik i in. 2015).

Klasyfikacja	Klasa	Podklasa	Opis
Chemiczna	Proleki związane z nośnikiem	-	-
	Bioprekursory	-	-
	Proleki makromolekularne	-	Nośnikiem jest makrocząsteczka np. glikol.
	Koniugaty lek-przeciwciało	-	Nośnikiem jest przeciwciało skierowane przeciwko odpowiedniemu antygenowi.
Ze względu na przekształcenie proleku w aktywny lek	Typ 1 (aktywacja wewnątrzkomórkowa)	Podtyp IA	Przekształcenie w komórce docelowej.
		Podtyp IB	Przekształcenie w komórkach organów podstawowej przemiany materii.
	Typ 2 (aktywacja pozakomórkowa)	Podtyp IIA	Aktywacja w środowisku płynów żołądkowo-jelitowych.
		Podtyp IIB	Aktywacja w układzie krążenia lub w przedziale innych płynów pozakomórkowych.
		Podtyp IIC	Aktywacja w pobliżu komórki docelowej.
	Typ 3 (mieszany)	-	Proleki należą do wielu kategorii.

3. Przegląd literatury

Większość powszechnie znanych chorób, mimo dostępności złożonej i nowoczesnej aparatury analitycznej, nigdy nie została zdefiniowana pod względem ich mechanizmu funkcjonowania. Jego poznanie jest czynnikiem koniecznym, aby we właściwy sposób zaprogramować efektywną terapię. Jednak jest część chorób nowotworowych, których relacja z środowiskiem biologicznym została szczegółowo opisana, co pozwoliło na opracowanie proleków trójelementowych jako środków wszechstronnej aktywności.

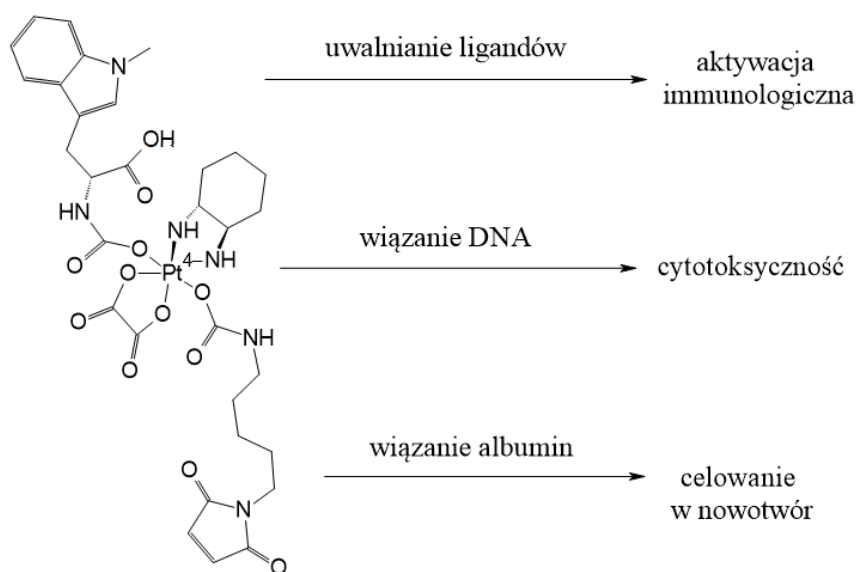
Potrójnie negatywny rak piersi (TNBC), charakteryzuje się brakiem estrogenów, progesteronu i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2). Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), jest główną przyczyną umieralności z powodu raka piersi. Konwencjonalna chemioterapia nadal jest stosowana. Jednak badania kliniczne dowiodły, że skuteczność konwencjonalnych leków jest ograniczona. Nie wykazują one wysokiej efektywności,

obciążają organizm pacjenta, który po pewnym czasie uodparnia się na lek i wykazuje on krótki czas trwania odpowiedzi, co jest spowodowane heterogenicznością wewnątrzkomórkową (Turner i in. 2013).

Cisplatyna (cDDP) i jej pochodne (karboplatyna oraz oksaliplatyna) są znane z wysokiej skuteczności terapeutycznej w kontekście chorób nowotworowych. cDDP tworzy różne formy wiązań krzyżowych Pt-DNA, które następnie hamują metabolizm DNA i uruchamiają szlaki śmierci komórkowej (Ravera i in. 2014). Pomimo swojej skuteczności, klinicznie stosowane leki platynowe mogą powodować poważne działania niepożądane i rozwijać oporność na leki (Muhammand i in. 2014). Kompleksy czterwartościowej platyny wyłaniają się jako obiecujący kandydaci do złagodzenia niepożądanych efektów ubocznych cDDP. Dwie dodatkowe pozycje osiowe na centrum metalowym platyny dają dodatkowe możliwości dostrojenia lipofilności, biodostępności i właściwości redoks poprzez selektywne wiązanie bioinicjatorów lub innych biologicznie aktywnych cząsteczek.

Kompleksy czterwartościowej platyny są ogólnie uważane za proleki, ponieważ są one kinetycznie obojętne w osoczu krwi w porównaniu z ich związkami macierzystymi i mogą być aktywowane po redukcji do postaci dwuwartościowej. Jak dotąd, satraplatyna jest jedynym dostępnym biologicznie środkiem chemioterapeutycznym opartym na platynie, który był w badaniu klinicznym fazy III, ale nie udało się poprawić przeżycia całkowitego u pacjenta z hormonalnie reaktywnym guzem prostaty (Nafees i in. 2020).

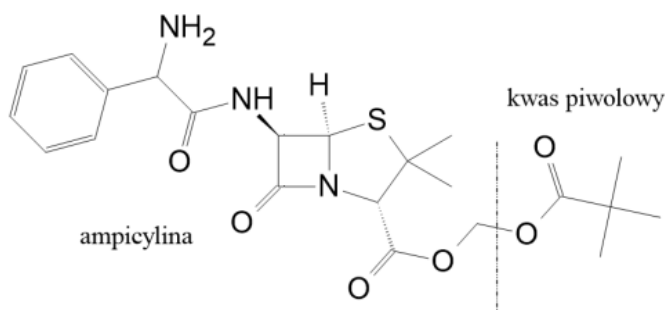
Kompleksy oparte na platynie o podwójnym lub potrójnym działaniu otwierają możliwości oddziaływania na różne cele komórkowe za pomocą jednej cząsteczki. Tegafur (FT) jest jednym z komponentów proleku trójelementowego. Jest formą nieaktywną środka przeciwnowotworowego 5-fluorouracylu (5-FU), który wykazuje łagodną toksyczność i zwiększa przeżywalność u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Po wejściu do komórki, przekształcony FT przez cytochrom P-450 rozpoczyna pracę nad syntezą tymidylanu (dTMP), który jest niezbędny do tworzenia cząsteczek DNA. Drugi z komponentów proleku jest lonidamina (LN) (Nafees i in. 2020). Jest karboksylanem indazolu, który może selektywnie uwrażliwiać guzy, gdy jest stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, prawdopodobnie poprzez uruchomienie mitochondrialnego szlaku apoptotycznego (Rys. 2.). Tak skonstruowany prolek na podstawie dostosowanych składowych wykazuje potrójne działanie na trzech aspektach poziomu komórkowego. Mogą one wspomagać proces walki z nowotworem, ale jednocześnie korzystnie wpływać na przebieg samego metabolizmu.



Rys. 2. Budowa i działanie proleku trójelementowego na bazie platyny (Philipp i in. 2021).

Przykładem innego proleku trójskładnikowego jest piwampicylina. Jest ona antybiotykiem beta-laktamowym i podobnie jak jej najbliższa pochodna ampicylina stosowana jest jako czynnik bakteriobójczy, w szczególności dla bakterii Gram-ujemnych, przy których wykazuje prawie 10-krotnie większą skuteczność niż czysta penicylina (Holme i in. 1989).

Piwampicylina (Rys. 3.) jest estrem, dzięki czemu lepiej wchłania się do organizmu niż jego związek macierzysty. Podczas wchłaniania dochodzi do hydrolizy, w czasie której wydziela się kwas piwołowy. Ma on zdolność do łączenia się z karnityną, która pomimo wspomagania wydolność pracy mięśnia sercowego. Jednak w nadmiarze odkłada się w mięśniach, a metabolizowana przez bakterie jelitowe może być źródłem toksyn sercowych. Dlatego aktywne połączenie wspomaga jej wydalanie z organizmu.



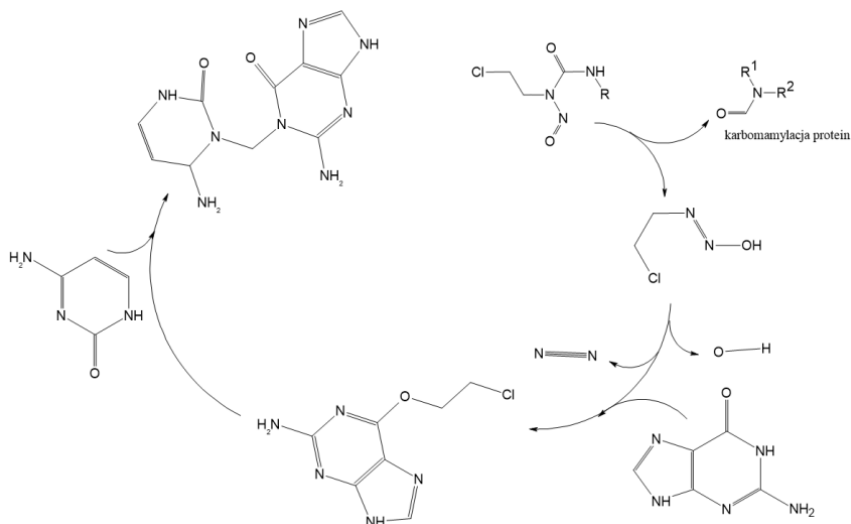
Rys. 3. Budowa piwampicyliny.

Wolna ampicylina ma możliwość łączenia się z transpeptydazą w jej centrum aktywnym, zmniejszając czynność enzymu, który odpowiedzialny jest za syntezę i przyłączenie peptydoglikanu. Jest on składnikiem ściany komórkowej bakterii, bez którego po pewnym czasie mikroorganizm obumiera. W tym samym czasie ampicylina może ulec rozpadowi na penicylinę, która dalej może blokować biokatalizator, natomiast toksyczna anilina degradować materiał biologiczny bakterii. Ten przykład proleku pokazuje etapowe rozłączanie się jego składowych, z których część wspomaga odmienne procesy biochemiczne (Brass 2002).

Antracykliny to grupa antybiotyków, będące wielofunkcyjnymi pochodnymi antrachinonu. Są wykorzystywane jako leki przeciwnowotworowe, w szczególności przy ostrej białaczce, raku piersi oraz chłoniaku złośliwym. Antracykliny, dostając się do komórek drogą bierną, dyfundując przez błonę komórkową, a następnie migrują do jądra. Po wejściu do jądra komórkowego, skutecznie kierują się do chromosomów z >99% obecnością leku związanych z jądrowym DNA. Antracykliny silnie interkalują pomiędzy parami zasad, szczególnie w sekwencjach genu bogatych w GC (układ guanina-cytozyna). Generują one przez to trwałe, niemożliwe do rozplecenia kompleksy podwójnej helisy DNA, co uniemożliwia szybki i efektywny podział komórkowy. W wyniku tego nowo powstałe komórki nowotworowe posiadają niekompletny lub wadliwy materiał genetyczny, który docelowo powoduje ich śmierć. Szczegółowy mechanizm tego procesu nie jest do końca poznany, jednak obecność proleków trójskładnikowych wzmacnia wydajność transportu oraz przyłączenia do konkretnych miejsc aktywnych. Jest to rodzaj leków, których rozpad na mniejsze składowe aktywuje działania terapeutyczne, a wszystkie pozostałe elementy wspomagają jego mechanizm leczniczy (Kirby 2019).

Kolejnym terapeutycznym o funkcjonowaniu prolekowym jest pochodna chloroetylnitrozomocznika (CENU). Stosowany jest on przy walce z białaczką i różnymi guzami litymi tj. guz mózgu, czerniak oraz chłoniak (Larsson i in. 2010). Jego działanie ma niestandardowy schemat, gdyż sam prolek trójelementowy nie tworzy się bezpośrednio w stabilnej formie (Rys. 4.). Pochodne CENU stale oscylują w metabolizmie komórki i generują nowo powstałe środki lecznicze. W pierwszym etapie CENU ulega rozpadowi do izocyjanianu, który indukuje karbamolizację białek, wspomagając ich strukturalną odbudowę, oraz kationu chloroetylującego. Atakuje on strukturę guaniny, która w kolejnym kroku połączy się z cytozyną, tworząc toksyczny związek

przeciwnotworowy, niewykazujący wysokiej lekooporności. Cały proces regulowany jest przez inhibitor angiotensyny (AGT), który poddawany jest modyfikacjom strukturalnym, które mają zwiększyć docelowo cytotoksyczność czynników alkilujących. Proces nie jest jeszcze do końca poznany, jednak jest to przykład przechodniego proleku, zktóry swoje działania kieruje w zupełnie odmienne strefy działania (Yao Ge i in. 2018).



Rys. 4. Mechanizm ingerencji CENU w układ biologiczny (Yao Ge i in. 2018).

Ostatnim aspektem, który nie jest bezpośrednim przykładem proleku, ale elementem techniki, która może wspomagać tworzenie terapeutyków trójelementowych, jest zastosowanie blokady trimetylowej oraz układów kumarynowych. Amidy fenolowe, wywodzące się z laktonów, mogą być stosowane jako układy proleków aminowych, ponieważ uwalniają one aminę i lakton w fizjologicznym pH. W tym układzie, określanym ogólnie jako blokada trimetylowa, łańcuch boczny jest zagięty do tyłu, aby doprowadzić amidową grupę karbonylową do bliskości z nukleofilowym tlenem fenolowym. Taka konformacja może odpowiadać za łatwą cyklizację, która zachodzi niezależnie od leku dołączonego do łańcucha bocznego. Związki modyfikuje się w celu uzyskania cząsteczek, które są wrażliwe na działanie esterazy, która potencjalnie może katalizować aktywację substancji czynnej. Derywatyizacje te polegają na ochronie nukleofilowej grupy hydroksylowej w sposób odwracalny. Etapem ograniczającym szybkość reakcji jest enzymatyczna ekspozycja grupy fenolowej. Kolejną odmianą tego systemu było wprowadzenie estrów fosforanowych jako fenolowej grupy maskującej. Udoskonaleniem struktury przestrzennej cząsteczki jest wykorzystanie efektów mezomerycznych pierścienia w celu dostrojenia szybkości uwalniania leku: wzrost szybkości do 16-krotności można osiągnąć poprzez umieszczenie grup uwalniających elektrony na pierścieniu aromatycznym. Podjęto próbę przygotowania trójstronnego proleku, który wykorzystuje układ kumarynowy jako przekładkę pomiędzy lekiem (połączonym z łańcuchem bocznym) a grupą nośnikową, peptydem lub aminokwasem, połączonym z grupą hydroksylową kumaryny. Zaletą tego układu byłaby możliwość skierowania specyficznych dla leku proteaz do rozszczepienia, które uwalniałoby nośnik, po którym następowałaby spontaniczna laktonizacja, uwalniająca lek (Simplicio i in. 2008).

4. Wnioski

Proleki trójstronne to innowacyjna grupa środków terapeutycznych, w których składzie znajdują się potencjalne substancje czynne. Jest to nowoczesny dział leków, który zakłada wszechstronne i wielokierunkowe wykorzystanie składowych strukturalnych. Mogą podejmować one aktywności blokujące, zatruwające, stymulujące wzrost komórki oraz przyspieszające transport międzykomórkowy. Większość z nich znajduje swoje zastosowanie w interakcjach z cząsteczkami

DNA, co umożliwia przeciwdziałanie rozwojowi chorób nowotworowych różnego pochodzenia. Mimo tak innowacyjnej idei, związki te wymagają długotrwałej pracy w kontekście testów klinicznych oraz precyzyjnego określenia sposobu ich reagowania z materiałem biologicznym i ewentualnych interakcji pośrednich. Dzięki cechom, które wpływają na wydajne pokonywanie barier komórkowo – tkankowych, stać się mogą środkami leczniczymi przyszłości, które mogą potencjalnie rozwiązać wiele problemów współczesnego świata.

5. Literatura

- Brass EP (2002) Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 4 (54): 589–598.
- Guzik U, Hupert – Kocurek K, Nieć A i in. (2015) Areny jako proleki. *Wiadomości chemiczne* 69: 3–4.
- Han HK (2000) Targeted prodrug design to optimize drug delivery. *AAPS Pharmaceutical Science* 2(1): 1–10.
- Holme E, Greter J, Jacobson CE et al (1989) Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet* 8661 (2): 469–473.
- Kirby TP (2019) Tripartite Prodrugs of the Anthracycline Anticancer Drug Candidate Doxazolidine: New Methods and Mechanisms Relevant to Their Synthesis. A thesis submitted to the Faculty of the Graduate School of the University of Colorado. Department of Chemistry.
- Larsson AK, Shokeer A, Mannervik B (2010) Molecular evolution of theta-class glutathione transferase for enhanced activity with the anticancer drug 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and other alkylating agents. *Arch. Biochem. Biophys.* 497(1–2): 28–34.
- Muhammad N, Guo Z (2014) Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 19: 144–153.
- Nafees Muhammad, Cai-Ping Tan, Uroosa Nawaz et al. (2020) Multiaction Platinum(IV) Prodrug Containing Thymidylate Synthase Inhibitor and Metabolic Modifier against Triple-Negative Breast Cancer. *Inorg. Chem.* 59(17): 12632–12642.
- Olejniczak AB, Zawilska JB (2012) Terapie przyszłości – proleki. *Instytut Biologii Medycznej PAN* 881: 19-24.
- Fronik P, Poetsch I, Kastner A et al. (2021) Structure–Activity Relationships of Triple-Action Platinum(IV) Prodrugs with Albumin-Binding Properties and Immunomodulating Ligands. *J. Med. Chem.* 64: 12132–12151.
- Ravera M, Gabano E (2014) A New Entry to Asymmetric Platinum(IV) Complexes via Oxidative Chlorination. *Inorg. Chem.* 53 (17): 9326–9335.
- Redasani VR, Bari SB (2015) Prodrugs Design, Perspectives, Approaches and Applications in Medical Chemistry. Elsevier 1 – 62.
- Sanches BMA, Ferreira EI (2019) Is prodrug design an approach to increase water solubility? *International Journal of Pharmaceutics.* Elsevier 568:118498.
- Simplicio A, Clancy J (2008) Prodrugs for Amines. *Molecules* 13: 519-547.
- Stella V (1975) Pro – drugs: an overview and definition. *American Chemical Society* 66044: 1 – 90.
- Stella V, Borchardt R, Hageman M et al. (2008) Prodrugs. Challenges and Rewards. Springer.
- Testa B (2004) Prodrug research: futile or fertile. *Biochemical Pharmacology* 68(11): 2097–106.
- Turner N, Moretti E (2013) Targeting triple negative breast cancer: Is p53 the answer? *Cancer Treat. Rev.* 39 (5): 541–550.
- Yao Ge, XinxinLai, Jintao Li1 et al. (2018) NBGNU: a hypoxia-activated tripartite combi-nitrosourea prodrug overcoming AGT-mediated chemoresistance. *Future Medical Chemistry* 11(4): 269–284.

7. Związki roślinne w leczeniu nowotworów

Natural compounds in the treatment of cancer

Martyna Nowak-Perlak, Elżbieta Bartoszevska, Klaudia Molik, Marta Woźniak

Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Nowak-Perlak Martyna: martyna.nowak-perlak@student.umw.edu.pl

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Piotr Ziółkowski

Słowa kluczowe: fitoterapia, leki przeciwnowotworowe, antykancerogeny

Streszczenie

W ostatnim czasie następuje znaczący powrót do medycyny alternatywnej i naturalnej, opartej o związki pochodzenia roślinnego. Każdego dnia badacze potwierdzają fenomenalny wpływ substancji naturalnych na komórki nowotworowe. Najczęściej obserwowane działanie przeciwnowotworowe wiąże się z hamowaniem podziałów komórkowych, indukcją apoptozy, nekrozy, zmniejszeniem angiogenezy oraz zdolności do tworzenia przerzutów. W niniejszej publikacji opisano mechanizm działania *in vitro*, *in vivo* oraz zastosowanie wybranych wyciągów w badaniach klinicznych następujących związków pochodzenia roślinnego: buteiny, genisteiny, geraniolu, hypercyny, aloesu, imbiru, kwercetyny, resweratrolu, piperyny, czarnuszki i bajkaliny.

1. Wstęp

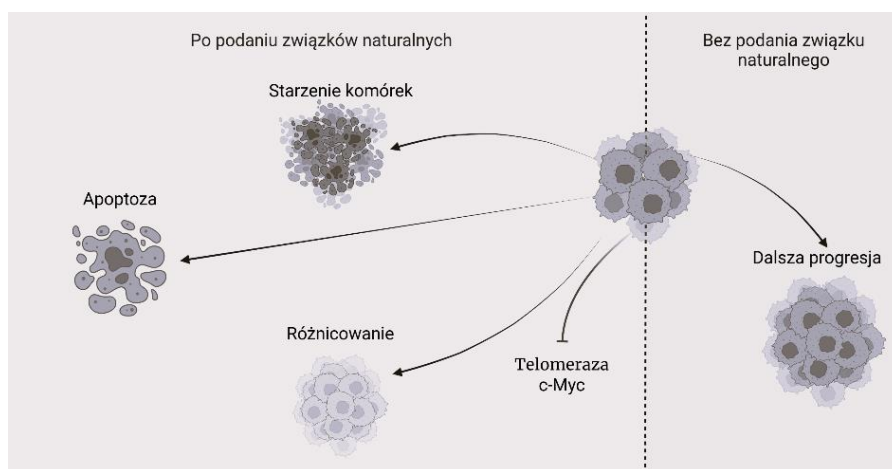
Nowotwory są schorzeniami, które powstają w skutek mutacji wewnątrz jądrowej, a następnie zachwiania równowagi między szybkością powstawania nowych komórek i obumierania starych. Niekontrolowane podziały mitotyczne wiążą się z niestabilnością genetyczną i umożliwiają komórkom naciekanie oraz kolonizację obszarów zbudowanych z prawidłowych komórek (Szczeklik i Gajewski 2021). Mogą być spowodowane wieloma czynnikami, które dzieli się na modyfikowalne, jak styl życia i dieta, oraz niemodyfikowalne, jak czynniki genetyczne. Taka różnorodność etiologii choroby sprawia, że aż 1,17 milionów Polaków mierzy się z tą chorobą każdego dnia. Natomiast jego szybka progresja powoduje, że rocznie aż 100 tysięcy z nich umiera (<https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/nowotwory-zlosliwe-w-polsce>). Nowotwór ma wysoce negatywny wpływ na fizjologię i psychikę zarówno pacjentów, jak i ich bliskich. Wieloletnie badania doprowadziły do zwiększenia wiedzy na temat diagnozy, progresji oraz rokowania nowotworów na poziomach genetycznym, molekularnym oraz komórkowym. Otwiera to nowe możliwości do tworzenia terapii, które będą znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów i pozwolą większej liczbie chorych przezwyciężyć schorzenie. Bioaktywne związki, które mają potencjał zapobiegania oraz leczenia wielu chorób były używane od wieków i dzięki swojemu działaniu przyciągnęły uwagę naukowców. Wiele badań pokazuje przeciwnowotworowe działanie substancji roślinnych, wspierające ich potencjał do stania się nowym trendem terapeutycznym w leczeniu pacjentów. Ponadto wykazano, że związki te nie tylko wyzwalają apoptozę i hamują rozwój komórek, ale również wywołują mniejszy efekt toksyczności ogólnej dla organizmu, co skutkuje mniejszymi powikłaniami podczas terapii (Rys.1) (Wang i in. 2020).

2. Przegląd literatury

2.1 Buteina

Buteina to flawonoid z rodziny chalconów. Można go izolować z różnych roślin takich jak *Toxicodendron vernicifluum*, *Butea monosperma* i *Semecarpus anacardium*. Rosną głównie w Azji i są wykorzystywane zarówno w tradycyjnej, jak i nowoczesnej medycynie. Przepisywane są przez lekarzy przede wszystkim do leczenia cukrzycy, otyłości, infekcji, nowotworów, zaburzeń neurologicznych, chorób układu krążenia oraz stanów zapalnych. W medycynie tradycyjnej ten

przeciwutleniacz stosowany jest przy terapii nowotworów, miażdżycy, zaburzeń czynności wątroby, otyłości, kaszlu, chorób oczu, bólów reumatycznych i krwawieniach. Badania na kilku liniach komórek białaczkowych wykazują, że buteina hamuje ekspresję genu *c-Myc* i obniża jego aktywność wiązania DNA z promotorem rdzenia, powodując spadek aktywności telomerazy, a przez to utratę zdolności proliferacyjnych komórek i ich apoptozę (Moon i in. 2009). Wpływa na białaczki również przez ingerencję w działanie białka p53 oraz inhibicję szlaku NF- κ B, co powoduje śmierć komórek lub zatrzymanie ich cyklu komórkowego. Buteina hamuje angiogenezę, inwazję i przerzuty nowotworów prostaty, pęcherza moczowego i płuc poprzez hamowanie takich enzymów jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnika wzrostu (VEGF) i metaloproteinaz, odpowiedzialnych za tworzenie przerzutów. Ponadto hamuje nadekspresję kilku białek i enzymów, które są zaangażowane w proces powstawania nowotworów: STAT3, MET, COX-2, Akt, EGFR, Ras (Padmavathi i in. 2015).



Rys.1. Wpływ działania związków naturalnych jako substancji przeciwnowotworowych na komórki.

2.2 Genisteina

Genisteina to izoflawon występujący w takich roślinach jak soja, łubin i bób. Jest głównym źródłem fitoestrogenów pochodzenia roślinnego. Genisteina działa jako inhibitor kinaz białkowych swoistych dla tyrozyny naskórkowego czynnika wzrostu. Ponadto, może hamować topoizomerazy biorące udział w replikacji DNA. Ma potencjał do indukowania apoptozy, różnicowania komórek oraz zatrzymania proliferacji komórkowej (Jaiswal i in. 2019). W przypadku nowotworów gruczołu piersiowego, prostaty i płuc wykazano również podwyższoną ekspresję białka p21, które jest silnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin, co czyni go regulatorem cyklu komórkowego w fazie G1 (Moon i in. 2009). Dzięki ingerencji w szlaki sygnałowe NF- κ B oraz VEGF jest również zaangażowana w hamowanie metastazy. Ponadto wykazuje działanie antyangiogenne i przeciwutleniające, co jest ważne w profilaktyce i powstawaniu nowotworów (Jaiswal i in. 2019). Genisteina zostaje wykorzystywana w różnych badaniach klinicznych, angażując zwłaszcza pacjentów chorych na nowotwory piersi, prostaty i pęcherza moczowego. Istnieją też badania sprawdzające jej bezpieczeństwo i tolerancję podczas skojarzenia z chemioterapią w leczeniu nowotworów jelita grubego z przerzutami. Badania były przeprowadzone na małej grupie pacjentów, z których 61,5% odpowiedziało na leczenie. Terapia była dobrze tolerowana, a najczęstsze działania niepożądane genistyny obejmowały łagodne bóle głowy, nudności i uderzenia gorąca (Pintova i in. 2019).

2.3 Geraniol

Geraniol jest pochodną alkoholu monoterpenowego. Występuje w wielu olejkach eterycznych roślin aromatycznych i jest szeroko używany jako aromat i substancja zapachowa. Jest również wykorzystywany w tworzeniu farmaceutyków, ze względu na swoje działanie

przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwwrzodowe i neuroprotektoryjne (Cho i in. 2016). Najważniejszym działaniem przeciwnowotworowym jest zdolność geraniolu do znoszenia właściwości komórek nowotworowych, które pozwalają im przystosować się do środowiska. Znajduje swoje zastosowanie w terapiach nowotworowych. Uwrażliwia komórki na standardowe chemioterapeutyki, takie jak 5-fluorouracyl (Kim 2011). Geraniol kontroluje wiele cząsteczek sygnałowych i szlaków, które biorą udział w różnorodnych procesach biologicznych i dzięki temu wpływa na cykl komórkowy, proliferację komórek, ich metabolizm oraz apoptozę. Ponadto wpływa na hamowanie wzrostu, angiogenezę, stabilność genomu, mutacje oraz odporność komórki na śmierć (Cho i in. 2016). Badania przeprowadzone na komórkach nowotworowych prostaty wykazały, że hamowanie wzrostu komórki może też zajść w wyniku depolaryzacji błony mitochondrialnej, aktywacji szlaku kaspazy-3 oraz redukcję w ekspresji Bcl-2 (Kim 2011).

2.4 Hypercyna

Hypercyna to hydroksylowany fenantroperylenochinon, który pochodzi z dziurawca zwyczajnego. Jest hydrofobowym związkami, który gromadzi się w błonach retikulum endoplazmatycznego, lizosomach, mitochondriach i aparacie Golgiego. Wykazuje zachowanie fotoaktywacyjne, które może być indukowane przez zdelokalizowanie układu elektronów w pierścieniach aromatycznych. Absorbuje światło, generując wysokie stężenie tlenu singletowego. W ciemności jego toksyczność jest zmniejszona, ale zachowuje wysoką światłoczułość, co pozwala mu być aktywnym po jakimś czasie. Te zalety czynią ją dobrym fotosensybilizatorem i obiecującą substancją do terapii fotodynamicznej (Dong i in. 2021). Hypercyna może aktywować apoptozę lub martwicę w nowotworze pęcherza moczowego dzięki efektom naczyniowym, w sposób zależny od stężenia. Może być również wykorzystana do selektywnego zniszczenia komórek, co zapobiegnie ingerencji w mięsień wypieracza i jego uszkodzenie. W badaniach na komórkach nowotworów wątroby wykazano spadek żywotności, zahamowanie proliferacji oraz apoptozę komórek. Było to możliwe między innymi przez tworzenie reaktywnych form tlenu oraz rekrutację mediatorów apoptozy. Hypercyna po fotoaktywacji wywołuje nie tylko apoptozę komórek, ale również martwicę z kondensacją chromatyny w komórkach za pośrednictwem ligandu indukującego apoptozę związanego z czynnikiem martwicy nowotworów i aktywacji kaspazy-8 (Schempp i in. 2001). Różne typy śmierci były również aktywowane podczas badań na komórkach czerniaka. Może być też wykorzystywana do regulacji proliferacji komórek glejaka. Wnika do komórek i gromadzi się w przestrzeni okołojądrowej albo mitochondriach i hamuje wiązanie heksokinaz z nimi. Inaktywuje kilka rodzajów komórek glejowych i jest zaangażowana w procesy angiogenezы (Dong i in. 2021).

2.5 Aloes

Aloes to roślina, której zidentyfikowano około 420 gatunków. Składa się z wielu czynników aktywnych, z których najbardziej znane to emodyna i aloina. Ma szeroką gamę właściwości, które obejmują działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwutleniające, chroniące skórę i regulujące poziom glukozy i cholesterolu we krwi. Różne badania wykazują skuteczność aloesu i jego związków w hamowaniu szlaków sygnałowych prowadzących do progresji guza (Manirakiza i Irakoze 2021). Na przykładzie komórek nowotworów wątroby *in vivo* udowodniono zdolności aloesu do zatrzymania komórek w fazie G1, co spowodowało zatrzymanie wzrostu nowotworu (Kametani i in. 2007). Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają jego cytotoksyczne na nowotwory piersi, płuc, jajnika, przewodu moczowego, żołądka oraz szpiku kostnego. Wykazuje wysoką zdolność antyproliferacyjną. Ponadto apoptoza była indukowana w wielu typach nowotworów, jak nowotwory okrężnicy, szyjki macicy czy prostaty na drogach różnych szlaków. Między innymi angażuje kaspazy 3 i 9, cytochrom 3, białka p53 i p21, kinazy C i c-Myc. Wykazano również działanie antyangiogenne – nawet przez podanie doustne. W przypadku myszy, taka terapia znacznie zmniejszyła ilość nowo utworzonych naczyń krwionośnych. Jednym z mechanizmów tego działania, jest blokowanie aktywacji STAT3. Niwelowany jest też stan zapalny, który w warunkach naturalnych przyczynia się do wzrostu guza. Hamowana jest również metastaza, co było zauważone przy badaniu nowotworów piersi. Badanie na komórkach nowotworu płuc dowiodło również, że składniki aloesu mogą indukować uszkodzenie DNA w komórkach patologicznych poprzez generowanie reaktywnych form tlenu (Manirakiza i Irakoze 2021).

2.6 Imbir

Imbir (*Zingiber officinale*) to roślina znana ze swoich właściwości przeciwwymiotnych, jednakże obecnie bada się jej właściwości przeciwnowotworowe. Za jej właściwości farmakologiczne odpowiedzialne są głównie gingerole – polifenole obecne w korzeniach imbiru (Tsai i in. 2020; Kim i in. 2014). W badaniu *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonym przez Y. Tasi i in. wywnioskowano, że polifenol przyczynił się do zmniejszenia rozmiaru guza, zmniejszyła się także akumulacja reaktywnych form tlenu oraz żelaza w guzie. Ekspresja białek związanych z autofagią i ferroptozą również uległa zmniejszeniu (Tsai i in. 2020). Kolejna praca także badała wpływ imbiru, dokładniej jego ekstraktu, na komórki raka płuc. W badaniu wykazano inhibicję aktywności telomerazy oraz zmniejszenie ekspresji jej podjednostki enzymatycznej – hTERT i protoonkogenu c-Myc, za co odpowiedzialne były paradole oraz szogaole obecne w ekstrakcie. W związku z tym, zaobserwowano skrócenie telomerów po 60 dniach trwania eksperymentu w komórkach rakowych, a także starzenie komórkowe, co przemawia za przeciwnowotworowymi właściwościami tych substancji (Kaewtunjai i in. 2018). M.O. Kim i in. badali wpływ trzech polifenoli imbiru na trzy linie komórkowe nie drobnokomórkowego raka płuc: 6-szogaolu, 6-gingerolu i 6-paradolu, przy czym ten pierwszy okazał się najsilniejszy. W komórkach linii NCI-H1650 zaobserwowano dodatkowo zahamowanie proliferacji i indukcję apoptozy na drodze zahamowania sygnalizacji Akt przez bezpośrednie celowanie w Akt1 oraz Akt2 (Kim i in. 2014). 6-szogaol wykazuje także synergistyczne działanie z metotreksatem. Potwierdziły to badania *in vitro*, na linii komórek białaczki. Zauważono również, że 6-szogaol wywołuje aktywację genu p-53 oraz generację reaktywnych form tlenu, przyczyniając się tym samym do indukcji apoptozy (Najafi Dorcheh 2021).

2.7 Kwercetyna

Kwercetyna jest to flawonoid obecny w wielu warzywach, owocach oraz winie. Posiada właściwości przeciwzapalne, przeciwalergiczne, a także może wykazywać działanie antyproliferacyjne w komórkach nowotworowych (Ward AB i in. 2018; Zheng i in. 2014; Gao i in. 2012). W badaniach *in vitro* udowodniono działanie hamujące proliferację przez kwercetynę. W komórkach raka prostaty została zaobserwowana także modulacja genów odpowiedzialnych za naprawę DNA, angiogenezę, inwazję nowotworu, apoptozę oraz cykl komórkowy (Noori-Daloi MR i in. 2011). Inne badanie wykazało także zmniejszenie przeżywalności w komórkach rakowych, podczas gdy zdrowie komórki nabłonkowe prostaty nie wykazywały żadnej zmiany. Zastosowanie kwercetyny prowadziło komórki rakowe na szlak apoptozy, a nawet nekrozy poprzez wpływ na błonę mitochondrialną oraz przez zakłócenie homeostazy reaktywnych form tlenu (Ward AB i in. 2018). W komórkach raka przełyku kwercetyna zmniejszyła ekspresję metylotransferazy-1 DNA, jednocześnie ekspresja kaspazy-3 została zwiększona w porównaniu z grupą kontrolną (Zheng i in. 2014). W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na komórkach raka jajnika wykorzystano także nanoformulację kwercetyny, która, jak w poprzednich przypadkach, wywołała indukcję apoptozy związanej ze szlakiem mitochondrialnym poprzez aktywację kaspazy-3, kaspazy-9 oraz Bax, przy jednoczesnej redukcji MCL-1 oraz Bcl-2 (Gao i in. 2012).

2.8 Resweratrol

Resweratrol jest fitoaleksyną obecną między innymi w winogronach i wykazuje działanie przeciwzapalne, a także ma wpływ na trzy etapy karcynogenezy, przeciwdziałając tworzeniu się nowotworów (Alkhalaf 2007; Aziz i in. 2006). Resweratrol indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych. Jednym z mechanizmów jest aktywacja p53. W linii komórkowej raka piersi p53-zależna apoptoza została wywołana przez supresję kinazy p70S6 oraz pS6 białka rybosomalnego. Natomiast w innej linii raka piersi modulacja szlaku p53-zależnego powodowała zwiększenie wrażliwości komórek na chemioterapeutyki (Alkhalaf 2007). W komórkach raka prostaty resweratrol wywołał zmniejszenie żywotności komórek oraz zahamował ich wzrost nawet w obecności androgenów, co było procesem zależnym od dawki. Co ciekawe, nawet przy najwyższych dawkach nie zauważono wpływu na prawidłowe komórki. W komórkach rakowych zaobserwowano także apoptozę związaną z modulacją szlaku PI3K/Akt (Aziz i in. 2006). Ciekawy mechanizm działania resweratrolu zaobserwowano w komórkach raka jajnika. Zaobserwowano w nich, że resweratrol

drastycznie zmniejsza pobór glukozy przez komórki oraz produkcję mleczanu. Takie pozbawienie glukozy indukuje kaspazo-niezależną apoptozę. Prawdopodobnie zmniejszenie wchłaniania glukozy przez komórki ma związek z pomiejszonym poziomem ufosforylowanego Akt oraz mTOR (Kueck i in. 2007).

2.9 Piperyna

Piperyna jest to alkaloid występujący naturalnie w pieprzu czarnym (*Piper nigrum*) (Greenshields i in. 2015; Rad i Hoskin 2020; Guo i in. 2021). Jej działanie przeciwnowotworowe jest przedmiotem licznych badań. Nowotwory piersi HER-2-negatywne są zazwyczaj trudne w leczeniu, dlatego ważne jest znalezienie efektywnej terapii. W badaniu przeprowadzonym przez A.L. Greenshields i in. wykorzystano 4 linie komórek rakowych o takim fenotypie, ale różniące się ekspresją receptora estrogenowego oraz statusem p53. We wszystkich czterech typach komórek ich wzrost został zahamowany. W komórkach o potrójnie negatywnym fenotypie piperyna indukowała apoptozę na szlaku mitochondrialnym (Greenshields i in. 2015). W kolejnym badaniu także badano wpływ piperyny na komórki rakowe piersi i również wywołała ona apoptozę komórek rakowych, jednakże droga podania była inna – piperynę zamknięto w nanocząsteczkach. Taki sposób potencjalnie może zwiększyć biodostępność związku oraz jego rozpuszczalność w płynach ustrojowych, co może okazać się korzystne w terapii (Rad i Hoskin 2020). Piperyna hamuje także proliferację i indukuje apoptozę na drodze hamowania szlaku PI3K/Akt w komórkach raka żołądka. Zauważono jej wpływ na zwiększenie ekspresji Bax, przy jednoczesnym zmniejszeniu Bcl-2 oraz Akt (Chen i in. 2020). W badaniu przeprowadzonym na komórkach innej linii raka żołądka także wykryto zahamowanie proliferacji oraz indukcję apoptozy, ale oprócz zmiany ekspresji typowych dla apoptozy białek – Bcl-2, Bax, kaspazy-9 oraz kaspazy-3, zaobserwowano także zwiększenie ilości RFT oraz uszkodzenia mitochondriów (Guo i in. 2021).

2.10 Czarnuszka

Czarnuszka (*Nigella sativa*) to roślina rosnąca we wschodniej Europie oraz zachodniej Azji. Swoje antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe oraz kardioprotekcyjne właściwości zawdzięcza substancji zwanej tymochinonem (Woo i in. 2013; Salim i in. 2013). W komórkach raka pęcherza moczowego po podaniu tymochinonu obserwowano zahamowanie proliferacji komórek oraz supresję szlaku sygnałowania, który jest kluczowy w regulacji migracji oraz przerzutowania nowotworów (Zhang i in. 2020). Indukcja apoptozy była skutkiem działania tymochinonu na komórki raka piersi. Zmniejszona została ekspresja białek Bcl-2 oraz Bcl-xL, jednocześnie zwiększała się fosforylacja p38 oraz produkcja reaktywnych form tlenu, co miało wpływ antyproliferacyjny oraz proapoptotyczny na komórki. W eksperymentach *in vivo* wzrost nowotworu został zahamowany (Woo i in. 2013). W badaniach *in vitro*, tymochinon indukował apoptozę w modelu ostrej białaczki limfoblastycznej poprzez zwiększenie ekspresji białka Bax, a zmniejszenie białka Bcl-2. Apoptoza związana ze szlakiem mitochondrialnym była związana z zahamowaniem cyklu komórkowej w fazie S. Jednocześnie stężenie reaktywnych form tlenu zostało zwiększone zależnie od podanej dawki (Salim i in. 2013).

2.11 Bajkalina

Bajkalina jest flawonem znajdującym się w roślinie tarczycy bajkalskiej. Jest to substancja używana w medycynie chińskiej o właściwościach antyoksydacyjnych, neuro- oraz kardioprotekcyjnych, a także uważa się, że posiada ona działanie przeciwkoronawirusowe. Oprócz tych właściwości, ciekawa jest również jej aktywność przeciwnowotworowa (Kong i in. 2021; Lin i in. 2021). W badaniu przeprowadzonym na komórkach raka pęcherza moczowego zauważono indukcję FTH-1 - zależnej ferroptozy, której także towarzyszyły wzrost stężenia reaktywnych form tlenu oraz kumulacja wewnątrzkomórkowych chelatów żelaza. W efekcie liczba komórek nowotworowych została zmniejszona (Kong i in. 2021). Zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu zachodziło także w komórkach raka okrężnicy, a także zaobserwowano większą aktywność dysmutazy ponadtlenkowej. Co ciekawe, bajkalina wykazuje także działania uwrażliwiające komórki raka piersi na doksorubicynę, leku obecnie stosowanego w terapii przeciwnowotworowej. W rezultacie, wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia zwiększało się, co powodowało aktywację

szlaku mitochondrialnego apoptozy, a także generację większej ilości reaktywnych form tlenu (Lin i in. 2021).

3. Podsumowanie

Wykorzystanie potencjału przeciwnowotworowego związków naturalnych przyciąga uwagę obecnie uwagę coraz większej liczby naukowców. Świadczy o tym mnogość badań zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz zwiększającej się liczby badań klinicznych. Ich działanie maniestuje się na wiele sposobów. Najczęstszym z nich jest wywołanie apoptozy, rzadziej szczególnej jej postaci zależnej od żelaza - ferroptozy. Co więcej, związki te powodowały starzenie się komórek, zahamowanie proliferacji, czy inhibicję telomerazy. Należy także dodać, że oprócz wielu korzystnych właściwości, stosowanie naturalnych wiąże się także z pewnymi ograniczeniami, takimi jak:

- Ich niejednoznaczny wpływ na chemoprewencję;
- Brak danych dotyczących optymalnych, jak i toksycznych dawek;
- Brak danych dotyczących potencjalnych działań niepożądanych;
- Brak danych określających ich właściwości farmakodynamiczne.

Warto także wspomnieć, że w większości badań epidemiologicznych bierze się pod uwagę całkowity wpływ spożycia owoców i warzyw na rozwój różnego typu nowotworów. Rośliny są źródłem wielu substancji i dlatego nie zawsze jest możliwość jednoznacznego określenia, która składowa miała znaczący wpływ przeciwnowotworowy. Niemniej jednak, wydaje się, że substancje te mają znaczący wpływ prewencyjny oraz terapeutyczny w związku z nowotworami różnego rodzaju. Dlatego też zaleca się spożycie większych ilości warzyw, owoców oraz produktów pełnoziarnistych jako profilaktyka chorób nowotworowych.

4. Literatura

- Szczeklik A, Gajewski P (2021) Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, 978-83-7430-653-9 Nowotwory Złośliwe w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów Available online: <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/nowotwory-zlosliwe-w-polsce> (dostęp 4 December 2022)
- Wang XJ, Chen JY, Fu LQ, i in. (2020) Recent Advances in Natural Therapeutic Approaches for the Treatment of Cancer. *Journal of Chemotherapy*, 32, 53–65
- Moon DO, Kim MO, Lee JD, i in. (2009) Butein Suppresses C-Myc-Dependent Transcription and Akt-Dependent Phosphorylation of HTERT in Human Leukemia Cells. *Cancer Lett*, 286, 172–179
- Padmavathi G, Rathnakaram SR, Monisha J, i in. (2015) Potential of Butein, a Tetrahydroxychalcone to Obliterate Cancer. *Phytomedicine*, 22(13):1163-71
- Jaiswal N, Akhtar J, Singh SP, i in. (2019) An Overview on Genistein and Its Various Formulations. *Drug Research* 69, 305–313
- Pintova S, Dharmupari S, Moshier E, i in. (2019) Genistein Combined with FOLFOX or FOLFOX-Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Phase I/II Pilot Study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 84, 591–598
- Cho M, So I, Chun JN, i in. (2016) The Antitumor Effects of Geraniol: Modulation of Cancer Hallmark Pathways (Review). *International Journal of Oncology*, 48, 1772–1782
- Kim SH, Bae HC, Park EJ, i in. (2011) Geraniol Inhibits Prostate Cancer Growth by Targeting Cell Cycle and Apoptosis Pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 407, 129–134
- Dong X, Zeng Y, Zhang Z, i in. (2021) Hypericin-Mediated Photodynamic Therapy for the Treatment of Cancer: A Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 73, 425–436
- Schempp CM, Simon-Haarhaus B, Termeer CC, i in. (2001) Hypericin Photo-Induced Apoptosis Involves the Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) and Activation of Caspase-8. *FEBS Letters*, 493, 26–30

- Manirakiza A, Irakoze L (2021) Aloe and Its Effects on Cancer: A Narrative Literature Review. *East African Health Research Journal*, 5, 1–16
- Kametani S, Oikawa T, Kojima-Yuasa A, i in. (2007) Mechanism of Growth Inhibitory Effect of Cape Aloe Extract in Ehrlich Ascites Tumor Cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53, 540–546
- Tsai Y, Xia C, Sun Z, (2020) The Inhibitory Effect of 6-Gingerol on Ubiquitin-Specific Peptidase 14 Enhances Autophagy-Dependent Ferroptosis and Anti-Tumor in vivo and in vitro. *Frontiers in Pharmacology*, 11:598555
- Kaewtunjai N, Wongpoomchai R, Imsumran A, i in. (2018) Ginger Extract Promotes Telomere Shortening and Cellular Senescence in A549 Lung Cancer Cells. *ACS Omega*. 3(12):18572-18581
- Kim MO, Lee MH, Oi N, et al. (2014) [6]-shogaol inhibits growth and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells by directly regulating Akt1/2. *Carcinogenesis*, (3):683-91
- Najafi Dorcheh S, Rahgozar S, Talei D. (2021) 6-Shogaol induces apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by targeting p53 signalling pathway and generation of reactive oxygen species. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(13):6148–60
- Ward AB, Mir H, Kapur N, i in. (2018) Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World Journal of Surgical Oncology* 16(1):108
- Noori-Daloui MR, Momeny M, Yousefi M, i in. (2011) Multifaceted preventive effects of single agent quercetin on a human prostate adenocarcinoma cell line (PC-3): implications for nutritional transcriptomics and multi-target therapy. *Medical Oncology* (4):1395-404
- Zheng NG, Wang JL, Yang SL, i in. (2014) Aberrant epigenetic alteration in Eca9706 cells modulated by nanoliposomal quercetin combined with butyrate mediated via epigenetic-NF- κ B signaling. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(11):4539-43.
- Gao X, Wang B, Wei X, i in. (2012) Anticancer effect and mechanism of polymer micelle-encapsulated quercetin on ovarian cancer. *Nanoscale*, 4(22):7021-30.
- Alkhalaf M. (2007) Resveratrol-induced growth inhibition in MDA-MB-231 breast cancer cells is associated with mitogen-activated protein kinase signaling and protein translation, *European Journal of Cancer Prevention* 16(4):334-41
- Aziz MH, Nihal M, Fu VX, i in. (2006) Resveratrol-caused apoptosis of human prostate carcinoma LNCaP cells is mediated via modulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(5):1335-41
- Kueck A, Opipari AW Jr, Griffith KA, i in. (2007) Resveratrol inhibits glucose metabolism in human ovarian cancer cells. *Gynecologic Oncology* 2007, 107(3):450-7
- Greenshields AL, Doucette CD, Sutton KM, i in. (2015) Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells. *Cancer Letters*, 357(1):129-140
- Rad JG, Hoskin DW (2020) Delivery of Apoptosis-inducing Piperine to Triple-negative Breast Cancer Cells via Co-polymeric Nanoparticles. *Anticancer Research*, 40(2):689-694
- Chen H, Sheng H, Zhao Y, i in. (2020) Piperine Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer Cells by Downregulating Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Akt Pathway. *Medical Science Monitor*, 26:e928403
- Guo L, Yang Y, Sheng Y, i in. (2021) Mechanism of piperine in affecting apoptosis and proliferation of gastric cancer cells via ROS-mitochondria-associated signalling pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(20):9513-9522
- Zhang M, Du H, Wang L, i in. (2020) Thymoquinone suppresses invasion and metastasis in bladder cancer cells by reversing EMT through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 320:109022
- Woo CC, Hsu A, Kumar AP, i in. (2013) Thymoquinone inhibits tumor growth and induces apoptosis in a breast cancer xenograft mouse model: the role of p38 MAPK and ROS. *PLoS One*, 8(10):e75356
- Salim LZ, Mohan S, Othman R, i in. (2013) Thymoquinone induces mitochondria-mediated apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia in vitro. *Molecules*, 18(9):11219-40

- Kong N, Chen X, Feng J, i in. (2021) Baicalin induces ferroptosis in bladder cancer cells by downregulating FTH1. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(12):4045-4054
- Lin MY, Cheng WT, Cheng HC, i in. (2021) Baicalin Enhances Chemosensitivity to Doxorubicin in Breast Cancer Cells via Upregulation of Oxidative Stress-Mediated Mitochondria-Dependent Apoptosis. *Antioxidants*, 10(10):1506

8. Elementy tańca terapeutycznego w codziennej aktywności fizycznej osób ze specjalnymi potrzebami

Elements of therapeutic dance in everyday physical activity of people with special needs

Wensierska Karolina, Piechocka Olga

Katedra Tańca i Gimnastyki, Wydział Nauk o Kulturze Fizycznej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu
SKN Pracownia Nauk o Tańcu AWF Poznań

Wensierska Karolina: wensierska96@gmail.com

Opiekun naukowy: dr Paulina Wycichowska

Słowa kluczowe: choreoterapia, sprawność psychofizyczna, trening codzienny, demencja, spektrum autyzmu

Streszczenie

Przedmiotem artykułu jest analiza metod stosowanych w tańcu terapeutycznym dedykowanych dla osób o specjalnych potrzebach, w tym przypadku osób w spektrum autyzmu oraz cierpiących na demencję. W choreoterapii narzędziem terapeutycznym jest taniec, posiadający także właściwości ogólnorozwojowe, które mogą być korzystne dla wszystkich w codziennej aktywności fizycznej. Dzięki temu taniec terapeutyczny wykorzystywany jest w działaniach prozdrowotnych, rekreacji, aktywizacji czy rehabilitacji osób o szerokim spektrum potrzeb psychofizycznych. Poprzez rewizję artykułów naukowych dotyczących wykorzystania elementów tańca terapeutycznego autorki wykonypowały zbiór ćwiczeń zdrowotnych zmodyfikowany w sposób, który umożliwia ich użycie w codziennym treningu i przyczynia się do poprawy ogólnej sprawności psychofizycznej. Zaproponowana praktyka ma na celu zwiększenie świadomości ciała, usprawnienie go, zintegrowanie ciała i umysłu oraz zaangażowanie ruchu mięśni w eksplorację własnych uczuć i myśli.

1. Charakterystyka tańca terapeutycznego

Ruch od wieków obecny jest w życiu człowieka jako język i sposób komunikacji ze światem i sobą nawzajem. Wspomagał społeczności w budowaniu tożsamości zbiorowej, w zrozumieniu natury i wydarzeń atmosferycznych, był narzędziem do przezwycięzania ciężkich emocji, lęku, strachu, służył do zabawy i rozrywki, celebracji ważnych momentów. Nasze ciało, jego ruch jest istotnym wyrazem życia duchowego, jednostki bądź zbiorowości. W XX wieku zaczęto dostrzegać terapeutyczne właściwości pracy tańcem i ruchem. Pojawiało się coraz więcej badań, które doprowadziły do powstania nowego modelu leczenia (stosowanego w psychiatrycznej praktyce klinicznej) – Psychoterapii Tańcem i Ruchem. W dziedzinie tej można wyodrębnić trzy stopnie, kolejno – taniec terapeutyczny, choreoterapię, psychoterapię tańcem i ruchem, które wykorzystują przede wszystkim świadomość i symbolikę ciała, ruch autentyczny i kreatywny, pracę z oddechem, analizę i obserwację ruchu.

Uwzględniając charakterystyczne elementy tańca terapeutycznego, czytając w literaturze, psychoterapię tańcem i ruchem (zwaną także DMT – Dance Movement Therapy lub DMP – Dance Movement Psychotherapy) zdefiniowano jako:

[...] psychoterapeutyczne wykorzystanie ekspresyjnego tańca, poprzez które człowiek może zaangażować się w proces prowadzący do osobistej integracji i rozwoju. Oparta jest o zasadę, że istnieje związek między emocjami a ruchem, zaś poprzez eksplorowanie bardziej zróżnicowanego zakresu ruchów klienci mają możliwość doświadczenia większej równowagi, przy jednoczesnym wzroście spontaniczności i zdolności adaptacyjnych. Poprzez ruch i taniec, wewnętrzny świat osoby staje się bardziej zrozumiały, zaś we wspólnym tańcu widoczna staje się relacja. Terapeuta DMT

stwarza warunki (holding environment), w których emocje mogą być w bezpieczny sposób wyrażone i przekazane i mogą się spotkać z akceptacją. (Payne, 1992, s.4) (Pędzich 2018)

Ruch pełni rolę narzędzia zmiany, która przyczynia się do integracji osoby – psychofizycznej, społecznej, poznawczej. Celem jest dotarcie do nieuświadomionych i trudnych do zwerbalizowania uczuć czy traumatycznych doświadczeń. Psychoterapia tańcem i ruchem różni się od klasycznej psychoterapii obecnością procesu twórczego i zastosowaniem metafory ruchowej, która odzwierciedla sposób funkcjonowania w świecie i bycia z innymi.

Biorąc pod uwagę historię psychoterapii, DMT jest dziedziną stosunkowo nową, która cały czas się rozwija i stara się o powszechne uznanie w świecie naukowym. Dostatecznie dużym problemem, który można zauważyć na początku zagłębiania się w ten obszar, jest nomenklatura. Nazwy nierzadko w różnych środowiskach są stosowane zamiennie. Polskie Stowarzyszenie Choreoterapii na swojej stronie internetowej przedstawia podział choreoterapii na taniec terapeutyczny, terapię tańcem i psychoterapię tańcem i ruchem. Natomiast w książce Psychoterapia tańcem i ruchem. Teoria i praktyka. pod redakcją Zuzanny Pędzich z Polskiego Instytutu Psychoterapii Tańcem i Ruchem zawarta jest informacja, że terapię tańcem i ruchem dzieli się na dwa nurty: psychoterapię tańcem i ruchem oraz taniec terapeutyczny, zwany także choreoterapią. Brak jednolitej terminologii może być przyczyną częstych nieporozumień, natomiast można zauważyć, że taniec terapeutyczny pojawia się w obu propozycjach. Także jako narzędzie najbardziej dostępne i spopularyzowane.

Skupiając się na podziale, zaproponowanym przez Polski Instytut DMT, można wyróżnić dwie najważniejsze różnice między pierwszym a drugim nurtem – wykształcenie terapeuty oraz rodzaj i znaczenie relacji terapeutycznej.

[...] choreoterapeuta czerpie inspiracje z różnych form tańca i wykorzystuje ruch taneczny, by zaktywizować grupę. Psychoterapeuta tańcem i ruchem zaś podąża za pacjentem, jest dużo mniej dyrektywny, zachęca do refleksji nad własnym ruchem i bezruchem. Kluczowa jest dla niego relacja terapeutyczna, a ruch pacjenta jest analizowany w kontekście procesu, który obejmuje też ruch terapeuty. (Pędzich 2018)

Psychoterapeuta tańcem i ruchem ma obowiązek ukończenia min. czteroletniego szkolenia z zakresu psychologii i psychoterapii, obejmującego terapię własną, staż i praktykę kliniczną, superwizję pracy terapeutycznej. Praca jest oparta na procesie, której cele określone są przez konkretne potrzeby pacjentów, a głównym czynnikiem leczącym jest właśnie relacja terapeutyczna. Natomiast przyszły terapeuta tańcem i ruchem/choreoterapeuta musi przebyć dwuletnie szkolenie, w którego zakres wchodzi trening interpersonalny, elementy teorii psychologicznych, zalecana jest terapia własna, a podczas szkolenia wymagana jest superwizja pracy terapeutycznej. Tutaj głównym czynnikiem leczącym jest taniec, cele są ogólnie terapeutyczne, nierzadko edukacyjne czy artystyczne.

Terapia tańcem może być prowadzona dla jednej osoby, kilku osób lub większej grupy.

Kierowana

jest do wszystkich grup wiekowych i efektywnie wykorzystuje się ją w praktyce prywatnej, domach opieki, instytucjach kultury i edukacji, w programach profilaktycznych. Praca poprzez ciało pomocna będzie szczególnie dla osób, które odczuwają napięcia w ciele, doświadczają przytłaczających emocji i nie potrafią ich zwerbalizować bądź intencjonalnie unikają ich wyrażania, mają zaburzony/niewłaściwy obraz własnego ciała. Dolegliwości mogą zostać przeniesione na postawę ciała, co skutkuje trudnościami w poruszaniu się i oddychaniu, odczuciem dyskomfortu związanym z kontaktem fizycznym, nawet pojawieniem się objawów somatycznych (np. bóle brzucha, nudności, bóle stawów, głowy, zaparcia).

2. Taniec terapeutyczny w pracy z demencją i spektrum autyzmu

Zajęcia tańca terapeutycznego można prowadzić dla osób o szerokim wachlarzu potrzeb, dla osób zmagających się z najróżniejszymi dolegliwościami, chorobami czy niepełnosprawnościami. Przeglądając literaturę można odnaleźć badania opisujące efektywność tej metody w pracy z osobami

z niepełnosprawnością ruchową i intelektualną, z chorobą Alzheimera, Parkinsona, z depresją, stanami lękowymi, zaburzeniami odżywiania itp. Każda grupa docelowa będzie stawiała inne wyzwania ze względu na specyfikę potrzeb. Udokumentowanych badań i artykułów z tym związanych nie brakuje, jednak warto przyrzeć się pracy z demencją i spektrum autyzmu, ze względu na ilość pozytywnych zmian, które zachodzą podczas terapii w tych grupach:

With regards to systematic reviews and meta-analyses that can be found outside the Cochrane Database of Systematic Reviews, the meta-analysis by Koch 2014 is an important one on that it covers a large number of DMT and dance studies. Their results suggest that DMT and dance have potential impact on increasing quality of life and decreasing symptoms such as depression and anxiety, with additional effects on subjective well-being, positive mood, affect and body image. (Karkou, Meekums 2017)

W artykule *Dance movement therapy for dementia* autorki – Karkou V., Meekums B. - opisują badania na temat wykorzystania w pracy u tej grupy docelowej tańca terapeutycznego. Demencja to zbiorcza nazwa szeregu różnych postępujących zespołów zwyrodnieniowych mózgu, które mają wpływ na pamięć, myślenie, zachowanie, emocje i funkcjonowanie społeczne. Częstymi objawami są utraty pamięci, brak możliwości znalezienia odpowiedniego słownictwa bądź niezrozumienie otrzymywanych komunikatów słownych, wahania nastroju, trudności w wykonywaniu codziennych czynności, zmiany osobowości. Skutkiem jest zmniejszona umiejętność komunikowania się, obniżenie zaangażowania społecznego, co z kolei może prowadzić do apatii, agresywności czy nawet depresji. W tym wypadku pacjenci zachęceni są do angażowania się w ruch kreatywny, inicjacji i zaprzestania ruchu, zmienności rytmicznej i prędkości. Ruch wynika z relacji z terapeutą, nie z wyuczonej sekwencji. Jak wspominają autorki artykułu, umożliwia to znalezienie nowych sposobów funkcjonowania i komunikacji z innymi, co widocznie poprawia życie społeczne i emocjonalne.

Creativity and improvised movement work are also seen as enabling participants to develop new ways of being in the world in themselves and in interactions with others (Karkou, 2006); this could potentially lead to a better emotional and social life. (Karkou, Meekums 2017)

Ponadto wskazane w artykule prace badawcze wykazują, że osoby, które tańczą regularnie w mniejszym stopniu są narażone na rozwinięcie się demencji czy podobnych stanów. Relacja terapeutyczna bazująca na akceptacji i zrozumieniu może pomóc w odzyskaniu pewności i wartości siebie, integracji psychofizycznej i zwiększeniu orientacji w przestrzeni. Warto wspomnieć o badaniu w Hokkanen w Finlandii z 2008 roku, w którym wzięło udział 29 uczestników cierpiących na różne rodzaje demencji. Grupa kontrolna składała się z 10 osób, uczestniczących w standardowych czynnościach opieki pielęgniarstwa. Natomiast statystycznie poprawę odnotowano w grupie poddanej interwencji DMT (19 uczestników), która stymuluje funkcje poznawcze, wzrokowe oraz wpływa na zdolność planowania i samoopieki. Dzięki zastosowaniu procesu doświadczenia i eksplorowania emocji opóźnia się pogorszenie czynników poznawczych/funkcjonalnych, likwiduje się wahania nastrojów i zwiększa umiejętność interakcji społecznych.

W kolejnym artykule *Dance therapy approach to children with autism* (Vasiliki 2021) została przedstawiona grupa dzieci ze spektrum autyzmu, które ze względu na zdolności niewerbalne i trudności w interakcjach społecznych mogą wydawać się zdystansowane i unikające nawiązywania relacji społecznych. Jednak bardzo potrzebują kontaktu, co jest w stanie zapewnić im także bezpieczeństwo emocjonalne.

This element of therapeutic relationship between a therapist and a child with autism is very important, since children with autism due to their non-verbal ability but also due to great difficulties in social interaction, they seem to be distant and do not want social and emotional contact with the other (Tortora, 2009). This attitude causes even their parents to state that they are "tired" of trying to get in touch with them. The point is, that like all people, children with autism are in dire need of

human contact, which provides them with emotional security, and they just cannot express it. (Samaritter & Payne, 2013) (Vasiliki 2021)

Dzieciom, które mają trudności rozwojowe i zmniejszoną świadomość ciała, działania ruchowe, jak i taniec terapeutyczny dają możliwość zwiększenia umiejętności interpersonalnych, niewerbalnej komunikacji, a przede wszystkim możliwość ekspresji i wyrażania siebie nie za pomocą słów, a za pomocą ciała. Wszystko dzieje się w środowisku inkluzywnym i bezpiecznym dla uczestników, a terapeuta przez niewerbalną komunikację, obserwację i analizę ruchu rozpoznaje potrzeby i emocje pacjenta. W artykule czytamy o dwuletnim seminarium z terapii tańcem w ramach Międzynarodowego Festiwalu Tańca w Kalamacie (Grecja). Celem interwencji DMT u dzieci z niepełnosprawnością (w szczególności u dzieci ze spektrum autyzmu) było samopoznanie, poprawa samooceny, budowanie relacji zaufania, poczucie bezpieczeństwa, komunikacja poprzez taniec, czyli poprawa jakości życia. Wykazano, że praca tańcem terapeutycznym oraz zachęcenie do twórczej ekspresji zwiększa umiejętności społeczne i komunikacyjne. Poszczególne osoby były w stanie budować pozytywne relacje, rozwijać pewność siebie, komunikować się niewerbalnie/wyrażać się poprzez ruch i w ten sposób nawiązać kontakt z samym sobą, otoczeniem i osobami wokół siebie. Taniec, jak widać, korzystnie wpływa na funkcje organizmu, tj. równowagę, chód, wydolność krążeniowo-oddechową, co z kolei skutkuje poprawą funkcji poznawczych, społecznych i fizycznych.

Empirical data have shown the effectiveness of these interventions and their various techniques in populations with autism of various ages, because it gives the therapist the opportunity to interact individually with the individual, while the techniques that are used give freedom of action. (Nikolitsa, 2018) (Vasiliki 2018)

3. Zbiór ćwiczeń codziennej aktywności fizycznej z elementami tańca terapeutycznego

Zaproponowane poniżej ćwiczenia, wykonywane regularnie, przyczyniają się do poprawy rozwoju psychologicznego, fizycznego, poznawczego i społecznego. Ciało jest podstawowym nośnikiem procesu kreatywnego, który zachodzi dzięki głębokiemu zanurzeniu się w doświadczenie ruchowe. Każdy ma możliwość w pełni być sobą, uruchomić wyobraźnię i twórczo zaangażować jednocześnie ciało i umysł. Celem jest integracja psychofizyczna, doświadczenie siebie i świata, twórcza ekspresja, wzmocnienie identyfikacji i poczucia tożsamości, zredukowanie/zlikwidowanie napięć w ciele. Ćwiczenia można wykonywać samodzielnie w domu, jednak warto uwzględnić poziom własnej codziennej aktywności. Jeśli nie jest on zbyt wysoki, warto na początku praktyki skupić się na jednym lub dwóch zadaniach, wykonywać je codziennie przez pierwszy tydzień i sukcesywnie w kolejnych tygodniach dokładać jedno ćwiczenie. Istotną kwestią jest zaznaczenie, iż przedstawiona forma jest unikatowa dla każdej osoby, nie ma tutaj klucza odpowiedzi, nie ma żadnych oczekiwań. W tańcu terapeutycznym ruch odzwierciedla indywidualny sposób myślenia i przeżywania, odpowiada naszym indywidualnym potrzebom. W każdym ćwiczeniu należy zwrócić uwagę na oddech, gdyż oddychanie jako pierwszy wzorzec stanowi bazę dla innych wzorców. Jeśli oddychanie jest zablokowane, inne czynności w ciele także mogą zostać przyblokowane. Oddech pomoże nam w dążeniu do pozytywnych zmian.

3.1 Ćwiczenie 1

Stań z nogami na szerokość bioder, spokojnie i miarowo oddychaj. Kierujemy naszą uwagę do wewnątrz. Spróbuj poczuć kontakt stóp z podłogą, oddaj cały ciężar podłódze. Delikatnie zacznij się ruszać, niech ruch będzie kierowany oddechem, przeciągnij się, zrelaksuj. Poczuj przestrzeń w ciele. Ile jej jest? Z oddechem poruszamy palcami u dłoni, dalej nadgarstkami, barkami itd. Poszukaj jak najwięcej przestrzeni w ciele, eksplorując pozycje otwarte i zamknięte. Na przemian przyjmuj pozycje otwarte i zamknięte. Pracując z oddechem poszukaj dodatkowej przestrzeni w swoim ciele. Zwróć uwagę na to, jaka pozycja przychodzi tobie najłatwiej, jaka jest najbardziej komfortowa. Powoli zacznij wyciszać ruch i przejdź do bezruchu. Połóż swoje dłonie na konkretnych (wybranych przez siebie) częściach ciała i zaobserwuj, co czujesz (np. ciepło, zmęczenie, złość,

rozdrażnienie, przyjemność). Czy coś zmieniło się w twoim ciele? Czy czujesz więcej przestrzeni w komórkach, mięśniach, narządach? Ćwiczenie pozwala zwrócić się do swoich wewnętrznych potrzeb, do zaobserwowania emocji, które połączone są z konkretną częścią ciała.

3.2 Ćwiczenie 2

Usiądź na krześle. Plecy oparte, stopy na ziemi, kręgosłup wyciąga się w górę, dłonie na udach. Przez oddech poczuj kontakt twojego ciała z krzesłem i podłogą. Delikatnie poruszaj stopami, eksperymentuj z nakładaniem na podłogę nacisku, zmniejszaj go, zwiększaj. Obrysuj swoje dłonie, potrzyj je o siebie, naciśnij dłońmi o siebie. Poczuj pozostałe części ciała – żebra, nogi, biodra, brzuch. Delikatnie zacznij masować swoje ciało. Zaobserwuj, jaka jest twoja skóra, jaką ma temperaturę. Nie zatrzymując ruchu dłoni i stóp, zmień pozycję na krześle na taką, która jest najbardziej wygodna. Po 3-4 oddebach zmień pozycję, powtórz to kilkakrotnie. Zmieniaj pozycje coraz szybciej, dostrzegając emocje, jakie się pojawiają. Wstań, poczuj granicę swojego ciała. Gdzie się znajduje? Tuż przy skórze czy może poza ciałem? Czy zmienił się kontakt z podłogą? Powoli zacznij się ruszać, starając się poszerzyć uczucie skóry, rozciągnąć ją, skurczyć. Po kilku zmianach (rozciągnięcie – skurczenie) subtelnie przejdź do bezruchu. Stań i poczuj, jak teraz czuje się twoje ciało, jak zmieniła się twoja skóra.

3.3 Ćwiczenie 3

Wybierz dwa utwory, które lubisz. Przygotuj coś do pisania oraz białą kartkę. Słuchając utworów narysuj na kartce to, co wzbudza w tobie muzyka. Skup się na ruchu ręki. W trakcie drugiego utworu zacznij rysować drugą ręką (można także użyć innego koloru). Spójrz na to, co znajduje się na kartce, znajdź skojarzenia kształtów, linii. Na obu rysunkach możesz dorysować coś, co chcesz. Bez ograniczeń. Następnie włącz ponownie muzykę i zacznij tańczyć, tak jak czujesz i potrzebujesz. Zaufaj swojej intuicji, nie myśl o tym, że musisz się ruszać, po prostu się poruszaj. Zwróć uwagę na emocje, które się pojawiają, na wspomnienia, myśli, słowa, które w trakcie ruchu napłynęły do ciebie. Po zakończeniu utworu zapisz słowa na kartce obok rysunku. Wybierz 3 z nich, spróbuj ułożyć z nich jedno zdanie i ponownie zacznij tańczyć, myśląc o napisanej sentencji.

3.4 Ćwiczenie 4

Stań z nogami na szerokość bioder. Delikatnie wejdź w ruch kołysania ciałem, który przejdzie do drgania. W dogodnym dla siebie momencie zacznij oklepywać swoje ciało dłońmi (w sposób, który nie sprawia nam bólu czy dyskomfortu) tak, aby pobudzić krążenie. Następnie sukcesywnie zwiększaj ruch aż do momentu dość intensywnego drgania całym ciałem (już bez oklepywania). Spróbuj wydać dźwięki, które pojawiają się w tobie podczas ruchu. Nie bój się swojego głosu. Po chwili zacznij wyciszać drgania i przejdź do płynnego ruchu w granicach swojej kinesfery. Zbadaj ją, zmniejszaj i powiększaj jej granice, i zaobserwuj, jak się czujesz z tymi zmianami. Pracuj z poziomami – z ziemi przejdź do góry i odwrotnie. Eksploruj najmniejsze i największe ruchy. W wybranym przez siebie momencie zmniejszaj ruch aż do bezruchu. Podejmij próbę napinania i rozluźniania konkretnych mięśni. Możesz wykonywać tę część na stojąco bądź w pozycji leżącej. Zwróć uwagę na różnicę wrażeń płynących z doświadczenia mięśnia napiętego i rozluźnionego.

3.5 Ćwiczenie 5

Poruszaj się do wybranej przez siebie muzyki. Rozgrzej ciało i zobacz, jakiego ruchu, jakiej jakości ruchu dzisiaj potrzebujesz. Po chwili przejdź do ruchu, w którym głowa poprzez kręgosłup połączona jest z miednicą. Jak zachowuje się górna część ciała, gdy zaczynasz ruch od miednicy i odwrotnie? Wypróbuj wszystkie możliwości tego połączenia, eksploruj. Następnie zmień powiązanie na relację prawej i lewej strony ciała. Najpierw poruszaj tylko prawą stroną ciała, potem lewą. Po eksploracji dwóch stron spróbuj je połączyć i zobaczyć, jak na siebie oddziałują. Przejdźmy do kształtów. Korzystając z materiału z początku tego ćwiczenia, pracuj na kształcie kuli, śruby i trójkąta. Jakie ruchy pojawiają się w poszczególnych kształtach, jak można je pokazać, jak ty chcesz je pokazać, ucieleśnić? Jak można płynnie przejść z jednego kształtu do drugiego? Pracuj na jakościach: rośnięcie - kurczenie, zwięzanie - rozszerzanie, zbliżanie - oddalanie.

3.6 Ćwiczenie 6

Pozycja leżąca. Zadbaj o miękkie podłoże, aby było tobie wygodnie, np. mata do ćwiczeń, koc. Skup się na oddechu i jego regulacji (powinien być spokojny, miarowy, niesprawiający dyskomfortu). Jeśli chcesz, możesz zamknąć oczy. Następnie przenieś swoją uwagę na pracę serca, na jego regularny, spokojny rytm. Nie zapominaj o oddechu. Spróbuj teraz odczuć poszczególne części ciała. W jaki sposób je odczuwasz? Czy jesteś w stanie odseparować uczucie konkretnych części ciała? Zaczynaj odczuwać ich ciężar, kontakt z podłogą, rozłożenie ciężaru całego ciała na podłogę. Skup swoją uwagę na aspekcie ciężaru całego ciała, jego części i relacji między nimi. Po chwili z poczucia ciężaru przejdź do uczucia ciepła. Sprawdź, czy możesz zasugerować sobie odczucie ciepła w całym ciele. Delikatnie zacznij poruszać dłońmi, stopami, biodrami, klatką piersiową, głową. Niech twoje ciało porusza się wedle swoich potrzeb po doświadczeniu ciężaru i ciepła w ciele. Przeciągnij się, ruszaj jedną częścią ciała bądź całym ciałem, możesz wstać lub zostać na ziemi. Podążaj za swoimi potrzebami.

Przedstawione ćwiczenia z zakresu tańca terapeutycznego zwiększają wgląd i samoświadomość, włączają doświadczenia z różnych obszarów, uwalniają ciało i oczyszczają umysł. Eksplorowanie zróżnicowanego zakresu ruchów i jakości ruchowych daje możliwość doświadczenia większej równowagi, wzmocnienia spontaniczności i zdolności adaptacyjnych. Przepływ wrażeń ciała i wyobraźni, spontaniczny przepływ różnych impulsów, kształtu przez ciało, wewnętrzne głosy, uczucia, nastroje, wspomnienia, skojarzenia umożliwiają lokalizację konkretnych doznań ciała i możemy korzystać z nich, jak z istotnych informacji poznawczych. Następuje rozwój wrażliwości kinestetycznej, zwiększa się świadomość ciała. Praca tańcem terapeutycznym to ćwiczenia, które wzbogacają codzienną aktywność fizyczną i rozpoczynają proces integracji psychofizycznej, pomocnej w zrozumieniu samego siebie, swoich napięć, co z kolei pozwoli nam na ich redukcję. Jedną z terapeutycznych funkcji tańca i ruchu jest właśnie możliwość wyrażania w nim emocji, po czym następuje oczyszczenie i rozładowanie napięć. Ruch ciała odzwierciedla ruch naszego umysłu, dlatego też DMT jest środkiem, który przynosi ulgę i ukojenie, nawet gdy indywidualnie (bez terapeuty) zdecydujemy się wykonywać bezpieczne ćwiczenia wykorzystujące twórczą ekspresję, tak istotną w tańcu terapeutycznym. Stopniowo zacniemy szukać i próbować nowych sposobów poruszania się, wykraczające poza typowy dla nas wzorzec ruchowy. Regularna praktyka sprzyja rozwojowi osobistemu i integracji naszej osobowości. Wyżej wymienione właściwości tańca terapeutycznego są niezwykle wartościowe, zwłaszcza gdy zajęcia/ćwiczenia są dedykowane osobom o ciałach i potrzebach nienormalnych, zmagających się z niepełnosprawnościami intelektualnymi i ruchowymi, chorobami, zaburzeniami funkcji poznawczych, społecznych. Osoby praktykujące uczą się możliwości swoich ciał na nowo, a co najważniejsze znajdują akceptację do tych możliwości, które często nie pokrywają się z właściwościami ciał normalnych. Taniec terapeutyczny to przestrzeń, gdzie wszyscy startują z tego samego punktu i otrzymują te same narzędzia. Brak tutaj dyskryminacji i oczekiwań. To miejsce, które każdy tworzy przez siebie, o sobie i dla siebie.

4. Literatura

- Karkou V, Meekums B (2017) Dance movement therapy for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews
- Lynne J (1990) Anthropological Perspectives for Dance/Movement Therapy. American Journal of Dance Therapy 12(2): 115-126
- Pędzich Z (2018) Psychoterapia tańcem i ruchem. Teoria i praktyka. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne
- Pisu M, Demark-Wahnefried W, Kenzik K i in. (2017) A dance intervention for cancer survivors and their partners. J Cancer Surviv. 11(3): 350-359

Ptomey L, Szabo A, Willis E i in. (2018) Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down Syndrome. *Disabil Health* 11(3): 486-490

Vasiliki T (2021) Dance therapy approach to children with autism. *International Journal of Applied and Natural Sciences* 10(1): 121-128

9. Budowa i funkcjonowanie zmysłu węchu u ssaków ze szczególnym uwzględnieniem roli opuszki węchowej

Structure and functioning of the sense of smell in mammals, with particular emphasis on the role of olfactory bulb

Dominika Żywicka, Luiza Gryczka, Grażyna Jerzemowska

Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański

Dominika Żywicka: dominika-zywicka@wp.pl

Słowa kluczowe: cząsteczka zapachowa, percepcja, neuromodulacja, COVID-19

Streszczenie

Nagła utrata węchu w wyniku urazowego uszkodzenia mózgu, zmian nowotworowych, postępujących chorób neurodegeneracyjnych, a także różnych infekcji (np. poprzez SARS-CoV-2), skłoniła naukowców do przeprowadzenia badań poszerzających wiedzę na temat mechanizmu funkcjonowania zmysłu węchu oraz opuszki węchowej. Budowa struktur odpowiedzialnych za przetwarzanie informacji węchowej oraz brak pośrednich projekcji wzgórzowych początkowo mogły świadczyć o prostocie w funkcjonowaniu tego systemu. Jednak badania wykazały, że percepcja węchowa jest stosunkowo precyzyjnym i złożonym mechanizmem pomimo łatwej dostępności w stosunku do innych obwodów neuronalnych mózgowia. Ponadto, aby zrozumieć zachodzące mechanizmy w mózgu podczas różnych procesów zapalnych należy najpierw poznać „stan podstawowy” funkcjonowania struktur układu węchowego. Zatem celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie najważniejszych doniesień dotyczących zmysłu węchu u ssaków oraz specyficznej budowy i roli opuszki węchowej w przetwarzaniu informacji węchowych z uwzględnieniem najważniejszych połączeń i projekcji modulujących jej funkcjonowanie. Zebrano również wiedzę dotyczącą patofizjologii zaburzeń węchowych w przebiegu choroby COVID-19.

1. Wstęp

Zmysł węchu, pod względem ewolucyjnym, jest najstarszym zmysłem, który odbiera i segreguje informacje o substancjach lotnych znajdujących się w powietrzu za pomocą chemoreceptorów (Francia i Lodovichi 2021). Ta reakcja jest składową znacznie bardziej rozbudowanych mechanizmów pomagających w ocenie niebezpieczeństwa, wykryciu potencjalnych partnerów godowych czy znalezieniu i identyfikacji pożywienia (Huart i in. 2013). Zatem jest sposobem na interakcję zwierzęcia z otoczeniem. Zmysł węchu u ludzi zajmuje obszar około 2,5-3 cm² i zawiera około 20-50 mln komórek receptorowych z licznymi rzęskami zanurzonymi w warstwie śluzu. Człowiek jest w stanie rozpoznać od 4 do 10 tys. zapachów, dlatego stanowi on zmysł bardziej czuły od zmysłu smaku. Dla porównania u psów obszar węchowy stanowi 130 cm² i zawiera ponad 200 mln komórek receptorowych, które pozwalają im na identyfikację około 600 tys. zapachów (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017). Tylko substancje lotne rozpuszczalne w śluzie, wytwarzanym przez gruczoły Bowmana w nabłonku węchowym, mogą dotrzeć do receptorów i wywoływać wrażenia węchowe, zwane zapachem.

Dawniej uważano, że opuszka węchowa (*olfactory bulb*, OB) jest stacją przekaźnikową między bodźcem sensorycznym a korą mózgową. Obecnie OB jest uznawana za centralny ośrodek przetwarzania węchowego (Brunert i Rothermel 2020). OB ma zdolność reprezentowania informacji o zapachu, w tym jego tożsamość, intensywność i czas trwania (Hunyadi i in. 2020). Według tych autorów istnieją dwie strategie drogi przetwarzania informacji dla procesu reprezentacji zapachu w OB: 1) kodowanie przestrzenne i 2) kodowanie czasowe. Przestrzenne kodowanie zapachów wiąże się z tworzeniem unikalnych map zapachowych, które łączą identyfikację zapachu, jego intensywność i lokalizację ze wzorcem aktywowanych synaps pomiędzy neuronami receptorowymi, a neuronami na kolejnych etapach drogi przetwarzania informacji węchowej (Francia i Lodovichi 2021). Kodowanie czasowe koncentruje się na szybkości aktywacji komórek nerwowych w odpowiedzi na

bodziec zapachowy. Obie strategie silnie łączą się z ogólnym stanem fizjologicznym organizmu, zależą od stopnia uwagi, metabolizmu, doświadczenia i mogą zmieniać postrzeganie tego samego zapachu (Hunyadi i in. 2020).

2. Opis zagadnienia

Nabłonek nosa można podzielić na nabłonek oddechowy (*respiratory epithelium*, RE) i nabłonek węchowy (*olfactory epithelium*, OE) względem funkcji i rodzaju występujących w nim komórek (Brann i in. 2020). RE jest powiązany z funkcją przekazywania powietrza w dalsze części układu oddechowego i składa się z komórek podstawnych (*basal cell*, BC), komórek podporowych (*sustentacular cell*, SC) i komórek gruczołu Bowmana (*Bowman's gland cell*, BGC), które otaczają neurony OE (Brann i in. 2020). BC tworzą pulę komórek macierzystych RE, natomiast SC są komórkami wspomagającymi, odżywiającymi, chroniącymi neurony przed patogenami (Mastrangelo i in. 2016), a także są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi wodno-jonowej węchowych neuronów receptorowych (*olfactory sense neurons*, OSN) (Brann i in. 2020). BGC wydzielają śluz potrzebny do detekcji cząsteczki zapachowej przez receptor, w której bezpośrednio bierze udział OE zaangażowany jednocześnie w przekazanie informacji na jej temat do wyższych ośrodków mózgowych (Brann i in. 2020).

OB to struktura o owalnym kształcie, położona powyżej blaszki kości sitowej, bezpośrednio pod płatem czołowym (*frontal lobe*, FL) (Huart i in. 2013). U kręgowców w OB można wyróżnić 6 warstw komórkowych (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017): 1) Zewnętrzną – warstwę nerwu węchowego (*olfactory nerve layer*, ONL), u ssaków tworzą OSN i SC (Malvaut i Saghatelian 2016). Neurony tej warstwy są komórkami dwubiegunowymi z cienkim, niezmielinizowanym i nierozgałęzionym aksonem (Francia i Lodovichi 2021). Ciało komórki zlokalizowane jest w OE, a dendryty skierowane są w stronę szczeliny węchowej (Huart i in. 2013). Posiadają wiele rozgałęzień, tzw. rzęsek, zanurzonych w śluzie węchowym, na których zlokalizowane są chemoreceptory (Huart i in. 2013). 2) Aksony tych neuronów sięgają warstwy kłębuszkowej (*glomerular layer*, GL), gdzie łącząc się z dendrytami komórek mitralnych (*mitral cell*, MC) tworzą zgrupowania synaps w jednostkach funkcjonalnych OB (Brunert i Rothermel 2020) zwanych kłębuszkami (glomerulami, *glomerules*, G) (Huart i in. 2013). GL zawiera kilka typów interneuronów, takich jak komórki okołokłębuszkowe (*periglomerular cell*, PGC) i zewnętrzne komórki kępkowe (*external tufted cell*, ETC) (Brunert i Rothermel 2020). 3) Na zewnętrzną warstwę spłotowatą (*external plexiform layer*, EPL) składają się dendryty komórek MC i ciała komórek kępkowych (*tufted cell*, TC), które mogą łączyć się z lokalnymi interneuronami: PGC, komórkami ziarnistymi (*granule cell*, GC) oraz komórkami przykłębuszkowymi (*juxtglomerular cell*, JC) (Huart i in. 2013). 4) i 5) to kolejne warstwy, które obejmują ciała komórek MC (*mitral cell layer*, MCL) i ich aksony w warstwie wewnętrznej spłotowatej (*internal plexiform layer*, ICL). 6) Ostatnią – najbardziej wewnętrzną warstwą jest warstwa ciał komórek GC oraz interneuronów, od której odchodzi pasmo węchowe zbudowane z aksonów komórek MC i TC, oraz do której mogą dochodzić sygnały zwrotne poprzez włókna kory mózgowej (*centrifugal fibers*, CFF) (Harvey i Heinbockel 2018). Wzorzec połączeń synaptycznych w warstwach OB przyjmuje postać funkcjonalnej jednostki nazywanej „kolumną zapachową” (Lodovichi 2021).

U gryzoni istnieje ponad 1 tyś. receptorów zapachowych (Brunert i Rothermel 2020), umożliwiających sprawne odbieranie ponad 1 mln rodzajów zapachów i ich kombinacji w środowisku naturalnym, a każdy OSN wyraża tylko 1 receptor (Hunyadi i in. 2020). Rodzina receptorów węchowych (*olfactory receptors*, ORs) związana jest z białkami G (*G protein-coupled receptors*, GPCRs) (Lodovichi 2021). Po ekspozycji cząsteczki zapachowej na OR, białko G stymuluje otwarcie kanałów jonowych i wywołuje depolaryzację neuronu (Francia i Lodovichi 2021). Każdy OR jest w stanie rozpoznać kilkanaście cząsteczek zapachowych, a każda cząsteczka jest w stanie związać się z wieloma ORs, zatem ich identyfikacja jest zależna od zmiennych kombinacji aktywowanych różnych ORs (Lodovichi 2021).

Droga przetwarzania informacji węchowej obejmuje neurony I-ego nerwu czaszkowego – nerwu węchowego (*olfactory nerve*, ON), który jest jedynym nerwem o bezpośredniej projekcji do I-rzędowej kory węchowej (*primary olfactory cortex*, POC), z pominięciem neuronów wzgórza

(*thalamus*, Th) (Harvey i Heinbockel 2018). Percepcja węchowa rozpoczyna się, gdy lotne cząsteczki chemiczne w powietrzu są wdychane do jamy nosowej i wchodzi w interakcję z ORs, wyrażanymi w rękach dendrytów OSN (Hunyadi i in. 2020). Komórki OSN przetwarzają sygnał chemiczny na impuls elektryczny (Francia i Lodovichi 2021) i tworzą tzw. nić węchową, przechodzącą przez blaszkę kości sitowej z OE do OB. Drugą linią przetwarzania sygnału neuronalnego są komórki MC oraz ich synapsy tworzące G (Hunyadi i in. 2020). Dalej pasmo węchowe, utworzone z aksonów komórek MC, rozgałęzia się na prątki węchowe, które ostatecznie przesyłają sygnał do POC w płacie skroniowym (*temporal lobe*, TL) (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017). Z POC informacja węchowa dociera m.in. do bocznej części kory zakrętu hipokampa (*lateral entorhinal cortex*, IEnt), następnie do hipokampa (*hippocampus*, Hipp), gdzie jest zaangażowana w integrację informacji węchowych i naukę rozpoznawania i rozróżniania bodźców zapachowych (Brunert i Rothermel 2020) i do przedniego jądra węchowego (*anterior olfactory nucleus*, AON) integrującego sygnały OB ipsi- i kontrlateralnie prawdopodobnie w celu osiągnięcia jedności percepcyjnej bodźca zapachowego z obu półkul mózgowych (Brunert i Rothermel 2020). Również II-rzędowa kora węchowa (*secondary olfactory cortex*, SOC) otrzymuje połączenia z POC, w której szczególną rolę odgrywa kora oczodołowo-czołowa (*orbitofrontal cortex*, OFC) integrująca dane sensoryczne nadając im znaczenie i ocenę stopnia przyjemności zapachu – wartościowanie hedoniczne (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017).

Istotna jest rola V-ego nerwu czaszkowego – trójdzielonego (*trigeminal nerve*, TN) pośredniczącego w przekazywaniu informacji z ORs. Substancje drażniące pobudzają zakończenia TN, stymulując je i mogą wywoływać uczucie chłodzenia, grzania czy nawet bólu, jak np. kapsaicyna zawarta w papryczkach chilli (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017). Funkcja TN ma w dużej mierze charakter somatosensoryczny, niekiedy nocycyptywny (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017). Ze względu na integrację w tych samych ośrodkach korowych informacji przekazywanych przez nerwy ON i TN, substancje zapachowe podzielono na trzy grupy: 1) stymulujące wyłącznie ON, 2) stymulujące wyłącznie TN 3) i substancje, które pobudzają oba nerwy: ON i TN (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017).

Nowe neurony dla OB są wytwarzane w strefie podkomorowej (*subventricular zone*, SVZ), gdzie nerwowe komórki macierzyste proliferują, a następnie migrują w kierunku OB, tam osiągają dojrzałość i integrują się z istniejącymi wcześniej sieciami neuronalnymi (Malvaut i Saghatelian 2016). Tworzenie się i różnicowanie nowych OSN dla OB, nazywane plastycznością opuszkową, jest napędzane przez stymulację sensoryczną zmysłu węchu (Malvaut i Saghatelian 2016). Nowe neurony nieustannie przebudowują sieć opuszkową i umożliwiają OB przystosowanie się do ciągle zmieniającego się środowiska zewnętrznego – puli zapachów (Malvaut i Saghatelian 2016). Ponadto, liczne badania wykazały większą wrażliwość młodszych populacji neuronów na nowe zapachy, niż neuronów już obecnych w OB i biorących udział w przekazywaniu informacji węchowej. Ta zwiększona reaktywność może być spowodowana krytycznym okresem, w którym nowe OSN są mniej selektywne na bodźce zapachowe (Malvaut i Saghatelian 2016). W tym okresie komórki GC otrzymują również istotne, silne projekcje glutaminergiczne (Glu) wywołujące długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentials*, LTP).

3. Przegląd literatury

Neuromodulacja to proces chemiczny zachodzący w obrębie neuronu bądź sieci neuronalnej, polegający na zmianach w ich funkcjonowaniu w oparciu o potrzeby organizmu i zmieniające się warunki wewnątrz ustroju (Harvey i Heinbockel 2018). Obecnie uważa się, że wszystkie obwody neuronalne podlegają wpływom modulującym, a proces ten polega na modyfikacjach w obrębie synaps i receptorów i wpływa na percepcję nowego bodźca (Brunert i Rothermel 2020). Modulacja aktywności synaptycznej przez komórki sieci lokalnej, np. interneurony, to neuromodulacja wewnętrzna, natomiast modulacja przez bodźce pochodzące spoza sieci lokalnych OB to neuromodulacja zewnętrzna (Harvey i Heinbockel, 2018). Wydaje się, że szczególnie ważny wpływ na przetwarzanie informacji w OB mają źródła zewnętrzne, ponieważ OB otrzymuje wiele projekcji z ośrodków mózgowych, które przewyższają w sile oddziaływania zwykłe bodźce sensoryczne (Brunert i Rothermel 2020). Sieć przetwarzania informacji węchowych jest dobrym systemem

modelowym ze względu na jednoczesne połączenie prostoty budowy i płynącego sygnału z OSN ze złożonością wyższych sieci neuronalnych poszczególnych obszarów kory (Harvey i Heinbockel 2018), gdzie informacje węchowe docierają bezpośrednio, z pominięciem Th (Brunert i Rothermel 2020).

Neurony OB – szczególnie komórki MC i TC – wydzielają Glu na zakończeniach synaptycznych (Mydlikowska-Śmigórska i Śmigórski 2017). Populacja GC w OB stanowi największy zbiór hamujących interneuronów GABA-ergicznymi, modulujących wyjście informacji z OB do wyższych ośrodków mózgowych. Neurony PGC wydzielają dopaminę (*dopamine*, DA) i/lub kwas gamma-aminomasłowy (*gamma aminobutyric acid*, GABA). Uwalnianie GABA z PGC skutkuje hamowaniem presynaptycznym zakończeń neuronów węchowych za pośrednictwem receptorów dla GABA – GABA-A i GABA-B (Harvey i Heinbockel 2018). Wykazano, że komórki PGC presynaptycznie hamują OSN poprzez transmisję DA. Jak dotąd, nie wykazano zewnętrznych, neuromodulacyjnych projekcji DA, a jedynie lokalne w obrębie OB (Escanilla i in. 2012). Komórki PGC, wykazujące aktywność hydroksylazy tyrozynowej (*tyrosine hydroxylase*, TH), będącej markerem neuronów DA (komórki PGC-TH), są populacją interneuronów otrzymujących dane wejściowe z nerwu ON w postaci różnych bodźców sensorycznych (Malvaut i Saghatelian 2016). Wzrost DA podtrzymuje presynaptyczne hamowanie OSN i aktywację neuronów w OB, prowadząc w ten sposób do modulacji percepcji zapachów (Malvaut i Saghatelian 2016). Aktywacja receptora DA – D2R powoduje znaczne osłabienie transmisji synaptycznej OSN-MC, natomiast jego blokada skutkuje jej polepszeniem, co może świadczyć o istotnej roli DA w modulacji sygnałów węchowych (Malvaut i Saghatelian 2016).

Najnowsze badania dotyczą roli endokannabinoidów w modulacji aktywności OB. Komórki PGC wykazują ekspresję receptora dla endokannabinoidów – CBR1, a aktywacja tego receptora wywołuje hamowanie wydzielania GABA. Proces ten to tłumienie hamowania wywołanego depolaryzacją (*depolarization-induced suppression of inhibition*, DSI) i może być zniesiony przez podanie antagonisty CB1R (Harvey i Heinbockel 2018). Źródłem endokannabinoidów w OB są komórki TC, a rezultatem jest zmniejszenie uwalniania GABA z PGC, co prowadzi do odhamowania MC i OSN i może być przyczyną zwiększonej wrażliwości G w OB na bodźce węchowe (Harvey i Heinbockel 2018).

OB otrzymuje sygnały odśrodkowe z co najmniej trzech układów neuromodulacyjnych obejmujących projekcje noradrenergiczne z miejsca sinawego (*locus coeruleus*, LC), projekcje serotoninerne z jąder szwu (*raphe nuclei*, Rn), oraz projekcje z podstawy przodomózgowia – GABA-ergiczne i cholinergiczne (Brunert i Rothermel 2020).

Włókna noradrenergiczne z LC docierają do wszystkich warstw OB (Brunert i Rothermel 2020). Najnowsze badania dotyczą pobudzającej roli receptorów beta-adrenergicznych (β AR) dla noradrenaliny (*noradrenaline*, NA) w aktywacji komórek ETC oraz pobudzającej roli MC poprzez aktywację receptora alfa-1-adrenergicznego (α 1AR) (Brunert i Rothermel 2020). Wiadomo, że modulacja NA pozytywnie wpływa na wzmacnianie przetwarzania informacji węchowych (Brunert i Rothermel 2020). U gryzoni NA bierze udział prawdopodobnie w rozróżnianiu percepcyjnie podobnych cząsteczek zapachowych zwłaszcza, jeśli występują w bardzo niskich stężeniach (Escanilla i in. 2012). Neuromodulacja cholinergiczna w OB zachodzi prawdopodobnie na poziomie komórek PGC w obrębie G, gdyż posiadają one dwa typy receptorów dla acetylocholine (*acetylcholine*, ACh): receptory nikotynowe (nAChRs) i muskarynowe (mAChRs). Wydaje się, że aktywacja receptorów nAChRs pobudza komórki MC-TC, a aktywacja receptorów mAChRs pobudza hamujące projekcje komórek PGC, co obserwuje się jako wzrost hamujących potencjałów postsynaptycznych w odpowiedzi na zastosowanie agonistów mAChRs (Harvey i Heinbockel 2018). W wyniku sumowania projekcji, ACh zwiększa moc wyjściową impulsów z OB (Harvey i Heinbockel 2018) i może być zaangażowana w regulację tych samych funkcji percepcyjnych co NA. Escanilla i in. (2012) wykazali zróżnicowane efekty modulacji ACh i NA w OB prezentując szczyrom olejki z cząsteczkami zapachowymi w różnych stężeniach. Dodatkowo, w badaniu zastosowano iniekcje roztworów z agonistami i antagonistami receptorów: α AR i β AR oraz nAChRs i mAChRs, a także wprowadzono czynnik motywujący: nagrodę. Zmotywowane reakcje na substancje zapachowe były osłabione przez blokadę receptorów dla NA, ale nie dla ACh w OB. Natomiast aktywacja receptorów

dla ACh poprawiła rozróżnianie bez nagrody strukturalnie podobnych zapachów w wysokich stężeniach, co potwierdza rolę układu ACh dla przetwarzania informacji o jakości zapachu. Zatem oba systemy modulują rozróżnianie percepcyjne podobnych strukturalnie substancji zapachowych w zadaniach spontanicznych, jednak ACh wydaje się pełnić większą rolę, a NA moduluje zarówno reprezentacje podobnych informacji węchowych, jak i wykrywanie cząsteczek zapachowych o niskim stężeniu, głównie w zadaniach motywowanych nagrodą (Escanilla i in. 2012).

Do OB neuromodulacja serotonergiczna dochodzi głównie przez projekcje z jąder Rn i dociera do warstwy GL, gdzie oddziałuje na interneurony PGC przez receptory dla serotoniny (*serotonin*, 5-HT) – 5-HT_{2R}. Dane te mogą świadczyć o hamującym działaniu 5-HT na komórki MC, TC, a także OSN oraz o zwiększaniu przez 5-HT progu pobudliwości neuronów (Harvey i Heinbockel 2018). Pomimo wyraźnych dowodów na modulację aktywności komórek OB przez 5-HT, nie jest jasne, w jaki sposób wpływa ona na zachowania węchowe (Escanilla i in. 2012). Niewiele wiadomo również na temat behawioralnych skutków neuromodulacji GABA-ergicznego. Najprawdopodobniej GABA oddziałuje na komórki warstw OB: GL/EPL/MCL, co wykazano za pomocą detekcji ekspresji dekarboksylazy glutaminianowej (*glutamic acid decarboxylase*, GAD), markera komórek GABA-ergicznych. Włókna GABA-ergiczne wpływają bezpośrednio na komórki GC oraz PGC i mogą hamować spontaniczną aktywację sensoryczną.

Neuropeptydy, które nie są wytwarzane w OB, mogą lokalnie modulować jej aktywność, np. neuropeptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) wytwarzany przez zwój nerwu TN na skutek stymulacji jego włókien. Projekcja ta zmniejsza aktywność interneuronów w OB, pośrednicząc w ten sposób w interakcji między nerwami TN-ON (Brunert i Rothermel 2020). Ponadto, włókna bocznej części Hyp, wydzielające oreksynę A, mogą wpływać na funkcjonowanie OB poprzez modulację aktywności receptorów oreksynowych 1 i 2 znajdujących się na komórkach typu PGC/MC/TC/GC (Brunert i Rothermel 2020). Również oksytocyna może aktywować komórki AON projektujące do OB, modulując w ten sposób aktywność komórek MC.

3.1 COVID-19 a zaburzenia węchu

COVID-19 to choroba zakaźna wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2 (WHO). Jej przebieg jest zróżnicowany: od łagodnego przeziębienia, aż po ciężki zespół ostrej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrom*, SARS) (Izquierdo-Dominguez i in. 2020). U większości pacjentów z COVID-19, oprócz objawów ze strony układu oddechowego, stwierdzono liczne zaburzenia węchu i smaku (*smell and taste disorders*, STD) skutkujące utratą (zaburzenia ilościowe) bądź upośledzeniem (zaburzenia jakościowe) w działaniu tych zmysłów (Izquierdo-Dominguez i in. 2020). Średnio 47% pacjentów z COVID-19 zgłosiło występowanie przynajmniej jednego objawu z STD w charakterze całkowitej lub częściowej utraty węchu (odpowiednio: anosmii, hiposmii), całkowitej lub częściowej utraty smaku (odpowiednio: ageuzji, hipogeuzji), a także zaburzeń chemestezji oraz chemosensoryki: fantosmii (halucynacje węchowe) i parosmii (zniekształcenie wrażeń węchowych) (Izquierdo-Dominguez i in. 2020).

Aby doszło do infekcji, SARS-CoV-2 wymaga związania się z receptorem komórki powierzchniowej dla białka kolca w enzymie konwertującym angiotensynę 2 (*angiotensin-converting enzyme*, ACE-2) oraz działania proteazy TMPRSS2 (Mastrangelo i in. 2021). Najnowsze badania wykazały, że ACE-2 nie jest wyrażany w OSN, czy komórkach MC w OB, lecz przez inne komórki w OE (Mastrangelo i in. 2021). Komórki te wykazują ekspresję tych genów na poziomach porównywalnych z obserwowanymi w komórkach płuc u osób zakażonych, a ich uszkodzenie może pośrednio wpływać na sygnalizację z OSN do mózgu (Brann i in. 2020). Wiadomo, że najszybciej i najłatwiej do OUN patogeny docierają przez śluzówkę nosa, a następnie nerw ON (Mastrangelo i in. 2021). Wykazano, że u pacjentów z COVID-19 prawdopodobną przyczyną upośledzenia zmysłu węchu jest również uszkodzenie przez SARS-CoV-2 perycytów naczyń krwionośnych w OB, które wykazują aktywność receptora ACE-2 (Mastrangelo i in. 2021).

Uważa się, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 przyczynia się do zaburzeń węchowych nie tylko na drodze odbiorczej (zaburzenia w przekaźnictwie neuronalnym), ale również na drodze projekcji (mechaniczna przeszkoda utrudniająca interakcję substancji lotnych z OSN), chociażby poprzez indukcję procesów zapalnych w błonie śluzowej nosa, obrzęk i zablokowanie przepływu

powietrza przez drogi oddechowe (Mastrangelo i in. 2021). U pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby obserwowano anosmię bądź hiposmię trwającą około 10 dni. Tylko 1/3 badanych zgłaszała częściową poprawę po 40 dniach od postawienia diagnozy. Zatem utrata OSN spowodowana dysfunkcją komórek nieneuronalnych i procesem zapalnym może być bezpośrednią przyczyną powolnego powrotu sprawności węchu. Anosmia powinna ustąpić po rekrutacji komórek macierzystych OE i nowych OSN, a wystąpienie tymczasowej fantosmii i parosmii może świadczyć o prawidłowym procesie regeneracji (Mastrangelo i in. 2021).

4. Podsumowanie

Potwierdzeniem istotności zmysłu węchu u ssaków jest złożoność budowy OB i liczba połączeń nerwowych różnych struktur mózgowych z OB aktywowanych przez bodźce węchowe (Harvey i Heinbockel 2018). Przedstawiony przegląd piśmiennictwa dowodzi, że chociaż mechanizmy plastyczności OB są dobrze opisane u zwierząt to jednak obecna pandemia COVID-19 i związane z zakażeniem SARS-CoV-2 nagłe dysfunkcje przetwarzania informacji węchowej nie są jeszcze do końca poznane. Dodatkowe badania pomogłyby rozwikłać złożoność przetwarzania sygnałów w głównych obwodach neuronalnych tego zmysłu i mogłyby zapewnić doskonały wgląd w funkcjonowanie mózgowia.

5. Literatura

- Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 6(31).
- Brunert D, Rothermel M (2020) Extrinsic neuromodulation in the rodent olfactory bulb. *Cell and Tissue Research* 383(1): 507-524.
- Escanilla O, Alperin S, Alperin Y, et al. (2012) Noradrenergic, but not cholinergic modulation of olfactory bulb during processing of near threshold concentration stimuli. *Behavioral Neuroscience* 126(5): 720-728.
- Francia S, Lodovichi C (2021) The role of the odorant receptors in the formation of the sensory map. *BMC Biology* 19:174.
- Harvey J, Heinbockel T (2018) Neuromodulation of synaptic transmission in the main olfactory bulb. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2194.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T (2013) Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. *Molecules* 18: 11586-11600.
- Hunyadi A, Gaal B, Matesz C, et al. (2020) Distribution and classification of the extraxelular matrix in the olfactory bulb. *Brain Structure and Function* 225(1): 321-344.
- Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J (2020) Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 30(5).
- Lodovichi C (2021) Topographic organization in the olfactory bulb. *Cell and Tissue Research* 383(1): 457-472.
- Malvaut S, Saghatelian A (2016) The role of adult-born neurons in the constantly changing olfactory bulb network. *Neural Plasticity*: 1614329.
- Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P (2021) Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neuroscience Letters* 748: 135694.
- Mydlíkowska-Śmigórska A, Śmigórski K (2017) Podstawy neuroanatomiczne i neurofizjologiczne ludzkiego układu węchowego. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 11(4): 125-134.

10. Zmiany plastyczne w obwodach neuronalnych zaangażowanych w mechanizm powstawania uzależnień pokarmowych

Plasticity in neuronal circuits involved in the food addiction mechanism

Dominika Żywicka, Luiza Gryczka, Grażyna Jerzemowska

Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański

Dominika Żywicka: dominika-zywicka@wp.pl

Słowa kluczowe: neuroplastyczność, BED, otyłość, dopamina, układ nagrody

Streszczenie

Coraz więcej badań koncentruje się na problemie otyłości i zaburzeń pokarmowych, zwracając uwagę na istotność procesów neuroplastycznych w ich patogenezie. Szeroko rozpowszechniona żywność bogata w cukry proste i tłuszcze nasycone może być przyczyną wzrostu masy ciała i rozwoju uzależnienia pokarmowego. Badania wskazują na silny związek pomiędzy spożyciem pokarmów wysokokalorycznych a indukcją procesów plastycznych w obszarach neuronalnych związanych ze zmysłową oceną jedzenia oraz ich neuronalną regulacją podwzgórza i pozostałych struktur układu mezokortykolimbicznego. Wydaje się, że transmisja dopaminergiczna w obrębie tych struktur odgrywa kluczową rolę w kontroli apetytu, motywacji do przyjęcia pokarmu czy wartościowaniu pożywienia. Zatem celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie najważniejszych doniesień dotyczących mechanizmów strukturalnej i funkcjonalnej plastyczności neuronalnej zachodzących podczas rozwoju uzależnienia pokarmowego z uwzględnieniem behawioralnych jej skutków, a także patofizjologii otyłości.

1. Wstęp

Plastyczność neuronalna, inaczej neuroplastyczność, to proces, w wyniku którego środowisko zewnętrzne i wewnętrzne organizmu zostaje reprezentowane w strukturze i funkcji komórek nerwowych podczas rozwoju i uczenia się (Castrén i Antila 2017). Obwody neuronalne dostosowują swoją reakcję do zmian bodźców pochodzących z otoczenia (Mainardi i in. 2013). Zatem jest to proces, w którym neurony i synapsy aktywnie uczestniczące w funkcji sieci neuronalnej do której należą, podlegają procesom troficznym: stabilizacji i promowaniu, podczas gdy nieaktywne połączenia neuronalne są osłabiane i eliminowane (procesy atroficzne) (Olsen 2012). Procesy te są zależne od doświadczenia organizmu i podlegają wpływom modulującym, szczególnie w tzw. okresach krytycznych, kiedy neurony są najbardziej podatne na zmiany w strukturze i funkcji. Dlatego plastyczność to proces adaptacyjny, gdzie organizm podlega korzystnym wpływom bodźców ze środowiska, lub nieprzystosowawczy, jeśli bodźce środowiskowe są niekorzystne (Olsen 2012). Na poziomie molekularnym procesy te wymagają różnych neuroprzekazników i czynników neurotropowych (Castrén i Antila 2017).

Uzależnienie jest ciężką, przewlekłą i nawracającą chorobą układu nerwowego charakteryzującą się niekontrolowanym dążeniem do zdobycia substancji, jej poszukiwaniem i zażywaniem, mimo pełnej świadomości związanego z tym poważnego zagrożenia dla zdrowia i życia (Witek i in. 2022). Uzależnienia behawioralne odzwierciedlają uzależnienie od zachowania lub uczucia wywołanego tym zachowaniem, a nie substancjami (Gordon i in. 2018). Zatem uzależnienie pokarmowe klasyfikuje się zarówno jako uzależnienie od czynności przyjmowania pokarmu (uzależnienie behawioralne) jak i uzależnienie od samego pokarmu (uzależnienie od substancji) (Olsen 2012). Około 25% osób z nadwagą bądź otyłością oraz ponad 55% osób z zaburzeniami napadowego objadania się (*binge-type eating disorder*, BED) zgłaszało klinicznie istotne objawy uzależnienia pokarmowego (Gordon i in. 2018).

Zachowania, których rolą jest zaspokajanie podstawowych potrzeb biologicznych organizmu, są nagradzane (Baik 2013). Te zachowania nazwano jako reakcje napędowo-emocjonalne. Regulacja przyjmowania pokarmu jest niezwykle złożona. Ostatnie badania wykazały,

że do inicjacji tych zachowań wymagane są zarówno sygnały homeostatyczne, jak i aktywacja układu mezolimbicznego (*mesolimbic system*, MLS) (Naneix i in. 2017). Zatem dopamina (*dopamine*, DA) jest inicjatorem uczucia przyjemności i stanowi swoistą, mózgową nagrodę (Baik 2013). Wraz z przyjemnością płynącą z inicjacji zachowań, np. pokarmowych, rośnie również ryzyko utraty kontroli nad systemem odraczania nagrody, jego rozregulowaniem i rozwojem uzależnienia (Ziemens i in. 2022). DA może stymulować przyjmowanie pokarmu nawet wtedy, gdy nie występuje głód, a motywacja może zastąpić sygnały homeostatyczne (Baik 2021).

2. Opis zagadnienia

Dieta zachodnia obejmująca pokarmy o wysokiej zawartości tłuszczów nasyconych (*high-fat diet*, HFD) i węglowodany (*high-sugar diet*, HSD) może przyczynić się do indukcji zmian w obwodach neuronalnych na poziomie MLS (Naneix i in. 2017) oraz do zmian behawioralnych przypominających uzależnienia pokarmowe (Witek i in. 2022). Dieta HSD spożywana przez samice szczura w czasie ciąży i laktacji wpłynęła na wyższą wrażliwość oraz zwiększone poszukiwanie kokainy u potomstwa w modelu samodzielnego podawania substancji (Witek i in. 2022). Stwierdzono zwiększoną preferencję pokarmową o wysokiej zawartości tłuszczu lub cukru u potomstwa samic z dietą HFD (Brondel i in. 2022). Również po okresie abstinencji od diety HSD i deprivacji cukrowej, zwierzęta spożywały znacznie większą ilość cukru niż podczas poprzednich ekspozycji na tę dietę (Olsen 2012). U myszy dieta HFD przyczyniła się do objadania się oraz zmniejszenia podawania kokainy. Zatem pokarm może działać jako nagroda alternatywna dla innych stymulantów, a także może łagodzić deficyty nagrody, wobec wycofanych substancji psychoaktywnych (Ziemens i in. 2022). Co ciekawe, ta jednorazowa, indukowana amfetaminą stymulacja układu DA u zwierząt narażonych na HFD może być również wystarczająca do wywołania adaptacji behawioralnych i neurologicznych na daną substancję, poprzez podanie stymulanta do już wzbudzonego dietą HFD układu DA (Naneix i in. 2017). Wartość hedoniczna pokarmu ma silne działanie przeciwlękowe i przeciwdepresyjne także poprzez hamowanie aktywności jądra przykomorowego (*paraventricular nucleus*, PVN) (Li i in. 2021). Jako część osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA), neurony PVN są odpowiedzialne za wydzielanie między innymi kortykoliberyny i wazopresyny w odpowiedzi na bodźce stresowe (Li in. 2021). Wiadomo, że smaczne pokarmy, obecne w dietach HFD i HSD, mogą osłabiać stymulujący wpływ stresorów na oś HPA (Li i in. 2021). Z kolei długotrwałe spożycie HFD może indukować przedłużone uwalnianie glikokortykoidów, wywołane stresem, skutkując dysregulacją tej osi (Naneix i in. 2017). Wykazano, że długotrwała ekspozycja szczurów na HSD i HFD prowadziła do dwukrotnie wyższego ryzyka rozwoju nadwagi lub otyłości także u ich potomstwa (Brondel i in. 2022), podczas gdy odstawienie cukrów predysponowało do anhedonii oraz zachowań depresyjnych i lękowych (Witek i in. 2022).

Stała ekspozycja na pokarm indukuje stopniowe i trwale wzmocnienie efektu stymulacji, znane jako uczulenie behawioralne (Baik 2013) lub zjawisko odwrotnej tolerancji, gdzie następuje uwrażliwienie na pokarm i wszystko co z nim związane (Olsen 2012). Proces ten obejmuje dwie fazy: 1) inicjacji i 2) ekspresji (Baik 2013). Faza inicjacji to okres, w którym zwiększona odpowiedź behawioralna jest związana ze wzrostem zewnątrzkomórkowego stężenia DA. Faza ekspresji związana jest z kaskadą neuroadaptacji i przejściem między mechanizmami wzmocnienia pozytywnego i negatywnego. Przypuszcza się, że ten stan wynika z rozregulowania obwodów neuronalnych zaangażowanych w motywację i objawia się stopniową utratą przyjemności wynikającej z pobierania pokarmu a następnie ulega powtórzeniu i zapętleniu (Hebebrand i in. 2014). Model ten opisuje przeciwstawne koncepcje nagrody i kary, podczas gdy druga wiąże się z brakiem powrotu do progu homeostatycznego prowadząc do negatywnego afektu zmniejszenia naturalnej nagrody lub jej braku, co zwiększa motywację do złagodzenia tego stanu (Olsen 2012). Istotnym elementem tego mechanizmu jest ryzyko utraty kontroli nad systemem odraczania nagrody (Ziemens i in. 2022) i wykształcenie zjawiska tolerancji w postaci adaptacji behawioralnej organizmu do fizjologicznych zmian pod wpływem spożywania pokarmu (Olsen 2012), a co za tym idzie występowania objawów odstawienia (Hebebrand i in. 2014). Przykładem uzależnienia pokarmowego jest BED charakteryzujące się występowaniem epizodów objadania się, nawet gdy osoba nie odczuwa

fizycznego głodu (Seabrook i Borgland 2020). Uważa się, że stres jest jednym z głównych przyczyn BED u ludzi i może mieć dwukierunkowy wpływ na organizm (Li i in. 2021). Fizjologicznie stres hamuje łaknienie oraz perystaltykę przewodu pokarmowego, jednak u osób z BED jest zarówno inicjatorem jak i przyczyną objadania się. Osoby z BED „zajadają” odczuwanie negatywnych emocji, co w konsekwencji prowadzi do kompulsji i powtarzalności epizodów, a często także rozwoju otyłości (Seabrook i Borgland 2020).

3. Przegląd literatury

Węch i smak pośredniczą w behawiorze pokarmowym wykrywając cząsteczki zapachowe pożywienia i wyzwalając apetyt (Morquecho-Campos i in. 2020). Te układy wykazują pewną formę adaptacji, w której przedłużona ekspozycja na bodziec wywołuje zmianę w odpowiedzi neuronalnej (Martelli i Storace 2021). Stała wymiana neuronów nabłonka węchowego (*olfactory epithelium*, OE) i opuszki węchowej (*olfactory bulb*, OB), ich dojrzewanie, przeżywanie i integracja, uzależnione są od ciągłej aktywacji węchu i stymulacji sensorycznej (Malyaut i Saghatelian 2015). Migrację nowych neuronów dla OB ze strefy przykomorowej komórek bocznych można uznać za najwyższy poziom plastyczności, gdyż zastępują one istniejące już połączenia i tworzą nowe funkcjonalne jednostki synaptyczne z obecnymi komórkami OB. Ponadto, neurony te mogą wносить do OB nowe właściwości, a co za tym idzie pozwalać na adaptację sieci neuronalnych do zmieniających się warunków środowiskowych (Malyaut i Saghatelian 2015). Stwierdzono, że nowe interneurony oraz ich kolce dendrytyczne nieustannie tworzą się, stabilizują, lub dochodzi do ich eliminacji, co sugeruje, że stają się bardziej selektywne na określone bodźce zapachowe niż obecne już neurony OB. Może być to spowodowane krytycznym okresem, w którym komórki są szczególnie wrażliwe na ilość i jakość docierających do nich bodźców, a wzbogacenie środowiska węchowego zwiększa ich przeżywalność (Malyaut i Saghatelian 2015). Zatem plastyczność neuronów w OB może świadczyć o ważnej roli węchu w wyzwalaniu apetytu czy inicjacji pobierania pokarmu (Morquecho-Campos i in. 2020). Również stwierdzono zwiększone poziomy glutaminianu (Glu) na dendrytach komórek ziarnistych OB, co może świadczyć o długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym (*long-term potentials*, LTP), promującym plastyczność tych komórek (Malyaut i Saghatelian 2015). Wykazano, że deprivacja sensoryczna wpływa na gęstość kolców oraz zwiększa ich próg pobudliwości. Także zahamowanie neurogenezy interneuronów, wydzielających hamujący kwas gamma-aminomasłowy (GABA), prowadzi do zakłócenia równowagi i dysreguluje zdolność zwierząt do rozróżniania zapachów. Asocjacyjne węchowe uczenie się, oceniające zdolność zwierzęcia do kojarzenia zapachu z nagrodą bądź karą, zwiększa przeżywalność nowych neuronów OB (Malyaut i Saghatelian 2015). Dotyczy to także smaku, ponieważ otyłość jest powiązana ze zmniejszeniem aktywności lub zmianą w funkcjonowaniu tego zmysłu (Brondel i in. 2022). Badania sugerują, że ekspozycja na bodźce zapachowe i smakowe zwiększa apetyt na żywność o podobnych właściwościach, czyli tzw. apetyt specyficzny sensorycznie (*sensory specific appetite*, SSA). SAA można opisać w kategoriach smaku, tekstury, wartości energetycznej, dlatego zapach czy smak wysokokalorycznego pokarmu zwiększa jego apetyt, a redukuje apetyt na niskokaloryczną żywność (Morquecho-Campos i in. 2020). U ludzi niedobór węglowodanów lub tłuszczów w organizmie skłania do poszukiwania i spożycia brakującego składnika odżywczego w diecie, a nadmiar, odwrotnie, wywołuje reakcje unikania (Brondel i in. 2022). Liczne badania potwierdzają istnienie wrodzonych mechanizmów gluko- i lipostatycznych, kierujących wyborami żywieniowymi w celu osiągnięcia równowagi energetycznej. Zwiększone spożycie tłuszczów powoduje desensytyzację receptorów smakowych na kwasy tłuszczowe. U osób z otyłością stwierdzono mutacje w genach kodujących receptory smakowe związane ze wzrostem spożycia tłuszczów nasyconych. Wykazano również, że im większa utrata masy ciała po operacji resekcji żołądka tym większa poprawa wrażliwości smakowej, a czasami nawet niechęć do pokarmów, zwłaszcza bogatych w tłuszcze i/lub cukier (Brondel i in. 2022).

W regulacji homeostatycznej pobierania pokarmu uczestniczy podwzgórze (*hypothalamus*, Hyp) (Mendes i in. 2018). W szczególności jądro łukowate Hyp (*arcuate nucleus*, Arc) odgrywa znaczącą rolę w koordynacji i integracji sygnałów obwodowych zawiadamiających o zapasach energetycznych organizmu (Mainardi i in. 2013). Istotne z punktu widzenia uzależnień pokarmowych są regulacje aktywności neuronów oreksygennych i anoreksygennych Hyp, które wydzielają peptydy

zawiadamiające odpowiednio o uczuciu głodu, np. neuropeptyd Y, białko Agouti, i sytości, np. proopiomelanokortyna i transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (Reyes 2012). DA może także przyczyniać się do regulacji apetytu poprzez interakcję z sygnałami homeostatycznymi Hyp (Baik 2021). Analiza ekspresji hydroksylazy tyrozynowej (*tyrosine hydroxylase*, TH), krytycznej dla syntezy DA, ujawniła, że u gryzoni neurony DA są obecne w całym Hyp, szczególnie w Arc, jądrze grzbietowo-przyśrodkowym (*dorsomedial nucleus*, DMN) oraz w bocznej części Hyp (*lateral hypothalamus*, LH), a receptory typu D2 dla DA występują w LH, Arc, DMN, PVN i w jądrze brzuszno-przyśrodkowym (*ventromedial nucleus*, VMN) (Baik 2021). Optogenetyczna stymulacja mysich neuronów DA w LH hamowała neurony anoreksygenne Hyp i zwiększyła spożycie pokarmu, a knock-out genów dla neuronów DA spowodował znaczną, długotrwałą redukcję masy ciała (Baik 2021). Wykazano, że neurony DA z Arc projektują do PVN i uwalniają także GABA modulując pobudliwość neuronów PVN. Według Baik (2021), otyłe szczury Zucker mają niski poziom ekspresji receptora D2 w VMH, a codzienne podawanie im agonistów receptora D2 w ciągu 2 tygodni znormalizowało masę ciała, hiperglikemię i hiperlipidemię do poziomów obserwowanych u myszy z grupy kontrolnej. Leczenie agonistami D2R również znacząco obniżyło podwyższone poziomy neuropeptydu Y (Baik 2021). Z kolei, u samic szczurów, spożywanie diety HFD wiązało się ze zwiększoną neurogenezą w LH, a co za tym idzie wzrostem podaży peptydów oreksygennych, zawiadamiających o uczuciu głodu (Reyes 2012). Wiadomo, że interakcje DA-leptyna (*leptin*, Lep) odgrywają kluczową rolę w pobieraniu pokarmu. D1R i D2R są zlokalizowane na neuronach z receptorami Lep dla w Arc szczurów i myszy, co zwiększa prawdopodobieństwo, że sygnały DA w Hyp mogą być zaangażowane w aktywację tego receptora (Baik 2021). Myszy ob/ob, z niedoborem Lep, wykazują słabsze projekcje z Arc do PVN i LH, w porównaniu z myszami typu dzikiego (Yohn i in. 2019). Zatem istnieje krytyczny okres (stymulacji Lep) dla prawidłowego rozwoju obwodów neuronalnych Hyp (Yohn i in. 2019). Ponadto u tych myszy stwierdzono zwiększone projekcje hamujące wobec neuronów oreksygennych, podczas gdy wobec neuronów anoreksygennych (hamujących lanknienie) stwierdzono więcej projekcji pobudzających (Yohn i in. 2019). Stosowanie diety HFD skutkowało także zwiększoną ekspresją receptora dla insuliny (*insuline*, Ins) w Arc (Ziemens i in. 2022). Uważa się też, że aktywacja mikrogleju może przyczyniać się do zmian plastycznych związanych z uzależnieniem pokarmowym (Mendes i in. 2018). W modelach otyłości z ekspozycją na diety HSD i HFD mikroglej Hyp ulega zmianom morfologicznym i funkcjonalnym (Yohn i in. 2019), co może przyczynić się do powstawania miejscowego stanu zapalnego (Mendes i in. 2018).

W mechanizmach powstawania uzależnienia pokarmowego dużą rolę odgrywa DA. Spożywanie dużych ilości pokarmu skutkuje nadmiernym wydzielaniem DA, co w efekcie prowadzi do kompulsywnego poszukiwania kolejnych jej źródeł. Utrata kontroli i kompulsje często obserwowane są w BED, gdzie stwierdzono rozregulowanie układów MLS i mezokortykalnego (Yohn i in. 2019). Za funkcjonowanie MLS, w głównej mierze odpowiada brzuszne pole nakrywki (*ventral tegmental area*, VTA), które w 55-65% składa się z neuronów DA aktywowanych tonicznie poprzez spontaniczne wyładowania tych neuronów i kontrolowane przez lokalne interneurony GABA, lub fazowo z wysoką częstotliwością zależną od pobudzającego napędu Glu z różnych obszarów mózgu. Obecnie uważa się, że wzrost stosunku poziomu DA w VTA w wyniku pobudzenia fazowego nad jego aktywnością toniczną może być przyczyną rozregulowania MLS i powstania uzależnienia (Yohn i in. 2019). Wykazano, że D1R, o niższym powinowactwie do DA niż D2R, są aktywowane preferencyjnie, fazowo przez przejściowe, wysokie stężenia DA. Z kolei D2R, mające wysokie powinowactwo do DA, uczestniczą w tonicznej aktywacji neuronalnej i uwalnianiu DA (Baik 2013). Biorąc w tym udział również inne struktury jak jądro półleżące (*nucleus accumbens*, NAc), które w głównej mierze złożone jest z neuronów GABA z licznymi receptorami dla DA. NAc działa jako swoisty modulator zachowań związanych z poszukiwaniem smacznego pożywienia, co wiązało się ze zwiększonym uwalnianiem DA z VTA do NAc (Baik 2021). Ziemens i in. (2022) opisali szereg zmian plastycznych zachodzących w różnych obszarach mózgowia myszy podczas stosowania diety HFD, np. w neuronach DA VTA zaobserwowano zwiększoną ekspresję TH. Zatem hiperpolaryzacja neuronów GABA NAc poprzez DA z VTA skutkuje odhamowaniem VTA i LH i może promować kolejny wysiew DA, promując spożycie (Li i in. 2021). Wykazano także

zwiększoną transmisję Glu, która prawdopodobnie może wzmacniać zwiększenie wydzielania DA z VTA (Naneix i in. 2017). Stałe, nadmierne i nieukierunkowane oddziaływanie projekcji DA może skutkować rozregulowaniem i stopniowo pogarszającą się reaktywnością MLS (Li i in. 2021). Krótkotrwałe stosowanie diety HFD spowodowało w NAc zwiększoną ekspresję D1R (Ziemens i in. 2022), natomiast chroniczne stosowanie diet HFD i HSD u samic szczurów wiązało się ze zmniejszeniem ekspresji receptorów dla DA: D1 i D2 (Reyes 2012; Gordon i in. 2018). Selektywne uszkodzenie NAc poprzez iniekcję 6-hydroksydopaminy (6-OHDA) znacznie osłabiło reakcję przyjmowania pokarmu (Baik 2013). Z kolei Lep i Ins hamują neurony DA w VTA poprzez swoje receptory na ich powierzchni, a grelina je aktywuje (Baik 2013). U myszy ob/ob z niedoborem Lep zmniejszona została nagroda pokarmowa w obwodzie VTA-NAc. Ins może wywoływać zjawisko długotrwałej depresji synaptycznej na neuronach DA w VTA, które zostaje zniesione po obfitym, słodzonym, wysokotłuszczowym pokarmie (Baik 2013). Ponadto, podatne na otyłość gryzonie miały wzmocnione projekcje Glu w NAc i wykazywały zjawisko LTP. U pawiana podanie antagonisty receptora dla Glu – mGlu5 (MPEP) zmniejszyło spożycie pokarmów w modelu BED. Również myszy z knock-outem mGlu5 miały niższą masę ciała w porównaniu z myszami z grupy kontrolnej, co wskazuje na silny potencjał modyfikowania zachowań motywacyjnych (Yohn i in. 2019).

Grzbietowe prążkowie wydaje się być kluczową stacją dla przekazywania neuronalnego podczas hedonistycznego spożywania pokarmu. U myszy z niedoborem DA, iniekcja DA do jądra ogoniastego i skorupy (*caudate putamen*, Cpu) skutkowała przywróceniem prawidłowej reakcji pokarmowej (Baik 2021). Osoby otyłe i/lub z BED, a także zwierzęta z dietą HFD, wykazywały silniejszą aktywację Cpu, skierowaną na kompulsywne zachowania żywieniowe (Ziemens i in. 2022), w porównaniu do osób o normalnej wadze, bez BED i zwierząt z dietą zbilansowaną (Baik 2021). Również wydaje się, że układy DA i opioidowy współdziałają promując motywację do jedzenia i uzupełniają się w nadawaniu mu wartości hedonicznej (Hebebrand i in. 2014), a neuroadaptacje w tych szlakach są związane z reakcją emocjonalną (Ziemens i in. 2022).

Zmiany plastyczne na poziomie korowym także pośredniczą w rozwoju uzależnienia od jedzenia. Dieta HFD hamowała projekcje Glu z przysiódkowej części PFC (*medial prefrontal cortex*, mPFC) do NAc (Li i in. 2021). Kora oczodołowo-czołowa (*orbitofrontal cortex*, OFC) otrzymuje istotne informacje sensoryczne dotyczące pokarmu. Według Seabrook i Borgland (2020), chroniczne stosowanie diet HSD i HFD u szczurów doprowadziły do zachowań podobnych do objadania się, co wiązano ze zmniejszoną transmisją GABA w obrębie neuronów piramidowych OFC. OFC posiada liczne połączenia z VTA, NAc, oraz z ciałem migdałowatym i PFC. VTA wysyła silne projekcje DA do OFC, aby kierować odpowiedzią adaptacyjną na zmieniającą się wartość nagrody. Ponadto zablokowanie aktywacji neuronów OFC otrzymujących projekcje z NAc zmniejsza zachowania kompulsywne. OFC kieruje także swoje projekcje do PFC, gdzie może wpływać na proces podejmowania decyzji i wybór działań w zakresie spożycia i nagrody. OFC ma zasadnicze znaczenie dla procesu decyzyjnego oraz kieruje zachowaniem w odpowiedzi na aktualizowane wartości nagrody. Stwierdzono, że ukierunkowane na cel elastyczne zachowanie w otyłości jest upośledzone. Warto wspomnieć, że szczury z ciągłym dostępem do atrakcyjnego pokarmu spożywały mniej kalorii niż te z jej ograniczonym dostępem (Seabrook i Borgland 2020). U ludzi otyłych z BED stwierdzono zmniejszoną objętość istoty szarej PFC i OFC (Li i in. 2021) oraz zwiększoną aktywację OFC w odpowiedzi na wizualne bodźce pokarmowe (Seabrook i Borgland 2020). Te odkrycia mogą świadczyć o ważnej roli kory mózgowej w uzależnieniach pokarmowych i mogą stanowić potencjalny cel dla neuromodulacji w leczeniu zaburzeń odżywiania.

4. Podsumowanie

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa dowodzi, że procesy plastyczne zachodzące w obszarach mózgowia zaangażowanych w wartościowanie pokarmu mogą być powiązane z mechanizmem rozwoju uzależnienia pokarmowego. Kontynuacja badań nad tymi mechanizmami być może pomogłaby opracować metody służące zatrzymaniu, bądź nawet cofnięciu zmian plastycznych w mózgowiu w celu znalezienia skutecznego leku na otyłość.

5. Literatura

- Baik J (2013) Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in neural circuits* 7: 152.
- Baik J (2021) Dopaminergic Control of the Feeding Circuit. *Endocrinology and Metabolism* 36(2): 229-239.
- Brondel L, Quilliot D, Penicaud L, et al. (2022) Taste of Fat and Obesity: Different Hypotheses and our Point of View. *Nutrients* 14(3): 555.
- Castrén E, Antila H (2017) Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Molecular Psychiatry* 22(8): 1085-1095.
- Gordon E, Ariel-Donges A, Bauman V, et al. (2018) What Is The Evidence For „Food Addiction”? A Systematic Review. *Nutrients* 10(4): 477.
- Hebebrand J, Albayrak O, Dickson S, et al. (2014) „Eating addiction”, rather than „food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. *Neuroscience & Behavioral Reviews* 47: 295-306.
- Li Z, Chometton S, Timofeev I, et al. (2021) Compulsive Eating in a Rat Model of Binge Eating Disorder Under Conditioned Fear and Exploration of Neural Mechanisms With c-fos mRNA Expression. *Frontiers in Neuroscience* 15: 777572.
- Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M (2013) Environment, Leptin Sensitivity and Hypothalamic Plasticity. *Neural Plasticity* 438072.
- Malyaut S, Saghatelian A (2015) The Role of Adult Born Neurons in the Constantly Changing Olfactory Bulb Network. *Neural Plasticity* 1614329.
- Mendes N, Kim Y, Velloso L, et al. (2018) Hypothalamic Microglial Activation in Obesity: A Mini-Review. *Frontiers in Neuroscience* 12: 846.
- Morquecho-Campos P, De Graaf K, Boesveldt S (2020) Smelling our appetite? The influence of food odors on congruent appetite, food preferences and intake. *Food Quality and Preference* 85: 103959.
- Naneix F, Tantom F, Ferreira G, et al. (2017) Impact of Early Consumption of High Fat Diet on the Mesolimbic Dopaminergic System. *Society for Neuroscience* 4 (3): E-Neuro 0120-17.
- Olsen C (2012) Natural Rewards, Neuroplasticity and Non-Dug Addictions. *Neuropharmacology* 61(7): 1109-1122.
- Reyes T (2012) High-fat diet alters the dopamine and opioid systems: effects across development. *International Journal of Obesity Supplements* 2: S25-S28.
- Seabrook L, Borgland S (2020) The orbitofrontal cortex, food intake and obesity. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 45(5): 304-312.
- Witek K, Wydra K, Filip M (2022) A High-Sugar Diet Consumption, Metabolism and Health Impact with a Focus on the Development of Substance Use Disorder: A Narrative Review. *Nutrients* 14(14): 2940.
- Yohn S, Galbraith J, Calipari E, et al. (2019) Shared Behavioral and Neurocircuitry Disruptions in Drug Addiction, Obesity and Binge Eating Disorder: Focus on Group I mGluRs in the Mesolimbic Dopamine Pathway. *ACS Chemical Neuroscience* 10(5): 2125-2143.
- Ziemens D, Touma C, Rappeneau V (2022) Neurobiological Mechanisms Modulating Emotionality, Cognition and Reward-Related Behaviour in High-Fat Diet-Fed Rodents. *International Journal of Molecular Sciences* 23(14): 7952.