

# Nove spoznaje o stabilnom želučanom pentadekapeptidu BPC 157

---

**Vrdoljak, Borna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:666815>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Borna Vrdoljak**

**Nove spoznaje o stabilnom želučanom  
pentadekapeptidu BPC 157**

**DIPLOMSKI RAD**



**ZAGREB, 2019**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Borna Vrdoljak**

**Nove spoznaje o stabilnom želučanom  
pentadekapeptidu BPC 157**

**DIPLOMSKI RAD**

**ZAGREB, 2019**

## **IZJAVA**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom dr.sc. Ivana Domagoja Drmića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Mentor rada: dr.sc. Ivan Domagoj Drmić, dr.med.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**ACTH** - Adrenokortikotropni hormon

**BPC 157** - Tvar koja štiti tijelo 157 (eng. body protective compound 157)

**COX-1** - ciklooksigenaza tipa 1 (eng. cyclooxygenase-1)

**COX-2** - ciklooksigenaza tipa 2 (eng. cyclooxygenase-2)

**CRF**- faktor otpuštanja kortikotropina (eng. corticotropin-releasing factor)

**egr-1** - protein rasta ranog odgovora (Early growth response protein 1)

**IL-6** - Interleukin 6

**L-NAME** – N-nitro-L-arginin metil ester

**MDA** – malondialdehid (eng. malondialdehyde)

**MPTP** - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

**naB2** -melanomski protein odgođenog ranog odgovora (melanoma- associated delayed early response protein (MADER))

**NO** - dušik(II)oksid

**NOS** – sustav dušik(II)oksida

**NSAIDs** - nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

**p-mTOR** -fosforilirana meta sisavaca za Rapamicin (Phosphorylated Mammalian Target of Rapamycin)

**QTc** – ispravljeni QT interval (eng. Corrected QT Interval)

**TNF- $\alpha$**  - faktor nekroze tumora alfa (eng. tumor necrosis factor alpha)

**VEGF** - vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. vascular endothelial growth factor)

Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD:</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. POZADINA ROBERTOVOG KONCEPTA (CITOPROTEKCIJA ŽELUCA I ORGANOPROTEKCIJA) NASUPROT POZADINI SELYEVOG KONCEPTA (ODGOVOR NA SUOČAVANJE SA STRESOM)</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. HARTMANNOVO OTKRIĆE KORTINA ZA SELYEJEV KONCEPT</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. "HOMEOSTAZA"</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4. NEODGOVARAJUĆA STANDARDNA AKTIVNOST POSREDNIKA (MEDIJATORA) HOMEOSTAZE ROBERTOVE ŽELUČANE CITOPROTEKCIJE I ORGANOPROTEKCIJE TE SELYEVOG ODGOVORA NA STRES</b> .....	<b>4</b>
<i>1.4.1. Robertova citoprotekcija i organoprotekcija</i> .....	<i>4</i>
<b>1.5. SELYEOV KONCEPT ODGOVORA NA STRES</b> .....	<b>5</b>
<b>1.6. VEZA IZMEĐU ROBERTOVOG KONCEPTA I KONCEPTA SELYEOVA ODGOVORA NA STRES</b> .....	<b>6</b>
<b>1.7. ZNAČAJ PLEIOTROPSKIH BLAGOTVORNIH UČINAKA ZA ROBERTOV KONCEPT (ŽELUČANA CITOPROTEKCIJA / ADAPTIVNA CITOPROTEKCIJA → ORGANOPROTEKCIJA I KONCEPT SELYEVOG ODGOVORA NA STRESNO PONAŠANJE)</b> .....	<b>7</b>
<b>2. ORIGINALNI KONCEPT ROBERTOVE CITOPROTEKCIJE / ADAPTIVNE CITOPROTEKCIJE / ORGANOPROTEKCIJE. RAZRADA S BPC 157 NASUPROT OBRADI S PROSTAGLANDINIMA, SOMATOSTATINOM, SULFHIDRILIMA</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1. KONCEPT ORIGINALNE ROBERTOVE CITOPROTEKCIJE / ADAPTIVNE CITOPROTEKCIJE / ORGANOPROTEKCIJE OBRADEN STANDARDNIM CITOPROTEKTIVNIM SREDSTVIMA / MEDIJATORIMA, PROSTAGLANDINIMA, SOMATOSTATINOM, SULFHIDRILIMA</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2. ORIGINALAN KONCEPT ROBERTOVE CITOPROTEKCIJE / ADAPTIVNE CITOPROTEKCIJE / ORGANOPROTEKCIJE RAZRAĐEN S BPC 157 KAO PROTOTIP CITOPROTEKTIVNIH SREDSTAVA / MEDIJATORA (PLEIOTROPSKA KORISNA AKTIVNOST)</b> .....	<b>10</b>
<b>3. PLEIOTROPSKA KORISNA AKTIVNOST KOJA SE TEMELJI NA SUPROTSTAVLJENOM ODNOSU S ŠTETNIM UČINCIMA ALKOHOLA I NSAIDA</b> .....	<b>11</b>
<b>4. BPC 157 S KONCEPTOM CITOPROTEKCIJE ŽELUCA → KONCEPT ZARASTANJA RANE</b> .....	<b>12</b>

<b>4.1. BPC 157 KONCEPT ŽELUČANE CITOPROTEKCIJE → KONCEPT ZARASTANJA RANE S OBZIROM NA ANGIOGENEZU I RAZLIKOVANJE OD STANDARDNIH ANGIOGENIH FAKTORA RASTA .....</b>	<b>14</b>
<b>4.2. POJAM CITOPROTEKCIJE KAO OZLJEDE ENDOTELA ŽELUCA KOJA BI PRETHODILA I IZAZVALA OŠTEĆENJE EPITELA U ŽELUCU I ZAŠTITA ŽELUČANOG ENDOTELA S BPC 157 .....</b>	<b>16</b>
<b>5. STABILNI GASTRIČNI PENTADEKAPEPTID BPC 157 I NO-SUSTAV .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1. BPC 157 MOŽE IMATI POSEBAN DODATNI UČINAK TIJEKOM OZLJEDE NA AKTIVNOST KRVNIH ŽILA; REGRUTIRANJE KRVIH ŽILA ZA ZAOBILAŽENJE OKLUZIJE</b>	<b>19</b>
<b>6. DOPAMINSKI SUSTAV KAO DODATNA PODLOGA ZA ROBERTOVU CITOPROTEKCIJU ŽELUCA. BPC 157 MODULIRA AKTIVNOST DOPAMINSKOG SUSTAVA .....</b>	<b>21</b>
<b>7. BPC 157 NEUROPROTEKTIVNI UČINCI .....</b>	<b>21</b>
<b>8. BPC 157 - DJELOVANJE PREKO NEKOLIKO MOLEKULARNIH PUTOVA..</b>	<b>22</b>
<b>9. ZAKLJUČAK, OGRANIČENJE, DALJNJI PRAVCI.....</b>	<b>23</b>
<b>9.1. OGRANIČENJE KONCEPTA .....</b>	<b>23</b>
<b>9.2. BPC 157 DALJNJE UPUTE .....</b>	<b>25</b>
<b>10. POPIS LITERATURE:.....</b>	<b>27</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS:.....</b>	<b>45</b>

## SAŽETAK

### Nove spoznaje o stabilnom želučanom pentadekapeptidu BPC 157

Borna Vrdoljak

Stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 je novi peptid protiv želučanih vriedova, koji se koristi u ispitivanjima za liječenje ulceroznog kolitisa i sada multiple skleroze. Ta molekula, građena od petnaest aminokiselina, najvjerojatniji je posrednik Robertove želučane citoprotekcije/adaptivne citoprotekcije i organoprotekcije kao i novi posrednik Selyeovog odgovora na stres - uspostavlja homeostazu. Najprije, BPC 157 pokazuje zaštitu želučanih stanica kako bi se održao integritet želuca protiv raznih štetnih agensa (*Robertova stanica za ubijanje kontaktom*) i kontinuiranu prisutnost u sluznici želuca i želučanom soku. Osim toga, štiti od štetnih učinaka alkohola i NSAID-a na epitelu želuca i druge epitela, tj. na kožu, jetru, gušteraču, srce, (*organoprotekcija*) i mozak, te time predlaže njegov *koncept za uporabu pri zarastanju rana*. BPC 157 također djeluje na krvne žile, što rezultira regrutacijom novih krvnih žila koje zaobilaze okluziju krvne žile, predstavljajući dodatnu manevarsku i brzo zaobilazeću petlju za brzo ponovno uspostavljanje integriteta protoka krvi (*ishemijski / reperfuzijski kolitis; lezije duodenala; perforacija cekuma*). Na poslijetku, BPC 157 neutralizira tumorsku kaheksiju, gubitak mišića, porast pro-upalnih / pro-kahektičkih citokina kao što su IL-6 i TNF-a, značajno ispravlja proliferaciju kod mišićnih poremećaja kao i miogenezu kroz promjene u ekspresiji FoxO3a, p-AKT, p-mTOR i P-GSK-3 $\beta$  (ublažavanje raka).

**Ključne riječi:** stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157; Robertova citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija/ organoprotekcija; posrednik; terapija



## SUMMARY

### New findings on stable gastric pentadecapeptide BPC 157

Borna Vrdoljak

Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 is a novel anti-ulcer peptide, used in trials for the treatment of ulcerative colitis and now multiple sclerosis. That fifteen amino acid molecule is likely mediator of Robert's stomach cytoprotection/adaptive cytoprotection and organoprotection, as well as novel mediator of the Selye's stress coping response, to reestablish the homeostasis. First, BPC 157 exhibits stomach cell protection in order to maintain stomach integrity against various noxious agents (*Robert's killing cell by contact*) and continuous presence in gastric mucosa and gastric juice.

Additionally, it protects against the adverse effects of alcohol and NSAIDs on the stomach epithelia and other epithelia, i.e., skin, liver, pancreas, heart, (*organoprotection*), and brain, and thereby suggests its use for *the concept of wound-healing*. BPC 157 also has an effect on blood vessels, resulting in new vessel recruitment that circumvents the vessel occlusion, presenting additional shunting and rapid bypassing loops to rapidly reestablish blood flow integrity (*ischemic/reperfusion colitis; duodenal lesions; cecum perforation; inferior caval vein occlusion*). Lastly, BPC 157 counteracted tumor cachexia, muscle wasting, increase of pro-inflammatory/pro-cachectic cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , significantly corrected deranged muscle proliferation as well as myogenesis through the changes in the expression of FoxO3a, p-AKT, p-mTOR, and P-GSK-3 $\beta$  (*mitigating cancer cachexia*).

**Key words:** stable gastric pentadecapeptide BPC 157; Robert's cytoprotection/adaptive cytoprotection/ organoprotection concept; mediator; therapy

# 1. UVOD

Stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 je novi antiulkusni peptid koji do sada ispitan u kliničkim ispitivanjima za liječenje ulceroznog kolitisa, a trenutno je u kliničkim ispitivanjima za liječenje multiple skleroze. U recentnoj literaturi pokazani su njegov značaj i uloga (1-13) kao vjerojatnog posrednika u konceptu Robertove želučane citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije (14-19) i organoprotekcije (20,21), kao i novog medijatora Selyeova koncepta stresnog odgovora (22-25), ali još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Ukratko, da bi se mogli poduprijeti pleiotropni korisni učinci primjene BPC-a 157 (1-13), treba razmotriti posebnu pozadinu tih bitnih holističkih koncepata, Robertove želučane citoprotekcije (14-19) i organoprotekcije (20,21) i Selyeova koncepta stresnog odgovora (22-25)

## **1.1. Pozadina Robertovog koncepta (citoprotekcija želuca i organoprotekcija) nasuprot pozadini Selyeovog koncepta (odgovor na suočavanje sa stresom)**

Načelo Robertove citoprotekcije (14-19) i organoprotekcije (20, 21) i Selyeova odgovora na stres (22-25) jest ponovna uspostava homeostaze. U kasnim 1970-ima koncept Robertove citoprotektivne homeostaze (zaštita stanica) bio je povezan sa želucom (14-19), ali je uskoro i dalje proširen (tj. kao princip koji djeluje u održavanju integriteta sluznice želuca, slično kao u održavanju integriteta drugih epitela, citoprotekcija želuca → organoprotekcija) (20, 21)). Mnogo ranije, Selyeov je

koncept bio rođen izvan gastrointestinalnog trakta, u nadbubrežnoj žlijezdi, a Selye je tada konceptualizirao opći sindrom prilagodbe i odgovora organizma na stres (tj. hipertrofiju nadbubrežne žlijezde, timolimfatsku involuciju, želučane ulkuse) kako bi se povratila/postigla opća homeostaza u cijelom tijelu, dok bi poremećaj istih mogao objasniti podrijetlo mnogih bolesti uzrokovanih stresom (22-25).

## **1.2. Hartmannovo otkriće kortina za Selyejev koncept**

Važno je napomenuti da je Selyejevom konceptu prethodilo Hartmannovo otkriće kortina (26,27). Kortin je ekstrahiran iz kore nadbubrežne žlijezde i nazvan je faktorom održavanja života (26,27). Održavao je adenektomizirane životinje na životu i bio neophodan za liječenje bolesnika s Addisonovom bolesti (26,27). S jedne strane, ova otkrića (26,27) pokrenula su potragu i otkriće kortikosteroida u istraživačkim grupama koje su vodili Kendal i Reichstein (28,29). S druge strane, to je navelo Selyea da predloži koncept da je najvažnija uloga "adrenotropnog" principa u odgovoru na stres - ponovna uspostava homeostaze (22), dok su druga dva principa, "tirotropna" i "histaminergična", ostala manje naglašena (22).

## **1.3. "Homeostaza"**

U načelu, ovi koncepti (14-25) smatraju "homeostazu", (citoprotekciju / adaptivnu citoprotekciju, organoprotekciju) kao zaštitu organa od ozljeda, kao i oporavak organa nakon ozljede, najvažnijim rezultatom. Korisni učinci (endogeni i egzogeni) agensa trebali bi oponašati aktivnost pretpostavljenog posrednika (tj. prostaglandina, kortikosteroida) i trebali bi povezati teoriju i praksu. Postignuti korisni učinci trebali bi biti praktična realizacija teorijske točke homeostaze (citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija, organoprotekcija) u održavanju cjelovitosti tijela (4). Nažalost, opći, ali nepremostivi problem je da niti jedan od navodnih posrednika koji se primjenjuju

kao terapija ne može u praksi ostvariti punu teorijsku pretpostavku da se može postići "homeostaza" (4).

#### **1.4. Neodgovarajuća standardna aktivnost posrednika (medijatora) homeostaze Robertove želučane citoprotekcije i organoprotekcije te Selyeovog odgovora na stres**

Općenito, neadekvatno funkcioniranje visoko sofisticirane teorije, u stvarnoj praksi posljedica je znatnog ograničenja u djelovanju tih posrednika.

##### **1.4.1. Robertova citoprotekcija i organoprotekcija**

Kao što je naglašeno (1-13), blagotvorni učinak prostaglandina kao medijatora koncepta citoprotekcije vrijedi samo kada se prostaglandini daju prije ozljede, ali ne i kada se daju nakon ozljede (14-19). Isto tako, uobičajeno se smatra da značajan potencijal za zacjeljivanje rana (30) imaju standardni peptidgerički faktori rasta unutar "koncept zarastanja rane" no oni se isto tako kao i prostaglandini suočavaju s praktičnom realizacijom visokog teorijskog potencijala (1). Angiogeni faktori rasta, za liječenje u gastrointestinalnom traktu, a posebno za zacjeljivanje izvan-gastrointestinalnih tkiva (tj. kože, tetive, ligamenta, mišića, kosti), redovito trebaju posebne i različite sustave za isporuku i mnoge dodatne nosače (1), što stvara nesigurnost o čistom učinku samostalnog blagotvornog djelovanja bilo kojeg peptida (1). Upitno je; kome pripisati učinak: peptidu, nosaču ili kompleksu peptida i nosača i što je neophodno za dobivanje učinka (1).

## 1.5. Selyeov koncept odgovora na stres

Primjena Selyeovog koncepta odgovora na stres (22) na rješavanje praktičnog problema artritisa (31) rezultirala je kliničkom primjenom kortikosteroida (32). Međutim, prvi integrativni faktor u Selyeovom adaptivnom odgovoru organizma na stres, koji bi mogao imati veliki raspon korisnih učinaka koji bi se u skladu s tim mogli primijeniti kao terapija, ostaje uglavnom neotkriven (4). Posljedica je očigledan jaz između teorije (ponovno uspostavljena homeostaza, integrativni blagotvorni učinci) i praktične realizacije (ograničena korisna aktivnost datog agensa s štetnim učinkom). Ova nedostajuća točka ilustrira obmanjujući dokaz da je predviđeni integrativni posrednik koji integrira adaptivni tjelesni odgovor na stres postao argument koji se govori u korist faktora otpuštanja kortikotropina (CRF) (33-36). Naime, CRF ima blagi ulcerogeni učinak kada se daje centralno (37). Štoviše, čak i ako primjena CRF-a štiti od čira na želucu (38), egzogena primjena CRF-a može reproducirati glavne značajke iritabilnog crijevnog sindroma s prevladavajućim proljevom, uključujući anksigeno ponašanje, pojačanu visceralnu bol do kolorektalnog rastezanja, povećanu sekreciju sluznice debelog crijeva, propulzivnu pokretljivost, razvoj vodene sluzi stolica / proljev te povećava propusnost sluznice debelog crijeva što olakšava bakterijsku translokaciju u tkivo kolona (35, 36). Dakle, negativan skup simptoma prilično je daleko od integrativnog blagotvornog učinka pripisanog pretpostavljenom Selyeovom prvom integrativnom posredniku (22-25,39). Isto tako, za razliku od izlučivanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH), adrenalina i kortikosteroida koji se oslobađaju u krvotok kako bi se atenuirala prijetnja (stres), ovi integrativni blagotvorni učinci nisu se mogli postići egzogenom primjenom kortikosteroida (4). To ne bi trebao biti slučaj u gastrointestinalnom traktu

gdje kortikosteroidi induciraju želučane lezije, dok intestinalne lezije izazvane prednizolonom (koje su predstavljale karakteristične ozljede) služe za uspostavljanje citoproteina prostaglandina u crijevu (14-21). Prema tome, budući da se izvorna organoprotektivna / iscjeljujuća namjera odgovora na suočavanje sa stresom (22) suočava s neuspješnom realizacijom Selyeva "prvog posrednika" u odgovoru na stres (39), taj integrativni medijator koji integrira adaptivni tjelesni odgovor na stres, ostaje skriven u visoko sofisticiranoj prezentaciji Selyeovog koncepta (39). Trenutak razočaranja se javlja početkom 1980-ih s idejom da Selyeov koncept treba zamijeniti skromnijim, ali preciznijim idejama (40). Povećanje hipotalamo-hipofizne nadbubrežne aktivnosti doživljava se u kontekstu adaptivnih endokrinih efekata i posljedica povezanih sa ponašanjem kroz utjecaj na pamćenje i uzbuđenje; i ekonomičnosti tijela od načina na koji peptidi imaju različitu funkciju ovisno o njihovoj lokalizaciji u tijelu (40).

#### **1.6. Veza između Robertovog koncepta i koncepta Selyeova odgovora na stres**

Prema tome, uzimajući u obzir spomenute razlike, zanimljiva veza između Robertovog koncepta (14-21) i koncepta Selyeova odgovora na stresno ponašanje (22-25,39,41), jest da Robert, sa svojim prostaglandinima u želucu (koncept citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije (14-21)), zapravo prihvaća i proširuje Selyeov koncept stresa (22,41) na želudac i gastrointestinalni trakt. Robertova zaštita želučanih stanica (citoprotekcija) doima se kao Selyeov "odgovor na oštećenja kao takav" (22). Robertov slabi iritans koji štiti od jakog nadražaja

(adaptivna citoprotekcija) (17) odgovara Selyeovom malom stresu koji štiti od teškog stresa (opća prilagodba) (41). Robertova zaštita želučanih stanica (citoprotekcija) (14-19) proširena na druge organe (tj. jetru, gušteraču) (organoprotection) (20,21) pojavljuje se kao Selyeova ponovno uspostavljena homeostaza (22) (kao organoprotektivni odgovor na stres koji bi trebao ukloniti štetu u bilo kojem organu (organoprotekcija), koji se lako reproducira primjenom takvih sredstava (22). Robertovi nespecifični nekrotizirajući agensi (jak alkohol, jaka baza, hipertonična otopina, prokuhana voda, intragastrički dani, NSAID i prednizolon dati sustavno), izazivajući teške nekrotizirajuće lezije u želucu i perforirajuće crijevne lezije (14-19) odgovarali su Selyejevim raznovrsnim agensima i ostavljali su ozbiljno oštećen organizam (4). Prema tome, kao što je već naglašeno (4), slijedi da ta dva pojma imaju vrlo bliske međusobne veze, a time i oba zaslužuju zajedničko rješenje.

### **1.7. Značaj pleiotropskih blagotvornih učinaka za Robertov koncept (želučana citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija → organoprotekcija i koncept Selyeovog odgovora na stresno ponašanje)**

Treba napomenuti da je Robertov koncept (citoprotekcija želuca / adaptivna citoprotekcija → organoprotekcija) na koje se stavlja veći fokus možda primjenjiviji. Međutim, "homeostaza" (tj. u želucu kao citoprotekcija želuca / adaptivna citoprotekcija, te u drugim organima kao organoprotekcija) još uvijek zahtijeva konačnu realizaciju u naprednijoj praksi (pod uvjetom da analozi prostaglandina imaju samo marginalnu primjenu u terapiji gastroduodenalnih lezija) (11). Prethodna Selyeova organoprotektivna problematika, "oštećenje" koje je posljedica akutnih



nespecifičnih agensa koji rezultiraju "ozbiljno oštećenim organizmom" u pokusima štakora (22), od samog početka, jasno je ukazala na to kakav bi trebao biti osnovni dokaz koncepta i djelovanja posrednika, a koji bi trebao biti uključen u organizaciju za reagiranje na suočavanje sa stresom. Očito je da je od ranije poznati kortin bio prototip i sa svojom aktivnošću i ogromnim rasponom korisnih učinaka (26,27).

Time ovaj dokaz mora biti - pleiotropski blagotvorni učinak kao krajnji rezultat primjene sredstava koja su trebala imati bitnu integrativnu ulogu Selyejeva, još uvijek pretpostavljenog, posrednika koji integrira adaptivni tjelesni odgovor na stres (22,39), bez obzira na podležeci mehanizam (22,39). Isto tako, rješavanje Robertovog koncepta citoprotekcije želuca / adaptivne citoprotekcije i njegovo proširenje na druge lezije organa (zaštita stanica koje treba generalizirati) pojavit će se primjenom odgovarajućih agensa sposobnih za postizanje tako velikog raspona blagotvornog učinka (citoprotekcija želuca). → organoprotekcija = Selyeova homeostaza). Istodobno, ova tvrdnja (dokazivi pleiotropski blagotvorni učinci s danim agensom) može značiti praktičnu realizaciju teorije i obrazloženje prethodnog Selyeovog izvornog stresnog koncepta (22) i pomoćnih koncepata, mozak-crijevo koncepta, moždanih peptida, aktivnosti angiogenih faktora rasta (4).

Ova tvrdnja dovodi do razrade važnosti pleiotropnih korisnih učinaka primjene BPC 157 zajedno s razradom koncepta izvorne Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije.

## **2. Originalni koncept Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije. Razrada s BPC 157 nasuprot obradi s prostaglandinima, somatostatinom, sulfhidrilima**

### **2.1. Koncept originalne Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije obraden standardnim citoprotektivnim sredstvima / medijatorima, prostaglandinima, somatostatinom, sulfhidrilima.**

Koncept citoprotekcije ima zaštitu stanica želuca kako bi se održao integritet želuca protiv raznih štetnih agensa (Robertova stanica za ubijanje kontaktom) - izazvana izravnim ubrizgavanjem u želudac raznih vrlo štetnih sredstava (tj. apsolutnog etanola) ili primjene NSAID-a (14-19). Sljedeće proširenje koncepta podrazumijeva generalizaciju zaštite želučanih stanica na zaštitu urođenih stanica u drugim organima (želučana citoprotekcija → organoprotekcija) (20,21). Dakle, u narednom redosljedju pojavljuje se generalizacija iz želučanog epitela do drugih epitela, tj. kože, jetre, gušterače, srca, itd., a time i koncept zarastanja rana (pod uvjetom da je želučani ulkus sličan kožnoj rani koja iz nepoznatog razloga ne uspijeva zacijeliti), što dovodi do aksiomske tvrdnje "cijeljenje je uvijek isto" (30). Manje je naglašeno, ali bitna važna konačna točka u izvornom konceptu citoprotekcije jest kontinuirana prisutnost citoprotektivnog sredstva u želučanoj sluznici, a vjerojatno i u želučanom soku, i time, trajno održavanje integriteta sluznice želuca (14-19). To, međutim, izravno podupire teoriju da bi citoprotektivno sredstvo bilo djelotvorno profilaktički (dano prije ozljede u stanju zaštititi sluznicu želuca), kao i terapijski (dano nakon ozljede, s već postojećom lezijom) za spašavanje želučane sluznice (11). To, međutim, nije

slučaj sa standardnim sredstvima (tj. prostaglandinima, somatostatinom, sulfhidrilima). Oni su djelotvorni samo kada se daju prije ozljede, te stoga imaju manju vjerojatnost da igraju ulogu endogenog citoprotektivnog sredstva u trajnom održavanju integriteta želuca i gastrointestinalnog trakta (11).

## **2.2. Originalan koncept Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije razrađen s BPC 157 kao prototip citoprotektivnih sredstava / medijatora (Pleiotropska korisna aktivnost)**

Za razliku od (ne)ktivnosti standardnih agenasa (tj., prostaglandina, somatostatina, sulfhidrila) (11), stabilni želučani pentadekapeptid BPC157 u potpunosti zadovoljava ove potpune kriterije aktivnosti (11). U naravi stabilan i nativan u ljudskom želučanom soku, BPC 157 je visoko učinkovit kad se daje profilaktički i terapijski u suzbijanju različitih lezija u cijelom gastrointestinalnom traktu (1-13). Ova djelotvornost u skladu s tim uključuje karakteristične načine davanja, akutno i kronično (tj. bolusnu aplikaciju intraperitonealno, intravenozno, intragastrično, klistir, lokalna primjena na mjesto lezije, kontinuiranu primjenu u vodi za piće, lokalni gel ili krema) (1-13). Zanimljiva je lokalna primjena kreme u istraživanjima rana na miševima gdje lokalna primjena kreme dovodi do istovremenog cijeljenja duboke kožne opekline i stresom izazvane želučane lezije) (1-13). Kao pravi posrednik Robertove citoprotekcije, osim lezija u želucu i gastrointestinalnom traktu, ima pleiotropnu korisnu aktivnost i djeluje protiv lezija drugih organa; jetre, gušterače, pluća, srca i mozga (1-13). Osobito se ističe da, u BPC 157 studijama, iako svaka lezija različitih organa uključuje različite štetne postupke, redovito isti režim doziranja BPC 157 omogućuje kombiniranje korisnih učinaka dosljedno dobivenih (1-

13). Ilustrativno, korisna aktivnost u studijama na srcu uključuje suzbijanje doksorubicinske kardiomiopatije (42), teške aritmije inducirane digitalisom (43), te lezije izazvane hiperkalemijom (44), hipokalemijom (45), sukcinilholinom (46), bupivakainom (47) i neurolepticima (48).

### **3. Pleiotropska korisna aktivnost koja se temelji na suprotstavljenom odnosu s štetnim učincima alkohola i NSAID**

Općenito citoprotektivni / adaptivni citoprotektivni / organoprotektivni uvjeti, i pleiotropski raspon korisnih aktivnosti BPC 157, i njegov suprotan odnos prema štetnim učincima alkohola i NSAID-a, već je pregledan (8,11), i čini ovo proširenje sasvim logičnim. Glavni argument je da Robertovi standardni štetni agensi, alkohol i NSAID, koji se koriste kao prototip štetnih agensa u početnoj demonstraciji citoprotektivnih lezija u želucu, imaju pleiotropnu štetnu aktivnost (8, 11). Alkohol i NSAID također bi redovito inducirali različite lezije u drugim organima (11). I obratno, vjerojatno je da ako citoprotektivni agensi izazovu urođeno odupiranje od inicijalnih Robertovih lezija (alkohol, NSAID) u želucu, isto sredstvo pokazuje sličnu odupiranje od ostalih lezija koje su redovito inducirane alkoholom i NSAID-om (tj. jetra, mozak) (11). Kao što je prikazano, ova posebna kombinirana točka koja bi trebala karakterizirati učinke bilo kojeg odgovarajućeg citoprotektivnog sredstva, u praksi ispunjava odgovarajući raspon blagotvornog učinka BPC 157. Primijećena je antagonizacija odgovarajućih alkoholom induciranih (49-53) i NSAID-induciranih

(54-58) lezija želuca, slično kao i suzbijanje oštećenja jetre i mozga, koje su inducirane alkoholom (59-61) ili NSAID (54-58,62). Valja naglasiti, slično kao i prototipna akutna lezija alkohol-želudac (49-52), koristan raspon BPC 157 je da djeluje protiv alkohola u akutnoj intoksikaciji (dugotrajna pospanost, povišena razina alkohola u krvi, hipotermija) i kroničnoj intoksikaciji (konvulzije) (60,61). Isto tako, djeluje protiv posljedica kroničnog alkoholizma (konzumiranje alkohola 3 mjeseca) (59) kao što su kronične želučane lezije (52) ili oštećenja jetre s portalnom hipertenzijom (59). što se tiče štetnih posljedica kronične terapije NSAID-om (tj., gastrointestinalne, jetrene i moždane ozljede), BPC 157 ih suzbija djelovanjem na COX-1 i COX-2 blokatore (53-58,62). BPC 157 smanjuje krvarenje nakon amputacije, a može također djelovati protiv aspirinom uzrokovanih produljenja krvarenja i trombocitopenije (63,64). Zanimljivo je da BPC 157 također može spriječiti i preokrenuti adjuvantni artritis kod štakora (65). Stoga, za razliku od spomenutih standardnih agenasa, BPC 157 postiže želučanu citoprotekciju → organoprotekciju (11). Važna stvar je da ta urođena stabilnost (otpornost na razgradnju u ljudskom želučanom soku više od 24 h) daje prednost primjeni zbog različitih mogućih putova aplikacije (1-13).

#### **4. BPC 157 s konceptom citoprotekcije želuca → koncept zarastanja rane**

Nadalje, druga točka razmatra koncept želučane citoprotekcije → koncept zarastanja rane (1). Treba imati na umu da izvorni citoprotektivni program (s generaliziranom zaštitom stanica, unutar iste "citoprotektivne" pozadine) uključuje poboljšano

zacjeljivanje u različitim tkivima (20, 21). Indikativno, BPC 157 poboljšava zacjeljivanje kožnih rana (66-69), mišića (70-74), tetiva (74-78), ligamenta (79) i ozljeda kostiju (80-82). Nadalje, opažen je značajan oporavak rane na koži i mišića, tetiva, ligamenta i kosti, nakon teške ozljede koja se ne može spontano zacijeliti (66-82). Ovi procesi zacjeljivanja mogu sugerirati da BPC 157 može izrazito utjecati na zacjeljivanje tkiva (tj., s BPC 157, tetiva zacjeljuje tetivom, a ne s kostima; u štakora, odvojena Ahilova tetiva iz kalkaneusa bi bila ispravno vezana za kalkaneus bez kirurške intervencije (74-78)). Stoga, nameće se da BPC 157 istodobno djeluje na cijeljenje različitih tkiva i prilagođava procese ozdravljenja u različitim tkivima (1). Kao pomoćna analogija pojavljuje se jasna demonstracija cijeljenja i zatvaranja fistula u štakora (83-88) čime istodobno postiže zacjeljivanje u različitim tkivima. U studijama na štakorima (83-88), kirurško stvaranje fistula anastomozama između različitih tkiva osigurava točno definirani defekt u svakom tkivu. Zbog komparativne male veličine štakora i velike veličine defekata, ovi defekti prilično dobro oponašaju velike fistule kod pacijenata koji teško spontano cijele (83-88). Slična demonstracija trebala bi biti i u modelima sa stvaranjem različitih gastrointestinalnih anastomoza (58, 89-93) koje bi, u skladu s tim, cijelile bolje nasuprot uobičajenom lošem cijeljenju u odgovarajućim kontrolnim štakorima. Nadalje, zacjeljivanje ezofagokutane (83), gastrokutane (84), duodenokutane (85), kolokutne (86), vezikovaginalne (87) i rektovaginalne fistule (88) uz makroskopsku, biomehaničku i mikroskopsku potvrdu, znači demonstraciju cijeljenja vanjskih i unutarnjih fistula (83-88), a time i ostvarenje istovremenog cijeljenja različitih tkiva. Isto tako, pokazano je poboljšano zacjeljivanje gastrointestinalnih anastomoza (58,89-93), (tj. ezofagogastričnih, gastrointestinalnih, ezofagojejunalnih, ileoilealnih, jejunoilealnih,

anastomoza debelog crijeva) (58,89-93), ali i živaca (bedreni živac) (94) i vaskularnih anastomoza (abdominalna aorta) (95).

Prema tome, dokaz da može zatvoriti i izliječiti razne fistule (83-88) te poboljšati zacjeljivanje anastomoze (58,89-95), može biti i dokaz ispunjenog koncepta zacjeljivanja rana.

#### **4.1. BPC 157 koncept želučane citoprotekcije → koncept zarastanja rane s obzirom na angiogenezu i razlikovanje od standardnih angiogenih faktora rasta**

Druga generalizacija koncepta želučane citoprotekcije → koncept zarastanja rana, je primjena standardnih peptidergičkih faktora rasta (pod uvjetom da su oni medijatori liječenja) u iscjeljivanju gastrointestinalnog trakta (tj. zacjeljivanju ulceracije) i rana kože te ozljeda mekih tkiva (tj. mišić, tetiva, ligament, zacjeljivanje kostiju) (1, 30). Osobito, to je posljedica učinka na angiogenezu kao zajedničke točke cijeljenja (30). Pažljiva usporedba između BPC 157 i standardnih angiogenih faktora rasta daje uvjerljiv dokaz u korist BPC 157 u odnosu na standardne angiogene faktore rasta (1). Prvo, BPC 157 znatno premašuje učinak uobičajenih antiulkusnih agensa na angiogenezu (96). Drugo, njegov je angiogeni odgovor (1-13) sasvim poseban, integrirajući svoj korisni učinak (74) i niz molekularnih putova (2, 97-102). Ilustrativno, BPC 157 liječi ulkuse i lezije rožnice te održava prozirnost rožnice (103, 104). Treće, BPC 157 pokazuje korisni učinak unutar istog raspona doza u liječenju lezija u cijelom gastrointestinalnom traktu, kao i zacjeljivanju rane na koži, zacjeljivanju teško oštećenih mišića (uključujući transekciju), tetiva, ligamenata, i

konačno zacjeljivanja kostiju (uključujući liječenje pseudoartroze) (1-13). Nasuprot tome, standardni angiogeni faktori rasta imaju ograničen učinak u gastrointestinalnom traktu, a njihov učinak može biti različit ovisno o kojem se dijelu gastrointestinalnog trakta radi (1).

Posebno za ranu na koži, mišiće, tetive, ligamente i zacjeljivanje kostiju su očigledno su potrebni i različiti nosači, a time su uglavnom ograničeni na lokalni učinak (1). Osim toga, standardni angiogeni faktori rasta trebaju drugačiji dodatak nosača, i zajedno mogu imati nesiguran doprinos aktivnosti (peptid; nosač; peptid + nosač kompleks) (1). Za razliku od ovog uobičajene situacije za primjenu standardnih agensa, BPC 157 uvijek se daje samostalno, djeluje sam, i stoga se svi učinci mogu jasno pripisati njegovoj vlastitoj aktivnosti (1-13). Nadalje, važna je činjenica da BPC 157 može inducirati i zacjeljivanje živaca, periferno (94) i centralno (105). Takva jasna razlika u angiogenezi je bitna (a time i "kontrola angiogeneze") (1) i uobičajena je s BPC 157 (1). Posebno treba naglasiti činjenicu da je slično razlikovanje neuobičajeno za standardne faktore rasta (1), čime se postavlja pitanje problema proliferacije tumora što je poznato za standardne faktore rasta (angiogeneza / iscjeljivanje / promoviranje tumora). Suprotno tome, "kontrola angiogeneze" znači povećanu angiogenezu za poticanje zacjeljivanja (74), povećanu ekspresiju VEGF-a i sličnih putova (2, 97-102), i kao što je studija Kang et al., 2018 (2) dokumentirala, BPC 157 je u potpunosti neutralizirao tumorsku kaheksiju, te produljio preživljavanje i suprotstavio se povećanju prokahektičnih i proupalnih citokina i srodnih učinaka molekularnih puteva (2). Osim toga, treba spomenuti i studiju koja pokazuje da je BPC 157 zapravo neutralizirao učinak VEGF-a na poticanje tumora (106). Ova je točka već razrađena posebno u modelu sindroma kratkog crijeva (92) u kojem kod štakora koji su podvrgnuti velikoj resekciji tankog crijeva, BPC 157 dovodi do



uravnotežene prilagodbe sva tri sloja crijevne stijenske, što rezultira normalnom masom, i slabijem oštećenju udaljenih organa (tj. jetre, mozga), za razliku od kontrolne skupine (58, 92).

#### **4.2. Pojam citoprotekcije kao ozljede endotela želuca koja bi prethodila i izazvala oštećenje epitela u želucu i zaštita želučanog endotela s BPC 157**

Sljedeća bitna točka koncepta citoprotekcije je povreda endotela želuca koji bi prethodio i izazvao oštećenje epitela u želucu, a time i zaštitu endotela želuca kako bi se zaštitio epitel u želucu kao prirodni učinak citoprotektivnih sredstava (107-110). Dok izvorno zabilježena zaštita endotela ostaje prilično strogo ograničena na zaštitu endotela želuca (107-110), što je i opisano, mogla bi se generalizirati "zaštita endotela želuca" i proširiti na zaštitu endotela i drugih žila (1- 13). Stoga, s BPC 157, koji se koristi u rješavanju koncepta citoprotekcije, njegovog lokalnog u želucu, u smislu njegovog sistemskog koncepta, ovaj kombinirani učinak mogao bi predvidjeti njegovo kontroliranje održavanja endotela (kao i prije zaštite želučanih stanica) kako bi bio prikladan za sličnu terapiju. (1-13). Ovu točku ilustrirali su dokazi dobiveni u štakora u kojima je anastomozirana abdominalna aorta (a time i arterijska tromboza) (95), ili okludirana donja šuplja vena (venska tromboza) (102), ili izvedena amputacija i apliciran antikoagulans (produljeno krvarenje i trombocitopenija) (64,65). Naime, kod štakora, s anastomoziranom abdominalnom aortom, tromboza je bila ili spriječena, ili jednom uspostavljena, uklonjena (95). Kod štakora s ligacijom donje šuplje vene, izravna ozljeda vena i tromboza su neutralizirani (okluzija do desne ovarijske vene, što dovodi do oštećenja krvnih žila, zastoja, tromboze i hemodinamskih promjena) (102). Kod štakora s amputacijom repa ili stopala, te

primjenom heparina, varfarina i aspirina, bez (63) ili s NO-agensima, NOS-blokator L-NAME ili NOS-supstrat L-arginin (64), produljena krvarenja i trombocitopenija su neutralizirane (63,64). Konačno, opća argumentacija u okviru općeprihvaćenih koncepata, smatra da je proces zacjeljivanja rana izvršio sva 4 glavna događaja (vaskularna konstrikcija, labav trombocitni čep, fibrinska mreža- kako bi se osigurala stabilnost čepa trombocita, otapanje ugruška) koji se javljaju određenim redoslijedom nakon gubitka integriteta krvnih žila (63). Prema tome, sredstvo koje promovira zacjeljivanje rana (66-82), kao što je stabilan želučani pentadekapeptid BPC 157, pokazalo se učinkovitim u zacjeljivanju rana, ali je također efektivno i u poremećajima krvarenja (63).

## **5. Stabilni gastrični pentadekapeptid BPC 157 i NO-sustav**

Za učinkovitu primjenu pozadine BPC 157, od posebnog značaja treba biti interakcija BPC 157 s NO-sustavom. Čini se da je ta interakcija uvijek prisutna, dok relevantnost može biti visoko poznavanje opće važnosti NO-sustava i pružanje jasne demonstracije interakcije između BPC 157 i čitavog NO-sustava u različitim modelima i vrstama (1-13). Dosada prikazani podaci sugerirali su da BPC 157 može modulirati učinak NO-sustava, pod uvjetom da bi njegova učinkovitost mogla nadjačati učinke NOS-blokade (inducirane s NOS-blokatorom L-NAME), prekomjernom stimulacijom NOS-om (induciranom NOS-supstratom L-arginin), ili imobilizaciju NOS-sustava (inducirana istovremenom primjenom L-NAME i L-arginina) (1-13). Točka homeostaze koju može inducirati BPC 157 prikazana je na primjeru hipertenzije L-NAME i L-arginina-

hipotenzije; obje su suprotstavljene primjeni BPC 157 (dok BPC 157 nema utjecaja na normalan krvni tlak) (50).

Konkretnije, stabilan odnos želučanog pentadekapeptida BPC 157-NO-sustava mogao bi ukazati na njegovo blisko sudjelovanje u homeostatskom iscjeljujućem odgovoru NO-sustava na ozljedu (7). Gledano sa stajališta odnosa BPC 157-NO-sustav, važno je da učinak peptida BPC 157 na zacjeljivanje također utječe na sve događaje nakon gubitka vaskularnog integriteta (7). Ovisno o okolnostima smanjuje trombozu (anastomozu abdominalne aorte, okluziju donje šupljine vene (102)) ili krvarenje / trombocitopeniju (amputaciju (63,64); heparin, varfarin, aspirin (63,64); okluzija vena (102)). Nadalje, u nizu različitih štetnih modela, akutnih i kroničnih (1-13), BPC 157 dosljedno potiče zacjeljivanje nakon teških ozljeda u različitim tkivima koja se spontano ne mogu izliječiti (1-13); stimulira gene *egr-1* i *naB2* i različite putove (97-102); pokazuje visoku sigurnost primjene (LD1 nije postignut) (1-13). Prema tome, hipoteza je da BPC 157 pokazuje opću, učinkovitu konkurenciju i za L-argininske analoge (tj. za L-NAME) i L-arginin (budući da se formira konstitutivno u sluznici želuca, stabilna u ljudskom želučanom soku, zajedno sa značajem NO-sintetaze i bazalnom formacijom NO u sluznici želuca, veća nego u drugim tkivima) (1-13). Praktično podržava njegove korisne učinke koji ilustriraju međusobne odnose BPC 157 i NO-sustava (s L-NAME / L-argininom; samo i zajedno). Sljedeći zaključni argumenti su podskup dokaza dobivenih u sluznici želuca i zaštiti sluznice, nakon lezija od alkohola, u tijeku citoprotekcije, stvaranju NO i regulaciji krvnog tlaka (50). Nadalje, dokazi uključuju oštećenja gastrointestinalnih, jetrenih i moždanih tkiva uzrokovanih antireumatskim protuupalnim lijekovima, neuspjelu anastomozu i intestinalnu prilagodbu protiv pogoršanja nakon resekcije crijeva (58, 97-100). Alkoholna akutna / kronična intoksikacija i odvikavanje mogu biti posebna ilustracija

(60,61) slično antagonizaciji učinka tiopentalnog anestetika (111). Kardiovaskularni poremećaji, kronično zatajenje srca, plućna hipertenzija i aritmije pojavljuju se kao posebna točka suprotstavljanja (djelovanja), slično poremećajima nakon hipokalemije i hiperkalemije (42-46) i disfunkcije membrana kalij-stanica ili složenih mišićnih poremećaja koje proizvodi kalij (44-46) ili preopterećenje magnezijem (112), ili paraliza zjenice atropinom (113). Treba napomenuti da odnos BPC 157--NO-sustav ometa učinke neuroleptika što zaslužuje daljnju razradu (114,115). Naposljetku, primjena BPC 157 dovodi do normalizacije razine NO u tkivima kao i suprotstavljanja formiranju slobodnih radikala (116,117). Treba primijetiti kako ova prednost moduliranja NO-sustava (tj. poseban učinak na gen eNOS) može biti praktična pozadina koja se može dalje prevesti u poboljšanu kliničku izvedbu (1-13).

### **5.1. BPC 157 može imati poseban dodatni učinak tijekom ozljede na aktivnost krvnih žila; regrutiranje krvnih žila za zaobilazanje okluzije**

Konačna rasprava upućena je prema spoznaji da BPC 157 može imati poseban dodatni učinak tijekom ozljede na aktivnost krvnih žila, poput regrutacije krvnih žila za zaobilazanje okluzije krvne žile, brzo zaobilazeći petlje i rapidnu ponovnu uspostavu integriteta protoka krvi (102, 116, 118, 119). Posebna ilustracija neutralizacije oštećenja dolazi od istraživanja ishemijskog / reperfuzijskog kolitisa (116) i brze zaobilazeće petlje kroz arkadne žile (116). Slijedom toga, zaobilazeći blokade, obnavlja se protok krvi i ne pojavljuju se blijeda područja bez mukoznih nabora (116). Slični dokazi prate ligaciju gornjih anteriornih pankreatikoduodenalnih vena i duodenalnih kongestivskih lezija, koje su potpuno neutralizirane primjenom

BPC 157 (intraabdominalnom kupkom ili intragastričnom primjenom) brzom prezentacijom obilaznice kroz donju prednju pankreatikoduodenalnu venu do gornje mezenterijske vene (118)). Ti opći dokazi o BPC 157 korišteni su u pokusu ulceroznog kolitisa i neutralizaciji duodenalnih lezija (1-13). Kao dokaz integrativnog dokaza iscjeljivanja (brzo citoprotektivno spašavanje endotela koje je pokazao BPC 157 može biti korisno protiv oštećenja lanca događaja tijekom ishemije (dvije ligacije) i tijekom reperfuzije (uklonjene ligacije)) pojavljuju se normalizirane vrijednosti NO i MDA u tkivu kolona te normalizirani markeri oksidativnog stresa (116). S druge strane, podvezivanjem okluzije donje šuplje vene izvršena je rekapitulacija Virchowa. Dosljedan model ide uz podvezivanje koje dovodi do povrede krvnih žila, izlaganje tkivnih faktora, zastoj, trombozu, hemodinamske promjene, arterijsku hipotenziju, a posebno, vensku hipertenziju, koja približno odgovara vrijednosti preko 20 mmHg u donjoj šupljini vene (102), i time do otprilike četiri puta više od onih kod normalnih štakora. Svi ti štetni učinci spriječeni su primjenom BPC-a 157 (102). Zanimljivo, nakon perforacije cekuma, uz primjenu BPC-a 157 dokumentirana je naočigled pojava krvnih žila (USB microcamera) koje su se brzo šire prema defektu na površini cekuma. Defekt se kontrahirao, krvarenje je oslabilo, a MDA i NO-razine su bile normalizirane u tkivu kolona na 15 minuta. Ubrzano zacjeljivanje lezija debelog crijeva trajalo je između 1 i 7 dana s minimalno adhezija na dan 7 (119).

## **6. Dopaminski sustav kao dodatna podloga za Robertovu citoprotekciju želuca. BPC 157 modulira aktivnost dopaminskog sustava**

Ova pretpostavka slijedi dokaz da dopaminski sustav pruža dodatnu pozadinu i za Robertovu želučanu citoprotekciju (13,120-124), a želučane lezije se pojavljuju nakon primjene antagonista dopamina, MPTP-a i rezerpina (125-127). Stoga, za primjenu BPC 157 kao citoprotektivnog sredstva, moguće je zamisliti analogiju s neutraliziranjem lezija želuca izazvanim NSAID-om, slično kao i neutraliziranje svih drugih štetnih učinaka NSAID-a, uključujući središnje poremećaje (8). Sukladno tome, BPC 157 može, osim na želučane lezije inducirane dopaminskim antagonistima, MPTP i rezerpinom, suzbiti i njihove središnje poremećaje kao što su akinezija, katalapsija, kao i produljeni QTc intervali ili neispravnost sfinktera u periferiji (114,115,125-131). Prema tome, može biti da BPC 157 modulira aktivnost dopaminskog sustava. Kao prilog za takav specifični modulatorni učinak je dokaz da BPC 157 djeluje na amfetamin, i to na njegovu bilo akutnu bilo kroničnu toksičnost (114,125-131).

## **7. BPC 157 neuroprotektivni učinci**

BPC 157 ima neuroprotektivne učinke. Primjerice, štiti somatosenzorne neurone u štakora tretiranih kapsaicinom (54). Nakon transekcije išijatičnog živca javlja se regeneracija primjenom BPC 157, lokalno (direktno u defekt), intragastrički ili

intraperitonealno (94). Nakon traumatske ozljede mozga, BPC 157 suzbija inače napredujući tijekom ozljede (105). U kompresiji leđne moždine štakora s paralizom repa, aksonalnom i neuronalnom nekrozom, demijelinizacijom, formiranjem cista, BPC 157 rezultira značajnim oporavkom i spašava funkciju repa u kratkom i dugom razdoblju (132). Nakon predoziranja NSAID-om (55-58,62), inzulinom (133) ili kuprizonom (neurotoksin koji inducira multiplu sklerozu kao leziju u modelu štakora) (93) te nakon resekcije debelog crijeva (58), encefalopatije su smanjene zajedno s gastrointestinalnim, jetrenim i vaskularnim ozljedama. Kada su se pojavile konvulzije s paracetamolom (62) ili inzulinom (133), one su potpuno eliminirane ili izrazito oslabljene (62,133), kao i mišićna slabost kod kuprizonskih štakora (93).

## **8. BPC 157 - djelovanje preko nekoliko molekularnih puteva**

Konačno, kao zaključna točka, BPC 157 je u interakciji s nekoliko molekularnih puteva, kao što su to pokazale i mnoge druge istraživačke skupine (97-102). Širok raspon impliciranih puteva, a time i funkcija za koje se zna da su posredovane tim putevima, mogu svakako biti dosljedna pozadina za širok raspon BPC-a 157 koji se zahtijeva u razradi primjene koncepta citoprotekcije u terapiji. Pri tome, od posebne važnosti mogu biti dokazi o tome da je BPC 157 suzbio tumorsku kaheksiju, uz suprotstavljeno djelovanje protiv povećanja proupalnih citokina kao što je IL-6, TNF- $\alpha$ , promatranje mišićnog metabolizma relevantnog za kaheksiju karcinoma. BPC 157 je neutralizirao gubitak mišića, značajno ispravio proliferaciju poremećenog mišića kao i promjene u ekspresiji FoxO3a, p-AKT, p-mTOR i P-GSK-3 $\beta$  (2). Treba

napomenuti da se oporavak mišića i mišićne funkcije primjenom BPC-a 157 javlja pri izravnim traumama (koje bi rezultirale teškim ozljedama koje bi se spontano teško izliječile) (70-74). Isto se događa nakon vaskularne okluzije (95), neuromuskularne blokade (primjena sukcinilkolina) (46), preopterećenja kalijem ili magnezijem (44,112), zatajenja dopaminskog sustava (nigrostriatalno oštećenje (MPTP) (125)), iscrpljivanja vezikula (rezerpin) (127), blokade dopaminskih receptora (haloperidol i drugi antagonisti dopamina) (48,115,131), ili dopaminskog prekomjernog oslobađanja (amfetamin) (126,127). Osim toga, BPC 157 oporavlja i funkcije glatkih mišića, tj. sfinktere (134-137) (donji ezofagealni, pilorički (134-136), urinarni (137), zjenica (113)), nakon izravne povrede (istezanje) (134-137), indirektna povrede (fistula (83-87), anastomoze (89)) ili djelovanjem štetnih agensa (alkohol (53), prekomjerno opterećenje kalijem ili magnezijem (44,112), NSAID (114), neuroleptici (115), NO-sredstva (113,115), primjena atropina (113)). Stoga, može se sugerirati da put označen u uspješnoj reakciji na tumor-izazvanu kaheksiju i gubitak mišića (2), može biti zajednički ključ kako BPC 157 može funkcionirati.

## **9. Zaključak, ograničenje, daljnji pravci**

### **9.1. Ograničenje koncepta**

Kao općenita zajednička točka, Robertova želučana citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija / organoprotekcija (14-19) nalik je Selyeovom odgovoru na suočavanje sa stresom (22-25), oba dobivaju sve veću popularnost, ali ograničenu praktičnu



primjenjivost kada se u velikoj mjeri suočavaju s skromnijim ali više preciznom idejom. Od samog početka, Robertova citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija / organoprotekcija bila je usredotočena na demonstraciju određenog blagotvornog učinka citoprotektanata, koristeći prostaglandine kao prototip, ali i druge standardne citoprotektante. U tom smislu, inicijalni blagotvorni učinak, Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije (14-19) tolerira nedostatak potpunog razumijevanja uključenih mehanizama, rijetko identificiranih specifičnih staničnih promjena, elektrofizioloških parametara umjesto makroskopske / mikroskopske procjene (138). Stoga, ako je snaga određenog blagotvornog učinka najvažniji dokaz koncepta s prostaglandinima i drugim standardnim citoprotektantima, moramo priznati da Robertova citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija / organoprotekcija tolerira ne-oporavak postojećih oštećenja želuca, pružajući samo profilaktički učinak (14-19). Također, postoji vrlo ograničeno proširenje učinka standardnih citoprotektora iz oštećenja želuca na druge lezije organa (jetra, gušterača) (20,21), čime je prilično ograničen citoprotektivni i organoprotektivni terapijski potencijal. Konačno, Robertov koncept ima problem metodologije (53). On primjenjuje nekrotizirajući agens (tj. apsolutni alkohol) intragastrično. Isporučka ide kroz izravno umetnutu orogastričnu cijev u želudac (postupak koji Robert (nepravilno) navodi kao oralna primjena) (14-19). Daleko od stvarnosti uobičajene per-oralne primjene, znači potpuno "nepripremljeni želudac" za neobičan događaj. Nasuprot tome, nedavno je demonstrirano da je nova početna "meta" jezik, što rezultira spontanom blagotvornim učinkom na stvaranje jakih želučanih lezija uzrokovanih akutnom primjenom alkohola (53). Terapija BPC 157 djeluje i unutar preusmjerene kompleksnosti koncepta Robertove citoprotekcije / adaptivne citoprotekcije (53).

## 9.2. BPC 157 daljnje upute

Praćenje razvitka i pregled učinaka BPC- 157 (1-13), otkriva da opsežna demonstracija korisni učinci mogu imati slične probleme kao izvorni koncepti s manje fokusiranim mehanizmima kao što su Robertova želučana citoprotekcija / adaptivna citoprotekcija / organoprotekcija (14-19) kao Selyeov odgovor na suočavanje sa stresom (22-25). Međutim, postignuta demonstracija korisnih učinaka, a time i dokazan koncept citoprotekcije želuca → organoprotekcije, koji je pouzdanija realizacija dvaju izvornih koncepata, uključuje cijeli gastrointestinalni trakt, i profilaktički i terapijski učinak, uključujući već postojeće lezije u najsloženijim poremećajima, a poseban učinak ima i na integritet endotela (1-13). Isto tako, izvorno je učinak BPC 157 pripisan njegovoj interakciji i modulaciji NO-sustava, dok je interakcija s prostaglandinima, dopaminskim i serotoninским sustavima također dokumentirana (1-13). BPC 157 također djeluje kao sakupljač slobodnih radikala i normalizira razine NO i MDA u tkivima, u ishemiji i reperfuziji (102, 115-119). Pleiotropski učinak koji uključuje prepoznatljive receptore, VEGFR2, receptore hormona rasta, prepoznatljive puteve, VEGFR2-AKT-eNOS, ERK 1/2, FAK-paxillin, FoxO3a, p-AKT, p-mTOR i p-GSK-3 $\beta$ , karakteristične petlje, stimulacija EGR- 1 gen i njegov korepresor gen NaB2, suprotstavljanje povećanih pro-upalnih i pro-kahektičkih citokina (2,97-102), vjerojatno bi minimaliziralo inherentni nedostatak potpunog razumijevanja mehanizama koji mogu biti uključeni. Međutim, važniji su praktični indikativni dokazi da je intragastrična primjena ili per-oralnoj primjena u vodi za piće jednako efektivna kao i aplikacija bilo kojim drugim putem te osigurava

odgovarajući učinak (12, 42, 44, 49, 52, 55, 56, 59, 60, 62-64, 83-86, 90, 92-94, 99, 114, 117, 118, 133-137, 139-145). U stvarnosti, posebice zajedno sa svojim sigurnim profilom, LD-1 nije postignut i nema štetnih učinaka u kliničkim ispitivanjima (1-13), ovi dokazi upućuju na praktičnu kliničku primjenu. Prilikom uvođenja novog koncepta BPC 157 prvo slijedi smjernice klasičnih koncepata želučane endotelne citoprotekcije (14-21) i Selyeove koncept odgovora na stres protiv ozljeda stresa kako bi se ponovno uspostavila poremećena homeostaza (22-25,39,41), a zatim se znatno proširuje, s nedavno dokazanim regrutiranjem krvnih žila za zaobilaznje vaskularne okluzije (102,116,118,119). Stoga, u praksi, ovi rezultati mogu biti relevantni za rješavanje Robertove citoprotektivne / adaptivne citoprotekcije / organoprotekcije (14-21), a time i odgovora Selyeovog stresa (22-25, 39, 41), a najvažnije od svega BPC 157 ima ogroman potencijal za praktičnu kliničku primjenu zbog širokog spektra djelovanja, učinkovitosti te jednostavnosti primjene.

## 10. Popis literature:

1. Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, et al. BPC 157 and standard angiogenic growth factors. Gastrointestinal tract healing, lessons from tendon, ligament, muscle and bone healing. *Curr Pharm Des* 2018; 24:1972-1989.
2. Kang EA, Han YM, An JM, et al. BPC157 as potential agent rescuing from cancer cachexia. *Curr Pharm Des* 2018; 24:1947-1956.
3. Sikiric P, Rucman R, Turkovic B, et al. Novel cytoprotective mediator, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Vascular recruitment and gastrointestinal tract healing. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 1990-2001.
4. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, et al. Stress in gastrointestinal tract and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a solution? *Curr Pharm Des* 2017;23:4012-4028.
5. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, et al. Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: theoretical and practical implications. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:857-865.
6. Seiwert S, Brcic L, Vuletic LB, et al. BPC 157 and blood vessels. *Curr Pharm Des* 2014;20:1121-1125.
7. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Curr Pharm Des* 2014;20:1126-1135.
8. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des* 2013;19:76-83.
9. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, et al. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem* 2012;19:126-132.

10. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2011;17:1612-1632.
11. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, et al. Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Curr Pharm Des* 2010;16:1224-1234.
12. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD-116, PL 14736, Pliva, Croatia). Full and distended stomach, and vascular response. *Inflammopharmacology* 2006;14:214-221.
13. Sikirić P, Petek M, Rucman R, et al. A new gastric juice peptide, BPC. An overview of the stomach-stress-organoprotection hypothesis and beneficial effects of BPC. *J Physiol Paris* 1993;87:313-327.
14. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979;77:761-767.
15. Robert A. Cytoprotection and prostaglandins. *Klin Wochenschr* 1986; 64 Suppl 7:40-43.
16. Robert A, Nezamis JE. Histopathology of steroid-induced ulcers, an experimental study in the rat. *Arch Pathol* 1964;77:407-423.
17. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 1983;245:G113-121.

18. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979;77:433-443.
19. Lancaster C, Robert A. Intestinal lesions produced by prednisolone: prevention (cytoprotection) by 16,16-dimethyl prostaglandin E2. *Am J Physiol* 1978;235: E703-708.
20. Szabo S, Usadel KH. Cytoprotection - organoprotection by somatostatin: gastric and hepatic lesions. *Experientia* 1982;38:254-256.
21. Robert A, Lum JT, Lancaster C, et al. Prevention by prostaglandins of caerulein-induced pancreatitis in rats. *Lab Invest* 1989;60:677-691.
22. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936;138:32.
23. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J* 1976;115:53-56.
24. Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill accomplishment, USA, 1956.
25. Selye H. *First Annual Report on Stress*, Acta Inc., Montreal, 1951.
26. Hartman FA, Brownell KA. The hormone of the adrenal cortex. *Science* 1930; 72(1855): 76.
27. Swingle WW, Pfiffner JJ. The revival of comatose adrenalectomized cats with an extract of the suprarenal cortex. *Science* 1930;72(1855):75-76.
28. Mason HL, Myers CS, Kendall EC. The chemistry of crystalline substances isolated from the suprarenal gland. *J Biol Chem* 1936;114:613-631.
29. de Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect* 2014; 3:R94-R104.

30. Tarnawski AS, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr Med Chem* 2012;19:16-27.
31. Selye H. Relation of the adrenal cortex to arthritis. *Lancet* 1946;250:942.
32. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:181-197.
33. Taché Y, Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:8-24.
34. Taché Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148:29-41.
35. Stengel A, Taché Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress. *Front Neurosci* 2014;8:52.
36. Stengel A, Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:1168-1178.
37. Nakane T, Kanie N, Audhya T, et al. The effects of centrally administered neuropeptides on the development of gastric lesions in the rat. *Life Sci* 1985;36:1197-203.
38. Filaretova LP, Bagaeva TR, Morozova OIu. Gastroprotective action of corticotropin-releasing factor (CRF): involvement of glucocorticoids and CRF receptors type 2. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2012;98:1555-1566.

39. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J* 1976;115:53-56.
40. Jones MT. The pituitary-adrenal axis, in Parnham MJ, Bruinvels J, eds. *Discoveries in Pharmacology, Volume 2: Haemodynamics, Hormones & Inflammation*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 285-305.
41. Masson G, Selye H. Réaction générale d'adaptation: Ses indications pratiques. *Can J Comp Med* 1938;2:282-285.
42. Lovric-Bencic M, Sikiric P, Hanzevacki JS, et al. Doxorubicine-congestive heart failure-increased big endothelin-1 plasma concentration: reversal by amlodipine, losartan, and gastric pentadecapeptide BPC157 in rat and mouse. *J Pharmacol Sci* 2004;95:19-26.
43. Balenovic D, Bencic ML, Udovicic M, et al. Inhibition of methyl digoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: a relation with NO-system. *Regul Pept* 2009;156:83-89.
44. Barisic I, Balenovic D, Klicek R, et al. Mortal hyperkalemia disturbances in rats are NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157. *Regul Pept* 2013;181:50-66.
45. Balenovic D, Barisic I, Prkacin I, et al. Mortal furosemide-hypokalemia-disturbances in rats NO-system related. Shortened survival by L-NAME. Therapy benefit with BPC 157 peptide more than with L-arginine. *J Clin Exp Cardiol* 2012;3:7.
46. Stambolija V, Stambolija TP, Holjevac JK, et al. BPC 157: The counteraction of succinylcholine, hyperkalemia, and arrhythmias. *Eur J Pharmacol* 2016;781:83-91.



47. Zivanovic-Posilovic G, Balenovic D, Barisic I, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 and bupivacaine. *Eur J Pharmacol* 2016;793:56-65.
48. Strinic D, Belosic Halle Z, Luetic K, et al. BPC 157 counteracts QTc prolongation induced by haloperidol, fluphenazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, sulpiride, and metoclopramide in rats. *Life Sci* 2017;186:66-79.
49. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, et al. The beneficial effect of BPC 157, a 15 amino acid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesions induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H2 receptor antagonists, dopamine promoters and gut peptides. *Life Sci*. 1994;54:PL63-68.
50. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Z, et al. The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on N(G)-nitro-L-arginine methylester and L-arginine effects on stomach mucosa integrity and blood pressure. *Eur J Pharmacol* 1997;332:23-33.
51. Sikirić P, Seiwerth S, Desković S, et al. New model of cytoprotection/adaptive cytoprotection in rats: endogenous small irritants, antiulcer agents and indomethacin. *Eur J Pharmacol* 1999;364:23-31.
52. Prkacin I, Aralica G, Perovic D, et al. Chronic cytoprotection: pentadecapeptide BPC 157, ranitidine and propranolol prevent, attenuate and reverse the gastric lesions appearance in chronic alcohol drinking rats. *J Physiol Paris* 2001;95:295-301.
53. Becejac T, Cesarec V, Drmic D, et al. An endogenous defensive concept, renewed cytoprotection/adaptive cytoprotection: intra(per)-oral/intraastric strong alcohol in rat. Involvement of pentadecapeptide BPC 157 and nitric oxide system. *J Physiol Pharmacol* 2018;69:429-440.

54. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Z, et al. Beneficial effect of a novel pentadecapeptide BPC 157 on gastric lesions induced by restraint stress, ethanol, indomethacin, and capsaicin neurotoxicity. *Dig Dis Sci* 1996;41:1604-1614.
55. Ilic S, Drmic D, Franjic S, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and its effects on a NSAID toxicity model: diclofenac-induced gastrointestinal, liver, and encephalopathy lesions. *Life Sci* 2011;88:535-542.
56. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, et al. Ibuprofen hepatic encephalopathy, hepatomegaly, gastric lesion and gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;667:322-329
57. Drmic D, Kolenc D, Ilic S, et al. Celecoxib-induced gastrointestinal, liver and brain lesions in rats, counteraction by BPC 157 or L-arginine, aggravation by L-NAME. *World J Gastroenterol* 2017;23:5304-5312.
58. Lojo N, Rasic Z, Zenko Sever A, et al. Effects of diclofenac, L-NAME, L-arginine, and pentadecapeptide BPC 157 on gastrointestinal, liver, and brain lesions, failed anastomosis, and intestinal adaptation deterioration in 24 hour-short-bowel Rats. *PLoS One* 2016;11(9):e0162590.
59. Prkacin I, Separovic J, Aralicia G, et al. Portal hypertension and liver lesions in chronically alcohol drinking rats prevented and reversed by stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL-10, PLD-116), and propranolol, but not ranitidine. *J Physiol Paris* 2001;95:315-324.
60. Blagaic AB, Blagaic V, Romic Z, Sikiric P. The influence of gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute and chronic ethanol administration in mice. *Eur J Pharmacol* 2004;499:285-290.

61. Boban-Blagaic A, Blagaic V, Romic Z, et al. The influence of gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute and chronic ethanol administration in mice. The effect of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester and L-arginine. *Med Sci Monit* 2006;12:BR36-45.
62. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, et al. High hepatotoxic dose of paracetamol produces generalized convulsions and brain damage in rats. A counteraction with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736). *J Physiol Pharmacol* 2010;61:241-250.
63. Stupnisek M, Franjic S, Drmic D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding time and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin or aspirin. *Thromb Res* 2012;129:652-659.
64. Stupnisek M, Kokot A, Drmic D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin, L-NAME and L-arginine. *PLoS One* 2015;10(4):e0123454.
65. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, et al. Pentadecapeptide BPC 157 positively affects both non-steroidal anti-inflammatory agent-induced gastrointestinal lesions and adjuvant arthritis in rats. *J Physiol Paris* 1997;91:113-122.
66. Seiwerth S, Sikiric P, Grabarevic Z, et al. BPC 157's effect on healing. *J Physiol Paris* 1997;91:173-178.
67. Mikus D, Sikiric P, Seiwerth S, et al. Pentadecapeptide BPC 157 cream improves burn-wound healing and attenuates burn-gastric lesions in mice. *Burns* 2001; 27: 817-827.
68. Sikiric P, Seiwerth S, Mise S, et al. Corticosteroid-impairment of healing and gastric pentadecapeptide BPC-157 creams in burned mice. *Burns* 2003;29:323-334.

69. Bilic M, Bumber Z, Blagaic AB, et al. The stable gastric pentadecapeptide BPC 157, given locally, improves CO2 laser healing in mice. *Burns* 2005;31:310-315.
70. Staresinic M, Petrovic I, Novinscak T, et al. Effective therapy of transected quadriceps muscle in rat: Gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Orthop Res* 2006;24:1109-1117.
71. Pevec D, Novinscak T, Brcic L, et al. Impact of pentadecapeptide BPC 157 on muscle healing impaired by systemic corticosteroid application. *Med Sci Monit* 2010;16:81-88.
72. Novinscak T, Brcic L, Staresinic M, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 as an effective therapy for muscle crush injury in the rat. *Surg Today* 2008;38:716-725.
73. Mihovil I, Radic B, Brcic L, et al. Beneficial effect of pentadecapeptide BPC 157 on denervated muscle in rats. *International Congress of Myology, Myology*, 2008, May 26-30, 431.
74. Brcic L, Brcic I, Staresinic M, et al. Modulatory effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 on angiogenesis in muscle and tendon healing. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 7:191-196.
75. Staresinic M, Sebecic B, Patrlj L, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 accelerates healing of transected rat Achilles tendon and in vitro stimulates tendocytes growth. *J Orthop Res* 2003;21:976-983.
76. Krivic A, Majerovic M, Jelic I, et al. Modulation of early functional recovery of Achilles tendon to bone unit after transection by BPC 157 and methylprednisolone. *Inflamm Res* 2008;57:205-210.

77. Krivic A, Anic T, Seiwerth S, et al. Achilles detachment in rat and stable gastric pentadecapeptide BPC 157: Promoted tendon-to-bone healing and opposed corticosteroid aggravation. *J Orthop Res* 2006;24:982-289.
78. Krivic A, Sikiric P. Comment on "Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to enhance tendon healing in a bone tunnel". *Am J Sports Med* 2003;31:636-637.
79. Cerovecki T, Bojanic I, Brcic L, et al. Pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736) improves ligament healing in the rat. *J Orthop Res* 2010;28:1155-1161.
80. Sebecić B, Nikolić V, Sikirić P, et al. Osteogenic effect of a gastric pentadecapeptide, BPC-157, on the healing of segmental bone defect in rabbits: a comparison with bone marrow and autologous cortical bone implantation. *Bone* 1999;24:195-202.
81. Keremi B, Lohinai Z, Komora P, et al. Antiinflammatory effect of BPC 157 on experimental periodontitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 7:115-122.
82. Gamulin O, Serec K, Bilic V, et al. Monitoring the healing process of rat bones using Raman spectroscopy. *J Mol Struct* 2013;1044:308-313.
83. Cesarec V, Becejac T, Misic M, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and the esophagocutaneous fistula healing therapy. *Eur J Pharmacol* 2013;701:203-212.
84. Skorjanec S, Dolovski Z, Kocman I, et al. Therapy for unhealed gastrocutaneous fistulas in rats as a model for analogous healing of persistent skin wounds and persistent gastric ulcers: stable gastric pentadecapeptide BPC 157, atropine, ranitidine, and omeprazole. *Dig Dis Sci* 2009;54:46-56.
85. Skorjanec S, Kokot A, Drmic D, et al. Duodenocutaneous fistula in rats as a model for "wound healing-therapy" in ulcer healing: the effect of

- pentadecapeptide BPC 157, L-nitro-arginine methyl ester and L-arginine. *J Physiol Pharmacol* 2015;66:581-590.
86. Klicek R, Sever M, Radic B, et al. Pentadecapeptide BPC 157, in clinical trials as a therapy for inflammatory bowel disease (PL14736), is effective in the healing of colcutaneous fistulas in rats: role of the nitric oxide-system. *J Pharmacol Sci* 2008;108:7-17.
87. Grgic T, Grgic D, Drmic D, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals rat colovesical fistula. *Eur J Pharmacol* 2016;780:1-7.
88. Baric M, Sever AZ, Vuletic LB, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals rectovaginal fistula in rats. *Life Sci* 2016;148:63-70.
89. Djakovic Z, Djakovic I, Cesarec V, et al. Esophagogastric anastomosis in rats: Improved healing by BPC 157 and L-arginine, aggravated by L-NAME. *World J Gastroenterol* 2016;22:9127-9140.
90. Sikiric P, Jadrijevic S, Seiwerth S, et al. Long-lasting cytoprotection after pentadecapeptide BPC 157, ranitidine, sucralfate or cholestyramine application in reflux oesophagitis in rats. *J Physiol Paris* 1999;93:467-477.
91. Vuksic T, Zoricic I, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD-116, PL14736, Pliva, Croatia) heals ileoileal anastomosis in the rat. *Surg Today* 2007;37:768-777.
92. Sever M, Klicek R, Radic B, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 and short bowel syndrome in rats. *Dig Dis Sci* 2009;54:2070-2083.
93. Klicek R, Kolenc D, Suran J, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals cysteamine-colitis and colon-colon-anastomosis and counteracts cuprizone brain injuries and motor disability *J Physiol Pharmacol* 2013;64:597-612.

94. Gjurasin M, Miklic P, Zupancic B, et al. Peptide therapy with pentadecapeptide BPC 157 in traumatic nerve injury. *Regul Pept* 2010;160:33-41.
95. Hrelec M, Klicek R, Brcic L, et al. Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 7:161-165.
96. Sikiric P, Separovic J, Anic T, et al. The effect of pentadecapeptide BPC 157, H2-blockers, omeprazole and sucralfate on new vessels and new granulation tissue formation. *J Physiol Paris* 1999;93:479-485.
97. Hsieh MJ, Liu HT, Wang CN, et al. Therapeutic potential of proangiogenic BPC157 is associated with VEGFR2 activation and upregulation. *J Mol Med (Berl)* 2017;95:323-333.
98. Huang T, Zhang K, Sun L, et al. Body protective compound-157 enhances alkali-burn wound healing in vivo and promotes proliferation, migration, and angiogenesis in vitro. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2485-2499.
99. Chang CH, Tsai WC, Hsu YH, Pang JH. Pentadecapeptide BPC 157 enhances the growth hormone receptor expression in tendon fibroblasts. *Molecules* 2014;19:19066-19077.
100. Chang CH, Tsai WC, Lin MS, Hsu YH, Pang JH. The promoting effect of pentadecapeptide BPC 157 on tendon healing involves tendon outgrowth, cell survival, and cell migration. *J Appl Physiol (1985)* 2011;110:774-780.
101. Tkalcević VI, Cuzić S, Brajsa K, et al. Enhancement by PL 14736 of granulation and collagen organization in healing wounds and the potential role of egr-1 expression. *Eur J Pharmacol* 2007;570:212-221.

102. Vukojević J, Siroglavić M, Kašnik K, et al. Rat inferior caval vein (ICV) ligation and particular new insights with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Vascul Pharmacol* 2018;106:54-66.
103. Masnec S, Kokot A, Zlatar M, et al. Perforating corneal injury in rat and pentadecapeptide BPC 157. *Exp Eye Res* 2015;136:9-15.
104. Lazić R, Gabrić N, Dekaris I, Bosnar D, Boban-Blagaić A, Sikirić P. Gastric pentadecapeptide BPC 157 promotes corneal epithelial defects healing in rats. *Coll Antropol* 2005;29:321-325.
105. Tudor M, Jandric I, Marovic A, et al. Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effect. *Regul Pept* 2010;160:26-32.
106. Radeljak S, Seiwerth S, Sikirić P. BPC 157 inhibits cell growth and VEGF signalling via the MAPK kinase pathway in the human melanoma cell line. *Melanoma Res* 2004;14:A14–A15.
107. Szabo S. Mechanism of mucosal protection. In: Hollander D, Tarnawski A. *Gastric cytoprotection. A clinician's guide*. New York, London: Plenum Medical Book Company, 1989:49-90.
108. Szabo S, Trier JS. Pathogenesis of acute gastric mucosal injury: Sulfhydryls as a protector, adrenal cortex as a modulator, and vascular endothelium as a target. In: Allen A, Flemstrom G, Garner A, Silen W, Turnberg LA. *Mechanism of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. New York: Raven, 1984: 387-393.
109. Trier JS, Szabo S, Allan CH. Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach. Ultrastructural features and effects of prostaglandin F2 beta and cysteamine. *Gastroenterology* 1987;92:13-22.



110. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology* 1985;88:228-236.
111. Zemba M, Ciliz AZ, Balenovic I, et al. BPC 157 antagonized the general anaesthetic potency of thiopental and reduced prolongation of anaesthesia induced by L-NAME/thiopental combination. *Inflammopharmacology* 2015;23:329-336.
112. Medvidovic-Grubisic M, Stambolija V, Kolenc D, et al. Hypermagnesemia disturbances in rats, NO-related: pentadecapeptide BPC 157 abrogates, L-NAME and L-arginine worsen. *Inflammopharmacology* 2017;25:439-449.
113. Kokot A, Zlatar M, Stupnisek M, et al. NO system dependence of atropine-induced mydriasis and L-NAME- and L-arginine-induced miosis: Reversal by the pentadecapeptide BPC 157 in rats and guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2016;771:211-219.
114. Vitaic S, Stupnisek M, Drmic D, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced failure of lower esophageal and pyloric sphincter and counteraction of sphincters failure with stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *J Physiol Pharmacol* 2017;68:265-272.
115. Belosic Halle Z, Vlajic J, Drmic D, et al. Class side effects: decreased pressure in the lower oesophageal and the pyloric sphincters after the administration of dopamine antagonists, neuroleptics, anti-emetics, L-NAME, pentadecapeptide BPC 157 and L-arginine. *Inflammopharmacology* 2017;25:511-522.
116. Duzel A, Vlajic J, Antunovic M, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in the treatment of colitis and ischemia and reperfusion in rats: New insights. *World J Gastroenterol* 2017;23:8465-8488.

117. Luetic K, Sucic M, Vlainic J, et al. Cyclophosphamide induced stomach and duodenal lesions as a NO-system disturbance in rats: L-NAME, L-arginine, stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Inflammopharmacology* 2017;25:255-264.
118. Amic F, Drmic D, Bilic Z, et al. Bypassing major venous occlusion and duodenal lesions in rats, and therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World J Gastroenterol* 2018;24(47):5366-5378.
119. Drmic D, Samara M, Vidovic T, et al. Counteraction of perforated cecum lesions in rats: effects of pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World J Gastroenterol* 2018;24(48):5462-5476.
120. Hernandez DE. Involvement of dopamine receptors in experimental ulceration. *Int J Tissue React* 1987;9:407-411.
121. Hernandez DE, Stanley DA, Melvin JA, Prange AJ Jr. Role of brain neurotransmitters on neurotensin-induced gastric cytoprotection. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:509-513.
122. Orlando RC, Hernandez DE, Prange AJ Jr, Nemeroff CB. Role of the autonomic nervous system in the cytoprotective effect of neurotensin against gastric stress ulcers in rats. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:149-157.
123. Hernandez DE, Adcock JW, Orlando RC, Patrick KS, Nemeroff CB, Prange AJ Jr. Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 1984;35:2453-2458.
124. Sikiric P, Separovic J, Buljat G, et al. Gastric mucosal lesions induced by complete dopamine system failure in rats. The effects of dopamine agents,

- ranitidine, atropine, omeprazole and pentadecapeptide BPC 157. *J Physiol Paris* 2000;94:105-110.
125. Sikiric P, Marovic A, Matoz W, et al. A behavioural study of the effect of pentadecapeptide BPC 157 in Parkinson's disease models in mice and gastric lesions induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J Physiol Paris* 1999;93:505-512.
126. Jelovac N, Sikirić P, Rucman R, et al. A novel pentadecapeptide, BPC 157, blocks the stereotypy produced acutely by amphetamine and the development of haloperidol-induced supersensitivity to amphetamine. *Biol Psychiatry* 1998;43:511-519.
127. Sikiric P, Jelovac N, Jelovac-Gjeldum A, et al. Pentadecapeptide BPC 157 attenuates chronic amphetamine-induced behavior disturbances. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:412-422.
128. Tohyama Y, Sikirić P, Diksic M. Effects of pentadecapeptide BPC157 on regional serotonin synthesis in the rat brain: alpha-methyl-L-tryptophan autoradiographic measurements. *Life Sci* 2004;76:345-357.
129. Sikiric P, Separovic J, Buljat G, et al. The antidepressant effect of an antiulcer pentadecapeptide BPC 157 in Porsolt's test and chronic unpredictable stress in rats. A comparison with antidepressants. *J Physiol Paris* 2000;94:99-104.
130. Boban Blagaic A, Blagaic V, Mirt M, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 effective against serotonin syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 2005;512:173-179.
131. Jelovac N, Sikiric P, Rucman R, et al. Pentadecapeptide BPC 157 attenuates disturbances induced by neuroleptics: the effect on catalepsy and gastric ulcers in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1999;379:19-31.

132. Perovic D, Buljat G, Kolenc D, Drmic D, Seiwerth S, Sikiric P. Spinal cord injury in rat – Therapeutic effect of pentadecapeptide BPC 157. *FASEB J* 2015;29:617.5.
133. Ilic S, Brcic I, Mester M, et al. Over-dose insulin and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Attenuated gastric ulcers, seizures, brain lesions, hepatomegaly, fatty liver, breakdown of liver glycogen, profound hypoglycemia and calcification in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 7:107-114.
134. Petrovic I, Dobric I, Drvis P, et al. An experimental model of prolonged esophagitis with sphincter failure in the rat and the therapeutic potential of gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Pharmacol Sci* 2006;102:269-277.
135. Dobric I, Drvis P, Petrovic I, et al. Prolonged esophagitis after primary dysfunction of the pyloric sphincter in the rat and therapeutic potential of the gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Pharmacol Sci* 2007;104:7-18.
136. Petrovic I, Dobric I, Drmic D, et al. BPC 157 therapy to detriment sphincters failure-esophagitis-pancreatitis in rat and acute pancreatitis patients low sphincters pressure. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:527-534.
137. Jandric I, Vrcic H, Jandric Balen M, et al. Salutary effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 in two different stress urinary incontinence models in female rats. *Med Sci Monit Basic Res* 2013;19:93-102.
138. Szabo S. Critical and timely review of the concept of cytoprotection. *Acta Physiol Hung* 1989;73:115-127.
139. Tlak Gajger I, Ribarić J, Smodiš Škerl M, Vlainić J, Sikirić P. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in honeybee (*Apis mellifera*) therapy, to control *Nosema ceranae* invasions in apiary conditions. *J Vet Pharmacol Ther* 2018;41:614-621.

140. Sikiric P, Seiwerth S, Aralica G, et al. Therapy effect of antiulcer agents on new chronic cysteamine colon lesion in rat. *J Physiol Paris* 2001;95:283-288.
141. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, et al. Cysteamine-colon and cysteamine-duodenum lesions in rats. Attenuation by gastric pentadecapeptide BPC 157, cimetidine, ranitidine, atropine, omeprazole, sulphasalazine and methylprednisolone. *J Physiol Paris* 2001;95:261-270.
142. Sikirić P, Mazul B, Seiwerth S, et al. Pentadecapeptide BPC 157 interactions with adrenergic and dopaminergic systems in mucosal protection in stress. *Dig Dis Sci* 1997;42:661-671.
143. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Z, et al. Salutary and prophylactic effect of pentadecapeptide BPC 157 on acute pancreatitis and concomitant gastroduodenal lesions in rats. *Dig Dis Sci* 1996;41:1518-1526.
144. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, et al. Hepatoprotective effect of BPC 157, a 15-amino acid peptide, on liver lesions induced by either restraint stress or bile duct and hepatic artery ligation or CCl4 administration. A comparative study with dopamine agonists and somatostatin. *Life Sci*. 1993;53:PL291-296.
145. Xue XC, Wu YJ, Gao MT, et al. Protective effects of pentadecapeptide BPC 157 on gastric ulcer in rats. *World J Gastroenterol* 2004;10:1032-1036.

## **11. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Borna Vrdoljak

**Datum i mjesto rođenja:** 20. svibnja 1993., Zagreb, Hrvatska

**E-mail:** borna.vrdoljak@gmail.com

### **Obrazovanje**

2014.- član Studentske sekcije za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2012.- student Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2008.-2012. – V. gimnazija u Zagrebu

2000.-2008. – Osnovna škola Jabukovac u Zagrebu

### **Znanja i vještine**

- bivši član skijaškog kluba „Medveščak“, višestruki osvajač medalja na domaćim i internacionalnim utrkama
- poznavanje engleskog jezika
- poznavanje rada na računalu (MS Office, internet)
- vozač A i B kategorije za vozila i C kategorije za plovila
- certifikat European Resuscitation Council iz osnovnog i neposrednog održavanja života (BLS, ILS)

### **Radno iskustvo**

Od 2015. aktivno sudjelovanje pri izradi brojnih znanstvenih radova na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc.

Predraga Sikirića

Od 2017. - radio ljeti kao skipper na jedrilici

Od 2012. - volontiranje u Klinici za tumore, KBC Sestre Milosrdnice

