

Citoprotektivni učinak želučanog pentadekapeptida BPC 157 kod okluzija velikih krvnih žila

Dretar, Vilim

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:091666>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vilim Dretar

**CITOPROTEKTIVNI UČINAK ŽELUČANOG
PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 KOD OKLUZIJA
VELIKIH KRVNIH ŽILA**

IZJAVA

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr.sc. Predraga Sikirića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor rada: prof.dr.sc. Predrag Sikirić, dr.med.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

PM – Pringlov manevar

I/R – Ishemijsko/reperfuzijsko

ATP – Adenozin trifosfat

BCS – Budd-Chiarijev sindrom

IVC – Donja šuplja vena

BPC – Tvar koja štiti tijelo (eng. Body protective compound)

NO – Dušikov (II) oksid (eng. Nitric oxid)

VEGF – Krvožilni endotelni faktor rasta (eng. Vascular endothelial growth factor)

FAK – Fokalna adhezijska kinaza (eng. Focal adhesion kinase)

PG – Prostaglandini

HCl – Klorovodična kiselina

NaOH – Natrijev hidroksid

NaCl – Natrijev klorid

NPY – Neuropeptid Y

CCK – Kolecistokinin

NOS – Sintaza dušičnog monoksida (eng. Nitric oxide synthase)

L-NAME – (eng. NG-nitro-L-arginine methyl ester)

PI3K – (eng. Phosphoinositide 3-kinase)

AKT – (eng. Protein kinase B)

MAPK – Mitogen aktivirana protein kinaza (eng. Mitogen-activated protein kinases)

RBBB – Blok desne grane (eng. Right bundle branch block)

EKG - Elektrokardiogram

SADRŽAJ

SAŽETAK	1
SUMMARY	2
1. UVOD	3
1.1. Okluzije velikih krvnih žila – Pringlov manevar i Budd-Chiarijev sindrom	3
1.2. Pentadekapeptid BPC 157	4
1.3. Robertova citoprotekcija i Selyev odgovor na stres	5
2. DJELOVANJE BPC 157	6
2.1. Citoprotektivno djelovanje BPC 157	6
2.2. Mehanizam djelovanja BPC 157.....	7
2.3. Djelovanje BPC 157 na okluzije krvnih žila	10
2.4. Djelovanje BPC 157 na Budd-Chiari sindrom i Pringlov manevar	14
3. ZAKLJUČAK	17
4. LITERATURA	18
5. ZAHVALA	25
6. ŽIVOTOPIS	26

SAŽETAK

Citoprotektivni učinak želučanog pentadekapeptida BPC 157 kod okluzija velikih krvnih žila

U ovom diplomskom radu želimo pojasniti na koji način stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 djeluje na okluzije velikih krvnih žila. Okluzije krvnih žila su poremećaji nastali zaustavljanjem protoka kroz krvne žile i najčešće su posljedica krvnih ugrušaka, tumora, stranih tijela ili vanjske kompresije, a ako se ne liječe, tada dovode do nekroze tkiva i smrti stanica tkiva. Dvije vrste okluzija u posebnom su fokusu u ovom radu: Budd-Chiarijev sindrom (okluzija jetrenih vena) i Pringlov manevar (okluzija portalne trijade – vene porte, jetrene arterije i jetrenog žučnog voda). Stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 posjeduje specifičnu citoprotektivnu djelotvornost te je važan posrednik Robertove teorije citoprotekcije, a također se predstavlja kao jedan od mogućih posrednika Selyevog odgovora na stres. Protektivno i terapijsko djelovanje pokazano je u studijama gdje je BPC 157 ubrzao cijeljenje kožnih rana, ubrzao cijeljenje ozljeda gastrointestinalnog trakta, tetiva, ligamenata i kostiju te je također pokazao djelotvornost na ubrzanom cijeljenju gastrointestinalnih fistula. Svojim protektivnim i terapijskim djelovanjem na endotel, BPC 157 djeluje i na epitel čime se citoprotekcija širi na organoprotekciju što u konačnici pokazuje širok raspon pozitivnih učinaka. Glavni način na koji BPC 157 ostvaruje svoje djelovanje je utjecajem na NO sustav čijim poticanjem dovodi do proširenja krvnih žila i inhibicije agregacije trombocita, a djelovanjem na VEGF sustav potiče angiogenezu i ubrzava obnovu cirkulacije. U ovom radu napravili smo pregled radova s djelovanjem BPC 157 na okluzije krvnih žila te se pokazalo da BPC 157 smanjuje ishemijsko/reperfuzijska oštećenja aktiviranjem kolateralnog krvotoka čime se smanjuju nastala oštećenja, smanjuju visoki tlakovi u okludiranim krvnim žilama, a povisuju niski tlakovi u sistemskom krvotoku te se u konačnici smanjuju lezije zahvaćenih organa. Slično djelovanje BPC 157 je pokazao i kod Budd-Chiarijevog sindroma i Pringlovog manevara aktivirajući kolaterale kroz venu azygos i rektalne vene čime su se smanjila oštećenja probavnog trakta, jetre, slezene, srca i ostalih zahvaćenih organa.

Ključne riječi: Okluzija krvnih žila, Budd-Chiarijev sindrom, Pringlov manevar, BPC 157, citoprotekcija, NO, VEGF, angiogeneza, aktivacija kolateralnog krvotoka

SUMMARY

Cytoprotective effects of gastric pentadecapeptide BPC 157 during major vessel occlusion disturbances

In this thesis, we want to clarify how the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 acts on large blood vessel occlusions. Occlusions of blood vessels are disorders caused by stopping the flow through blood vessels and are most often the result of blood clots, tumors, foreign bodies or external compression, and if not treated, they lead to tissue necrosis and death of tissue cells. Two types of occlusion are in particular focus in this paper: Budd-Chiari syndrome (occlusion of the hepatic veins) and Pringle's maneuver (occlusion of the portal triad – portal vein, hepatic artery and hepatic bile duct). The stable gastric pentadecapeptide BPC 157 possesses specific cytoprotective efficacy and is an important mediator of Robert's theory of cytoprotection, and is also presented as one of the possible mediators of Sely's response to stress. Protective and therapeutic effects have been demonstrated in studies where BPC 157 accelerated the healing of skin wounds, accelerated the healing of injuries to the gastrointestinal tract, tendons, ligaments and bones, and also showed effectiveness in the accelerated healing of gastrointestinal fistulas. With its protective and therapeutic effect on the endothelium, BPC 157 also acts on the epithelium, which extends cytoprotection to organoprotection, which ultimately shows a wide range of positive effects. The main way in which BPC 157 achieves its effect is by influencing the NO system, the stimulation of which leads to the expansion of blood vessels and the inhibition of platelet aggregation, and by acting on the VEGF system, it stimulates angiogenesis and accelerates the restoration of circulation. In this paper, we reviewed the effects of BPC 157 on blood vessel occlusions, and it was shown that BPC 157 reduces ischemia/reperfusion damage by activating collateral blood flow, which reduces the resulting damage, reduces high pressures in the occluded blood vessels, and increases low pressures in the systemic blood flow, and the lesions of the affected organs are ultimately reduced. BPC 157 showed a similar effect in Budd-Chiari syndrome and Pringle's maneuver by activating collaterals through the azygos and rectal veins, which reduced damage to the digestive tract, liver, spleen, heart and other affected organs.

Key words: Vascular occlusion, Budd-Chiari syndrome, Pringle maneuver, BPC 157, cytoprotection, NO, VEGF, angiogenesis, collateral blood flow activation

1. UVOD

1.1. Okluzije velikih krvnih žila – Pringlov manevar i Budd-Chiarijev sindrom

Okluzija krvnih žila je stanje koje nastaje kada se zaustavi protok krvi kroz krvne žile. To može biti potpuna ili djelomična okluzija, što rezultira smanjenom opskrbom krvlju. Okluzija krvnih žila može biti uzrokovana unutarnjim čimbenicima opstrukcije, kao što su krvni ugrušak, tumor, strano tijelo ili se može pojaviti kao posljedica vanjske kompresije. Ako se ne liječi, okluzija krvne žile koja opskrbljuje tkiva može dovesti do nekroze tkiva i smrti stanica tkiva (King et al. 2020). Ovaj rad je fokusiran na dvije instance venskih okluzija – Pringlov manevar i Budd-Chiarijev sindrom i posljedice njihovih okluzija.

Pringlov manevar (PM) je kirurški manevar koji se koristi za prekid protoka krvi kroz portalnu venu i jetrenu arteriju koje krvlju opskrbljuju jetru, a posljedično se prekida i protok kroz jetreni žučni kanal, a sve postavljanjem stezaljke na hepatoduodenalni ligament (Wei et al. 2019).

PM uzrokuje ishemijsko-reperfuzijsku (I/R) ozljedu jetre i crijevnu kongestiju. Hipoksija (hipoksijski stres uzrokovan ishemijom) i reoksigenacija (reperfuzijom inducirana oksigenacija koja egzacerbira inzult) se smatraju glavnim čimbenicima oštećenja tkiva tijekom I/R razdoblja. Slobodni radikali kisika, nastali tijekom reperfuzije smatraju se uzrokom staničnih oštećenja, uključujući upalu, nekrozu, hepatocelularno oštećenje i apoptozu stanica. PM se primjenjuje prilikom velikih resekcijskih operacija jetre ili kod traumatskih ozljeda jetre s krvarenjem iz unutar jetrenih krvnih žila, što dovodi do privremene ishemije organa što rezultira hipoksijom. Hipoksični stres i smanjenje razine ATP-a, tijekom ishemije organa odgovorni su za početnu ozljedu parenhima, a naknadna uspostava protoka krvi dovodi do metaboličkih poremećaja i stvaranja slobodnih radikala kisika koji induciraju mehanizme oksidativnog stresa. Uz navedeno, slobodni radikali kisika abnormalno aktiviraju Kupfferove stanice jetre na način da one luče upalne citokine i proteolitičke enzime te uzrokuju dodatna oštećenja stanica jetre. Ove promjene su klinički povezane s postoperativnim morbiditetom i mortalitetom u operacijama

resekcija jetre i transplantacijama jetre. (Suyavaran & Thirunavukkarasu 2017; Oguz et al. 2015).

Budd-Chiarijev sindrom (BCS) je kongestivna hepatopatija uzrokovana okluzijom jetrenih vena. BCS može biti uzrokovan trombotskim (oralni kontraceptivi, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, mijeloproliferativne bolesti, policitemija vera,), trombotskim komplikacijama netrombotičkih (striktura donje šuplje vene (IVC) nakon transplantacije jetre, lokalni tumori), netrombotičkim (sklerozirajući medijastinitis, transplantacija bubrega i koštane srži, karcinom bubrega, konstriktivni perikarditis) čimbenicima (Ludwig et al. 1990). Okluzija jetrenih vena dovodi do prestanka protoka krvi kroz veliku jetrenu venu ili pak obrnutog ili turbulentnog protoka krvi, nastanka velike intrahepatične ili subkapsularne kolaterale s kontinuiranim protok koji povezuje jetrene vene i dijafragmalne ili interkostalne vene (Plessier & Valla 2008). Oštećenja nastala okluzijom jetrenih vena uključuje fokalnu nekrozu jetrenih stanica cetrilobularne regije i aktivaciju stelatnih stanica jetre. Slijedom događaja, stelatne stanice jetre poprimaju obilježja miofibroblasta te luče proteine izvanstaničnog matriksa, retikulinska vlakna i fibronektin što prouzrokuje fibrozu jetrenog tkiva (Akiyoshi & Terada 1999). Pojava BCS je u 1/100 000 opće populacije diljem svijeta. Bolesnici mogu imati akutne znakove i simptome boli u truhu, ascitesa i hepatomegalije ili više kroničnih simptoma povezanih s dugotrajnom portalnom hipertenzijom (Aydinli & Bayraktar 2007).

1.2. Pentadekapeptid BPC 157

Pentadekapeptid BPC 157 ili Bepecin, stabilni želučani peptid (M(r) 40 000) (Sikirić et al. 1993), fragment je 15 od aminokiselina (Gly–Glu–Pro–Pro–Pro–Gly–Lys–Pro–Ala–Asp–Asp–Ala–Gly–Leu–Val, MW 1419), slobodno je topiv u vodi pri pH 7,0 te u fiziološkoj otopini (Sikirić 1999). BPC 157 posjeduje specifičnu citoprotektivnu djelotvornost te je važan posrednik Robertove teorije citoprotekcije (Sikirić et al. 2010) i predstavlja se kao jedan od mogućih posrednika Selyevog odgovora na stres (Sikirić et al. 2017).

Neki od učinaka BPC 157 uključuju ubrzavanje cijeljenja kožnih rana (Seiwerth et al. 2021), ubrzavanje cijeljenja ozljeda gastrointestinalnog trakta, tetiva, ligamenata i

kostiju (Seiwerth et al. 2018), ubrzavanje cijeljenja gastrointestinalnih fistula (Sikirić et al. 2020a), snažno angiomodulatorno djelovanje preko raznih vazoaktivnih putova i sustava (npr. NO, VEGF, FAK) čime dovodi do ubrzavanja cijeljenja tkiva poticanjem stvaranja novih krvnih žila preko procesa angiogeneze i vaskulogeneze ili pak otvaranjem kolaterala (Seiwerth et al. 2014) te u konačnici citoprotektivni učinak pentadekapeptida BPC 157 kod poremećaja okluzija velikih krvnih žila (Pringlov manevar i Budd Chiari sindrom) i ishemijsko-reperfuzijskih ozljeda tkiva (Sikirić et al. 2022).

1.3. Robertova citoprotekcija i Selyev odgovor na stres

Za otkriće citoprotekcije zaslužni su Andre Robert i kolege koji su 1979. g. pokazali da male doze prostaglandina (PGF₂ i PGFB) sprječavaju nekrozu epitela sluznice želuca uzrokovanu alkoholom, HCl, NaOH, hipertoničnom NaCl i termičkom ozljedom i to bez inhibitornog utjecaja na sekreciju želučane kiseline, što je promijenilo paradigmu prema kojoj se zaštita sluznice želuca može ostvariti samo utjecajem na lučenje kiseline u želucu (Mózsik 2010). Iako je u početku koncept citoprotekcije bio ograničen samo na sluznicu želuca, kasnijim istraživanjima koje su proveli Robert i suradnici o protektivnom djelovanju prostaglandina E na ceruleinom inducirano upalu gušterače, taj je koncept proširen i na ostala tkiva i organe pa je tako citoprotekcija prerasla u organoprotekciju (Robert et al. 1989). Osnovni princip koncepta citoprotekcije/organoprotekcije je homeostaza između zaštite tkiva od oštećenja i oporavka nakon oštećenja. Prostaglandini kao takvi ne zadovoljavaju kriterije kako bi bili medijatori citoprotekcije jer svoje povoljno djelovanje ostvaruju samo kada se primjenjuju prije ozljede, ali ne i kada se daju nakon ozljede. Na slične praktične zapreke su naišli i standardni peptidergijski faktori rasta i angiogeni faktori rasta koji su redovito trebali razne sustave nosača kako bi djelovali, ali je i to djelovanje često bilo ograničeno na specifična tkiva (Sikirić et al. 2020b).

Koncept sindroma opće prilagodbe ili biološkog stresa razvio je Hans Selye te se on sastajao od tri komponente: faze alarma, faze prilagodbe i faze iscrpljenosti. Svojim istraživanjima provedenim na štakorima kojima je ili uzrokovao stres ili primjenio štetni agens, Selye je uvidio trijadu odgovora koja se gotovo uvijek ponavljala:

povećanje korteksa nadbubrežne žlijezde, smanjenje veličine timusa i limfnog tkiva te ulceracije koje bi se javile na želucu i dvanaesniku (Szabo et al. 2017). Selyejev koncept odgovora na stres kasnije je uvelike pridonio razvoju kortikosteroidne terapije.

Bitno je napomenuti da se oba koncepta temelje na djelovanju protive štetnih nespecifičnih agenasa koji induciraju nespecifične lezije te da oba koncepta također induciraju organoprotekciju (Selyeov koncept homeostaze koju je potrebno ponovno uspostaviti odgovorom na stres nasuprot Robertove direktne zaštite stanica želuca koju treba generalizirati primjenom citoprotektivnih sredstava) i prilagodbu (Selyeov mali stres koji štiti od jakog stresa nasuprot Robertovih malih iritansa koji štite od jakih iritansa – koncept prilagodljive citoprotekcije). Iako su teoretski oba koncepta prihvaćena, sve do otkrića BPC 157, osnovni je medijator koji bi povezoao teorijske koncepte i praktičnu realizaciju je ostao neotkriven (Sikirić et al. 2022).

2. DJELOVANJE BPC 157

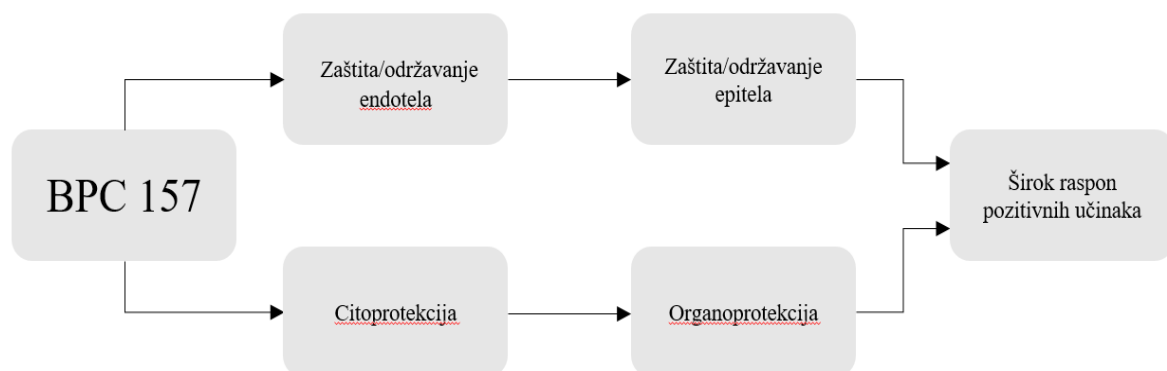
2.1. Citoprotektivno djelovanje BPC 157

Iako su mnoge tvari (prostaglandini, somatostatini, sulfhidrili) istraživane kao potencijalni medijatori teorijskih konceptata citoprotekcije/adaptivne citoprotekcije/organoprotekcije, niti jedna od tih tvari sve do pojave BPC157 se nije u praksi pokazala kao takva. Stabilni želučani pentadekapeptid BPC157 u potpunosti zadovoljava kriterije aktivnosti da bi ga se smatralo medijatorom Robertovog koncepta citoprotekcije i Selyevog odgovora na stres: stabilan je i izvoran u ljudskom želučanom soku, sa efektivnim profilaktičnim i terapijskim djelovanjem na lezije u cijelom gastrointestinalnom traktu (Sikirić et al. 2010).

Brojna provedena istraživanja dokazala su citoprotektivno djelovanje BPC 157 kao npr. u gastrektomiranim štakorima kojima subkutano apliciran cistamin koji je u kontrolnim skupinama uzrokovao duodenalne ulkuse (duodenalne ulkuse nastale neovisno od lučenja želučane kiseline), BPC 157 i referentni agensi (cimetidin, ranitidin, omeprazol, bromokripti, atropin) aplicirani 1 sat prije aplikacije cistamina pokazali su citoprotektivno djelovanje prevenirajući nastanak duodenalnih ulkusa

(Sikirić i sur 1997a). Nadalje, studija u kojoj je bila uspoređivana djelotvornost BPC157 i bromokriptina, amantadina, famotidina, cimetidina, somatostatina, NPY, sekretina, CCK na tri eksperimentalna modela ulkusa (48h imobilizacijski stres test, subkutana aplikacija cistamina i intragastrična aplikacija 96% etanola) pokazala je jedino konzistentno pozitivan učinak BPC157 u (pre/ko/post-tretman) testiranim modelima čije je djelovanje objašnjeno snažnim protektivnim učinkom na endotel (Sikirić et al. 1994). Istraživanje djelovanja BPC 157 na vratnu ezofagokutanu fistulu štakora. Ovaj rad je pokazao pozitivan terapijski učinak BPC157 bilo da je dan per oralno i intraperitonealno, bilo u μm bilo u ng dozama što dokazuje da BPC157 ima pozitivan terapijski učinak na epitel (Cesarec et al. 2013).

Slijedom navedenoga, BPC 157 se savršeno podudara s originalnim Robertovim citoprotektivnih zahtjevima imajući u vidu njegovo i protektivno (važno za održavanje neometane funkcije organa) i terapijsko (važno za mogući preokret oštećenog tkiva u normalnu strukturu i prekid štetnih događaja) djelovanje na endotel što slijedom događaja dovodi do djelovanja na epitel (Slika 1.) (Sikirić et al. 2022).



Slika 1. Shematski prikaz djelovanja BPC 157

2.2. Mehanizam djelovanja BPC 157

Iako su provedena mnogobrojna istraživanja, točan mehanizam djelovanja pentadekapeptida BPC 157 još nije otkriven i nalazi se u fazi istraživanja. Djelovanje BPC 157 na različita tkiva i organe ostvaruje djelovanjem na nekoliko sustava, najviše je istraženo djelovanje na NO sustav (Drmic et al. 2018; Boban Blagaic et al. 2006).

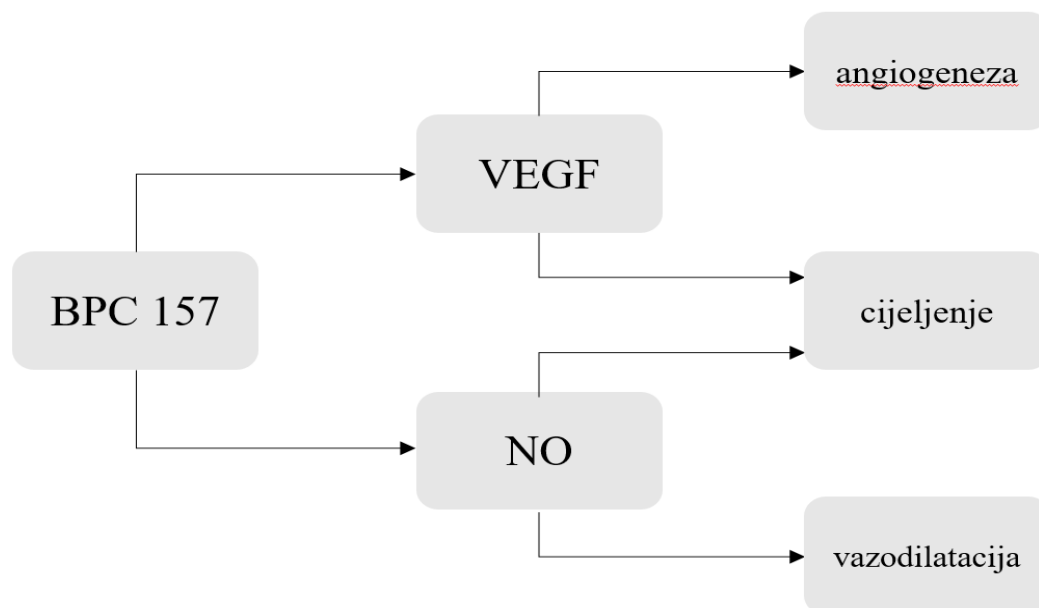
Dušikov oksid (NO) ima važnu funkcijsku ulogu u različitim fiziološkim sustavima. U krvožilnom sustavu NO izaziva proširenje krvnih žila, inhibira agregaciju trombocita, sprječava adheziju neutrofila i trombocita za endotelne stanice, inhibira proliferaciju stanica glatkih mišića, regulira apoptozu i održava funkcionalnost endotelne barijere. NO kojeg proizvode neuroni ima ulogu neurotransmitera dok NO kojeg proizvode makrofazi, a koji nastaje kao odgovora na patogene mikrobe, ima antimikrobno djelovanje. NO se sintetizira iz L-arginina djelovanjem NO sintaze (NOS), enzima sa tri izoforme (Rosselli et al. 1998) . Neuronalna sintaza (nNOS ili NOS 1) prisutna je u moždanom tkivu, plućima, bubrezima i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, a sudjeluje u proizvodnji NO u neurotransmisiji i neuromodulaciji. Inducibilna NO sintaza (iNOS ili NOS II) nastaje kao odgovor na prisutnost bakterijskih liposaharida i citokina organizmu, a potiče sintezu NO koji ima antivirusni, antibakterijski i antitumorski učinak. Prevelika sinteza NO oštećuje zdravo tkivo te na taj način NO sudjeluje u patogenezi autoimunih bolesti. Endotelna NO (eNOS ili NOS3) sintaza prisutna u endotelnim stanicama, hepatocitima i trombocitima uzrokuje vazodilataciju, inhibiciju agregacije i adhezije trombocita, kontroli proliferacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila te inhibicije ateroskleroze. (Đuzel 2022).

U studiji utjecaja NO agonista, antagonista i pentakadekapeptida BPC 157 na razvoj sindroma plućne hipertenzije i oštećenja. Kronična aplikacija inhibitora NO sintaze (L-NAME) dovela je do vazokonstrikcije i povišenja krvnog tlaka, a simultana aplikacija L-NAME i aktivatora NO sintaze (L-arginina) ili BPC 157 dovela je sprječavanja njihovog nastanka. Primjena L-NAME u ovom slučaju uzrokovala sindrom plućne hipertenzije u tretiranim pilićima, dok je u drugoj skupini to spriječeno istovremenom aplikacijom ili L-arginina i BPC 157. Patohistološki nalaz akutnih i kroničnih oštećenja pokazao je da L-NAME uzrokuje teška oštećenja tkiva (miokard i nekroza jetrenih stanica) dok je primjena L-arginina uzrokovala kongestiju, edem i krvarenja u svim organima. BPC 157 uspješno je spriječio učinak L-NAME, ali za razliku od L-arginina nije uzrokovao nikakva oštećenja tkiva ili organa (Grabarević et al. 1997). Sličan učinak BPC 157 ima u studiji utjecaja na želučane lezije uzrokovane 96% etanolom, gdje BPC 157 i L-arginin pokazuju antiulcerativno djelovanje kada su aplicirani samostalno, to je djelovanje slabije kada BPC 157 apliciran sa L-NAME, dok antiulcerativni učinak L-arginina u potpunosti poništen aplikacijom L-NAME. Kada je mjeran krvni tlak, BPC 157 je snizio tlak koji je bio povišen aplikacijom L-NAME, te

povisio tlak snižen aplikacijom L-arginina (Sikirić et al.1997b). Navedeni radovi potvrđuju da BPC 157 potiče sintezu NO, ali na drugačiji i uspješniji način nego aktivatori NO sintaze (L-arginin) (Sikirić et al. 2014), što dokazuje jedan od mehanizama citoprotektivnog djelovanja BPC 157 (Slika 2) (Sikirić et al. 2006).

Drugi sustav pomoću kojega se objašnjava mehanizam djelovanja BPC 157 je djelovanjem na VEGF (faktor rasta endotela krvnih žila) sustav, čime se objašnjava angiogenetski/angiomodulatorni potencijal koji je usko povezan sa procesom cijeljenja (Brčić et al. 2009). Istraživanja su pokazala da BPC 157 povećava ekspresiju VEGFR-2 (receptor za faktora rasta endotela krvnih žila) na krvnim žilama i pokreće fosforilaciju VEGFR2 i aktivaciju Akt-eNOS signalnog puta koji pak potiče angiogenezu i ubrzava obnovu cirkulacije ishemičnog ekstremiteta štakora (Hsieh et al. 2017). Aktivacija VEGFR2 dovodi do aktivacije PI3K/AKT signalnog puta, povišenje razine kalcija u stanici i aktivacije kalmodulina koji svojim djelovanjem aktivira eNOS čime se sintetizira NO, tvar koja dovodi do vazodilatacije, povišene vaskularne propusnosti i preživljenja stanica endotela krvnih žila (Karar i Maity 2011). U modelu klopidogrelom uzrokovane ozljede sluznice želuca, pokazano je da BPC 157 ublažava oštećenje sluznice inhibiranjem upalnog odgovora i poticanjem angiogeneze sluznice želuca preko VEGF-A/VEGFR1 posredovanog-AKT/p38/MAPK signalnog puta (Wu et al. 2020). Zaključno, djelovanjem na VEGF sustav BPC 157 ostvaruje svoju angiomodulatorni učinak na cijeljenje tkiva (Slika 2.) (Seiwerth et al. 2018).

Nadalje, BPC 157 je pokazao gastroprotektivno djelovanje u stres testu na štakorima, gdje je pokazana inhibitorna aktivnost na presinaptičke inhibitorne α_2 receptore čime je stimulirao otpuštanje kateholamina koji pokazuju protektivno djelovanje na nastanak želučanih stres ulkusa. Također je uočen, neposredno stimulacijski učinak na α_1 postsinaptičke receptore čije je mehanizme još treba istražiti. Između ostaloga, BPC 157 je pokazao i protektivno djelovanje stimulacijom centralnog dopaminergičkog sustava (Sikirić et al. 1997c), čime se potvrđuje teza da je BPC 157 ima mnogobrojne mehanizme djelovanja od kojih su mnogi još neistraženi. Na posljetku, potrebno je spomenuti i interakciju BPC 157 sa serotoninergičkim sustavom gdje BPC 157 ima pozitivno djelovanje na prezentaciju i inicijaciju serotoninskog sindroma (Boban Blagaic et al. 2005).



Slika 2. Shematski prikaz mehanizma djelovanja BPC 157

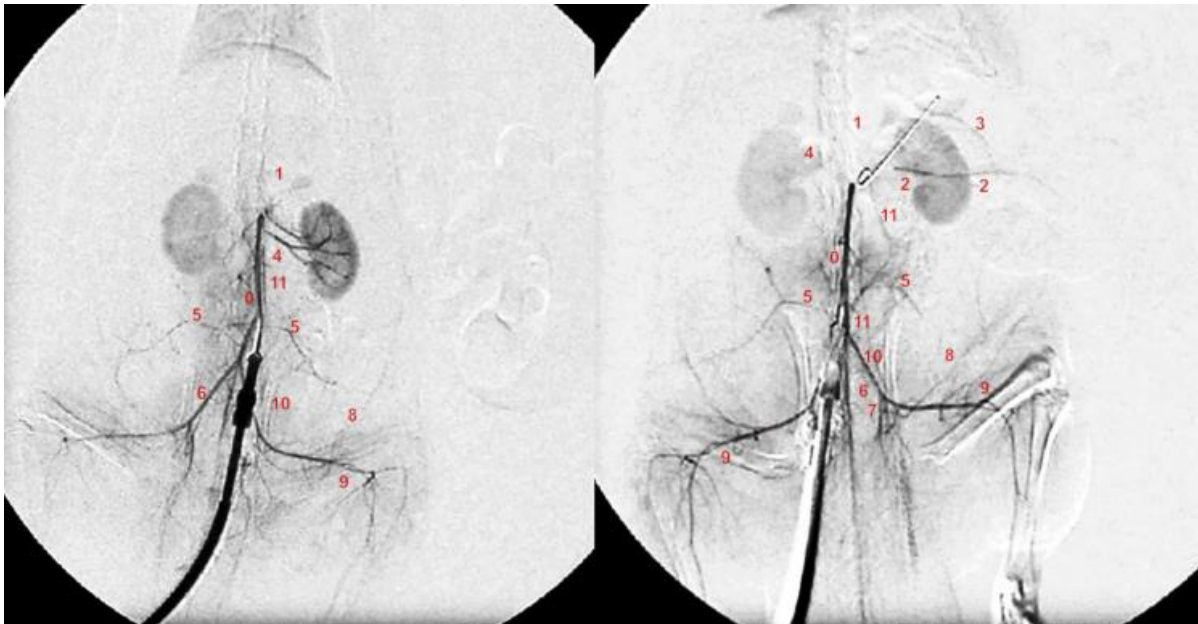
2.3. Djelovanje BPC 157 na okluzije krvnih žila

Pozitivno djelovanje pentadekapeptida BPC 157 na cijeljenje tkiva u posljednje se vrijeme sve više objašnjava poticanjem procesa angiogeneze. Pro angiogenetsko djelovanje BPC 157 preko aktivacije VEGFR2-Akt-eNOS signalnog puta dovodi do ekspresije VEGFR2 čime se povećava broj krvnih žila u oštećenom tkivu (Hsieh et al. 2017).

U modelu ishemije stražnje noge štakora uklonjena je femoralna arterija od proksimalnog izvorišta u ilijačnoj arteriji do mjesta grananja na poplitealnu arteriju i safenalnu arteriju štakora što je dovelo do potpunog prestanka krvotoka u mišiće smještene niže od arterije. Induciranjem internalizacije VEGFR2, aplikacija pentadekapeptida BPC 157 dovela je do ubrzanog formiranja cijevi endotelnih stanica, angiogeneze i bržeg oporavka stražnje noge štakora (Hsieh et al. 2017). U modelu amputacije repa štakora, BPC 157 je smanjio vrijeme krvarenja i volumen izgubljene krvi te smanjio posljedičnu trombocitopeniju što pokazuje i hemostatski potencijal BPC 157 (Stupinšek et al. 2015).

Jedan od načina na koji BPC 157 ublažuje štetne učinke okluzija krvnih žila je aktivacija kolateralnih puteva krvi. Tako je ishemijsko-reperfuzijska ozljeda transverzalnog i descedentnog kolona, nastala ligacijom dvije lijevih arterija kolike,

oslabljena aplikacijom BPC 157 koji je potaknuo otvaranja kolaterala između arkada arterija što je povratilo tok krvi i smanjilo ishemiju zahvaćenog tkiva. Ovakav učinak BPC 157 je očuvao integritet mukozne sluznice, smanjio edeme lamine proprije i submukoznog tkiva te stazu krvi submukoznih krvnih žila (Đuzel et al. 2017). Sličan učinak koji je doveo do cijeljenja epitela uočen je u modelu perforacije cekuma gdje BPC 157 uzrokovao kontrakciju defekta, skraćenje vremena krvarenja i pojavu sitne mreže krvnih žila koje su se granale oko ozljede te u konačnici manji defekt s manje peritonealnih adhezija cekuma (Drmić et al. 2018). Ozljeda sluznice duodenuma ligacijom (hemoragijska lezija mukoze, kongestija seroze) gornje prednje pankreatoduodenalne vene je nakon aplikacije BPC 157 bila manja te je BPC 157 ponovno pokazao djelovanje održavanjem protoka kroz kolateralne arkadne duodenalne vene prema prednjoj pankreatikoduodenalnoj i gornju mezenteričnoj veni (Amić et al. 2018). Nadalje, u modelu okluzija gornje mezenterične arterije BPC 157 je smanjio mnogostruka oštećenja organa (srce, pluća, jetra, bubrega, probavnog trakta, mozga) regrutiranjem kolateralnog protoka krvi kroz donju prednju pankreatoduodenalnu i donju mezenteričnu arteriju čime je zaobiđena okluzija gornje mezenterične vene što je oslikano angiografskim prikazom (slika 3.). Portalna hipertenzija i aortna hipotenzija bili su umanjeni, a venski i arterijski trombi gotovo pa eliminirani (Knežević et al. 2021a).



Slika 3. Angiografski prikaz štakora s ligiranom gornjom mesenteričnom arterijom. Prikaz: (0) abdominalna aorta, (1) celijačni trunkus, (2) gornja mesenterična arterija, (3) donja prednja pankreatoduodenalna arterija, (4) renalna arterija, (5) iliolumbarna arterija, (6) zajednička ilijačna arterija, (7) unutarnja ilijačna arterija, (8) donja epigastrična arterija, (9) ilijakofemoralna arterija, (10) testikularna arterija, (11) donja meseterična arterija štakora. Lijevo angiografski prikaz nakon aplikacija fiziološke otopine, desno prikaz nakon aplikacije BPC 157 (Knežević et al. 2021a).

Također, terapijski utjecaj BPC 157 na tlakove u abdominalnom krvožilju istraživani su u modelu abdominalnog kompartment sindroma uzrokovanog intraperitonealnim upuhivanjem zraka pod kontrolom manžete. BPC 157 je ponovno pokazao učinak smanjenja portalnog, kavalnog, aortalnog tlaka, smanjenja EKG poremećaja, eliminacije venskih i arterijskih trombova te očuvanja tkiva mozga, srca, pluća, jetre, bubrega i probavnog trakta. Najbitnije saznanje o djelovanju BPC 157 je brzo aktiviranje kolaterale kroz venu azygos koja povezuje donju šuplju venu i gornju šuplju venu čime je poništena prezentacija inače smrtonosnog abdominalnog kompartment sindroma (Tepeš et al. 2021). Između ostaloga, terapijski učinak prikazan je i u modelu okluzije gornje mezenterične vene što dovodi od poremećaja venskog protoka krvi i progresivnog oštećenja tkiva i organa. Aplikacija BPC 157 u štakore kojima je okludirana gornja mezenterična vena, dovela je do aktivacije venskog kolateralnog krvotoka. Venografski je prikazana (slika 4.) aktivacija venskih

kolaterala gornja mezenterična vena-donja prednja pankreatoduodenalna vena-gornja prednja pankreatoduodenalna vena-pilorična vena-portalna vena ili alternativnih kolaterala kroz zajedničke donje količne vene u donje šuplju venu i kroz donju mezenteričnu venu prema lijevoj količnoj veni. Aktivacijom kolaterala BPC 157



Slika 4. Venografski prikaz štakora s ligiranom gornjom mesenteričnom venom. Nakon ligacije i aplikacije BPC 157 (a) jasno su prikazane kolaterale pomoću kojih se zaobilazi okludirana gornja mesenterična vena preko donje prednje pankreatoduodenalne vene, gornje prednje pankreatodudenalne vene, pilorične vene sve do portalne vene čime se ponovno uspostavlja mesenterično-portalni krvotok. Nakon ligacije i aplikacije fiziološke otopine (b) prikazana je slaba prezentacija venskog krvotoka (Knežević et al. 2021b)

spriječio je nastanak lezija u probavnom sustavu te plućima, jetri, bubrezima i srcu (Knežević et al. 2021b).

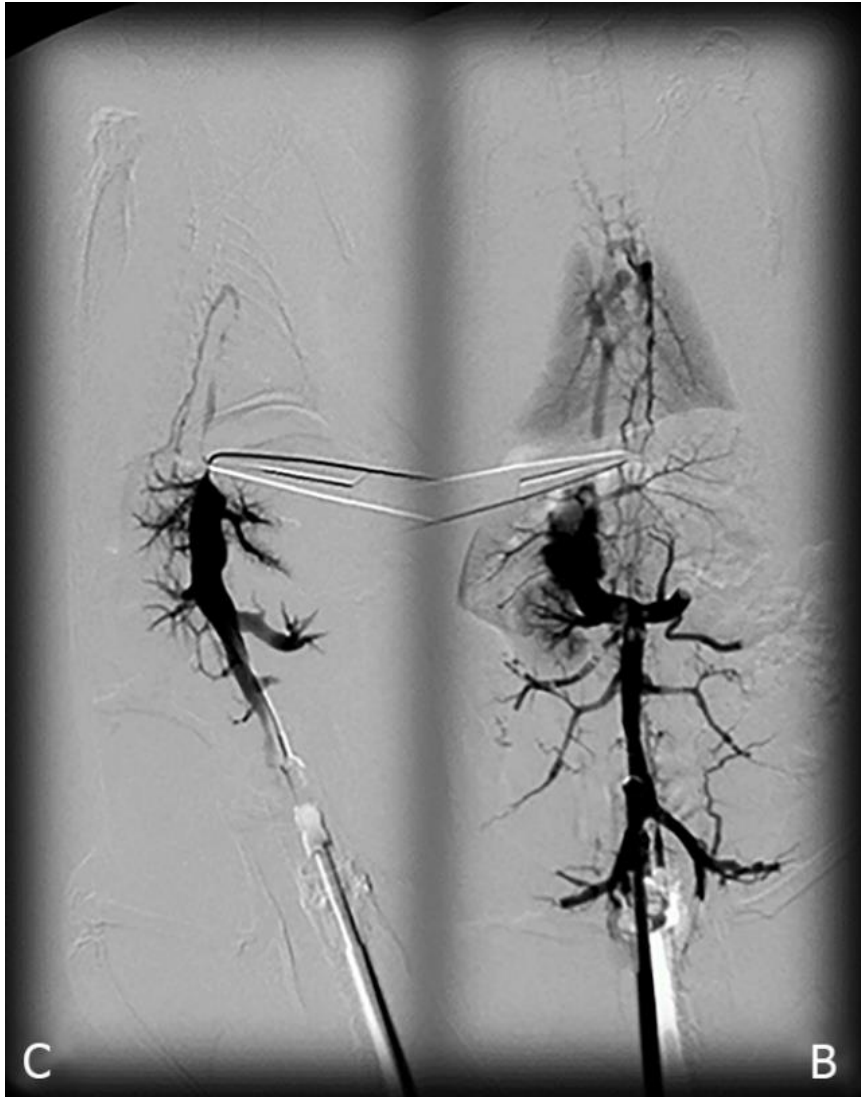
Pored ostaloga, u modelu termino-terminalne anastomoze abdominalne aorte BPC 157 je spriječio značajno stvaranje tromba i okluziju aorte čime je očuvana mišićna snaga i sposobnost hodanja štakora što pokazuje antitrombotsko djelovanje BPC 157 (Hrelec et al. 2009).

Zaključno, BPC 157 je pokazao mnogostruke učinke na krvne žile, od poticanja angiogeneze i stvaranja novih krvnih žila (Hsieh et al. 2017), hemostaze (Stupinšek et al. 2015) i najvažnije ublažavanje ishemijsko-reperfuzijskih ozljeda nastalih okluzijom aktiviranjem kolateralnog protoka krvi (Đuzel et al. 2017; Drmić et al. 2018; Amić et al. 2018; Knežević et al. 2021a; Tepeš et al. 2022; Knežević et al. 2021b).

2.4. Djelovanje BPC 157 na Budd-Chiari sindrom i Pringlov manevar

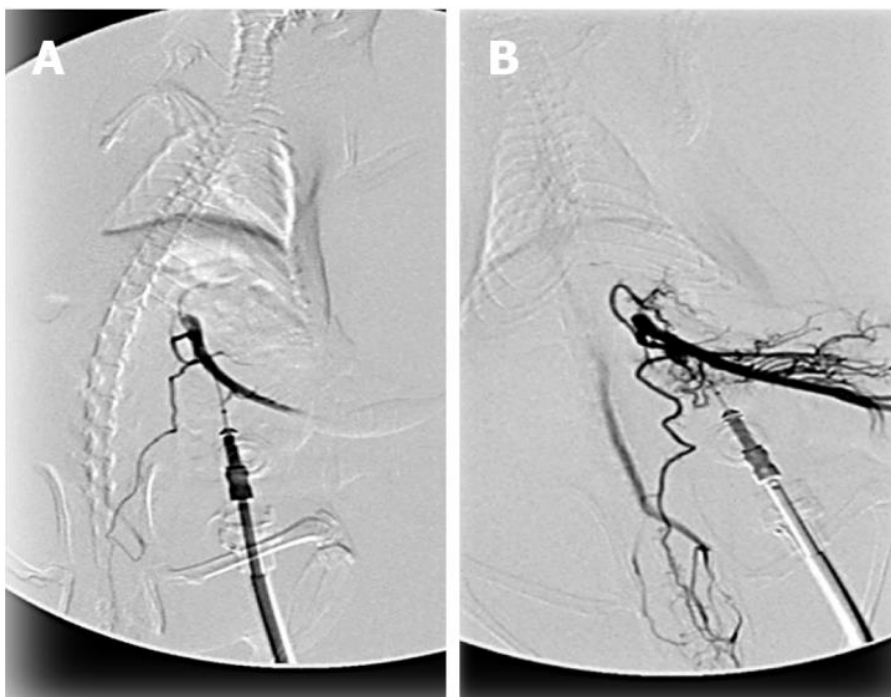
Budd-Chiari sindrom definira se kao opstrukcija venskog toka krvi iz jetre, a najčešće se prepisuje trombozi koja može nastati u malim jetrenim venama do ulaza donje vene kave u desni atrij. U ovoj studiji na štakorima, ligirana je bila donja šuplja vena, proksimalno od spoja jetrenih vena i donje šuplje vene. Ligacija, odnosno opstrukcija donje šuplje vene dovodi do porasta tlaka u veni porti i donjoj šupljoj veni te sustavnog smanjenja tlaka (u abdominalnoj aorti), povećanja P vrijednosti, značajne ST elevacije i tahikardije što nastaje kao posljedica akutne trombotičke koronarne okluzije i zatajenja desnog srca, progresivne tromboze u portalnoj veni, veni slezene, gornjoj mesenteričnoj veni i donjoj šupljoj veni te u jetrenim i koronarnim arterijama, hepatomegalije i splenomegalije te nastanka hemoragijskih lezija u želucu, duodenumu, jejunumu, ileumu, cekumu i ascedentnom kolonu. Aplikacija BPC 157 dovela je do aktivnog zaobilazanja okluzije aktivirajući protok kroz venu azygos (donja šuplja vena-vena azygos-gornja šuplja vena) ili rektalne vene (vena porte-donja mezenterična vena-rektalne vene-donja šuplja vena) (slika 5), što je za posljedicu imalo smanjenje portalnog i kavalnog tlaka te sistemne hipotenzije. Također, masa trombova nastalih nakon aplikacije BPC 157 bila je značajno manja od masa trombova u kontrolnim životinjama što potvrđuje antitrombotičko djelovanje.

Poremećaji EKG-a viđeni u kontrolnim životinjama nestali su aplikacijom BPC 157, a lezije ostalih zahvaćenih tkiva i organa bile su manje zahvaljujući povećanom grananju krvnih žila u seroznom sloju, a hepatomegalija i splenomegalija su također bile značajno manje izražene (Gojković et al. 2020).



Slika 5. Venografski prikaz štakora sa suprahepatičnom okluzijom donje šuplje vene. Desno (B) je prikaz nakon aplikacije BPC 157 koji pokazuje protok krvi kroz kolateralnu venu azygos prema gornjoj šupljoj veni, od portalne vene kroz gornju i donju mesenteričnu venu, rektalnu venu, lijevu ilijačnu venu do donje šuplje vene. Lijevo (C) je prikaz nakon aplikacije fiziološke otopine bez aktivacije kolatera (Gojković et al. 2020).

Pringlov manevar je naziv za opstrukciju portalne trijade (vene porte, jetrene arterije i jetrenog žučnog voda). Okluzija portalne trijade dovodi do portalne hipertenzije i sistavne hipotenzije, a koji nakon otklanjanja okluzije perzistiraju. Također, dolazi do poremećaja u EKG-u u obliku povišenih P valova, tahikardije i nastanka QRS kompleksa nalik onih u blokadi desne grane (RBBB) provodnog sustava srca. Nadalje, okluzija dovodi do progresivne tromboze portalne i slezenske vene, gornje mezenterijske i donje vene kave kao i jetrene arterije, te u konačnici lezija jetre i probavnog trakta splenomegalije. Slično kao i u prethodno prikazanim radovima, BPC 157 je poticanjem kolaterala od portalne vene preko gornje i donje mezenterijske vene, rektalne vene, lijeve ilijačne vene do donje šuplje vene (Slika 6.), ublažio poremećaje nastale okluzijom portalne trijade pa su tako portalna hipertenzija i sustavna hipotenzija bile značajno ublažene, trombovi nastali u portalnoj i slezenskog veni, gornjoj mesenterijskoj i donjoj šupljoj veni te jetrenoj arteriji značajno manjih volumena i masa, a lezije jetre i probavnog sustava mnogostruko manjeg obujma (Kolovrat et al. 2020).



Slika 6. Venografski prikaz štakora sa okluzijom portalne trijade. Desno (B) je prikaz nakon aplikacije BPC 157 koji pokazuje protok krvi kroz kolaterale od portalne vene kroz gornju i donju mesenteričnu venu, rektalnu venu, lijevu ilijačnu venu do donje šuplje vene. Lijevo (A) je prikaz nakon aplikacije fiziološke otopine bez aktivacije kolaterala (Kolovrat et al. 2020).

3. ZAKLJUČAK

Pentadekapeptid BPC 157, stabilan je želučani peptid koji posjeduje specifičnu protektivnu i terapeutsku aktivnost djelujući kao posrednik Robertove teorije citoprotekcije (Sikirić et al. 2010) te kao jedan od mogućih posrednika Selyevog odgovora na stres (Sikirić et al. 2017). Neki od učinaka BPC 157 su ubrzavanje cijeljenja ozljeda probavnoga trakta, tetiva ligamenata i kostiju (Seiwerth et al. 2018), ubrzavanje cijeljenja gastrointestinalnih fistula (Sikirić et al. 2020a) te ubrzavanje cijeljenja kožnih rana (Seiwerth et al. 2021), a svoj učinak ostvaruje djelujući na NO sustav gdje poticanjem stvaranja NO (Sikirić et al. 2014) dovodi do proširenja krvnih žila i inhibicije agregacije trombocita (Rosselli et al. 1998) te djelovanjem na VEGF sustav gdje povećanjem ekspresije VEGFR-2 dovodi do ubrzane angiogeneze i obnove cirkulacije u ishemijskom tkivu (Hsieh et al. 2017). BPC 157 svoje djelovanje na posljedice okluzija krvnih žila ostvaruje povećavajući protok krvi kroz kolaterale čime dovodi do zaobilazjenja okluzija, a posljedično do smanjenja povišenog krvnog tlaka u okludiranoj krvnoj žili, povećanja smanjenog sistemskog krvnog tlaka, smanjenja hipoksije tkiva koje okludirana krvna žila perfundira, smanjenja mase tromba koji nastaju u okludiranim krvnim žilama, te u konačnici smanjenja nastanka ishemijsko/reperfuzijskih lezija tkiva i organa (Kolovrat et al. 2020).

4. LITERATURA

Akiyoshi, H., & Terada, T. (1999). Centrilobular and perisinusoidal fibrosis in experimental congestive liver in the rat. *Journal of hepatology*, 30(3), 433–439.

Amic, F., Drmic, D., Bilic, Z., Krezic, I., Zizek, H., Peklic, M., Klicek, R., Pajtak, A., Amic, E., Vidovic, T., Rakic, M., Milkovic Perisa, M., Horvat Pavlov, K., Kokot, A., Tvrdeic, A., Boban Blagaic, A., Zovak, M., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2018). Bypassing major venous occlusion and duodenal lesions in rats, and therapy with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World journal of gastroenterology*, 24(47), 5366–5378.

Aydinli, M., & Bayraktar, Y. (2007). Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World journal of gastroenterology*, 13(19), 2693–2696.

Boban Blagaic, A., Blagaic, V., Mirt, M., Jelovac, N., Dodig, G., Rucman, R., Petek, M., Turkovic, B., Anic, T., Dubovecak, M., Staresinic, M., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2005). Gastric pentadecapeptide BPC 157 effective against serotonin syndrome in rats. *European journal of pharmacology*, 512(2-3), 173–179.

Brcic, L., Brcic, I., Staresinic, M., Novinscak, T., Sikiric, P., & Seiwert, S. (2009). Modulatory effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 on angiogenesis in muscle and tendon healing. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 60 Suppl 7, 191–196.

Cesarec, V., Becejac, T., Misic, M., Djakovic, Z., Olujic, D., Drmic, D., Brcic, L., Rokotov, D. S., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2013). Pentadecapeptide BPC 157 and the esophagocutaneous fistula healing therapy. *European journal of pharmacology*, 701(1-3), 203–212.

Drmic, D., Samara, M., Vidovic, T., Malekinusic, D., Antunovic, M., Vrdoljak, B., Ruzman, J., Milkovic Perisa, M., Horvat Pavlov, K., Jeyakumar, J., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2018). Counteraction of perforated cecum lesions in rats: Effects of pentadecapeptide BPC 157, L-NAME and L-arginine. *World journal of gastroenterology*, 24(48), 5462–5476.

Duzel, A., Vlainic, J., Antunovic, M., Malekinusic, D., Vrdoljak, B., Samara, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Vidovic, T., Bilic, Z., Knezevic, M., Sever, M., Lojo, N., Kokot, A., Kolovrat, M., Drmic, D., Vukojevic, J., Kralj, T., Kasnik, K., Siroglavic, M., ... Sikiric, P. (2017). Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in the treatment of colitis and ischemia and reperfusion in rats: New insights. *World journal of gastroenterology*, 23(48), 8465–8488.

Duzel, A. Utjecaj pentadekapeptida BPC 157 na cijeljenje kolokolične anastomoze u uvjetima venske kongestije u štakora (2022) Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet. Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:652739>

Gojkovic, S., Krezic, I., Vrdoljak, B., Malekinusic, D., Barisic, I., Petrovic, A., Horvat Pavlov, K., Kolovrat, M., Duzel, A., Knezevic, M., Kasnik Kovac, K., Drmic, D., Batelja Vuletic, L., Kokot, A., Boban Blagaic, A., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2020). Pentadecapeptide BPC 157 resolves suprahepatic occlusion of the inferior caval vein, Budd-Chiari syndrome model in rats. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 11(1), 1–19.

Grabarevic, Z., Tisljar, M., Artukovic, B., Bratulic, M., Dzaja, P., Seiwert, S., Sikiric, P., Peric, J., Geres, D., & Kos, J. (1997). The influence of BPC 157 on nitric oxide agonist and antagonist induced lesions in broiler chicks. *Journal of physiology, Paris*, 91(3-5), 139–149.

Hrelec, M., Klicek, R., Brcic, L., Brcic, I., Cvjetko, I., Seiwert, S., & Sikiric, P. (2009). Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 60 Suppl 7, 161–165.

Hsieh, M. J., Liu, H. T., Wang, C. N., Huang, H. Y., Lin, Y., Ko, Y. S., Wang, J. S., Chang, V. H., & Pang, J. S. (2017). Therapeutic potential of pro-angiogenic BPC157 is associated with VEGFR2 activation and up-regulation. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 95(3), 323–333.

Karar, J., & Maity, A. (2011). PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 51.

King, M., Walker, L., Convery, C., & Davies, E. (2020). Management of a Vascular Occlusion Associated with Cosmetic Injections. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 13(1), E53–E58.

Knezevic, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Vranes, H., Malekinusic, D., Vrdoljak, B., Knezevic, T., Horvat Pavlov, K., Drmic, D., Staroveski, M., Djuzel, A., Rajkovic, Z., Kolak, T., Lovric, E., Milavic, M., Sikiric, S., Barisic, I., Tepes, M., Tvrdeic, A., ... Sikiric, P. (2021b). Complex Syndrome of the Complete Occlusion of the End of the Superior Mesenteric Vein, Opposed with the Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 in Rats. *Biomedicines*, 9(8), 1029.

Knezevic, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Malekinusic, D., Vrdoljak, B., Vranes, H., Knezevic, T., Barisic, I., Horvat Pavlov, K., Drmic, D., Staroveski, M., Djuzel, A., Rajkovic, Z., Kolak, T., Kocman, I., Lovric, E., Milavic, M., Sikiric, S., Tvrdeic, A., ... Sikiric, P. (2021a). Occlusion of the Superior Mesenteric Artery in Rats Reversed by Collateral Pathways Activation: Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy Counteracts Multiple Organ Dysfunction Syndrome; Intracranial, Portal, and Caval Hypertension; and Aortal Hypotension. *Biomedicines*, 9(6), 609.

Kolovrat, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Malekinusic, D., Vrdoljak, B., Kasnik Kovac, K., Kralj, T., Drmic, D., Barisic, I., Horvat Pavlov, K., Petrovic, A., Duzel, A., Knezevic, M., Mirkovic, I., Kokot, A., Boban Blagaic, A., Seiwerth, S., & Sikiric, P. (2020). Pentadecapeptide BPC 157 resolves Pringle maneuver in rats, both ischemia and reperfusion. *World journal of hepatology*, 12(5), 184–206.

Ludwig, J., Hashimoto, E., McGill, D. B., & van Heerden, J. A. (1990). Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clinic proceedings*, 65(1), 51–55.

Mózsik G. (2010). Gastric cytoprotection 30 years after its discovery by André Robert: a personal perspective. *Inflammopharmacology*, 18(5), 209–221.

Oguz, A., Kapan, M., Kaplan, I., Alabalik, U., Ulger, B. V., Uslukaya, O., Turkoglu, A., & Polat, Y. (2015). The effects of sulforaphane on the liver and remote organ damage in hepatic ischemia-reperfusion model formed with pringle maneuver in rats. *International journal of surgery (London, England)*, 18, 163–168.

Plessier, A., & Valla, D. C. (2008). Budd-Chiari syndrome. *Seminars in liver disease*, 28(3), 259–269. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085094>

Robert, A., Lum, J. T., Lancaster, C., Olafsson, A. S., Kolbasa, K. P., & Nezamis, J. E. (1989). Prevention by prostaglandins of caerulein-induced pancreatitis in rats. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 60(5), 677–691.

Rosselli, M., Keller, P. J., & Dubey, R. K. (1998). Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Human reproduction update*, 4(1), 3–24.

Seiwerth, S., Brcic, L., Vuletic, L. B., Kolenc, D., Aralica, G., Misic, M., Zenko, A., Drmic, D., Rucman, R., & Sikiric, P. (2014). BPC 157 and blood vessels. *Current pharmaceutical design*, 20(7), 1121–1125.

Seiwerth, S., Rucman, R., Turkovic, B., Sever, M., Klicek, R., Radic, B., Drmic, D., Stupnisek, M., Misic, M., Vuletic, L. B., Pavlov, K. H., Barisic, I., Kokot, A., Japjec, M., Blagaic, A. B., Tvrdeic, A., Rokotov, D. S., Vrcic, H., Staresinic, M., Sebecic, B., ... Sikiric, P. (2018). BPC 157 and Standard Angiogenic Growth Factors. *Gastrointestinal Tract Healing, Lessons from Tendon, Ligament, Muscle and Bone Healing*. *Current pharmaceutical design*, 24(18), 1972–1989.

Seiwerth, S., Milavic, M., Vukojevic, J., Gojkovic, S., Krezic, I., Vuletic, L. B., Pavlov, K. H., Petrovic, A., Sikiric, S., Vranes, H., Prtoric, A., Zizek, H., Durasin, T., Dobric, I., Staresinic, M., Strbe, S., Knezevic, M., Sola, M., Kokot, A., Sever, M., ... Sikiric, P. (2021). Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 and Wound Healing. *Frontiers in pharmacology*, 12, 627533.

Sikiric, P., Drmic, D., Sever, M., Klicek, R., Blagaic, A. B., Tvrdeic, A., Kralj, T., Kovac, K. K., Vukojevic, J., Siroglavic, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Pavlov, K. H., Rasic, D., Mirkovic, I., Kokot, A., Skrtic, A., & Seiwerth, S. (2020a). Fistulas Healing. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy. *Current pharmaceutical design*, 26(25), 2991–3000.

Sikiric, P., Hahm, K. B., Blagaic, A. B., Tvrdeic, A., Pavlov, K. H., Petrovic, A., Kokot, A., Gojkovic, S., Krezic, I., Drmic, D., Rucman, R., & Seiwerth, S. (2020b). Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157, Robert's Stomach Cytoprotection/Adaptive Cytoprotection/Organoprotection, and Selye's Stress Coping Response: Progress, Achievements, and the Future. *Gut and liver*, 14(2), 153–167.

Sikiric, P., Seiwerth, S., Brcic, L., Blagaic, A. B., Zoricic, I., Sever, M., Kliccek, R., Radic, B., Keller, N., Sipos, K., Jakir, A., Udovicic, M., Tonkic, A., Kokic, N., Turkovic, B., Mise, S., & Anic, T. (2006). 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*, 14(5-6), 214–221.

Sikiric, P., Seiwerth, S., Brcic, L., Sever, M., Kliccek, R., Radic, B., Drmic, D., Ilic, S., & Kolenc, D. (2010). Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Current pharmaceutical design*, 16(10), 1224–1234.

Sikiric, P., Seiwerth, S., Rucman, R., Drmic, D., Stupnisek, M., Kokot, A., Sever, M., Zoricic, I., Zoricic, Z., Batelja, L., Ziger, T., Luetic, K., Vlainic, J., Rasic, Z., & Bencic, M. L. (2017). Stress in Gastrointestinal Tract and Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a Solution? *Current pharmaceutical design*, 23(27), 4012–4028.

Sikiric, P., Seiwerth, S., Rucman, R., Turkovic, B., Rokotov, D. S., Brcic, L., Sever, M., Kliccek, R., Radic, B., Drmic, D., Ilic, S., Kolenc, D., Aralica, G., Stupnisek, M., Suran, J., Barisic, I., Dzidic, S., Vrcic, H., & Sebecic, B. (2014). Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Current pharmaceutical design*, 20(7), 1126–1135.

Sikiric, P., Skrtic, A., Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Lovric, E., Sikiric, S., Knezevic, M., Strbe, S., Milavic, M., Kokot, A., Blagaic, A. B., & Seiwerth, S. (2022). Cytoprotective gastric pentadecapeptide BPC 157 resolves major vessel occlusion disturbances, ischemia-reperfusion injury following Pringle maneuver, and Budd-Chiari syndrome. *World journal of gastroenterology*, 28(1), 23–46.

Sikirić, P., Petek, M., Rucman, R., Seiwert, S., Grabarević, Z., Rotkvić, I., Turković, B., Jagić, V., Mildner, B., & Duvnjak, M. (1993). A new gastric juice peptide, BPC. An overview of the stomach-stress-organoprotection hypothesis and beneficial effects of BPC. *Journal of physiology, Paris*, 87(5), 313–327.

Sikirić, P., Seiwert, S., Grabarević, Z., Petek, M., Rucman, R., Turković, B., Rotkvić, I., Jagić, V., Duvnjak, M., & Mise, S. (1994). 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 sciences*, 54(5), PL63–PL68.

Sikirić P. (1999). The pharmacological properties of the novel peptide BPC 157 (PL-10). *Inflammopharmacology*, 7(1), 1–14.

Sikirić, P., Mazul, B., Seiwert, S., Grabarević, Z., Rucman, R., Petek, M., Jagić, V., Turković, B., Rotkvić, I., Mise, S., Zorčić, I., Jurina, L., Konjevoda, P., Hanzevacki, M., Gjurasin, M., Separović, J., Ljubanović, D., Artuković, B., Bratulić, M., Tisljar, M., Sumajstorčić, J. (1997c). Pentadecapeptide BPC 157 interactions with adrenergic and dopaminergic systems in mucosal protection in stress. *Digestive diseases and sciences*, 42(3), 661–671.

Sikirić, P., Mikus, D., Seiwert, S., Grabarević, Z., Rucman, R., Petek, M., Jagić, V., Turković, B., Rotkvić, I., Mise, S., Zorčić, I., Perić, J., Konjevoda, P., Perović, D., Jurina, L., Hanzevacki, M., Separović, J., Gjurasin, M., Jadrijević, S., Jelovac, N., ... Marović, A. (1997a). Pentadecapeptide BPC 157, cimetidine, ranitidine, bromocriptine, and atropine effect in cysteamine lesions in totally gastrectomized rats: a model for cytoprotective studies. *Digestive diseases and sciences*, 42(5), 1029–1037.

Sikirić, P., Seiwert, S., Grabarević, Z., Rucman, R., Petek, M., Jagić, V., Turković, B., Rotkvić, I., Mise, S., Zorčić, I., Konjevoda, P., Perović, D., Jurina, L., Separović, J., Hanzevacki, M., Artuković, B., Bratulić, M., Tisljar, M., Gjurasin, M., Miklić, P., ... Marović, A. (1997b). 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. *European journal of pharmacology*, 332(1), 23–33.

Stupnisek, M., Kokot, A., Drmic, D., Hrelec Patrlj, M., Zenko Sever, A., Kolenc, D., Radic, B., Suran, J., Bojic, D., Vcev, A., Seiwerth, S., & Sikiric, P. (2015). Pentadecapeptide BPC 157 Reduces Bleeding and Thrombocytopenia after Amputation in Rats Treated with Heparin, Warfarin, L-NAME and L-Arginine. *PloS one*, 10(4), e0123454.

Suyavaran, A., & Thirunavukkarasu, C. (2017). Preconditioning methods in the management of hepatic ischemia reperfusion- induced injury: Update on molecular and future perspectives. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 47(1), 31–48.

Szabo, S., Yoshida, M., Filakovszky, J., & Juhasz, G. (2017). "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Current pharmaceutical design*, 23(27), 4029–4041.

Tepes, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Vranes, H., Madzar, Z., Santak, G., Batelja, L., Milavic, M., Sikiric, S., Kocman, I., Simonji, K., Samara, M., Knezevic, M., Barisic, I., Lovric, E., Strbe, S., Kokot, A., Sjekavica, I., Kolak, T., ... Sikiric, P. (2021). Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 Therapy for Primary Abdominal Compartment Syndrome in Rats. *Frontiers in pharmacology*, 12, 718147.

Wei, X., Zheng, W., Yang, Z., Liu, H., Tang, T., Li, X., & Liu, X. (2019). Effect of the intermittent Pringle maneuver on liver damage after hepatectomy: a retrospective cohort study. *World journal of surgical oncology*, 17(1), 142.

Wu, H., Wei, M., Li, N., Lu, Q., Shrestha, S. M., Tan, J., Zhang, Z., Wu, G., & Shi, R. (2020). Clopidogrel-Induced Gastric Injury in Rats is Attenuated by Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157. *Drug design, development and therapy*, 14, 5599–5610.

5. ZAHVALA

Zahvalio bih se prvenstveno prof.dr.sc. Predragu Sikiriću, dr. med koji mi je svojim savjetima, primjedbama, svojim širokim područjem znanja, uložnim vremenom i strpljenjem pomogao u pisanju ovoga rada. Također zahvaljujem svojim roditeljima Mariju i Ljiljani, sestri Viktoriji, bakama Mariji i Ruži, djedovima Dragutinu i Pavlu te djevojci Eleni koji su me podržavali tokom čitavog školovanja.

6. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 5. svibnja 1995. godine u Čakovcu. Nakon završetka Osnovne škole Ivana Gorana Kovačića Sveti Juraj na Bregu u Pleškovcu, upisujem prirodoslovno matematički smjer Gimnazije Josipa Slavenskog u Čakovcu koji završavam 2013. godine. Tijekom svog srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na ueničkim natjecanjima iz Biologije, Matematike i Geografije.

Iste te godine upisujem studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svog fakultetskog života aktivno sudjelujem u radu Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Radovi na kojima sam sudjelovao uključuju:

Djuzel, A., Zizek, H., Vranes, H., Durasin, T., Dretar, V., Kolovrat, M., Rakić, M., Strbe, S., Sever, M., Boban Blagaic, A., Skrtic, A., Seiwert, S., Sikiric, P. (2022). EP1061: POSTSPLENECTOMY COMPLICATIONS INCLUDING PORTAL VENOUS SYSTEM THROMBOSIS AND HYPERTENSION, LIVER DAMAGE, GASTRIC MUCOSAL LESIONS, AND CEREBRAL EDEMA. THERAPY WITH PENTADECAPEPTIDE BPC 157. *Gastroenterology*. 162. S-1049.

Dretar, V., Radevski, F., Peraić, P., Fry, J., Belamarić, M., Antunović, M., Krezić, I. (2019). The effect of pentadecapeptide BPC 157 on high-fat diet induced hypertension in rat. *Liječnički vjesnik*, Vol. 141 No. suppl.1.

Dretar, V., Vrdoljak, B., Orešković, E., Koltay, O.M., Antunović, M., Madunić, M., Fry, J. (2019). Complications of portal triad obstruction and reperfusion in rats. pentadecapeptide BPC 157 counteracts venous and arterial thrombosis and arrhythmias. *Liječnički vjesnik*, Vol. 141 No. suppl.1.

Gamulin, O., Krajacic, M., Oroz, K., Coric, L., Dretar, V., Strbe, S., Seiwert, S., Sikiric, P. (2022). FTIR Spectroscopy Reveals Molecular Changes in BPC 157 Treated Blood Vessels. *The FASEB Journal*. 36.

Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Malekinusic, D., Durasin, T., Drmic, D., Vranes, H., Dretar, V., Stilinovic, I., Horvat, K., Boban Blagaic, A., Seiwert, S., Sikiric, P. (2020). Su1079 PENTADECAPEPTIDE BPC 157 COUNTERACTS INTRACRANIAL HYPERTENSION AND THEREBY, SEVERE PORTAL AND CAVAL

HYPERTENSION AND AORTAL HYPOTENSION, WIDESPREAD THROMBOSIS, GASTRIC AND DUODENAL LESIONS IN RATS. *Gastroenterology*. 158. S-502.

Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Malekinusic, D., Durasin, T., Vranes, H., Drmic, D., Dretar, V., Horvat, K., Skrtic, A., Boban Blagaic, A., Seiwert, S., Sikiric, P. (2020). Su1077 ANTIULCER BPC 157 EFFECT IN 96% ALCOHOL INSTILLED-RATS COUNTERACTS INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE, PORTAL AND CAVAL HYPERTENSION AND AORTAL HYPOTENSION, ALONG WITH BOTH VENOUS AND ARTERIAL CLOTH FORMATION. *Gastroenterology*. 158. S-501.

Radevski, F., Peraic, P., Dretar, V., Masek, T., Starcevic, K., Pavlov, K., Drmic, D., Kralj, T., Zlatar, M., Seiwert, S., Sikiric, P., Kokot, A. (2019). Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 in Rats Subjected to High Salt (30%) Diet for One Month Counteracts Hypertension and Compromised Optic Disc Head Circulation and Following Atrophy. *The FASEB Journal*. 33.

Sever, A., Sever, M., Gojkovic, S., Krezic, I., Zizek, H., Malekinusic, D., Durasin, T., Drmic, D., Vranes, H., Dretar, V., Horvat, K., Skrtic, A., Boban Blagaic, A., Seiwert, S., Sikiric, P. (2020). Su1078 PENTADECAPETIDE BPC 157 THERAPY IN BILE DUCT LIGATED (BDL) RATS. IN RATS WITH CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION, BPC 157 MAY BE USEFUL ALSO IN THE CONDITIONS OF THE INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE AND VESSELS OBSTRUCTION.. *Gastroenterology*. 158. S-502.

Aktivno govorim engleski jezik.