

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Ružman**

**Pentadekapeptid BPC 157 i reperfuzijska  
ozljeda**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Ružman**

**Pentadekapeptid BPC 157 i reperfuzijska  
ozljeda**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018**

## **IZJAVA**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr.sc. Ivana Domagoja Drmića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

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

# POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

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

NO- dušikov (II) oksid ( engl. nitric oxid )

erg-1- onkogen, regulator transkripcije ( engl. early growth response protein 1 )

NaB2- onkogen, regulator transkripcije ( NGFI-A binding protein 2)

NOS- dušični monoksid sintetaza ( engl. nitric oxide synthase )

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

IRI- ishemijsko-reperfuzijska ozljeda ( engl. ischemic-reperfusion injury )

LD- letalna doza ( engl. letal dose )

ATP- adenzin-trifosfat ( engl. adenosinetriphosphate )

Na<sup>+</sup>- natrij

K<sup>+</sup>- kalij

Ca<sup>+</sup>- kalcij

MPTP- mitohondrijska permeabilizacijska pora ( engl. mitochondrial permeabilization powder)

IM- infarkt miokarda ( engl. myocardial infarction )

GC- guanilil-ciklaza

cGMP- ciklički gvanozin monofosfat (engl. cyclic guanosine monophosphate )

TX-A2- tromboksan A2

S- serotonin

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

COX-2- ciklooksigenaza tipa 2 ( engl. cyclooxygenase-2)

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	i
SUMMARY .....	ii
<b>1 UVOD.....</b>	<b>1</b>
Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda.....	1
1.1.1 Definicija.....	1
1.1.2 Epidemiologija i klinički značaj.....	1
1.2 Pentadekapeptid BPC 157.....	2
1.2.1 Definicija.....	2
1.2.2 Dušikov(II) monoksid (NO).....	2
1.2.3 Učinci i rezultati istraživanja BPC 157 .....	2
<b>2 ISHEMIJSKO- REPERFUZIJSKA OZLJEDA .....</b>	<b>3</b>
2.1 Klinička prezentacija i komplikacije.....	3
2.2 Etiologija infarkta crijeva i ishemijskog oštećenja .....	3
2.3 Patološke karakteristike ishemijskog oštećenja crijeva .....	4
2.4 Patofiziologija ishemijskog oštećenja .....	4
2.5 Liječenje infarkta crijeva i reperfuzijska ozljeda .....	6
2.6 Patofiziologija reperfuzijskog oštećenja .....	6
<b>3 PENTADEKAPEPTID BPC 157 I ISHEMIJSKO-REPERFUZIJSKA OZLJEDA.....</b>	<b>7</b>
3.1 Pentadekapeptid BPC 157 i dušikov(II) monoksid (NO) .....	7
3.2 Pentadekapeptid BPC 157 i njegovi učinci .....	9
3.3 Pentadekapeptid BPC 157 u terapiji i reperfuzijskoj ozljedi .....	10
<b>4 ZAKLJUČAK .....</b>	<b>13</b>
LITERATURA .....	14
ZAHVALA.....	23
ŽIVOTOPIS .....	24

## SAŽETAK

### Pentadekapeptid BPC 157 i reperfuzijska ozljeda

Jelena Ružman

U ovom diplomskom radu želimo pojasniti na koji način stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 sudjeluje u liječenju reperfuzijske ozljede i njegovo međudjelovanje sa NO sustavom. BPC 157 ima vrlo značajan učinak u cijeljenju, a isto tako utječe i na sve događaje koji uslijede nakon gubitka vaskularnog integriteta (ovisno o uvjetima, on smanjuje trombozu ili smanjuje krvarenje, tj. trompocitopeniju). Stimulirajući ekspresiju gena erg-1 i NaB2 gena, BPC 157 poboljšava proces cijeljenja u cijelom nizu različitih modela ozljeda, akutnih ili kroničnih. NO sustav je ključni sistem u cijeljenju rana. Organizam proizvodi NO od aminokiseline L-arginina uz pomoć sintetaze dušičnoga monoksida (NOS). NO sustav ima svojih korisnih ali i štetnih učinaka. U području reperfuzijske ozljede mogu se dogoditi daljnja oštećenja gdje se dodatno povećava proizvodnja škodljivih superoksidnih i hidroksilnih radikala. Tako NO nastaje "u krivo vrijeme na krivom mjestu" u velikim količinama. Zbog takvih okolnosti NO se ponaša kao tipičan slobodni radikal i uništava okolno tkivo.

Blagotvorni učinci BPC-a 157 u reperfuzijskoj ozljedi i njegov uzajaman odnos sa NO sustavom dovode do brzog vraćanja opskrbe krvlju u području reperfuzijske ozljede i brzom aktivaciji kolateralnih elemenata.

BPC bi mogao biti potencijalna alternativa u liječenju reperfuzijskih ozljeda.

**Ključne riječi:** Ishemični kolitis, oslobađanje protka krvi, koaterali, BPC 157, L-NAME, L-arginin, oksidativni stres, NO, štakori

## SUMMARY

### Pentadecapeptide BPC 157 and reperfusion injuries

Jelena Ružman

In this work we want to clarify how the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 participates in the treatment of reperfusion injury and its interaction with the NO system. BPC 157 has a very significant effect on the whole, and also affects all events that occur after loss of vascular integrity (depending on conditions, it reduces thrombosis or reduces bleeding, ie thrombocytopenia). By stimulating the expression of erg-1 and NaB2 genes, BPC 157 enhances the healing process in a variety of different acute or chronic injury models. The NO system is a key system in wound healing. The organism produces NO of amino acid L-arginine with the help of nitric oxide synthase (NOS). NO system has its useful but damaging effects. In the area of reperfusion injury further damage may occur where the production of harmful superoxide and hydroxyl radicals is further increased. Thus NO is generated "in the wrong time in the wrong place" in large quantities. Because of these circumstances, NO acts as a typical free radical and destroys the surrounding tissue.

The adverse effects of BPC 157 in reperfusion injury and its interrelated relationship with the NO system lead to a rapid return of blood supply in the area of reperfusion injury and rapid activation of collateral elements.

BPC could be a potential alternative in the treatment of reperfusion injuries.

**Key words:** Ischemic colitis, Blood flow rescue, Collaterals, BPC 157, L-NAME, L-arginine, Oxidative stress, NO, Rats



# 1 UVOD

## 1.1 Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda

### 1.1.1 Definicija

Ishemija je patofiziološko stanje nedovoljne opskrbe tkiva krvlju, koja najčešće nastaje zbog suženja krvnih žila pri čemu, osim nedovoljne opskrbe tkiva kisikom i hranjivim tvarima, dolazi i do nepotpunog odstranjivanja metabolita (slobodnih radikala koji dodatno pospješuju ishemiju (1).

Reperfuzija je ponovna uspostava krvotoka nakon ishemije, a pojam ishemijsko-reperfuzijska ozljeda označava sumu štetnih učinaka patofizioloških mehanizama ishemije i reperfuzije.

### 1.1.2 Epidemiologija i klinički značaj

U Republici Hrvatskoj 2011.godine, smrtnost od ishemijskih bolesti srca, kao najčešćem primjeru ishemije organa, iznosila je 21% te 15% za cerebrovaskularne bolesti(2).U tim velikim skupinama bolesti, kao temelj bolesti je ishemijsko-reperfuzijska ozljeda (IRI).Iz tog razloga vrlo je važno razumjevanje mehanizma nastanka ishemijsko-reperfuzijske ozljede, razumjevanje normalnog fiziološkog procesa da bi u konačnici takve učestale bolesti što bolje liječili i pružili adekvatnu skrb bolesnicima i time smanjili postotak smrtnosti od tih bolesti.Danas,u razvijenim zemljama raste incidencija ateroskleroze, ključnog etiološkog čimbenika za pojavu IRI, čime se i mogućnost nastanka IRI povećava.Točni epidemiološki podaci o aterosklerozi zapravo ne postoje jer se svi epidemiološki podaci odnose upravo na njene klinički najznačajnije posljedice, a to su koronarna bolest srca, odnosno ishemijska bolest srca, infarkt srčanog mišića, tranzitorne ishemijske atake, moždani udar te intermitentne klaudikacije i gangrena zbog aterosklerotičnih promjena perifernih arterija nogu (3).

## **1.2 Pentadekapeptid BPC 157**

### **1.2.1 Definicija**

Pentadekapeptid BPC 157 je stabilni želučani protein (4-9), citoprotektivni medijator, posebno zamišljen kao antiulcerozni agens za cijeli gastrointestinalni trakt, sa idejom da je novi medijator Robertsonove citoprotekcije (GEPPPGKPADDAGLV, M.W. 1419, parcijalna sekvenca ljudskog želučanog proteina BPC, u svim pokusima korištenog u 99% čistoći, topivog u vodi pri pH 7 kao i u fiziološkoj otopini), je uvijek administriran sam, bez nosača, u rasponu doza od mikrograma do nanograma i sa nizom aplikacija (intraperitonealno, intragastrično, u vodi za piće ili lokalno namjesto ozljede). Testiran je u kliničkim pokusima faze 2 za upalne bolesti crijeva (PL 14736) te LD1 nije postignut. Dokazana svojstva cijeljenja rana i interakcija sa NO sustavom (4-9).

### **1.2.2 Dušikov monoksid (NO)**

Dušikov monoksid (NO) je slobodni radikal u plinovitom stanju slabo topljiv u vodi. Lako difundira kroz biološke membrane i zbog svoje reaktivnosti ima kratak poluvijek (oko 6-30s) u tkivima. Endotelne stanice pod djelovanjem acetilkolina luče NO koji relaksira glatke mišićne stanice krvnih žila i tako uzrokuje vazodilataciju (10).

NO sustav je vrlo važan za poznavanje zbog izuzetne uloge u normalnom fiziološkom okruženju ali i uloge koju ima u ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi i interakciji sa BPC 157.

### **1.2.3 Učinci i rezultati istraživanja BPC 157**

Najvažniji učinci BPC 157 su najbolje vide prilikom cijeljenja rane (4-9). Naime, proces cijeljenja koji se odvija u četiri glavna događaja (vazokonstrikcija, rahli tromb, fibrinska mreža, rezolucija, formirani tromb) u ovom redosljedju, nakon gubitka integriteta krvne žile, ne samo u teoriji, agens koji sudjeluje u cijeljenju rane a dokazano je učinkovit u cijeljenju rana koža (11-13), mišić (14-16), tetiva (17-20), ligament (21), živac (22-23), kost (24-25), gastrointestinalni trakt (26-29) i krvne žile (30) kao što je slučaj sa BPC 157, trebao bi biti učinkovit u svim događajima koji uslijede gubitku žilnog integriteta a time i u razvijenoj trombozi kao i u poremećajima krvarenja (31).

Iz tih razloga, BPC 157 sa svojim provjerenim učinkom na cijeljenje rane (4-9) može biti od teorijske i od praktične važnosti.

## **2 ISHEMIJSKO- REPERFUZIJSKA OZLJEDA**

Klinička prezentacija, nastanak, molekularni mehanizmi te metode liječenja i prevencije IRI će biti opisani na primjeru ishemije crijeva te blagotvornim učincima BPC 157 i reperfuzijskoj ozljedi. Kako bi razumjeli učinke BPC 157 i reperfuzijsku ozljedu, moramo se dotaknuti i samog uzroka i komplikacija zbog kojeg dolazi do narušavanja integriteta organizma.

### **2.1 Klinička prezentacija i komplikacije**

Ishemijska bolest crijeva prezentira se kao jaka bol pola sata nakon jela (abdominalna angina zbog ishemije mezenterične arterije) u području slezenske fleksure. Zbog straha od bolova nakon jela, često bolesnici gube na tjelesnoj masi. Dugotrajna bolest dovodi do razvitka infarkta. Nastaju jaki abdominalni bolovi s povraćanjem, nadutošću, krvavim proljevima, padom krvnog tlaka i prestankom peristaltike (adinamični ileus).

Razvitkom peritonitisa, trbušna stijenka postaje tvrda. U laboratorijskim se pretragama nalaze granulocitoza sa skretanjem ulijevo i porast serumskih amilaza crijevog podrijetla. Takvo ishemično crijevo se mora ukloniti u roku 12 sati jer u suprotnom bolesnici umiru(32).

### **2.2 Etiologija infarkta crijeva i ishemijskog oštećenja**

Ishemijska bolest crijeva nastaje zbog akutnih ili kroničnih poremećaja protoka krvi. Žile koje opskrbljuju crijevo, celijačna, gornja i donja mezenterična arterija međusobno su obilno povezane sa arkadama. Zbog bogatih anastomoza začepljenje arterija može biti bez učinaka, tako da je za nastanak infarkta potrebno ili potpuno začepljenje dviju arterija ili začepljenje jedne i znatno suženje druge.

Ishemijska oštećenja najčešće nastaju zbog arterijske tromboze, arterijske embolije, venske tromboze, neokluzivne ishemije (kardiovaskularni šok, zatajenje srca).

### **2.3 Patološke karakteristike ishemijskog oštećenja crijeva**

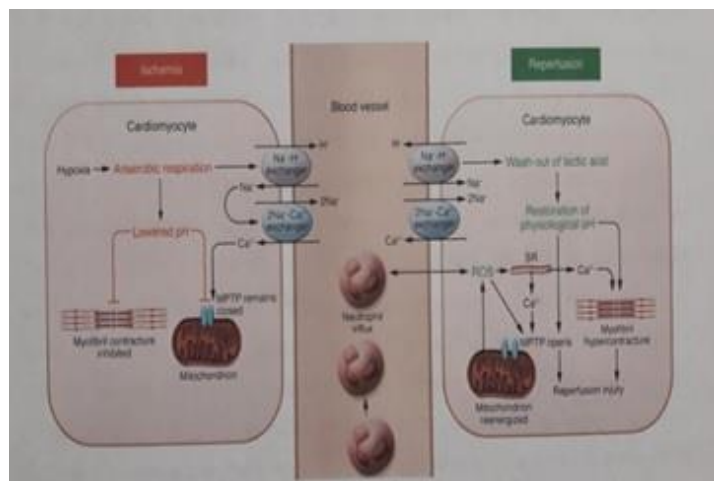
Stupanj ishemijskog oštećenja ovisi o uzroku i trajanju ishemije i o promjeru zahvaćene žile. U transmuralnim infarktima koji se klinički nazivaju crijevnom gangrenom, seroza zahvaćenog crijeva postaje crvenoljubičasta i zamućena, oštro ograničena od nepromijenjenoga, krvlju dobro opskrbljenog dijela crijeva. U crijevnom se lumenu nalazi krvavi sluzavi sadržaj. Žile su proširene, zastoje i često trombozirane. Transmuralni hemoragični infarkti oštećuju cjelovitost sluznice, pogoduju naseljavanju bakterija te nastanku peritonitisa. U debelom crijevu, zbog dobro razvijenih anastomoza i retroperitonealne lokacije dijela crijeva, transmuralni infarkti malokad nastaju. Mnogo se češće pojavljuje infarkt ograničen na sluznicu i podsluznicu, koji se naziva akutnom hemoragijsko menteropatijom. Najčešće je zahvaćeno silazno debelo crijevo. Mukoza je tamnocrvena i zamućena. S vremenom nastaju ulceracije sluznice i poslužnice s očuvanim mišićnim slojem. Ulcerirana se područja prekrivaju pseudomembranama(32).

### **2.4 Patofiziologija ishemijskog oštećenja**

Nedostatak kisika i nutrijenata rezultira slijedom biokemijskih i metaboličkih promjena u miokardu. Nedostatak kisika zaustavlja proces oksidativne fosforilacije što uzrokuje depolarizaciju membrane mitohondrija, prestanak stvaranja ATP-a i izostanak kontraktilne funkcije kardiomiocita. Trošenje ATP-a dodatno pojačava i aktivnost mitohondrijske F-ATP-aze, enzima koji u normalnim uvjetima koristi gradijent vodikovih iona za sintezu ATP-a, a sada funkcionira obratno, razgrađujući ATP kako bi održao potencijal membrane mitohondrija. Bez prisustva ATP-a i  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP-aze ne može obavljati svoju funkciju što vodi do nakupljanja intracelularnog  $\text{Na}^+$ . Nasuprot  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP-azi, koja zakazuje tek pri vrlo niskoj koncentraciji ATP-a,  $\text{Ca}^{2+}$  crpke na sarkoplazmi i membrani sarkoplazmatske mrežice vrlo su osjetljive na manjak ATP-a. Stoga već malo smanjenje koncentracije ATP-a usporava izbacivanje  $\text{Ca}^{2+}$  iz sarkoplazme pa se njegova koncentracija u sarkoplazmi tijekom dijastole povisuje i ometa relaksaciju miokarda(33). U nedostatku kisika stanica metabolički skreće u proces anaerobne glikolize, koristeći glikogen kao zadnju rezervu glukoze i rezultirajući nakupljanjem laktata u stanici koji snižava stanični pH. Osim snižavanja pH, proces anaerobne glikolize povećava osmolarnost unutarstanične tekućine jer prijašnja jedna molekula osmotski gotovo inaktivnog glikogena sada postaje mnogo osmotski aktivnih molekula laktata. Smanjeni rad  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP-aze, osmotski aktivnog transportera,

također pridonosi povećanju osmolarnosti. Niski pH na različite načine utječe na kontraktilnost miokarda. Porast koncentracije  $H^+$  iona ometa vezivanje  $Ca^{2+}$  na troponin C. Acidoza smanjuje aktivnost miozinske ATP-aze i usporava prijenos  $Ca^{2+}$  iz sarkoplazme u sarkoplazmatsku mrežicu. Tim mehanizmima acidoza (opća ili lokalna, u miokardu, nastala zbog anaerobnog metabolizma u hipoksiji) smanjuje kontraktilnost miokarda. Povećani broj vodikovih iona aktivira i  $Na^+ -H^+$  izmjenjivač koji izbacuje višak  $H^+$  iona iz stanice u zamjenu za  $Na^+$  ione, a zatim ti  $Na^+$  ioni aktiviraju  $2Na^+ -Ca^{2+}$  izmjenjivač koji izbacuje  $Na^+$  iz stanice, a ubacuje  $Ca^{2+}$ . Nadalje,  $H^+$  ioni se "natječu" s  $Ca^{2+}$  ionima za vezivno mjesto na mitohondrijskoj permeabilizacijskoj pori (MPTP) smanjene kontraktilnosti kardiomiocita, a time i smanjenja potrošnje ATP-a. Međutim, nastali višak intracelularnog  $Ca^{2+}$  i  $Na^+$  zbog sniženja pH mogu svojim osmotskim djelovanjem skupa sa molekulama laktata uzrokovati bubrenje stanice i naposljetku njenu smrt.

Zbog promjena u ionskom sastavu stanične tekućine u ishemičnim stanicama miokarda klijetke i subendokardnim Purkynjeovim stanicama smanjuje se membranski potencijal te amplituda i brzina uspona akcijskog potencijala. Mijenja se i trajanje akcijskog potencijala, a može se povećati sklonost spontanoj dijastoličkoj depolarizaciji, navlastito u Purkynjeovim stanicama (33). Ishemijska oštećenja miokarda tako mogu i indirektno dovesti do smrti pacijenta zbog letalnih aritmija nastalih uslijed prethodno opisanih događaja.



Slika 1-Biokemijske i metaboličke promjene u ishemičnom miokardu ( 34 )

## **2.5 Liječenje infarkta crijeva i reperfuzijska ozljeda**

Ako se dijagnoza postavi tijekom eksplorativne laparotomije, kirurške terapijske opcije su embolektomija, revaskularizacija ili resekcija. Ukoliko se dijagnoza postavi angiografijom, preživljavanje kod okluzivne i neokluzivne ishemije može poboljšati infuzija papaverina kroz angiografski kateter. Daje se udarna doza od 60mg tijekom 2min a potom u infuziji od 3060 mg/h. Papaverin je koristan čak i kad se planira kirurška intervencija, a ponekad se daje i za vrijeme, te nakon zahvata. Pojava peritonealnih znakova u bilo kojem trenutku obrade nalaže neodloženu operaciju. Mezenterijalna venska tromboza bez znakova peritonitisa može se liječiti papaverinom a zatim slijedi antikoagulacija heparinom i marivarinom.

Bolesnici s arterijskom embolijom ili venskom trombozom zahtijevaju dugotrajnu antikoagulaciju marivarinom. Bolesnici s neokluzivnom ishemijom mogu se liječiti antiagregacijskom terapijom.

Kao alternativna terapija u liječenju IRI , mogao bi doprinijeti i prototip citoprotektivnog antiulkusnog peptida stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157, koji je korišten u pokusima za ulkusni kolitis, a sada i za multiplu sklerozu, u liječenju kolitisa i ishemije u štakora (35-42) tražeći nove uvide u ishemijski kolitis (IC) , ishemiju/reperfuziju i liječenje (terapiju).

## **2.6 Patofiziologija reperfuzijskog oštećenja**

Prema rezultatima nekih istraživanja čini se da bi reperfuzijska ozljeda mogla utjecati na čak 50% ukupne količine IM i to na nekoliko načina koje ću navesti u daljnjem tekstu (43).

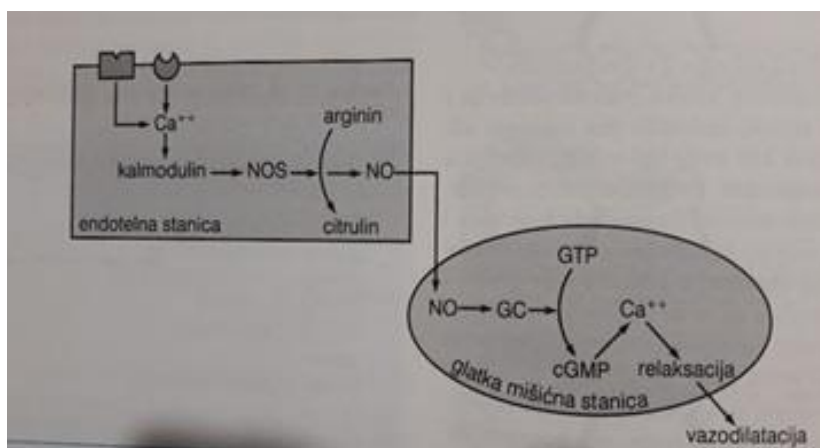
Ovdje se osvrćem i na patofiziologiju reperfuzijske ozljede ali na primjeru infarkta miokarda, kao najčešći primjer ishemijskih bolesti od kojih umire i najveći broj ljudi. Po primjerima dolje navedenim, možemo vidjeti da ni brza uspostava reperfuzije, sama po sebi nije nekada djelotvorno, već dodatno uzrokuje i potiče oštećenje tkiva.

Komplikacije koje se mogu pri tome javiti su: reperfuzijom potaknute aritmije, omamljeni miokard, mikrovaskularna opstrukcija te letalno reperfuzijsko oštećenje miokarda.

### 3 PENTADEKAPEPTID BPC 157 I ISHEMIJSKO-REPERFUZIJSKA OZLJEDA

#### 3.1 Pentadekapeptid BPC 157 i dušikov monoksid (NO)

Dušikov(II)monoksid(NO) sistem u svojoj osnovi ima važnu ulogu u homeostazi i jedan je od najvažnijih sistema koji imaju direktan učinak (44-47) dok imaju i dvojnu ulogu (47-50) .



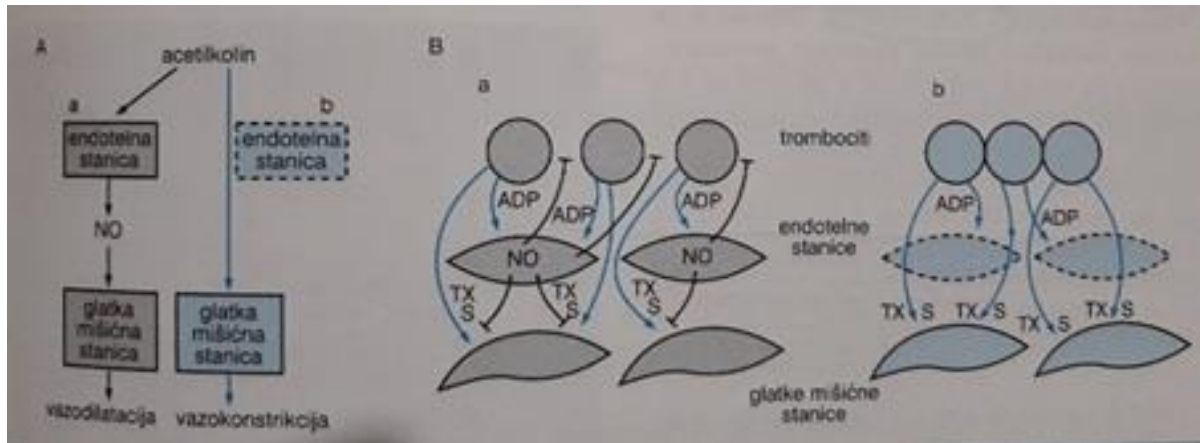
Slika 2-Nastanak i djelovanje NO u stijenci krvnih žila. (10)

Na slici 2. acetilkolin, bradikinin i drugi vazodilatatori vežu se na odgovarajuće receptore na membranama endotelnih stanica i putem povećanja unutarstanične koncentracije  $Ca^{++}$  i kalmodulina aktiviraju NO-sintetazu (NOS) koja pretvara arginin u citrulin i oslobađa NO. NO difundira u glatke mišićne stanice, veže se za guanilil-ciklazu (GC) i potiče nastanak cGMP-a koji snižava unutarstaničnu koncentraciju  $Ca^{++}$  i tako relaksira glatke mišićne stanice.

Prvotno otkriće je bilo da su vaskularne endotelne stanice u mogućnosti generirati NO plin (44), objašnjavajući objašnjavajući tako endotel izvedene faktore relaksacije koji su opisani sedam godina ranije(45) i posljedično pokazuju da je NO sintetiziran izravno iz aminokiseline L-arginin(46).NO je bitna komponenta fiziologije i patofiziologije kardiovaskularnog sustava, središnjeg i perifernog živčanog sustava, imunologiji i procesu upale (45- 47).

Novi dokazi upućuju na važnost NO sistema u mitohondrijskim signalnim putevima, staničnog odgovora na hipoksiju (44-45) kao i već poznatu ulogu u homeostazi (46). NO-om

uzrokovani događaji u homeostazi su okidači preko kojih mitohondriji moduliraju signalno uvođenje involvirano u indukciji staničnih mehanizama obrane i prilagodbe, ali učinci NO-a na elektronske transportne kanale može voditi u mitohondrijsku disfunkciju i patologiju (46-47). Inhibicija, kao i prekomjerno stvaranje NO-a, dovode do značajnog oštećenja želučane sluznice (48-50).



Slika 3-Nedostatna proizvodnja NO i disfunkcija endotela. ( 10 )

(A) Acetilkolinska paradoksalna vazokonstrikcija. (a) U normalnim okolnostima, acetilkolin, djelujući putem endotelne stanice i NO, izaziva vazodilataciju. (b) Kad su endotelne stanice oštećene, acetilkolin djeluje neposredno na glatke mišićne stanice uzrokujući njihovu kontrakciju i paradoksalnu vazokonstrikciju.

(B) Agregacija trombocita i vazokonstriksijski učinak trombocitnih čimbenika. (a) U normalnim okolnostima, kad trombociti agregiraju, oni otpuštaju ADP koji potiče oslobađanje NO iz endotelne stanice. NO sprečava daljnju agregaciju trombocita i suprotstavlja se djelovanju trombocitnih vazokonstriktora (tromboksan A2-TX, serotonin-S). (b) Kad su endotelne stanice oštećene gubi se zaštitni učinak NO, pa je pojačana agregacija trombocita i vazokonstriksijski učinak njihovih čimbenika.

Dvojna uloga sustava ukazuje nam da bi neki drugi čimbenik poput BPC 157 ( različitog od dosada poznatih čimbenika koji su u međudjelovanju sa NO sustavom kao ključne molekule VEGF, COX-2, endotelin-1)(51) bi trebao provoditi homeostatski učinak za NO(48), gledano sa homeostatskog gledišta to jest u pogledu Moncadovih dokaza (održani vaskularni integritet, kontrola trombocita, odgovor na ozljedu ) participacija BPC 157 je dobro podržana (4-9).



## 3.2 Pentadekapeptid BPC 157 i njegovi učinci

Debelo crijevo je osobito osjetljivo na nedovoljnu vaskularnu perfuziju(35). U radu su bili usredotočeni na prototip citoprotektivnog antiulkusnog peptida stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157, koji je korišten u pokusima za ulkusni kolitis, a sada i za multiplu sklerozu, u liječenju kolitisa i ishemije u štakora(36-42) tražeći nove uvide u ishemijski kolitis(IC), ishemiju i reperfuziju i liječenje (terapiju). Glavni fokus intervencije bio je da BPC 157 brzo aktivira kolateralne žile zbog njegova osobitog izravnog i brzog djelovanja na prezentaciju žila, zaobilazanjem jedne ili više vaskularnih opstrukcija i time postizanja terapijskog učinka(52).

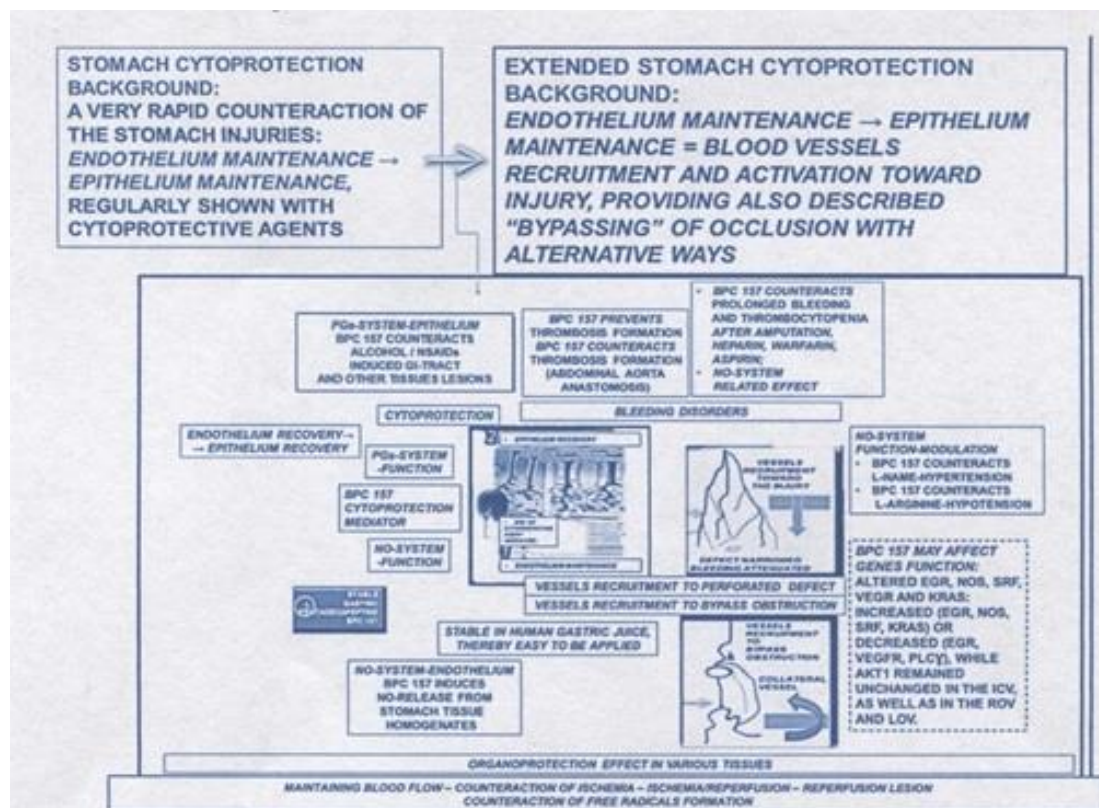
Zajednički bitni učinak citoprotektivnih sredstava, koji je izvorno zabilježen u želucu, smatra se brzim endotelnim zaštitnim mehanizmom koji se može koristiti za sprječavanje i rješavanje susjednih ishemijskih lezija sluznice(12-16). Moguće je proširiti brzodjelujući citoprotektivni učinak tih sredstava i koristiti ih za sprječavanje lezije ishemijskog kolitisa u kojem specifična aktivacija kolateralne cirkulacije može zaobići opstrukcije i uspostaviti kontinuitet protoka krvi. Ovaj učinak mora biti dugotrajan učinak koji se provodi unutar neposrednog razdoblja nakon ozljede (čimbenik koji nije istražen u vaskularnim studijama ishemijskog kolitisa(17-19); on također mora biti primjenjiv u kasnijem razdoblju, čak i nakon značajnog razdoblja nastanka dodatne opstrukcije debelog crijeva.

Za razliku od standardnih citoprotektivnih sredstava koja pokazuju samo profilaktičku učinkovitost (zajedničko ograničenje aktivnosti) (52,53,54,55,56,57,58), BPC 157 predstavlja prototip učinkovitije klase citoprotektivnih sredstava s profilaktičkom i terapijskom sposobnosti (41,57). BPC 157, kao novi posrednik (medijator) Robert-ove citoprotekcije (36-42,58), je nativan i stabilan u soku ljudskog želuca i održava integritet gastrointestinalne sluznice (36-42).

BPC 157 dodatno održava dobru (bruto) prezentaciju (prisutnost) želučanih krvnih žila u štetnim uvjetima(59,60) kada bi te žile inače nestale. Osim blagotvornog učinka, BPC 157 sprječava nestanak žila (59,60). Nadalje, ovaj dodatni brzi citoprotektivni vaskularni oporavak i prezentacija dovode do posljedičnog jakog angiogenog učinka u narednim danima (36,60-66).Njegov angiogeni odgovor (36,60-66) u kombinaciji s njegovim ljekovitim učincima i njegovom interakcijom s nekoliko molekularnih puteva (63-68) je dublji od angiogeneze standardnih anti-ulcernih sredstava(61).Prethodno,BPC 157 također ima

protudjelovanje na kolitis (u raznim modelima kolitisa (69-74)) i njegove komplikacije, kao što su fistule(75-77), neuspješno zacjeljivanje anastomoze (69,73,77-79) i druge gastrointestinalne lezije koje bili su inače slabo izliječene (36-42), a daje se parenteralno ili peroralno. Za daljnje pojašnjenje i pokazivanje izravnog blagotvornog učinka, lijek je davan jedanput kao kupka u segmentu lijeve količke arterije i vene koja je opstruirana dvjema ligacijama. Slijedom toga, blagotvorni učinci mogu biti izravno povezani s poništavanjem opstruktivskih posljedica i u ranim i u kasnijim razdobljima, a mogu se pokrenuti ubrzo nakon nastanka ozljeda(52).

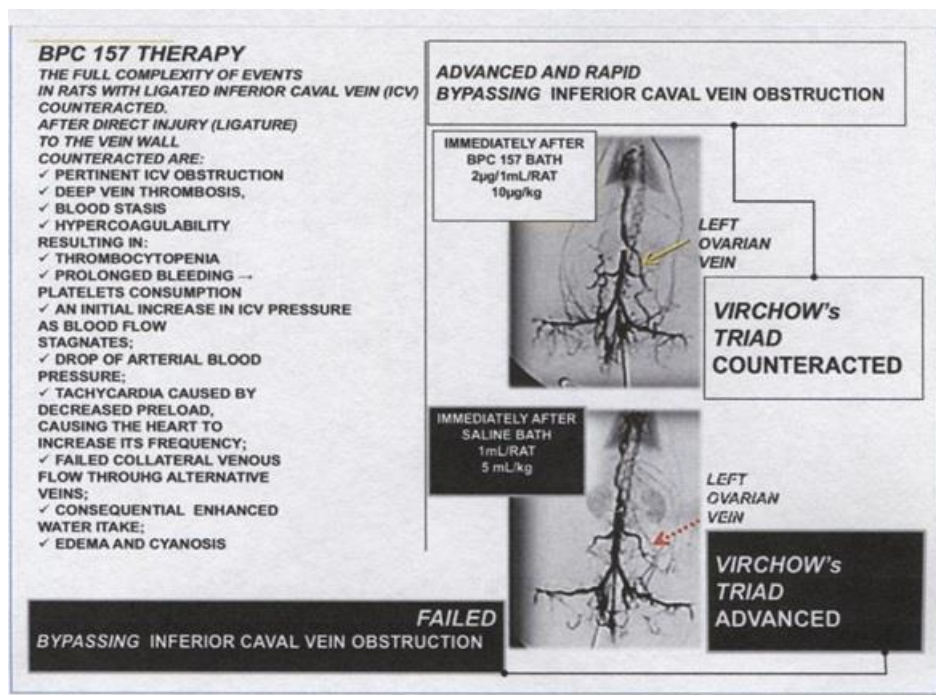
### 3.3 Pentadekapeptid BPC 157 u terapiji i reperfuzijskoj ozljedi



Slika 4-Regrutiranje krvnih žila u pojmovima koncepta citoprotekcije(103).

Citoprotekcija želuca je najvažnija koncepcija jer osigurava zaštitu stanica želuca i endotela za zaštitu sluznice želuca (80-86) koja bi se mogla produžiti (točka koja je već pregledana (87)), uglavnom razrađena. U ovom smo pregledu istaknuli da je od najveće važnosti na taj način uspio ove dvije točke, bilo odvojeno, a potom zajedno kako bi se postigla razumna terapijska korist. To se, međutim, trebalo učiniti čak i mnogo više nego što su standardni

citoprotektivni agensi pokazali da bi mogli učiniti. Nasuprot tome, to je bilo potpuno postignuto BPC 157, a time i BPC 157 upotrebljava veliku skalu njegovih korisnih (organoprotektivnih) učinaka (87-96) i određeni terapijski učinak kod štakora koji su podvrgnuti anastomozi abdominalne aorte (a time i arterijsku trombozu) (i time Virchowljevi čvorovi), ili primjenu amputacije i antikoagulanata (i time prolongirani krvarenje, trombocitopenije) (87-96, 97, 98, 99, 100). Vrlo je vjerojatno da će to biti i zbog modulacije dvaju bitnih obrambenih sustava, sustava prostaglandina i sustava NO (87-96). Konačno, ove točke bi trebale biti od ključne važnosti za otkrivanje BPC 157 određenog rekreacije krvnih žila koje se pojavljuje zajedno s BPC 157 primjenom kao trećim najvažnijim dijelom koncepta citoprotekcije i njegove primjene (87-96, 97,101-102). To bi bilo regrutiranje krvnih žila prema (perforiranoj) ozljedi (Slika3), kao i zapošljavanje krvnih žila s aktivacijom kolaterala za zaobilazanje okluzije žila (sl.2) (97-102). Krajnji rezultat će se održati i / ili ponovno uspostaviti protok krvi, a time i istaknuti terapijski učinak na ishemiju i reperfuzijsku ozljedu. Posljedično tome, BPC 157 osigurava stalnu djelotvornost u bilo kojem od njih i time učinkovito neutralizira ishemija/reperfuzijske ozljede i stvaranje slobodnih radikala u velikoj mjeri suprotstavljen (i BPC 157 ne zahtijeva preduvjet kako slijedi od primjene standardnog agensa tijekom ishemije kako bi se spriječile ozljede naknadne reperfuzije)(52).



Slika 5-. Inferiorna okluzija vena kuka (do desne jajne vene)(103).

Slika 5. Inferiorna okluzija vena kuka (do desne jajne vene) (103) u štakora, zaobilazeći blokade, obnavlja se protok krvi. Brzo se spašavanje javlja zajedno s primjenom BPC 157, brzo aktivacijom kolateralnih i zarobljenim volumenom krvi kroz napunjenu lijevu jajnu žilu i druge vene i brzo rezultira ublažavanjem ili potpunom antagonizmom svih poremećaja slabijeg kavijalnog vena (103) (osobito, stvaranje tromba i staza, venska hipertenzija, arterijska hipotenzija i tahikardija (103)). Također, učinak na NO/MDA prezentaciju (103) odgovara antagonizaciji promjena navedenih u ishemiji/reperfuzijskom kolitisu (97) (suprotne su bile niske NO vrijednosti i povišene vrijednosti MDA u slabijem konjskom tkivu)(103).

## 4 ZAKLJUČAK

Stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 daje nove uvide u liječenju kolitisa i ishemije i reperfuzije. Želučana citoprotekcija i lezije od ishemijski kolitisa (IC) vjerojatno mogu imati analognu terapiju. Stoga bi prototipni citoprotektivni agens želučani pentadekapeptid BPC 157, koji je korišten u pokusima za ulcerativni kolitis i sada za multiplu sklerozu, spasio IC lezije kod štakora (IC štakori). Proučavan je citoprotektivni mehanizam BPC 157, jer citoprotekcija i citoprotektivna sredstva vraćaju integritet oštećenog želuca epitela ubrzanim spašavanjem oštećenog endotela.

BPC 157 brzo aktivira kolateralne žile zbog svog osobitog izravnog i brzog učinka na prezentaciju krvi, zaobilaznja jedna ili više vaskularnih prepreka i time postizanja terapijskog učinka.

Želučani pentadekapeptid BPC 157, koji je korišten u kliničkim ispitivanjima ulcerativnog kolitisa, stvorio je brzu zaštitu od citoprotektivnog endotela protiv onesposobljene lijeve količke arterije i vene nakon lišavanja krvi preko dvije ligacije i tijekom reperfuzije (uklanjanje ligacija). Zaobilaznjem prepreka, brzim spašavanjem opskrbe krvlju, brzim aktiviranjem kolateralnih žila i obnavljanja arkadnih interkonekcija, kao novog integrativnog blagotvornog učinka, BPC 157 spriječio je pojavu blijedih lezija bez sluzničnih nabora i normalizirao razine NO i MDA, dva biljega oksidacijskog stresa u tkivima. BPC 157 pokazao je učinkovitost u pozadini NO sustava.

S obzirom na sve dosadašnje opisane blagotvorne učinke i citoprotektivni mehanizam BPC 157, nadamo se da će u skoroj budućnosti naći svoju primjenu u liječenju različitih bolesti i kod ljudi.

## LITERATURA

1. Damjanov I. ( 2008 ) Stanična patologija U: Damjanov I., Jukić Stanko, Nola Marin i sur. ( Ur. ) Patologija, knjiga prva, 2.izdanje, Zagreb, Med.naklada, str.3-5
2. Kralj V. (Ur.) (2013.) Kardiovaskularne bolesti u RH Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
3. Reiner Ž. ( 2012.) Ateroskleroza – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat, Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi, ( 2012 ) str. 169- 174
4. Sikiric P, Petek M, Rucman R, Seiwerth S, Grabarevic Z, Rotkvic I, 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: 313-27.
5. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Blagaic AB, Zoricic I, Sever M, 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. *Inflammopharmacol* 2006; 14: 214-21.
6. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, 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: 1224-34.
7. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2011; 17: 1612-32.
8. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, et al. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem*. 2012; 19: 126-32.
9. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des*. 2013; 19: 76-83.
10. Gamulin S. (2005) Endogeni biološki aktivni spojevi u patofiziološkim procesima U: Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i sur. ( Ur. ) Patofiziologija, knjiga prva, 6.izdanje, Zagreb, Med. Naklada str. 405-409
11. Seiwerth S, Sikiric P, Grabarevic Z, Zoricic I, Hanzevacki M, Ljubanovic D, et al. BPC 157's effect on healing. *J Physiol Paris* 1997; 91: 173-8.

12. Mikus D, Sikiric P, Seiwerth S, Petricevic A, Aralica G, Druzijancic N, et al. Pentadecapeptide BPC 157 cream improves burn-wound healing and attenuates burn-gastric lesions in mice. *Burns* 2001; 27: 817-27.
13. Sikiric P, Seiwerth S, Mise S, Staresinic M, Bedekovic V, Zarkovic N, et al. Corticosteroid-impairment of healing and gastric pentadecapeptide BPC-157 creams in burned mice. *Burns* 2003;29:323-34.
14. Staresinic M, Petrovic I, Novinscak T, Jukic I, Pevec D, Suknaic S, et al. Effective therapy of transected quadriceps muscle in rat: Gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Orthop Res* 2006; 24: 1109-17.
15. Novinscak T, Brcic L, Staresinic M, Jukic I, Radic B, Pevec D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 as an effective therapy for muscle crush injury in the rat. *Surg Today* 2008; 38: 716-25.
16. Pevec D, Novinscak T, Brcic L, Sipos K, Jukic I, Staresinic M, et al. Impact of pentadecapeptide BPC 157 on muscle healing impaired by systemic corticosteroid application. *Med Sci Monit* 2010; 16: 81-88.
17. Staresinic M, Sebecic B, Patrlj L, Jadrijevic S, Suknaic S, Perovic D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 accelerates healing of transected rat Achilles tendon and in vitro stimulates tendocytes growth. *J Orthop Res* 2003; 21: 976-83
18. 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* 201; 110: 774-80.
19. Krivic A, Anic T, Seiwerth S, Huljev D, Sikiric P. Achilles detachment in rat and stable gastric pentadecapeptide BPC 157: Promoted tendon-to-bone healing and opposed corticosteroid aggravation. *J Orthop Res* 2006; 24: 982-9.
20. Krivic A, Majerovic M, Jelic I, Seiwerth S, Sikiric P, et al. Modulation of early functional recovery of Achilles tendon to bone unit after transection by BPC 157 and methylprednisolone. *Inflamm Res* 2008; 57: 205-10.
21. Cerovecki T, Bojanic I, Brcic L, Radic B, Vukoja I, Seiwerth S, et al. Pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736) improves ligament healing in the rat. *J Orthop Res* 2010; 28: 1155-61.
22. Gjurasin M, Miklic P, Zupancic B, Perovic D, Zarkovic K, Brcic L, et al. Peptide therapy with pentadecapeptide BPC 157 in traumatic nerve injury. *Regul Pept* 2010; 160: 33-41.
23. Tudor M, Jandric I, Marovic A, Gjurasin M, Perovic D, Radic B, et al. Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effect. *Regul Pept* 2010; 160: 26-32.

24. Sebecic B, Nikolic V, Sikiric P, Seiwerth S, Sosa T, Patrlj L, 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.
25. Keremi B, Lohinai Z, Komora P, Duhaj S, Borsi K, Jobbagy-Ovari G, et al. Antiinflammatory effect of BPC 157 on experimental periodontitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 7: 115-22.
26. Klicsek R, Sever M, Radic B, Drmic D, Kocman I, Zoricic I, et al. Pentadecapeptide BPC 157, in clinical trials as a therapy for inflammatory bowel disease (PL14736), is effective in the healing of colocutaneous fistulas in rats: role of the nitric oxide system. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 7-17.
27. Vuksic T, Zoricic I, Brcic L, Sever M, Klicsek R, Radic B, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD116, PL14736, Pliva, Croatia) heals ileoileal anastomosis in the rat. *Surg Today* 2007; 37: 768-77.
28. Sever M, Klicsek R, Radic B, Brcic L, Zoricic I, Drmic D, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 and short bowel syndrome in rats. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 2070-83.
29. Cesarec V, Becejac T, Misic M, Djakovic Z, Olujić D, Drmic D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and the esophagocutaneous fistula healing therapy. *Eur J Pharmacol* 2012; 701: 203-212.
30. Hrelec M, Klicsek R, Brcic L, Brcic I, Cvjetko I, Seiwerth S, et al. Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 7:161-5.
31. Stupnisek M, Franjic S, Drmic D, Hrelec M, Kolenc D, Radic B, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding time and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin or aspirin. *Thromb Res* 2012; 129: 652-9.
32. Damjanov I. ( 2008.) Bolesti probavnog sustava U: Damjanov I., Jukić S., Nola M. I sur. ( Ur. ) Patologija, knjiga prva, 2.izdanje, Zagreb, Med.naklada str. 414-424
33. Šmalcelj A. I Duraković Z. (2011.) Poremećaji koronarnog krvotoka U: Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i sur. ( Ur.) Patofiziologija, knjiga prva, 7.izdanje, Zagreb Med. Naklada, str. 891-901
34. Hausenloy DJ, Yellon DM (2013) Myocardial ischemia- reperfusion injury: a neglected therapeutic target, *J. Chin Invest* 2013; 123(1):92-100
35. Feuerstadt P, Brandt LJ. Update on Colon Ischemia: Recent Insights and Advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17:45. [PubMed]



36. Seiwerth S, Brcic L, Vuletic LB, Kolenc D, Aralica G, Misic M, Zenko A, Drmic D, Rucman R, Sikiric P. BPC 157 and blood vessels. *Curr Pharm Des.* 2014;20:1121–1125. [PubMed]
37. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Curr Pharm Des.* 2014;20:1126–1135. [PubMed]
38. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des.* 2013;19:76–83. [PubMed]
39. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, et al. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem.* 2012;19:126–132. [PubMed]
40. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2011;17:1612–1632. [PubMed]
41. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, Ilic S, Kolenc D. 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. [PubMed]
42. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Drmic D, Stupnisek M, Kokot A, Sever M, Zoricic I, Zoricic Z, Batelja L, et al. Stress in gastrointestinal tract and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a solution? *Curr Pharm Des.* 2017 Epub ahead of print. [PubMed]
43. Yellon DM, Hausenloy DJ ( 2007 ) Myocardial reperfusion injury *Engl. Med.* 357: 1121-35
44. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
45. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from Larginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-15.
46. Taylor CT, Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 643-7.
47. Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2524-31.
48. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med* 1999; 92:164-9.

49. Lopez-Belmonte J, Whittle BJR, Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 73–8.
50. Whittle BJR, Boughton-Smith NK, Moncada S. Biosynthesis and role of the endothelium-derived vasodilator, nitric oxide in gastric mucosa. *Ann. NY Acad Sci* 1992; 664: 126–39.
51. Brennan PA, Moncada S. From pollutant gas to biological messenger: the diverse actions of nitric oxide in cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 75-7815.
52. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy. *Crit Care Med.* 1993;21:S92–S102. [PubMed]
53. Rangan U, Bulkley GB. Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull.* 1993;49:700–718. [PubMed]
54. Szabo S. Mechanism of mucosal protection. In: Hollander D, Tarnawski A, editors. *Gastric cytoprotection. A clinician's guide.* New York, London: Plenum Medical Book Company; 1989. pp. 49–90.
55. 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, et al., editors. *Mechanism of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract.* New York: Raven; 1984. pp. 387–393.
56. 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. [PubMed]
57. Sikiric P, Seiwert S, Grabarevic Z, Petek M, Rucman R, Turkovic B, Rotkvic I, Jagic V, Duvnjak M, Mise S. 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–PL68. [PubMed]
58. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology.* 1979;77:761–767. [PubMed]
59. Djakovic Z, Djakovic I, Cesarec V, Madzarac G, Becejac T, Zukanovic G, Drmic D, Batelja L, Zenko Sever A, Kolenc D, 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. [PMC free article][PubMed]
60. Sikiric P, Seiwert S, Brcic L, Blagaic AB, Zoricic I, Sever M, Klicek R, Radic B, Keller N, Sipos K, 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. [PubMed]

61. Sikiric P, Separovic J, Anic T, Buljat G, Mikus D, Seiwerth S, Grabarevic Z, Stancic-Rokotov D, Pigac B, Hanzevacki M, 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. [PubMed]
62. Brcic L, Brcic I, Staresinic M, Novinscak T, Sikiric P, Seiwerth S. Modulatory effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 on angiogenesis in muscle and tendon healing. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 7:191–196. [PubMed]
63. Hsieh MJ, Liu HT, Wang CN, Huang HY, Lin Y, Ko YS, Wang JS, Chang VH, Pang JS. Therapeutic potential of pro-angiogenic BPC157 is associated with VEGFR2 activation and up-regulation. *J Mol Med (Berl)* 2017;95:323–333. [PubMed]
64. Huang T, Zhang K, Sun L, Xue X, Zhang C, Shu Z, Mu N, Gu J, Zhang W, Wang Y, 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. [PMC free article][PubMed]
65. 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. [PubMed]
66. 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. [PubMed]
67. Cesarec V, Becejac T, Misic M, Djakovic Z, Olujic D, Drmic D, Brcic L, Rokotov DS, Seiwerth S, Sikiric P. Pentadecapeptide BPC 157 and the esophagocutaneous fistula healing therapy. *Eur J Pharmacol*. 2013;701:203–212. [PubMed]
68. Tkalcević VI, Cuzić S, Brajsa K, Mildner B, Bokulić A, Situm K, Perović D, Glojnarčić I, Parnham MJ. 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. [PubMed]
69. Klicek R, Kolenc D, Suran J, Drmic D, Brcic L, Aralica G, Sever M, Holjevac J, Radic B, Turudic T, 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.[PubMed]
70. Sikiric P, Seiwerth S, Aralica G, Perovic D, Staresinic M, Anic T, Gjurasin M, Prkacin I, Separovic J, Stancic-Rokotov D, et al. Therapy effect of antiulcer agents on new chronic cysteamine colon lesion in rat. *J Physiol Paris*. 2001;95:283–288. [PubMed]
71. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, Balen I, Aralica G, Gjurasin M, Komericki L, Perovic D, Ziger T, Anic T, 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. [PubMed]

72. Veljaca M, Lesch CA, Pillana R, Sanchez B, Chan K, Guglietta A. BPC-15 reduces trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;272:417–422. [PubMed]

73. Lojo N, Rasic Z, Zenko Sever A, Kolenc D, Vukusic D, Drmic D, Zoricic I, Sever M, Seiwerth S, Sikiric P. 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:e0162590. [PMC free article] [PubMed]

74. Sandor ZS, Vincze A, Jadus MR, Dohoczky CS, Erceg D, Brajsa K, Kolega M, Szabo S. The protective effect of newly isolated peptide PL-10 in the iodoacetamide colitis model in rats. *Gastroenterology*. 1997;112:A400.

75. Grgic T, Grgic D, Drmic D, Sever AZ, Petrovic I, Sucic M, Kokot A, Klicek R, Sever M, Seiwerth S, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals rat colovesical fistula. *Eur J Pharmacol*. 2016;780:1–7.[PubMed]

76. Baric M, Sever AZ, Vuletic LB, Rasic Z, Sever M, Drmic D, Pavelic-Turudic T, Sucic M, Vrcic H, Seiwerth S, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 heals rectovaginal fistula in rats. *Life Sci*. 2016;148:63–70. [PubMed]

77. Klicek R, Sever M, Radic B, Drmic D, Kocman I, Zoricic I, Vuksic T, Ivica M, Barisic I, Ilic S, et al. Pentadecapeptide BPC 157, in clinical trials as a therapy for inflammatory bowel disease (PL14736), is effective in the healing of colocutaneous fistulas in rats: role of the nitric oxide-system. *J Pharmacol Sci*. 2008;108:7–17. [PubMed]

78. Vuksic T, Zoricic I, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Cesarec V, Berkopic L, Keller N, Blagaic AB, 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.[PubMed]

79. Sever M, Klicek R, Radic B, Brcic L, Zoricic I, Drmic D, Ivica M, Barisic I, Ilic S, Berkopic L, et al. Gastric pentadecapeptide BPC 157 and short bowel syndrome in rats. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2070–2083.[PubMed]

80. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77: 761-7.

81. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 1983; 245: G113-21.

82. Robert A. Cytoprotection and adaptive cytoprotection. In: Nelis GF, Boeve J, Misiewicz JJ, Eds. *Peptic ulcer disease: Basic and clinical aspects*. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers 1985; pp. 297-316.

83. Trier JS, Szabo S, Allan CH. Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach. Ultrastructural features and effects of prostaglandin F<sub>2</sub> beta and cysteamine. *Gastroenterology* 1987; 92: 13-22.
84. Pihan G, Majzoubi D, Haudenschild C, Trier JS, Szabo S. Early microcirculatory stasis in acute gastric mucosal injury in the rat and prevention by 16, 16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> or sodium thiosulfate. *Gastroenterology* 1986; 91: 1415-26.
85. Szabo S, Pihan G, Trier JS. Alterations in blood vessels during gastric injury and protection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 125: 92-6.
86. 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(1 Pt 2): 228-36.
87. 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: 1224-34.
88. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1612-32.
89. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem* 2012; 19: 126-32.
90. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 76-83.
91. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157-NO-system relation. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1126-35.
92. Sikiric P, Seiwerth 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: 4012-28.
93. Seiwerth S, Brcic L, Vuletic LB, et al. BPC 157 and blood vessels. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1121-5.
94. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: Theoretical and practical implications. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14: 857-865.
95. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, et al. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD116, PL 14736, Pliva, Croatia). Full and distended stomach, and vascular response. *Inflammopharmacology* 2006; 14: 214-21.
96. 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: 313-27. [11] Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology*

97. Vukojevic J, Siroglavic M, Kasnik 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.
98. 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: 652-9.
99. 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: 161-5.
100. 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.
101. Duzel A, Vlainic J, Antunovic M, Malekinusic D, 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: 8465-88.
102. Bilic Z, Vlainic J, Gojkovic S, et al. How to counteract perforated stomach lesion in rats: Pentadecapeptide BPC 157, L-NAME, L-arginine, ranitidine, pantoprazole. *Gastroenterology* 2017; 152(5): S889-90.
103. 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; 24,1-12

## **ZAHVALA**

Zahvalila bi se prvenstveno dr.sc. Ivanu Domagoju Drmiću, dr. med koji mi je svojim savjetima, primjedbama, svojim širokim područjem znanja, uložnim vremenom i strpljenjem pomogao puno u pisanju ovoga rada, a uz to me i dodatno zainteresirao za farmakologiju. Također zahvaljujem svojoj obitelji koja me podržavala tokom čitavog školovanja.

## **ŽIVOTOPIS**

Jelena Ružman rođena je 08.siječnja, 1990.godine u Koprivnici. Nakon završetka osnovne škole G. Karlovčana u Đurđevcu, upisuje opću gimnaziju I.G. Kovačića u Đurđevcu, koju završava 2008.godine.

Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Nakon završetka prve dvije godine studija, prelazi na studij medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno govori engleski jezik.