

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Ivan Maria Smoday

Nove spoznaje o fiziološkim i farmakološkim mehanizmima zaštite sluznice želuca



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za Farmakologiju te Hrvatskom institutu za istraživanje mozga (laboratorij za moždano-visceralne interakcije) pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Predraga Sikirića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica

GSH - glutation

bFGF - bazični fibroblastni faktor rasta (eng. basic fibroblast growth factor)

PDGF - faktor rasta deriviran iz trombocita (platelet derived growth factor)

PG - prostaglandini

SH - sulfhidrilna skupina

H<sub>2</sub>S - vodikov (II.) sulfid

NO - dušikov (II.) oksid

nNOS - živčana sintaza dušikovog oksida (neuronal nitric oxide synthase)

eNOS - endotelna sintaza dušikovog oksida endothelial nitric oxide synthase

CO - ugljični monoksid

VIP - vazoaktivni intestinalni polipeptid (eng. vasoactive intestinal polipeptide)

MMP - matriksne metaloproteinaze (eng. matrix metalloproteinase)

HO-1 - hem oksidaza 1 (eng. hem oxidase 1)

NSAIL - ne-steroidni antiinflamatorni lijekovi

NMDA - N-metil-D-aspartat

AP-7 - DL-2-amino-7-fosfonoheptanoična kiselina

BPC 157 - ENG. body protective compound 157

MALT - limfno tkivo povezano sa sluznicom (eng. mucosa associated lymphoid tissue)

CXCR4 - C - X -C kemokinski receptor 4

DAMP - molekule aktivatori oštećenjskog obrasca (eng. damage associated molecular pattern molecules)

NHE2 - izmjenjivač natrija i vodika 2

VTA - ventralno tegmentalno područje (eng. ventral tegmental area)

ST 91 - 2-[2,6-Dietilfenilamin]-2-imidazolin

DADLE - [D-Ala(2),D-Leu(5)]-enkefalin

DPDPE - [D-Pen(2),D-Pen(5)]-enkefalin

ARC 239 - 2- [2- (4 (2- metoksifenil) piperazin-1-il)etil] -4,4-dimetil-1,3- (2*H*,4*H*) -izokvinolindion dihidroklorid

DAGO - ([D-Ala<sup>2</sup>,Phe<sup>4</sup>,Gly<sup>5</sup>-ol]-enkefalin

DVC - stražnji vagalni kompleks (eng. dorsal vagal complex)

DMVN - stražnja motorna jezgra vagusa (eng. dorsal motor vagal nucleus)

NTS - jezgra usamljenog tračka (lat. nucleus tractus solitarius)

SOD - superoksidna dismutaza (eng. superoxide dismutase)

GABA - gaba amino butirična kiselina (eng. gama amino butiric acid)

CA1 - rog Amona 1 (lat. cornu ammonis 1)

L-NAME - L -nitro arginin metil ester

CGRP - peptid vezan s kalcitoninskim genom (eng. calcitonin gene related peptide)

AGN 192403 - (±)-2-endo-Amino-3-egzo-izopropil biciklo [2.2.1] heptan hidroklorid

WNT/B-catenin - Wingless and Int-1/B-catenin

BZD - benzodiazepini

BQT - bismuth quadruple therapy

SŽS - središnji živčani sustav

Hp - *Helicobacter pylori*

Hspp - *Helicobacter species*

EKG - elektrokardiogram

PD-MSC - mezenhimalne matične stanice porijeklom iz placenta (eng. Placenta derived mesenchymal stem cells)

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Važnost zaštite sluznice želuca.....	1
1.2. Temeljni koncepti zaštite sluznice želuca.....	3
1.3. Dodatni primjeri perifernih i centralnih mehanizama zaštite sluznice želuca.....	5
2. Nove spoznaje o fiziološkim i farmakološkim mehanizmima zaštite sluznice želuca.....	8
2.1. SŽS i zaštita sluznice želuca.....	8
2.2. Glukokortikoidi, ishemijsko reperfuzijsko prekondicioniranje i sluznica želuca.....	9
2.3. Nove spoznaje o Hp i Hspp.....	9
2.4. Adenokarcinomi želuca.....	10
2.5. NSAID-i s “plinovitim” medijatorima.....	10
2.6. Nove spoznaje o pentadekapeptidu BPC-157.....	11
3. Rasprava.....	12
4. Zaključci.....	14
5. Zahvale.....	15
6. Literatura.....	16
7. Životopis.....	26

## Sažetak

Nove spoznaje o fiziološkim i farmakološkim mehanizmima zaštite sluznice želuca

Ivan Maria Smoday

Ključne riječi: citoprotekcija, želudac, vagus

Zaštita sluznice želuca još uvijek je relevantno istraživačko pitanje. Značajnost zaštite sluznice želuca polazi iz temeljnih principa teorije stresa. Dva temeljna pristupa u istraživanju su smanjivanje agresivnih čimbenika koji djeluju na sluznicu, poput povišenja pH i eradikacija Hp, te poticanje endogenih zaštitnih mehanizama poput NO, PG, SH i angiogenih faktora rasta. Periferni i centralni mehanizmi djeluju u sinergiji da bi organizam cjelovito održao integritet želučane sluznice. Nove spoznaje ukazuju da je mepiramin učinkovit u zaštiti od iritirajućih agensa kada je primjenjen centralno. Uništavanjem izvora endogenih projekcija dopaminskih neurona moždanog debla prema amigdali pogoršavaju se stresne lezije. Nadalje, zaštita sluznice želuca od ishemijsko reperfuzijske ozljede i prekondicioniranje ovisno je o glukokortikoidima. S obzirom na sve veću rezistenciju bakterija, nove terapijske opcije za Hp su nužne. BQT donosi sve više rezultata učinkovite terapijske opcije. Hsp, često nerazmotreni od strane kliničara, pokazali su ovisnost o pH, gdje je viši pH smanjio njihovu vijabilnost. PD-MSK pokazala je ogroman potencijal u rješavanju problema kroničnog atrofičnog gastritisa. Adenokarcinomi želuca bi se u budućnosti mogli liječiti u jednostavnim oblicima s izocijanatima izolirano ili u kombinaciji sa cisplatinom. Također ivermektin je pokazao potencijal liječenja adenokarcinoma preko WNT/B-cateninskog molekularnog puta. NSAIL-i, u kombinaciji s "plinovitim" medijatorima citoprotekcije, mogli bi uistinu održati funkcionalnost NSAIL-a uz smanjivanje njihovih komplikacija. Na kraju, pentadekapeptid BPC 157 opetovano pokazuje u kliničkim i pretkliničkim studijama djelotvornost u bolestima razne etiopatogeneze, što ide u prilog teoriji da je probavni sustav ipak jedan od temeljnih integratora reakcije protiv ugroze homeostaze.

## Summary

New insights into the physiological and pharmacological mechanisms of gastric mucosa protection

Ivan Maria Smoday

Key words: cytoprotection, stomach, vagus

Protection of the gastric mucosa is still a relevant research question. The importance of protecting the stomach mucosa is based on the basic principles of stress theory. The two basic research approaches are the reduction of aggressive factors that act on the mucous membrane, such as an increase in pH and the eradication of Hp, and the stimulation of endogenous protective mechanisms, such as NO, PG, SH, CO and angiogenic growth factors. Peripheral and central mechanisms work in synergy for the organism to maintain the integrity of the gastric mucosa. New insights indicate that mepyramine is effective in protecting against irritating agents when administered centrally. By destroying the source of endogenous projections of brainstem dopamine neurons to the amygdala, stress lesions are exacerbated. Furthermore, protecting the gastric mucosa from ischemia-reperfusion injury and preconditioning is dependent on glucocorticoids. New therapeutic options for Hp are necessary today as increasing bacterial resistance develops. BQT is bringing more and more results as an effective therapeutic option. Hsp, often overlooked by clinicians, have shown pH dependence, where higher pH decreased their viability. PD-MSC has shown great potential in solving the problem of chronic atrophic gastritis. In the future, gastric adenocarcinomas could be treated with isocyanates alone or in combination with other chemotherapeutics. Also, ivermectin has shown the potential to treat adenocarcinoma via the WNT/B-catenin molecular pathway. NSAIDs in combination with "gaseous" mediators of cytoprotection could truly maintain the functionality of NSAIDs while reducing their complications. Pentadecapeptide BPC 157 repeatedly shows in clinical and preclinical studies its effectiveness in diseases of various etiopathogenesis, which supports the theory that the digestive system is one of the fundamental integrators of the reaction against threats to homeostasis.

## 1. Uvod

### 1.1. Važnost zaštite sluznice želuca

Sluznica želuca građena je od: pre-epitelnog sloja sluzi i bikarbonat, sloj epitela, i post-epitelnog sloj koji sadrži krvne žile, vezivne stanice i enteričke živce. (1,2) Najčešće primarne bolesti koje zahvaćaju sluznicu želuca su gastritis (akutni i kronični), peptički vrijed (ulkus) te tumori (benigni i maligni). Najčešći uzroci akutnog gastritisa su iritansi (alkohol, salicilati i dr.), infekcije Hp i stres. Najčešći uzroci kroničnog gastritisa su svi uzroci akutnog gastritisa i autoimuna stanja. (2) Ulkusi predstavljaju erozije sluznice te će ovisno o uzroku i predispozicijama organizma zahvatiti samo površne slojeve sluznice do *muscularis mucose* ili pak zahvaća *muscularis propriae*. U slučaju zahvaćanja *muscularis mucose*, sluznica cijeli brzo umnažanjem epitela dok kod zahvaćanja *muscularis propriae* cijeli sporije i neučinkovitije angiogenezom i granulacijskim tkivom (3). Svi uzroci akutnog i kroničnog gastritisa mogu dovesti do stvaranja ulkusa ukoliko su u kvantitativno i kvalitativno dostatni da prevagnu zaštitne mehanizme. Najčešći benigni tumori želuca su hiperplastični polipi, tubularni i vilozni adenomi, a najčešći maligni su adenokarcinomi i MALT limfomi. Bitno je naglasiti da produžena upala (kronični gastritis i ulkusi) može biti jedan od bitnijih etioloških čimbenika benignih i malignih tumora, kako kronični gastritis predstavlja “ranu koja ne cijeli” s tendencijom intenzivnijeg umnažanja i većom sklonošću za greškama. (2) Postoje bitni zajednički koncepti većini navedenih patoloških entiteta te se u pretkliničkim i kliničkim pokusima došlo do bitnih spoznaja koje se danas učinkovito koriste u sprječavanju i liječenju prijašnje navedenih bolesti. (3) Postoje pristupi u istraživanju zaštite sluznice želuca koji tvrde da je pitanje liječenja sluznice želuca nije samo u svrsi ozdravljenja želuca, već cijelog organizma. (4) Hans Selye opisao je hemoragijske erozije sluznice probavnog sustava kao jedan od triju fenomena generalnog adaptacijskog sindroma (timolimfatična involucija, povećanje nadbubrežnih žlijezdi i gastrointestinalne erozije) koji se aktivira neovisno u uzroku. (5) Poslije je generalni adaptacijski



sindrom nazvan biološkim stresom. (3) Opisan je kao neselektivni „spasonosni obrazac” koji uspostavlja homeostazu unatoč podražaju koji istu nastoji poremetiti. Djelovanju glukokortikoida i kateholamina se povijesno pripisala glavna uloga u biološkom stresu, te se njihov učinak redistribucije krvotoka smatrao glavnim uzročnikom smanjene otpornosti probavnog sustava na djelovanje kiseline i ostalih iritirajućih čimbenika u lumenu. Te pojave prvotno opisane na eksperimentalnim modelima su kasnije opisane u kliničkom kontekstu kod osoba s iznimnim opeklinama i onih koji se liječe u intenzivnoj skrbi. (3). Ukoliko se sanogenim postupcima ne djeluje na organizam, sve značajne bolesti usmjeravaju organizam u sindrom multiorganske disfunkcije, zatim u sindrom multiorganskog zatajivanja te naposljetku u smrt. (6) Zaštitnim djelovanjem na sluznicu želuca koja je sigurno zahvaćena u svim značajnijim bolestima bi se djelomice zaustavilo usmjeravanje organizma prema multiorganskoj disfunkciji i zatajivanju uslijed bolesti. Postoje pristupi u farmakologiji i fiziologiji želuca koji navode da je uzrok stvaranja ulkusa aktivno djelovanje želuca u stresnoj reakciji, a ne pasivno “trpljenje” redistribucije krvotoka zbog djelovanja kateholamina i glukokortikoida. (4) U prilog tome ide činjenica da iz istog dijela neuralnog grebena potječu stanice koje luče iste moždano-visceralne peptide u središnjem živčanom sustavu i u probavnom sustavu (7). Navedeni peptidi pojavljuju se i u filogenetski niskim oblicima života (8). Doima se da je koncentracija tih peptida redovito viša u probavnom sustavu nego u središnjem živčanom sustavu što doprinosi ulozi probavnog sustava kao glavnog neuroendokrinog organskog sustava u organizmu i potencijalnog integratora stresne reakcije (4, 8). Značajnost uloge probavnog sustava u stresnoj reakciji također se opisuje dokazima da se za vrijeme takve reakcije broj dopaminskih receptora povećava upravo u probavnom sustavu u usporedbi s dijelovima mozga, za koje se smatra da su esencijalni u stresnom odgovoru, gdje nije bilo promjena broja receptora (9). Ovi dokazi ukazuju na esencijalnu važnost molekularno-funkcijskih sustava nađenih u probavnom sustavu u integriranju stresne reakcije. Stoga bi terapijski učinci na želudac bili dalekosežniji od liječenja bolesti koje primarno zahvaćaju probavni sustav.

## 1.2. Temeljni principi zaštite sluznice želuca

Sažeto rečeno, želudac je napadnut s dvije fronte, iznad epitela (razlike u pH, utjecaj hrane i tekućina, *H. pylori* i dr.) te ispod epitela (ishemija koja nastupa za vrijeme bilo koje značajnije ugroze organizma). Smanjenje agresivnih čimbenika i poticanje endogenih zaštitnih mehanizama dvije su glavne smjernice istraživanja zaštite sluznice želuca. (3, 4) Želučana citoprotekcija je skovana od strane Andre Robert-a, doktoranda Hans Selye-a. Pokusi koje je izveo pokazali su da pojedini prostaglandini u malim dozama mogu djelovati zaštitno na sluznicu želuca neutralizirajući hemoragijske lezije izazvane koncentriranim etanolom, kiselinama, lužinama ili kipućom vodom (10). Tvarima koje su pokazale zaštitne učinke na hemoragijske lezije gastrointestinalnog sustava, bez da značajno promjene njegovu funkciju, pripisan je naziv citoprotektivnih agensa gastrointestinalnog sustava. (4, 5, 10) Na temelju tih prvotnih studija pretpostavljeno je da postoje endogeni medijatori zaštite sluznice želuca pojačano aktivirani od strane citoprotektivnih agensa. (4, 11) NSAID-i, kao molekule koje smanjuju sintezu prostaglandina, ubrzo su se pokazali štetnima za želudac. (13) Glukokortikoidi također su pokazali bitnu ulogu u zaštiti sluznice želuca. Adrenalektomizirane životinje imaju značajniju stopu hemoragijskih lezija izazvanih iritirajućim agensima od negativnih kontrola te značajno smanjenu učinkovitosti citoprotektivnih agensa (3). Bitno je naglasiti da povećane doze glukokortikoida izazivaju gastrointestinalne lezije, kao i u iznimnim stresnim situacijama. Time je glukokortikoidima pridodana permisivna uloga u zaštiti sluznice želuca. (14) Također, endogeni glutation (GSH) pokazao je izniman potencijal citoprotekcije time što se njegova razina smanjuje nakon primjene koncentriranog etanola, a prije pojave hemoragijskih erozija. Egzogeni donori SH (N-acetil cistein, cistein i metionin) koji oponašaju endogeni GSH pokazali su blagotvoran potencijal u želučanoj citoprotekciji. (3, 15) Pretpostavljeno je da donori SH djeluju zaštitno na sluznicu želuca održavajući integritet malih krvnih žila i protoka krvi svojom funkcijom „hvatača” reaktivnih kisikovih vrsta za koje postoje dokazi da djeluju iznimno toksično na endotel i male krvne žile. (15) Time se stvorila rasprava o

važnosti održavanja endotela, malih krvnih žila i protoka krvi kao mehanizma zaštite sluznice želuca. Time je moduliranje NO sustava postalo potencijalna uzročna posljedična točka u zaštiti sluznice želuca uzevši u obzir da je NO moćan vazodilatator i ključna molekula u regulaciji brzog otvaranja već postojećih kolaterala krvnih žila. (16, 17) Brojne studije pokazuju da smanjenje razine NO dovodi do pogoršanja stresnih ulkusa ili erozija nastalih primjenom etanola te mnogi već postojeći zaštitni mehanizmi upravo ovise o djelovanju NO-a. (1, 16, 17). Isto tako, NO je pokazao utjecaj na integritet sluznice želuca i na razini SŽS-a djelujući preko NMDA receptora. (1) Standardni angiogeni faktori rasta kao što su bFGF i PDGF pokazali su bitnu ulogu u procesu regeneracije svojim angiogenetskim učincima u granulacijskom tkivu u procesu cijeljenja. U studijama zaštite sluznice želuca, pokazali su iznimnu djelotvornost (18, 19, 20). In vitro studije pokazale su da Hp povećava razgradnju standardnih angiogenih faktora rasta poput bFGF i PDGF. Navedeno ukazuje da Hp smanjuje potencijal regeneracije sluznice želuca na razini malih krvnih žila i endotela, što bi bio njegov najznačajniji način djelovanja na sluznicu želuca. (3) Uslijed raznih noksi, sluznica se "bori" da bi uspostavila vlastiti kontinuitet. Stanice se intenzivnije umnažaju što povećava šansu za greške u njihovom genetskom materijalu. Doista, kronični gastritis identificiran je kao jedan od bitnijih čimbenika koji doprinose tumorigenezi benignih i malignih novotvorina sluznice želuca (2). Uz to, prilikom primjene alkohola u želudac se ne stvaraju lezije samo u želucu i duodenumu već i u ostatku organizma, uključujući SŽS, čime se ukazuje na regionalno i generalizirano djelovanje tj. periferno (probavni sustav i ostali organi) te centralno djelovanje (središnji živčani sustav) nokse. (21) Sve više istraživanja ukazuje na nužnost djelovanja na više razina kako bi organizam ozdravio .

### 1.3. Dodatni primjeri perifernih i centralnih mehanizama zaštite sluznice želuca

#### *Periferni mehanizmi*

Somatostatin se pokazao kao moćan čimbenik održavanja sluznice želuca snizujući povećane razine VIP i LE u hemoragijskim lezijama sluznice želuca izazvanim etanolom (21, 22). Somatostatin ujedno smanjuje ulceracije izazvane stresom potičući protuoksidacijske, protuupale i protuapoptotične sustave (23). Njegova razina smanjuje se prilikom instilacije etanola u želudac te određeni gastroprotektivni čimbenici poput endorfina održavaju njegovu razinu u fiziološkim granicama (24). Razni drugi faktori također su pokazali iznimnu važnost u zaštiti sluznice želuca. Tu spadaju antioksidacijski enzimi, HO-1, MMP obitelj proteina te TTF proteini (25). SOD te katalaza kao primjeri antioksidacijskih enzima, uz prije naveden GSH, suprotstavljaju se povećanom oksidacijskim stresom koji se pokazao jednim od bitnijih faktora pri oštećenju sluznice želuca. Smanjena razina bilo kojih od prethodno navedenih antioksidacijskih sustava pokazala ulogu u poticanju dodatnog oštećenja sluznice želuca zbog nemogućnosti da se antagonizira peroksidacija lipida i poticanju stvaranja proupalnih DAMP-ova (26). HO-1 potiče razgradnju prooksidacijskog hema u antioksidacijske i citoprotektivne CO i biliverdin te je njegova razina povećana pri stresnim događajima (27,28). MMP su endopeptidaze ovisne o cinku koje razgrađuju izvanstanični matriks te sudjeluju u remodeliranju granulacijskog tkiva prilikom cijeljenja (29). Sintetiziraju ih fibroblasti, epitelne i upalne stanice te se neki od njih, poput MMP1, MMP3, MMP-9 i MMP13, nalaze u povišenim razinama u sluznici želuca prilikom izazivanja želučanih erozija etanolom i NSAIL-ima. (30) MMP-9 je u humanim modelima želučanih ulkusa pokazala dobru korelaciju sa stadijem ulkusa (31). TTF1-3 su pokazali sposobnost povećanja otpornosti sluznice želuca stabilizirajući sluznički gel i potičući uspostavu epitela (32, 33). Izgleda da je poticanje CXCR4 te apikalnog NHE2 potrebno za TFF potaknutu zaštitu sluznice želuca (34, 35).

### *Centralni mehanizmi*

Centralni  $\alpha_2$  adrenoreceptori pokazali su velik potencijal pri liječenju erozija sluznica želuca. Klonidin, rilmenidin i ST 91, kao agonisti  $\alpha_2$  centralnih adrenoreceptora, pokazali su gastroprotektivna svojstva prilikom intracerebroventrikularne primjene. Njihova gastroprotektivna svojstva neutralizirana su prilikom simultane centralne primjene antagonista  $\alpha_2$ -adrenoreceptora yohimbina, prazosina i ARC 239. (36, 37) Nalokson, kao antagonist opioidnih receptora, također je neutralizirao gastroprotektivna svojstva prazosina, klonidina i ST-91, što ukazuje da bi njihovo djelovanje moglo biti i djelomice posredovano i opioidnim receptorima. Doista, primjenom selektivnih agonista  $\delta$ -opioidnih receptora (DADLE, DPDPE and deltorphin II) i  $\mu$ -opioidnih receptora (DAGO) te neselektivnog agonista opioidnih receptora ( $\beta$ -endorfin) pokazan je gastroprotektivni učinak ovisan o dozi (38). Primjenom raznih neuropeptida, neurotransmitera i neuromodulatora (intracerebralno, intranuklearno, intracerebroventrikularno) pokazani su mnogi gastroprotektivni mehanizmi (39, 40). DVC (stražnji vagalni kompleks) ima značajnu ulogu u centralnim mehanizmima zaštite sluznice želuca. Signali iz aferentnih projekcija n. vagus koje potječu iz želuca završavaju u NTS te se u preganglionske parasimpatičke jezgre DMNV integriraju preko glutamatnih, GABA-ergičkih i noradrenergičkih mehanizama (39-41). Eferentne kolinergične projekcije iz DMNV utječu na protok krvi (preko NO i PG stimulacije) i kontraktilnost želuca (42-45), što je otvorilo pitanje mogućeg gastroprotektivnog učinka n. vagusa. Kao što je prije opisano,  $\delta$ - i  $\mu$ -opioidni receptori pokazali su se kao učinkoviti gastroprotektivni mehanizmi prilikom centralne primjene njihovih agonista.  $\delta$ -receptori nalaze se u značajnoj količini u NTS, dok su  $\mu$ -receptori nađeni u NTS i DMNV (46,47). Ovisnost opioidnih receptora (nađenih u DMNV i NTS) o glutamatergičnom sustavu opisana je centralnom primjenom NMDA kompetitivnog antagonista AP7. Gastroprotektivna svojstva agonista  $\delta$ -opioidnog receptora deltrofina II i  $\beta$ -endorfina su bila značajno smanjena (1). U daljnjim studijama, primjena NMDA intracerebroventrikularno i L-glutamata u lateralnom hipotalamusu pokazali su gastroprotektivna svojstva, naizgled aktivirajući krvni protok u želucu (48). Djelovanje NO u NTS je preko živčane dušično monoksid sintetaze

(nNOS) pokazan je primjenom L-NAME centralno. Smanjenje NO, centralnom primjenom L-NAME, također je smanjilo gastroprotektivne učinke NTS izolirano ili preko aktivacije opioidnih receptora. To je smanjenje neutralizirano primjenom L-arginina, što upućuje na to da je navedeni mehanizam ovisan o centralnom NO koji potiče iz aktivacije NMDA receptora glutamatom (49-51). Osim DVC, druge strukture pokazale su ulogu u reguliranju patogeneze želučanih ulkusa, a povezane su više sa psihološkim aspektima stresa. Neke od tih struktura su hipokampus, amigdala, limbički korteks i drugi dijelovi hipotalamusa. (52) Jednostrane ili obostrane lezije u ventralnom hipokampusu izazvale su lezije slične onima koje nastaju nakon izlaganja ekstremnim hladnoćama. Visokofrekventna stimulacija hipokampusa u ventralnoj CA1 regiji, povećala je učestalost evociranih potencijala u lateralnoj središnjoj jezgri amigdale i u njoj blizu lateralnim i bazolateralnim jezgrama. Poboljšana učinkovitost u prijenosu signala u ovom živčanom spletu pokazala je učinkovitu zaštitu od ulkusa izazvanih stresom. Zaključeno je da je ventralni hipokampus dio obrambenog mehanizma u središnjoj amigdali te povećava snošljivost organizma prema stresorima (53-55). Limbički korteks je također pokazao ulogu u patogenezi želučanih ulkusa. Štakori s obostranim radio-frekventnim lezijama prednjeg korteksa središnje linije izloženi akutnom stresu imobilizacije pokazali su manju učestalost stresnih ulkusa (56). Međutim, opetovanim izlaganjem stresu, takve životinje imale su pogoršanje patogeneze stresnih ulkusa. Ovi dokazi upućuju da prednji korteks središnje linije sudjeluje u adaptivnoj reakciji protiv stresa. Pretpostavljeno je da taj sustav funkcionira noradrenergičkim mehanizmom. Druge studije ukazuju da bi ipak taj mehanizam mogao biti povezan s GABA-ergičkim mehanizmom. Naime, BZD i GABA su intraperitonealnom ili intrakortikalnom primjenom u prednjem cingulatnom režnju smanjili učestalost lezija, dok je BZD antagonist flumazenil značajno pogoršao lezije izazvane stresom (57,58). Izazivanje bilateralnih lezija u centromedijalnom dijelu amigdale je smanjilo stresne ulkuse na želucu. Lezije u stražnjoj bazolateralnoj amigdali je smanjilo ulkuse izazvane lezijama u lateralnom hipotalamusu (59,60). Intraamigdalna infuzija dopamina, dopaminskih agonista, neurotenzina i endogenih opijata je također pokazala gastroprotektivna svojstva (59-62).

## 2. Nove spoznaje o fiziološkim i farmakološkim mehanizmima zaštite sluznice želuca

Uzevši u obzir prethodno navedeno, na razne načine se pristupa istraživanju zaštite sluznice želuca. U ovom odjeljku ukratko će se opisati najbitnije nove spoznaje o fiziološkim i farmakološkim mehanizmima zaštite sluznice želuca.

### 2.1. SŽS i zaštita sluznice želuca

Zádori ZS i sur. ispitali su gastroprotektivna svojstva agmatina. (63) Agmatin (dekarboksilirani arginin) je pokazao citoprotektivna svojstva u mnogim tkivima poput mozga, srca i bubrega. Pretpostavljeno je da bi mogao biti učinkovit centralni agens u liječenju stresnih i etanolskih erozija sluznice želuca. Doista, agmatin neutralizira želučane erozije vraćajući razine somatostatina i CGRP u fiziološke vrijednosti unutar sluznice želuca kada je primjenjen centralno, međutim ne i intaperitonealno. Učinci agmatina u potpunosti su neutralizirani primjenom antagonista  $\alpha_2$ -adrenoreceptora i I1 imidazolskih receptora (idazoksan, efaroksan), ali samo djelomice yohimbinom (selektivni antagonist  $\alpha_2$  adrenoreceptora) i AGN 192403 (selektivni antagonist I1 receptora). Inhibiran je gastroprotektivni učinak agmatina također s naloksonom i naltrindolom (selektivni antagonist  $\delta$ -opioidnih receptora), ali ne i s  $\beta$ -funaltreksaminom i nor-binaltrofinom (selektivni antagonisti  $\mu$ - i  $\kappa$ -opioidnih receptora). Nadalje, učinci agmatina antagonizirani su obostranom cervikalom vagotomijom i pretretmanom indometacinom i L-NAME. Rezultati ove studije upućuju da agmatin djeluje gastroprotektivno centralno (stimulirajući istovremeno  $\alpha_2$  adrenoreceptore,  $\delta$ -opioidne receptore, I2 imidazolske receptore) te preko vagalnog živca stimulira somatostatin, CGPR, NO i PG u želucu. U svom preglednom radu Ray i sur. ukazali su na bitne neurofarmakološke spoznaje u vezi uloge amigdale u patogenezi stresnih ulkusa. (52) Lezije u ventralnom tegmentalnom dijelu (VTA) i dijelu substantiae nigrae (oboje imaju projekciju u

središnjoj amigdali) također pogoršavaju stresne ulkuse. Injekcije dopaminskih noradrenalinskih neurotoksina i antagonista, i noradrenalinskih u amigdali također su pogoršale stresne ulkuse (64-67).

## 2.2. Glukokortikoidi, ishemijsko reperfuzijsko prekondicioniranje i sluznica želuca

Filaretova i sur. razmotrili su djelovanje glukokortikoida u mehanizmu udaljene prekondicije kao terapijski postupak kratke ishemije za koju se zna da štiti razne organe, kao što su srce, mozak, pluća i bubrezi od raznih oštećenja tkiva izazvanih ishemijom i reperfuzijom (I/R). (68) Otkrili su da metirapon (inhibitor sinteze glukokortikoida), koji izaziva znatno smanjenje razina kortizola u plazmi, smanjuje zaštitni učinak udaljenog prekondicioniranja (desni stražnji ud) na I/R ozljedu želuca. S druge strane, nadomjestak glukokortikoida u adrenaletomiziranih životinja vratio je učinkovitost udaljenog prekondicioniranja na I/R ozljedu želuca. Ovo je prvi dokaz da su glukokortikoidi ključni u prekondicioniranju za I/R ozljedu želuca.

## 2.3. Nove spoznaje o Hp i Hsp

Gravina i sur. uzeli su populaciju pacijenata inficiranih s Hp rezistentnim na klaritromicin i/ili metronidazol, kako bi testirali učinkovitost i sigurnost bizmutne četverostruke terapije (BQT). (69) Pokazali su da je BQT učinkovita terapijska alternativa s dobrim pridržavanjem terapije i niskom stopom nuspojava. Nakamura i sur. proučavali su djelovanje povećanja pH želuca djelujući supresivno na proizvodnju kiseline, uključivši vonoprazan, lansoprazol i famotidin na Hsp. (70) Pokazali su da se ureazna aktivnost, procijenjena s urea testom za zadržavanje, smanjila i da se broj patogenih bakterija smanjio nakon primjene inhibitora želučane kiseline, što ukazuje da je Hsp oštećenje sluznice ovisno o promjenama u pH. Park i sur. teoretizirali su da humane placentalne



mezenhimalne matične stanice mogu poboljšati prekancerogeni kronični atrofični gastritis u miševa i time smanjuju kancerogenost na želucu. (71) PD-MSCs tretirane skupine pokazale su znatno smanjenje upale, atrofije, erozije/ulceracije i displastične promjene s normalizacijom mikrobiote u usporedbi s netretiranim životinjama.

#### 2.4. Adenokarcinomi želuca

Rabben i sur. proučavali su kemoprotektivne učinke izocijanata primijenjenih prije inicijacije tumora u mišjim modelima želučanog karcinoma u svrhu usporedbe učinkovitosti u razvoju tumora te u sinergističkom djelovanju s citotoksičnim lijekovima poput cisplatine. (72) Pokazali su da je citotoksičnost postojećih režima djelotvornija u kombinaciji s izocijanatima. U drugoj studiji, Rabben i sur. su s kompjuterskim predviđanjima utemeljeni na profilima genske ekspresije želučanog adenokarcinoma čovjeka i miša pretpostavili da bi ivermektin mogao biti učinkovit protiv ove bolesti. (73) In silico, in vitro i in vivo pokusi pokazali su da ivermektin smanjuje veličinu tumora što je bilo povezano s inaktivacijom WNT/ $\beta$ -catenin signalnim i diobenim putevima te aktivacijom apoptotičnih puteva.

#### 2.5. NSAIL-i s “plinovitim” medijatorima

Poznato je da plinoviti medijatori NO, H<sub>2</sub>S i CO igraju ključnu ulogu u održavanju mnogih fizioloških procesa, uključivši i zaštitu sluznice želuca i iscjeljivanje ulkusa. Danielak i sur. pokazali su terapijska svojstva nove klase NSAIL-a koji otpuštaju NO H<sub>2</sub>S i CO. (74) Ovi fiziološki medijatori pokazali su iznimnu sposobnost smanjivanja nuspojava od NSAIL-a. U njihovom pregledu, autori su citirali prekliničke i kliničke dokaze za obećavajuća svojstva “plinovitih” NSAIL-a i njihovih mehanizama djelovanja uz smanjivanjem njihovih nuspojava.

## 2.6. Nove spoznaje o pentadekapeptidu BPC-157

Istraživanja na pentadekapeptidu BPC 157 pokazala su citoprotektivna svojstva BPC 157 na sluznici želuca djelujući protektivno na endotel moduliranjem NO i PG sustava. Najvjerojatnije aktivirajući eNOS preko aktivacije puta Src-Caveolin-1-eNOS i modulacije sustava angiogenih faktora rasta (75, 76). BPC 157 je neutralizirao i toksičnost NSAID-a i indometacinom induciranog sindroma propusnih crijeva (77, 78). Opetovan prikaz njegovih učinaka na želudac opisan je u raznim štetnim postupcima poput ligacija velikih krvnih žila periferije i centra, akutnog pankreatitisa, intoksikacije litijem, infarktom izazvanim izoprenalinom. (79-82) Bitan zaključak svih studija jest da je učinkovitost pentadekapeptida BPC 157 promatrana i periferno i centralno. Naime, sve navedene lezije simultano su izazvale patologiju centra i periferije na razini disfunkcije krvnih žila neovisno o uzroku manifestne kao aortalna hipotenzija, hipertenzija portalne, kavalne, mezenterične vene i gornjeg sagitalnog sinusa, tromboze u velikim krvnim žilama, i krvarenja i tromboze na patohistološkoj razini. Također, opisane su smetnje EKG-a najčešće u obliku produljenog QTc intervala. Djelujući modulatorno na sustav NO i PG, BPC 157 otvara već postojeće kolateralne žile i koje premošćuju centralne i periferne lezije, time održavajući krvotok u svim vitalnim strukturama što omogućava i funkcijski i strukturni integritet cijelog organizma.

### 3. Rasprava

Doima se da dihotomija agresivnih učinaka i protektivnih učinaka na sluznicu želuca i dalje ima smisla u istraživanjima zaštite sluznice želuca. (3, 4) Međutim, potrebno je pažljivo istraživati jer, na primjeru glukokortikoida, prevelika doza predstavlja iritirajući čimbenik dok s druge strane premala doza predstavlja kočidbeni čimbenik u već postojećim mehanizmima zaštite poput NO, SH i PG. (3, 14) Izgleda da je ravnoteža između različitih procesa i organskih sustava ključna za uspostavljanje homeostaze na primjeru bolesti koje zahvaćaju sluznicu želuca. Pristup liječenju stanja sluznice želuca naravno treba biti usmjeren prema etiologiji, smanjivanjem agresivnih čimbenika (želučana kiselina ili Hp infekcija) te poticanjem endogenih protektivnih procesa poput održavanja protoka krvi na mjestu oštećenja i poticanja stvaranja sloja sluzi i bikarbonata. (3) Nove spoznaje pokazuju da bi agmatin mogao biti potencijalni novi lijek, modulirajući već opisane centralne procese na razini n. vagus. (63) U preglednom radu Ray et al. sustavno je prikazana važnost filogenetski starih dijelova mozga u stresnoj reakciji te njihova uloga u stvaranju stresnih ulkusa. (52) Kako rezistencija bakterija na antibiotike raste, često su potrebne alternativne antimikrobske terapijske mogućnosti, te su Gravina i sur. priložili dokaze o BQT koja bi mogla biti djelotvorna kod rezistentnih Hp. (69) U želucu se sve više daje pažnje drugim sojevima Hspp te su Nakamura et al. pokazali ovisnost agresivnog učinka pH o održivosti tih bakterija u želucu, gdje smanjen pH djeluje antagonizirajuće na te bakterije. (70) Park i sur. koristili su danas popularne matične stanice kao potencijalnu terapijsku mogućnost u liječenju kroničnog gastritisa s iznimnim potencijalom u liječenju ove tvrdokorne bolesti. (71) Rabben i sur. pokazali su da bi izocijanati, skupa s cisplatinom, mogli biti bolja terapijska opcija kod adenokarcinoma želuca. (72) U drugoj studiji, Rabben i sur. pokazali su da bi ivermektin mogao inaktivirati WNT/ $\beta$ -cateninski put u adenokarcinomu želuca (dosad neopisana uloga ivermektina). (73) Danielak i sur. u svom pregledu opisuju djelovanje nove posebne vrste NSAIL-a kojima su pridodane aktivne skupine "plinovitih" medijatora citoprotekcije čime se nastojala održati protuupalna uloga NSAIL-a sa zaštitnom ulogom

“plinovitih” medijatora citoprotekcije te su rezultati vrlo obećavajući. (74) Pentadekapeptid BPC 157 je na predziđu spoznaja želučane citoprotekcije već 30 godina. Prvotne kliničke studije pokazale su da ovaj farmakološki agens pruža potencijalno rješenje ne samo želučane patologije, već vrlo raznovrsne patologije drugačijih etiopatogeneza. (75-82). Potrebne su daljnje kliničke studije kako bi se utvrdili djelotvorni protokoli za opisane pretkliničke manifestacije terapijskih mogućnosti pentadekapeptida BPC 157. Važnost rješavanja bolesti sluznice želuca nije samo pitanje zdravlja želuca nego i cijelog organizma. Stres predstavlja ujedno i svrhovitu reakciju i nesvrhovit negativan podražaj na probavni sustav. Ukoliko se uzme u obzir da bi želudac skupa sa probavnim sustavom ipak mogao biti pravi “centar”, oštećenjem integratora stresa, stres postaje “neučinkovitiji” u obrani od štetnih podražaja. Time rješavanje problema zdravlja sluznice želuca intenzivno djeluje i na zdravlje cijelog organizma. Bitna je integracija perifernih i centralnih mehanizama za uspostavu homeostaze svake komponente organizma pa tako i želuca. Ovaj pregled je iscrpno pokazao razne pristupe ovoj problematici, u okviru temeljnih i novih spoznaja, gdje razne limbičke strukture te n. vagus iznimno utječu na integritet sluznice želuca, dok istovremeno procesi u samoj sluznici želuca igraju značajnu ulogu u održavanju vlastitog integriteta. Potrebno je još studija da se dodatno opišu već navedeni mehanizmi u raznim patološkim stanjima da bi se precizno moglo pristupiti zaštiti sluznici želuca u primarnim i u sekundarnim bolestima želuca.

#### **4. Zaključci**

Zaštita sluznice želuca i dalje je relevantan problem. Mnogi molekularni putevi prikazani su kao potencijalni odgovori te dosadašnje spoznaje upućuju na održavanje endotela i protoka krvi unutar sluznice kao najbitniji zaštitni mehanizam, koji je s reguliran s perifernim i centralnim mehanizmima posredno ili neposredno s par temeljnih molekularnih sustava: NO, PG i SH sustavima i standardnim angiogenim faktorima rasta. Međutim, pristup liječenja u kojem se neutraliziraju agresivni čimbenici unutar lumena sluznice i dalje je zlatni standard te bi želučana citoprotekcija mogla biti odlična komplementarna ciljna točka djelovanja.

## **5. Zahvale**

Zahvala prvo ide mom mentoru, prof. dr. sc. Predragu Sikiriću što mi je pomogao cijelim putem od početka mog volontiranja u njegovom laboratoriju do sada. Zatim zahvale mojoj obitelji a poglavito mojim roditeljima Antoniji i Igoru te djedu Kazimiru za materijalnu i moralnu potporu za vrijeme studija. Zahvale mojim učiteljima kroz prethodno školovanje, koji su imali maksimalno strpljenja za vrijeme mog razvoja naročito profesorici Jadranki Vujčić i profesorici Ivani Katić. Naposljetku bi zahvalio mojim prijateljima što su mi bili oslonac cijelim putem, pogotovo prijatelju Mom.

## 6. Literatura

1. Gyires K, Toth VE, Zadori ZS. Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. *J Physiol Pharmacol.* 2015 Jun;66(3):319-29. PMID: 26084214.
2. Sven Seiwerth, Božo Krušlin, Marina Kos, Danica Galešić Ljubanović *Patologija*, 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada 2022.
3. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr Pharm Des.* 2017;23(27):4029-4041. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.
4. Sikirić P, Petek M, Rucman R, Seiwerth S, Grabarević Z, Rotkvić I i sur. A new gastric juice peptide, BPC. An overview of the stomach-stress-organoprotection hypothesis and beneficial effects of BPC. *J Physiol Paris.* 1993;87(5):313-27. doi: 10.1016/0928-4257(93)90038-u
5. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998 Spring;10(2):230-1. doi: 10.1176/jnp.10.2.230a.
6. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8.ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
7. Oldam KT, Thompson JC (1987) Ontogeny of gut peptides, bz: *Gastrointestinal endocrinology*. McGraw-Hill Book Company, New York, 158-177
8. Krieger DT. Brain peptides: what, where, and why? *Science.* 1983 Dec 2;222(4627):975-85. doi: 10.1126/science.6139875.
9. Hernandez DE. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: focus on thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Life Sci.* 1986 Jul 28;39(4):279-96. doi: 10.1016/0024-3205(86)90646-6.

10. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3):433-43. PMID: 456839.
11. Yoshida M, Wakabayashi G, Ishikawa H i sur.. A possible defensive mechanism in the basal region of gastric mucosa and the healing of erosions. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 29: 301-12.
12. Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Feb;14(1):147-59. doi: 10.1053/bega.1999.0065.
13. Wallace JL. Physiological and pathophysiological roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract. *Antioxid Redox Signal*. 2010 May 1;12(9):1125-33. doi: 10.1089/ars.2009.2900.
14. Filaretova L, Morozova O, Bagaeva T, Podvigina T. From gastroprotective to poulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec;60 Suppl 7:79-86. PMID: 20388949.
15. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 May;14(5):329-45. doi: 10.1038/nrd4433.15,
16. Elliott SN, Wallace JL. Nitric oxide: a regulator of mucosal defense and injury. *J Gastroenterol*. 1998 Dec;33(6):792-803. doi: 10.1007/s005350050178.
17. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules*. 2015 May 19;20(5):9099-123. doi: 10.3390/molecules20059099.
18. Szabo S, ShingY, Folkman J, Vincze A, Gombos Z, Deng X. Angiogenesis and growth factors in ulcer healing. In: Fan TP, Kohn EC (eds.) *The New Angiotherapy*. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2001; 199-211.



19. Szabo S, Vattay P, Scarbrough E, Folkman J. Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med.* 1991 Aug 8;91(2A):158S-160S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90469-e.
20. Szabo S, Vincze A. Growth factors in ulcer healing: lessons from recent studies. *J Physiol Paris.* 2000 Mar-Apr;94(2):77-81. doi: 10.1016/s0928-4257(00)00146-7.
21. Gojkovic S, Krezic I, Vranes H, Zizek H, Drmic D, Batelja Vuletic L. Robert's Intra-gastric Alcohol-Induced Gastric Lesion Model as an Escalated General Peripheral and Central Syndrome, Counteracted by the Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines.* 2021 Sep 23;9(10):1300.
22. Holzer P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:563-569.
23. Karmeli F, Eliakim R, Okon E, Rachmilewitz D. Somatostatin effectively prevents ethanol- and NSAID-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 617-625. doi: 10.1007/BF02088351.
24. Holzer P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Dec;7(6):563-9. doi: 10.1016/j.coph.2007.09.004. Epub 2007 Oct 29. PMID: 18029228;
25. Gyires K, Németh J, Zádori ZS. Gastric mucosal protection and central nervous system. *Curr Pharm Des.* 2013;19(1):34-9. doi: 10.2174/13816128130107.
26. Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Brzozowski B, Mach T i sur. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol.* 2014 Oct;65(5):613-22. PMID: 25371520.
27. Bindu S, Mazumder S, Dey S, Pal C, Goyal M, Alam A i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF- $\kappa$ B activation and neutrophil infiltration: anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against

- nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:456-467. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.027.
28. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Grandison A, Blake DR, Rampton DS. Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *Gut*. 1992 Nov;33(11):1467-72. doi: 10.1136/gut.33.11.1467.
29. Guo JS, Cho CH, Wang WP, Shen XZ, Cheng CL, Koo MW. Expression and activities of three inducible enzymes in the healing of gastric ulcers in rats. *World J Gastroenterol*. 2003 Aug;9(8):1767-71. doi: 10.3748/wjg.v9.i8.1767.
30. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-39. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
31. Li SL, Zhao JR, Ren XY, Xie JP, Ma QZ, Rong QH. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 28;19(28):4590-5. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4590.
32. Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Dec;62(24):2932-8. doi: 10.1007/s00018-005-5481-9.
33. Hoffmann W. Trefoil factor family (TFF) peptides: regulators of mucosal regeneration and repair, and more. *Peptides*. 2004 May;25(5):727-30. doi: 10.1016/j.peptides.2004.03.019.
34. Xue L, Aihara E, Wang TC, Montrose MH. Trefoil factor 2 requires Na/H exchanger 2 activity to enhance mouse gastric epithelial repair. *J Biol Chem*. 2011 Nov 4;286(44):38375-38382. doi: 10.1074/jbc.M111.268219.
35. Dubeykovskaya Z, Dubeykovskiy A, Solal-Cohen J, Wang TC. Secreted trefoil factor 2 activates the CXCR4 receptor in epithelial and lymphocytic cancer cell lines. *J Biol Chem*. 2009 Feb 6;284(6):3650-62. doi: 10.1074/jbc.M804935200.

36. Gyires K, Zádori ZS, Shujaa N, Minorics R, Falkay G, Mátyus P. Analysis of the role of central and peripheral alpha2-adrenoceptor subtypes in gastric mucosal defense in the rat. *Neurochem Int.* 2007 Oct;51(5):289-96. doi: 10.1016/j.neuint.2007.07.001.
37. Zádori ZS, Shujaa N, Brancati SB, Hein L, Gyires K. Both  $\alpha$ 2B- and  $\alpha$ 2C-adrenoceptor subtypes are involved in the mediation of centrally induced gastroprotection in mice. *Eur J Pharmacol.* 2011 Nov 1;669(1-3):115-20. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.018.
38. Gyires K, Rónai AZ. Supraspinal delta- and mu-opioid receptors mediate gastric mucosal protection in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jun;297(3):1010-5. PMID: 11356923.
39. Taché Y, Adelson D, Yang H. TRH/TRH-R1 receptor signaling in the brain medulla as a pathway of vagally mediated gut responses during the cephalic phase. *Curr Pharm Des.* 2014;20(16):2725-30. doi: 10.2174/13816128113199990578.
40. Browning KN, Travagli RA. Short-term receptor trafficking in the dorsal vagal complex: an overview. *Auton Neurosci.* 2006 Jun 30;126-127:2-8. doi: 10.1016/j.autneu.2006.01.019.
41. Takeuchi K, Nishiwaki H, Okabe S. Effects of dopamine on gastric mucosal lesions induced by ethanol in rats. Possible involvement of antigastric motor activity mediated with alpha 2-adrenoceptors. *Dig Dis Sci.* 1988 Dec;33(12):1560-8. doi: 10.1007/BF01535947.
42. Takeuchi K, Niida H, Matsumoto J, Ueshima K, Okabe S. Gastric motility changes in capsaicin-induced cytoprotection in the rat stomach. *Jpn J Pharmacol.* 1991 Jan;55(1):147-55. doi: 10.1254/jjp.55.147.
43. Király A, Sütö G, Taché Y. Role of nitric oxide in the gastric cytoprotection induced by central vagal stimulation. *Eur J Pharmacol.* 1993 Aug 24;240(2-3):299-301. doi: 10.1016/0014-2999(93)90913-3.
44. Király A, Sütö G, Livingston EH, Guth PH, St Pierre S, Taché Y. Central vagal activation by TRH induces gastric hyperemia: role of CGRP in capsaicin-sensitive afferents in rats. *Am J Physiol.* 1994 Dec;267(6 Pt 1):G1041-9. doi: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1041.

45. Kato K, Matsuno Y, Matsuo Y, Shimamura M, Tanaka K, Murai I i sur. Role of mucosal prostaglandins in vagally-mediated adaptive cytoprotection in the rat. *Gastroenterol Jpn.* 1992 Feb;27(1):1-8. doi: 10.1007/BF02775057.
46. Mansour A, Fox CA, Burke S, Meng F, Thompson RC, Akil H i sur., delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 1994 Dec 15;350(3):412-38. doi: 10.1002/cne.903500307.
47. Mansour A, Fox CA, Burke S, Akil H, Watson SJ. Immunohistochemical localization of the cloned mu opioid receptor in the rat CNS. *J Chem Neuroanat.* 1995 May;8(4):283-305. doi: 10.1016/0891-0618(95)00055-c.
48. Namiki T, Egawa M, Tominaga S, Inoue S, Takamura Y. Effects of GABA and L-glutamate on the gastric acid secretion and gastric defensive mechanisms in rat lateral hypothalamus. *J Auton Nerv Syst.* 1993 Aug-Sep;44(2-3):217-23. doi: 10.1016/0165-1838(93)90034-r.
49. Lin LH, Talman WT. N-methyl-D-aspartate receptors on neurons that synthesize nitric oxide in rat nucleus tractus solitarii. *Neuroscience.* 2000;100(3):581-8. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00314-6.
50. Matsuo I, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Shigematsu H, Shihara M i sur.. Glutamate release via NO production evoked by NMDA in the NTS enhances hypotension and bradycardia in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 May;280(5):R1285-91. doi: 10.1152/ajpregu.2001.280.5.R1285.
51. Kiss JP, Vizi ES. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neurosci.* 2001 Apr;24(4):211-5. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01745-8.
52. Ray A, Gulati K, Henke P. Stress Gastric Ulcers and Cytoprotective Strategies: Perspectives and Trends. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2982-2990. doi: 10.2174/138161282666620051143203.
53. Henke PG. The telencephalic limbic system and experimental gastric pathology: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1982 Fall;6(3):381-90. doi: 10.1016/0149-7634(82)90047-1.

54. Zhang JF, Zheng F. The role of paraventricular nucleus of hypothalamus in stress-ulcer formation in rats. *Brain Res.* 1997 Jul 4;761(2):203-9. doi: 10.1016/s0006-8993(97)00257-6.
55. Henke PG. Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development. *Brain Res Bull.* 1990 Nov;25(5):691-5. doi: 10.1016/0361-9230(90)90044-z.
56. Sullivan RM, Henke PG. The anterior midline cortex and adaptation to stress ulcers in rats. *Brain Res Bull.* 1986 Oct;17(4):493-6. doi: 10.1016/0361-9230(86)90216-9.
57. Sullivan RM, Henke PG, Ray A, Hebert MA, Trimper JM. The GABA/benzodiazepine receptor complex in the central amygdalar nucleus and stress ulcers in rats. *Behav Neural Biol.* 1989 Mar;51(2):262-9. doi: 10.1016/s0163-1047(89)90902-3.
58. Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997 Summer;9(3):382-402. doi: 10.1176/jnp.9.3.382.
59. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Central dopamine systems and gastric stress pathology in rats. *Physiol Behav.* 1988;42(4):359-64. doi: 10.1016/0031-9384(88)90277-6.
60. Henke PG. Recent studies of the central nucleus of the amygdala and stress ulcers. *Neurosci Biobehav Rev.* 1988 Summer;12(2):143-50. doi: 10.1016/s0149-7634(88)80006-x.
61. Henke PG, Ray A, Sullivan RM. The amygdala. Emotions and gut functions. *Dig Dis Sci.* 1991 Nov;36(11):1633-43. doi: 10.1007/BF01296409.
62. Morrow NS, Grijalva CV, Geiselman PJ, Novin D. Effects of amygdaloid lesions on gastric erosion formation during exposure to activity-stress. *Physiol Behav.* 1993 Jun;53(6):1043-8. doi: 10.1016/0031-9384(93)90357-l.
63. Zádori ZS, Tóth VE, Fehér Á, Philipp K, Németh J, Gyires K. Evidence for the gastric cytoprotective effect of centrally injected agmatine. *Brain Res Bull.* 2014 Sep;108:51-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.07.008.

64. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. *Brain Res.* 1987 Apr 21;409(2):398-402. doi: 10.1016/0006-8993(87)90731-1.
65. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Effects of intra-amygdalar dopamine agonists and antagonists on gastric stress lesions in rats. *Neurosci Lett.* 1988 Feb 3;84(3):302-6. doi: 10.1016/0304-3940(88)90525-3.
66. Ray A, Henke PG. Enkephalin-dopamine interactions in the central amygdalar nucleus during gastric stress ulcer formation in rats. *Behav Brain Res.* 1990 Jan 1;36(1-2):179-83. doi: 10.1016/0166-4328(90)90172-b.
67. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Noradrenergic mechanisms in the central amygdalar nucleus and gastric stress ulcer formation in rats. *Neurosci Lett.* 1990 Mar 14;110(3):331-6. doi: 10.1016/0304-3940(90)90869-b.
68. Filaretova L, Komkova O, Sudalina M, Yarushkina N. Non-Invasive Remote Ischemic Preconditioning May Protect the Gastric Mucosa Against Ischemia-Reperfusion-Induced Injury Through Involvement of Glucocorticoids. *Front Pharmacol.* 2021 Oct 20;12:682643. doi: 10.3389/fphar.2021.682643.
69. Gravina AG, Priadko K, Granata L, Facchiano A, Scidà G, Cerbone R i sur. Single Capsule Bismuth Quadruple Therapy for Eradication of *H. pylori* Infection: A Real-Life Study. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 29;12:667584. doi: 10.3389/fphar.2021.667584.
70. Nakamura M, Murasato F, Øverby A, Kodama Y, Michimae H, Sasaki K i sur. Effect of Acid Suppressants on Non-*Helicobacter pylori* Helicobacters Within Parietal Cells. *Front Pharmacol.* 2022 Jul 22;13:692437. doi: 10.3389/fphar.2022.692437.
71. Park JM, Han YM, Hahm KB. Rejuvenation of *Helicobacter pylori*-Associated Atrophic Gastritis Through Concerted Actions of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevented Gastric Cancer. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 18;12:675443. doi: 10.3389/fphar.2021.675443.

72. Rabben HL, Kodama Y, Nakamura M, Bones AM, Wang TC, Chen D i sur. Chemopreventive Effects of Dietary Isothiocyanates in Animal Models of Gastric Cancer and Synergistic Anticancer Effects With Cisplatin in Human Gastric Cancer Cells. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 8;12:613458. doi: 10.3389/fphar.2021.613458.
73. Rabben HL, Andersen GT, Ianevski A, Olsen MK, Kainov D, Grønbech JE i sur.. Computational Drug Repositioning and Experimental Validation of Ivermectin in Treatment of Gastric Cancer. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 31;12:625991. doi: 10.3389/fphar.2021.625991.
74. Danielak A, Wallace JL, Brzozowski T, Magierowski M. Gaseous Mediators as a Key Molecular Targets for the Development of Gastrointestinal-Safe Anti-Inflammatory Pharmacology. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 29;12:657457. doi: 10.3389/fphar.2021.657457.
75. Hsieh MJ, Lee CH, Chueh HY, Chang GJ, Huang HY, Lin Y i sur. Modulatory effects of BPC 157 on vasomotor tone and the activation of Src-Caveolin-1-endothelial nitric oxide synthase pathway. *Sci Rep.* 2020 Oct 13;10(1):17078. doi: 10.1038/s41598-020-74022-y.
76. Hsieh MJ, Liu HT, Wang CN, Huang HY, Lin Y, Ko YS i sur. Therapeutic potential of pro-angiogenic BPC157 is associated with VEGFR2 activation and up-regulation. *J Mol Med (Berl).* 2017 Mar;95(3):323-333. doi: 10.1007/s00109-016-1488-y.
77. Park JM, Lee HJ, Sikiric P, Hahm KB. BPC 157 Rescued NSAID-cytotoxicity Via Stabilizing Intestinal Permeability and Enhancing Cytoprotection. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):2971-2981. doi: 10.2174/1381612826666200523180301.
78. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L i sur. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des.* 2013;19(1):76-83. doi: 10.2174/13816128130111.
79. Sikiric P, Gojkovic S, Knezevic M, Tepes M, Strbe S, Vukojevic J i sur.. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157: Prompt Particular Activation of Collateral Pathways. *Curr Med Chem.* 2023;30(13):1568-1573. doi: 10.2174/0929867329666221005111553.

80. Strbe S, Gojkovic S, Krezic I, Zizek H, Vranes H, Barisic I i sur.. Over-Dose Lithium Toxicity as an Occlusive-like Syndrome in Rats and Gastric Pentadecapeptide BPC 157. *Biomedicines*. 2021 Oct 20;9(11):1506. doi: 10.3390/biomedicines9111506.
81. Smoday IM, Petrovic I, Kalogjera L, Vranes H, Zizek H, Krezic I i sur. Therapy Effect of the Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 on Acute Pancreatitis as Vascular Failure-Induced Severe Peripheral and Central Syndrome in Rats. *Biomedicines*. 2022 Jun 1;10(6):1299. doi: 10.3390/biomedicines10061299.
82. Barisic I, Balenovic D, Udovicic M, Bardak D, Strinic D, Vlainić J i sur. Stable Gastric Pentadecapeptide BPC 157 May Counteract Myocardial Infarction Induced by Isoprenaline in Rats. *Biomedicines*. 2022 Jan 26;10(2):265. doi: 10.3390/biomedicines10020265.



## 7. Životopis

Ivan Maria Smoday, rođen 17. travnja 1998. godine u Splitu. Pohađa osnovnu školu “Dobri” u Splitu. Zatim pohađa prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Splitu. Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2017. godine. Za vrijeme studija postaje dobitnikom Dekanove nagrade za doprinos ugledu fakulteta zbog izvrsnih međunarodnih rezultata kao natjecatelj Veslačke sekcije Medicinskog fakulteta, te Rektorove nagrade za najbolji timski studentski znanstveni rad. Koautor na 9 znanstvenih radova, prvi autor na jednom radu u časopisima kategoriziranih u Q1 kvartili te koautor jednog poglavlja u udžbeniku objavljen u Springer Life Sciences. Održao je poster prezentacije na eminentnim kongresima od Hrvatskog društva za farmakologiju, Nizozemskog društva za farmakologiju te oralnu prezentaciju na kongresu Hrvatskog vertebrološkog društva. Za vrijeme COVID19 pandemije volontira na predtrijaži KB Sv. Duh.