Pentadekapeptid BPC 157 i faktori rasta koji potiču angiogenezu kod cijeljenja mišića

Suša, Dijana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:490338

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dijana Suša

Pentadekapeptid BPC 157 i faktori rasta koji potiču angiogenezu kod cijeljenja mišića

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dijana Suša

Pentadekapeptid BPC 157 i faktori rasta koji potiču angiogenezu kod cijeljenja mišića

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018

IZJAVA

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

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

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

EGF-epidermalni čimbenik rasta (eng.epidermal growth facror)

FGF-fibroblastni čimbenik rasta (eng.fibroblast growth factor)

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

bFGF-bazofilni fibroblastni čimbenik rasta (eng. basic fibroblast growth factor)

EGF-R-epidermalni čimbenik rasta-receptor (eng.epidermal growth factor receptor)

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

PDGF-trombocitni čimbenik rasta (eng.plateled-derived growth factor)

HGF-hepatocitni čimbenik rasta (eng. hepatocyte growth factor)

IGF-1-inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (eng.insulin like growth factor-1)

TGF-transformacijski čimbenik rasta (eng.transforming growth factor)

SRF-faktor odgovora seruma (eng.serum rensponse factor)

bFGV-w-bazofilni čimbenik rasta-w (eng.fibroblast growth factor-w)

DNA-deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

mRNA-glasnička ribonukleinska kiselina (eng. messenger ribonucleic acid)

NO-dušik(II)oksid

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

SADRŽAJ

SAŽETAK i

SUMMARY ii

1. UVOD 1

2. Cijeljenje pomoću standardnih angiogenih čimbenika rasta i BPC 157 u gastrointestinalnom traktu 4

3. Cijeljenje mišića vs. cijeljenje ulkusa 13

4. Zaključak 20

ZAHVALA 21

LITERATURA 22

ŽIVOTOPIS 39

SAŽETAK

Pentadekapeptid BPC 157 i faktori rasta koji potiču angiogenezu kod cijeljenja mišića

Dijana Suša

Uobičajeno, angiogeni čimbenici rasta poboljšavaju cijeljenje. Međutim, mehanizam oštećenja gastrointestinalnog trakta je još uvijek nedovoljno poznat, osobito s obzirom na opću farmakološku/patofiziološku ulogu raznih angiogenih čimbenika rasta koji su implementirani u koncept cijeljenja rana (engl. Wound healing concept). Stoga smo se usredotočili na stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157, peptid koji se uvijek aplicira samostalno za razliku od standardnih peptidergičkih angiogenih čimbenika rasta (npr. EGF, FGF, VEGF) koji se apliciraju sa raznovrsnim nosačima peptida/proteina, kako bi zaobišli razgradnju u želudcu. Nadalje, razmotrili smo kako se cijeljenje gastrointestinalnog trakta općenito može sagledati u smislu angiogenih čimbenika rasta i/ili kroz cijeljenje drugih tkiva, van gastrointestinalnog trakta, poput mišića. Korisni učinci dobiveni slobodnim peptidima ili peptidima u kominacijama s različitim nosačima (EGF, FGF, VEGF i BPC 157), te prezentacija istih uz ozljede, kao i zajednička terapeutska svojstva, omogućuju njihovu primjenu u cijeljenju gastrointestinalnog ulkusa i mišića. Do danas je jedino BPC 157 pokazao dosljedno djelotvoran učinak u svim modelima akutne/kronične ozljede jednjaka, želuca, duodenuma i donjeg gastrointestinalnog trakta, neovisno o načinu primjene (intraperitonealno, peroralno ili lokalno). Brojni eksperimenti sa bFGF-, EGF-, VEGF pokazuju poboljšanje cijeljenja gastrointestinalnog trakta, no to jednoznačno poboljšanje izostaje kad govorimo o cijeljenju mišića, unatoč tome što se koriste razne procedure kako bi njihov korisni učinak došao do izražaja. Uz prisutan malen broj *in vitro* studija, udio *in vivo* studija je još manji, a one su obično ograničene na lokalni način primjene sa raznovrsnim dokazima cijeljenja, raznovrsnim peptidnim/proteinskim nosačima i raznovrsnim sustavima dostave čimbenika rasta. Suprotno njima, BPC 157, davan na isti način i u istim dozama kao i kod lezija gastrointestinalnog trakta, poboljšava cijeljenje mišića, precizno implementirajući svoj vlastiti angiogeni učinak u proces cijeljenja. Dakle, tvrdimo da BPC 157 u praksi reprezentira farmakološku i patofiziološku ulogu različitih standardnih peptidergičkih čimbenika rasta.

Ključne riječi: angiogeni čimbenici rasta, pentadekapeptid BPC 157, gastrointestinalno cijeljenje, cijeljenje mišića

SUMMARY

Pentadecapeptide BPC 157 and growth factors that stimulate angiogenesis in muscle healing

Dijana Suša

Commonly, the angiogenic growth factors signify healing. However, gastrointestinal ulceration is still poorly understood particularly with respect to a general pharmacological/pathophysiological role of various angiogenic growth factors implemented in growth factors wound healing concept. Thereby, we focused on the stable gastric pentadecapeptide BPC 157, a peptide given always alone vs. standard peptidergic angiogenic growth factors (EGF, FGF, VEGF), and numerous carriers. Further, we reviewed how the gastrointestinal tract healing could be generally perceived in terms of angiogenic growth factors, and/or through the healing of extra-gastrointestinal tissues healing, such tendon, like muscle. Respected were the beneficial effects obtained with free peptides or peptides with different carriers, EGF, FGF, VEGF, and BPC 157, their presentation along with injuries, and a healing commonality, providing their implementation in both gastrointestinal ulcer healing and tendon, ligament, muscle and bone healing. Only BPC 157 was consistently effective in all of the models of acute/chronic injury of esophagus, stomach, duodenum and lower gastrointestinal tract, intraperitoneally, per-orally or locally. Unlike bFGF-, EGF-, VEGF-gastrointestinal tract studies demonstrating improved healing, most of studies in tendon, muscle and bone injuries evidence their (increased) presentation along with the various procedures used to produce beneficial effects, then fewer studies in vitro, while in vivo healing evidence takes the smallest studies number, commonly limited to local application, diverse healing evidence with diverse carriers and delivery systems. Contrary, BPC 157 - using same regimens like in gastrointestinal healing studies - improves muscle healing, accurately implementing its own angiogenic effect in the healing. Thus, we claim that just BPC 157 represents in practice a pharmacological and pathophysiological role of various peptidergic growth factors.

Key words: angiogenic growth factors, pentadecapeptide BPC 157, gastrointestinal healing, muscle healing

1. UVOD

Naš trajni fokus su antiulkusni peptidi, stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 i njegov potencijal za poboljšanje cijeljenja (pogledati pregledne članke (1-6)). Mehanizam stvaranja ulkusa u gastrointestinalnom traktu još uvijek je slabo poznat, osobito s obzirom na farmakološku i patofiziološku ulogu raznih peptidergičkih čimbenika rasta (7, 8). Da bi se riješio ovaj problem koji uključuje učinak stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 (1-6) i učinke peptidergičkih angiogenih čimbenika rasta (7, 8), ovaj diplomski rad razlaže da li se cijeljenje gastrointestinalnog trakta može općenito tumačiti kroz prizmu angiogenih čimbenika rasta, na način da se promatra cijeljenje tkiva izvan gastrointestinalnog trakta, poput mišića. Rad također razlaže može li se taj odnos tumačiti preko općeg značaja peptiderigičkih angiogenih čimbenika rasta.

Općenito prihvaćeni značaj standardnih angiogenih čimbenika rasta u procesu cijeljenja (7,8) u načelu je definiran prema jednostavnom posljedičnom slijedu prisutnost čimbenika rasta→ odgovornost (njemu se pripisuje)→ terapeutski učinak, koji mora biti postignut nakon davanja peptida. Mi pak, alternativno predlažemo da se značaj standardnih angiogenih čimbenika rasta u procesu cijeljenja definira obrnutim redoslijedom, prvo terapeutski učinak danog peptida, a zatim odgovornost i prisutnost čimbenika rasta (1-6). Time se ovaj diplomski rad usredotočio na slabo istraženi problem cijeljenja gastrointestinalnog trakta s obzirom na naučeno iz procesa cijeljenja mišića. To činimo koristeći različite angiogene čimbenike rasta (7,8) i stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157, sa njihovim zajedničkim terapeutskim svojstvima, pod uvjetom da se primjenjuju i u cijeljenju ulkusa u gastrointestinalnom traktu i u cijeljenju mišića (1-6). Poseban naglasak je , naravno, na stabilnom želučanom pentadekapeptidu BPC 157 (1-6).

Iako je još uvijek daleko manje istraživan od općenito etabliranih standardnih angiogenih čimbenika rasta poput epidermalnog čimbenika rasta (EGF), bazičnog čimbenika rasta fibroblasta (bFGF), te vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) (7, 8), stabilni želučani pentadekapeptid BPC 157 (1-6) može biti zanimljiv. BPC 157 je stabilan u ljudskom želučanom soku, prvotno potpuni antiulkusni peptid po čitavom gastrointestinalnom traktu, za kojeg se drži da je novi medijator koncepta citoprotekcije Andrea Robert-a. Pentadekapeptid BPC 157 se sastoji od 15 aminokiselina (GEPPPGKPADDAGLV), molekularne težine 1419, on je djelomična sekvenca humanog BPC proteina želuca, te je u svim istraživanjima korišten kao pripravak s 99%-tnom čistoćom (HPLC), slobodno topljiv u vodi pri pH 7,0 i u fiziološkoj otopini. BPC 157 se daje uvijek sam, bez nosača, u rasponu doza od nanograma do mikrograma (ng-μg) i sa raznim načinima primjene, intraperitonealno, intragastrički, u vodi za piće ili topikalno/lokalno, na mjestu ozljede (1-6). Uz to, BPC 157 je prošao fazu II kliničkih ispitivanja u indikaciji upalne bolesti crijeva (PL 14736), BPC 157 ima vrlo siguran profil te se letalna doza 1 (LD1) se ne može postići (1-6). BPC 157 ima poseban učinak na cijeljenje rana (koji specifično uključuje kožu (9-11) i gastrointestinalni trakt (12-15), ali i cijeljenje teških oštećenja tetiva (16-19), ligamenta (20), mišića (21-24), kostiju (25-27) i krvnih žila (2, 28, 29), pa čak i istovremenog zacjeljivanja različitih tkiva (tj. fistula (12, 15, 30)) sa specifičnim angiogenim učinkom (2, 9-16, 20-24, 28-32) i interakcijom s NO sustavom u različitim modelima i vrstama (33-40). Tako ova posebna svojstva BPC 157 na poboljšavanje cijeljenja mogu imati učinak na liječenje oštećenja gastrointestinalnog trakta i drugih tkiva (1-6), što je, do danas nije opće prihvaćeno. Izrijekom, iako BPC 157 stimulira i gen egr-1 i gen naB2 (41-43), a gen egr-1 je ključni medijator u multifaktorskom mehanizmu razvoja i cijeljenja duodenalnog ulkusa budući da je protein kojeg kodira, produkt faktora transkripcije Egr-1, regulator ekspresije angiogenih čimbenika rasta (44), on (BPC 157) i

dalje ostaje izvan kruga općeprihvaćenih čimbenika rasta (npr. EGF, bFGF, HGF, VEGF) (7, 8), za koji se traži poznati molekularni mehanizam djelovanja (45).

BPC 157, sa svojim učinkom na cijeljenje rana (1-6) (što je posebno očito uzimajući u obzir različita uključena tkiva: kožu (9-11), tetive (16-19), ligamente (20), mišiće (21-24), kosti (25-27), živce (46, 47), rožnicu (48), gastrointestinalni trakt (12-15) i krvne žile (2, 28, 29); istovremeno cijeljenje različitih tkiva (npr. fistule (12, 15, 30)) značajno nadilazi standarde angiogene peptide rasta, jer za razliku od njih (49,50) za svoj učinak ne treba nosače peptida (1-6). To je razlika koju treba posebno razmotriti. Zanimljivo je da, utemeljeno na njegovim svojstvima poboljšava cijeljenje, osobito kod cijeljenja rana, Jackie Wood je predložio ovaj antiulkusni pentadekapeptid kao moguće rješenje Pavlovljevog koncepta u fiziologiji (51).

2. Cijeljenje pomoću standardnih angiogenih čimbenika rasta i BPC 157 u gastrointestinalnom traktu

Za ilustraciju, prototipska važnost EGF u cijeljenju ulkusa želuca (7, 8) je uspostavljena temeljem dosljedne povećane ekspresije EGF-R u mukoznom ožiljku sluznice, koji je prethodno zamijenio želučani ulkus, a taj ožiljak čine proširene žlijezde obložene sa slabo ili abnormalno diferenciranim stanicama (52). Dodatkom egzogenog EGF-a cijeljenje u eksperimentalom modelu želučanog ulkusa značajno je ubrzano te je povećana ekspresija enzima ciklooksigenaze tipa 2 (COX2) (53, 54).

Ovakve tvrdnje o najvećoj važnosti EGF-a (7), obično nisu bile povezane s načinom/putem primjene EGF-a u terapijskim dozama kod liječenja želučanog ulkusa, niti su se posebno uzimale u obzir (7). Ali važno je opažanje (različitost puta primjene može odražavati specifičnosti u cijeljenju tkiva) da su u istraživanjima gastrointestinalnog trakta korištene intraperitonealna (55), submukozna, neposredno do uceroznog područja (54), potkožna, bolusna (56) ili primjena u infuziji (57,58), dok je intragastrična primjena zahtijevala posebnu formulaciju u obliku mikroemulzije (59). Naime, iako nije bio testiran za cijeljenje želučanog ulkusa, osim kod intraperitonealne ili intravenske primjene, EGF primjenjen intraduodenalno ne utječe ni na sekreciju želuca niti na sekreciju gušterače i ne uspijeva signifikantno povećati plazmatsku razinu EGFa (60).

Gorenavedno se djelomično komplicira uvođenjem rekombinantnih peptida u terapiju (61). Izrijekom, pored supkutane infuzije (61), humani rekombinantni EGF je davan u vodi za piće nakon indukcije ezofagitisa (62). Uz to, pacijenti s teškim sindromom kratkog crijeva

dobivali su kroz 6 tjedana terapiju ljudskim rekombinantnim EGF 1-53, pomiješanim s enteralnom hranom (63).

Uz povišenu aktivnost angiogenih čimbenika rasta, npr. VEGF, bFGF, PDGF (64), EGF, HGF, IGF-1, VEGF, bFGF (7), EGF i TGF alfa (65, 66), široko prihvaćeno shvaćanje o važnosti standardnih čimbenika rasta jest da su svi procesi u gastroduodenalnim ulkusima kontrolirani od čimbenika rasta, citokina, hormona i čimbenika transkripcije (7). Naglasak na već ranije spomenute specifične angiogene čimbenike rasta sugerira da su oni glavni čimbenici odgovorni kako za ovaj koncept cijeljenja, tako i za njegovu praktičnu realizaciju (7, 8).

Smatra se da su svi gastroduodenalni ulkusi (7, 8) prethodno uzrokovani vaskularnom i mikrovaskularnom ozljedom, kao što su trombi, vaskularna suženja ili okluzije (7, 8), zapravo posljedica nekroze tkiva izazvane ishemijom mukoze s posljedičnim stvaranjem slobodnih radikala, uskratom dostave kisika i hranjivih tvari. Naime, inicijalna količina čimbenika rasta trebala bi potjecati iz trombocita, makrofaga i ozlijeđenog tkiva (7, 8). Sukladno prethodnome, ulceracija počinje u stanicama mukoze koje oblažu rub ulkusa, s genima koji kodiraju čimbenike rasta i COX2, dobro prostorno i vremensko usklađenom načinu (7, 8), a ti lokalno stvoreni čimbenici rasta autokrino i/ili parakrino aktiviraju migraciju i proliferaciju epitelnih stanica (7, 8). Tako, bez smanjivanja sekrecije ili koncentracije želučane kiseline (67, 68) - ali ne i opaženo (7, 8) unutar koncepta citoprotekcije Andrea Roberta (zaštita želučane sluznice neovisno o želučanoj kiselini) kao što je ukazano u radu Sikirić et al. (3)- ovi čimbenici rasta u potpunosti otkrivaju već desetljećima važeću teoriju cijeljenja rana u cijeljenju ulkusa (69), a obzirom na korištenje tih istih čimbenika rasta u gastroduodenalnom ulkusu (davno je predložen hipotetski model u kojem je prevencija stvaranja ulkusa ili njegovo ubrzano cijeljenje konvencionalnim lijekovima možebitno bilo ovisna o FGFu (70) ili EGFu (tj. rebamipid značajno ubrzava

cijeljenje ulkusa, značajno povećajući ekspresiju EGF-a i EGF-R u normalnoj sluznici želuca, kao i u regenerirajućim žlijezdama ulkusnog ožiljka) (71).

Dodatno, ovaj koncept je svakako podjednako primjenjiv u cijelom gastrointestinalnom traktu (budući da gastroduodenalni ulkusi histološki i patološki izgledaju slični ulkusima donjeg gastrointestinalnog trakta (69). Ovaj koncept cijeljenja rana pomoću čimbenika rasta također pokazuje, bar u teoriji, da su gastrointestinalni ulkusi zapravo unutarnje rane koje se odupiru normalnim procesima cijeljenja (69) te bi čimbenici rasta istodobno trebali poboljšavati i cijeljenje tkiva izvan gastrointestinalnog trakta, tj. tetiva, ligamenata, mišića i kosti. Do sada, to je ostalo izvan razmatranja u gastrointestinalnim preglednim člancima o angiogenim čimbenicima rasta (7, 8).

Očito, za sve navedene čimbenike rasta, potencijal i važnost cijeljenja su vrlo važni (7, 8). Kad govorimo o gastrointestinalnim ulkusima, ovakva generalizacija cijeljenja znači da su određeni čimbenici rasta odgovorni za određene aktivnosti. Konkretno, tvrdilo se (7) da hipoksija pokreće aktivaciju nekih od ovih gena (npr., VEGF) preko čimbenika induciranog hipoksijom (HIF), faktore rasta: EGF, HGF, IGF-1, njihove receptori i COX2 za proliferaciju, migraciju, reepitelializaciju epitelnih stanica i regeneraciju želučanih žlijezda tijekom cijeljenja želučanog ulkusa, faktor odgovora seruma (SRF), ključni limitirajući čimbenik za angiogenezu induciranu VEGF-om, za reepitelizaciju i mišični oporavak, VEGF, bFGF, (zajedno s angiopoietinima, dušikovim oksidom, endotelinom, prostaglandinima i metaloproteinazama) za angiogenezu, vaskularnu remodelizaciju i regeneraciju sluznice unutar ožiljka želučanog ulkusa (7).

Međutim, generalizacija cijeljenja gastrointestinalnih lezija, bez obzira na mnogobrojne detaljne dokaze (7, 8), trebala bi razriješiti složeno međudjelovanje s čimbenicima rasta definiranjem konačnog korisnog učinka cijeljenja i liječenjem ozljeda čim

se čimbenici rasta primjene. Prvo, čimbenici rasta trebaju pokazati cijeleći učinak na svim gastrointestinalnim ulkusima, odmah nakon primjene. Drugo, uzimajući u potpunosti u obzir zajednička terapeutska svojstva čimbenika rasta (1-6), kao i njihovu općenito prihvaćenu važnost u procesu cijeljenja gastrointestinalnih lezija (7,8), to treba biti pokazano i kod cijeljenja tkiva izvan gastrointestinalnog sustava poput ligamenata, tetiva i mišića. A konačni dokaz koncepta trebalo bi biti ostvarenje korisnih učinaka u svim tkivima, u istim dozama i istim putevima primjene.

Trenutno postojeća razlika između teorijskog razmatranja i praktične realizacije (različiti učinci na cijeljenje, različito doziranje i različiti putevi primjene) u eksperimentalnim modelima odgovarajućih ozljeda dovode u pitanje postojeće vrednovanje standardnih čimbenika rasta, posebice kod cijeljenja gastrointestinalnih lezija.

Kao ilustracija zajedničkih (ne)terapeutskih svojstava standardnih angiogenih čimbenika rasta, s dodatkom procijene važnosti EGF-a (7,8,54-60), odmah se vidi da intragastrična primjena bFGF-w, bFGF-CS23, otpornog na kiselinu, i PDGF-BBa cijeli kronični duodenalni ulkus izazvan cisteaminom (merkaptaminom) u štakora, kronični ulkus želuca, kronični erozivni gastritis i ulcerozni kolitis, iako uopće nemaju ili imaju jako slab akutni gastroprotektivni učinak (67). Isto tako, rektalna aplikacija bFGF ili PDGF uistinu ubrazava cijeljenje kemijski induciranog ulceroznog kolitisa u štakora (67). VEGF je, pak, osim stimuliranja angiogeneze i produkcije granulacijskog tkiva u cijeljenju duodenalnog ulkusa gdje je pokazao akutni gastroprotektivni učinak, ostao bez učinka ili čak blago pogoršao lezije u debelom crijevu (69). Injekcija anti-VEGF neutralizirajućih antitijela značajno je poboljšala cijeljenje lezija donjeg gastrointestinalnog trakta (69). Povišena ekspresija VEGF pozitivno je povezana s cijeljenjem duodenalnih ulkusa (72) i negativno s

cijeljenjem ulceroznog kolitisa gdje je inducirala patološku angiogenezu (69). Ipak, barem s točke gledišta profesora Sikirića (73), to je u suprotnosti, kad govorimo o cijeljenju, sa uobičajeno prihvaćenom pozitivnom ulogom angiogeneze izazvane VEGF-om, tj. kod cijeljenja kožnih rana (74, 75), kao i kod opće primjene VEGF-a, gdje treba osobito obratiti pažnju na način dopremanja VEGF-a na mjesto lezije (50). Također, kod lezija crijeva, drugi istraživači su povezivali prisutnost VEGFa s održavanjem integriteta sluznice, a njegovo smanjenje s oštećenjem iste (76,77). Konačno, znajući da je intragastrično davanje peptidnih čimbenika rasta ograničeno radi proteolitičke degradacije od strane želučane, predloženi su skupi postupci za proizvodnju humanih rekombinantnih proteina u velikom broju, te prijenos gena angiogenih čimbenika rasta u obliku cDNA izravno u leziju kao moguća rješenja (72).

Suprotno tome, kod istraživanja BPC 157 (1-6), usredotočili smo se na njegov širok antiulkusni potencijal u cijelom gastrointestinalnom traktu. U ovom slučaju, već rana razvojna prisutnost BPC-a 157, još od fetalnog doba, u sluznici i lumenu želuca, ali i u drugim tkivima (poput središnjeg živčanog sustava) (1) te njegova osobita stabilnost u želučanom soku (h-EGF, h-TGF alfa su bili razgrađeni unutar 15 minuta dok je BPC 157 stabilan više od 24 sata u ljudskom želučanom soku (78)) pokazuju *per se* njegovu farmakološku i patofiziološku ulogu, naravno uz konzistentan korisni učinak u različitim gastrointestinalnim modelima bolesti (1-6). Međutim, do danas ne postoje radovi koji bi preciznije prikazali njegovu povećanu ekspresiju u razvoju ulkusa. U svakom slučaju, pentadekapeptid BPC 157 je uz istaknutu akutnu želučanu, duodenalnu, intestinalnu i kolonsku zaštitnu aktivnost pokazao i terapijski učinak u cijeljenju kroničnih ulkusa želuca, duodenuma i ulceroznog kolitisa, primijenjen bilo intraperitonealno ili peroralno, u vodi za piće, redovito unutar istog raspona doza (10ng-10μg po kilogramu tjelesne mase). BPC 157 je također bio davan otopljen u kremi, kao tanki površinski sloj na mjesto lezije opečenih životinja i tada je snažno sprečavao razvoj želučanih stres ulkusa (1-6). Također, imajući specifičan učinak na akutne i kronične

lezije želuca izazvane alkoholom i različitim NSAID-ovima, ovaj pentadekapeptid je široko implementiran u koncept citoprotekcije Andrea Robert-a (1-6), pokazujući i citoprotektivni i adaptivni citoprotektivni učinak (1-6), radi čega je smatran novim medijatorom koncepta citoprotekcije Andrea Robert-a (1-6). Kao takav, BPC 157 posjeduje specifični zaštitni učinak za endotel, s specifičnim angiogenim odgovorom, te održava integritet želučanih krvnih žila sa snažnim međudjelovanjem sa NO sustavom (1-6).

Dok prezentacija angiogenog učinka BPC 157 uključuje različite modele (npr. model spužve (32), zatim modele cijeljenja lezija gastrointestinalnog trakta (12-15, 30), kože (9-11), tetiva (18, 31), ligamenata (20) i mišića (21-23, 31) i međudjelovanje sa NO sustavom (33-40), utjecaj BPC 157 na integritet krvnih žila je također potkrijepljen (2,79) jednostavnom i preciznom izravnom procjenom (2,79). Prezentacija seroznih krvnih žila u eksperimentalnom modelu s ubrizgavanjem apsolutnog alkohola u potpuno raširen štakorski želudac (što je želudac više raširen, veći je rizik za narušavanje integriteta želuca i želučanih krvnih žila, sluznica je rastegnuta, sfinkteri postaju skloniji refluksu, krvne žile stjenke želuca postaju sitnije i manje ispunjene krvlju) točno odražava stajalište da je održavanje integriteta krvnih žila i opskrbe želučane stjenke nužno kako bi se spriječile inače neminovne nekrotične ozljede želuca izazvane alkoholom (2, 79, 80) kojima upravo i prethode lezije endotela i povećana permeabilnost krvnih žila (81). Stoga je preduvjet za aktivnost citoprotektivnog agensa njegov protektivni učinak na endotel i smanjivanje vaskularne permeabilnosti (79, 81). I time, kao posljedica izravne demonstracije, BPC 157 pokazuje važnu protutežu nakon davanja alkohola ubrizgavanjem u želudac, suprotstavljajući se brzom nestanku seroznih krvnih žila stijenke želuca od seroze (u minutama) i napredovanju lezija. Stoga nakon davanja ubrizganog alkohola, pentadekapeptid BPC 157, također ubrizgan u želudac kao terapija, dovodi do toga da prezentacija krvnih žila ostaje sačuvana, s inhibicijom lezija želuca, jednjaka i duodenuma

(više nego nakon ubrizgavanja standardnih agensa poput atropina, ranitidina i omeprazola) (2).

Također je važno, u usporedbi s ostalim ozljedama gastrointestinalnog trakta, da i dalje nedostaju izravni radovi s eksperimentalnim modelima lezija jednjaka i standardnim angiogenim čimbenicima rasta (62, 82-85). BPC 157 je u modelu ezofagitisa pokazao, davan intraperitonealno ili peroralno, u vodi za piće, da ne samo da se smanjuje ezofagitis izazvan različitim noksama (15, 40, 86-89), nego da uz opravak sluznice ezofagusa također oporavlja i funkciju različitih sfinktera gastrointestinalnog trakta, primjerice donjeg ezofagealnog i piloričkog sfinktera (15,40,86-89) (uz njih također djeluje na oporavak funkcije uretralnog sfinktera (90)).

S druge strane, u skladu sa već spomenutim tvrdnjama (vidi reference 62,82-85), pokazano je da standardni angiogeni čimbenici rasta, egzogena primjena EGF-a (15 μg/kg/dan ljudskog rekombinantnog EGF-a u vodi za piće nakon indukcije ezofagitisa) (62) sprečavaju pogoršanje ezofagitisa u sialoadenektomiranih štakora. Topička primjena bFGF smanjuje suženje jednjaka i oštećenja živaca koji inače nastaju kod ezofagitisa uzrokovanog natrij hidroksidom (82).

Suprotno tome, u modelu ezofagitisa, sugerirano je da se FGF nakon svog oslobađanja nepovratno veže sa izvanstaničnim matriksom, dodatno pojačavajući fibrozu (83). FGF se dodatno aktivira u odgovoru prilikom popravka ozlijeđenog endotela u jednjaku, što vodi do proliferacije fibroblasta i završno fibroze (84). Mehanizam odgovoran za indukciju ekspresije VEGF tijekom cijeljenja jednjaka i/ili gastrointestinalnog ulkusa ilustrativno predstavlja 100 μg plazmidne DNA, inače kodirajuće za punu dužinu cDNA rhVEGF165, ubrizgane u mišićne slojeve ezofagusa oko područja indukcije ulkusa te ukupnog smanjenja brojnosti manjih ulkusa u skupini tretiranoj VEGF-om kroz sedam dana (85).

Također, važno je za antiulkusni učinak BPC 157, npr. da je BPC 157 uz prisutni želučani ulkus također smanjivao i druge poremećaje što nam govori da želučani ulkus zapravo može biti dio većeg sindroma, te da je suzbijanje želučanog ulkusa zapravo tek manji dio ukupnog terapeutskog učinka BPC 157 (1-6).

Dobar primjer je korisni učinak BPC 157 kod lezija izazvanih alkoholom (manje akutne (33,91) i kronične (92) želučane lezije, manje oštećenje jetre i portalna hipertenzija (93), aspiracija (94, 95) i smanjeni poremećaj ponašanja nakon akutne alkoholne intoksikacije te povlačenje konvulzija u kroničnoj alkoholnoj intoksikaciji (35,96)), i NSAIDs-ima (BPC 157 se suprotstavlja i smanjuje želučane, intestinalne, jetrene i moždane lezije, kao i poremećaje krvarenja)(97-100).

Uz navedeno, BPC 157 suzbija razvoj želučanog ulkusa izazvanog aloksanom (101), primijenjen topikalno povećava cijeljenje kožnih rana u dijabetičkih životinja (102), suzbija hipertenziju izazvanu povećanim unosom fruktoze i inzulinskom rezistencijom (1).

Slično, neovisno o učinku na želučani ulkus, BPC 157 (primijenjen intraperitonealno ili intragastrično neposredno nakon inzulina) dosljedno neutralizira sve inzulinom (kad je inzulin dan u prekomjernoj dozi od 250 IU / kg ip) izazvane poremećaje, uključujući i fatalni ishod (tj. inzulinske konvulzije koje naposljetku završavaju smrću). BPC 157 također smanjuje broj teško oštećenih neurona u cerebralnom korteksu i hipokampusu, smanjuje hepatomegaliju, masnu jetru, sprečava razgradnju jetrenog glikogen u dubokoj hipoglikemiji i razvoj kalcifikacija (u stjenkama krvnih žila, u krvnim žilama koje okružuju hepatocite, a ponekad čak i u jetrenom parenhimu) (103).

Dakle, zbirno uzimajući u obzir do sada navedene korisne učinke peptidergičkih čimbenika rasta u različitim modelima lezija gastrointestinalnog trakta, izgleda da zajednička terapeutska svojstva, koja bi im svima, *per definitionem*, trebala biti imanentna ipak najbolje pristaju uz prikazane korisne učinke stabilnog želučanog pentadekapeptida BPC 157 (1-6). Ovakav stav je utemeljen na do sada publiciranim učincima u eksperimentalnim modelima bilo akutne bilo kronične ozljede jednjaka, želuca, duodenuma i donjeg gastrointestinalnog trakta kao i u činjenici da su gastroduodenalni ulkusi i ulkusi donjeg gastrointestinalnog trakta slične (pato)histološke građe. Uz to, iako se za sve patofiziološke procese drži da su kontrolirani spomenutim čimbenicima rasta (EGF, bFGF, HGF, VEGF)(7,8), zapravo je najkonzistentniji učinak pokazao BPC 157 budući da je jedini imao korisni učinak u svim modelima akutne i kronične ozljede jednjaka, želuca, duodenuma i donjeg gastrointestinalnog trakta.

Nadalje, značaj postignutog cijeljenja gastrointestinalnih lezija (7,8) pri primjeni čimbenika rasta (EGF, HGF i bFGF) kao i njihovo ubrzanje cijeljenja i izazivanje hiperemije na margini ulkusa prilikom topikalne primjene (slično učincima dobivenim sistemskom primjenom (54)), bit će potvrđen tek s njihovom primjenom na cijeljenje tkiva izvan gastrointestinalnog trakta, poput mišića.

3. Cijeljenje mišića vs. cijeljenje ulkusa

Na temelju dokaza dobivenih s FGF2-knockout (FGF2-KO) miševima (prekomjerna ekspresija FGF2 poveća proliferaciju fibroblasta i stvaranje kolagena, ubrzava proliferaciju endotela i poveća hipertrofiju srčanih mišićnih stanica nakon infarkta, smanjujući širenje zahvaćenog područja što pridonosi očuvanju funkcije lijeve klijetke), izgleda da je uloga FGF2 puno važnija u cijeljenju infarkta miokarda nego kod cijeljenja kožnih ozljeda (npr. brzina cijeljenja kožnih rana u FGF2-KO miševa je tek malo usporena) (104). Isto tako, kod cijeljenja mišića većina dokaza povezuje povećane vrijednosti čimbenika rasta za vrijeme regeneracije mišića nakon ozljede (tj. povećane su vrijednosti IGF-I, IGF-II, bFGF-2 i TGF-beta1 (105), bFGF-2 (106) i TGF-beta1 (107) ili za vrijeme oporavka mišića nakon tjelovježbe (ekspresija VEGF-A inducirana vježbanjem bila je veća u kapilarama nego u mišićnim vlaknima (108)). Zanimljivo, imunološka neutralizacija bFGF-a reducira broj kapilara, makrofaga, mastocita te odgađa fagocitozu nekrotičnih mišićnih vlakana, dok pak imunološka neutralizacija IGF1 ili TFG beta 1 potiče mišićnu revaskularizaciju mišića, infiltraciju makrofaga i fagocitozu nekrotičnih mišićnih vlakana (109).

In vivo dokazi dolaze s primjenom kontinuiranog otpuštanja bFGFa iz poligalaktonskog polimernog štapića bilo da se spriječi nastanak incizijske hernije (110) bilo da se smanji povećana ekspresiju vimentina kod ozljede skeletnog mišića (111). Korištenje različitih putova primjene bFGF (injekcije ili neprekidno oslobađanje iz polimera) u raznim životinjskim modelima (npr. model crush ozljede, model denerviranog distrofičnog mišića) nije dovelo do poboljšanja pri cijeljenju mišića (112). Uglavnom ograničeni na izravnu lokalnu primjenu, bFGF, IGF-1 i NGF ne dovode do potpunog oporavka mišića, nego do

akumulacije ožiljkastog tkiva (113,114). Ilustrativno, sistemsko davanje rekombinantnog IGF-I proteina putem mini-osmotske pumpe (~ 1,5 mg/kg/dan) je uspoređeno s jednim plazmidskim genskim transferom uz pomoć elektrotransfera, u miševa, s ciljem funkcionalnog oporavka prednjeg tibijalnog mišića nakon miotoksične ozljede (115). Stoga, se relativna učinkovitost različitih putova primjene smatra važnom prilikom procjene terapeutskog potencijala različitih proteina za liječenje mišićnih ozljeda i bolesti (115). Stoga, kako bi promovirali učinkovito cijeljenje mišića neki istraživači (113,114) su naglasili sposobnost adenovirusa da posreduju izravni i *ex vivo* prijenos gena beta-galaktozidaze na mjesto ozljede, dajući učinkovitu i stalnu ekspresiju ovih čimbenika rasta u ozlijeđenom mišiću (ne zaboraviti da za razliku od tih angiogenih čimbenika rasta, EGF inhibira proliferaciju i fuziju mioblasta *in vitro* (113,114)). Suprotno tom pristupu, predložena je i upotreba antifibrotičkih agensa (116). Iako je potencijal FGF-a za induciranje angiogeneze u skeletnim mišićima opsežno istraživan (pregledni rad (117)), značenje FGF-a, pa čak i VEGF-a (118) za cijeljenje mišića ostaje limitirano i ograničeno na direktnu lokalnu primjenu u kombinaciji s različitim putovima primjene (115). Uzimajući u obzir sva ova ograničenja, mogući angiogeni učinak nije adekvatno ostvaren kao učinkovito cijeljenje. Naime, kod opsežne mišićne ozljede, proliferacija fibroblasta lako dovodi do prekomjernog stvaranja ožiljnog tkiva, što otežava mišićnu regeneraciju i dovodi do nepotpunog oporavka (113), pa se sugerira uporaba antifibrotskih agensa, poput suramina koji pak inhibira angiogenezu (119). Zaključno, čini se da uloga standardnih angiogenih čimbenika u angiogenezi, povezujućem zajedničkom elementu svih cijeljenja, nije ustanovljena na način da je povezan, bar sa stajališta zajedničkog angiogenog učinka, njihov korisni učinak u cijeljenju želučanog ulkusa sa njihovim učinkom u cijeljenju mišića.

Nadalje možemo tvrditi, bar sa stajališta cijeljenja mišića, uvažavajući navedena angiogena svojstva standardnih angiogenih čimbenika rasta da njhova važnost za angiogeni

učinak kod cijeljenje gastrointestinalnih ulkusa kao i za cijeljenje lezija gastrointestinalnog trakta više nije toliko jasna i sigurna (7,8).

Nasuprot tome, BPC 157, davan uvijek samostalno, kao čisti peptid, bez nosača, koristeći isti protokol u gastrointestinalnim radovima (1-6), poboljšavao je cijeljenje teško ozlijeđenog mišića u različitim životinjskim modelima (potpuna transekcija kvadricepsa (21), crush ozljeda (22,23), denervacija (23), crush ozljeda koja spontano teško cijeli radi sistemske aplikacije kortikosteroida (24)). Sistemska primjena BPC 157 brzo je inducirala cijeljenje presiječenog mišića kvadricepsa, te održavala cijeljenje sve do funkcionalnog oporavka mišića (21). Brzi oporavak je uključivao biomehanički, funkcijski, mikroskopski, imunohistokemijski i makroskopski oporavak (značajno smanjena atrofija mišića, odsustvo kontrakture noge nakon kirurškog zahvata (21)). Sličan učinak je dobiven kad je BPC 157 davan lokalno na mjesto ozljede, u obliku kreme (22), čak i kad je cijeljenje bilo dodatno otežano sistemskom primjenom kortikosteroida (23). Uzimajući ove rezultate u cijeljenju mišića zajedno sa onima u cijeljenju tetiva i ligamenata (16-20) jasno je da je funkcija tetivno mišićne jedinice obostrano poboljšana.

Čini se da njegov angiogeni učinak djelotvorno funkcionira (tj. BPC 157 potiče angiogenezu mišića i tetive povećavajući prisutnost VEGF, CD34 i FVIII, što sve povećava angiogeni odgovor i pomak u lijevo) te da je njegova korisna vrijednost adekvatno potkrijepljena (31), čime je uspostavljena zajednička poveznica sa korisnim učinkom cijeljenja ulkusa (1-6), barem s pozicije zajedničkog gledišta cijeljenja mišića i angiogenog učinka.

Dakle, konzistentno poboljšano cijeljenje mišića poslije transekcije i općenito ozlijeđenih mišića upućuje na to da ovaj peptid imaju učinkovitu terapijsku primjenu (posebice kod cijeljenja mišića/tetiva/ligamenata), dok kod lezija gastrointestinalnog trakta

poboljšava cijeljenje (1-6). Ovo pokazuje pravu vrijednost regeneracije miofibrila, koja nije ometena vezivnim tkivom koja obično nadomiješta oštećenu citoarhitektoniku, dopuštajući primjerenije okruženje u kojem mišićna vlakna rastu što poboljšane vrijednosti testova konzistentno pokazuju (21-24). Pozitivni ciklus poboljšanja u ovom slučaju uključivao je i smanjene razine enzima u serumu u razdoblju nakon ozljede, drugim riječima, jasno je naglašeno smanjeno povećanje (22) proteolize mišića nakon lokalne traume (120,121).

Kao potpora, pentadekapeptid BPC 157 je u međudjelovanju sa somatosenzornim neuronima i njihovom ulogom u cijeljenju ulkusa (kao i za cijeljenje nosne sluznice i osjeta boli) (122-124) doveo do regeneracije i cijeljenja živaca (46,47). To je jako važno za cijeljenje mišića jer je cijeljenje živaca (regeneracija oštećenih intramuskularnih živčanih vlakana) nužni preduvjet za cijeljenje mišića (125). Tako BPC 157 i može uspješno kombinirati cijeljenje mišića i neuroprotektivne sposobnosti (pokazano odsustvom atrofije mišića gracilisa nakon dugotrajne denervacije (24)). Još specifičnije, BPC 157 je značajno unaprijedio regenerciju nervusa ishijadikusa bilo kad je davan terapeutski intraperitonealno, intragastrično ili lokalno, na mjesto kirurški uspostavljene anastomoze aksona bilo terapeutski u tubu duljine 7 mm, koja je prethodno umetnuta između dva kraja presiječenog aksona upravo kako bi spriječila spontano uspostavljanje anastomoze živca aksonskim mladicama (46). Pentadekapeptid BPC 157, davan intraperitonealno i u istom rasponu doza, izravno je smanjuju neposredna i odgođena oštećenja mozga uzrokovana traumom mozga (47).

Također, značajno mjesto za primjenu pentadekapeptida BPC 157 kao terapijskog sredstva, usko povezano sa njegovim učinkom na cijeljenje mišića, je njegova eksperimentalna primjena kod cijeljenja mišića sfinkera i oporavka poremećene funkcije sfinktera, gdje je imao brzi učinak čak i kad je dan u uvijetima dugotrajnog oštećenja istih. Osim kod oporavka donjeg ezofagealnog i piloričkog sfinktera (40,87-89) BPC 157 je pokazao svoj korisni učinak i u oporavku sfinktera uretre (90), te se je istovremeno

suprotstavljao štetnim posljedicama koje nastupaju radi njihovog oštećenja (tj. mehanička distenzija, fistula, ezofagitis, pankreatitis, hiperkalemija u slučaju oštećenja donjeg ezofagealnog i piloričkog sfinktera (15,40,87-89) te stresom izazvana urinarna inkontinencija, transabdominalna uretroliza i produljena dilatacija vagine, u štakora (90)).

Dodatno, vidljiva je određena sličnost između oporavka oštećenih poprečnoprugastih mišića (21-24) i ubrzanog cijeljenja glatkih mišića nakon kirurškim putem stvorene crijevne anastomoze (13), a još više sa poprilično poboljšanom crijevnom adaptacijom nakon masivne resekcije tankog crijeva u štakora sa kirurškim putem izazvanog sindromom kratkog crijeva (14). Znači, pronalazak niti novoformiranog mišića u svim štakorima tretiranim BPC-om 157 tijekom cijeljenja ileoilealne kirurške anastomoze su u skladu sa specifičnim učinkom BPC-a 157 na unutarnji sloj glatkih mišića crijeva tijekom adaptacije i popravka preostalog crijeva kod ileoilealne anastomoze i kod sindroma kratkog crijeva (13,14). To je razlog kojem se može pripisati povećanje tjelesne mase BPC-om 157 tretiranih štakora s sindromom kratkog crijeva, a koji su naposlijetku imali normalnu masu karakterističnu za zdrave, neoperirane štakore (14).

Daljnji dokaz aplikabilnosti pentadekapeptida BPC 157 je usporedba njegovog uspješnog cijeljenja ozljeđenog poprečnoprugastog mišića (13,14,21-24), sa postignutom mišićnom regeneracijom čak i nakon teških trauma poput poprečne transekcije kvadricepsa (kvadriceps inače cijeli samo sa ožiljkastim, vezivnim tkivom što znači njegovu smanjenu funkciju kasnije), te njegovog cijeljenja srčanog mišića i održavanja srčane funkcije (36-40).

Dodatni pokazatelj je snažna interakcija BPC 157 sa dopaminskim sustavom (bitnim za mišićnu funkciju (126)). BPC 157 se je suprotstavio posljedicama blokade dopaminskih receptora, katalepsiji i somatosenzornim poremećajima izazvanih različitim neurolepticima, haloperidolom, flufenazinom, sulpiridom, klozapinom (127), deplecijom dopaminskih

mjehurića izazvanom rezerpinom, sa akinezijom i hipotermijom (128), uništavanjem nigrostriatalnog dopaminskog puta induciranog 1-metil-4-fenil-l,2,3,6-tetrahidropirimidinom (MPTP) neurotoksinom. BPC 157 je značajno poboljšao MPTP-om oštećenu somatosenzornu orijentaciju i smanjio MPTP-induciranu hiperaktivnost, i što je najvažnije, smanjio MPTP-om inducirane motoričke abnormalnosti (tremor, akineziju, katalepsiju - inače snažno prisutnoj u kontrolnoj skupini koja je kao terapiju dobivala fiziološku otopinu), što je dovelo do gotovo potpunog nestanka smrtnog ishoda, za razliku od kontrolne skupine gdje je bio uobičajen (128)). Slično, BPC 157 se suprotstavlja učincima prekomjernog oslobađanja dopamina iz terminalnih živčanih završetaka dopaminergičkih neurona sa posljedičnom aktivacijom dopaminskih receptora u striatumu, a što može biti inducirano bilo akutnom (tj. stereotipijama (129)) bilo kroničnom primjenom amfetamina (povećana brojnost dopaminskih receptora u striatumu (130)). Povećana brojnost dopaminskih receptora u striatumu također može biti odgođeni rezultat aplikacije antagonista i blokatora dopaminskih receptora (haloperidol/amfetamin izmijenjujuće ponašanje) (129), koji oboje uzrokuju taj dodatni učinak na već postojeći učinak amfetamina (129,130). Osim toga, BPC 157 se suprotstavlja stvaranju želučanih lezije koje se javljaju pri primjeni haloperidola, rezerpina ili MPTP-a (128,129, 131-133).

Te interakcije mogu biti osobito zanimljive s obzirom na čimbenike rasta i dokaz da je EGF jedan od liganada za ErbB receptore, a koji su uključeni u neuropatologiju shizofrenije, kao i u razvoju dopaminergičkog sustava (134). Isto tako, BPC 157 pokazuje određeni antidepresivni učinak budući da u eksperimentalnom modelu smanjuje bespomoćno ponašanje više od imipramina (135), te smanjuje sve manifestacije serotoninskog sindroma (136) dok također inducira oslobađanja serotonina u određenim područjima mozga, posebno u substanciji nigri (137). Konačno, ovi nalazi trebaju uzeti u obzir činjenicu da se više od 90%

ukupnog serotonina nalazi u gastrointestinalnom traktu (138) te da bi BPC 157, uz svoju ranu razvojnu prisutnost i u lumenu/sluznici ljudskog želuca i u središnjem živčanom sustavu (1) i već pokazane korisne učinke na periferiji i u središnjem živčanom sustavu (1-6) mogao značajno doprinositi peptidnoj skupini osovine mozak-crijeva.

4. Zaključak

Razmatrajući koncept cijeljenja čimbenika rasta u teoriji i praksi, jasno je da postoji manjkavost istih budući da bi teorijski i praktički standardni angiogeni čimbenici rasta morali biti djelotvorni u poboljšanju cijeljenja lezija čitavog probavnog trakta i lezija izvan njega. BPC 157 je u konceptu cijeljenja čimbenika rasta povezao teoriju i praksu jer je u svim eksperimetalnim modelima poticao cijeljenje, po čitavom probavnom traktu (upale i ulkusi u gornjem i donjem probavnom traktu, oporavak sfinktera, opravak crijeva i mišićnog sloja u njihovoj stijenci) i izvan njega (srčani i poprečnoprugasti mišić, sfinkter uretre, živci). Dodatno, za razliku od standardnih angiogenih čimbenika rasta BPC 157 je kod cijeljenja poprečno prugastih mišića osigurao primarno cijeljenje što je osiguralo povrat mišićne funkcije. Time je BPC 157 definitivno zaslužio da uđe u standardni krug angiogenih agensa.

ZAHVALA

Zahvaljujem dr.sc. Ivanu Domagoju Drmiću na izboru teme, savjetima i pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Zahvaljujem prof.dr.sc. Predragu Sikiriću na podršci i strpljenju svih ovih godina. Posebno zahvaljujem svom bratu Vedranu što je vjerovao u mene i došao sa mnom do cilja.

LITERATURA

1. Sikiric P, Petek M, Rucman, R, *et al.* A new gastric juice peptide, BPC. An overview of the stomach-stress-organoprotection hypothesis and beneficial effects of BPC. *J Physiol Paris* 1993; 87: 313-327.

2. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD-116, PL 14736, Pliva, Croatia). Full and distended stomach, and vascular response. *Inflammopharmacology* 2006; 14*:* 214-221.

3. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, *et al*. Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1224-1234.

4. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1612-1632.

5. Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, *et al.* Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem* 2012; 19: 126-132.

6. 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.

7. Tarnawski AS, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr Med Chem* 2012; 19*:* 16-27.

8. Deng X, Szabo S, Khomenko T, *et al.* Novel pharmacologic approaches to the prevention and treatment of ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 17-28.

9. Seiwerth S, Sikiric P, Grabarevic Z, *et al.* BPC 157's effect on healing. *J Physiol Paris* 1997; 91: 173-178.

10. Mikus D, Sikiric P, Seiwerth S, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 cream improves burn-wound healing and attenuates burn-gastric lesions in mice. *Burns* 2001; 27*:* 817-827.

11. Sikiric P, Seiwerth S, Mise S, *et al.* Corticosteroid-impairment of healing and gastric pentadecapeptide BPC-157 creams in burned mice. *Burns* 2003; 29: 323-334.

12. Klicek R, Sever M, Radic B, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157, in clinical trials as a therapy for inflammatory bowel disease (PL14736), is effective in the healing of colocutaneous fistulas in rats: role of the nitric oxide-system. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 7-17.

13. Vuksic T, Zoricic I, Brcic L, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD-116, PL14736, Pliva, Croatia) heals ileoileal anastomosis in the rat. *Surg Today* 2007; 37: 768-777.

14. Sever M, Klicek R, Radic B, *et al.* Gastric pentadecapeptide BPC 157 and short bowel syndrome in rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2070-2083.

15. Cesarec V, Becejac T, Misic M, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 and the esophagocutaneous fistula healing therapy. *Eur J Pharmacol* 2013; 701: 203-212.

16. Staresinic M, Sebecic B, Patrlj L, *et al.* Gastric pentadecapeptide BPC 157 accelerates healing of transected rat Achilles tendon and in vitro stimulates tendocytes growth. *J Orthop Res* 2003; 21: 976-983.

17. 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* 2011, 110: 774-780.

18. Krivic A, Majerovic M, Jelic I, Seiwerth S, Sikiric P. Modulation of early functional recovery of Achilles tendon to bone unit after transection by BPC 157 and methylprednisolone. *Inflamm Res* 2008; 57*:* 205-210.

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: 982-989.

20. Cerovecki T, Bojanic I, Brcic L, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736) improves ligament healing in the rat. *J Orthop Res* 2010; 28: 1155-61.

21. Staresinic M, Petrovic I, Novinscak T, *et al.* Effective therapy of transected quadriceps muscle in rat: Gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Orthop Res* 2006; 24*:* 1109-1117.

22. Novinscak T, Brcic L, Staresinic M, *et al.* Gastric pentadecapeptide BPC 157 as an effective therapy for muscle crush injury in the rat. *Surg Today* 2008; 38: 716-725.

23. Pevec D, Novinscak T, Brcic L, *et al.* Impact of pentadecapeptide BPC 157 on muscle healing impaired by systemic corticosteroid application. *Med Sci Monit* 2010; *16:* 81-88.

24. Mihovil I, Radic B, Brcic I, *et al.* Beneficial effect of pentadecapeptide BPC 157 on denervated muscle in rats. International Congress of Myology, Myology, 2008, May 26-30, 431.

25. Sebecic B, Nikolic V, Sikiric P, *et al.* Osteogenic effect of a gastric pentadecapeptide, BPC-157, on the healing of segmental bone defect in rabbits: a comparison with bone marrow and autologous cortical bone implantation. *Bone* 1999; 24: 195-202.

26. Keremi B, Lohinai Z, Komora P, *et al.* Antiinflammatory effect of BPC 157 on experimental periodontitis in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 115-122.

27. Gamulin O, Serec K, Bilic V, *et al.* Monitoring the healing process of rat bones using Raman spectroscopy. J Mol Struct 2013**;** 1044: 303-313.

28. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, *et al.* The beneficial effect of BPC 157, a 15 amino acid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesions induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H2 receptor antagonists, dopamine promotors and gut peptides. *Life Sci* 1994; 54*:* 63-68.

29. Hrelec M, Klicek R, Brcic L, *et al.* Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 161-165.

30. Skorjanec S, Dolovski Z, Kocman I, *et al.* Therapy for unhealed gastrocutaneous fistulas in rats as a model for analogous healing of persistent skin wounds and persistent gastric ulcers: stable gastric pentadecapeptide BPC 157, atropine, ranitidine, and omeprazole. *Dig Dis Sci* 2009; 54*:* 46-56.

31. Brcic L, Brcic I, Staresinic M, *et al.* Modulatory effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 on angiogenesis in muscle and tendon healing. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 191-196.

32. Sikiric P, Separovic J, Anic T, *et al.* The effect of pentadecapeptide BPC 157, H2-blockers, omeprazole and sucralfate on new vessels and new granulation tissue formation. *J Physiol Paris* 1999; 93: 479-485.

33. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Z, *et al.* The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on N(G)-nitro-L-arginine methylester and L-arginine effects on stomach mucosa integrity and blood pressure. *Eur J Pharmacol* 1997; 332: 23-33.

34. Turkovic B, Sikiric P, Seiwerth S, *et al.* Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 studied for inflammatory bowel disease (PLD-116, PL14736, Pliva) induces nitric oxide synthesis. *Gastroenterology* 2004; 126: 287.

35. Boban-Blagaic A, Blagaic V, Romic Z, *et al.* The influence of gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute and chronic ethanol administration in mice. The

effect of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester and L-arginine. *Med Sci Monit* 2006; 12: 36-45.

36. Lovric-Bencic M, Sikiric P, Hanzevacki JS, *et al.* Doxorubicine-congestive heart failure-increased big endothelin-1 plasma concentration: reversal by amlodipine, losartan, and gastric pentadecapeptide BPC157 in rat and mouse. *J Pharmacol Sci* 2004; *95*: 19-26.

37. Grabarevic Z, Tisljar M, Artukovic B, *et al.* The influence of BPC 157 on nitric oxide agonist and antagonist induced lesions in broiler chicks. *J Physiol Paris* 1997; 9: 139-149.

38. Balenovic D, Bencic ML, Udovicic M, *et al.* Inhibition of methyldigoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: a relation with NO-system. *Regul Pept* 2009; 156: 83-89.

39. Balenovic D, Barisic I, Prkacin I, *et al.* Mortal furosemide-hypokalemia-disturbances in rats NO-system related. Shorten survival by L-NAME. Therapy benefit with BPC 157 more than with L-arginine. *J Clin Exp Cardiolog* 2012; 3: 201.

40. Barisic M, Balenovic D, Klicek R, *et al.* Mortal hyperkalemia disturbances in rats are NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157. *Reg Pept* 2013; 181: 50-66.

41. Tkalcevic VI, Cuzic S, Brajsa K, *et al.* Enhancement by PL 14736 of granulation and collagen organization in healing wounds and the potential role of egr-1 expression. *Eur J Pharmacol* 2007; 570: 212-221.

42. Sandor Zs, Vincze A, Jadus MR, Dohoczky Cs, Erceg D, Szabo S. The protective effect of newly isolated peptide PL-10 in the iodoacetamide colitis model in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 400.

43. Khomenko T, Szabo S, Deng XM, Sandor Z, Gombos Z, Yoshida M. Cell proliferation, transcription factor Egr-1 and growth factors in experimental ulcerative colitis after treatment with PL 14736: In vitro and in vivo studies. *Gastroenterology* 2003; 124: 493.

44. Khomenko T, Szabo S, Deng X, *et al.* Suppression of early growth response factor-1 with egr-1 antisense oligodeoxynucleotide aggravates experimental duodenal ulcers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1211-1218.

45. Paunovic, B., Deng, X., Khomenko, T., *et al.* Molecular mechanisms of basic fibroblast growth factor effect on healing of ulcerative colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 430-437.

46. Gjurasin M, Miklic P, Zupancic B, *et al.* Peptide therapy with pentadecapeptide BPC 157 in traumatic nerve injury. *Regul Pept* 2010; 160: 33-41.

47. Tudor M, Jandric I, Marovic A, *et al.* Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effect. *Regul Pept* 2010; 160: 26-32.

48. Lazić R, Gabrić N, Dekaris I, Bosnar D, Boban-Blagaić A, Sikirić P. Gastric pentadecapeptide BPC 157 promotes corneal epithelial defects healing in rats. *Coll Antropol* 2005: 29: 321-325.

49. Braddock M, Houston P, Campbell C, Ashcroft P. Born again bone: tissue engineering for bone repair. *News Physiol Sci* 2001; 16: 208-213.

50. Simón-Yarza T, Formiga FR, Tamayo E, Pelacho B, Prosper F, Blanco-Prieto MJ. Vascular endothelial growth factor-delivery systems for cardiac repair: an overview. *Theranostics* 2012; 2: 541-552.

51. Wood, JD. The first nobel prize for integrated systems physiology: Ivan Petrovich Pavlov, 1904. *Physiology (Bethesda)* 2004; 19*:* 326-330.

52. Tarnawski A, Stachura J, Durbin T, Sarfeh IJ, Gergely H. Increased expression of epidermal growth factor receptor during gastric ulcer healing rats. *Gastroenterology* 1992; 102: 695–698.

53. Konturek JW, Brzozowski T, Konturek SJ. Epidermal growth factor in protection, repair, and healing of gastroduodenal mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13*:* 88-97.

54. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Schuppan D, Drozdowicz D, Kwiecień S, *et al.* Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion* **2001;** *64:* 15-29.

55. Konturek PC, Brzozowski T, Duda A, *et al*. Epidermal growth factor and prostaglandin E(2) accelerate mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *J Physiol Paris* 2001; 95: 361-367.

56. Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, *et al.* Importance of nitric oxide and capsaicin-sensitive afferent nerves in healing of stress lesions induced by epidermal growth factor. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 (Suppl 1): 28-38.

57. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, Dembinski A, Slomiany A, Slomiany BL. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in protection and healing of gastric mucosal injury. *Scand. J Gastroenterol* 1992; 27: 649-655.

58. Brzozowski T, Drozdowicz D, Majka J, Polonczyk-Pytko J, Konturek SJ. Role of polyamines in gastroprotection induced by epidermal growth factor. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42: 181-193.

59. Celebi N, Türkyilmaz A, Gönül B, Ozogul C. Effects of epidermal growth factor microemulsion formulation on the healing of stress-induced gastric ulcers in rats. *J Control Release* 2002; 83: 197-210.

60. Konturek SJ, Tasler J, Bielanski W, Cieszkowski M, Pawlik W. Role of liver and intestines in the degradation of epidermal growth factor. *Digestion* 1990; 45: 202-211.

61. Calnan DP, Fagbemi A, Berlanga-Acosta J, et al. Potency and stability of C terminal truncated human epidermal growth factor. *Gut* 2000; 47: 622-627.

62. Fujiwara Y, Higuchi K, Takashima T, et al. Roles of epidermal growth factor and Na+/H+ exchanger-1 in esophageal epithelial defense against acid-induced injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 665-673.

63. Sigalet DL, Martin GR, Butzner JD, Buret A, Meddings JB. A pilot study of the use of epidermal growth factor in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 763-768.

64. Szabo S, Deng X, Khomenko T, et al. New molecular mechanisms of duodenal ulceration. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1113: 238-255.

65. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, et al. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 6-15.

66. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, et al. Activation of genes for growth factors and cyclooxygenases in rat gastric mucosa during recovery from stress damage. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 55-65.

67. Szabo S, Gombos Z, Sandor Z. Growth factors in gastrointestinal diseases. *BioDrugs* 1999; 12: 27-41.

68. Szabo S, Kusstatscher S, Sakoulas G, Sandor Z, Vincze A, Jadus M. Growth factors: new 'endogenous drugs' for ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 15-18.

69. Szabo S, Deng X, Tolstanova G, et al. Angiogenic and anti-angiogenic therapy for gastrointestinal ulcers: new challenges for rational therapeutic predictions and drug design. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1633-1642.

70. Folkman J, Szabo S, Stovroff M, McNeil P, Li W, Shing Y. Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann Surg* 1991; 214: 414-427.

71. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 90-98.

72. Deng X, Szabo S, Khomenko T, Jadus MR, Yoshida M. Gene therapy with adenoviral plasmids or naked DNA of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor accelerates healing of duodenal ulcer in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 982-988.

73. Sikiric P. How drugs may work to better protect the gastrointestinal tract: mechanisms involved in gastrointestinal tract protection. *Curr Pharm Des* 2013, 19, 2-4.

74. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol* 2004; 164: 1935-1947.

75. Loyd CM, Diaconu D, Fu W, et al. Transgenic overexpression of keratinocyte-specific VEGF and Ang1 in combination promotes wound healing under nondiabetic but not diabetic conditions. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 1-11.

76. Amagase K, Ochi A, Kojo A, et al. New therapeutic strategy for amino acid medicine: prophylactic and healing promoting effect of monosodium glutamate against NSAID-induced enteropathy. *J Pharmacol Sci* 2012; 118: 131-137.

77. Takeuchi K, Kato S, Amagase K. Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 248-261.

78. Veljaca M, Chan K, Guglietta A. Digestion of h-EGF, h-TGFalpha and BPC-15 in human gastric juice. *Gastroenterology* 1995; 108: 761.

79. Sikiric P, Seiwerth S, Grabarevic Z, et al. The beneficial effect of BPC 157, a 15 amino acid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesions induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H2 receptor antagonists, dopamine promotors and gut peptides. *Life Sci* 1994; 54: 63-68.

80. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77: 761-767.

81. 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.

82. Okata Y, Hisamatsu C, Nishijima E, Okita Y. Topical application of basic fibroblast growth factor reduces esophageal stricture and esophageal neural damage after sodium hydroxide-induced esophagitis in rats. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 43-49.

83. Lawrence A, Khanna D, Misra R, Aggarwal A. Increased expression of basic fibroblast growth factor in skin of patients with systemic sclerosis. *Dermatol Online J* 2006; 12: 2.

84. Huang JJ, Joh JW, Fuentebella J, et al. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 25.

85. Baatar D, Jones MK, Tsugawa K, et al. Esophageal ulceration triggers expression of hypoxia-inducible factor-1α and activates vascular endothelial growth factor gene. *Am J Pathol* 2002; 161: 1449-1457.

86. Sikiric P, Jadrijevic S, Seiwerth S, et al. Long-lasting cytoprotection after pentadecapeptide BPC 157, ranitidine, sucralfate or cholestyramine application in reflux oesophagitis in rats. *J Physiol Paris* 1999; 93: 467-477.

87. Petrovic I, Dobric I, Drmic D, et al. BPC 157 therapy to detriment sphincters failure-esophagitis-pancreatitis in rat and acute pancreatitis patients low sphincters pressure. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 527-534.

88. Dobric I, Drvis P, Petrovic I, et al. Prolonged esophagitis after primary dysfunction of the pyloric sphincter in the rat and therapeutic potential of the gastric pentadecapeptide BPC 157. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 7-18.

89. Petrovic I, Dobric I, Drmic D, et al. BPC 157 therapy to detriment sphincters failure-esophagitis-pancreatitis in rat and acute pancreatitis patients low sphincters pressure. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 527-534.

90. Jandric I, Vrcic H, Jandric Balen I, et al. Salutary effect of gastric pentadecapeptide BPC 157 in two different stress urinary incontinence models in female rats. *Med Sci Monit* 2013; 19: 93-102.

91. Sikirić P, Seiwerth S, Desković S, et al. New model of cytoprotection/adaptive cytoprotection in rats: endogenous small irritants, antiulcer agents and indomethacin. *Eur J Pharmacol* 1999; 364: 23-31.

92. Prkacin I, Aralica G, Perovic D, et al. Chronic cytoprotection: pentadecapeptide BPC 157, ranitidine and propranolol prevent, attenuate and reverse the gastric lesions appearance in chronic alcohol drinking rats. *J Physiol Paris* 2001; 95: 295-301.

93. Prkacin I, Separovic J, Aralica G, et al. Portal hypertension and liver lesions in chronically alcohol drinking rats prevented and reversed by stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL-10, PLD-116), and propranolol, but not ranitidine. *J Physiol Paris* 2001; 95: 315-324.

94. Stancic-Rokotov D, Slobodnjak Z, Aralica J, et al. Lung lesions and anti-ulcer agents beneficial effect: anti-ulcer agents pentadecapeptide BPC 157, ranitidine, omeprazole and atropine ameliorate lung lesion in rats. *J Physiol Paris* 2001; 95: 303-308.

95. Stancic-Rokotov D, Sikiric P, Seiwerth S, et al. Ethanol gastric lesion aggravated by lung injury in rat. Therapy effect of antiulcer agents. *J Physiol Paris* 2001; 95: 289-293.

96. Blagaic AB, Blagaic V, Romic Z, Sikiric P. The influence of gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute and chronic ethanol administration in mice. *Eur J Pharmacol* 2004; 499: 285-290.

97. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, et al. Ibuprofen hepatic encephalopathy, hepatomegaly, gastric lesion and gastric pentadecapeptide BPC 157 in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 322-329.

98. Ilic S, Drmic D, Franjic S, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and its effects on a NSAID toxicity model: diclofenac-induced gastrointestinal, liver, and encephalopathy lesions. *Life Sci* 2011; 88: 535-542.

99. Ilic S, Drmic D, Zarkovic K, et al. High hepatotoxic dose of paracetamol produces generalized convulsions and brain damage in rats. A counteraction with the stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (PL 14736). *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 241-250.

100. Stupnisek M, Franjic S, Drmic D, et al. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding time and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin or aspirin. *Thromb Res* 2012; 129: 652-659.

101. Petek M, Sikiric P, Anic T, et al. Pentadecapeptide BPC 157 attenuates gastric lesions induced by alloxan in rats and mice. *J Physiol Paris* 1999; 93: 501-504.

102. Seveljević-Jaran D, Cuzić S, Dominis-Kramarić M, et al. Accelerated healing of excisional skin wounds by PL 14736 in alloxan-hyperglycemic rats. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 266-274.

103. Ilic S, Brcic I, Mester M, et al. Over-dose insulin and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Attenuated gastric ulcers, seizures, brain lesions, hepatomegaly, fatty liver, breakdown of liver glycogen, profound hypoglycemia and calcification in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 107-114.

104. Virag JA, Rolle ML, Reece J, Hardouin S, Feigl EO, Murry CE. Fibroblast growth factor-2 regulates myocardial infarct repair: effects on cell proliferation, scar contraction, and ventricular function. *Am J Pathol* 2007; 171: 1431-1440.

105. Shin SY, Paik DJ. Expression of four growth factors in recessed extraocular muscles of rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 129-137.

106. Mehiri SN, Barreiro E, Hayot M, *et al.* Time-based gene expression programme following diaphragm injury in a rat model. *Eur Respir J* 2005; 25: 422-430.

107. Pallua N, Ulrich D. Expression of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-Beta 1 in patients with fasciocutaneous and muscle flaps. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 79-84.

108. Kivelä R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 13.

109. Lefaucheur JP, Gjata B, Lafont H, Sebille A. Angiogenic and inflammatory responses following skeletal muscle injury are altered by immune neutralization of endogenous basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta 1. *J Neuroimmunol* 1996; 70: 37-44.

110. Dubay DA, Wang X, Kuhn MA, Robson MC, Franz MG. The prevention of incisional hernia formation using a delayed-release polymer of basic fibroblast growth factor. *Ann Surg* 2004; 240: 179-186.

111. Feng X, Wang S, Li GZ. Inhibitory effects of basic fibroblast growth factor on fibrosis of strain injured skeletal muscles in rats. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2004; 22: 90-92.

112. Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontier Biosci* 2001; 6: 75–89.

113. Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, *et al.* Growth factors improve muscle healing in vivo. *J. Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 131-137.

114. Kasemkijwattana C, Menetrey J, Somogyl G, *et al.* Development of approaches to improve the healing following muscle contusion. *Cell Transplant* 1998; 7: 585-598.

115. Schertzer JD, Lynch GS. Comparative evaluation of IGF-I gene transfer and IGF-I protein administration for enhancing skeletal muscle regeneration after injury. *Gene Therapy* 2006; 13: 1657–1664.

116. Chan YS, Li Y, Foster W, Fu FH, Huard J. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury. *Am J Sports Med* 2005; 33: 43-51.

117. Bachl N, Derman W, Engebretsen L, *et al.* Therapeutic use of growth factors in the musculoskeletal system in sports-related injuries. *J Sports Med Phys Fitness* 2009; 49: 346-357.

118. Olfert IM, Howlett RA, Wagner PD, Breen EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: 1059–1067.

119. Bocci G, Danesi R, Benelli U, *et al.* Inhibitory effect of suramin in rat models of angiogenesis in vitro and in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; *43:* 205-212.

120. Järvinen TAH, Järvinen TLN, Minna Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med* 2005; 33: 745–762.

121. Farges MC, Balcerzak D, Fisher BD, Attaix D, Bechet D, Ferrara M, Baracos VE. Increased muscle proteolysis after local trauma mainly reflects macrophage-associated lysosomal proteolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282*:* 326–335.

122. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Z, *et al.* Beneficial effect of a novel pentadecapeptide BPC 157 on gastric lesions induced by restraint stress, ethanol, indomethacin, and capsaicin neurotoxicity. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1604-1614.

123. Sikiric P, Gyires K, Seiwerth S, *et al.* The effect of pentadecapeptide BPC 157 on inflammatory non-inflammatory direct and indirect pain and capsaicin neurotoxicity. *Inflammopharmacology* 1993; 2*:* 121-127.

124. Kalogjera L, Ries M, Baudoin T, Ferencic Z, Trotic R, Pegan B. Dose-dependent protective effect of BPC 157 on capsaicin-induced rhinitis in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(Suppl 1): 9-11.

125. Lehto MUK, Jarvinen J. Muscle injuries, their healing process and treatment. *Ann Chir Gynaecol* 1991; 80: 102–108.

126. Korchounov A, Meyer MF, Krasnianski M. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *J Neural Transm* 2010; 117: 1359-1369.

127. Jelovac N, Sikiric P, Rucman R, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 attenuates disturbances induced by neuroleptics: the effect on catalepsy and gastric ulcers in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 379: 19-31.

128. Sikiric P, Marovic A, Matoz W, *et al.* A behavioural study of the effect of pentadecapeptide BPC 157 in Parkinson's disease models in mice and gastric lesions induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrophyridine. *J Physiol Paris* 1999; 93: 505-512.

129. Jelovac N, Sikirić P, Rucman R, *et al.* A novel pentadecapeptide, BPC 157, blocks the stereotypy produced acutely by amphetamine and the development of haloperidol-induced supersensitivity to amphetamine. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 511-519.

130. Sikiric P, Jelovac N, Jelovac-Gjeldum A, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 attenuates chronic amphetamine-induced behavior disturbances. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 412-422.

131. Bilic I, Zoricic I, Anic T, *et al.* Haloperidol-stomach lesions attenuation by pentadecapeptide BPC 157, omeprazole, bromocriptine, but not atropine, lansoprazole, pantoprazole, ranitidine, cimetidine and misoprostol in mice. *Life Sci* 2001; 68: 1905-1912.

132. Sikiric P, Separovic J, Buljat G, *et al.* Gastric mucosal lesions induced by complete dopamine system failure in rats. The effects of dopamine agents, ranitidine, atropine, omeprazole and pentadecapeptide BPC 157. *J Physiol Paris* 2000; 94: 105-110.

133. Sikirić P, Mazul B, Seiwerth S, *et al.* Pentadecapeptide BPC 157 interactions with adrenergic and dopaminergic systems in mucosal protection in stress. *Dig Dis Sci* 1997; 42*:* 661-671.

134. Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, *et al.* Pallidal hyperdopaminergic innervation underlying D2 receptor-dependent behavioral deficits in the schizophrenia animal model established by EGF. *PLoS One* 2011; 6: doi: 10.1371/journal.pone.0025831.

135. Sikiric P, Separovic J, Buljat G, *et al.* The antidepressant effect of an antiulcer pentadecapeptide BPC 157 in Porsolt's test and chronic unpredictable stress in rats. A comparison with antidepressants. *J Physiol Paris* 2000; 94: 99-104.

136. Boban Blagaic A, Blagaic V, Mirt M, *et al.* Gastric pentadecapeptide BPC 157 effective against serotonin syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 512: 173-179.

137. Tohyama Y, Sikirić P, Diksic M. Effects of pentadecapeptide BPC157 on regional serotonin synthesis in the rat brain: alpha-methyl-L-tryptophan autoradiographic measurements. *Life Sci* 2004; 76: 345-357.

138. Stephen RL, Garrick T, Weiner H, Taché Y. Endogenous serotonin produces an inhibitory tone on vagally stimulated gastric function. *Ann NY Acad Sci* 1990; 597: 114-127.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. veljače 1970. godine u Zagrebu. Osnovnu školu sam završila u Velikoj Gorici, a 1989. godine maturirala sam u Centru za kulturu Križanićeva u Zagrebu te sam iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim (u govoru i pismu) engleskim, njemačkim i ruskim jezikom. Imam završeni tečaj BLS-a i ALS-a.