

Što trebamo znati o farmakologiji Botulinum toksina?

Karla Poljančić [1]

izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej [2]

[1] studentica šeste godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK

Članak pruža sveobuhvatan pregled temeljne farmakologije botulinum toksina (BoNT), obuhvaćajući uz to i njegovu povijest od smrtonosnog otrova do **ključnog lijeka** u neurologiji i estetskoj medicini. Detaljno je opisan molekularni mehanizam djelovanja, gdje toksin privremeno prekida komunikaciju između živca i mišića cijepanjem **SNARE proteina**, čime se blokira oslobađanje neurotransmitera **acetilkolina**. Opisane su razlike sedam serotipova botulinum toksina. U kliničkoj praksi dominira serotip **BoNT-A** zbog svoje duge učinkovitosti, primjenjuje se za indikacije kao što su bruksizam, kronične migrene i estetske korekcije bora. BoNT posjeduje i značajan **analgetski učinak**, koji se objašnjava smanjenjem otpuštanja neuropeptida boli iz nociceptivnih vlakana. Također, opisan je i učinak BoNT na mišiće i žlijezde slinovnice. Unatoč privremenom i reverzibilnom djelovanju, nuspojave poput lokalne slabosti mišića ili asimetrije lica nisu zanemarive te su opisane. Nuspojave najčešće nastaju zbog nekontrolirane **difuzije toksina**, zbog čega je precizna aplikacija ključna.

Ključne riječi: botulinum toksin; botulinum neurotoksin A; SNARE proteini; neuromuskularni spoj

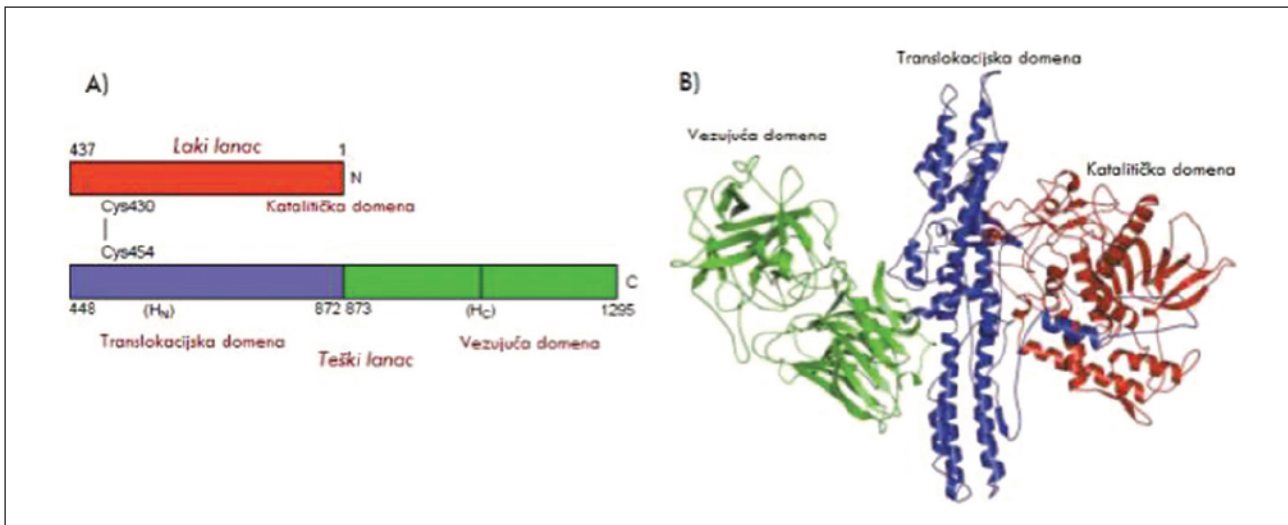
Uvod

Malo koja tvar u medicini ima povijest toliko paradoksalnu kao botulinum toksin. Od smrtonosnog „kobasičnog otrova“ do jednog od najvažnijih lijekova u neurologiji i estetici, njegov je put trajao više od 200 godina i temelji se na zanimljivom paradoksu da je najotrovnija supstanca poznata čovjeku postala vrijedan terapijski alat, isključivo ovisno o dozi. Od prvih opisa smrtonosnih trovanja hranom u 19. stoljeću do suvremenih nekirurških tehnika pomlađivanja i liječenja orofacijalnih poremećaja, botulinum toksin prošao je iznimno transformativan razvoj. Danas zauzima važno mjesto u neurologiji, dermatologiji i sve više u dentalnoj medicini. Kako bi se razumjela njegova široka primjena i sigurnosni

profil, ključno je poznavati njegovu strukturu, mehanizam djelovanja, razlike među serotipovima te kliničke učinke koji proizlaze iz privremene neuromuskularne blokade.

Povijest

Priča o botulinum toksinu započinje početkom 19. stoljeća u jugozapadnoj Njemačkoj, gdje su se nakon Napoleonovih ratova počeli pojavljivati misteriozni i često smrtonosni slučajevi paralize uzrokovani trovanjem hranom. Njemački doktor i pjesnik, dr. Justus Kerner, primijetio je da je vjerojatno krivac nepoznata tvar koja se nalazila u kobasicama. Već tada je Kerner zaključio kako bi se ta tvar mogla jednog



Slika 1. Molekularna struktura botulinum toksina

A) Shematski prikaz lakog i teškog lanca s označenim funkcionalnim domenama: katalitička domena nalazi se unutar lakog lanca, dok teški lanac sadrži translokacijsku (HN) i vezujuću domenu (HC). Ucrtane su i ključne cisteinske ostatke koji povezuju lance.

B) Trodimenzionalni prikaz molekule koji pokazuje prostorni raspored vezujuće domene (zeleno), translokacijske domene (plavo) i katalitičke domene lakog lanca (crveno).

(Sliku je izradio mentor za potrebe članka)

dana koristiti u terapijske svrhe. Krajem 19. stoljeća belgijski mikrobiolog Emile Pierre van Ermengem otkrio je bakteriju odgovornu za trovanje i nazvao je *Bacillus botulinus* (danas *Clostridium botulinum*), po latinskoj riječi *botulus*, odnosno kobasica. A neurotoksin koji ta bakterija proizvodi nazvan je botulinum toksin. Tijekom 20. stoljeća identificirano je više tipova toksina (A – G), a učestalija upotreba konzervirane hrane dodatno je povećala broj slučajeva botulizma. Za vrijeme Drugog svjetskog rata botulinum toksin bio je proučavan i u kontekstu biološkog oružja, a tek 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća dr. Alan Scott započinje istraživanje njegove primjene u terapijske svrhe kao nekirurška terapija liječenja strabizma. 1989. godine FDA odobrava korištenje botulinum toksina A (BoNT-A) za liječenje strabizma i blefarospazma. Ubrzo nakon toga događa se slučaj, ali povijestan trenutak: oftalmologinja dr. Jean Carruthers primijetila je da pacijentima kojima je liječila blefarospazam nestaju i bore mrštilice. To je bio početak potpuno nove ere u estetskoj medicini. Tijekom 90-ih interes za botoks je eksplodirao, a 2002. FDA odobrava primjenu za estetsko smanjenje glabelarnih bora. Uslijedila su odobrenja za brojne terapijske indikacije (neuralgije, hiperhidroza, hypersalivacija, bruksizam, problemi s TMZ-om,

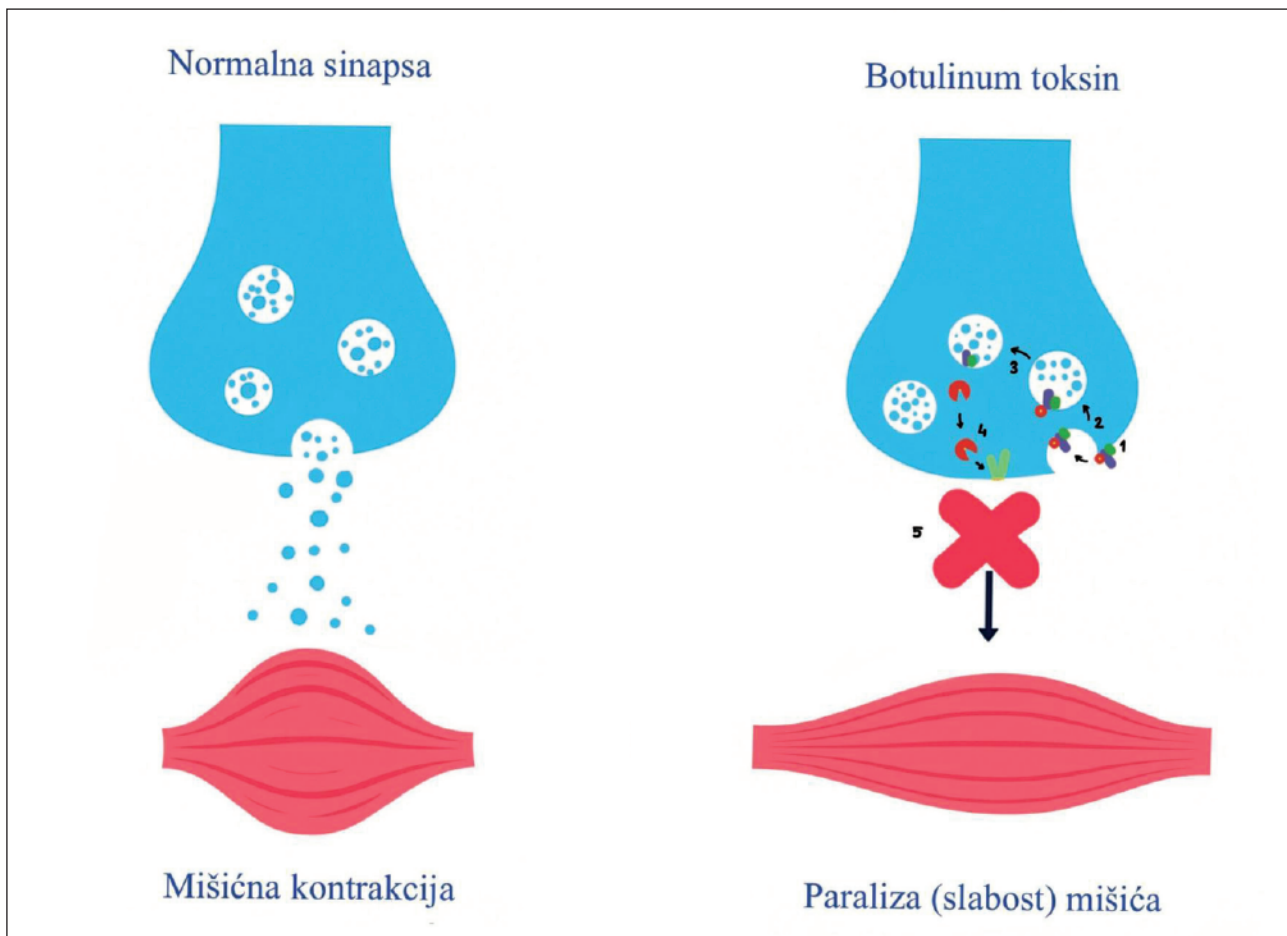
migrene...), a botoks je postao jedan od najistraživanijih i najraširenijih neuromodulatora u medicini i stomatologiji. (1)

Serotipovi i primjena

Botulinum toksin se u prirodi pojavljuje u sedam glavnih serotipova: A, B, C, D, E, F i G. U humanoj medicini primjenu su pronašla ponajprije dva, serotip A i serotip B, dok se ostali uglavnom koriste u svrhe istraživanja. (2)

Serotip A (BoNT-A) najzastupljeniji je u kliničkoj praksi, ponajprije zbog dugog trajanja učinka i stabilnog sigurnosnog profila. Njegova je primjena iznimno široka: od liječenja distonija, spasticiteta, kronične migrene i hiperhidroze do kontrole sialoreje i brojnih estetskih indikacija poput korekcije dinamičkih bora, hipertrofije masetera, gummy smilea ili asimetričnog osmijeha. U stomatološkoj medicini BoNT-A zauzima sve važnije mjesto, osobito u terapiji bruksizma, temporomandibularnih poremećaja, trigeminalne neuralgije, orofacijalnih distonija i sialoreje. Njegovu učinkovitost i sigurnost potvrđuju brojna randomizirana klinička istraživanja. (3 – 10)

Serotip B (BoNT-B) rjeđe se primjenjuje, najčešće kod pacijenata koji razviju rezistenciju na BoNT-A ili kod određenih autonomnih indikacija poput sialo-



Slika 2. Usporedba normalne neuromuskularne transmisije i sinapse pod utjecajem botulinum toksina

U **normalnoj sinapsi** (lijevo) dolazi do urednog otpuštanja acetilkolina iz presinaptičkih sinaptičkih vezikula, što uzrokuje depolarizaciju i kontrakciju mišića.

U **sinapsi izloženoj botulinum toksinu** (desno) toksin sprječava fuziju vezikula s presinaptičkom membranom, čime je onemogućena egzocitoza acetilkolina te dolazi do izostanka kontrakcije i flacidne paralize mišića.

Na slici (desno) su shematski prikazani i koraci mehanizma djelovanja BoNT-A: (1) vezanje teškog lanca toksina na **specifične ganglioze i proteinske receptore presinaptičke membrane**, (2) ulazak toksina u neuron putem **endocitoze u endocitotsku vezikulu**, (3) nakon zakiseljavanja sadržaja vezikule dolazi do promjene u konformaciji **teškog lanca** što mu omogućuje **translokaciju lakog lanca u citosol neurona**, (4) **laki lanac**, kao cink-ovisna endopeptidaza, **cijepa SNARE proteine** (BoNT-A cijepa SNAP-25), čime se onemogućuje fuzija sinaptičkih vezikula, te (5) **blokada oslobađanja acetilkolina i posljedična reverzibilna neuromuskularna blokada**.

(Sliku je izradio autor za potrebe članka)

reje i izrazite hiperhidroze. Međutim, njegov učinak kraće traje, a učestalost nuspojava viša je, što ograničava njegovu rutinsku primjenu. (11 – 12)

Trajanje djelovanja botulinum toksina ovisi o serotipu, primijenjenoj dozi, anatomskom području te individualnim karakteristikama pacijenta. U estetskim i stomatološkim indikacijama BoNT-A najčešće djeluje 3 do 5 mjeseci, dok BoNT-B traje 2 do 3 mjeseca. Ovi vremenski okviri rezultat su reverzibilne blokade SNARE proteina i postupne regeneracije neuromuskularne spojnice, uključujući sintezu novih proteina i aksonalni *sprouting*. (7, 11, 13)

Na europskom tržištu dostupni su sljedeći komercijalni pripravci:

- OnabotulinumtoxinA (Botox®)
- AbobotulinumtoxinA (Dysport®)
- IncobotulinumtoxinA (Xeomin®)
- LetibotulinumtoxinA (Letybo®)
- RimabotulinumtoxinB (NeuroBloc®/Myobloc®)

Svi navedeni pripravci odobreni su za različite medicinske i estetske indikacije od strane Europske agencije za lijekove (EMA), a pojedini i od strane FDA. Razlikuju se u pogledu sastava, prisutnosti

	Korak	Opis	Ključni protein
1.	Vežanje	Toksin se veže na gangliozide i proteinske receptore	Teški lanac (vezujuća domena)
2.	Endocitoza	Unos toksina u neuron putem endocitoze	–
3.	Translokacija	Laki lanac prelazi u citosol	Teški lanac (translokacijska domena)
4.	Proteoliza	Cijepanje SNARE proteina (npr. SNAP-25)	SNAP-25, laki lanac (katalitička domena)
5.	Blokada neurotransmisije	Inhibicija oslobađanja acetilkolina	–

kompleksirajućih proteina, difuzije i imunogenosti, što može značajno utjecati na klinički odgovor te potencijal za nuspojave. (10 – 12)

Mehanizam djelovanja

Kako bi se razumjele razlike među pripravcima i način na koji utječu na terapijski učinak, važno je poznavati i molekularni mehanizam djelovanja botulinum toksina. Botulinum toksin djeluje poput visoko specijaliziranog „prekidača“ koji privremeno utiša komunikaciju između živca i mišića. Molekula toksina teška je oko 150 kDa i sastoji se od jednog lanca koji se nakon aktivacije cijepa na teški (100 kDa) i laki lanac (50 kDa), povezane disulfidnom vezom. Teški lanac možemo zamisliti kao „adresu i ključ“, a laki lanac kao „škare“ koje obavljaju stvarni posao unutar živčane stanice (14 – 17). (Slika 1)

Teški lanac ima dvije funkcionalne domene: jedna prepoznaje specifične receptore na površini neurona (gangliozide i proteinske receptore poput SV2 ili synaptotagmina), a druga omogućuje da se laki lanac prevede iz endosoma u citosol živca (14 – 17).

Kad jednom uđe u citosol, laki lanac, cink-ovisna endopeptidaza, precizno cijepa SNARE proteine koji živcu omogućuju da se vezikula s acetilkolinom spoji na membranu i ispusti neurotransmiter (14 – 17). Tri glavna SNARE proteina su synaptobrevin (VAMP), syntaxin i SNAP-25. Različiti serotipovi botulinum toksina ciljaju različite od njih što utječe na duljinu djelovanja pripravka: BoNT/A i E SNAP-25, BoNT/B, D, F i G VAMP, a BoNT/C syntaxin i SNAP-25. (14, 17). Cijepanjem tih proteina živac više ne može otpustiti

acetilkolin, jer je onemogućeno priključivanje vezikula s neurotransmiterima na presinaptičku membranu i posljedično egzocitoza neurotransmitera. Ciljna stanica tako ne dobiva signal, što dovodi do izostanka funkcije. (Slika 2, tablica 1)

Učinak na mišiće

Dolazi do flacidne paralize jer s obzirom da ne dolazi do otpuštanja acetilkolina, nikotinski receptori ostaju neaktivirani te ne dolazi do depolarizacije i stvaranja akcijskog potencijala. (19 – 20)

Učinak na žlijezde

Isti princip vrijedi i za egzokrine žlijezde. Budući da autonomni živci koji inerviraju slinovnice, znojnice i suzne žlijezde također koriste acetilkolin, botulinum toksin blokira signal i tako smanjuje sekreciju. Taj je učinak lokaliziran na mjestu primjene i reverzibilan, pa se koristi kod hiperhidroze, sialoreje i drugih stanja prekomjernog lučenja (21).

Analgetski učinak

Osim mišićne relaksacije, botulinum toksin ima i analgetski učinak, koji se ne može objasniti samo slabijom napetošću mišića. On smanjuje oslobađanje bolnih neurotransmitera i neuropeptida iz perifernih nociceptivnih vlakana, na primjer glutamata, substance P i CGRP, čime umanjuje neurogenu upalu i osjetljivost nociceptora (24 – 25).

Toksin također modulira receptore uključene u provođenje boli (TRPV1, NK-1, purinergičke receptore te natrijske i kalcijeve kanale), a putem retrograd-

nog transporta može utjecati i na centralnu senzibilizaciju, mijenjajući ekspresiju gena u dorzalnim ganglijima i smanjujući aktivaciju mikroglije i pronociceptivnih citokina (24, 26 – 27).

Reverzibilnost

Iako djeluje snažno, učinak botulinum toksina je privremen. Toksin ne uništava živčane završetke; samo privremeno „isključuje“ njihov mehanizam komunikacije. Oporavak se odvija kroz dva procesa:

1. živčani završeci stvaraju nove aksonske izdanke (sprouting) koji ponovno uspostavljaju neuromuskularne spojeve,
2. živac sintetizira nove, funkcionalne SNARE proteine, čime se vraća normalno oslobađanje acetilkolina i kontraktilnost mišića (22 – 23).

Nuspojave i neželjene reakcije

Nuspojave botulinum toksina najčešće su posljedica njegove neželjene difuzije u susjedne mišiće. Sistemske nuspojave iznimno su rijetke, a imunološka rezistencija javlja se tek kod dugotrajne terapije i visokih doza.

Većina reakcija blaga je, prolazna i usko povezana s tehnikom primjene. Najčešće nuspojave povezane s primjenom botulinum toksina u stomatologiji uključuju lokalnu slabost mišića, disfagiju (osobito kod primjene u lingvalnoj i oromandibularnoj regiji), asimetriju lica, privremene poremećaje govora i žvakanja te lokalnu bol, hematoma ili otok na mjestu primjene. (9, 28 – 31) Disfagija je najčešće prijavljena ozbiljna nuspojava kod liječenja oromandibularnih distonija, no najčešće je blaga do umjerena i prolazna. (28) Rjeđe se javljaju suhoća usta, parestezije, lokalizirana atrofija mišića i prolazni poremećaji mimike. (9) Pogrešna aplikacija može zahvatiti susjedne mišiće te dovesti do asimetrije osmijeha ili slabosti lica, osobito u estetskim i funkcionalnim stomatološkim indikacijama. (9)

Dugoročno se razmatra mogućnost smanjenja debljine kortikalne kosti mandibule nakon ponovljenih injekcija u maseter i temporalis, iako su u ljudi te promjene minimalne i rijetko klinički značajne. (32) Sistemske nuspojave izuzetno su rijetke i uključuju alergijske reakcije, glavobolju, umor i simptome na-

lik gripi. (33) Većina nuspojava blaga je i prolazna te ovisi o dozi, tehnici aplikacije i iskustvu kliničara. (29, 31, 34)

Difuzija toksina je njegovo pasivno širenje izvan ciljane regije. Na difuziju utječu volumen injekcije, koncentracija, veličina i anatomija ciljanog mišića te svojstva same formulacije. (3, 35 – 36) Veći volumen i niža koncentracija povećavaju mehaničko širenje, dok precizna aplikacija manjeg volumena smanjuje rizik neželjenog zahvaćanja okolnih struktura. (35 – 36)

U stomatologiji i estetskoj medicini neželjena difuzija može uzrokovati slabost susjednih mišića, asimetriju osmijeha, disfagiju ili poremećaje žvakanja, osobito u perioralnom i periorbitalnom području. (3, 30, 36 – 37) Različite formulacije BoNT-A pokazuju različite profile difuzije – abobotulinumtoxinA ima šire područje djelovanja od onabotulinumtoxinA i incobotulinumtoxinA, što potvrđuju in silico modeli. (3)

Optimalan terapijski učinak i minimalan rizik nuspojave postižu se pravilnim odabirom preparata, preciznim doziranjem, kontroliranim volumenom (npr. $\leq 0,045$ mL po točki u glabellarnom području) i dobrom poznavanjem anatomije. (35 – 36)

Zaključak

Botulinum toksin, unatoč svojoj povijesnoj reputaciji smrtonosnog otrova, danas je jedan od najvažnijih i najraznovrsnijih terapijskih alata u neurologiji, dermatologiji i dentalnoj medicini. Razumijevanje njegove strukture, mehanizma djelovanja i razlika među serotipovima ključno je za njegovu sigurnu i učinkovitu primjenu. Temeljni učinak toksina proizlazi iz selektivne blokade oslobađanja acetilkolina, što dovodi do reverzibilne neuromuskularne i autonomne inhibicije te omogućuje terapijske koristi u nizu funkcionalnih i estetskih indikacija. Iako se nuspojave mogu javiti, najčešće su blage, prolazne i povezane s difuzijom toksina izvan ciljane regije, što čini stručnost aplikatora presudnim čimbenikom uspjeha. Uz odgovarajući odabir pripravka, pravilnu tehniku i dobro poznavanje anatomije, botulinum toksin ostaje siguran, predvidiv i izrazito vrijedan dodatak suvremenoj stomatološkoj praksi.

Popis literature

1. Benedetto AV. Botulinum toxins in clinical aesthetic practice. Volume One: Clinical Adaptations. 3rd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Group; 2018.
2. Dong M, Stenmark P. The structure and classification of botulinum toxins. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;263:11–33. doi:10.1007/164_2019_342.
3. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum toxin type A in dental medicine. *J Dent Res.* 2019;98(13):1450–1457. doi:10.1177/0022034519875053.
4. Hong SO. Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxillofacial area. *Toxins.* 2023;15(2):82. doi:10.3390/toxins15020082.
5. Jankovic J. Botulinum toxin: state of the art. *Mov Disord.* 2017;32(8):1131–1138. doi:10.1002/mds.27072.
6. Jaspers GW, Pijpe J, Jansma J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(2):127–133. doi:10.1016/j.ijom.2010.09.014.
7. Flynn TC. Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(3):183–199. doi:10.2165/11530110-000000000-00000.
8. Delpachitra SN, Sklavos AW, Dastaran M. Clinical uses of botulinum toxin A in smile aesthetic modification. *Br Dent J.* 2018;225(6):502–506. doi:10.1038/sj.bdj.2018.755.
9. Miller J, Clarkson E. Botulinum toxin type A: review and its role in the dental office. *Dent Clin North Am.* 2016;60(2):509–521. doi:10.1016/j.cden.2015.11.007.
10. Carruthers A, Kane MA, Flynn TC, et al. Botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. *Dermatol Surg.* 2013;39(3 Pt 2):493–509. doi:10.1111/dsu.12147.
11. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon.* 2015;107(Pt A):77–84. doi:10.1016/j.toxicon.2015.08.001.
12. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):844–856. doi:10.1016/S1474-4422(09)70183-8.
13. Eleopra R, Rinaldo S, Montecucco C, Rossetto O, Devigili G. Clinical duration of action of different botulinum toxin types in humans. *Toxicon.* 2020;179:84–91. doi:10.1016/j.toxicon.2020.02.020.
14. Kumar R, Singh BR. Botulinum toxin: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):777. doi:10.3390/ijms26020777.
15. Swaminathan S. Molecular structures in clostridial neurotoxins. *FEBS J.* 2011;278:4467–4485.
16. Monash A, Tam J, Rosen O, Soreq H. Botulinum neurotoxins: history, mechanism, applications. *J Neurochem.* 2025;169(8):e70187.
17. Rossetto O, Pirazzini M, Fabris F, Montecucco C. Mechanism of action. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;263:35–47.
18. Pantano S, Montecucco C. Blockade of neurotransmitter release. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:793–811.
19. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Neuromuscular transmission. *Anaesthesia.* 2009;64 Suppl 1:1–9.
20. Baskaran P, Günther R, Grafe K-M, et al. Acute and chronic effects of BoNT-A. *Br J Pharmacol.* 2014;171:1392–1405.
21. Dressler D, Saberi FA. Mechanisms of action. *Eur Neurol.* 2005;53:3–9.
22. Keller JE. Recovery from poisoning. *Neuroscience.* 2006;139:629–637.
23. Lagueny A, Burbaud P. Botulinum toxin review. *Neurophysiol Clin.* 1996;26:216–226.
24. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol.* 2014;119–120:39–59.
25. Bagues A, Hu J, Alshantqi I, Chung M-K. Analgesia mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2024;259:108668.
26. Hosseindoost S, Askari Rad M, Inanloo SH, et al. Analgesic effects review. *Mol Pain.* 2024;20:17448069241275099.
27. Zychowska M, Rojewska E, Makuch W, et al. Interleukins and analgesia. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:377–388.
28. Comtesse SM, Tavassoli F, Jabbari B. Update on dystonia and bruxism. *Toxicon.* 2025;108503.
29. Yoshida K. Therapy for oromandibular dystonia. *Toxins.* 2022;14:282.
30. Majid OW. Botulinum toxins in OMFS. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:197–207.
31. Bakke M. Botulinum toxin intro. *Toxins.* 2022;14:667.
32. Moussa MS, Bachour D, Komarova SV. Mandibular bone effects. *J Oral Rehabil.* 2024;51:404–415.
33. Food and Drug Administration. BOTOX: FDA drug label. 2023 Nov 18.
34. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, et al. Use in orofacial practice. *Toxins.* 2020;12:112.
35. Lim EC, Seet RC. Injection techniques. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:73–84.
36. Pickett A. Dysport properties. *Toxicon.* 2009;54:683–689.
37. Dover JS, Monheit G, Greener M, Pickett A. Myths and realities. *Dermatol Surg.* 2018;44:249–260.

Tablica i slike su izrađene za potrebe članka