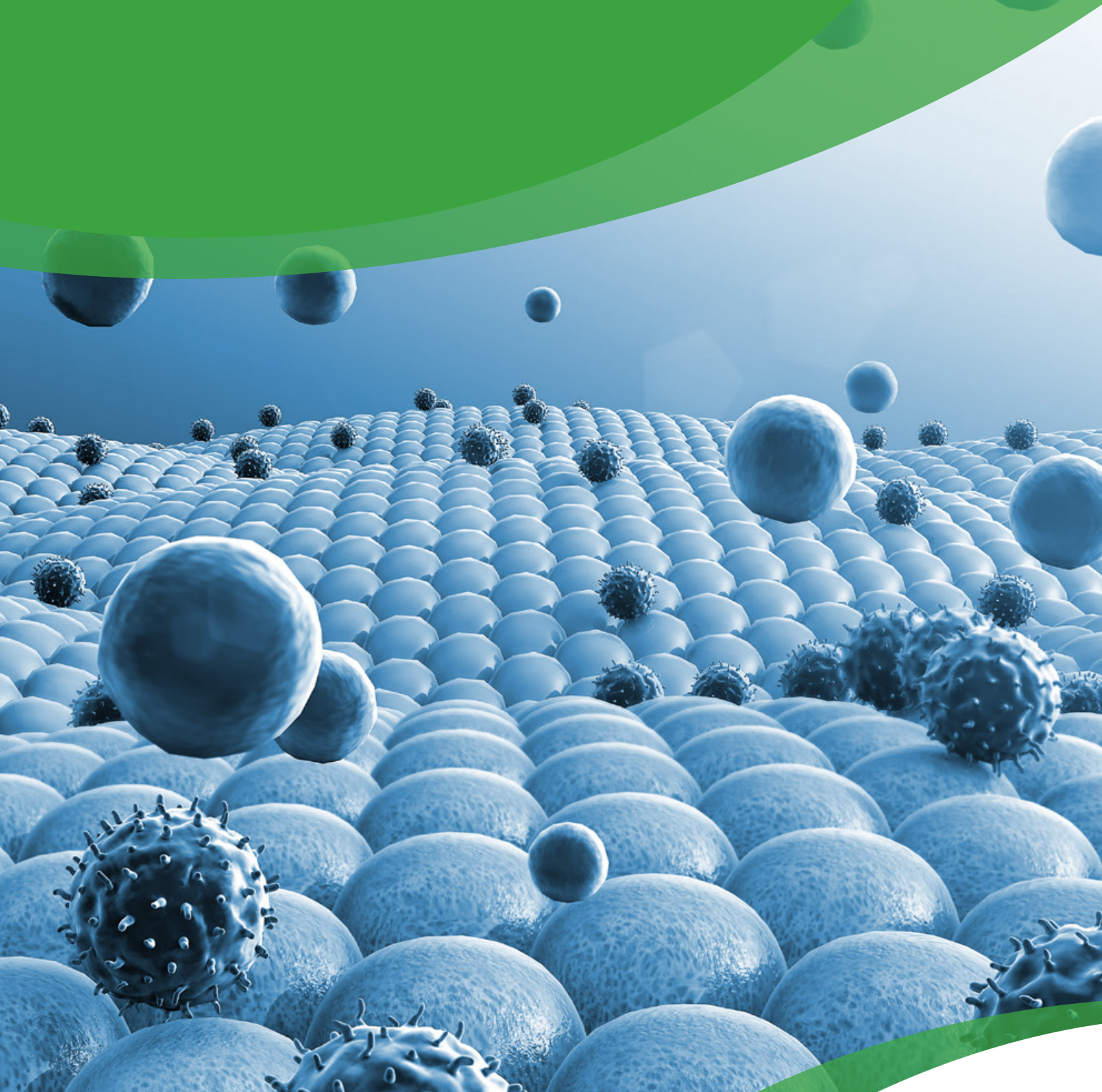


MIKROIMUNOTERAPIE



MEGEMIT
Medizinische Gesellschaft für
Mikroimmuntherapie

IFMi
Institut Français de
Micro-immunothérapie



EDUKAFARM®
vzdělávání v oblasti "OTC" a "RX" léčiv

Obsah:

Charakteristika mikroimunoterapie	3
Mikroimunoterapie – nové možnosti řešení problémů s imunitou <i>z přednášky MUDr. Gudrun Mekle na semináři Edukafarmu</i>	4
Imunomodulační přístup u dětí s recidivujícími infekty	8
Mikroimunoterapie a stres	10
Stres a stárnutí – mikroimunoterapeutický přístup <i>MUDr. Lourdes Reig</i>	12
Mitochondriální regulace a mikroimunoterapie <i>MUDr. Lourdes Reig, MUDr. Pascale Jenaer, PharmDr. Béatrice Lejeune</i>	17
Účinnost mikroimunoterapie u pacientek s vysoce rizikovou genitální infekcí HPV	26
MUDr. Marcus Stanton a mikroimunoterapie v souvislostech <i>Z přednášky MUDr. Marcuse Stanton na semináři Edukafarmu</i>	28
Záněť a onkologické onemocnění: vzájemné souvislosti <i>MUDr. Lourdes Reig, MUDr. Pascale Jenaer, PharmDr. Béatrice Lejeune</i>	32
Mikroimunoterapie: otázky a odpovědi	36
Mikroimunoterapeutická léčiva	38
Přehled přípravků mikroimunoterapie	43

Publikaci vydal: Edukafarm, s. r. o.

Odborná redakce: Edukafarm

Publikace vznikla ve spolupráci společnosti Edukafarm s odbornými společnostmi zabývajícími se mikroimunoterapií MegeMIT a IFMI. Slouží jako doprovodný edukační materiál seminářů fyziologické regulační medicíny a je vydávána na vyžádání odborníka v oblasti zdravotnictví.

Copyright: © Edukafarm 2018

CHARAKTERISTIKA MIKROIMUNOTERAPIE

Mikroimunoterapie je přístup, který pro účely terapie využívá tytéž komunikační dráhy jako samotný imunitní systém. Využívá molekuly specifické pro imunitní systém, aby vyvolala jeho odezvu a obnovení homeostázy. Jde o nový, imunologický náhled na patofyziologii, který umožňuje lepší pochopení interakcí mezi endogenními a exogenními faktory. Mikroimunoterapie integruje nejnovější objevy na poli imunologie a poskytuje tak hodnotný terapeutický nástroj.

Cytokiny

Cytokiny jsou proteiny specializované na komunikaci mezi různými částmi imunitního systému. Působí jak na vlastní buňky, které je produkují (autokrinní efekt), tak na jiné buňky (parakrinní efekt) a mohou ovlivňovat i vzdálené orgány a tkáně (endokrinní efekt). Jsou produkovány jako důsledek aktivace různých buněk, a proto se aktivní formy cytokinů obecně nevyskytují v neaktivovaných buňkách. Hlavními dnes známými skupinami cytokinů jsou interleukiny (označované od IL-1 po IL-36), interferony (IFN- α , β a γ), růstové faktory (CSF a TGF) a tumor nekrotizující faktory (TNF- α a β). Díky své roli v mezibuněčné signalizaci vytvářejí cytokiny základ mikroimunoterapeutických přípravků.

Specifické nukleové kyseliny (SNA[®])

Kromě cytokinů mikroimunoterapeutické přípravky obsahují také specifické nukleové kyseliny (SNA[®]). SNA[®] jsou malé syntetické oligonukleotidy, homologní se specifickými genovými sekvencemi. Předpokládá se, že mechanismus jejich účinku je založen na regulaci exprese specifických genů (na úrovni transkripce) zapojených do rozvoje daného onemocnění, na tzv. transcriptional gene silencing. Cílem SNA je inhibice multiplikace a/nebo šíření infekčních mikroorganismů (virů, bakterií apod.) nebo patologicky pozměněných buněk (nádorových) tím, že zabrání syntéze proteinů potřebných pro tyto procesy. Kromě toho existuje jiná skupina SNA[®], která je zaměřena na nápravu poškození imunitního systému (hyperreaktivity, imunodeficience) regulací exprese určitého genu, potřebného pro rozvoj příslušného patofyziologického procesu. SNA[®] používané v konkrétním mikroimunoterapeutickém přípravku jsou vždy vysoce specifické, takže mají velmi přesný účinek proti danému onemocnění. Použití SNA[®] je mezinárodně patentováno společností LaboLife.

Sekvenční signalizace

Imunitní odpověď má vždy svůj časový průběh. Když imunitní systém rozpozná antigen, analyzuje podstatu útoku a do procesu se zapojí určitý počet imunokompetentních buněk: tento proces se označuje jako vrozená imunita. Pokud útok přetrvává, do procesu se zapojí další typy buněk ve složitější strategii: tuto reakci zahrnujeme pod pojem adaptivní imunity. Od první detekce antigenu až po zničení cizího elementu se odehrávají série reakcí, vedoucí nakonec k obnovení homeostázy. Všechny procesy závisí na správné aktivaci nebo inhibici specifických drah a vyžadují různou produkci cytokinů v různých časech – proto mluvíme o tzv. sekvenční signalizaci. Přípravky mikroimunoterapie napodobují právě tuto chronobiologickou sekvenci cytokinů. Použití přípravků mikroimunoterapie tak zahrnuje distribuci specifické sekvence cytokinů a dalších účinných látek v definovaných koncentracích a časových intervalech (sekvenční podávání). Cílem sekvenčního podávání mikroimunoterapeutických přípravků je obnovit správnou funkci poškozených signalizačních drah imunitního systému, které vyvolaly danou poruchu či onemocnění. Tímto způsobem může být obnovena normální funkce imunitního systému.



Mikroimunoterapie

– nové možnosti řešení problémů s imunitou

Léčebné ovlivnění imunitních dějů patří k nejperspektivnějším cestám, jimiž se současná medicína ubírá, a v podobě imunoterapie či biologické léčby má u nás již dlouho své místo. S postupy tzv. mikroimunoterapie se však mohli čeští lékaři seznámit poprvé na sklonku minulého roku. Bylo to 24. listopadu 2017 v sídle společnosti Edukafarm v Jesenici u Prahy, kde o mikroimunoterapii přednášela německá lékařka MUDr. Gudrun Mekle.

„Prevalence i incidence pacientů s imunologickými problémy rok od roku narůstají. Mění se také symptomy těchto poruch – jednak jich rapidně přibývá, jednak se u téhož pacienta postupem času mění. V současnosti je popsáno 130 typů autoimunitních chorob, jež se často vyskytují u mladých pacientů. Jednu z možností léčit některé problémy související s imunitou je mikroimunoterapie (MI), která využívá nízké dávky různých biologicky aktivních látek k podpoře adekvátní reakce pacientova imunitního systému,“ řekla na úvod svého vystoupení dr. Mekle, která provozuje praxi všeobecného lékaře v Martfeldu v hornosaském okrese Diepholz, nedaleko Brém.

Jak mikroimunoterapie vznikla a jaké jsou její cíle

Častým doprovodným jevem chorobných stavů jako silných imunitních podnětů je, že nevyvolají adekvátní imunitní odpověď. MI je léčba založená na komunikaci s imunitním systémem, kdy využívá tytéž komunikační dráhy jako samotný imunitní systém a molekuly pro něj specifické, aby vyvolala jeho adekvátní reakci na daný podnět.

Počátky metody sahají do roku 1967, kdy belgický lékař a výzkumník Maurice Jenaer (1926–2016) pro své pacienty s onkologickým onemocněním hledal řešení, jež by jim pomohlo podpořit funkci imunity. Zkoušel podávání cíleně vybraných molekul RNA a DNA v nízkých koncentracích a výsledky byly velmi slibné. Tím, kdo dal v roce 1989 MI průmyslově zpracovatelnou podobu, byl francouzský inženýr Christian Foissey a další Francouz, dr. Bernard Marichal, do ní v letech 1990–1992 integroval specifické nukleové kyseliny (SNA®), čímž koncept nabyl finální podobu.

V současnosti MI využívá okolo 4000 lékařů, léčících více než čtvrt milionu pacientů. Většina z nich je členy odborné společnosti Mezinárodní asociace mikroimunoterapie (viz www.3idi.org) a loni v květnu proběhl první Mezinárodní kongres MI. Uspořádala jej ve španělské Palma de Mallorce Evropská asociace lékařů využívajících MI (www.icomi2017.org). Odbornými periodiky zaměřenými na MI jsou německý Fokus, francouzský Focus a španělský Nuevo Contact. Patent na výrobu produktů na principu mikroimunoterapie vlastní společnost LaboLife, jejíž výrobní základna se nalézá na

dvou místech: poblíž Palma de Mallorca a v belgickém městě Les Isnes. Na obou místech probíhá produkce portfolia přípravků ve shodě s mezinárodními standardy Správné výrobní praxe (GMP).

Cíle metody lze shrnout následovně:

- modulace tvorby cytokinů prostřednictvím regulace buněčné aktivity,
- stimulace tvorby cytotoxických látek, zaměřených na infekční agens,
- prevence množení virů a jejich šíření mezi buňkami,
- podpora protivirotické imunitní odezvy.

V souvislosti se dvěma posledně zmíněnými cíli dr. Mekle zdůraznila, že „pozorujeme rok od roku se zvyšující výskyt virů v organismu nejen u populace jako celku, ale i u malých dětí. Virostatika zde příliš nepomáhá, navíc na ně vzniká rezistence. Proto je nutné postupovat sofistikovaněji a „podpořit imunitu, aby začala pracovat, jak má“.

MI je přístup, který pro účely terapie využívá tytéž komunikační dráhy jako samotný imunitní systém. Využívá molekuly specifické pro imunitní systém, aby vyvolala jeho odezvu a obnovení homeostázy. Jde o nový, imunologický náhled na patofyziologii, který umožňuje lepší pochopení interakcí mezi endogenními a exogenními faktory.



Imunitní systém je velký orchestr

Německá lékařka poté přikročila ke stručnému popisu fungování imunitního systému, sestávajícího ze tří propojených součástí. První obranná linie je vnější a tvoří ji kožní a slizniční bariéra a flóra, která je osidluje. Druhou linií je nespecifická (vrozená) imunita, kte-



Dr. Mekle v Jesenici představila mikroimunoterapii od A do Z.

rá je vnitřní, sestává ze složky buněčně i látkové a vyúsťuje v zánět. Její princip spočívá v tom, že antigeny, především bakterie a viry, mají na sobě typické molekuly, jež mohou být imunitním systémem rozpoznány a poté napadeny a zničeny. Její podstatnou část tvoří fagocyty, zejména makrofágy a neutrofilové, schopné pohltit cizorodé částice v těle, dále k ní patří NK buňky a lymfocyty. Vrozená imunita mnohdy ke zvládnutí infekce postačuje.

Třetí obrannou linií je imunita specifická (adaptivní, získaná), již tvoří lymfocyty a protilátky. Je zaměřena proti konkrétní nemoci a získává se jejím proděláním nebo vakcinací. Má schopnost si antigeny zapamatovat a budoucí imunitní odpověď pak obvykle bývá mnohem silnější. Podstata imunitní paměti spočívá ve skutečnosti, že si organismus po prodělané chorobě část B-lymfocytů odpovědných za produkci protilátek proti danému patogenu ponechává. Specifická imunita se spouští současně s druhou linií, avšak plně vstupuje do hry, teprve když nespecifická imunita na zvládnutí antigenů nestačí.

K dominantním charakteristikám imunitního systému, jež dr. Mekle přirovnala k orchestru, který musí ladit, patří:

- **koordinované působení,**
- **systémové působení,**
- **působení na vícero úrovních,**
- **působení proměnlivé v čase,**
- **dohled.**

Tlaky na organismus, reprezentované antigeny, mohou vést k různému stupni dysfunkčnosti uvedených charakteristik a s ní spjatému rozvoji chorob. O návrat k funkčnímu stavu imunity a ústup nemoci usiluje MI prostřednictvím specificky vyprofilovaných a definovaných složek, jež dr. Mekle charakterizovala jako „sedm nástrojů imunoterapie. Jejich harmonie není náhradou imunitního systému, do ničeho jej netlačí ani jej neomezuje, pouze ho jemně a mírně reguluje“.

Co je mikroimunoterapie

MI je přístup, který pro účely terapie využívá tytéž komunikační dráhy jako samotný imunitní systém. Využívá molekuly specifické pro imunitní systém, aby vyvolala jeho odezvu a obnovení homeostázy. Jde o nový, imunologický náhled na patofyziologii a umožňuje lepší pochopení interakcí mezi endogenními a exogenními faktory. MI integruje nejnovější objevy na poli imunologie a poskytuje tak hodnotný terapeutický nástroj.

Nástroje mikroimunoterapie tvoří:

1. **cytokiny,**
2. **fyziologické koncentrace obsahových látek,**
3. **různé modulace koncentrací obsahových látek,**
4. **několikaúrovňové působení,**
5. **sekvenční signalizace,**
6. **specifické nukleové kyseliny (SNA®),**
7. **absorpce prostřednictvím lymfatického systému.**

CYTOKINY

Cytokiny jsou proteiny specializované na komunikaci mezi různými částmi imunitního systému. Působí jak na vlastní buňky, které je produkují (autokrinní efekt), tak na jiné buňky (parakrinní efekt) a mohou ovlivňovat i vzdálené orgány a tkáně (endokrinní efekt). Jsou produkovány jako důsledek aktivace různých buněk, a proto se aktivní formy cytokinů obecně nevyskytují v neaktivovaných buňkách. Hlavními dnes známými skupinami cytokinů jsou interleukiny (označované od IL-1 po IL-36), interferony (IFN- α , β a γ), růstové faktory (CSF a TGF) a tumor nekrotizující faktory (TNF- α a β). Díky své roli v mezibuněčné signalizaci vytvářejí cytokiny základ MI přípravků.

Cytokiny obsažené v MI přípravcích jako jejich základ mají za cíl vyvolat koordinované působení imunitního systému. Jsou výsledkem biotechnologické přípravy na základě technologie rekombinantní DNA. Proteiny jsou produkovány koloniemi bakterií, poté extrahovány, purifikovány a dále zpracovávány. Každý krok podléhá několikeré kontrole.

FYZIOLOGICKÉ KONCENTRACE OBSAHOVÝCH LÁTEK

Složky jsou v MI přípravcích obsaženy ve fyziologických koncentracích, jejich užívání není spojeno s nežádoucími účinky.

RŮZNÉ MODULACE KONCENTRACÍ OBSAHOVÝCH LÁTEK

Modulace koncentrací obsahových látek vychází z předpokladu, že míra koncentrace ovlivňuje účinek a že nízké dávky výše zmíněných substancí, odpovídající řádově koncentraci fyziologické, vyvolávají fyziologické účinky. Modulace koncentrací pak vede ke zvýšení reaktivity tkání, které jsou vystaveny působení obsahových látek.

NĚKOLIKAÚROVŇOVÉ PŮSOBENÍ

Podáváním jednoho přípravku lze díky složení jednotlivých kapslí dosahovat řady cílů, kdy dochází k účinkům na různých úrovních.

SEKVENČNÍ SIGNALIZACE

Imunitní odpověď má vždy svůj časový průběh. Když imunitní systém rozpozná antigen, analyzuje podstatu útoku a do procesu se zapojí určitý počet imunokompetentních buněk: tento proces se označuje jako vrozená imunita. Pokud útok přetrvává, do procesu se zapojí další typy buněk ve složitější strategii: tuto reakci zahrnujeme pod pojem adaptivní imunity. Od první detekce

antigenů až po zničení cizího elementu se odehrávají série reakcí, vedoucí nakonec k obnovení homeostázy. Všechny procesy závisí na správné aktivaci nebo inhibici specifických drah a vyžadují různou produkci cytokinů v různých časech – proto mluvíme o tzv. sekvenční signalizaci. Přípravky MI napodobují právě tuto chronobiologickou sekvenci cytokinů. Použití MI přípravků tak zahrnuje distribuci specifické sekvence cytokinů a dalších účinných látek v definovaných koncentracích a časových intervalech (sekvenční podávání). Cílem sekvenčního podávání MI přípravků je obnovit správnou funkci poškozených signalizačních drah imunitního systému, které vyvolaly danou poruchu či onemocnění. Tímto způsobem může být obnovena normální funkce imunitního systému. MI přípravky mají následující složení: cytokiny, růstové faktory, chemokiny, hormony, mediátory, receptory, nespecifické a specifické nukleové kyseliny. Některé z přípravků obsahují také některé imunitu ovlivňující léčivé látky.

SPECIFICKÉ NUKLEOVÉ KYSELINY (SNA®)

Kromě cytokinů MI přípravky obsahují také specifické nukleové kyseliny (SNA®). SNA® jsou malé syntetické oligonukleotidy, homologní se specifickými genovými sekvencemi. Předpokládá se, že mechanismus jejich účinku je založen na regulaci exprese specifických genů (na úrovni transkripce) zapojených do rozvoje daného onemocnění, na tzv. „transcriptional gene silencing“. Cílem SNA® je inhibice multiplikace a/nebo šíření infekčních mikroorganismů (virů, bakterií apod.) nebo patologicky pozměněných buněk (nádorových) tím, že zabrání syntéze proteinů potřebných pro tyto procesy. Kromě toho existuje jiná skupina SNA®, která je zaměřena na nápravu poškození imunitního systému (hyperreaktivity, imunodeficiency) regulací exprese určitého genu, potřebného pro rozvoj příslušného patofyziologického procesu. SNA® používané v konkrétním MI přípravku jsou vždy vysoce specifické, takže mají velmi přesný účinek proti danému onemocnění. Použití SNA® je mezinárodně patentováno společností Labo'Life.

ABSORPCE PROSTŘEDNICTVÍM LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

Složení MI přípravků umožňuje, aby byly absorbovány lymfatickým systémem. Ten je propojen prostřednictvím MALT s ostatními slizničně aktivními místy lymfatického systému, čímž se stává účinným systémovým.

Virová reaktivace – proč a jak jí čelit

„Boj s viry je nesmírně důležitý. Od virů se nemůžeme izolovat, avšak jejich chytré strategie, kdy vkládají svůj genom do naší DNA, ve formě epizomu se schovávají v hostitelské buňce, aby ve vhodný okamžik začaly proliferovat, působením SNA® čelit dokážeme. S SNA® se nám tak dostává do rukou nástroj nejen pro řešení virových infekcí, ale také stavů souvisejících s fenoménem virové reaktivace. Ta je ve své podstatě vyjádřením selhání obranyschopnosti a může být spuštěna blokadou imunitních reakcí,“ zdůraznila v úvodu další pasáže dr. Mekle.

Reaktivaci latentních virů podporují například chronické infekce, chemoterapie nebo AIDS. Přítomnost aktivního viru v organismu pak přispívá k rozvoji a udržování různých chorob, jako je např. revmatoidní artritida či lymfská borelióza. Také v případech rekurentních bakteriálních, parazitických a mykotických infekcí (kandidózy) je třeba hledat skrytý virus, který průběh zhoršuje. (Jak upozornil italský onkolog MUDr. Ivano Ferri /viz Biotherapeutics 4/2017, str.

42/, děje se tak i u onkologických onemocnění.) Obecně lze konstatovat, že virus na pozadí jiné nemoci vždy komplikuje léčbu už jen tím, že svým tlakem vyčerpává kapacitu imunitního systému.

PAPILOMAVIRY

Infekce ženského genitálního traktu papilomaviry (HPV) jednak patří k nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním, jednak představují významný etiopatogenetický faktor vzniku prekanceróz a následných maligních onemocnění. Protože základní roli v rozvoji infekce HPV sehrává krom vrozené i získaná imunita, nabízí se v prevenci prekanceróz vakcíny. Pro potlačení samotné infekce zatím není k dispozici plně účinná terapie, u vysoce rizikových infekcí (HR HPV), jež vyústily v cytologický nález CIN II, se provádí konizace cervixu. Jsou však ženy, které se této operaci chtějí vyhnout, a pro ně je zde MI přípravek **2LPAPI**, s nímž může pracovat i praktický lékař.

Kromě cytokinů MI přípravky obsahují také specifické nukleové kyseliny (SNA®). Mechanismus jejich účinku je založen na regulaci exprese specifických genů zapojených do rozvoje daného onemocnění. Cílem SNA® je inhibice multiplikace a/nebo šíření virů a bakterií nebo patologicky pozměněných buněk (nádorových) tím, že zabrání syntéze proteinů potřebných pro tyto procesy.

Účinnost **2LPAPI** prověřila studie s 36 pacientkami s HR HPV ve věku 20–45 let (Thomas G, Cluzel H, Lafon J, et al. Efficacy of 2LPAPI, a microimmunotherapy drug, in patients with high risk *Papillomavirus genital infection*. *Advances in Infectious Diseases* 2016;6:7–14). Ženy byly rozděleny na skupinu, v níž byl **2LPAPI** podáván 6 měsíců (1 kapsle denně), a kontrolní skupinu s běžným sledováním bez medikace. Po 6 týdnech (primární endpoint) vymizela infekce u 5 léčených pacientek (v kontrolní skupině u dvou), po dalších 6 měsících vymizela v léčené skupině u 14 žen (v kontrolní skupině u 8). Pokud se vyčlenila skupina žen starších 25 let, nález po 12 měsících vymizel u 13 léčených žen a u 2 žen kontrolní skupiny.

INFEKČNÍ MONONUKLEÓZA A VIRUS EPSTEIN-BARROVÉ

„U lymfské boreliózy, která je způsobena bakterií *Borelia burgdorferi*, pozorují zvýšenou přítomnost EBV virů. Pokud nejsou dostatečně potlačeny, je velmi obtížné boreliózu vyléčit,“ řekla dr. Mekle. Pokud sérologie ukáže pozitivitu protilátek proti antigenům VCA, EA a EBNA viru EBV ve třídě IgG, jde o počínající reaktivaci, což platí i při pozitivitě VCA plus vysoce pozitivní EBNA a při pozitivitě VCA a vysoce pozitivní EBNA.

EBV viru je třeba věnovat zvláštní pozornost a hypotézu jeho možné reaktivace ověřovat vždy, neboť je potenciálně onkogenní. Jde o velký virus (100 genů) ze skupiny herpetických virů; v organismu urputně přežívá, neboť prostřednictvím interleukinů dokáže imunitní systém přimět k pasivitě vůči němu. K reaktivaci EBV viru stačí zvýšená míra únavy, k jeho potlačení je pak třeba užívat příslušný MI přípravek (**2LEBV**) dlouhodobě (až 1 rok), což platí i pro terapii mononukleózy.

2LEBV – DÁVKOVÁNÍ

Doporučené dávkování: Podpora:

1 kapsle/den – po dobu 4 až 12 měsíců (v závislosti na stavu)

Akutní fáze:

1 až 2 kapsle/den – až do vymizení příznaků



Ukazuje se, že promořenost tímto virem je v populaci vysoká. „Už pouhé snížení aktivity tohoto viru či jeho případná eradikace pomocí přípravku **2LEBV** po dobu 3 měsíců vede ve většině případů k výraznému zlepšení zdravotního stavu pacienta a mnohdy se vyřeší i jiné zdravotní problémy, které pacienta trápí,“ uzavřela dr. Mekle.

DALŠÍ INFEKČNÍ AGENS

Dalšími viry, jejichž reaktivaci sérologie často prokazuje, jsou cytomegalovirus, hepatitida B a C, varicella zoster virus, herpes virus 1, 2 a 6. Je třeba u nich měřit nejen IgG, ale pokud možno také třídu IgM a/nebo IgA. Počínající virovou reaktivace může prokázat také imunofluorescenční vyšetření, a to pokud změřená hodnota překročí referenční laboratorní hodnotu více než 5krát. Mikroimunoterapie nabízí specifická antivirotika proti 5 typům virů. Jsou to EBV, CMV, HPV a HSV, herpes zoster. Jejich dávkovací režim je uveden v tabulce.

Typizace lymfocytů

Při léčbě pacienta je vhodné pracovat v rámci MI i s diagnostikou sledující aktivitu imunitního systému. Při nasazení MI u chronických či rekurentních infekcí, u autoimunit a onkologických onemocnění je z důvodu objektivizace účinnosti léčby a její úpravy dle vývoje onemocnění užitečná typizace lymfocytů. Tento specifický laboratorní test detailně ukazuje stav imunitního systému pacienta. Využití typizace lymfocytů bude věnován jeden z příštích seminářů Akademie. Jak lze s lymfocytární typizací pracovat u onkologických diagnóz, ukázal loni italský onkolog MUDr. Ivano Ferri (viz Biotherapeutics 4/2017, str. 42). MI přípravky lze však s úspěchem používat i bez této diagnostiky.

Podpora imunity u onkologických onemocnění

Popudem k vývoji MI byla onkologická onemocnění a snaha podpořit během jejich léčby funkce imunitního systému. Během let vznikla celá řada přípravků, jež uvádí níže uvedená tabulka.

Uvedené dávkování platí pro akutní stadia onemocnění. Pokud jde o imunitní podporu u solidních nádorů, v kartě uvedený přípravek **2LC1-N** lze v akutní fázi podávat v dávce 1 až 2 kapsle denně 1 rok nebo déle, případně do remise. V období remise se podává přípravek **2LC2**, který přispívá k inhibici procesů vyvolávajících nádor. Relaps nebo vznik nového nádoru vyžaduje návrat k podávání **2LC1-N** v uvedeném dávkování.

Ze studií zabývajících se využitím MI u onkologických onemocnění mluvčí zmínila dvě (první je Santi C, Gariboldi a, et al. *The results of a complementary treatment with low-dose immunotherapy and potassium ascorbate in patients with advanced tumors. Medicina Biologica* 1999;3:5–9. Druhá studie je Santi C, Mor C, Baroli A, et al. *The microimmunotherapy as a complementary cancer treatment: a study on metastatic patients. Journal of Tumor Marker Oncology* 2003;2:vol18.)

U prvně zmíněné práce, zahrnující pacienty s pokročilými nádory, byla MI doplněna podáváním infuzí vysokodávkovaného vitamínu C s glutathionem. Dosažení remise a dvouleté přežití v remisi zde činilo 70 %. V druhé práci, kde byli pacienti s jaterními metastazujícími nádory, doplnilo MI podávání perorálního askorbátu a po roce dosahovala míra přežití 62 %, přičemž někteří z pacientů odmítli chemoterapii. „Já při komplementární léčbě onkologického onemocnění k MI také přidávám infuze vysokodávkovaného vitamínu C s glutathionem,“ zdůraznila dr. Mekle a dodala: „Pokud pacient užívá více MI přípravků, je vhodné, aby je bral ráno, v poledne a večer, aby mezi nimi byla alespoň dvouhodinová přestávka. Jak studie, tak praxe potvrdily, že podávání MI přípravků výrazně zvyšuje kvalitu života onkologicky nemocných.“

Na závěr své prezentace dr. Mekle poukázala na řadu onemocnění, se kterými se setkává ve své ambulanci. Jedná se o zánětlivá onemocnění, chronické infekty, depresivní stavy, autoimunitní a neurologická onemocnění, jak u dětí, tak dospělých.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová

DR. MED. GUDRUN C. MEKLE, M.A., MBA

Německá lékařka dr. med. Gudrun C. Mekle, M.A., MBA, pochází z Dortmundu, kde se roku 1965 narodila. V současnosti provozuje privátní praxi všeobecného lékaře v Martfeldu, samosprávné obci v hornosaském okrese Diepholz, nedaleko Brém. Dr. Mekle vystudovala medicínu na Essenské univerzitě, v roce 2006 pak získala velký doktorát. Absolvovala několik dlouhodobých odborných stáží a studijních pobytů, například ve Vincente Sotto Memorial Medical Centre na Filipínách (vnitřní lékařství), v King Faisal Specialist Hospital and Research Centre v saúdskoarabském Rijádu (dětská kardiologie), v Soroka Medical Centre v izraelské Beerševě (anestezie). Před započítím soukromé praxe pracovala dr. Mekle například v Nemocnici Prince z Walesu v Hong Kongu, v Nemocnici Alfreda Kruppa v Essenu, v Nemocnici Svatého Ducha v Hagenu, působila také jako vedoucí medicínsko-vědeckého oddělení firmy Sanum-Kehlbeck GmbH. Ve své praxi bohatě využívá postupy fyziologické regulační medicíny.

Imunomodulační přístup u dětí s recidivujícími infekty

Imunitní systém v dětském věku prochází postupným vyvrážděním. Nevzrállost imunitního systému spolu se zátěžovými vlivy, jako je vstup do dětského kolektivu, změna životního prostředí a stres, se nezřídka projevuje častými infekty. Jde především o recidivující infekty hlavně dýchacích cest, např. rinofaryngitidy, bronchitidy, ale i tonsilitidy a záněty středního ucha (otitis media). Tato onemocnění do určité míry patří k dětskému věku; za patologický jev se považuje, když jejich frekvence překročí určitou míru, pak se obvykle hovoří o recidivujících respiračních infekcích (RRI).

Na definici RRI není jednoznačná shoda, ale často jsou přijímána kritéria imunologické skupiny italské pediatrické společnosti: 6 a více respiračních infekcí ročně nebo minimálně 1 infekce měsíčně v období říjen–únor nebo nejméně 3 infekce dolních dýchacích cest ročně. Jednou z příčin RRI je oslabení funkce imunitního systému, obvykle tzv. primární nespecifické porucha imunity, která se vyskytuje následkem negativních změn životního prostředí a životního stylu stále častěji. Samotné infekty imunitu dítěte dále vyčerpávají.

V současné době se za užitečnou cestu k odstranění výskytu vyčerpávajících opakovaných infekcí (kromě změn v životosprávě – složení stravy, dostatečný odpočinek, snaha o odstranění stresujících faktorů) považuje posilování imunity imunomodulačními přípravky. Na našem trhu je nyní k dispozici kombinovaný imunomodulační přípravek **2LEID (Labolife)**.

Charakteristika přípravku

Přípravek **2LEID** je kombinovaný přípravek ve formě želatinových kapslí. Jeho působení je založeno na podpoře normální funkce imunitního systému především cytokiny – interleukiny IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, dále TNF-alfa a interferon-gamma (IFN-gamma), které jsou v přípravku obsaženy v nízkých, fyziologických dávkách. Kromě toho obsahuje přípravek ještě další imunomodulační složky (např. nukleové kyseliny). Uvádíme působení některých komponent přípravku.

Interleukin IL-1 představuje jednu z klíčových komponent imunitního systému, která zajišťuje regulaci a koordinaci různých složek obrany proti infekcím. Aktivuje lymfocyty T, B a NK buňky (natural killers), monocyty a makrofágy. Další složka přípravku, interleukin 2 (IL-2) představuje cytokin, jehož nejdůležitější rolí je podpora proliferace T-lymfocytů, podílí se na aktivaci NK buněk a zvyšuje jejich cytotoxickou aktivitu a stimuluje B-lymfocyty k produkci protilátek. IL-5 podporuje proliferaci B-lymfocytů a tvorbu protilátek IgM, IgG a IgA v těchto buňkách. IL-6 se vyznačuje protivirovou aktivitou, stimulací B-lymfocytů k produkci protilátek, podporuje diferenciaci cytotoxických T-lymfocytů. Jeho role je úzce propojena s působením IL-1. Další komponenta přípravku, TNF-alfa, je cytokin, který se vyznačuje antivirovým působením, podporuje aktivaci makrofá-

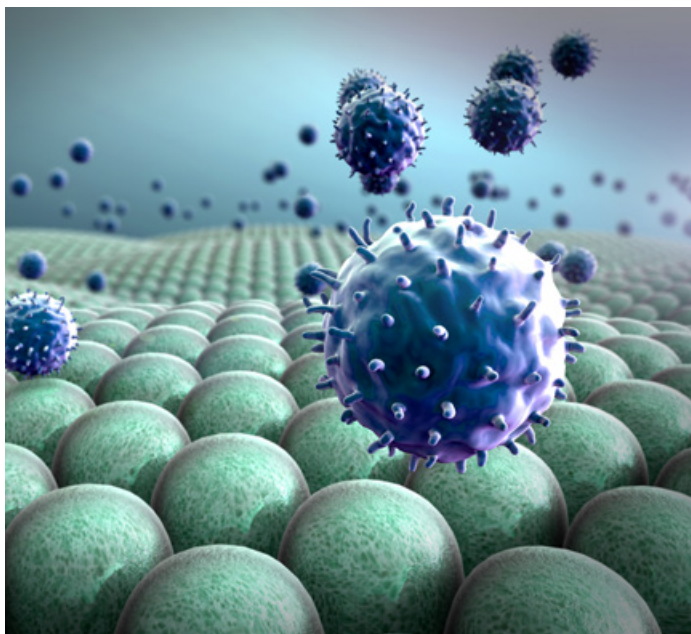
gů, T- a B-lymfocytů. Pro cytokin IFN-gamma je charakteristický antivirový účinek, podporuje cytotoxické působení makrofágů, aktivuje T-lymfocyty a NK buňky.

Přípravek **2LEID** se užívá u dětí s oslabenou imunitou v rámci prevence recidivujících infekcí před začátkem rizikové sezóny v dávce 1 kapsle denně po dobu 1–3 měsíců (podle závažnosti příznaků) a během následujících 3 měsíců po 10 po sobě následujících dní v každém měsíci. U akutních infekcí se podávají 2–3 kapsle denně až do klinického zlepšení. Balení: 3 blistry po 10 barevně odlišených kapslích. Kapsle je třeba užívat v sekvencním pořadí stanoveném v návodu.

Klinická studie

V klinické studii publikované v časopise *Promed Komplementär*¹ byl zkoumán účinek imunomodulačního přípravku **2LEID** na výskyt recidivujících infekcí v oblasti ORL a dýchacích cest u dětí ve věku 2–16 let, které prodělaly během předchozí zimy minimálně tři infekční onemocnění v oblasti ORL či dýchacích cest, a byly proto léčeny antibiotiky. Pacienti dostávali po dobu jednoho měsíce 1 kapsli přípravku **2LEID** denně ve stanoveném sekvencním pořadí jednotlivých kapslí a v následujících 3 měsících vždy 10 dní v každém měsíci stejnou dávku přípravku. Děti byly sledovány po dobu 6 měsíců, kontrolní vyšetření proběhlo po 4 týdnech, 3 měsících a





nocení účinnosti léčby z hlediska lékaře a pacienta na škále od nuly (bez vlivu na příznaky) do 5 (úplné vymizení příznaků). Celkový dojem se pohyboval v hodnocení lékařů mezi hodnotou 4 a 5 v 90,9 % případů, v hodnocení pacientů v 81,8 % případů. Nikdy nekleslo hodnocení pod stupeň 3. Dodržování doporučeného postupu (compliance) léčby pacienty bylo optimální u přibližně 82 % pacientů. Snášenlivost přípravku **2LEID** dětmi byla ve všech případech výborná.

Závěr

Z výsledků studie vyplývá, že preventivní podávání přípravku **2LEID** během podzimního období vedlo u dětí ve věkovém rozmezí 2–16 let k výraznému snížení výskytu infekcí v oblasti ORL a dýchacích cest v průběhu zimy. Některé ze sledovaných chorob vymizely úplně (otitis media) či jejich výskyt poklesl velmi výrazně (tonsilitidy, rinofaryngitidy, bronchitidy). Výsledky ukázaly, že podávání přípravku **2LEID** dětem trpícím recidivujícími infekty v průběhu podzimního období vede k posílení imunity a představuje racionální a bezpečný postup, jak snížit riziko výskytu častých infekcí během zimy, a v některých případech k úplnému vymizení infekčních onemocnění v tomto období.

Literatura

1. Jenaer M. Die Immunmodulation in der HNO. *Prax Komplementär* 2004;11:14-19.

Připravila odborná redakce Edukafarm

6 měsíců od zahájení léčby. Studii dokončilo celkem 11 dětí. Byly sledovány tyto parametry: počet infekcí ve sledované oblasti (recidivujících tonsilitid, otitid, rinofaryngitid, bronchitid) po 3 měsících podávání přípravku a tato hodnota byla porovnávána s průměrným počtem infekcí během tří měsíců zimního období před zahájením léčby. Byl sledován i počet proustaných dní a dále spotřeba antibiotik.

Výsledky ukázaly, že průměrný počet tonsilitid výrazně poklesl po jednoměsíčním podávání přípravku **2LEID** oproti předchozí zimě z 2 až 3 na 0,1, počet otitid z 0,9 na nulu, rinofaryngitid z 0,53 na 0,25 a počet bronchitid z 0,94 na 0,04. Průměrný počet proustaných dní za měsíc během předchozí zimy po podávání přípravku **2LEID** (11,3) klesl na 0,2. Výrazně poklesla i spotřeba antibiotik. Dalším sledovaným parametrem bylo celkové hod-

Složení přípravku 2LEID:

- Interleukin 1 (IL-1)
- Interleukin 2 (IL-2)
- Interleukin 5 (IL-5)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Interferon Gamma (IF-N-g)
- Transforming Growth Factor Beta (TGF-b)
- Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a)
- Deoxyribonucleic acid (DNA)
- Ribonucleic acid (RNA)
- Specific Nucleic Acid SNA®-HLA I
- Specific Nucleic Acid SNA®-HLA II
- Specific Nucleic Acid SNA®-EID

Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Obsahové látky jsou přítomny v low-dose schématu.



DALŠÍ ZAJÍMAVÉ LÉKY ŘADY LABOLIFE

2LALERG: imunitní podpora u alergických onemocnění

2LC1-N: imunitní podpora u onkologických pacientů se solidními nádory

2LCMV: imunitní podpora u infekcí způsobených cytomegalovirem a také v případech syndromu chronické únavy, který je způsoben CMV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

2LEBV: podpora imunitního systému u infekcí způsobených virem Epstein-barr a také syndromu chronické únavy, který je často způsoben EBV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

2LPAPI: Imunitní podpora u infekcí způsobených papilomavirem (HPV) a jejich následků: anogenitálního kondylomu a cervikální dysplazie.

2LHERP: podpora imunity u virových infekcí způsobených virem herpes simplex typu 1 a 2

2LINFLAM: podpora imunity při zánětech

Mikroimunoterapie a stres

Mikroimunoterapie (MI) je inovativní metoda, která používá velmi nízké dávky signálních molekul imunitního systému (cytokinů, růstových faktorů), hormonů a nukleových kyselin k regulaci imunitních odpovědí organismu. MI využívá tytéž fyziologické molekuly a komunikační dráhy jako samotný imunitní systém, aby vyvolala jeho odezvu směřující k obnovení homeostázy. Mezi základní rysy mikroimunoterapie patří kromě fyziologické koncentrace obsahových látek i několikaúrovňové působení, sekvenční signalizace a absorpce prostřednictvím lymfatického systému. Podáváním jednoho přípravku lze díky složení jednotlivých kapslí dosahovat řady účinků na různých úrovních. Všechny procesy závisí na správné aktivaci nebo inhibici specifických drah a vyžadují různou produkci cytokinů v různých časech – proto mluvíme o tzv. sekvenční signalizaci.

Přípravky MI napodobují právě tuto chronobiologickou sekvenci cytokinů. Použití MI přípravků tak zahrnuje distribuci specifické sekvence cytokinů a dalších účinných látek v definovaných koncentracích a časových intervalech. Cílem sekvenčního podávání MI přípravků je obnovit správnou funkci poškozených signalizačních drah imunitního systému, které vyvolaly danou poruchu či onemocnění. Tímto způsobem může být obnovena normální funkce imunitního systému.

Stres narušuje rovnováhu funkcí imunitního systému a napomáhá výskytu četných onemocnění, jako např. opakovaných infekcí, oslabení imunitního systému a jiných, často obtížně léčitelných nemocí.

Cílem použití mikroimunoterapie při stresových stavech je ovlivnění přirozené rovnováhy imunitního systému na různých úrovních. Mikroimunoterapie se podává, dokud není stresová situace překonána nebo hodnoty stresových parametrů nejsou normalizovány.

Komplexní přípravek **2LMISEN** reguluje funkci imunitního systému při fyzických a psychických stresových situacích.

Dávkování:

V akutních situacích:

- 1 až 2 tobolky/den až do nástupu klinického zlepšení

Při chronickém stresu:

- 1 tobolka/den 2 až 3 měsíce
- Poté 10 tobolek/měsíc 3 až 6 měsíců

Díky **sublingválnímu podání** se látky dostanou přes sliznice rovnou do **lymfatického systému**, který spouští regulační procesy na úrovni imunitních reakcí.

Cílem mikroimunoterapie je modulace imunitního systému na různých úrovních při použití IL-2 (interleukin 2), EGF (epidermal growth factor), RNA (ribonukleová kyselina), DHEA (dehydroepiandrosteron), DMSO a SNA® (specifická nukleová kyselina) v nízkých dávkách).

- **Na úrovni imunity:** Použití IL-2, SNA®, DHEA a DMSO, které jsou díky protizánětlivým vlastnostem schopny vhodně regulovat imunitní funkce narušené stresem.
- **Na úrovni nervového systému** (podrážděnost, únava, porucha koncentrace): Použití DMSO a DHEA vycházející z jejich schopnosti neuroprotektce a ovlivňování excytotoxicity na neuronální úrovni.
- **Na hormonální úrovni** (únava, nadváha či ztráta hmotnosti, osteoporóza): Použití DHEA, prekurzoru steroidních hormonů, který se podílí na tvorbě androgenů a estrogenů, a má díky své schopnosti oslabení osteoklastické aktivity pozitivní vliv na zpomalení průběhu osteoporózy.
- **Na úrovni oběhového systému** (např. bušení srdce): Použití DHEA, DMSO, EGF a RNS, které podporují růst a přežití buněk cévního endotelu a tím předcházejí vzniku aterosklerózy.
- **Na úrovni kůže** (dehydratace, ztráta elasticity): použití DHEA, EGF a RNA, které mají pozitivní vliv na regeneraci tkání.
- **Na úrovni trávicího systému** (bolesti žaludku, žaludeční vředy): Použití EGF z důvodu jeho výrazného fyziologického významu při udržování integrity tkání jícnu a žaludku.

Stres a leukopenie: kazuistika

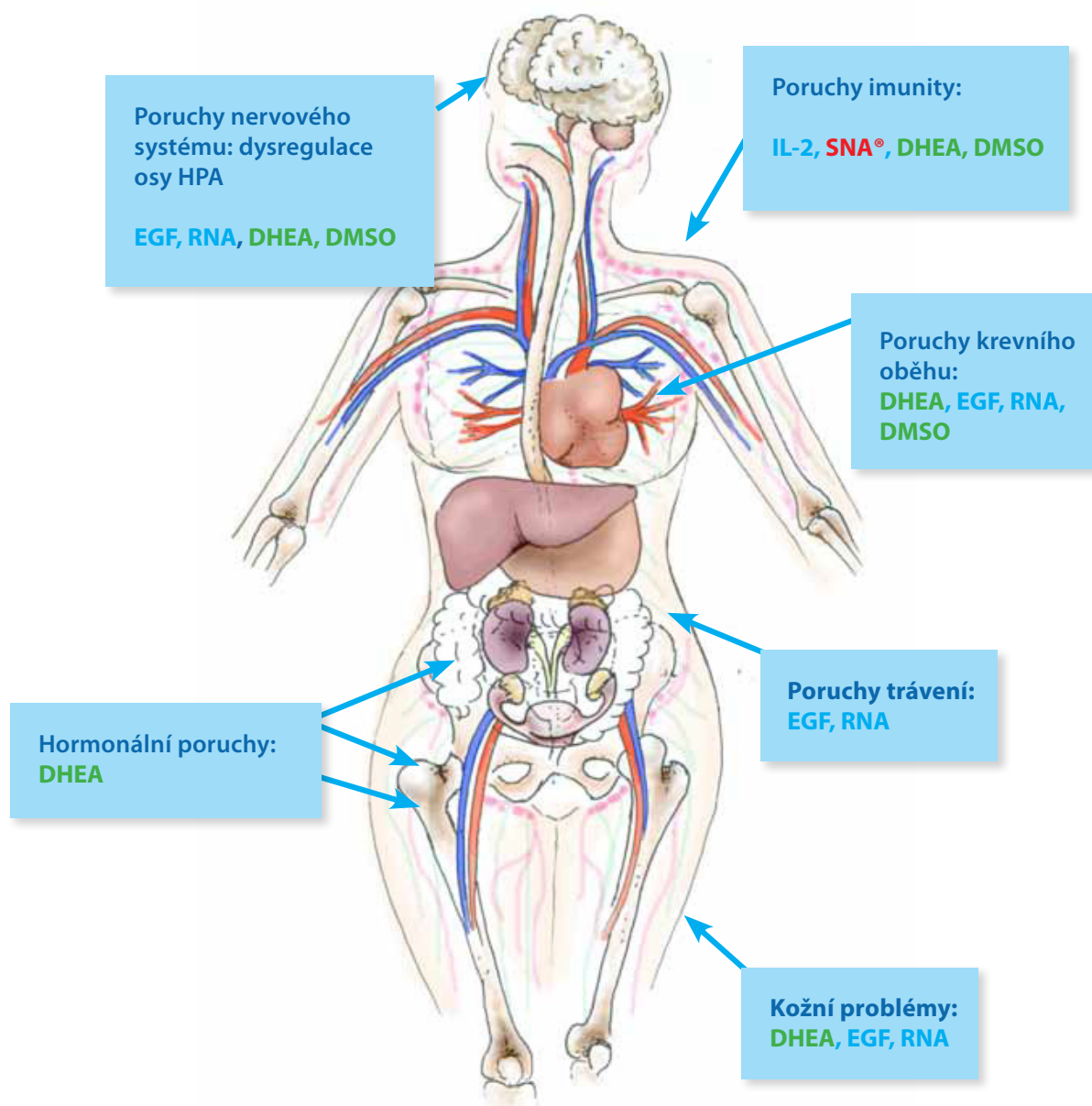
43letá pacientka, u které byla v lednu 2009 během rutinního vyšetření zjištěna leukopenie. V květnu 2010 je zjištěna lymfopenie, z níž se v únoru 2011 vyvinula leukopenie, lymfopenie a neutropenie. Lymfopenie se projevuje únavou, častými infekcemi močových cest, gastritidou, poruchami horních dýchacích a trávicích cest a záněty plic.

Četné události s vysokou emocionální zátěží pro pacientku vedou ke zvýšení stresových hodnot na Holmesově a Raheho stupnici (viz Holmesova a Raheho stupnice) ze 72 v lednu 2008 na 321 v květnu 2011, přičemž hodnoty nad 300 představují rizikový faktor vzniku závažných onemocnění. Stresové hodnoty jsou dále vysoké a stoupají na úroveň kolem 430 v červnu 2011.

V únoru 2011 je zahájena mikroimunoterapie pomocí přípravku **2LEID**, který působí stimulačně na celkovou imunitu. Nastavené dávkování 3 kapsle denně. Již po krátké době je možno konstatovat zvýšení hodnoty lymfocytů. Pacientka však léčbu po 3 týdnech ukončuje, ačkoliv je nadále pod velkým stresem a trpí ztrátou motivace, úzkostnými stavy a depresi.

V červnu 2011 je nasazen pacientce přípravek mikroimunoterapie **2LMISEN** v dávkování jedna kapsle denně. Po několika týdnech lze opět prokázat zvýšení hodnoty lymfocytů. Stresové hodnoty jsou sice po několik dalších měsíců na hraniční hodnotě 300, hodnoty lymfocytů však dále stoupají a lze konstatovat výrazné zlepšení imunitního stavu. Kromě toho lze konstatovat úbytek úzkostných stavů a celkové zlepšení nálady pacientky. Léčba, kterou pacientka důsledně dodržuje, pokračuje po několik dalších měsíců. V srpnu 2011 lze pozorovat odeznění lymfopenie.

Zlepšení zdravotního stavu vyúsťuje ve snížení zdravotních důsledků stresu, vyjádřené na Holmesově a Raheho stupnici stresu. Ta zahrnuje seznam událostí, které se mohou vyskytnout v rů-



ných fázích života a jsou považované za stresové faktory. Každé události odpovídá počet bodů. Součet bodů je míra stresu, je- muž je každý jedinec vystaven.

Závěr

Výsledky ukazují korelaci mezi hodnotami charakteristickými pro chronický stres a dysregulaci imunitního systému.

Mikroimunoterapeutické přípravky **2LEID** a **2LMISEN** mají pozitivní regulační účinek na imunitní systém, což se projevuje jednak jako zlepšení celkového zdravotního stavu, jednak jako zvýšení hodnot lymfocytů. Přípravek **2LMISEN** dále na neurologické úrovni významně přispívá k léčbě stresu a úpravě výkyvů nálad, GIT, cévních, hormonálních a kožních obtíží.

Zpracovala redakce Edukafarmu z odborných materiálů Německé odborné společnosti pro mikroimunoterapii



Stres a stárnutí

Mikroimunoterapeutický přístup

I. Úvod

Stres má značný vliv na funkci imunitního systému. Současné studie naznačují, že stárnutí imunitního systému (neboli immunosenescence) je zčásti spojena s psychologickým stresovými faktory a stresovými hormony. Chronický stres vede k předčasnému stárnutí základních homeostatických systémů, které jsou klíčové pro adaptaci organismu na změny prostředí.¹

U mladých jedinců účinné imunitní odpovědi mohou kompenzovat účinky stresu. Nicméně během procesu stárnutí se funkce imunity zhoršuje, a to jak díky stárnutí rozličných složek imunitního systému, tak vznikem chronického prozánětlivého stavu známého jako „inflammaging“.²

Mezi znaky immunosenescence (ať již přirozené, nebo vzniklé ze stresu) patří:

- vysoká hladina oxidativního stresu (reactive oxygen species, ROS);
- přetrvávající chronický zánět;
- krácení telomer a inaktivace telomerázy;
- dlouhodobé působení endogenních glukokortikoidů;
- snížení buněčné imunity.

Mikroimunoterapie **2LMISEN** je díky svému složení a sekvenční přirozenosti vysoce vhodná pro regulaci a stabilizaci parametrů změněných stresem a procesem stárnutí.

Mechanismus působení:

2LMISEN mění sekvence pro stimulaci regenerace, proliferace a účinnou funkci různých buněčných linií; tyto sekvence jsou navrženy pro optimalizaci procesů buněčného cyklu a expresi tumor supresorových genů.

Cílem je podpora buněčného omlazení bez zvýšeného rizika neoplastické proliferace.

2LMISEN tímto směřuje k vyrovnání faktorů vedoucích k buněčnému stárnutí, jako je dlouhodobé působení endogenních glukokortikoidů, a tím ke kompenzaci poruch, které jsou výsledkem procesu senescence.

II. Mechanismus působení přípravku 2LMISEN

1. Složení

- **Specifická nukleová kyselina SNA[®]-HLA II**
- **Interleukin 2 (IL-2)**
- **Ribonukleová kyselina (RNA)**
- **Specifická nukleová kyselina SNA[®]-MISEN**
- **Epidermální růstový faktor (EGF, Epidermal growth factor)**

- **Dimethylsulfoxid (DMSO)**
- **Specifická nukleová kyselina SNA[®]-HLA I**
- **Dehydroepiandrosteron (DHEA)**

2. Popis složek přípravku, cíle a sekvenční kaskáda léčby (viz obr. na str. 19)

2.1 Specifická nukleová kyselina SNA[®]-HLA II

Senescence je proces, který všeobecně nastává jako reakce na stres a poškození DNA. Tato přirozená reakce na poškození DNA chrání organismus před vznikem onkologických nemocí³, ale vede k velkému zvýšení hladiny ROS a dalších prozánětlivých faktorů, spojených s apoptózou (buněčnou smrtí), která přispívá ke stárnutí tkání. Během senescence lze pozorovat rozvoj zánětlivých procesů, vznikajících následkem sekrece prozánětlivých faktorů souvisejících s vyšším věkem (sekreční fenotypy vázané na senescenci, SASP, senescence-associated secretory phenotype), které tuto nerovnováhu dále zhoršují. Tento stav ústí v přetrvávající chronický zánět různého stupně závažnosti.⁴

Spuštění, šíření a modulace adaptivní imunitní odpovědi závisí na přesné regulaci molekul MHC třídy II. Na rozdíl od molekul MHC třídy I, které jsou široce vytvářeny v různých typech buněk, exprese molekul MHC třídy II, jako je HLA-DR, je za normálních podmínek omezena na buňky prezentující antigen (professional antigen-presenting cells, APCs) včetně makrofágů, dendritických buněk a B-lymfocytů. Naproti tomu v zánětlivých podmínkách⁵, například takových, jaké nastávají během immunosenescence, exprese HLA-DR mohou být spuštěny v buňkách, které původně neprezentovaly antigeny (non-professional APCs), jako jsou epitelální buňky a keratinocyty.^{6,7,8}

„Opakující“ se prezentace antigenů T-lymfocytům neprofesionálními APCs je jedna z příčin, které se projevují jako ztráty efektorové funkce T-buněk; mezi projevy tohoto stavu patří ztráta exprese receptoru CD28 těmito buňkami, zvláště v kontextu chronického zánětu.^{9,10} CD28 je nezbytný kostimulační receptor zodpovědný za aktivaci, proliferaci a přežití T-buněk.¹¹ Kostimulace CD28 je také nutná pro účinnou aktivaci T-lymfocytů CD4+, neboť hraje klíčovou roli v nastavení efektorové funkce v těchto buňkách.¹²

SNA[®]-HLA II

Funkce:

Inhibovat nadměrnou expresi molekul MHC třídy II v neprofesionálních APCs v zánětlivých prostředích za účelem snížení imunitního vyčerpání T lymfocytů CD8+ a jeho důsledků.



2.2 Interleukin 2 (IL-2)

Akumulace T-lymfocytů CD28-, zvláště v rámci subpopulace CD8+, je jedna z nejdůležitějších změn asociovaná se stárnutím. Kostimulace CD28 podporuje imunitní odpovědi T-lymfocytů a rozšíření populace T-buněk stimulací produkce a sekrece IL-2.^{13,14}

Imunosenescence je charakterizována specifickou remodelací imunitního systému, která je způsobena chronickým působením antigenů a oxidativního stresu. Jak imunitní systém stárne, adaptivní imunita se zhoršuje díky postupnému snižování počtu nediferencovaných („naivních“) T a B-lymfocytů a absolutního počtu T a B-lymfocytů.¹⁵ Důležitou roli v tomto procesu hrají telomery.

Telomery jsou specializované struktury umístěné na konci chromozomů; postupně se zkracují během následných buněčných dělení, a toto zkracování je nepřímo úměrné ke stárnutí.¹⁶ Chrání konce chromozomů před degradací DNA a opravnými procesy. Telomeráza je nezbytná k opravě telomer.¹⁷

Nadbytečné krácení telomer vede k zastavení buněčného cyklu nebo k replikativní senescenci. Imunitní systém je velmi citlivý na krácení telomer, protože jeho účinnost je zcela závislá na buněčné obnově a rozšíření populací T a B-lymfocytů. Imunitní buňky (T-lymfocyty CD4+, T-lymfocyty CD8+, B-lymfocyty, granulocyty, monocyty a NK buňky) jsou jediné buňky schopné navýšení telomerázové aktivity, a tedy upřednostňující prodloužení telomer a omezení jejich degradace v aktivovaných buňkách.¹⁸

Interleukin 2 je nezbytný imunoregulační cytokin, neboť zvyšuje aktivitu telomerázy v imunitních buňkách, jako jsou například lymfocyty a NK buňky.^{19,20}

IL-2

Funkce:

Tlumit důsledky stálého snižování exprese CD28 T lymfocyty a stimulovat telomerázovou aktivitu v imunitních buňkách.

2.3 Ribonukleová kyselina (RNA)

Interferony typu I (IFN- α a IFN- β) jsou skupinou prozánětlivých cytokinů nezbytných pro antivirovou imunitu.²¹ Nicméně jejich nadprodukce je svázána s nejrůznějšími autoimunitními nemocemi.²² IFN- α je uvolňován jako reakce na přítomnost virové RNA během virových infekcí.

Aktivita interferonů typu I v přítomnosti zánětu nízkého stupně nebo v prozánětlivém prostředí, spojená se senescencí², podporuje produkci buněk CD28-. Z tohoto důvodu během stárnutí, při přetrvávajících, reaktivovaných či recidivujících virových infekcích dochází ke kontinuální aktivaci TCR (T-cell antigen receptor, antigenní receptor T buněk) a zvýšení sekrece IFN- α , podporuje hromadění T-buněk se senescentním fenotypem CD8+ CD28-.²³

IFN- α inhibuje telomerázovou aktivitu a tím akceleraci diferenciaci T lymfocytů CD8+.²³ Kromě tohoto působení na T-lymfocyty²⁴ tento cytokin také inhibuje rozličnými mechanismy telomerázovou aktivitu v buňkách dalších linií, jako jsou hepatopietické buňky.^{25,26}

Stimulace Toll-like receptorů (TLR, receptor podobný genu Toll) a jejich signálních cest spouští sekreci interferonů typu I. Receptory TLR7, TLR8 a TLR9 v plasmacytoidních dendritických buňkách (pDCs, plasmacytoid dendritic cells) spouští produkci IFN- α v reakci na viry a navázání jejich ligandů.^{27,28,29,30}

Syntetické a virové jednovláčkové molekuly RNA jsou ligandy receptorů TLR7 a TLR8.^{31,32,33}

RNA

Funkce:

Modulovat sekreci interferonů typu I a jejich negativních účinků na expresi CD28 a telomerázovou aktivitu, bez ztráty obranných kapacit poskytovaných těmito molekulami.

2.4 Specifická nukleová kyselina (specifická nukleová kyselina) SNA[®]-MISEN

U zvířat jejich geny, prostředí a nahodilé faktory ovlivňují délku života.³⁴ Veškeré genetické mutace ovlivňující endokrinní signální dráhy, stresové odpovědi, metabolismus a délku telomer mohou ovlivňovat délku života organismů.³⁵

Různé faktory regulující expresi genů mohou ovlivnit proces stárnutí pomocí modulace poškození tkání nebo stárnutí buněk.³⁶

SNA[®]-MISEN

Funkce:

Inhibovat geny s expresemi charakteristickými pro stres nebo stárnutí.

2.5 Epidermální růstový faktor (EGF, epidermal growth factor)

Buněčná senescence je bezpečnostní odpověď, která chrání proti nádorové transformaci.³⁷ Senescence buňky nastává při „kritickém“ zkrácení telomer díky replikačním mechanismům DNA. Postupné zkrácení telomer za nepřítomnosti telomerázy nemá žádný vliv na buněčný cyklus. Naproti tomu „kritické“ zkrácení telomer hraje klíčovou roli v senescenci.³⁸ Zkrácení telomer je jedním ze základních mechanismů stárnutí a limitace délky života.

Telomeráza je vysoce regulovaný enzym: jeho aktivita je blízce asociována s buněčnou proliferací. Pokud nedochází ke zkrácení telomer, jako je tomu například v nádorových buňkách, ve kterých je telomeráza aktivní, je stárnutí zpomaleno a transformované buňky neprochází senescencí.³⁹

Epidermální růstový faktor (EGF) aktivuje telomerázu přímou aktivací telomerázové reverzní transkriptázy (TERT, telomerase reverse transcriptase).^{40,41}

Během senescence byly pozorovány nízké hladiny EGF. Kromě aktivování telomerázy stimuluje EGF neurogenезi⁴² a hraje důležitou úlohu v hojení ran a regeneraci různých tkání, například tkání kůže, rohovky a gastrointestinálního traktu.⁴³

Souhrnem je možno říci, že aktivace receptoru EGF vede ke zvýšení maximální délky života, zatímco snížení aktivity na dráze EGF vede k zrychlenému stárnutí⁴⁴ a degeneraci.

EGF

Funkce:

Modulovat snížení telomerázové aktivity, předejít tak kritickému zkrácení telomer a tím podpořit omlazení.

2.6 Dimethylsulfoxid (DMSO)

Expresí TERT⁴⁶ vede k aktivitě telomer a tím i k prodloužení života běžných lidských buněk pomocí snížení jejich senescence.^{47,48} Jak již bylo vysvětleno výše, telomeráza může zvrátit degeneraci tkání vyvolanou stárnutím v různých orgánech, včetně nervového systému.⁴⁹

Nicméně nesmí být zapomenuto, že dysfunkce telomer a telomerázové aktivity jsou dávány do souvislosti s onkogenézí.⁵⁰ Na jedné straně postupné zkrácování telomer omezuje životaschopnost buněk upřednostňováním senescence⁵¹, ale na druhé straně genomická nestabilita spuštěná dysfunkcí telomer je svázána s vysokým rizikem mutace upřednostňujícím onkogenезi.⁵² Podobně telomerázová aktivita zpomaluje buněčné stárnutí upřednostněním regenerace tkání, ale též přispívá k imortalizaci transformovaných buněk.^{53,54}

Takže aby byla intervence zaměřená proti stárnutí účinná, je nezbytně nutné dosažení rovnováhy mezi těmito dvěma prvky, které jsou vztaženy k věku: stárnutím a onkogenézí. Různé studie upozornily na terapeutickou hodnotu kombinace zvýšené exprese TERT a tumor supresorových genů, zvláště p53 a p16 ke stimulaci anti-aging aktivity a zároveň k potlačení onkogenезe.^{55,56}

Tumor supresorový gen p53, který je označován jako „strážce genomu“⁵⁷ kóduje transkripční faktor, zapojený do kontroly buněčného cyklu, opravy DNA, apoptózy a odpovědi buňky na stres. Může spustit zablokování růstu buňky pomocí přímé aktivace inhibitoru buněčného cyklu p21 (inhibitor cyklin-dependentní kinázy, CDK).⁵⁸ Převaha mutací tumor supresorového genu p53 u většiny lidských

tumorů ukazuje důležitost tohoto genu v prevenci onkogenезe.⁵⁹ Nicméně p53 aktivuje buněčnou senescenci a stárnutí organismu spuštěním zablokování růstu buněk a apoptózou.^{60,61}

NF-kappa B je přímým antagonistou p53, který spouští přežití buněk, proliferaci, migraci a invazi.⁶² Během stárnutí je zvýšení hladiny NF-kappa B63 spojeno s kardiovaskulárními onemocněními⁶⁴ a může vyústit v oxidativní stres⁶⁵ nebo v přetrvávající zánětlivý stav, protože zánětlivé podněty mohou vyvolat produkci NF-kappa B.^{66,67}

Dimethylsulfoxid (DMSO) má antioxidační⁶⁸, cytoprotektivní⁶⁹ a protizánětlivé vlastnosti.⁷⁰ DMSO má i protinádorový účinek: spouští expresi tumor supresorového genu p53^{71,72}. Také snižuje hladiny protoonkogenu c-myc⁷³, který není regulován u většiny lidských nádorů a přispívá k maligní transformaci spuštěním nekontrolovatelné proliferace buněk a genomické nestabilitě.⁷⁴

DMSO

Funkce:

Aktivace tumor supresorových genů, jako je p53, a snížení exprese protoonkogenu, jako je c-myc.

2.7 Specifická nukleová kyselina (specifická nucleic acid) SNA®-HLA I

NK buňky mají schopnost rozlišit mezi normálními buňkami a buňkami, které ztratily expresi molekuly MHC třídy I po virové infekci nebo nádorovou transformací.⁷⁵ Tumor supresorový gen p53 aktivuje buněčnou senescenci a předchází onkogenезi. Nicméně NK buňky musí eliminovat senescentní nádorové buňky, p53 vyvolává sekreci chemokinů nádorovými buňkami; tyto molekuly slouží jako signální pro přivolání NK buněk do prostředí nádoru.⁷⁶ Nicméně znovuoobnovení p53 nezvyšuje citlivost nádorových buněk k lýze zprostředkované NK buňkami.⁷⁷ Buněčná lýza zprostředkovaná NK buňkami je účinnější v nepřítomnosti antigenů MHC třídy I. Antigeny HLA-I „komplikují“ rozpoznání přeměněných buněk pro NK buňky a jimi způsobenou lýzu a zasahují do činnosti rozličných molekul, jež jsou zapojeny do lýzy, která je těmito buňkami zprostředkována.⁷⁸

Ve stresových podmínkách je aktivita NK buněk downregulována glukokortikoidy. Jak samotná lýza, tak spojení s buňkami citlivými k lýze jsou ovlivněny glukokortikoidy.⁷⁹

SNA®-HLA I

Funkce:

Blokování tvorby molekul HLA-I a upřednostnění lytické odpovědi NK buňkami.

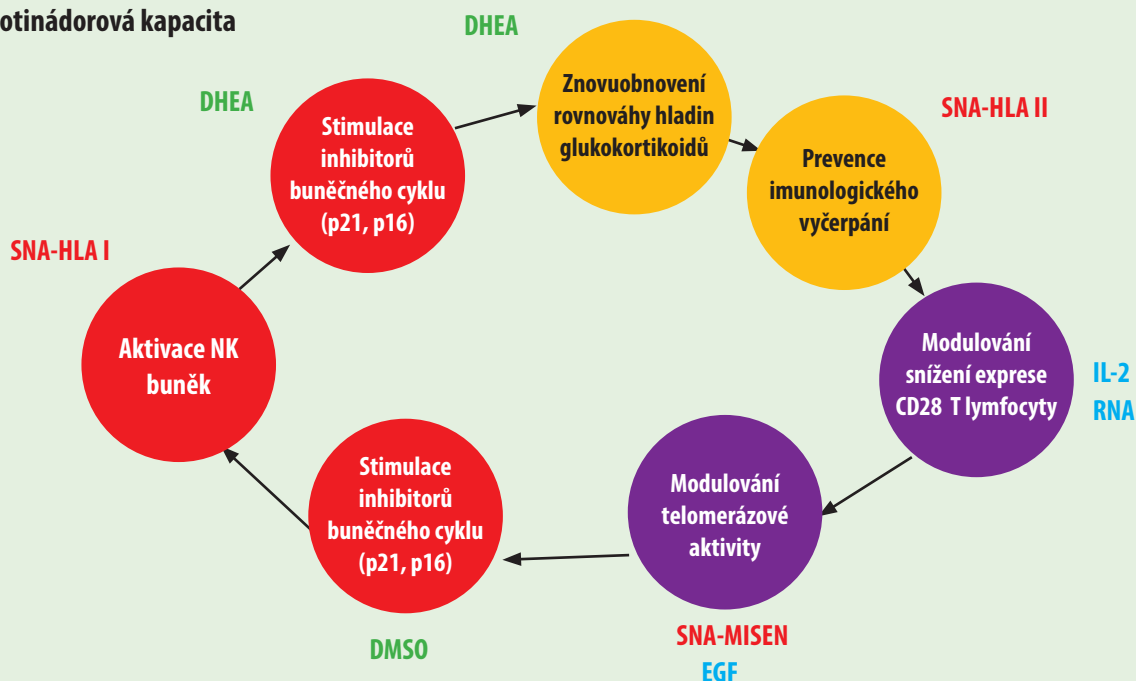
2.8 Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Dehydroepiandrosteron, který je vylučován nadledvinami, je jedním z nejhojnějších steroidů, jež cirkulují v lidském organismu. Hladiny DHEA se postupně snižují s věkem, což naznačuje jejich možnou úlohu v procesu stárnutí. Podle neuroendokrinní hypotézy imunosenescence, stárnutí a stres způsobují nerovnováhu v poměru kortizol/DHEA, což je rozhodující činitel v imunologických změnách, které jsou pozorovány u starších lidí.⁸⁰ Snížení sekrece DHEA spolu se zvýšenou sekrecí kortizolu ústí k větší expozici lymfoidních buněk ke škodlivým účinkům glukokortikoidů.¹

DHEA má imunostimulační potenciál a přispívá ke zvýšení hustoty kostních minerálů a ochraně kardiovaskulárního a nervového systému.⁸¹

- **Hormonální rovnováha a imunitní obrana**
- **Buněčná regenerace a omlazení**
- **Protinádorová kapacita**

PRVKY 2LMISEN: ÚČINEK NA NĚKOLIKA RŮZNÝCH ÚROVNÍCH



DHEA také hraje důležitou roli v kontrole buněčného cyklu. Působí proti onkogenezi spuštěním buněčné senescence, omezením buněčné proliferace a podporou apoptózy. Účinky DHEA na buňky jsou spojovány se zvýšenou expresí genů p16 a p21, které inhibují buněčný cyklus.⁸² Protein p21 (inhibitor cyklin-dependentní kinázy - CDK, též označovaný jako p21WAF1/Cip1) upřednostňuje zastavení buněčného cyklu v reakci na nejrůznější podněty.⁸³ Gen p16 je také důležitým tumor supresorovým genem. Vysoká četnost vymizení p16 v primárních liniích nádorových buněk naznačuje důležitou roli p16 v onkogenezi; ztráta p16 je často uváděna jako brzká a často kritická událost v progresi nádoru.⁸⁴

DHEA

Funkce:

Znovuobnovení rovnováhy hladin glukokortikoidů (změna poměru kortizol/DHEA) a stimulace exprese inhibičních genů buněčného cyklu (jako jsou geny p21 a p16) za účelem prevence tumorogenní proliferace buněk.

III. Závěr

2LMISEN je určen k ovlivnění několika patofyziologických mechanismů spojených s chronickým stresem a stárnutím, s následujícími funkcemi:

- **Prevence imunologického vyčerpání, které nastává během senescence (ať již přirozeného či vyvolaného chronickým stresem) a ke zvýšení imunologické obranné kapacity.**
- **Působení proti prozánětlivým účinkům rozličných faktorů.**
- **Upřednostnění buněčné regenerace a omlazení pomocí prevence snížení aktivity telomerázy a přidružených faktorů.**

- **Zároveň zvýšení protinádorové a antiproliferační kapacity organismu.**

Souhrnně lze konstatovat, že přípravek MISEN je zaměřen na zlepšení funkce imunitního systému a nastolení rovnováhy mezi procesy senescence a buněčné proliferace.



Literatura

1. Bauer ME, Jeckel CM, Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1153:139-52.
2. Butcher SK, Lord JM. Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell.* 2004; 3(4):151-60.
3. Correia-Melo C, Hewitt G, Passos JF. Telomeres, oxidative stress and inflammatory factors: partners in cellular senescence? *Longev Healthspan.* 2014; 3(1):1.
4. Freund A et al. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med.* 2010; 16(5):238-46.
5. Muntasell A et al. HLA-DR4 molecules in neuroendocrine epithelial cells associate to a heterogeneous repertoire of cytoplasmic and surface self peptides. *J Immunol.* 2002; 169(9):5052-60.
6. Cresswell P. Assembly, transport, and function of MHC class II molecules. *Annu Rev Immunol.* 1994; 12:259-93.
7. Viret C, Janeway Jr CA. MHC and T cell development. *Rev Immunogenet.* 1999; 1:91-104.
8. Ting JP, Trowsdale J. Genetic control of MHC class II expression. *Cell.* 2002; 109:S21-33.
9. Jin HT et al. Mechanism of T cell exhaustion in a chronic environment. *BMB Rep.* 2011; 44(4):217-31.
10. Parish ST, Wu JE, Effros RB. Sustained CD28 expression delays multiple features of replicative senescence in human CD8 T lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2010; 30(6):798-805.
11. Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28(-) T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol.* 2009; 30(7):306-12.
12. Martínez-Llordella M et al. CD28-inducible transcription factor DEC1 is required for efficient autoreactive CD4+ T cell response. *J Exp Med.* 2013; 210(8):1603-19.

13. Appleman LJ et al. CD28 costimulation mediates T cell expansion via IL-2-independent and IL-2-dependent regulation of cell cycle progression. *J Immunol.* 2000; 164(1):144-51.
14. Thompson CB et al. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86(4): 1333-1337.
15. Nasir Salam et al. T cell ageing: Effects of age on development, survival & function. *Indian J Med Res.* Nov 2013; 138(5): 595-608.
16. Mariani E et al. Different rates of telomere shortening and telomerase activity reduction in CD8 T and CD16 NK lymphocytes with ageing. *Exp Gerontol.* 2003; 38(6):653-9.
17. Hug N, Lingner J. Telomere length homeostasis. *Chromosoma.* 2006; 115(6):413-25.
18. Kaszubowska L. Telomere shortening and ageing of the immune system. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 Suppl 9:169-86.
19. Xu W et al. Ref-1 protein enhances the IL-2-stimulated telomerase activity. *J Cell Biochem.* 2003; 88(6):1120-8.
20. Kawauchi K, Ihjima K, Yamada O. IL-2 increases human telomerase reverse transcriptase activity transcriptionally and posttranslationally through phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt, heat shock protein 90, and mammalian target of rapamycin in transformed NK cells. *J Immunol.* 2005; 174(9):5261-9.
21. Bazhan SI, Belova OE. Molecular genetic aspects of interferon induction and antiviral action. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1998; (3):18-24.
22. Srivastava S, Koch LK, Campbell DJ. IFN α Signaling in Effector but Not Regulatory T Cells Is Required for Immune Dysregulation during Type I IFN-Dependent Inflammatory Disease. *J Immunol.* 2014; 193(6):2733-42.
23. Lanna A et al. IFN- α inhibits telomerase in human CD8 T cells by both hTERT downregulation and induction of p38 MAPK signaling. *J Immunol.* 2013; 191(7):3744-52.
24. Reed JR et al. Telomere erosion in memory T cells induced by telomerase inhibition at the site of antigenic challenge in vivo. *J Exp Med.* 2004; 199(10):1433-43.
25. Lindkvist A et al. Interferon-induced sensitization to apoptosis is associated with repressed transcriptional activity of the hTERT promoter in multiple myeloma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 341:1141-1148.
26. Xu D et al. Interferon alpha down-regulates telomerase reverse transcriptase and telomerase activity in human malignant and nonmalignant hematopoietic cells. *Blood.* 2000; 96:4313-4318.
27. Hornung V et al. Replication-dependent potent IFN- α induction in human plasmacytoid dendritic cells by a single-stranded RNA virus. *J Immunol.* 2004; 173(10):5935-43.
28. Lan T et al. Stabilized immune modulatory RNA compounds as agonists of Toll-like receptors 7 and 8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(34):13750-5.
29. Dai J et al. Regulation of IFN regulatory factor-7 and IFN- α production by enveloped virus and lipopolysaccharide in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2004; 173(3):1535-48.
30. Seya T, Shingai M, Matsumoto M. Toll-like receptors that sense viral infection. *Virus* 2004; 54(1):1-8.
31. Heil F et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science.* 2004; 303(5663):1526-9.
32. Diebold SS et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science.* 2004; 303(5663):1529-31.
33. Lund JM et al. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(15):5598-603.
34. Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell.* 2005; 120(4):449-60.
35. Antebi A. Genetics of aging in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* 2007; 3(9):1565-71.
36. Smith-Vikos T, Slack FJ. MicroRNAs and their roles in aging. *J Cell Sci.* 2012; 125(Pt 1):7-17.
37. Campisi J. Cancer, aging and cellular senescence. *In Vivo* 2000; 14(1):183-8.
38. Buchkovich KJ. Telomeres, telomerase, and the cell cycle. *Prog Cell Cycle Res.* 1996; 2:187-95.
39. Mikhelson VM, Gamaley IA. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals. *Curr Aging Sci.* 2012; 5(3):203-8.
40. Maida Y et al. Direct activation of telomerase by EGF through Ets-mediated transactivation of TERT via MAP kinase signaling pathway. *Oncogene* 2002; 21(26):4071-9.
41. Salehinejad P et al. Effect of EGF and FGF on the expansion properties of human umbilical cord mesenchymal cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2013; 49(7):515-235.
42. Enwere E et al. Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J Neurosci.* 2004; 24(38):8354-65.
43. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF- α in wound healing and repair. *J Cell Biochem.* 1991; 45(4):346-52.
44. Yu S, Driscoll M. EGF signaling comes of age: promotion of healthy aging in *C. elegans*. *Exp Gerontol.* 2011; 46(2-3):129-34.
45. Siddiqui S et al. Central role of the EGF receptor in neurometabolic aging. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:739428.
46. Zhou J et al. Telomerase reverse transcriptase in the regulation of gene expression. *BMB Rep.* 2014; 47(1):8-14.
47. Bodnar AG et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998; 279:349-352.
48. Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol.* 1998; 8:279-282.
49. Jaskelioff M et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature.* 2011; 469:102-106.
50. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144:646-674.
51. Flores J, Benetti R, Blasco MA. Telomerase regulation and stem cell behaviour. *Curr Opin Cell Biol.* 2006; 18:254-260.
52. Feldser DM, Hackett JA, Greider CW. Telomere dysfunction and the initiation of genome instability. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3:623-627.
53. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer.* 1997; 33:787-791.
54. Belair CD et al. Telomerase activity: a biomarker of cell proliferation, not malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94:13677-13682.
55. Hartwig FP et al. Up-regulating telomerase and tumor suppressors: focusing on anti-aging interventions at the population level. *Aging Dis.* 2013; 5(1):17-26.
56. Tomás-Loba A et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell* 2008; 135(4):609-22.
57. Sigal A, Rotter V. Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome. *Cancer Res.* 2000; 60(24):6788-93.
58. Eckner R. p53-dependent growth arrest and induction of p21: a critical role for PCAF-mediated histone acetylation. *Cell Cycle.* 2012; 11(14):2591-2.
59. Mendrysa SM, Perry ME. Tumor suppression by p53 without accelerated aging: just enough of a good thing? *Cell Cycle* 2006; 5(7):714-7.
60. Rufini A et al. Senescence and aging: the critical roles of p53. *Oncogene* 2013; 32(43):5129-43.
61. Hastay P, Christy BA. p53 as an intervention target for cancer and aging. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2013; 3.
62. Pal S et al. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism. *J Inflamm (Lond).* 2014; 11:23.
63. Hajra L et al. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:9052-9057.
64. Bourcier T, Sukhova G, Libby P. The nuclear factor kappa-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. *J Biol Chem.* 1997; 272: 15817-15824.
65. Donato AJ et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappa-B. *Circ Res.* 2007; 100:1659-1666.
66. Liu H et al. Redox-dependent transcriptional regulation. *Circ Res.* 2005; 97:967-974.
67. Ungvari Z, Csiszar A, Kaley G. Vascular inflammation in aging. *Herz* 2004; 29:733-740.
68. Sanmartín-Suárez C et al. Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011; 63(2):209-15.
69. Man W et al. Dimethyl sulfoxide attenuates hydrogen peroxide-induced injury in cardiomyocytes via heme oxygenase-1. *J Cell Biochem.* 2014; 115(6):1159-65.
70. Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology.* 1986; 23(1):14-27.
71. Koiri RK, Trigun SK. Dimethyl sulfoxide activates tumor necrosis factor- α -p53 mediated apoptosis and down regulates D-fructose-6-phosphate-2-kinase and lactate dehydrogenase-5 in Dalton's lymphoma in vivo. *Leuk Res.* 2011; 35(7):950-6.
72. Menendez D et al. Diverse stresses dramatically alter genome-wide p53 binding and transactivation landscape in human cancer cells. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41(15):7286-301.
73. Darling D et al. DMSO induced modulation of c-myc steady-state RNA levels in a variety of different cell lines. *Oncogene.* 1989; 4(2):175-9.
74. Wahlström T, Arsenian Henriksson M. Impact of MYC in regulation of tumor cell metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2014; pii: S1874-9399(14)00192-8.
75. Le Maux Chansac B et al. NK cells infiltrating a MHC class I-deficient lung adenocarcinoma display impaired cytotoxic activity toward autologous tumor cells associated with altered NK cell-triggering receptors. *J Immunol.* 2005; 175(9):5790-8.
76. Iannello A et al. p53-dependent chemokine production by senescent tumor cells supports NKG2D-dependent tumor elimination by natural killer cells. *J Exp Med.* 2013; 210(10):2057-69.
77. Xue W et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature.* 2007; 445(7128):656-60.
78. Peña J, Solana R. Histocompatibility antigens and natural killer susceptibility. *Immunol Res.* 1992; 11(2):133-40.
79. Matera L et al. Effect of cortisol on the native and in vitro induced non-MHC restricted cytotoxicity of large granular lymphocytes. *J Clin Lab Immunol.* 1988; 27(2):77-81.
80. Bauer ME. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system. *Stress.* 2005; 8(1):69-83.
81. Barrou Z, Charru P, Lidy C. Actions of dehydroepiandrosterone: possible links with aging. *Presse Med.* 1996; 25(38):1885-9.
82. Shilkaitis A et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the progression phase of mammary carcinogenesis by inducing cellular senescence via a p16-dependent but p53-independent mechanism. *Breast Cancer Res.* 2005; 7(6):R1132-40.
83. Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9(6):400-14.
84. Rocco JW, Sidransky D. p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res.* 2001; 264(1):42-55.

MUDr. Lourdes Reig, Španělsko

Mitochondriální regulace a mikroimunoterapie

Současná lékařská věda ukazuje, že 90 % chronických onemocnění, včetně neurodegenerativních, souvisejících s věkem či metabolických, různých onkologických onemocnění a jiných patologických stavů, je spojeno se změnami v mitochondriích^{1,2}. Z tohoto důvodu má zásadní význam regulace mitochondriální funkce, a to jak pro prevenci vzniku a progresu mnoha onemocnění, tak i pro obnovu homeostázy. Tento článek stručně popisuje fyziologii mitochondrií a zkoumá důsledky změn mitochondriální funkce na zdraví. Zabývá se také tím, jakou roli může hrát mikroimunoterapie a další způsoby léčby v kontrole těchto onemocnění.

1. Mitochondrie: energetické centrum buňky

Všechny lidské buňky (s výjimkou erytrocytů) obsahují mitochondrie, které mají vlastní DNA (mtDNA) a nacházejí se v cytoplazmě.

Mitochondrie vytvářejí pro život základní energii z živin, jako jsou sacharidy, tuky a bílkoviny. ATP (adenosin trifosfát) syntetizovaný během procesu oxidativní fosforylace (OXPHOS, oxidative phosphorylation) je nezbytný pro výrobu energie, udržování homeostázy vápníku, regulaci apoptózy a oxidaci mastných kyselin, při které vzniká acetyl-CoA, jenž má zásadní význam pro elektronový transportní řetězec³.

Jako vedlejší produkt tohoto základního procesu se vytváří velké množství reaktivních sloučenin kyslíku (ROS, reactive oxygen species), které, i když mají významnou roli v buněčné signalizaci, mohou snížit nebo inhibovat mitochondriální funkce, pokud jsou produkovány v nadbytečném množství. Nicméně pokud antioxidantní systémy fungují dobře, je toto nebezpečí minimální.

Mitochondrie jsou zodpovědné nejen za oxidativní fosforylaci, ale také zasahují do dalších základních buněčných funkcí, jako jsou⁴:

- **Proliferace a programovaná buněčná smrt (apoptóza).**
- **Metabolismus, homeostáza iontů, syntéza lipidů, aminokyselin a nukleotidů.**

2. Mitochondriální změny a jejich důsledky

Správná funkce všech orgánů v organismu souvisí s produkcí dostatečného množství mitochondriálního ATP. Pokud mitochondrie nejsou schopny produkovat dostatek ATP, nedostatek energie mění funkce těchto orgánů a vzniká tak bludný kruh. Stejně tak přebytek extracelulárního ATP spouští řetězec signálů, které také mohou změnit funkci mitochondrií⁵.

Existují různé faktory, jež mohou negativně ovlivnit funkci mitochondrií:

- **Nekontrolovaná aktivace imunity**
- **Nadměrný oxidační stres**
- **Nedostatečná funkce antioxidantních systémů**
- **Nedostatek základních mikronutrientů**
- **Psychický a fyzický stres**
- **Toxiny a znečišťující látky (těžké kovy, additiva a další)**

- **Záněť**
- **Nežádoucí účinky farmakoterapie a dalších způsobů léčby**
- **Další faktory**

Snížená funkce mitochondrií může mít za následek ztrátu transmembránového elektrického potenciálu a změnu pH mitochondrií, změny v elektronovém transportním řetězci, snížení transportu základních metabolitů do mitochondrií a další změny⁶. To vede k abnormalitám v syntéze ATP, dysfunkci příslušného orgánu a vyšší produkci ROS, což může vést k nadměrnému zániku buněk nebo způsobit závažné poškození proteinů, lipidů a mitochondriální DNA (včetně vzniku mutací).

Pokud poškození DNA nemůže být opraveno, buňka obvykle vstupuje do procesu apoptózy nebo stárnutí. Nicméně pokud jsou mitochondrie poškozeny, aktivace apoptózy může selhat, což umožňuje těmto mutovaným buňkám přetrvávat a replikovat se a to může vést ke vzniku mnoha onemocnění, včetně onkologických.

To je také důvod, proč jediná mitochondriální dysfunkce může hrát klíčovou roli ve vzniku celé řady chronických onemocnění.



3. Terapeutická strategie proti rozvoji mitochondriální dysfunkce a souvisejících onemocnění

K obnovení správné funkce mitochondrií je zapotřebí komplexní a strukturovaná strategie na několika úrovních.

1. **Farmakoterapie⁷ zaměřená na aktivaci nebo potlačení specifických metabolických drah.**

- Léčba zaměřená na zajištění nezbytných mitochondriálních látek (živin a/nebo antioxidantů): resveratrol, quercetin, koenzym Q10, L-karnitin, N-acetylcystein, vitamíny C, E, K a komplex vitamínů B, kyselina lipoová, pyruvát sodný, NADH, fosfolipidy a další.
- Léčba zaměřená na modulaci mitochondriální signalizace: mikroimunoterapeutický přípravek 2LMIREG.

III. Mitochondriální regulace a mikroimunoterapie: přípravek 2LMIREG



1. Úloha

Přípravek 2LMIREG je koncipován tak, aby poskytoval organismu endogenní klíčové látky, potřebné k optimálnímu udržení základních mitochondriálních mechanismů za účelem podpory vyvážené mitochondriální regulace a obnovy správné homeostázy. Díky své struktuře a složení má přípravek 2LMIREG regulační účinek na různé faktory, které se podílejí na mitochondriálních dysfunkcích a jejich škodlivých následcích. Obecně je tento přípravek zaměřen na regulaci následujících procesů:

A. Mitochondrie a oxidační stres:

Mitochondriální dysfunkce v důsledku působení prozánětlivých cytokinů a reaktivních sloučenin kyslíku (ROS).

B. Mitochondriální metabolismus:

Mitochondriální biogeneze a energie (počet mitochondrií, mitochondriální enzymy, respirace a ATP).

C. Mitochondrie a imunitní buňky:

Mitochondriální dysfunkce v důsledku nekontrolované aktivace imunity. Mitochondriální indukce apoptózy u aktivovaných imunitních buněk (eosinofilů, CD4+ Th1/Th2 lymfocytů) a snížení jejich patologického dopadu (aktivované CD8+ a Th17 lymfocyty).

D. Specifická mitochondriální regulace

2. Složení přípravku 2LMIREG

- Interleukin 1 (IL-1)
- Interleukin 2 (IL-2)
- Interleukin 5 (IL-5)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α)

- Transformační růstový faktor beta (TGF- β)
- Prostaglandin E2 (PGE2)
- Specifická nukleová kyselina SNA-HLA I
- Specifická nukleová kyselina SNA-HLA II
- Deoxyribonukleová kyselina (DNA)
- Ribonukleová kyselina (RNA)
- Specifická nukleová kyselina SNA-MIREG

Inhibice - Stimulace

3. Model sekvenční kaskády

A

Mitochondrie a oxidační stres
RNA; IL-A; TNF- α

B

Mitochondriální metabolismus
IL-6; PGE2

C

Mitochondrie a imunitní buňky
IL-5; IL-2; TGF- β ; SNA-HLA I; SNA-HLA II; DNA

D

Specifická mitochondriální regulace
SNA-MIREG

A. Mitochondrie a oxidační stres:

Mitochondriální dysfunkce v důsledku prozánětlivých cytokinů a reaktivních sloučenin kyslíku (ROS).

Ribonukleová kyselina (RNA)

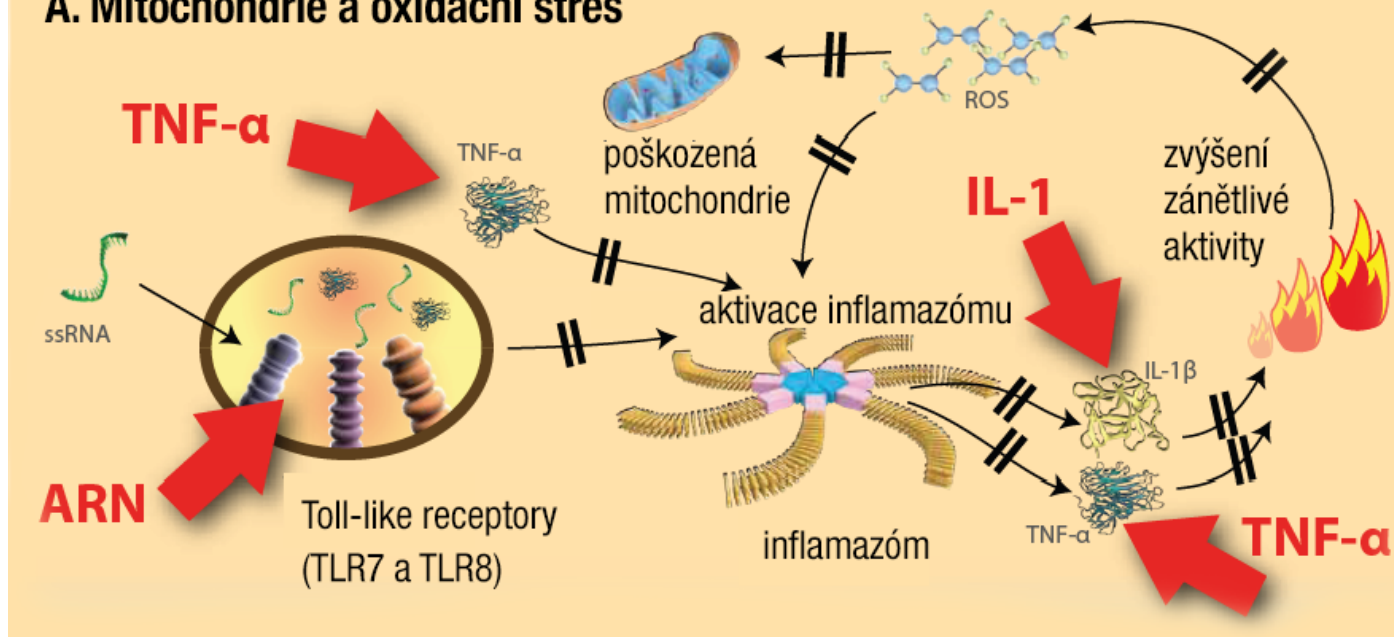
Úloha:

Inhibice patologické aktivace inflamazómu modulací aktivace Toll-like receptorů (TLR).

Inflamazóm⁸, důležitá součást vrozené imunity, je komplex intracelulárních senzorů odpovědných za aktivaci zánětlivých procesů. Přítomnost poškozených mitochondrií nebo uvolnění signálů nebezpečí (danger signals) v důsledku stresu a infekce podporuje spuštění zánětlivé kaskády a aktivaci tohoto komplexu.

Inflamazóm může být aktivován například přítomností velkého množství ROS nebo stimulací Toll-like receptorů jejich ligandy (mezi které patří syntetické ligandy jako je CpG DNA a ssRNA, antigeny intracelulárních nebo extracelulárních patogenů, viry, toxiny z nich odvozené, ale také kyselina močová, pyrofosforečnan vápenatý a další endogenní nebo exogenní „signály nebezpečí“)⁹.

A. Mitochondrie a oxidační stres



Dendritické buňky (DCs, dendritic cells) exprimují ve vysoké míře TLR, konkrétně TLR7 a TLR^{9,11}. Jednovláknová syntetická RNA (ssRNA) stimuluje u člověka expresi TLR7 a TLR8^{12,13}.

Nadměrná aktivace inflamazómu, způsobená akumulací dysfunkčních mitochondrií, je spojena s mnoha patologickými stavy¹⁴, přispívá k patogenezi různých neurologických poruch¹⁵ a je zapojena do zánětlivého procesu zodpovědného za obezitu, diabetes, věkem podmíněné¹⁶ a další metabolické choroby¹⁷.

Interleukin 1 (IL-1) - Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α)

Úloha:

Optimalizace mitochondriálních funkcí modulací nadměrné exprese prozánětlivých cytokinů a nadměrné tvorby volných radikálů (ROS).

Aktivace inflamazómu stimulací Toll-like receptorů jejich různými ligandy⁹ indukuje produkci prozánětlivých cytokinů, jako je například IL-1β, zatímco významně snižuje produkci IL-1Ra (antagonistu receptoru IL-1, který má protizánětlivou funkci), což ovlivňuje poměr IL-1/IL-1Ra. To způsobuje nárůst produkce ROS a je též spojeno se selháním antioxidantních systémů¹⁸.

Podobné účinky byly pozorovány i u dalších prozánětlivých cytokinů, jako je TNFα, který je také indukován stimulací Toll-like receptorů¹⁸. Sekrece prozánětlivých mediátorů a nadměrná syntéza ROS mají škodlivé účinky na mitochondriální funkce na různých úrovních včetně: poškození mitochondriální DNA (mtDNA), snížení tvorby energie a snížení mitochondriální transkripce¹⁹. Například v situacích buněčného stresu by to mohlo vést k nekontrolované aktivaci imunity, chronickému zánětu, buněčnému stárnutí, infekci onkogenními viry, hypoxii, nedostatku základních živin apod., tudíž i k dysfunkci opravných procesů DNA, inhibici apoptózy a akumulaci poškozené mtDNA a podpoře onkogenních signálních drah²⁰.

B. Mitochondriální metabolismus:

Mitochondriální biogeneze a energie (počet mitochondrií, mitochondriální enzymy, respirace a ATP).

Interleukin 6 (IL-6)

Úloha:

Optimalizace mitochondriální biogeneze/energie modulací metabolismu lipidů.

Tuková tkáň je jedním z hlavních zdrojů zánětlivých mediátorů, zejména IL-6, který hraje v tomto procesu zásadní roli. IL-6 odvozený z tukové tkáně může mít významný vliv na metabolismus pomocí různých mechanismů včetně down-regulace lipoproteinové lipázy (LPL)^{21,22}.

Enzym LPL, který mimo jiné produkuje tuková tkáň, srdeční sval, kosterní svalstvo a makrofágy, hraje klíčovou úlohu při asimilaci a transportu lipidů a je odpovědný za přeměnu triglyceridů a lipoproteinů s velmi nízkou hustotou na volné mastné kyseliny a monoglyceridy. Tento proces umožňuje vstřebávání a utilizaci tuku svaly a tukovou tkání²³. Změny v aktivitě a regulaci LPL souvisejí s určitými patofyziologickými stavy, jako je obezita, ateroskleróza, onkologická onemocnění, Alzheimerova choroba a dalšími.

Některé studie ukázaly, že LPL reguluje mitochondriální biogenezi²⁴ zvýšením hladiny plazmatických volných mastných kyselin (FFA, free fatty acids). Biogeneze podporuje mitochondriální regeneraci, indukuje a zvyšuje počet kopií mtDNA. Tento proces zahrnuje aktivaci PPAR delta (peroxisome proliferator-activated receptor delta), navýšení koncentrace mitochondriálních enzymů potřebných pro oxidaci mastných kyselin, citrátový cyklus a respirační řetězec²⁵. [Více informací o významu mitochondriální biogeneze viz Příloha 1].

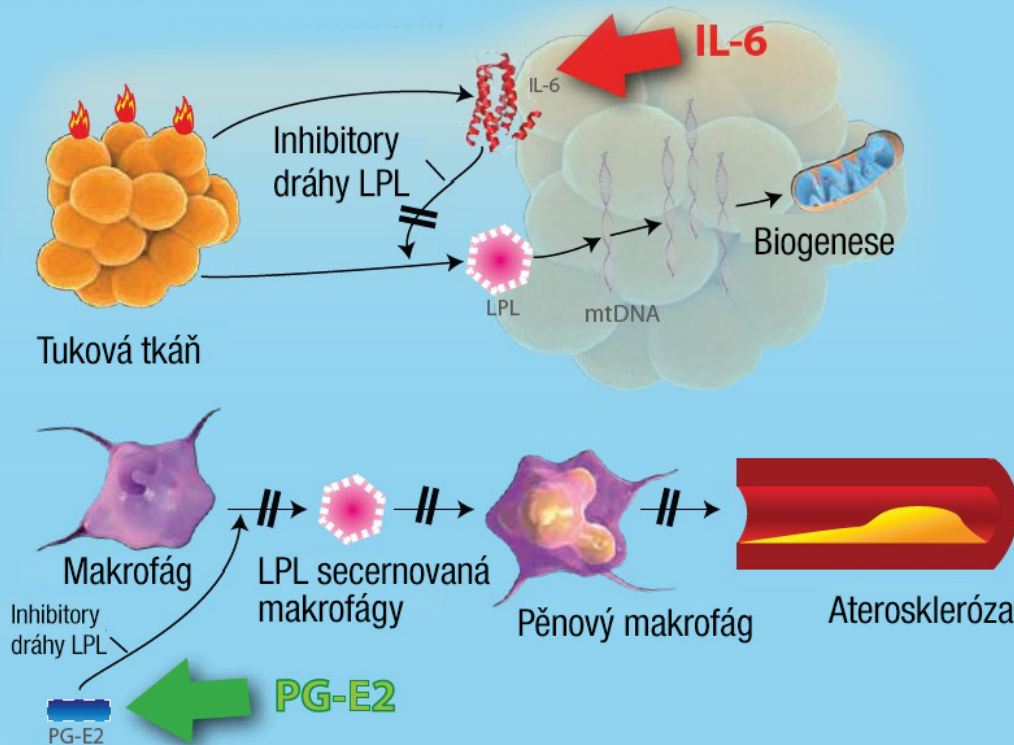
Prostaglandin E2 (PGE2)

Úloha:

Neutralizace škodlivých účinků exprese lipoproteinové lipázy v makrofágích modulací tohoto procesu.

LPL zvyšuje mitochondriální biogenezi a respiraci, ale pokud je specificky produkována makrofágy,²⁶ přispívá k rozvoji aterosklerózy. Předpokládá se, že produkty generované hydrolyzou lipoproteinů inhibují odtok cholesterolu z makrofágů²⁷. Je to právě tato

B. Mitochondriální metabolismus



akumulace cholesterolu v makrofágových pěnových buňkách, která vyvolává zánětlivé reakce a jiné nežádoucí účinky během aterogeneze²⁸.

PGE2 je silný inhibitor exprese genu pro LPL v makrofázích²⁹.

Potlačení exprese LPL v makrofázích koreluje se zvýšením ABCA1, což je protein odpovědný za odtok cholesterolu z těchto buněk do částic apoA-1/HDL^{30,31}. Odstranění přebytku cholesterolu z makrofágových pěnových buněk pomocí HDL a ApoA-1 je základním mechanismem s důležitými ateroprotektivními vlastnostmi, které podporují zvýšení koncentrace HDL cholesterolu^{32,33}.

C. Mitochondrie a imunitní buňky:

Mitochondriální dysfunkce vyplývající z nekontrolované aktivity imunity. Mitochondriální indukce apoptózy aktivovaných imunitních buněk (eozinofilů, CD4+ Th1/Th2 lymfocytů) a snížení jejich patologického vlivu (aktivovaný CD8+ Th17).

Mitochondrie jsou nezbytné pro aktivaci apoptózy imunitních buněk. Defektní indukce apoptózy

mitochondriemi hraje roli u různých onemocnění. [Více informací o roli mitochondrií v apoptóze viz Příloha 2].

Interleukin 5 (IL-5)

Úloha:

Optimalizace mitochondriální apoptózy: apoptóza aktivovaných eozinofilů.

Aktivace eozinofilů je součástí zánětlivé odpovědi na cytokiny uvolňované žírnými buňkami a Th lymfocyty typu 2 (Th2)³⁴. Akumulace eozinofilů v zánětlivých ložiscích je charakteristickým znakem Th2 zánětu³⁵.

Studie ukazují, že cholesterol přímo ovlivňuje zánětlivou signalizaci vůči eozinofilům prostřednictvím regulace funkcí IL-536. Tento cytokin, který je vytvářen převážně Th2 lymfocyty a aktivován žírnými buňkami, je nejsilnějším a specifickým faktorem pro eozinofily³⁷. Účinek IL-5 aktivuje zánětlivé parametry eozinofilů, prodlužuje jejich přežití, inhibuje jejich apoptózu a podporuje sekreci řady prozánětlivých faktorů^{38,39,40}. IL-5 je zodpovědný za blokování fyziologického průběhu apoptózy eozinofilů⁴¹, což vede k významnému zvýšení množství těchto buněk, které jsou navíc v trvale aktivovaném stavu.

Indukce apoptózy aktivovaných eozinofilů může přispět k ukončení zánětlivé fáze; mitochondrie hrají v tomto procesu klíčovou roli^{42,43}. Proapoptotický protein Bid je základním prvkem stimulace zániku eozinofilů. Nedostatek proteinu Bid zpomaluje proces apoptózy, protože podporuje zvýšené uvolňování cytokinů typu Th2, jako je například IL-544.

Zánět zprostředkovaný eozinofily přispívá jak k rozvoji alergických onemocnění (například astmatu), tak k mnoha kardiovaskulárním, autoimunitním a degenerativním onemocněním^{45,46,47,48,49,50}. [Více informací o úloze eozinofilů při rozvoji různých onemocnění viz Příloha 3]

Interleukin 1 (IL-2)

Úloha:

Optimalizace mitochondriální apoptózy: apoptóza aktivovaných CD4+ T lymfocytů.

Existují důkazy, že aktivované eozinofily interagují přímo s CD4+ T lymfocyty a mění jejich funkce⁵¹. Na druhé straně je také známo, že eozinofily interagují s mnoha typy buněk včetně imunitních, čímž nepřímo ovlivňují funkce T-lymfocytů⁵².

IL-2 je cytokin primárně produkovaný aktivovanými T-lymfocyty, který hraje zásadní roli při růstu, proliferaci a apoptóze antigenem aktivovaných T lymfocytů^{53,54}. IL-2 stimuluje expresi Bcl-255,⁵⁶ což je protein, který brání indukci apoptózy v těchto buňkách⁵⁷.

Snížením produkce IL-2 je tedy možné významně zvýšit procento apoptotických nediferencovaných (naivních) a paměťových CD4+ T-lymfocytů, stejně jako snížit expresi Bcl-2 a zvýšit intracelulární obsah ROS⁵⁸.

Je pravděpodobné, že tyto imunitní mechanismy závislé na eozinofilech nejsou omezeny pouze na plíce nebo na alergenem indukovaný zánět⁵². Akumulace eozinofilů může vést k vyplavování a aktivaci efektorových T-buněk v různých tkáních. Tento proces má vztah k řadě patologických stavů včetně akutní rejekce transplantovaných orgánů⁵⁹, vzniku/progresi nádorů⁶⁰, akumulaci/diferenciaci populace T-lymfocytů v thymu⁶¹, modulaci slizničního imunitního systému v gastrointestinálním traktu⁶² a dalších.

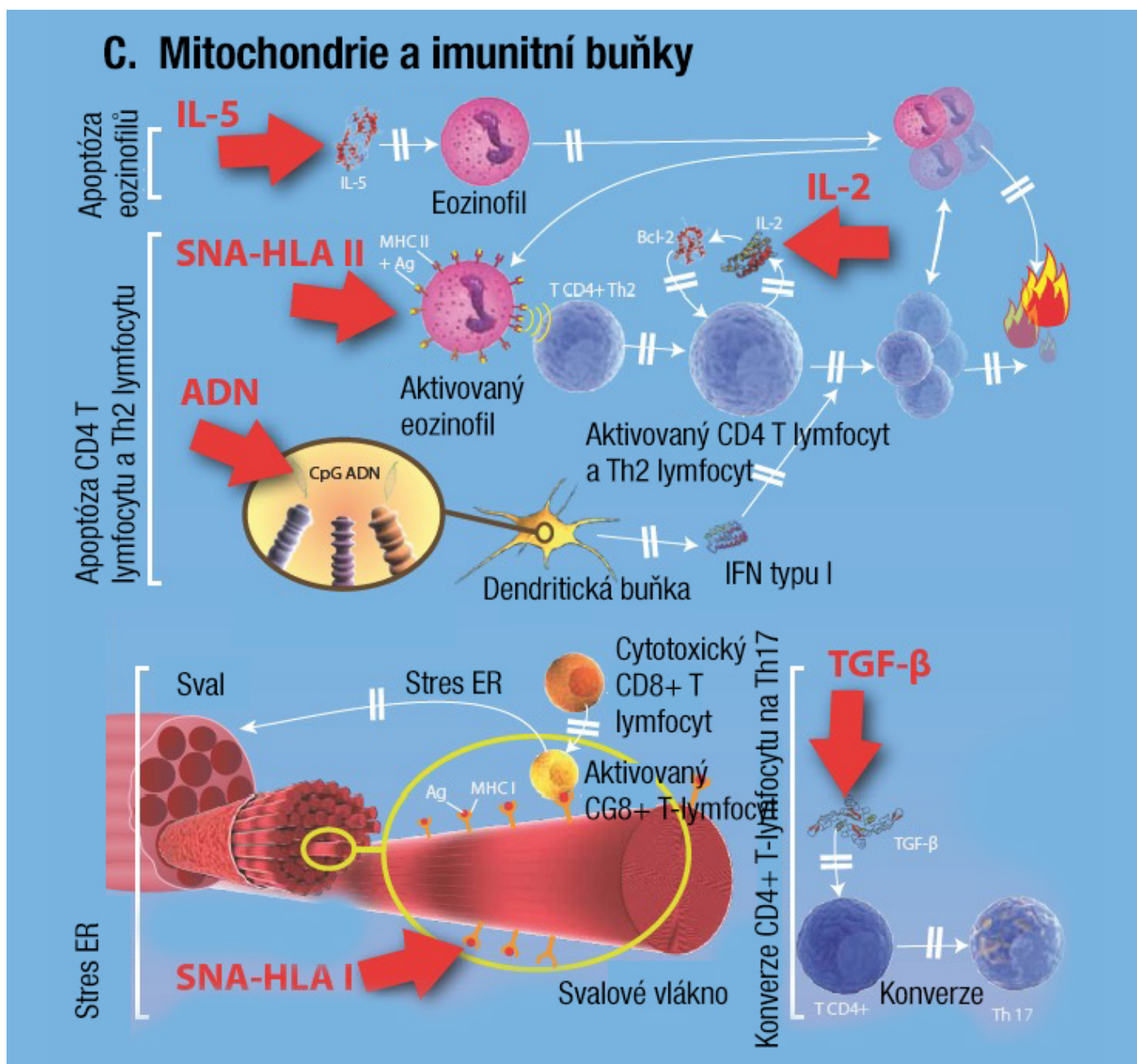
Specifická nukleová kyselina SNA-HLA II

Úloha:

Prevence zesílení Th2 odpovědi pomocí modulace zvýšené exprese HLA-DR MHC molekul třídy II v eozinofilech (neprofesionálních APCs).

Dendritické buňky, makrofágy a B-lymfocyty jsou považovány za klasické antigen prezentující buňky (APCs, antigen presenting cells) imunitního systému. Avšak i řada „neklasických“ nebo neprofesionálních APCs může prezentovat antigeny spojené s molekulami hlavního histokompatibilního komplexu třídy II (MHC II, major histocompatibility complex) CD4+ T-lymfocytům^{63,64}.

Aktivované eozinofily interagují přímo s CD4 T-lymfocyty a mohou hrát klíčovou roli jako APCs tím, že prezentují procesovaný antigen T-lymfocytům^{65,66,67}. Aktivované eozinofily produkují také kostimulační molekuly nezbytné pro aktivaci CD4+ T-lymfocytů a indukci exprese molekul HLA-DR^{68,69}, což podporuje další zesílení imunitní Th2 odpovědi⁶⁵ a klonální expanzi Th2 lymfocytů⁷⁰.



Mitochondriální metabolismus hraje zásadní roli při aktivaci CD4+ T-lymfocytů, poskytuje energii nezbytnou k podpoře jejich aktivace. Jak spotřeba kyslíku, tak produkce ROS v mitochondriích se zvyšuje během aktivace CD4+ T-lymfocytů⁷¹.

Deoxyribonukleová kyselina (DNA)

Úloha:

Podpora apoptózy buněk Th2 pomocí modulace nadměrné sekrece IFNa.

Jak již bylo uvedeno výše, stimulace TLR viry a syntetickými ligandy vede k produkci interferonu typu I11,⁷² což je klíčový cytokin v antivirové odpovědi^{73,74,75}. Dendritické buňky (DC) exprimují ve zvýšené míře tyto receptory, zejména TLR7 a TLR910,11. Syntetické oligonukleotidy CpG (CpG DNA) u člověka stimulují expresi TLR9^{76,77}. IFNa podporuje přežití Th2 lymfocytů jak tím, že zabraňuje mitochondriálním změnám, vedoucím k apoptóze⁷⁸, tak tím, že narušuje mitochondriální transmembránový potenciál^{79,80}.

Například IFN typu I se vyznačuje antiapoptotickou aktivitou vůči aktivovaným T-lymfocytům v synoviální membráně u revmatoidní artritidy^{81,82,83,84}. Je také schopen zabránit spontánní apoptóze leukemických^{85,86,87}, myelomových⁸⁸ a dalších buněk^{89,90,91}.

Specifická nukleová kyselina SNA-HLA I

Úloha:

Snížení stresu endoplazmatického retikula (ER) vzniklého následkem cytotoxicity nadměrně aktivovaných CD8+ T-lymfocytů modulací zvýšené exprese MHC třídy I (HLA-I).

Molekuly MHC třídy I hrají v imunitním systému klíčovou roli tím, že prezentují antigen cytotoxickým CD8+ T-lymfocytům s následnou aktivací těchto buněk⁹². Svalová vlákna obvykle neexprimují molekuly HLA-I. Nadměrná exprese HLA třídy I na těchto vlákních podporuje proniknutí a cytotoxické poškození antigenem aktivovaných CD8+ T-buněk⁹³. Reakce na toto poškození a navýšení produkce sekundárních zánětlivých cytokinů způsobuje stresovou odpověď endoplazmatického retikula (ER)⁹³ ve svalových buňkách. ER je organela zodpovědná, kromě dalších funkcí, za syntézu a transport proteinů do mitochondrií. Jak mitochondriální funkce, tak i mitochondriální biogeneze závisí na správném importu proteinů syntetizovaných v cytosolu do mitochondrií⁴. Tento proces vyžaduje

řádné skládání těchto proteinů^{95,96}. Z tohoto důvodu jakýkoliv nedostatek v procesu skládání nebo importních procesech může způsobit stres ER, mitochondriální dysfunkci a vznik některých onemocnění^{97,98}. Stresová reakce ER může vést k nahromadění nesprávně složených proteinů a aktivaci faktoru NF-κB, což podporuje větší nárůst hladiny zánětlivých cytokinů. Tato situace může být pozorována ve svalu při zánětlivých myopatiích^{93,99,100}, sekundárních myopatiích souvisejících se statiny a jiných myopatiích¹⁰¹.

Mezi nemoci související se stresem ER patří neurodegenerativní onemocnění spojená se stárnutím¹⁰², revmatoidní artritida¹⁰³, diabetes a ateroskleróza.

Transformační růstový faktor beta (TGF-β, Transforming growth factor beta)

Úloha:

Snížení efektorové buněčné populace Th17 modulací exprese TGF-β.

Různé studie ukazují, že jak mitochondriální ROS, tak přítomnost prozánětlivých cytokinů, jako je IL-1104, významně přispívají k rozvoji fenotypu efektorových buněk Th17, které hrají dominantní roli v rozvoji autoimunitních onemocnění¹⁰⁵. TGF-β, který reguluje imunitní odpovědi T-lymfocytů, je esenciálním cytokinem při přeměně CD4+ T-lymfocytů na Th17 lymfocyty do té míry, že jeho přítomnost při tomto procesu je zcela nezbytná^{106,107}. Mezi autoimunitní onemocnění, v jejichž vzniku hrají roli Th17 lymfocyty, patří například psoriáza, roztroušená skleróza, revmatoidní artritida a chronické střevní záněty^{105,106,108}.

D. Specifická mitochondriální regulace:

Specifická nukleová kyselina SNA-MIREG

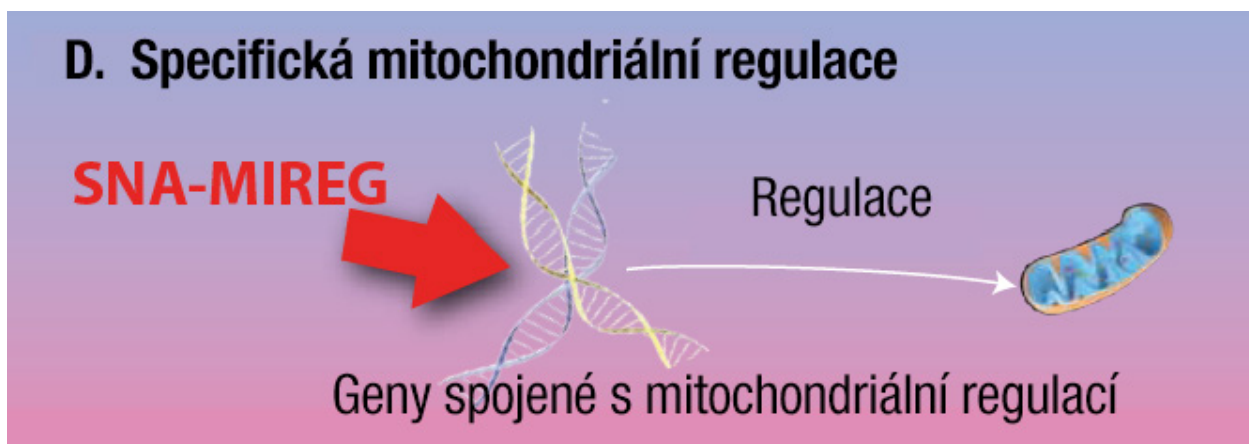
Úloha:

Specifická regulace mitochondriální funkce

Existují důkazy o existenci řady genů spojených s regulací mitochondriální funkce¹⁰⁹, jejichž modulace může mít významný vliv na funkci mitochondrií.

IV. Závěr

Vzhledem k úloze mitochondrií ve vzniku různých onemocnění je znalost mitochondriální medicíny pro lékaře nezbytná.



Pochopení jejího významu, prevence poruch mitochondriálních funkcí a obnovení těchto funkcí může zpomalit vznik onemocnění spojených s mitochondriálním selháním a přispět ke zlepšení zdravotního stavu pacientů.

Mikroimunoterapeutický přípravek **2LMIREG** může hrát důležitou roli v regulaci mitochondriální funkce u různých onemocnění. Tento přípravek je zaměřen na podporu mitochondriální rovnováhy prostřednictvím modulace faktorů spojených s mitochondriální dysfunkcí a jejich patologických následků, a tím na podporu obnovy homeostázy organismu. Tento přípravek může být synergicky kombinován s jinými terapeutickými přístupy, jako je například suplementace esenciálních nutrientů a antioxidantů, s cílem normalizovat mitochondriální funkce na různých úrovních tak, aby léčba odpovídala specifickým potřebám každého pacienta.

PŘÍLOHA 1

Význam mitochondriální biogeneze

Mitochondriální regenerace regulovaná mitochondriální biogenezi hraje důležitou roli při přežití a obnově buněk^{110,111}. Zvýšený oxidační stres a zánět mohou způsobit poškození mitochondrií a vést k závažným akutním a chronickým onemocněním, jako je funkční selhání různých orgánů, neurodegenerativní a kardiovaskulární onemocnění^{112,113,114}. Mitochondriální biogeneze může zlepšit funkci buněk a jejich přežití, stejně jako podpořit opravu poškozených buněk, které jsou způsobené nepříznivým, patofyziologickým prostředím a/nebo infekčními patogeny^{115,116}.

PŘÍLOHA 2

Úloha mitochondrií při apoptóze

Apoptóza hraje důležitou roli v mnoha aspektech buněčné fyziologie¹¹⁷, která tvoří obranný mechanismus pro odstranění potenciálně nebezpečných buněk, jako jsou například ty, které jsou infikované virem, buňky s genetickými změnami, jako jsou nádorové buňky¹¹⁸ nebo buňky ve stavu trvalé a nebezpečné aktivity, jako jsou třeba hyperaktivované imunitní buňky. Z tohoto důvodu jakákoliv porucha regulace apoptózy (ať už její přebytek nebo nedostatek), může být příčinou mnoha chorob, jako jsou onkologická, autoimunitní a zánětlivá onemocnění nebo perzistentní virové infekce¹¹⁹.

Proces apoptózy zahrnuje otevření mitochondriálních pórů, zvýšení propustnosti vnější mitochondriální membrány, aktivaci kaspáz (esenciálních mediátorových molekul programované buněčné smrti) a uvolňování cytochromu c do cytosolu¹²⁰, což je klíčový mechanismus v procesu apoptózy¹²¹.

Proteiny rodiny Bcl-2 jsou nejdůležitějšími regulátory procesu apoptózy¹²². Mezi další proteiny této rodiny patří například antiapoptotický protein Bcl-2, proapoptotický protein Bax a proapoptotický protein Bid s doménou BH3120.

PŘÍLOHA 3

Zapojení eozinofilů v etiologii mnoha onemocnění

Eozinofily se účastní etiopatogeneze řady gastrointestinálních onemocnění¹²³, včetně gastroezofageálního refluxu, autoimunitní gastritidy, infekcí, reakcí na léky a chronických střevních onemocnění, jako jsou Crohnova choroba a ulcerózní kolitida. Přítomnost eozinofilů byla

také pozorována u pacientů trpících autoimunitními chorobami³⁶, jako jsou Sjögrenův syndrom¹²⁴ nebo revmatoidní artritida¹²⁵.

Kromě toho jsou eozinofily hojně přítomny v zánětlivých demyelinizačních lézích¹²⁶ u neuromyelitis optica. Tyto buňky hrají také roli u hematologických onemocnění¹²⁷ a eozinofilie může být jedním z prvních příznaků hematologicko-onkologických onemocnění¹²⁸. Ačkoliv je eozinofilie častější u hematologicko-onkologických onemocnění, jako je Hodgkinova choroba a některé lymfomy, i mnoho dalších malignit, jako je karcinom tlustého střeva, děložního čípku, plic, prsu nebo vaječníků, může obsahovat infiltráty eozinofilů uvnitř tumoru. Eozinofily mohou hrát důležitou roli ve vzájemné interakci mezi hostitelem a nádorem, zřejmě prostřednictvím akcelerace angiogeneze a formování pojivové tkáně sousedící s tumorem¹²⁹.

Literatura

1. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005; 39: 359-407.
2. Pagano G et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies: Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014: Article ID 541230.
3. Hill S, Van Remmen H. Mitochondrial stress signaling in longevity: a new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol.* 2014 Jul 27; 2: 936-944.
4. McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr Biol.* 2006 Jul 25; 16(14):R551-560.
5. Cauwels A et al. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. *Cell Death Dis.* 2014 Mar 6; 5:e1102.
6. Nicolson GL. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Altern Ther Health Med.* 2014 Winter; 20 Suppl 1:18-25.
7. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(35):5507-5509.
8. Menu P, Vince JE. The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Exp Immunol.* 2011 Oct; 166(1):1-15.
9. Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell.* 2006 Aug 25; 126(4):659-662.
10. Kadowaki N et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J. Exp. Med.* 2001; 194(6):863-869.
11. Jarrossay D et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31(11): 3388-3393.
12. Hemmi H et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7/MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2002; 3:196-200.
13. Jurk M et al. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol.* 2002; 3(6):499.
14. Harijith A, Ebenezer DL, Natarajan V. Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation. *Front Physiol.* 2014 Sep 29; 5:352.
15. Abulafia DP et al. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Mar; 29(3):534-544.
16. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY).* 2012 Mar; 4(3):166-175.
17. Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol Med.* 2014 Nov 27; 21(3): 193-201.
18. Lavieri R et al. TLR costimulation causes oxidative stress with unbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production. *J Immunol.* 2014 Jun 1; 192(11):5373-5381.
19. Kim J et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by proinflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar; 18(3):424-432.
20. Choi YB, Harhaj EW. Functional implications of mitochondrial reactive oxygen species generated by oncogenic viruses. *Front Biol (Beijing).* 2014 Dec; 9(6):423-436.

21. Yudkin JS et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 Feb;148(2):209-14.
22. Bastard JP et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3338-42.
23. Goldberg IJ, Merkel M. Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Front Biosci*. 2001 Mar 1; 6:D388-405.
24. Morino K et al. Regulation of mitochondrial biogenesis by lipoprotein lipase in muscle of insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012 Apr; 61(4):877-887.
25. Garcia-Roves P et al. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 19; 104(25):10709-10713.
26. Takahashi M et al. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity. *J Lipid Res*. 2013 Apr; 54(4):1124-1134.
27. Yang Y et al. Cholesterol efflux from THP-1 macrophages is impaired by the fatty acid component from lipoprotein hydrolysis by lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 5; 451(4):632-636.
28. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:2255-2264.
29. Desanctis JB, Varesio L, Radzioch D. Prostaglandins inhibit lipoprotein lipase gene expression in macrophages. *Immunology*. 1994 Apr; 81(4):605-610.
30. Kawashima RL, Medh JD. Down-regulation of lipoprotein lipase increases ABCA1-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 8; 450(4):1416-1421.
31. Du X et al. HDL Particle Size is a Critical Determinant of ABCA1-Mediated Macrophage Cellular Cholesterol Export. *Circ Res*. 2015 Jan 14. pii: CIRCRESAHA.114.305485. [Epub ahead of print]
32. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med*. 2008; 263:256-273.
33. Rader DJ. Mechanisms of disease: HDL metabolism as a target for novel therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 102-109.
34. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annual review of immunology* 2006; 24: 147-174.
35. Munitz A et al. A dual activation and inhibition role for the paired immunoglobulin-like receptor B in eosinophils. *Blood*. 2008 Jun 15; 111(12):5694-5703.
36. Burnham ME et al. Cholesterol selectively regulates IL-5 induced mitogen activated protein kinase signaling in human eosinophils. *PLoS One*. 2014 Aug 14; 9(8):e103122.
37. Takatsu K. Role of interleukin-5 in immune regulation and inflammation. *Nihon Rinsho*. 2004 Oct; 62(10):1941-1951.
38. Sedgwick JB et al. Comparison of airway and blood eosinophil function after in vivo antigen challenge. *J Immunol*. 1992 Dec 1; 149(11):3710-8.
39. Monahan J et al. Attenuation of IL-5-mediated signal transduction, eosinophil survival, and inflammatory mediator release by a soluble human IL-5 receptor. *J Immunol*. 1997 Oct 15; 159(8):4024-34.
40. Pazdrak K et al. Lyn, Jak2, and Raf-1 kinases are critical for the antiapoptotic effect of interleukin 5, whereas only Raf-1 kinase is essential for eosinophil activation and degranulation. *J Exp Med*. 1998 Aug 3; 188(3):421-9.
41. Segal M et al. Bid activation during induction of extrinsic and intrinsic apoptosis in eosinophils. *Immunol Cell Biol*. 2007 Oct; 85(7):518-524.
42. Ilmarinen P, Moilanen E, Kankaanranta H. Mitochondria in the center of human eosinophil apoptosis and survival. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 5; 15(3):3952-3969.
43. Peachman KK, Lyles DS, Bass DA. Mitochondria in eosinophils: functional role in apoptosis but not respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13; 98(4):1717-1722.
44. Maret M et al. A role for Bid in eosinophil apoptosis and in allergic airway reaction. *J Immunol*. 2009 May 1; 182(9):5740-5747.
45. Bochner BS, Busse WW. Allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005; 115: 953-959.
46. Aceves SS, Broide DH. Airway fibrosis and angiogenesis due to eosinophil trafficking in chronic asthma. *Current molecular medicine* 2008; 8: 350-358.
47. Vidal R, Ghetti B. Characterization of Amyloid Deposits in Neurodegenerative Diseases. *Methods in Molecular Biology*, 2011; 793:241-258.
48. Liu GT et al. Eosinophil-Derived Neurotoxin Is Elevated in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mediators of inflammation* 2013; Article ID: 421389
49. Shim WS et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 73: 284-291
50. Siddiqui S et al. Factors predicting outcome in a cohort of patients with atherosclerotic renal artery disease diagnosed by magnetic resonance angiography. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46: 1065-1073.
51. Harfi I et al. Eosinophils affect functions of in vitro-activated human CD3-CD4+ T cells. *J Transl Med*. 2013 May 6; 11:112.
52. Jacobsen EA et al. Allergic pulmonary inflammation in mice is dependent on eosinophil-induced recruitment of effector T cells. *J Exp Med*. 2008; 205(3):699-710.
53. Malek TR. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *J Leukoc Biol*. 2003 Dec; 74(6):961-965
54. Takeshita T et al. An associated molecule, p64, with IL-2 receptor beta chain. Its possible involvement in the formation of the functional intermediate-affinity IL-2 receptor complex. *Science* 1992; 275, 379-382.
55. Gómez J et al. Ras activation leads to cell proliferation or apoptotic cell death upon interleukin-2 stimulation or lymphokine deprivation, respectively. *Eur J Immunol*. 1997 Jul; 27(7):1610-1618.
56. Przybylski G, Wielikdzien J, Kopiński P. Mechanisms of programmed cell death of effector T lymphocytes. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013 Jan 11; 67:1374-1390.
57. Miyazaki T et al. Three distinct IL-2 signaling pathways mediated by bcl-2, cmyc, and lck cooperate in hematopoietic cell proliferation. *Cell*. 1995; 81, 223-231.
58. Donnini A et al. Age-related susceptibility of naive and memory CD4 T cells to apoptosis induced by IL-2 deprivation or PHA addition. *Biogerontology*. 2005; 6(3):193-204.
59. Goldman M et al. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol*. 2001; 22:247-251.
60. Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother*. 2007; 30:16-28.
61. Throsby M et al. CD11c+ eosinophils in the murine thymus: developmental regulation and recruitment upon MHC class I-restricted thymocyte deletion. *J Immunol*. 2000; 165:1965-1975.
62. Hogan SP, Rothenberg ME. Eosinophil function in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006 Feb; 6(1):65-71.
63. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol*. 2014 Nov; 14(11):719-730.
64. De Jong JM et al. Dendritic cells, but not macrophages or B cells, activate major histocompatibility complex class II-restricted CD4+ T cells upon immune-complex uptake in vivo. *Immunology*. 2006 Dec; 119(4):499-506.
65. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2004 Sep; 76(3):520-527.
66. Hansel TT et al. Sputum eosinophils from asthmatics express ICAM-1 and HLADR. *Clin Exp Immunol*. 1991; 86:271-277.
67. Jung YJ et al. Human eosinophils show chemo-taxis to lymphoid chemokines and exhibit antigen-presenting-cell-like properties upon stimulation with IFN-gamma, IL-3 and GM-CSF. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 146:227-234.
68. Patel AJ et al. Increased HLA-DR expression on tissue eosinophils in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51:290-294.
69. Wang HB et al. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. 2007; 179:7585-7592.
70. Roufosse F et al. T-cell receptor-independent activation of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 1999 Aug 1; 94(3):994-1002.
71. Sena LA et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013 Feb 21; 38(2):225-236.
72. Lund J et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 198:513-520
73. Cella M et al. Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent Th1 polarization. *Nat Immunol* 2000; 1:305-310.
74. Bauer M et al. Bacterial CpG-DNA triggers activation and maturation of human CD11c-, CD123+ dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166:5000-5007.
75. Liu YJ. IPC: professional type I interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:275-306.
76. Bourke E et al. The toll-like receptor repertoire of human B lymphocytes: inducible and selective expression of TLR9 and TLR10 in normal and transformed cells. *Blood*. 2003 Aug 1; 102(3):956-963.

77. Xagorari A, Chlichlia K. Toll-like receptors and viruses: induction of innate antiviral immune responses. *Open Microbiol J.* 2008; 2:49-59.
78. Schandené L et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood.* 2000 Dec 15; 96(13):4285-4292.
79. Mignotte B, Vayssiére J. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem.* 1998; 252:1-15
80. Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1366:151-165.
81. Pilling D et al. Interferon-beta mediates stromal cell rescue of T cells from apoptosis. *Eur J Immunol.* 1999; 29:1041-1050.
82. Marchetti P et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med.* 1996; 184:1155-1160.
83. Zamzami N et al. Sequential reduction of mitochondrial transmembrane potential and generation of reactive oxygen species in early programmed cell death. *J Exp Med.* 1995; 182:367-377.
84. Salmon M et al. Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest.* 1997; 99:439-446.
85. Chaouchi N et al. Interferon-alpha-mediated prevention of in vitro apoptosis of chronic lymphocytic leukemia B cells: role of bcl-2 and c-myc. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994; 73:197-204.
86. Jewell AP et al. Interferon-alpha up-regulates bcl-2 expression and protects B-CLL cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Br J Haematol.* 1994; 88:268-274.
87. Panayiotidis P et al. Alpha-interferon (alpha-IFN) protects B-chronic lymphocytic leukaemia cells from apoptotic cell death in vitro. *Br J Haematol.* 1994; 86:169-173.
88. Ferlin-Bezombes M et al. IFN-alpha is a survival factor for human myeloma cells and reduces dexamethasone-induced apoptosis. *J Immunol.* 1998; 161:2692-2699.
89. Su L, David M. Inhibition of B cell receptor-mediated apoptosis by IFN. *J Immunol.* 1999; 162:6317-6321.
90. Egle A et al. Modulation of Apo-1/Fas (CD95)-induced programmed cell death in myeloma cells by interferon-alpha 2. *Eur J Immunol.* 1996; 26:3119-3126.
91. Selleri C et al. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1997; 89:957-964.
92. Gannage M, Münz C. MHC presentation via autophagy and how viruses escape from it. *Semin Immunopathol.* 2010 Dec; 32(4):373-381.
93. Fréret M et al. Overexpression of MHC class I in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. *Am J Pathol.* 2013 Sep; 183(3):893-904.
94. Wenz LS et al. Cooperation of protein machineries in mitochondrial protein sorting. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Jan 26; 1853(5):1119-1129.
95. Fraga H, Ventura S. Influence of Cytoplasmic Folding on Mitochondrial Import. *Curr Med Chem.* 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]
96. Ceh-Pavia E, Spiller MP, Lu H. Folding and biogenesis of mitochondrial small Tim proteins. *Int J Mol Sci.* 2013 Aug 13; 14(8):16685-16705.
97. Hood DA et al. Mitochondrial biogenesis and the role of the protein import pathway. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Jan; 35(1):86-94.
98. Hood DA, Joseph AM. Mitochondrial assembly: protein import. *Proc Nutr Soc.* 2004 May; 63(2):293-300.
99. Nagaraju K. Role of major histocompatibility complex class I molecules in autoimmune myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Nov; 17(6):725-30.
100. Gono T et al. Selective expression of MHC class I in the affected muscle of a patient with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol.* 2009 Jul; 28(7):873-876.
101. Needham M et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007 Feb; 17(2):194-200.
102. Bernales S, Soto MM, McCullagh E. Unfolded protein stress in the endoplasmic reticulum and mitochondria: a role in neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2012 Apr 25; 4:5.
103. Park YJ, Yoo SA, Kim WU. Role of endoplasmic reticulum stress in rheumatoid arthritis pathogenesis. *J Korean Med Sci.* 2014 Jan; 29(1):2-11.
104. Ikeda S et al. Excess IL-1 signaling enhances the development of Th17 cells by downregulating TGF- β -induced Foxp3 expression. *J Immunol.* 2014 Feb 15; 192(4):1449-1458.
105. Zhi L et al. Enhanced Th17 differentiation and aggravated arthritis in IEX-1-deficient mice by mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling. *J Immunol.* 2012 Aug 15; 189(4):1639-1647.
106. Melton AC et al. Expression of $\alpha\text{v}\beta 8$ integrin on dendritic cells regulates Th17 cell development and experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Clin Invest.* 2010 Dec; 120(12):4436-4444.
107. Harder T et al. Selective targeting of transforming growth factor-beta1 into TCR/CD28 signalling plasma membrane domains silences T cell activation. *Cell Commun Signal.* 2014 Dec 8; 12:74.
108. Noma T. Helper T cell paradigm: Th17 and regulatory T cells involved in autoimmune inflammatory disorders, pathogen defense and allergic diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2010; 33(5):262-271.
109. Gaweda-Walerych K, Zekanowski C. The impact of mitochondrial DNA and nuclear genes related to mitochondrial functioning on the risk of Parkinson's disease. *Curr Genomics.* 2013 Dec; 14(8):543-559.
110. Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annual Review of Physiology.* 2009; 71:177-203.
111. Lin TK et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Chang Gung Medical Journal.* 2009; 32(6):589-599.
112. de Moura MB, dos Santos LS, van Houten B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2010; 51(5):391-405.
113. Dey A, Swaminathan K. Hyperglycemia-induced mitochondrial alterations in liver. *Life Sciences.* 2010; 87(7-8): 197-214.
114. Ren J et al. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Molecular Medicine.* 2010; 88(10):993-1001.
115. Liu J et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: hope from natural mitochondrial nutrients. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2009; 61(14):1343-1352.
116. Dorta DJ et al. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *Chemico-Biological Interactions.* 2005; 152(2-3):67-78.
117. Rojas M, Salmen S, Berrueta L. Muerte celular programada: I. Activación y mecanismos de regulación. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa-ULA* 2009; 4 (3): 92-106.
118. Pardo Abreu G, Hernández Casaña P, Delgado Hernández R. La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores. *Rev Cubana med.* 2005; 44:1-2.
119. Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol.* 2000; 10 (9): 369-377.
120. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A. Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular programada. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2010 29(2), 294-301.
121. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4(7):552-565.
122. Susin SA et al. Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease. *J Exp Med.* 1996; 184:133-141.
123. Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Jan; 29(1):7-14.
124. Torsteinsdóttir I, Gudbjörnsson B, Hlókansson L. Enhanced neutrophil and eosinophil adhesion in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 May-Jun; 16(3):255-262.
125. Mertens AV et al. Study of eosinophil-endothelial adhesion, production of oxygen radicals and release of eosinophil cationic protein by peripheral blood eosinophils of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Allergy.* 1993 Oct; 23(10):868-873.
126. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutic in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2013 May; 123(5):2306-2316.
127. Chassiss AF et al. Eosinophilic dermatosis associated with hematological disorders: A clinical, histopathological and immunohistochemical study of six observations. *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Mar; 137(3):181-188.
128. Andersen CL et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. *Am J Hematol.* 2014 Dec 9; 90 (3): 225-229.
129. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol.* 1997 Jul; 12(3):807-812.

MUDr. Lourdes Reig, Španělsko
MUDr. Pascale Jenaer, viceprezident
Mezinárodního Institutu pro mikroimunoterapii
PharmDr. Béatrice Lejeune, Francie

Účinnost mikroimunoterapie u pacientek s vysoce rizikovou genitální infekcí HPV

HPV infekce a onkologické riziko

Infekce genitálního traktu žen lidskými papilomaviry (HPV) patří k nejrozšířenějším sexuálně přenosným onemocněním. Je známo, že určité typy HPV jsou významným etiopatogenetickým faktorem vzniku prekanceróz a následných maligních onemocnění, především karcinomu děložního hrdla, ale i onkologických onemocnění v dalších lokalizacích, např. anu, vulvy a vagíny či orofaryngeální oblasti. Nejnebezpečnější je infekce tzv. vysoce rizikovými typy viru (HR-HPV), především genotypy 16 a 18. HPV se přenáší genitálním kontaktem. Největší prevalence je u žen mezi 20. a 30. rokem věku. Základní roli v rozvoji infekce HPV hraje imunita, a to obě její složky – vrozená i získaná. HPV v rámci rané etapy virového buněčného cyklu exprimuje několik proteinů. Dva z nich (E6 a E7) jsou významným předpokladem vzniku karcinomu, protože inaktivují onkosupresorové proteiny: p53 (který je vazbou na E6 degradován, což zabrání apoptóze a podporuje replikaci viru) a pRb (degradace vazbou na E7). Proteiny E6 a E7 hrají také roli v imunotoleranci díky down-regulaci exprese HLA-I antigenu na leukocytech.

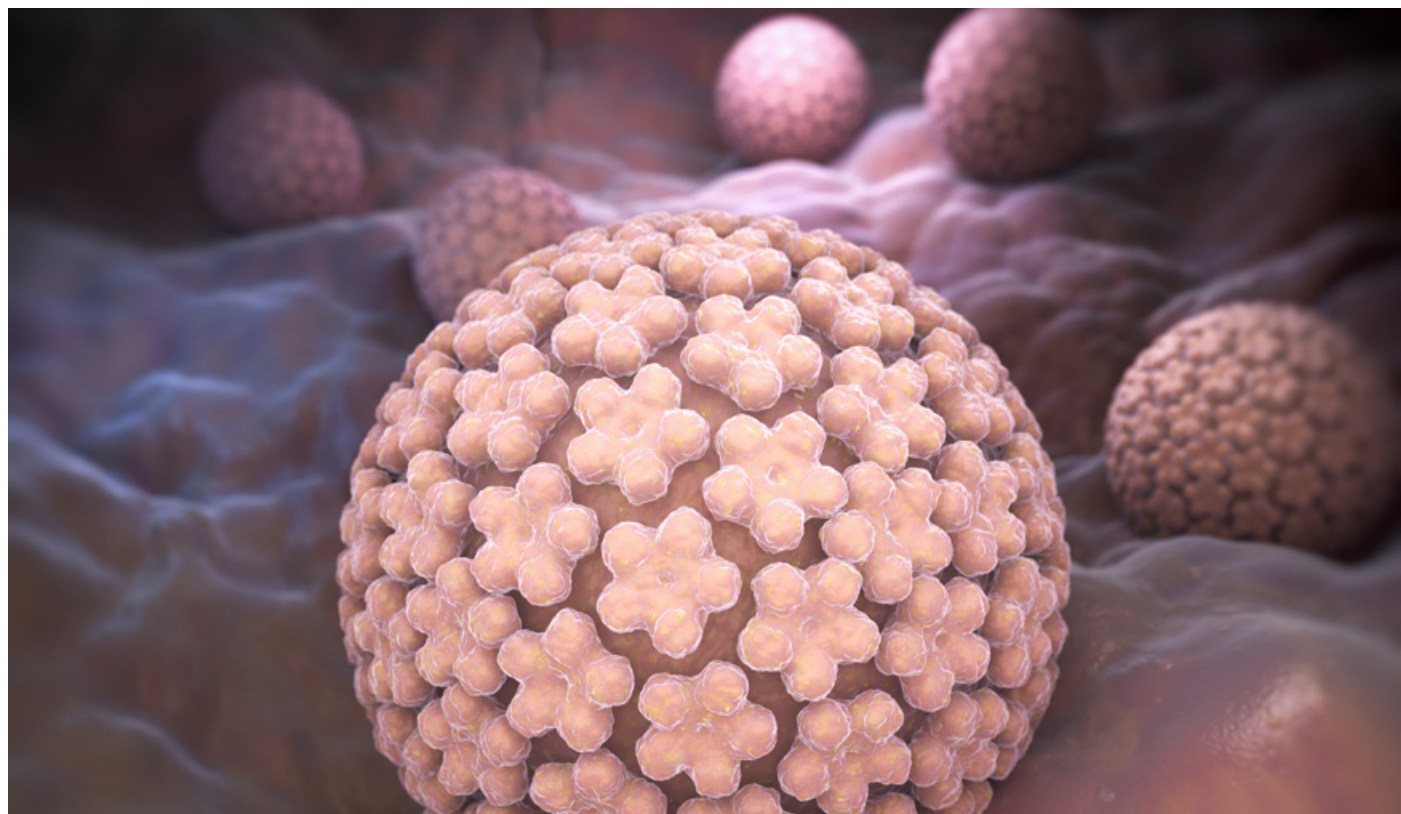
Možnosti prevence a léčby

Pokud jde o prevenci prekanceróz způsobených HPV infekcí, jsou k dispozici vakcíny proti HR-HPV. Komplikovanějším problémem je léčba HR-HPV; dosud není k dispozici plně účinná terapie. Dosavadní zkušenosti ukazují, že u značného počtu žen vymizí HPV infekce i tzv. low-grade intraepiteliální léze děložního

hrdla spontánně, zvláště u mladších žen. Doporučuje se monitoring se specifickými pravidly, např. u žen s cytologickým nálezem klasifikovaným jako ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) nebo CIN I (Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade I) jednou za půl roku kontrola, u CIN II konizace cervixu. Výzkum na poli imunologie přináší určitou naději pro léčbu infekce žen infikovaným HR-HPV. Zajímavou informací v tomto směru přináší publikace v časopise *Advances in Infectious Diseases*.¹ Autoři v ní popisují výsledky studie, v níž byl ženám s HR-HPV infekcí podáván kombinovaný imuno-modulační přípravek 2LPAPI (LaboLife, Belgie). O výsledcích této studie stručně referujeme.

Uspořádání studie

Do této prospektivní studie bylo zařazeno 36 pacientek s cytologicky potvrzenou HR-HPV infekcí ve věkovém rozmezí 20 až 45 let. Výběr pacientek probíhal v gynekologické ambulanci. Pokud byla při první kontrole zjištěna low-grade léze děložního čípku (klasifikovaná jako ASCUS nebo CIN I), následoval diagnostický test na HR-HPV infekci. Skupina žen, které splňovaly obě podmínky (léze a HR-HPV infekce), byla rozdělena na podskupinu, v níž byl podáván po dobu 6 měsíců přípravek 2LPAPI v denní dávce 1 kapsle (resp. obsah kapsle) sublinguálně, a kontrolní podskupinu (běžné sledování bez medikace). V obou podskupinách bylo po 18 ženách. Při kontrolách po 6 a 12 mě-



sících byl u žen proveden test na přítomnost HR-HPV infekce a zkontrolován nález ve stěru z děložního čípku. Hlavním endpointem byla účinnost 2LPAPI na vymizení HR-HPV infekce a cytologii (vymizení léze a návrat nálezu k normě) a porovnání aktivní a kontrolní skupiny pokud jde o tyto parametry.

2LPAPI je imunomodulační přípravek s obsahem tří cytokinů (Interleukin-1 [IL-1], IL-2, Interferon alfa [IFN-alfa]), ribonukleové kyseliny [RNA]), cyklosporinu A a specifických nukleových kyselin zaměřených na virové proteiny a humánní gen pro HLA II. Účinky jednotlivých složek, které jsou v přípravku obsaženy ve velmi nízkých (ultra low) dávkách, jsou podle výrobce zaměřeny na blokování jednotlivých fází množení viru, modulaci imunitní reakce a inhibici rozvoje patologických změn v postižené tkáni. Sublinguální cesta aplikace umožňuje působení na imunokompetentní buňky sliznice dutiny ústní.

Výsledky studie

Výsledky této studie ukázaly, že k vymizení známek infekce HR-HPV (primární endpoint) došlo po 6 týdnech léčby (tj. bezprostředně po ukončení léčby) u 5 pacientek léčených 2LPAPI (27,8 %) a jen u 2 pacientek kontrolní skupiny (11,1 %). Po dalších 6 měsících sledování ve skupině léčené 2LPAPI vymizela infekce u 14 pacientek (77,8 %), v kontrolní skupině jen u 8 pacientek (44,4 %). Uvedené rozdíly ve prospěch 2LPAPI při hodnocení celých skupin sice nedosáhly hranice statistické významnosti, ale pokud se vyčlenila skupina žen starších než 25 let, nález po 12 měsících léčby vymizel u 13 žen léčených 2LPAPI (81,3 %), a jen u 2 žen kontrolní skupiny (20 %). Tento rozdíl byl již signifikantní ($p = 0,004$).

Změny v cytologii byly zvoleny jako sekundární endpoint. Nález abnormalit buněk cervixu během studie se mezi skupinami statisticky významně nelišil, přestože zlepšení se vysky-

tovalo častěji u léčených pacientek. Např. zlepšení o 2 stupně u 2 pacientek v léčené skupině (11,1 %) a u žádné pacientky v kontrolní skupině; zlepšení o 1 stupeň u 7 žen z léčené skupiny (38,9 %) a 4 žen kontrolní skupiny (22,2 %). Obdobně tomu bylo, pokud jde o stupeň dysplázie – rozdíl mezi skupinami nebyl významný, ale zlepšení o 2 stupně se vyskytlo častěji u léčených žen (22,2 %) než u kontrol (16,7 %), zlepšení o 1 stupeň u 50 % léčených a jen u 27,8 % kontrol. Při hodnocení skupiny žen starších než 25 let byl rozdíl ve prospěch léčených 2LPAPI opět výraznější, na konci 12. měsíce dosáhl téměř hranice statistické významnosti ($p = 0,053$). Pokud jde o bezpečnost léčby, pacientky tolerovaly přípravek 2LPAPI velmi dobře, nežádoucí účinky se nevyskytly.

Závěr

Autoři konstatují, že výsledky studie ukázaly účinnost přípravku 2LPAPI, pokud jde o potlačení HR-HPV infekce především u žen starších než 25 let, tedy ve skupině se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu děložního hrdla. V této kategorii měl také přípravek nesilnější vliv na normalizaci cytologického nálezu. Autoři zdůrazňují účinnost přípravku v nejrizikovější skupině žen a konstatují, že jde o bezpečný přípravek, který představuje možnost pro léčbu žen s infekcí vysoce rizikovými typy HPV v gynekologické praxi.

Literatura

1. Thomas G, Cluzel H, Lafon J, et al. Efficacy of 2LPAPI, a micro-immunotherapy drug, in patients with high-risk Papillomavirus genital infection. *Advances in Infectious Diseases* 2016;6:7-14.

Složení

- Interleukin 1
- Interleukin 2
- Interferon alfa
- Cyclosporin A
- RNA
- SNA – HLA II
- SNA – PAPI

Obsahové látky jsou přítomny v low-dose schématu.



DALŠÍ ZAJÍMAVÉ LÉKY ŘADY LABOLIFE

2LALERG: imunitní podpora u alergických onemocnění

2LC1-N: imunitní podpora u onkologických pacientů se solidními nádory

2LCMV: imunitní podpora u infekcí způsobených cytomegalovirem a také v případech syndromu chronické únavy, který je způsoben CMV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

2LEBV: podpora imunitního systému u infekcí způsobených virem Epstein-barr a také syndromu chronické únavy, který je často způsoben EBV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

2LPAPI: Imunitní podpora u infekcí způsobených papilomavirem (HPV) a jejich následků: anogenitálního kondylomu a cervikální dysplázie.

2LHERP: podpora imunity u virových infekcí způsobených virem herpes simplex typu 1 a 2

2LINFLAM: podpora imunity při zánětech

MUDr. Marcus Stanton a mikroimunoterapie v souvislostech

Chronický stres má negativní dopady na zdraví, ovlivňuje všechny systémy lidského organismu. Cesty, jak se s těmito dopady vyrovnat, vedou (kromě odstranění stresujících faktorů) především přes působení na mitochondrie a redukci oxidativního a nitrosativního stresu. Některým účinným způsobům, jak odstranit následky systémového působení chronického stresu, byl věnován nedávný seminář Edukafarmu.

Seminář s názvem **Chronický stres a jeho důsledky** se konal 18. května 2018 v sídle pořádající společnosti Edukafarm v Jesenicích u Prahy. Hlavním spikrem byl německý lékař **MUDr. Marcus Stanton**, jenž se narodil roku 1970 v USA, medicínu však vystudoval v Německu, kde v Lübecku provozuje ambulantní praxi.

Dr. Stanton je členem řady odborných institucí, např. prezidentem IFOS (Mezinárodní akademie pro oxidativní stres), zakládajícím členem NIKO (Webová interdisciplinární skupina komplementární onkologie), odborným poradcem a redaktorem CO-med (Časopis pro komplementární medicínu). Intenzivně se věnuje výzkumu střevního mikrobiomu. Jako autor článků a televizních pořadů se věnuje popularizaci vědy a medicíny v médiích.

„V moderní medicíně čím dál více slaví úspěch imunologický přístup a kybernetický pohled. Lékař pak nehledá jednu příčinu, která spouští jednu nemoc, na niž je jedna terapie, ale rozplétá síť vzájemně provázaných pochodů a působících faktorů,“ řekl na úvod dr. Stanton a dodal: „Proto také ke každému pacientovi přistupuji jako k individu, mapuji jeho historii, psychické vyladění, stresové faktory, životní způsob, toxiny, s nimiž se setkal či setkává. Je nutné naučit se s pacientem správně mluvit a vysvětlovat mu souvislosti tak, aby jim rozuměl.“

Analyzujeme povahu stresu i jeho bezprostřední následky

Stres je tělu vlastní reakce na zatěžující stavy, jež mohou mít podobu hrozeb, výzev, fyzických i psychických překážek; může být pozitivní, neutrální i negativní a destruktivní. Zcela zásadní je rozlišit eustres a distres. Prvně zmíněný je krátkodobý a intermitentní, neboť je motivačním doprovodem zdolávání výzev, jimž v životě čelíme. Zvyšováním excitačního potenciálu eustres umožňuje maximální výkonnost těla bez jeho poškození, a pokud překážky zvládneme, je pozitivní a nijak nás zdravotně neohrožuje. Distres naopak prožíváme jako víceméně trvalý a nepřerušovaný stav, který je doprovodem dlouhodobé těžké životní situace, již nedokážeme vlastními silami vyřešit. Významně zvyšuje napětí těla, čímž stejně jako eustres spouští tvorbu cytokinů, neuropeptidů, neurotransmiterů a hormonů, ovšem v odlišných konfiguracích a s jinými následky.

Klasikem výzkumu stresu je kanadský chemik, biolog a endokrinolog rakousko-maďarského původu Hans Hugo Bruno Selye (1907–1982). Určil tři základní fáze stresu: poplachová reakce, stadium rezistence a fáze vyčerpání, popsal jejich základní vegetativně-hormonální doprovod a fyziologické dopady. Dospěl k závěru, že pokud je organismus vystaven různým typům stresu delší dobu, jeho schopnost odolávat se zprvu zvyšuje, avšak v dlouhodobém měřítku dochází ke ztrátám.

„Tak jako voják musí po vždy po bitvě odpočívat, musí po každé stresové reakci přijít fáze uvolnění a relaxace. U distresu je právě toto pravidlo významně porušováno, což způsobuje snížení regenerační kapacity organismu, vyúsťující v dlouhodobé narušení homeostázy, s čímž se pojí četné zdravotní následky. Právě jejich analýza se musí odehrávat v rámci zmíněného kybernetického paradigmatu, které umožňuje v původně nepřehledném shluku mnoha projevů stresu najít ty, jež odhalují systémové souvislosti a možnosti, jak na ně terapeuticky působit,“ zdůraznil dr. Stanton, jenž se v dalším výkladu zaměřil na následující z nich:



MUDr. Marcus Stanton

- **Syndrom vyhoření**
- **Mitochondropatie**
- **Oxidativní a nitrosativní stres**
- **Syndrom zvýšené propustnosti střev**
- **Imunitní systém: citlivost vůči infekcím**

Tvorba ATP a oxidativní stres

Jednou z pomyslných bran, jimiž lze vejít na cestu vedoucí k širším souvislostem chronického stresu, je syndrom vyhoření (burnout syndrome), definovaný jako ztráta zájmu či osobního zaujetí pro úkoly a úkony, jimž se v běžném životě nelze vyhnout. Vyznačuje se nedostatkem energie a naprostou absencí klinických příznaků nějakého onemocnění. „Setkáváme se s ním u spousty pacientů s nádory či chronickými chorobami, ovšem pro jeho klinickou chudobu se mu lékaři velmi často nevěnují. Z fyziologického hlediska má však nedostatek energie jasnou příčinu, jíž je nedostatečná tvorba adenosintrifosfátu (ATP) v mitochondriích buněk,“ řekl dr. Stanton. Vyšetření ukazují, že ani u zdravých jedinců nepracují tyto orgány na 100 % kapacity, nejvýše na 80 až 90 %. Čím je pacient nemocnější, tím méně ATP vytváří, a jde-li hodnota pod 40 %, buňky přecházejí do apoptózy.

Kdybychom v rámci kybernetického přístupu k medicíně měli fungování organismu shrnout do jednoho slova, byla by jím podle

Z fyziologického hlediska má nedostatek energie jasnou příčinu, jíž je nedostatečná tvorba adenosintrifosfátu (ATP) v mitochondriích buněk. Vyšetření ukazují, že ani u zdravých jedinců nepracují tyto orgány na 100 % kapacity, nejvýše na 80 až 90 %. Čím je pacient nemocnější, tím méně ATP vytváří, a jde-li hodnota pod 40 %, buňky přecházejí do apoptózy.

německého lékaře, k jehož vášním patří mj. kvantová fyzika, elektřina. Na buněčné a subcelulární úrovni fyziologické procesy fungují na elektromagnetické bázi. Na buněčných membránách lze detekovat elektrický potenciál, jež nacházíme i jako médium tělesných signálů. Replikace buněk se odehrává v magnetickém poli a produkce ATP není možná bez přenosu elektronů.

Stres se na metabolické úrovni pojí právě s nedostatkem elektronů. Jeho hlavní příčinou je oxidativní a nitrosativní stres, způsobovaný nadměrným množstvím volných kyslíkových a dusíkatých radikálů v organismu. Volné radikály mají jasně vymezenou úlohu: je-li jich přiměřené množství, pak např. makrofágy s jejich pomocí ničí mikroorganismy, kvasinky a parazity a T-lymfocyty ničí jejich prostřednictvím nádorové buňky.

U nitrosativního stresu výzkum cévního zdraví ukázal, že látka označovaná zkratkou EDRF (endothel derived relaxing factor), což je oxid dusnatý, zesiluje krevní řečiště a relaxuje ho, přičemž má v organismu mnoho dalších funkcí. Nadbytek oxidu dusnatého však přispívá k zánětlivé reakci. Má-li lékař podezření na přemíru zánětu,

může sáhnout po vitaminu B12 v dávce 1 g 3krát týdně. Musí však zároveň dávat pozor, aby nedošlo k totální eliminaci oxidu dusnatého, neboť cévy by pak řádně nerelaxovaly.

Nedostatek energie lze proto řešit dávkou antioxidantů, jež obnovují transport elektronů v těle. K nejvýznamnějším patří kombinace vitamínu C a glutathionu, který aby měl kýžený antioxidační efekt, musí mít redukovanou formu (GSH). Tu však nelze podávat perorálně, protože na cestě zaživacím traktem degraduje a do buňky se v požadované formě nedostane. Jádro enzymu, který je nutný pro metabolismus glutathionu, glutathion peroxidáza, obsahuje selen. Proto je na místě suplementovat selen, jehož přispěním glutathion může plnit všechny své detoxikační a chelatační funkce. Z týchž důvodů je namísto přidávat pacientům ke glutathionu cystein.

Snížit zátěž z nadměry volných radikálů a s ní hladinu stresu, který tak nemusí mít následky, pomáhají další metabolity včetně funkčních enzymů a stopových prvků. „Souhrnně řečeno jde vlastně o anti-aging, neboť ‚věk‘ buňky se zkracuje působením stresových faktorů,“ uzavřel dr. Stanton.

Syndrom zvýšené propustnosti střev a jeho důsledky

Pacienti s hypofunkčními mitochondriemi bývají přes den unavení, a přesto nemohou v noci spát. Souvisí to s melatoninem, hormonem spánku, jehož prekurzorem je stejně jako u serotoninu tryptofan, což je esenciální aminokyselina, jejímž hlavním producentem je střevo. Nejčastější příčinou nedostatku tryptofanu v organismu a dnes velmi častým fenoménem je syndrom zvýšené propustnosti střev (leaky gut syndrome).

Povrch tenkého střeva činí až 300 m². Je to největší plocha, jíž se organismus stýká s vnějším prostředím. Buňky střeva vážou k sobě tzv. těsná spojení (tight junctions). Nekvalitní strava a chemické látky v ní obsažené (např. konzervanty) vyvolávají v těsných spojeních zánět, jehož následkem dochází k jejich uvolnění, takže část potravy se dostává do krve, aniž by byla řádně strávena a vstřebána; nedochází tak ke standardnímu vstřebávání živin. „Špatná střevní regulace vyústuje v nedostatečnou tvorbu tryptofanu. Když jsem nedávno jeho podávání doporučil své známé psycholožce, psychický stav jejích klientů se významně zlepšil během pouhých dvou týdnů,“ uvedl dr. Stanton.

Průnik části potravy do krevního oběhu iniciuje reakci nespecifické i specifické imunity. Začne-li v ní převládat působení linie Th2 lymfocytů, propukají alergie. Z látek, jež leaky gut syndromem postižené střevo toleruje a které významně zvyšují imunitní reakci, jsou nejdůležitější lipopolysacharidy. Jsou součástí buněčné stěny gramnegativních bakterií a do krve se uvolňují až po zániku této stěny, takže jsou imunitou vnímány jako endotoxiny.

Lipopolysacharidy senzitivují a mění trombocyty, které se tak stávají citlivější vůči heparinu. Jeho působením se z trombocytů uvolňují látky, jež přispívají ke vzniku neurodegenerativních procesů. „S trombocytopenií indukovanou heparinem se setkávají i záchranáři a tento stav může mít i fatální průběh,“ uvedl dr. Stanton.

Detekovat zvýšeně propustné střevo lze změřením hladiny zonulinu, což je protein tvořící pevná spojení. Zajímavější je přístup, kdy se odeberou dvě zkumavky krve, do jedné se přidá kyselina EDTA, do druhé heparin a spočítají se trombocyty. Pokud se jejich kvantita liší, jde o nepřímý průkaz syndromu zvýšené propustnosti střev.

Působením lipopolysacharidů u syndromu zvýšené propustnosti vznikají zánětlivé a prokoagulační stavy, a styk trombocytů s heparinem navíc aktivuje enzym hydrolázu, štěpící tkáň. Oboje má velký

dopad na cévní zdraví, neboť v cévě, v níž je zánět, v které vzniká koagulát a je v ní aktivní hydroláza, vzniká ateroskleróza. Tento proces je podle dr. Stantona její hlavní příčinou, významnější než zvýšená hladina LDL cholesterolu.

Podle dr. Stantona je syndrom zvýšené propustnosti střeva velmi závažnou zdravotní poruchou, která je podle jeho názoru velmi rozšířená. Jak uvedl, terapeutický protokol FRM zdůrazňuje nutnost individuálního přístupu. Jednu z možností poskytuje mikroimunoterapie v podobě podávání přípravku **2LMICI**, který reguluje střevní prostředí. Využit lze i některé látky, např. silikonový olej, jehož film na střevní sliznici přispívá k ochraně těsných spojení. Jestliže léčba vede k laboratorně prokázané normalizaci trombocytů, jde podle dr. Stantona o důkaz vyléčeného syndromu zvýšené propustnosti střeva.

Fenomén „moderních“ nemocí

Jednou ze strategií, jež organismus používá, aby se vymanil z tlaku stresu, je aktivace svalů. Chronický stres pak díky tomu vyvolává svalové dysbalance, občas vyúsťující v tzv. tančící (nestabilní) páteř. Jestliže se lékař u této poruchy zaměří na kosti, jde o chybnou terapeutickou strategii.

„Kosti jsou pouze jakýsi věšák na svaly, a tančují, jen když je svaly rozhýbou. U ‚moderních‘ nemocí, jako je fibromyalgie, způsobená stresem, je třeba se zaměřit na svaly,“ podtrhl dr. Stanton a dodal: „Svaly samy o sobě bolet nemohou, zdrojem bolesti jsou nervy, kdy na povrchu kosti, kde se upíná šlacha, je velice senzitivní oblast, která bolí. Jde o tzv. úponové bolesti. Doporučené postupy, zahrnující psychofarmaka, myorelaxancia, magnesium, kortikoidy, protizánětlivé látky, psychologické přístupy, však míří poněkud mimo skuteč-

Podle MUDr. Stantona je syndrom zvýšené propustnosti střeva velmi závažnou zdravotní poruchou. Jednu z terapeutických možností poskytuje mikroimunoterapie v podobě podávání přípravku 2LMICI, který reguluje střevní prostředí. Využit lze i některé látky, například silikonový olej, jehož film na střevní sliznici přispívá k ochraně těsných spojení.

né příčiny, neboť jde opět o systémový problém, za nímž hledejme dnes již rozebíranou nedostatečnou tvorbu ATP“

Svaly kumulují energii, aby mohly rychle reagovat a následně relaxovat, avšak sval bez ATP zůstává v trvalém napětí, zkrácený. Fibromyalgie (fibromy jsou uzly uvnitř svalu, neschopné zrelaxovat) je tedy nemoc způsobená nízkou produkcí ATP, je to nemoc mitochondrií. Mohou ji iniciovat těžké kovy, ale také další faktory, takže kromě výše zmíněných existuje množství dalších kurativních přístupů. Jedním může být podání kolagenoterapie či lokálního anestetika, kdy je-li zasažen trigger point, dojde k obrovské úlevě, protože se změní i elektrický potenciál na buněčných membránách.

Zajímavá je u jedince sužovaného chronickým stresem reakce jater na náhlý stresový podnět. „Člověk excitovaný nákupem v supermarketu náhle pocítí silnou chuť na sladké a doslova vystartuje

směrem k pekařskému krámku. Nemá to nic společného s glukoneogenezí, se slinivkou ani s inzulinem, jde o to, že jaterní zásoby glykogeny, činící asi 75 g, jsou určeny k tomu, abychom mohli čelit nějaké náhlé výzvě. Ta se díky nákupní horečce vyčerpá a je nutné ji doplnit, takže takováto potřeba cukru, který okamžitě přechází do krve, je objektivní, nejde o žádnou slabůstku,“ začal příkladem dr. Stanton.

Stejně jako u fibromyalgie jde o ryze moderní fenomén. Jak německý lékař uvedl, u lidí v trvalém stresu se ve zvýšené míře vyskytují plísňe a kvasinky. Na plísňe a kvasinky reagují játra, v nichž se tvoří toxiny, které musí být z organismu eliminovány. Játra na eliminaci pracují po většinu dne, chybí jim tudíž kapacita nutná pro zvládnutí poplachové reakce. Pro optimální převedení glukózy do buněk je však nutný inzulin tvořený slinivkou a chrom, navíc většina moderních lidí trpí intracelulárním nedostatkem draslíku. Zde pak hledejme důvod dnešní vysoké obliby cukru, který buňkám soustavně chybí a zároveň funkčním oslabením jater a slinivky, které vidáme relativně často mezi našimi pacienty.

Histamin a těžké kovy

Obecná odpověď buňky na nedostatek energie je zánět. Zánět, myšleno fyziologický, není zlo, které je nutno potlačovat, jak k němu stále mnoho lékařů přistupuje, je to žádoucí ozdravný proces. Stejně tak zlem není histamin, je to biogenní látka, obsažená např. v syru. Jestliže histamin aktivuje imunitní systém, musíme v případech jeho zvýšeného výskytu v organismu, projevujícím se jako alergie, nejprve poznat příčiny takového stavu, než se pokusíme jej změnit.

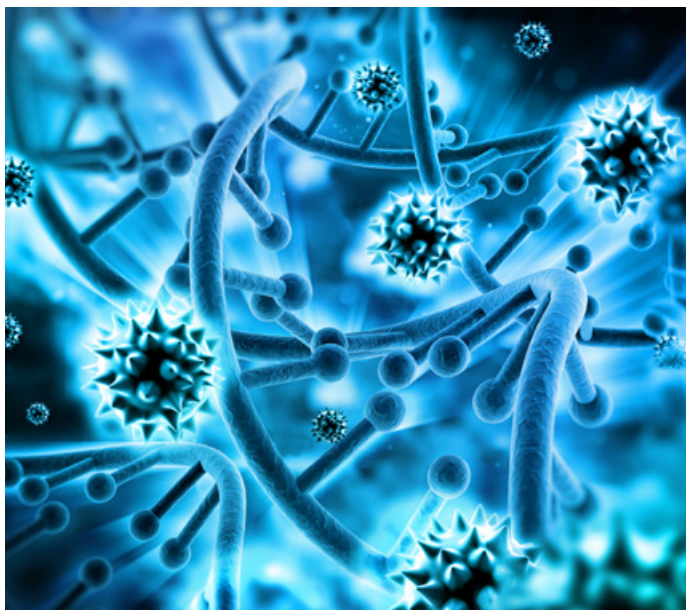
Teorie říká, že příčinou zvýšeného výskytu histaminu v těle je absence enzymu diaminoxidázy, který histamin odbourává. Některé prameny udávají, že ona absence je vrozená, a když je něco v DNA, je to velmi často vnímáno jako nezměnitelný stav. „Avšak zatímco zvýšený histamin je fenoménem častým, geneticky daný nedostatek zmíněného enzymu je velmi vzácný,“ zdůraznil dr. Stanton.

Jedním z etiologických faktorů je fakt, že diaminoxidázy je v organismu dostatek, což lze snadno prokázat laboratorně, ale je pouze částečně funkční. K látkám, které enzym nejčastěji deaktivují, patří verapamil (kalciový blokátor), ibuprofen, metamizol a dalších přibližně 40 látek, nepatří k nim antihistaminika. „Ani zde však nehledejme hlavní důvod, neboť součástí enzymu je měď. Pokud jsou pacienti zatíženi rtutí, což je obrovská molekula, ta zůstává jako iont v ledvinách, zatímco měďnaté a zinečnaté ionty jsou přes ledviny vylučovány z organismu, kde pak chybějí. Skvělý a levný indikátor intoxikace těžkými kovy je změření koncentrace zinečnatých a měďnatých iontů v moči,“ vysvětlil německý lékař.

Další histamin odbourávající enzym je histaminmetyltransferáza, vyskytující se ve střevu, ledvinách, játrech, v placentě. Je také v kůži a jeho nedostatek způsobuje kožní reakce. K řádnému fungování potřebuje dva kofaktory, vitamin B6 a S-adenosylmethionin, což je prekurzor glutathionu. Zásadní roli sehrává v detoxikaci a chelatačních pochodech. Osvědčeným řešením histaminové intolerance je podávání mědi (sůl orotát), vitaminu B6 a S-adenosinmethioninu.

Mikroimunoterapie v ordinaci dr. Stantona

V závěru se dr. Stanton zaměřil na ukázky, jak ve své ordinaci využívá mikroimunoterapii (MI), což je přístup využívající pro účely terapie tytéž komunikační dráhy a látky jako samotný imunitní systém. Látky jsou v MI přípravcích obsaženy ve fyziologických koncentracích a cílem MI je obnovení homeostázy. Jde o imunologický náhled na patofyziologii, umožňující lepší pochopení interakcí mezi endogen-



ními a exogenními faktory. MI integruje nejnovější objevy na poli imunologie a poskytuje tak hodnotný terapeutický nástroj (viz *Biotherapeutics* 1/2018, str. 30–37).

„Chronický stres se velice často pojí se zvýšenou vnímavostí k infekcím, kdy lze metaforicky říci, že je jakýmsi otevřeným oknem, jehož přičiněním se bakterie a viry v těla usídlují,“ řekl dr. Stanton. Podle něj je velice podceňovaný EB virus, jeden z osmi herpetických virů, způsobující mononukleózu. Většina populace jej v organismu má, kdy dlouhodobě přetrvává v B-lymfocytech jako asymptomatická latentní infekce. EB virus blokuje produkci ATP v játrech a ve slinivce a jeho hlavním projevem je vysoká míra únavy. Standardní medicína nemá k jeho eradikaci žádný účinný prostředek.

„Proto sahám po MI přípravku **2LEBV**. Do mé ordinace před časem přišla atraktivní dvacetiletá žena s diagnózou roztroušené sklerózy (RS). Po vyšetření na magnetické rezonanci jsem pojal podezření, že za příznaky stojí EB virus, jež jsem rozbořem IgM protilátek ve slinách prokázal. Po čtyřtýdenním podávání **2LEBV** krevní test prokázal eradikaci viru a brzy zmizely i příznaky RS. Přitom EB virózy se běžně léčí 3–6 měsíců. Dnes, rok a půl poté, je žena stále viruprostá a bez známek demyelinizačního procesu. Když lékař najde příčinu, tak pacienta vyléčí,“ rozebral první případ dr. Stanton.

O projevy herpetické infekce může jít také v případech, stěžuje-li si pacient na ztrátu čichu při neuralgii trigeminu. Zde je účinným přípravkem **2LHERP**, podávaný 2–3 měsíce jedna kapsle denně. Optimální je užívat přípravek večer nebo dokonce až před spaním, zlepšuje to terapeutické výsledky. Herpes virus je žádoucí eradikovat, neboť v nervových kořenech dokáže způsobit patologické změny.

„U dysplazií děložního čípku, které představují prekancerózy, v jejichž vzniku hlavní roli sehrávají papilomaviry (HPV), se osvědčil MI přípravek **2LPAPI**, podávaný tři až čtyři měsíce,“ uvedl dr. Stanton. Přípravkem **2LPAPI** lze zdolávat HPV infekce také u pacientů se solidními nádory, kteří užívají MI přípravky **2LC1** i **2LC1-N**.

Je-li v organismu přítomen EB virus (EBV) spolu s některým dalším herpetickým virem, doporučuje německý lékař zaměřit se nejprve na EBV a teprve poté na herpes virus. Prvně zmíněný virus významně brzdí buněčný metabolismus a útočí na játra i pankreas. Potenci EBV není radno podcenit, protože dokáže skvěle napodobovat práci imunity iniciací produkce cytokinu podobného IL-6. Tlumí tak imunitní reakci, neboť ji svým působením „udržuje v dojmu“, že už proti němu zasáhla.

Stává se, že při podávání některého z antivirových MI přípravků se objeví projevy jiné infekce. „Důvod je prostý – inteligence organismu je tak vysoká, že nechá projevit určitou infekci, aby nedal prostor jiné, horší. Toho lze terapeuticky využít – pacient má např. v těle *Candida albicans*, že v mikroskopu až září. Zároveň v sobě může mít hodně rtuti, kterou právě tato kvasinka váže a likviduje, takže v takovém případě je kontraproduktivní kandidózu léčit,“ varoval dr. Stanton. Je-li Candida ve střevech, je to signál dysbalance, již nelze řešit probiotiky. Jejich podávání je vhodné až po vyřešení dysbalanci vyvolávajícího zánětu. Candida pak mizí sama od sebe, neboť je součástí mikrobioty a jen za určitých okolností přerůstá.

V přednášce rozebranou mitochondriální dysfunkci lze řešit pomocí přípravku **2LMIREG**. „První zásada terapie zde je zablokovat toxické látky, jež se v okolí mitochondrií vyskytují. Tvorbu ATP snižuje přítomnost rtuti, olova či kalcia, běžně suplementovaného v rámci terapie osteoporózy, kdy se vápník dostává i tam, kam běžně ne. Osteoporózu však nevyvolává nedostatek kalcia, ale špatná regulace, kdy vzniká dysbalance mezi tvorbou osteoblastů a osteoklastů. Dysbalance indukuje prozánětlivý stav, vlastní příčinu osteoporózy, již lze řešit právě moderováním zánětu, například pomocí přípravků FRM,“ uvedl německý lékař. Podle něj podávání přípravku **2LMIREG** pro zvýšení tvorby ATP vyžaduje podávat i aminokyseliny.

V závěru svého vystoupení se dr. Stanton vrátil na začátek. Přípravek **2LMISEN** lze s úspěchem podávat jak pacientům vystaveným chronickému stresu, tak u syndromu vyhoření. Je-li burnout syndrom prokazatelně spojen s oslabením mitochondriální funkce, lze současně podávat **2LMIREG**. Pokud prokážeme přítomnost EB virózy, lze kombinovat s **2LEBV**.

PhDr. Pavel Taněv, MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová, Edukafarm, Praha

MUDr. MARCUS STANTON

Narodil roku 1970 v USA, medicínu vystudoval v Německu, kde také v Lübecku provozuje ambulanci praxi. Intenzivně se věnuje výzkumu střevního mikrobiomu. Často přednáší na odborných konferencích a působí také v oblasti dalšího vzdělávání lékařů. Jeho přednášky v různých zemích vycházejí z medicíny pojeté v souvislostech a zdůrazňuje v nich otevřenou a na pacienta orientovanou spolupráci všech lékařských oborů. Bere přitom v úvahu fyziologické, biochemické, patologické a další aspekty a vytváří z nich ucelený obraz. Každý pacient je podle něj jedinečný, a proto jeho individuální stav nemůže být vyjádřen prostřednictvím standardních protokolů a statistické medicíny, ale je potřeba brát v úvahu všechny vrstvy jeho osobnosti a vlivy, které na něj působí. Marcus Stanton je také členem řady odborných institucí, například prezidentem IFOS (Mezinárodní akademie pro oxidativní stres), prezidentem ProPrevent (Asociace praktického lékařství), zakládajícím členem NIKO (Síť mezooborové komplementární onkologie), redaktorem a odborným poradcem časopisu pro bezplatné lékařství CO.med (Magazine for COmplimentary MEDicine). Jako autor a moderátor televizních pořadů se věnuje popularizaci medicíny a vědy. Lze se s ním setkat na televizních stanicích RTL, N24 či na Nexworld.tv.

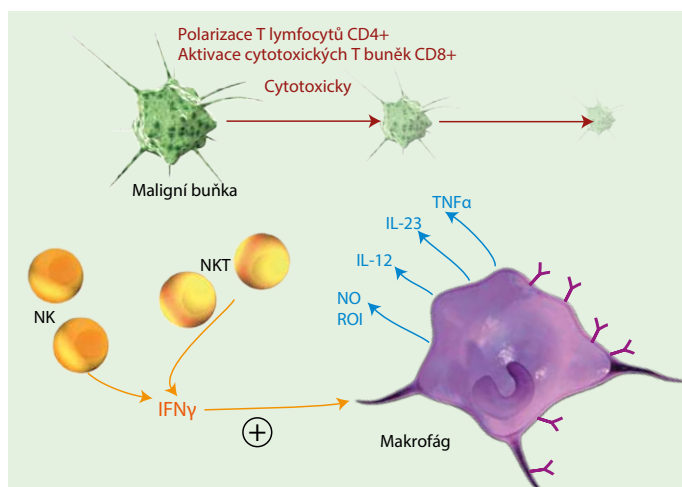
Zánět a onkologické onemocnění: vzájemné souvislosti

*Význam zánětu při vzniku nádoru je nezpochybnitelný, což platí již po desetiletí. Německý lékař Rudolph Karl Virchow, který poprvé popsal leukemické buňky, napsal již v roce 1863 v jednom ze svých článků, že „lymforetikulární infiltrace naznačují vývoj nádoru v chronických zánětlivých ložiskách“. Po roce 1863 postoupil lékařský výzkum vztahu mezi zánětem a nádorem dále a v roce 2009 bylo v časopise *The Lancet Oncology* publikováno již 24 článků na toto téma. Je však důležité rozlišovat mezi různými druhy zánětu. Zánětlivý proces je nadále zkoumán a je důležité upřesnit jeho roli ve vývoji solidních tumorů. Zánět je velmi užitečným obranným mechanismem proti neinfiltrujícím nádorům. Avšak jakmile nádor vykazuje infiltrační růst, začne využívat zánětlivý proces ve svůj prospěch. Složení v mikroimuniterapii používaného přípravku 2LC1-N je speciálně navrženo tak, aby přispívalo ke zpomalení rozvoje solidních nádorů.*

Zpomalení rozvoje nádoru lze dosáhnout inhibičními mechanismy, které podporují jeho růst, a to 1) inhibičním přechodem („přepínače“) zánětlivých makrofágů M1 na makrofágy M2, asociované s tumorem a indukující imunosupresi, 2) redukcí angiogeneze, 3) inhibiční přeměny tkáně ve smyslu epitelálně-mezenchymálního přechodu a 4) ovlivněním buněčné reparační.

Proces šíření nádorů

Maligní buňka je původně „normální“ buňka, která opakovaně mutuje a v důsledku nedostatečných kontrolních mechanismů nemůže být opravena nebo odstraněna. Tato buňka se pak množí abnormálním způsobem. Zánět je především mechanismus k ochraně hostitele před vnějšími a vnitřními inzulty, například ze strany nádorových buněk. Když se okolí maligní buňky nachází v zánětlivém stavu, může být počáteční nádor zlikvidován leukocyty, jako jsou například aktivované makrofágy typu M1. Maligní buňky mohou také být napadány NK buňkami (přirozenými zabíječi); ty vylučují interferon gamma (IFN γ) pro aktivaci makrofágů (M1), které pak syntetizují TNF α a způsobí smrt maligních buněk. Imunitní buňky rozpoznávají a ničí vznikající nádory, jak je znázorněno na obrázku 1 níže. V tomto optimálním případě nemá nádorová buňka žádnou možnost rozvinout se do infiltračního růstu a bude imunitním systémem prostřednictvím cytotoxického zánětlivého procesu eliminována. Zánět je proto spojencem organismu v boji proti šíření maligních buněk v časných stádiích onemocnění. Bohužel genetická nestabilita neoplastických buněk jim někdy umožňuje provést invazi do cévního systému.



Obrázek 1: Makrofágy M1 jsou aktivovány interferonem gamma (IFN γ) produkovaným NK buňkami a NKT-lymfocyty (NKT). Mají vysokou kapacitu pro prezentaci antigenu a produkují vysoké hladiny interleukinu IL-12 a IL-23. Vylučováním NO, ROI a TNF α stimulují reakci Th-1 a vysokou cytotoxickou aktivitu.

Nedostatek zánětlivé odezvy umožňuje růst infiltrujících maligních buněk a jejich šíření v těle (vznik metastáz). Nádor se rozrůstá. Nádorové buňky začínají vylučovat různé faktory, které jim umožňují rozvíjet a šířit se v celém lidském hostiteli. Změny prostředí v okolí nádoru (tzv. nádorové mikroprostředí) umožňuje přechod z makrofágů typu M1 na typ M2. Makrofágy typu 2 jsou stimulovány cytokiny IL-4, IL-13 a IL-10, glukokortikoidy a komplexem imunoglobulinu a TLR-ligandů a vytvářejí ideální podmínky pro růst nádorů vylučováním velkého množství IL-10, IL-1R, IL-1-decoyR, TGF β , EGF, BasicFGF a VEGF a v menší míře IL-12.

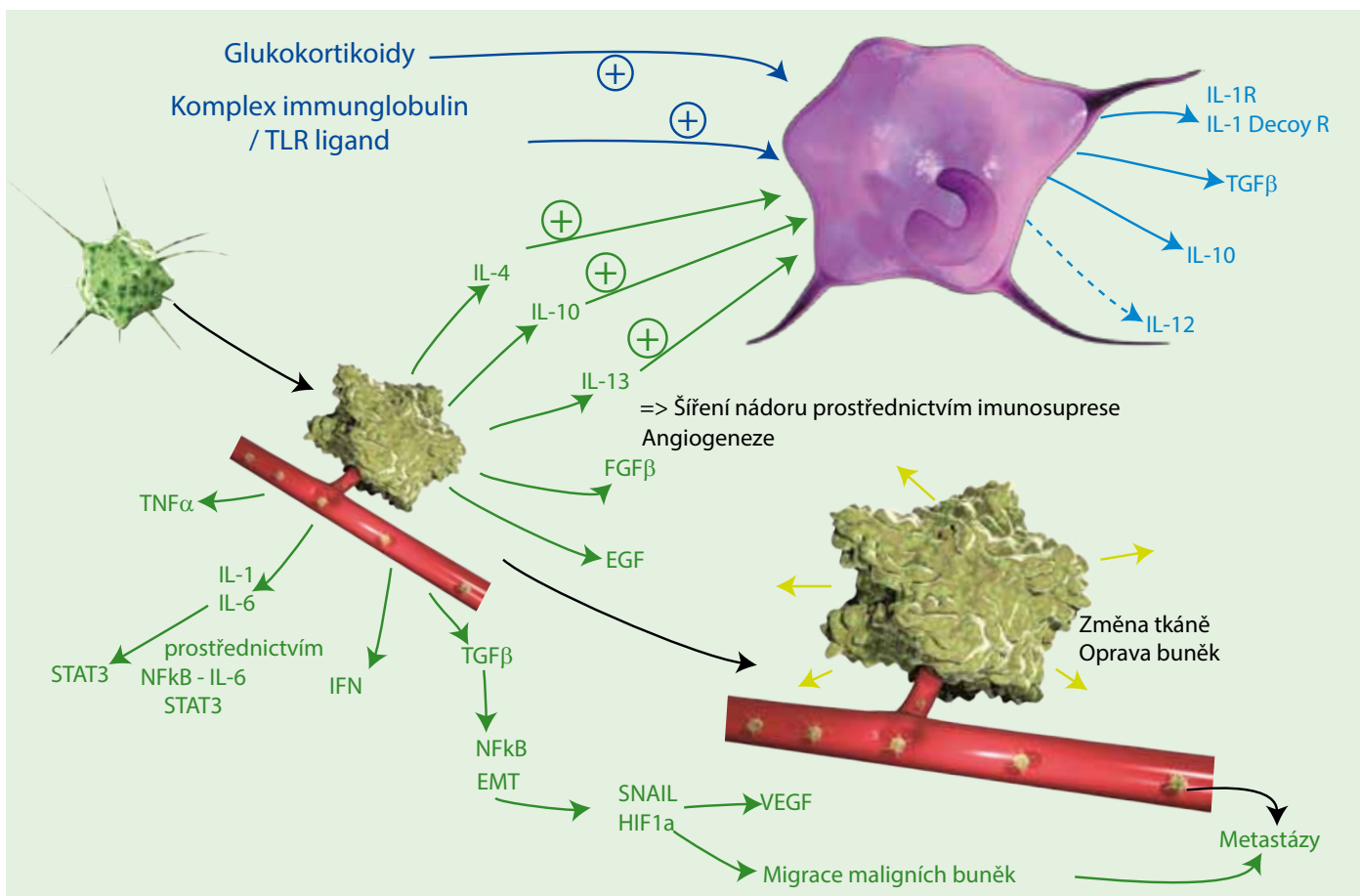
Přechod z makrofágů typu M1 na typ M2 má několik účinků podporujících růst nádorů:

1. Podpora angiogeneze umožňuje nádoru dodat živiny a takzvanou invazi (metastázování prostřednictvím cévního systému). To zajišťuje jeho růst a podporuje jeho šíření.
2. Je podporován vývoj metastatických oblastí.
3. Jsou podporovány přeměny tkání.
4. Celkově je usnadněno šíření nádoru.

Souvislost mezi zánětem a nádorem lze částečně vysvětlit následujícími dvěma molekulárními mechanismy:

- **Vnitřní cesta:** Vnitřní cesta aktivuje onkogeny, které pak iniciují zánětlivý proces.
- **Vnější cesta:** Vnější cesta zahrnuje všechny zánětlivé faktory, které zvyhodňují vznik nádoru.

Tyto dvě cesty aktivují tři klíčové faktory: NF- κ B, HIF-1 α a STAT3, což je do značné míry umožněno výše zmíněnou změnou mik-



Obrázek 2: Schematické znázornění vzniku solidního tumoru. Nádorová buňka uvolňuje růstové faktory (VEGF, EGF, FGFβ, TGFβ), které stimulují angiogenezi. Navíc jsou produkovány cytokiny, které způsobují přechod z makrofágů typu M1 na typ M2 a imunosupresi, což umožňuje růst nádoru.

roprostředí. Obrázek 2 ukazuje různé mechanismy, které nádor využívá pro svůj vývoj a šíření v organismu.

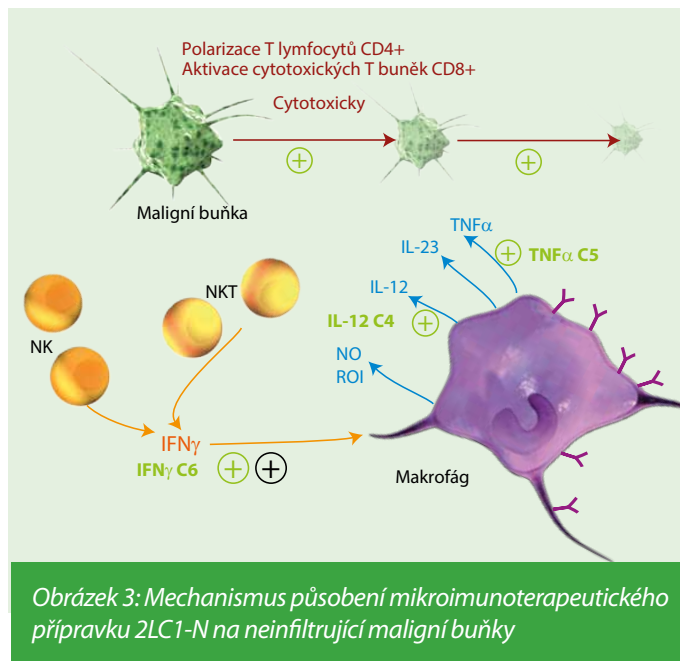
Mechanismus působení mikroimunoterapeutického přípravku 2LC1-N



Mikroimunoterapie využívá principů popsaných R. Arndtem a H. Schulzem. Na základě tohoto principu účinek imunologicky aktivních látek je inhibován, modulován či stimulován odlišnými nízkými koncentracemi obsahových látek. Přípravek **2LC1-N** používaný v mikroimunoterapii přispívá k podpoře imunitního systému u solidních nádorů, a to na základě svého specifického složení.

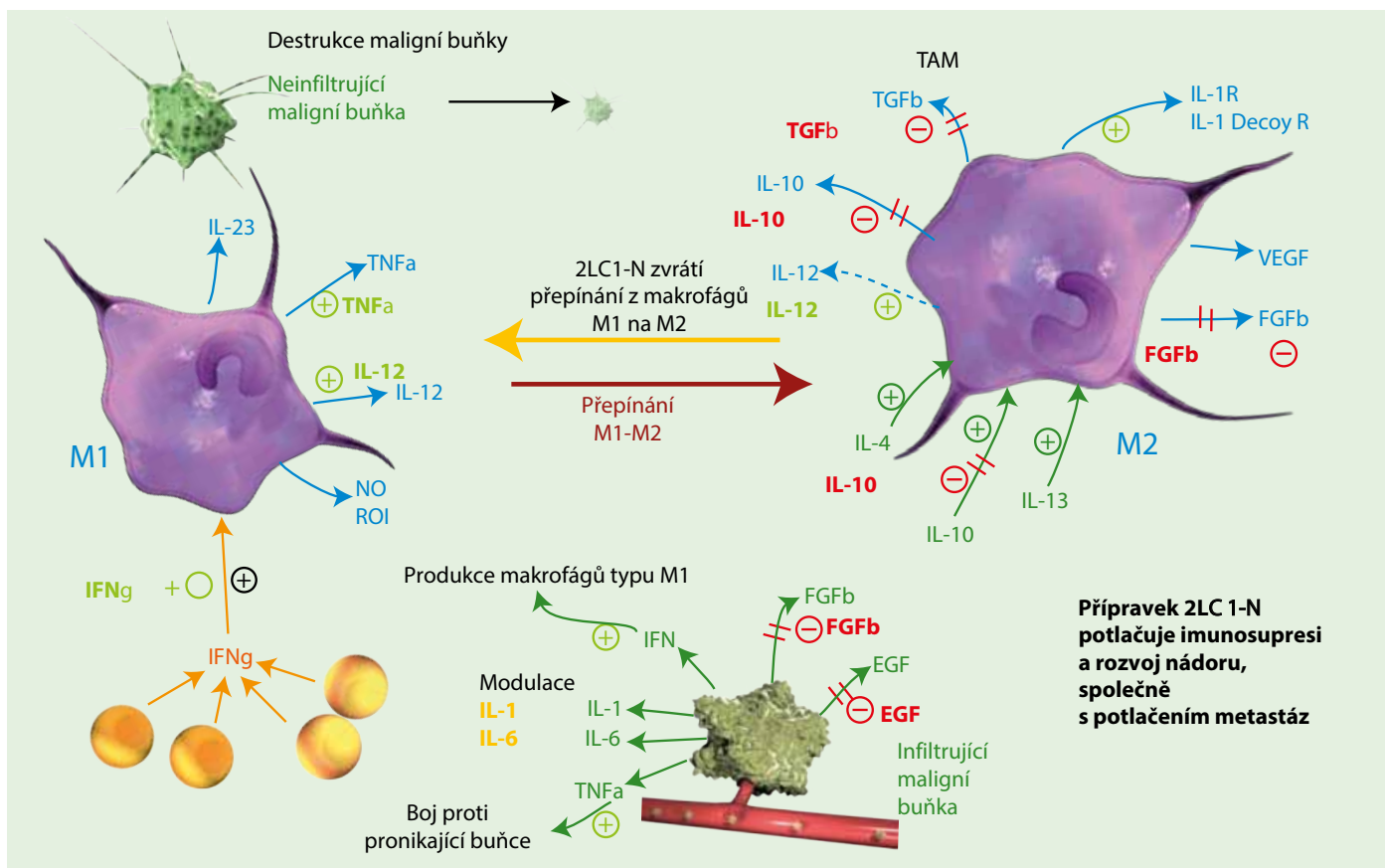
Přípravek 2LC1-N a cytotoxicita: neinfiltující nádorové buňky

Jakmile imunitní systém detekuje neinfiltující nádorovou buňku,



Obrázek 3: Mechanismus působení mikroimunoterapeutického přípravku 2LC1-N na neinfiltující maligní buňky

ku, dojde k zánětlivé reakci typu Th1. NK buňky (přirození zabijáci) a NKT buňky (T lymfocyty s některými vlastnostmi NK buněk) vylučují interferon gamma, který indukuje aktivaci makrofágů typu M1. Makrofágy M1 produkují cytotoxické látky, např. oxid dusnatý (NO)



Obrázek 4: Mechanismus působení mikroimunoterapeutického přípravku 2LC1-N na přechod makrofágů M1 na makrofágy M2

a cytokiny IL-23, IL-12 a TNF α . Přítomnost interferonu gama v nízké koncentraci podporuje aktivaci makrofágů M1. Díky přítomnosti IL-12 a TNF α v nízké koncentraci se zesiluje destrukce neinfiltrovujících nádorových buněk. Tento mechanismus podporuje boj proti nádorovým buňkám, které by jinak unikly kontrolním systémům.

Přípravek 2LC1-N a přechod makrofágů z typu M1 na typ M2: šíření nádoru

Jakmile nádorová buňka vypne kontrolní mechanismy imunitního systému, začne se rozvíjet infiltrační růst a nádor se zvětšuje. Přechod z makrofágů M1 na M2 nastává v závislosti na vývoji nádoru.

TAM (makrofágy asociované s nádorem)/makrofágy M2 jsou stimulovány cytokiny IL-4, IL-10 a IL-13 uvolněnými nádorem. Makrofágy M2 vylučují velmi malá množství prozánětlivých cytokinů (IL-12, IL-1 β , TNF a IL-6) a na druhé straně vysoká množství imunosupresivních cytokinů (IL-10 a TGF β). TAM/ makrofágy M2 podporují kancerogenezi. Suplementace nízké dávky cytokinu IL-12 umožňuje potlačit přepnutí z makrofágů M1 na M2 a transformovat již vzniklé M2 makrofágy zpět na makrofágy M1. Přítomnost některých typů prozánětlivých cytokinů v nízké koncentraci napomáhá ničení nádorové buňky.

Přípravek 2LC1-N a nádorová angiogeneze

Nádor potřebuje pro svůj růst konstantní a rostoucí přísun živin, jejichž dodávka probíhá přes krevní cévy. Angiogeneze je proto klíčovým faktorem růstu nádoru. Angiogeneze zahrnuje mnoho faktorů, jako je TGF β , EGF, VEGF a FGFb. Tyto faktory jsou vylučovány jak infiltrujícími nádorovými buňkami, tak makrofágy M2/TAM.

Tři z těchto růstových faktorů, TGF β , EGF a FGFb, jsou obsaženy v přípravku ve velmi nízké koncentraci s inhibičním účinkem. Tento fakt výrazně zpomaluje angiogenezi a snižuje přívod živin do nádoru. Růstový faktor VEGF je nepřímo potlačen velmi nízkou koncentrací TGF β , což vede k blokaci NF κ B dráhy a nakonec ke snížení sekrece VEGF.

Přípravek 2LC1-N a zánětlivá Th2 reakce indukovaná nádorovými buňkami

Různé signalizační dráhy zánětlivých reakcí imunitní sy Th2 probíhají přes NF κ B, HIF-1 α a STAT3. Tyto mechanismy jsou spouštěny pomocí TGF β . Přítomnost TGF β ve velmi nízké koncentraci s inhibičním efektem odušňuje potlačení zánětlivé reakce Th2, jak je znázorněno na obrázku 5 výše.

Přípravek 2LC1-N a imunosuprese vyvolaná nádorovými buňkami

Pokud jsou aktivovány makrofágy M2, uvolňují IL-10 a TGF β včetně IL-1R a IL-1 decoyR. Použití TGF β a IL-10 ve velmi nízké koncentraci s inhibičním efektem působí proti tomuto mechanismu, podporujícímu růst nádoru.

Závěr

Zánět je fyziologickým a ochranným mechanismem lidského organismu, a to jak proti vnějším faktorům, jako jsou viry nebo bakterie, tak i proti vnitřním, jako jsou zmutované, nádorové buňky. Zánětlivý proces je pro organismus užitečný a v případě neinfiltrovujících

cích nádorových buněk dokonce život zachraňující. Nádorové buňky však vytvářejí a aktivují mechanismy, s jejichž pomocí se jim daří oslabit obranné mechanismy imunitního systému, dokonce je využít ve svůj prospěch, s cílem infiltrovat zdravou tkáň a množit se v ní.

Jakmile se tyto infiltruující nádorové buňky usadí ve zdravé tkáni, záměrně a účelově mění imunitní obranné mechanismy ve svém okolí ve svůj prospěch. Tento proces probíhá formou modifikace fenotypu makrofágů z M1 na M2 a vylučováním cytokinů a růstových faktorů, které stimulují angiogenezi a vytvářejí imunosupresivní účinek. Celý tento proces významně přispívá k šíření metastáz. Znalosti z patofyziologie procesu vzniku solidních tumorů vedla k využití imunoterapeutického přístupu v podobě přípravku 2LC1-N, který vede ke stimulaci protinádorových mechanismů a inhibici nádorových mechanismů. Znalosti z patofyziologie procesu vzniku solidních tumorů vedla k využití imunoterapeutického přístupu v podobě přípravku 2LC1-N, který vede ke stimulaci protinádorových mechanismů, inhibici nádorových procesů na úrovni jak kmenových nádorových buněk, tak samotných buněk nádoru a metastáz. Na inizační léčbu přípravkem 2LC1-N pak navazuje imunoterapie 2LC2 pro onkologické pacienty, kteří jsou v remisi trvající déle než jeden rok. Tento přístup tak zajišťuje imunovigilanci a dohled nad aktivitou kmenových nádorových buněk.

Literatura

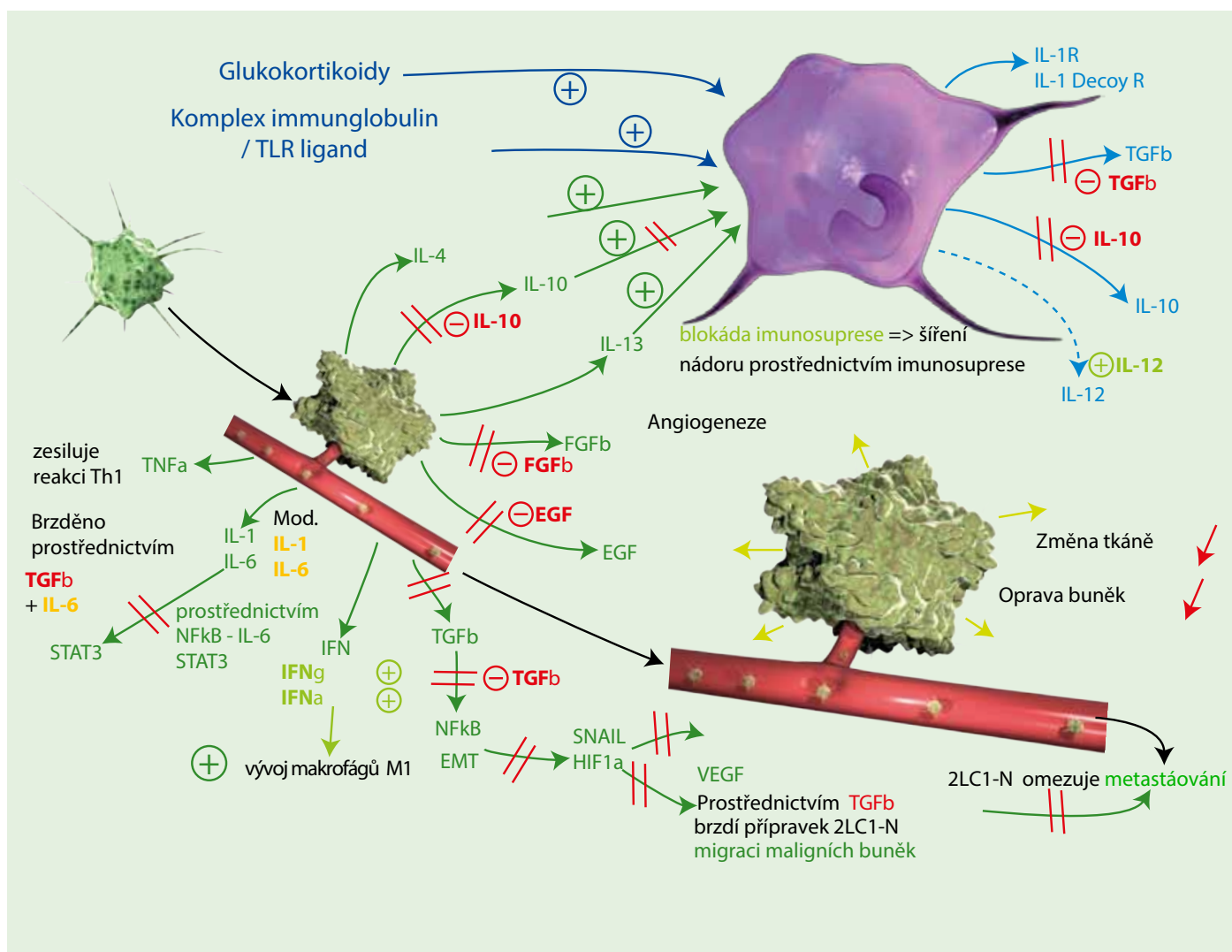
1. F. Balkwill, A. Mantovani. *Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet* 2001;17;357(9255):539-45.
2. Y. Wu, B.P. Zhou. *Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. Cell Cycle* 2009;8:326773.
3. S.K. Watkins, N.K. Egilmez, J. Suttles et al. *IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages in vitro and in vivo. J Immunol* 2007;178:1357-1362.
4. A. Mantovani, P. Romero, A.K. Palucka, et al. *Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. Lancet* 2008;371(9614):771-83.
5. C. Porta, P. Larghi, M. Rimoldi, et al. *Cellular and Molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology* 2009; 214:761-77.
6. A.Sica. *Role of tumor-associated macrophages in cancer related inflammation. Exp Onc* 2010;32:153-158

MUDr. Lourdes Reig, Španělsko

MUDr. Pascale Jenaer, viceprezident

Mezinárodního Institutu pro mikroimunoterapii

PharmDr. Béatrice Lejeune, Francie



Obrázek 5: Mechanismus působení mikroimunoterapeutického přípravku 2LC1-N na angiogenezi

Mikroimunoterapie: otázky a odpovědi

Lze přípravky Labolife používat u gravidních?

Nebyly prováděny žádné studie, které by sledovaly bezpečnost podávání těchto přípravků u gravidních. Považuji je za bezpečné, ale jejich použití u těhotných je nutno zvažovat individuálně dle stavu pacientky.

Jak podávat produkty Labolife u pacientů starších 75 let? Je zde změněné dávkování?

U starších pacientů se podává stejná dávka jako dávka doporučená, tedy 1 kapsle denně. Jelikož se jedná o fyziologické dávky účinných látek, není nutné rozlišovat pacienta v produktivním věku a seniora.

Na jaké nemoci je vhodný přípravek 2LMIREG a jaké lze očekávat výsledky?

2LMIREG se používá u stavů doprovázených sníženou mitochondriální aktivitou, což jsou také některá genetická onemocnění. Ze zkušenosti kolegů vím, že se tento přípravek s úspěchem uplatňuje u pacientů s Downovým syndromem, u nichž dochází ke zlepšení, stejně tak je tento přípravek používán jako součást komplexnějšího protokolu pro léčbu tyreopatií, kde poskytuje podporu mitochondriální funkci.

Jaký přípravek použít na herpes zoster/pásový opar?

Na pásový opar používáme **2LZONA**, v akutní fázi intenzivnější režim (3 kapsle denně), v sestupném dávkovacím režimu pak 2 kapsle a dlouhodobě až po dobu 3 měsíců 1 kapsle denně. Cílem není jen antivirotický efekt, ale eradikace viru z organismu, proto ona déletrvající léčba.

Jaký je rozdíl mezi produkty 2LC1-N a 2LC2?

2LC1-N se používá u solidních nádorů v aktivní fázi onemocnění, **2LC2** je určen pro fázi remise tohoto onemocnění.

Při podávání přípravků Labolife se dělají pauzy, nebo se podávají kontinuálně?

Přípravky MI se podávají kontinuálně, po dobu 3 měsíců, kdy dojde k revizi stavu pacienta, a buď dosavadní léčba pokračuje, nebo je změněna.

Lze využít 2LC1-N u preonkologických pacientů?

To bych nedoporučovala. MI velmi precizně pracuje s imunitním systémem, který v tomto případě charakterizuje remise nádorového onemocnění solidním nádorem. Pokud bych měla volit onkologickou prevenci, spíše bych využila infuzní formu vitamínu C, který má řadu komplexních účinků. Byla jsem informována, že stejný názor má ve vaší zemi i prof. Pavel Klener, který vitamin C a glutathion ve své publikované práci v odborném časopise prezentoval jako součást protokolu prevence nádorových onemocnění.

Je po nasazení produktů Labolife pozorováno také přechodné zhoršení zdravotního stavu?

Ve své praxi jsem nic takového nepozorovala, což si vysvětluji tím, že dochází k jemné koordinaci a modulaci imunitního systému. Po vysazení léčiv dobře nastavený imunitní systém dále pracuje sám, pokud byla léčba dobře zvolena.

Jaká je zkušenost s léčbou atopických stavů pomocí MI?

V praxi na atopické a alergické stavy používáme **2LALERG**.

Pokud je třeba během léčby podat antibiotikum, jak se nakládá s MI? Přerušuje se podávání nebo se podává kontinuálně?

Antibiotická léčba významně zasahuje do funkce imunitního systému, proto MI léčbu přerušujeme, pacientům s antibiotickou léčbou doporučujeme krytí vhodnými probiotiky. Jakmile je ATB léčba dokončena, pokračujeme s MI terapií.

Jak léčit infekční mononukleózu s jaterními postiženími?

MI na mononukleózu nasazuje přípravek **2LEBV**. V akutní fázi 3-4 kapsle denně, v sestupném režimu až na 1 kapsli denně udržovací dávky. Progresi jaterního poškození můžeme pozastavit podáváním glutathionu či některých přípravků na bázi sylimarinu či fosfatidylcholinu. Přístupy k hepatoregeneraci se různí podle zkušeností jednotlivých lékařů.

Jak léčit bradavice/veruky?

Bradavice jsou častý problém, hlavně u dětí procházejících těžkým obdobím, jako je rozvod rodičů, problémy ve škole atd. My sice víme, že po odeznění problémů a po stabilizaci imunity tyto viry ustupují, ale to může trvat velmi dlouho. Proto saháme po **2LVERU**, který jemně a precizně směřuje imunitní systém proti viru způsobujícímu bradavice, dále obsahuje specifické nukleové kyseliny, které vedou k chybnému přepisu nukleové kyseliny viru na proteiny, takže znemožňují replikaci viru samotného. MI je v oblasti virologie velmi úspěšná.

Jak léčit chronické recidivující chlamydiové infekce?

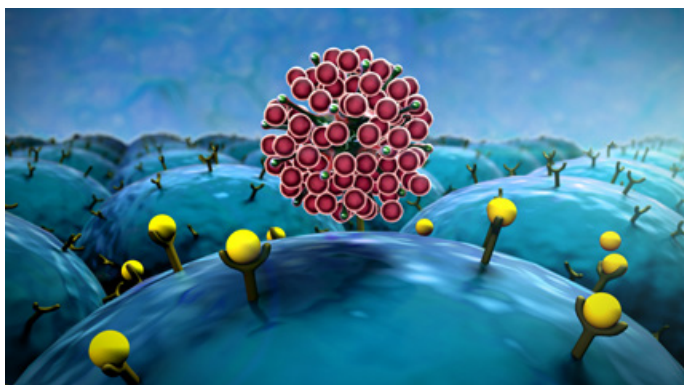
Chlamydiové infekce jsou intracelulární bakteriální infekce, jen částečně ovlivnitelné antibiotickou léčbou. Proto používáme jako další prostředek k jejich eradikaci také **2LCHLA**, a to po dobu 3-6 měsíců. Důležité je pracovat s touto infekcí byť v latentním stadiu i proto, že chlamydie přispívají ke snížení schopnosti reprodukce, a to u obou pohlaví.

Jaké jsou postupy u autoimunitních onemocnění?

Nejčastější autoimunity, které se pokoušíme mikroimunoterapií řešit, jsou roztroušená skleróza (**2LSEP**) a psoriáza (**2LPSO**), kdy léčba je minimálně 6měsíční a déle. Velmi častými jsou v této době autoimunity spojené se štítnou žlázou. Zde si musíme sestavit protokol z více produktů. Například moje kolegyně Petra Blum používá u tyreopatií protokol sestávající z **2LEID** (chronická infekční zátěž), **2LINFLAM** (zánět), **2LMIREG** (regulace mitochondriální aktivity) a **2LEBV** (eradikace EBV viru, pokud je přítomný).

Lze podávat současně 2LHERP, 2LEBV, 2LCMV u pacienta s anamnestickými protilátkami proti všem virům? V jakém léčebném schématu?

Ano, lze podávat více produktů během jedné léčebné kúry, ale vždy s rozestupem 2 hodin mezi jednotlivými produkty. Nicméně já bych se u takového pacienta zaměřila prioritně na eradikaci EBV. Po úspěšné léčbě proti tomuto viru se zdravotní kondice a imunitní systém pacienta mohou zlepšit natolik, že potlačí ostatní přítomné viry v organismu včetně herpes. Samozřejmě tomu



Lze pomoci, a to tak, že v druhé fázi nasadíme protitherpetickou léčbu či přípravek **2LCMV**, podle individuálního stavu a intenzity virové zátěže u pacienta.

Je možná MI terapie Crohnovy choroby po selhání biologické léčby?

Střevní onemocnění jsou velmi častá, zvyšující se výskyt Crohnovy nemoci i ulcerózní kolitidy pozorujeme v praxi. Péče o střevo je komplexní, patří sem suplementace vitamínu D, pokud je třeba, obnovení správné funkční probiotické masy, optimalizace mikrobioty. Jako součást této celkové péče o střevo může také pomoci přípravek z oblasti MI, jde o **2LMICI**. Jak jsem naznačila, léčba by měla být několikaměsíční.

Lze při současném podávání vitamínu C a MI přípravků zkrátit dobu podávání MI produktů?

Ve své praxi používám také vitamín C i glutathion. Na základě této zkušenosti mohu říci, že se tyto postupy synergicky doplňují. Vypozorovala jsem, že imunitní systém reaguje dobře na MI tehdy, pokud je dostatečně reaktivní. Tuto reaktivitu je schopen navodit právě vitamín C, případně v kombinaci s glutathionem. Pracuji s infuzními formami, ale zde v Čechách jsem se seznámila i s liposomální formou vitamínu C, která podle mého názoru může být také velmi užitečná a ne tolik invazivní jako infuze. MI pak může efektivněji, přesněji a precizněji s imunitou pracovat. Na otázku, zda se s pomocí vitamínu C zkrátí doba podávání MI přípravků, nemohu odpovědět jednoznačně, ale zcela jistě se tak léčba zefektivní.

Jaké zkušenosti jsou s využitím mikroimunoterapie v rámci potlačení zdravotních následků stresu?

Aktivovaná stresová osa u pacienta se může rozvinout různými směry. Nejznámější je osa hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvinek. Zde se vlivem stresu zvýší produkce stresových hormonů a tento stav pomáhá ke zvládnutí krátkodobého stresu. Pokud ale tento stres přetrvává dlouhodobě, tedy déle než 3 měsíce, dochází postupně k zpětnovazebnímu útlumu aktivity této osy a z dlouhodobého hlediska až k atrofii kůry nadledvinek a somatizaci zdravotních problémů na úrovni CNS, astmatu, diabetu vlivem na slinivku, artritidy, rozvoje osteoporózy. Jelikož ne vždy je možné stresové faktory omezit, lze pomoci alespoň tím, že zvýšíme odolnost těla vůči stresu. Jako adaptogen v oblasti mikroimunoterapie používám **2LMISEN**. Jedná se o směs cytokinů, růstových faktorů, DHEA, DMSO a specifických nukleových kyselin, která omezí rozvoj somatizace zdravotních projevů stresu, a to hlavně na imunitní úrovni. Pacienta ale vždy hned na začátku poučím, že terapie je dlouhodobá, trvající minimálně 3, optimálně 6 měsíců. Tuto dobu

totiž pokládám za období, během kterého v organismu vznikají biochemické změny vedoucí k vyústění různých onemocnění typu diabetes, hypertenze, astma, bolesti pohybového aparátu atd. **2LMISEN** lze vnímat jako brzdu, která nedovolí aktivní stresové ose projevit se v plném klinickém obraze.

Lze využít mikroimunoterapii k léčbě roztroušené sklerózy?

Věková hranice pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) se snižuje. V praxi vidím také pacienty s RS, kteří měli RS diagnostikovanou před desítkami let a jsou pouze na udržovací léčbě. V léčbě RS lze využít mikroimunoterapii ve formě přípravku **2LSEP**, který se svým složením cytokinů, neurotrofinů, růstových faktorů a specifických nukleových kyselin zasahuje do patogeneze rozvoje RS, napomáhá stabilizaci zdravotního stavu a udržuje integritu nervového a imunitního systému. Pacienti z léčby profitují v kombinaci s nastavenou standardní terapií, nebo i samostatně u hraničních stavů.

Lze mikroimunoterapií ovlivnit i počáteční fázi syndromu vyhoření?

Počátek syndromu vyhoření můžeme nahlédnout u pacienta v jeho životě, kdy jsou jeho individuální schopnosti a znalosti v rozporu s pracovními požadavky. Celou situaci vnímá jako stres, který po čase přechází ve vyčerpání a nakonec v cynismus. Tyto stavy jsou doprovázeny mimo jiné sníženou funkční kapacitou imunitního systému. Ruku v ruce může tento stav doprovázet i deprese, ale není to pravidlem. Kromě toho, že pacienti musí najít vztah k sobě a také si upravit pracovní zátěž, můžeme pomoci tím, že podpoříme mitochondriální funkce pomocí **2LMIREG**, stresovou zátěž **2LMISEN**, virovou zátěž podle typu virů **2LEBV**, **2LHERP**, **2LCMV**, **2LZONA**, zvýšíme celkovou imunitní odolnost **2LEID**. U 50 % případů doprovází syndrom vyhoření také deprese, kdy lze využít benefitu přípravku **2LDEP**. Stejně, jak syndrom vyhoření vzniká po delší dobu, i jeho léčba je dlouhodobější v řádu měsíců.

Stres se velmi často somatizuje v různých potížích zažívacího traktu, například střev. Máte zde nějaký postup?

Pokud se budeme držet v mantinelech mikroimunoterapie, pak lze využít formulaci **2LMICI**. Jedná se o formulaci zaměřenou na chronické záněty střev. Je všeobecně známý fakt, že tenké a tlusté střevo jsou spojeny přes osu mozek-střevo s centrálním nervovým systémem. Proto se distres může velmi rychle projevit jako dyskomfort v gastrointestinálním traktu. Druhým významným faktem je znalost, že ve střevech se tvoří 70 % imunitního systému, a to prostřednictvím Peyerových plaků. Zdraví střeva je tedy důležité pro zachování integrity a homeostázy organismu, jelikož střevo jsou úzce propojena s CNS, endokrinním systémem (střevní produkce hormonů sekretinu, cholecystokininu, ghrelinu) a imunitou, tudíž se systémy zajišťujícími homeostázu a integritu organismu.

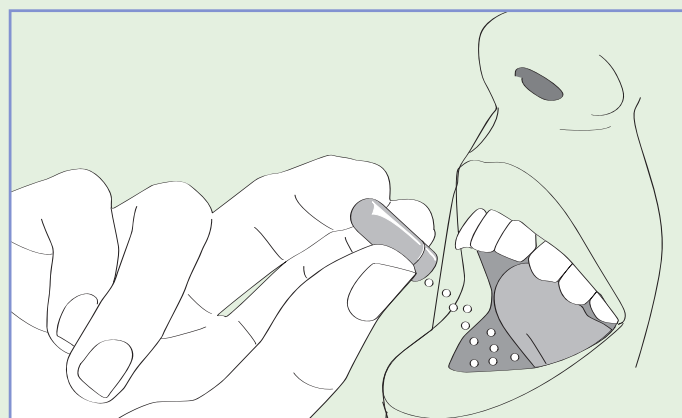
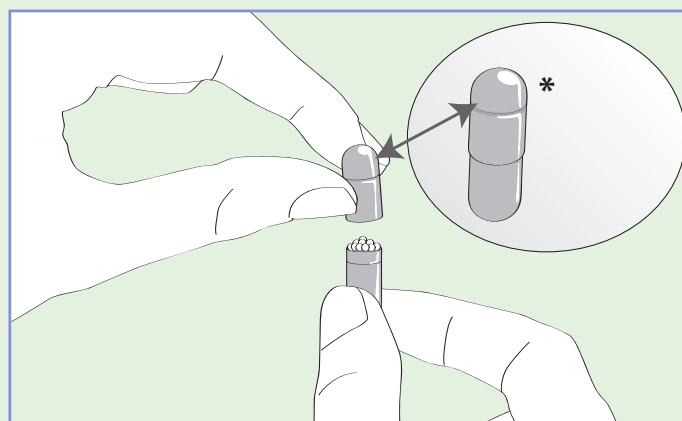
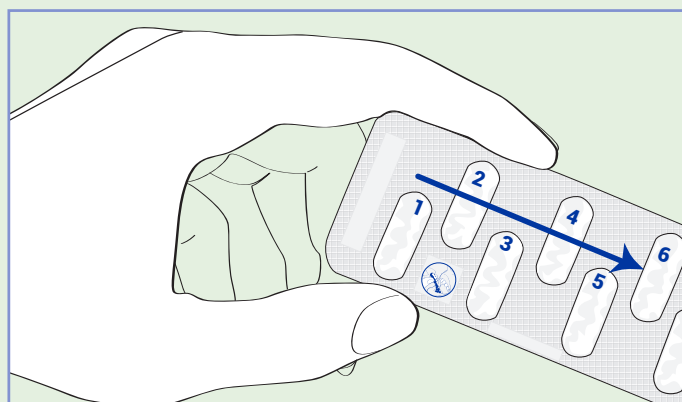
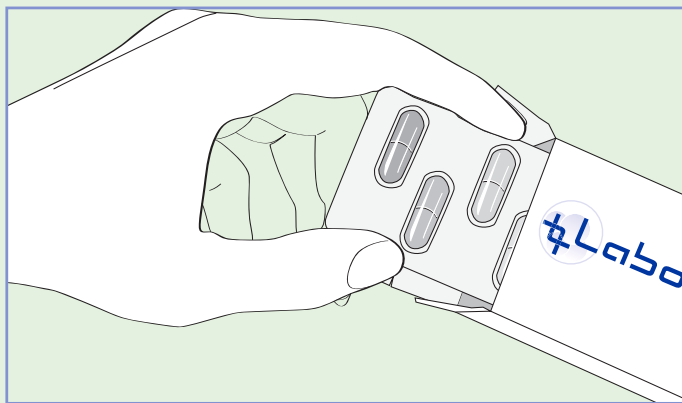
Jaký arzenál mikroimunoterapeutických přípravků lze využít v boji s bakteriálními infekcemi?

Bakteriální onemocnění jsou primárně léčena antibiotiky, nicméně vedlejší účinky antibiotik vedou k potlačení přirozené mikroflóry, následkem čehož vzniká přechodná imunosuprese. Pro modulaci a regulaci imunitních funkcí lze použít samostatně nebo v kombinaci přípravky typu **2LTOXO** zaměřené na léčbu toxoplazmózy, **2LCHLA** na léčbu chlamydiových infekcí.

Na otázky odpovídali MUDr. Gudrun Mekle a MUDr. Marcus Stanton.

MIKROIMUNOTERAPEUTICKÁ LÉČIVA

- **FARMACEUTICKÁ FORMA:** impregnované granule.
- **BALENÍ:** Krabička s 30 tobolekami, obsahující 3 blistrová balení. Každé z nich obsahuje 10 tobolek. Tyto kapsle jsou barevně kódovány a číslovány od 1 do 10.
- **ZPŮSOB PODÁNÍ:** Otevřete toboleku, nasypete její obsah (granule) pod jazyk a nechte ji rozpustit. Granule je třeba užívat nalačno, 15 až 30 minut před snídaní. Pokud zapomenete užít ráno, vezměte si granule jednu hodinu po jídle. Tobolky musí být bezpodmínečně užívány v číselném pořadí uvedeném na blistru (od 1 do 10). Pokud se mají užívat dva různé přípravky současně, je třeba, aby mezi jejich užitím uplynuly nejméně dvě hodiny.
- **DÁVKOVÁNÍ:** Obvyklá dávka je jedna kapsle denně, ráno před snídaní. V některých případech je možno interval podávání zkrátit, pokud to doporučuje lékař, avšak i potom kapsle musí být užívány v číselném pořadí od 1 do 10.
- **KONTRAINDIKACE:** Přecitlivělost na kteroukoli z účinných nebo pomocných látek obsažených v přípravku.
- **UPOZORNĚNÍ:** Nepřerušujte léčbu bez souhlasu lékaře.
- **INTERAKCE PŘÍPRAVKU:** Tyto léčivé přípravky jsou kompatibilní s jakoukoli lékovou terapií bez ohledu na typ.
- **POKYNY K UŽÍVÁNÍ:** Přípravky by neměly být užívány v případě přecitlivělosti na kteroukoli z účinných nebo pomocných látek. Obsahují laktózu a sacharózu v malém množství. Pokud u vás lékař diagnostikoval nesnášenlivost některých typů sacharidů, poraďte se s ním dříve, než začnete tyto přípravky užívat.
- **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Informujte svého lékaře v případě, že jste těhotná nebo kojíte.
- **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Ve vzácných případech se při podávání kapslí nalačno může objevit dyspepsie (poruchy zažívacího traktu). V takovém případě užívejte granule 1 hodinu po jídle.
- **PODMÍNKY SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte při pokojové teplotě, na chladném a suchém místě.



Návod k užívání MI přípravků

APLIKACE MIKROIMUNOTERAPIE VE VŠEOBECNÉM LÉKAŘSTVÍ



PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ* (obsah kapsle podáván sublingválně)
2LALERG	Alergické reakce typu IgE (hypersenzitivita typu 1) Alergická rýma, senná rýma, alergické astma, alergický ekzém	Prevence: 1 cps denně 2 měsíce před výskytem alergenů a po celou dobu alergie Při akutních alergických reakcích: 2–4 cps denně do vymizení symptomů
2LDEP	Mírná až středně těžká deprese	2 cps denně až do nástupu klinického zlepšení Udržovací dávka: 1 cps denně → 10 dní v měsíci
2LEID	Ve všech případech imunodeficiency V případě častých chřipkových infekcí Po ukončení léčby (např. léčba kortikosteroidy)	Udržovací dávka: 1 cps denně → 10 dní v měsíci Podpůrná dávka: 1 cps denně → 3 měsíce Při akutních infekcích: 2–3 cps denně až do nástupu klinického zlepšení
2LINFLAM	Akutní a chronická zánětlivá onemocnění (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, kolitida, cystitida ...) a neinfekční zánětlivá onemocnění	1–3 cps denně (dle intenzity zánětu) až do nástupu klinického zlepšení
2LMICI	Chronické střevní záněty	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců
2LVERU	Bradavice (<i>verruca vulgaris</i> , <i>verruca plana</i> , <i>verruca plantaris</i>)	1 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení

PODPORA IMUNITY U ZDRAVOTNÍCH PROBLÉMŮ SOUVISEJÍCÍCH S VĚKEM



PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ* (obsah kapsle podáván sublingválně)
2LDEP	Depresivní stavy	1 cps denně udržovací léčba
2LINFLAM	Imunitní podpora při zánětech	1 cps denně udržovací léčba
2LMdA	Alzheimerova choroba	1 cps denně udržovací léčba
2LMIREG	Podpora mitochondriální aktivity	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců
2LPARK	Parkinsonova nemoc	1 cps denně udržovací léčba
2LEID	Akutní, chronické a recidivující infekce	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců
2LMICI	Chronické střevní záněty	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců

VYUŽITÍ MIKROIMUNOTERAPIE V OBLASTI UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU



PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ* (obsah kapsle podáván sublingválně)
2LCHLA	Imunitní podpora u infekcí Chlamydia trachomatis	1 cps denně → 6 měsíců
2LHERP	Imunitní podpora u virových infekcí typu herpes simplex typu I a II	Při akutních infekcích: 2–3 cps denně → až do vymizení symptomů Podpůrná léčba: 1 cps denně → po dobu 6 měsíců
2LPAPI	Imunitní podpora u infekcí papilomavirem (HPV) a jejich důsledků: anogenitální kondylom a cervikální dysplázie	1 cps denně → 3–6 měsíců 1 cps denně → do vymizení symptomů
2LC1-N	Imunitní podpora při léčbě solidních nádorů	Podpůrná léčba: 1 cps denně → až do stabilizace biologických markerů Při relapsu /nebo při závažném průběhu onemocnění: 1–2 cps denně → 1–3 měsíce a po 3 měsících 1 cps denně
2LEID	Imunitní podpora u akutních, chronických nebo rekurentních infekcí	Při akutních infekcích: 2–3 cps denně → po dobu 3 dnů, pak 1 cps denně dle individuálního stavu pacienta V prevenci: normální imun. systém: 1 cps denně → 10 dní v měsíci deficitní imun. systém: 1 cps denně dle individuálního stavu pacienta

IMUNITNÍ PODPORA A ADJUVANTNÍ LÉČBA AUTOIMUNITNÍCH A NEUROLOGICKÝCH PORUCH



PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ* (obsah kapsle podáván sublingválně)
2LPARK	Parkinsonova nemoc Syndrom neklidných nohou Hyperaktivita u dětí	1 cps denně udržovací léčba 1 cps denně až do nástupu klinického zlepšení 1 cps denně až do nástupu klinického zlepšení
2LPR	Mírná až středně těžká revmatoidní artritida	1 cps denně udržovací léčba
2LPSO	Psoriáza	1 cps denně → dlouhodobá terapie po dobu 4–12 měsíců
2LSEP	Roztroušená skleróza	1 cps denně udržovací léčba
2LDEP	Depresivní stavy	1 cps denně udržovací léčba
2LMdA	Alzheimerova choroba	1 cps denně udržovací léčba



PODPORA IMUNITN. SYSTÉMU U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ A PŘI PODPOŘE STANDARDNÍ ONKOL. LÉČBY

PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ*
2LC1-N	Solidní nádory	(obsah kapsle podáván sublingválně) Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LC2	Solidní nádory v úplné remisi trvající déle než jeden rok	Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LCL1	Chronická lymfocytární leukémie, akutní leukémie, lymfoblastický, Hodgkinův lymfom	Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LCLM	Zhoubné hemopatie, akutní a chronická myeloidní leukémie.	Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LKAH	Mnohočetný myelom, Kahlerova choroba a Waldenströmova makroglobulinémie	Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LNH1	Maligní hemopatie, non-Hodgkinův lymfom	Při léčbě: 1 cps denně V relapsu a/nebo při těžkých stavech: 1–3 cps denně → 1–3 měsíce podle klinického stavu
2LTNM	Maligní neurologické nádory	1 cps denně



IMUNITNÍ PODPORA U VIROVÝCH A BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ

PŘÍPRAVEK	OBLAST POUŽITÍ	DÁVKOVÁNÍ*
2LCHLA	Infekce Chlamydia trachomatis a pneumoniae	(obsah kapsle podáván sublingválně) 1 cps denně → po dobu 6 měsíců
2LHERP	Virové infekce způsobené herpes simplex Virus 1 + 2 (labiální a genitální herpes)	Při recidivujících infekcích: 1 cps denně → po dobu 6 měsíců Při akutních infekcích: 2–3 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení
2LPAPI	Infekce papilomavirem a jejich důsledky: cervikální dysplazie anogenitální kondylomy molluscum	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců 1 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení 1 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení
2LEBV	infekce Epstein-Barrové virem mononukleóza	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců
2LVERU	Bradavice (Verruca vulgaris, Verruca plana, Verruca plantaris)	1 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení
2LZONA	Infekce způsobené virem varicella-zoster	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců Při akutních infekcích: 2–3 cps denně → až do nástupu klinického zlepšení
2LCMV	Infekce způsobené cytomegalovirem	1 cps denně → po dobu 3–6 měsíců

Přehled přípravků mikroimunoterapie

Přípravek	CNK	Označení	Str.
LABO'LIFE 2LALERG	1715-101	1507 CH 119 F1	44
LABO'LIFE 2LC1	1591-072	1507 CH 2 F1	44
LABO'LIFE 2LC1-N	2314-813	1507 CH 10 F1	45
LABO'LIFE 2LC2	1591-080	1507 CH 3 F1	45
LABO'LIFE 2LCHLA	1591-098	1507 CH 37 F1	46
LABO'LIFE 2LCL1	1591-106	1507 CH 4 F1	46
LABO'LIFE 2LCL2	1591-114	1507 CH 5 F1	47
LABO'LIFE 2LCLM	1591-122	1507 CH 6 F1	47
LABO'LIFE 2LCMV	1591-130	1507 CH 38 F1	48
LABO'LIFE 2LDEP	2601-227	1507 CH 310 F1	48
LABO'LIFE 2LEBV	1591-163	1507 CH 39 F1	49
LABO'LIFE 2LEID	1591-171	1507 CH 34 F1	49
LABO'LIFE 2LHERP	1591-254	1507 CH 40 F1	50
LABO'LIFE 2LINFLAM	2330-579	1507 CH 127 F1	50
LABO'LIFE 2LKAH	1591-262	1507 CH 24 F1	51
LABO'LIFE 2LLNH1	3119-559	1507 CH 151 F1	51
LABO'LIFE 2LMdA	2500-981	1507 CH 190 F1	52
LABO'LIFE 2LMICI	2373-405	1507 CH 131 F1	52
LABO'LIFE 2LMIREG	1591-270	1507 CH 46 F1	53
LABO'LIFE 2LMISEN	1591-288	1507 CH 47 F1	53
LABO'LIFE 2LPAPI	1591-296	1507 CH 41 F1	54
LABO'LIFE 2LPARK	1785-153	1507 CH 173 F1	54
LABO'LIFE 2LPR	2500-999	1507 CH 141 F1	55
LABO'LIFE 2LPSO	2362-127	1507 CH 133 F1	55
LABO'LIFE 2LSEP	1785-146	1507 CH 167 F1	56
LABO'LIFE 2LTNM	2601-193	1507 CH 192 F1	56
LABO'LIFE 2LTOXO	1591-320	1507 CH 42 F1	57
LABO'LIFE 2LVERU	1591-338	1507 CH 43 F1	57
LABO'LIFE 2LZONA	1591-064	1507 CH 45 F1	58

LABO'LIFE-2LALERG

1507 CH 119 F1- CNK 1715-101

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 17 CH
Interleukin 4 (IL-4): 17, 27 CH
Interleukin 5 (IL-5): 17 CH
Interleukin 6 (IL-6): 17 CH
Interleukin 10 (IL-10): 17 CH
Interleukin 12 (IL-12): 9 CH
Interleukin 13 (IL-13): 17 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 17 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 5 CH
Pulmo-Histaminum (Pulm. Hist.): 15 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-ALERG ref. 2LALERG

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují imunitní **podporu u alergických onemocnění**.

LABO'LIFE-2LC1

1507 CH 2 F1- CNK 1591-072

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 3, 10 CH
Interleukin 4 (IL-4): 6, 10 CH
Interleukin 6 (IL-6): 6, 10 CH
Interleukin 7 (IL-7): 6, 10 CH
Interferon Alpha (IFN-a): 3, 10 CH
Interferon Gamma (IFN-g): 6, 10 CH
Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF-b): 10, 30 CH
Molgramostim (GMCSF): 5, 10 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a): 5, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 10, 12, 30, 200 K
Ribonucleic acid (RNA): 6, 10, 12, 30, 200 K
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C1a: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C1b: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-C1 ref. 2LC1

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u pacientů s neoplazii solidních nádorů a také podporu standardních postupů onkologické léčby**.

Pozn.: 2LC1 je v klinické praxi postupně nahrazován inovativní formou přípravku 2LC1-N. Jedná se o stejný přípravek pouze s aktualizovaným složením.

LABO'LIFE-2LC1-N

1507 CH 10 F1 - CNK 2314-813

Složení:

Ribonucleic acid (RNA): 6, 12, 30, 200 K
Deoxyribonucleic acid (DNA): 6, 12, 30, 200 K
Interferon Alpha (IFN-a): 3 CH
Interferon Gamma (IFN-g): 6 CH
Interleukin 1 (IL-1): 9 CH
Interleukin 2 (IL-2): 3 CH
Interleukin 6 (IL-6): 9 CH
Interleukin 7 (IL-7): 4 CH
Interleukin 10 (IL-10): 27 CH
Interleukin 12 (IL-12): 4 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a): 5 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF-b): 27 CH
basic Fibroblast Growth Factor (bFGF): 27 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 27 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 27 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C1a01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C1b01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C1c01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-C1-N Ref. 2LC1-N

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u onkologických pacientů se solidními nádory.**

Pozn.: 2LC1-N představuje inovativní formu původního přípravku 2LC1. Jedná se o stejný přípravek pouze s aktualizovaným složením.

LABO'LIFE-2LC2

1507 CH 3 F1 - CNK 1591-080

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 3, 10 CH
Interleukin 4 (IL-4): 6, 10 CH
Interleukin 6 (IL-6): 6, 10 CH
Interleukin 7 (IL-7): 6, 10 CH
Interferon Alpha (IFN-a): 3, 10 CH
Interferon Gamma (IFN-g): 6, 10 CH
Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF-b): 10, 30 CH
Molgramostim (GMCSF): 5, 10 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-a): 5, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-C2: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-C2 ref. 2LC2

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u pacientů s neoplazii solidních nádorů v úplné remisi trvající více než jeden rok.**

LABO'LIFE-2LCHLA

1507 CH 37 F1 - CNK 1591-098

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 9, 10 CH

Interleukin 2 (IL-2): 9, 10 CH

Interferon Alpha (IFN- α): 9, 10 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-CHLA: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH

Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-CHLA ref. 2LCHLA

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u infekcí způsobených bakterií Chlamydia trachomatis**.

LABO'LIFE-2LCL1

1507 CH 4 F1 - CNK 1591-106

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH

Interleukin 2 (IL-2): 9, 10 CH

Interleukin 4 (IL-4): 9, 10 CH

Interleukin 6 (IL-6): 9, 10 CH

Interleukin 7 (IL-7): 6, 10 CH

Interferon Alpha (IFN- α): 3, 10 CH

Interferon Gamma (IFN- γ): 6, 10 CH

Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH

Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 10, 30 CH

Molgramostim. (GM-CSF): 5, 10 CH

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 5, 10 CH

Deoxyribonucleic acid (DNA): 10, 12, 30, 200 K

Ribonucleic acid (RNA): 6, 10, 12, 30, 200 K

Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-CL1a: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-CL1b: 10, 16 CH

Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-CL1 ref. 2LCL1

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u hematologických malignit, jako je chronická lymfocytární leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, Hodgkinův lymfom a non-Hodgkinův lymfom, jakož i podporu standardních postupů onkologické léčby**.

LABO'LIFE-2LCL2

1507 CH 5 F1 - CNK 1591-114

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9, 10 CH
Interleukin 4 (IL-4): 9, 10 CH
Interleukin 6 (IL-6): 9, 10 CH
Interleukin 7 (IL-7): 6, 10 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 3, 10 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 6, 10 CH
Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 10, 30 CH
Molgramostim. (GMCSF): 5, 10 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 5, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-CL2: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-CL2 ref. 2LCL2

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u pacientů s hematologickými malignitami, jako je chronická lymfocytární leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, Hodgkinův lymfom a non-Hodgkinův lymfom, v úplné remisi trvající déle než jeden rok.**

LABO'LIFE-2LCLM

1507 CH 6 F1 - CNK 1591-122

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9, 10 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 3, 10 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 6, 10 CH
Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 10, 30 CH
Molgramostim. (GMCSF): 10, 17 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 5, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 10, 12, 30, 200 K
Ribonucleic acid (RNA): 6, 10, 12, 30, 200 K
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-CLMa: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-CLMb: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-CLM ref. 2LCLM

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u hematologických malignit, jako je akutní myeloidní leukémie nebo chronická myeloidní leukémie, v průběhu relapsu a/nebo remise, jakož i podporu standardních postupů onkologické léčby.**

LABO'LIFE-2LCMV

1507 CH 38 F1 - CNK 1591-130

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 7, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 7, 10 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 7, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-CMV: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-CMV ref. 2LCMV

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u infekcí způsobených cytomegalovirem a také v případech syndromu chronické únavy, který může být způsoben CMV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému.**

LABO'LIFE-2LDEP

1507 CH 310 F1 - CNK 2601-227

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 27 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9 CH
Interleukin 4 (IL-4): 5 CH
Interleukin 6 (IL-6): 17 CH
Interleukin 10 (IL-10): 9 CH
Interleukin 12 (IL-12): 17 CH
Neurotrophin 3 (NT3): 4 CH
Erythropoietin (EPO): 4 CH
Interferon gamma (IFN- γ): 27 CH
Corticotropin Releasing Factor (CRF): 27 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 27 CH
Neurotrophin 4 (NT4): 4 CH
Transforming Growth Factor alpha (TGF- α): 4 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 4 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-DEPa-02: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-DEPb-02: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-DEPc-02: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-DEP ref. 2LDEP

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u patologických stavů spojených se symptomy deprese.**

LABO'LIFE-2LEBV

1507 CH 39 F1 - CNK 1591-163

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 7, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 7, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-EBV: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-EBV ref. 2LEBV

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u infekcí způsobených virem Epstein-Barr a také u syndromu chronické únavy, který je často způsoben EBV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému.**

LABO'LIFE-2LEID

1507 CH 34 F1 - CNK 1591-171

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 5, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 5, 10 CH
Interleukin 5 (IL-5): 6, 10 CH
Interleukin 6 (IL-6): 6, 10 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 6, 10 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 10, 30 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 5, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-EID: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-EID ref. 2LEID

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u akutních, chronických a recidivujících infekcí, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému.**

LABO'LIFE-2LHERP

1507 CH 40 F1 - CNK 1591-254

Složení:

Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HER 1: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HER 2: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Pomocné látky: lactose, sucrose per gelatin capsule

Compositio cytokinae et SNA[®]-HERP ref. 2LHERP

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u virových infekcí způsobených virem herpes simplex typu 1 a 2.**

LABO'LIFE-2LINFLAM

1507 CH 127 F1 - CNK 2330-579

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 17 CH
Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1 Ra): 3 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9 CH
Interleukin 4 (IL-4): 7 CH
Interleukin 6 (IL-6): 9 CH
Interleukin 8 (IL-8): 9 CH
Interleukin 10 (IL-10): 4 CH
Interleukin 13 (IL-13): 9 CH
Ciliary Neuro Trophic Factor (CNTF): 17 CH
Leukemia Inhibitory Factor (LIF): 17 CH
Oncostatin M (OSM): 9 CH
Platelet Derived Growth Factor (PDGF): 5 CH
Prostaglandine E2 (PGE2): 200 K
Rantes: 17 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 5 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 17 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-INFLAMa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-INFLAMb-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-INFLAM ref. 2LINFLAM

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu při zánětech.**

LABO'LIFE-2LKAH

1507 CH 24 F1 - CNK 1591-262

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 6, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 10, 27 CH
Interleukin 3 (IL-3): 10, 27 CH
Interleukin 5 (IL-5): 10, 27 CH
Interleukin 6 (IL-6): 10, 30 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 5, 10 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 6, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 10, 15 CH
Molgramostim (GMCSF): 10, 17 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 5, 10 CH
Erythropoietin (EPO): 3, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 10, 12, 30, 200 K
Ribonucleic acid (RNA): 6, 10, 12, 30, 200 K
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-KAHa: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-KAHb: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-KAH ref. 2LKAH

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u mnohočetného myelomu (Kahlerova choroba) v průběhu relapsu a/nebo remise jako adjuvantní terapie ke standardním postupům onkologické léčby.**

LABO'LIFE-2LLNH1

1507 CH 151 F1 – CNK 3119-559

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 9 CH
Interleukin 2 (IL-2): 17 CH
Interleukin 6 (IL-6): 27 CH
Interleukin 7 (IL-7): 27 CH
Interleukin 9 (IL-9): 27 CH
Interleukin 10 (IL-10): 27 CH
Interleukin 12 (IL-12): 9 CH
Fibroblast Growth Factor basic (bFGF): 27 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF1): 27 CH
Interferon alpha (IFN- α): 7 CH
Interferon Beta (IFN- β): 6 CH
Interferon gamma (IFN- γ): 6 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 6, 12, 30, 200 K
Ribonucleic acid (RNA): 6, 12, 30, 200 K
Plateled Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF): 17, 27 CH
Stem Cell Factor (SCF): 27 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 17 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 5 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-LNH1a-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-LNH1b-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-LNH1c-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-LNH1d-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-LNH1 ref. 2LLNH1

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u hematologických malignit, jako je non-Hodgkinův lymfom, doplňující standardní postupy onkologické léčby.**

LABO'LIFE-2LMdA

1507 CH 190 F1 – CNK 2500-981

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 9 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9 CH
Interleukin 6 (IL-6): 7 CH
Interleukin 13 (IL-13): 5 CH
Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF): 5 CH
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF): 5 CH
Ciliary Neuro Trophic Factor (CNTF): 4 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 9 CH
Erythropoietin (EPO): 3 CH
Fibroblast Growth Factor basic (bFGF): 5 CH
Nerve Growth Factor (NGF): 7 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 4 CH
Neurotrophin 3 (NT3): 5 CH
Neurotrophin 4 (NT4): 5 CH
Beta-N-Methylamino-L-Alanine (β MAA): 27 CH
Substance P: 4 CH
Neuropeptide Y (NPY): 7 CH
Beta-Amyloid-Protein (β amyl. protein): 9 CH
Somatostatin (S.S): 4 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-MdAa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-MdAb-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-MdA ref. 2LMdA

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u patologií spojených s příznaky Alzheimerovy choroby.**

LABO'LIFE-2LMICI

1507 CH 131 F1 - CNK 2373-405

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 27 CH
Interleukin 2 (IL-2): 9 CH
Interleukin 4 (IL-4): 9 CH
Interleukin 6 (IL-6): 9 CH
Interleukin 8 (IL-8): 17 CH
Interleukin 10 (IL-10): 5 CH
IL1 Receptor antagonist (IL-1 Ra): 3 CH
InterCellular Adhesion Molecule (ICAM): 27 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 17 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 9 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 27 CH
Prostaglandinum E2 (PGE2): 200 K
Acid. Nucleic. Specif SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Acid. Nucleic. Specif SNA[®]-MICIb-01: 18 CH
Acid. Nucleic. Specif SNA[®]-MICIa-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-MICI ref. 2LMICI

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u stavů spojených s chronickými zánětlivými chorobami střev.**

LABOLIFE-2LMIREG

1507 CH 46 F1 - CNK 1591-270

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 10, 27 CH
Interleukin 2 (IL-2): 10, 27 CH
Interleukin 5 (IL-5): 10, 27 CH
Interleukin 6 (IL-6): 10, 27 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 10, 27 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 10, 15 CH
Prostaglandin E2 (PGE2): 3, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 10, 18 CH
Ribonucleic acid (RNA): 10, 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-MIREG: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-MIREG ref. 2LMIREG

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u různých genetických onemocnění.**

LABOLIFE-2LMISEN

1507 CH 47 F1 - CNK 1591-288

Složení:

Interleukin 2 (IL-2): 7, 10 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 7, 10 CH
Dehydroepiandrosterone (DHEA): 3, 10 CH
Dimethyl Sulfoxide (DMSO): 3, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 9, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-MISEN: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-MISEN ref. 2LMISEN

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u stresových stavů a v období stárnutí, jakož i při souvisejících onemocnění.**

LABO'LIFE-2LPAPI

1507 CH 41 F1 - CNK 1591-296

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 10, 17 CH
Interleukin 2 (IL-2): 10, 17 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 10, 17 CH
Cyclosporin A (CsA): 7, 10, 17 CH
Ribonucleic acid (RNA): 10, 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-PAPI: 10, 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-PAPI ref. 2LPAPI

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u infekcí způsobených papilomavirem (HPV) a jejich následků: anogenitálního kondylomu a cervikální dysplazie.**

LABO'LIFE-2LPARK

1507 CH 173 F1- CNK 1785-153

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 17 CH
Interleukin 2 (IL-2): 17 CH
Interleukin 6 (IL-6): 17 CH
Interleukin 12 (IL-12): 17 CH
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF): 4 CH
Beta N Methyl Amino Alanin. (β MAA): 27 CH
Ciliar Neurotrophic Factor (CNTF): 4 CH
Erythropoietin (EPO): 3 CH
Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor (GDNF): 4 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 4 CH
Neurotensin (NT): 4 CH
Neurotrophin 3 (NT3): 4 CH
Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF): 4 CH
Somatostatin (SS): 4 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 4 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 17 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-PARK ref. 2LPARK

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **výživovou a imunitní podporu při různých poruchách centrálního nervového systému, které vedou k degeneraci dopaminergních neuronů v mozku, což je základ Parkinsonovy nemoci.**

LABO'LIFE-2LPR

1507 CH 141 F1 – CNK 2500-999

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 27 CH
Interleukin 2 (IL-2): 17 CH
Interleukin 4 (IL-4): 5 CH
Interleukin 6 (IL-6): 27 CH
Interleukin 8 (IL-8): 27 CH
Interleukin 10 (IL-10): 5 CH
Interleukin 12 (IL-12): 17 CH
Interleukin 13 (IL-13): 4 CH
Interleukin 15 (IL-15): 17 CH
Interferon gamma (IFN- γ): 17 CH
IL1 Receptor antagonist (IL-1 Ra): 3 CH
Angiogenin: 30 CH
Fibroblast Growth Factor basic (bFGF): 27 CH
Molgramostim (GMCSF): 27 CH
Monocyte Colony Stimulating (MCSF): 27 CH
Platelet Derived Growth Factor (PDGF): 27 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 7 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 27 CH
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): 30 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-PRa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-PRb-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-PR ref. 2LPR

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **imunitní podporu u patologií spojených s příznaky revmatoidní artritidy.**

LABO'LIFE-2LPSO

1507 CH 133 F1 - CNK 2362-127

Složení:

Interleukin 6 (IL-6): 27 CH
Interleukin 8 (IL-8): 27 CH
Interleukin 10 (IL-10): 5 CH
Interleukin 13 (IL-13): 4 CH
Interleukin 20 (IL-20): 27 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 27 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 27 CH
Fibroblast Growth Factor basique (bFGF): 27 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 27 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 27 CH
Keratinocyt Growth Factor (KGF): 27 CH
Transforming Growth Factor Alpha (TGF- α): 4 CH
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): 27 CH
Cyclosporin A (CsA): 4 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-PSOa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-PSOb-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-PSO ref. 2LPSO

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u patologických stavů spojených s psoriázou.**

LABO'LIFE-2LSEP

1507 CH 167 F 1 - CNK 1785-146

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 9 CH
Interleukin 2 (IL-2): 27 CH
Interleukin 4 (IL-4): 4 CH
Interleukin 6 (IL-6): 17 CH
Interleukin 10 (IL-10): 4 CH
Interleukin 12 (IL-12): 27 CH
Interleukin 13 (IL-13): 17 CH
Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF): 4 CH
Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF): 4 CH
Epidermal Growth Factor (EGF): 4 CH
Erythropoietin (EPO): 3 CH
Glial. Deriv. Neurotroph. Fact. (GDNF): 4 CH
Interferon Beta 1-a (IFN β -1a): 3 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 27 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 4 CH
Macrophage inflammatory protein 1 Alpha (MIP-1 α): 27 CH
Nerve Growth Factor (NGF): 4 CH
Neutrophin 3 (NT3): 4 CH
Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF): 4 CH
Rantes: 27 CH
Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): 4 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 17 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-SEPa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-SEPB-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-SEPC-01: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-SEP ref. 2LSEP

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. Zahrnují **výživovou a imunitní podporu u demyelinizačních onemocnění centrálního nervového systému, jako je roztroušená skleróza.**

LABO'LIFE-2LTNM

1507 CH 192 F1 – CNK 2601-193

Složení:

Interleukin 6 (IL-6): 27 CH
Interleukin 12 (IL-12): 4 CH
Interferon alpha (IFN- α): 3 CH
Ribonucleic acid (RNA): 6, 12, 30, 200 K
Ciliary Neuro Trophic Factor (CNTF): 27 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 6, 12, 30, 200 K
Epidermal Growth Factor (EGF): 27 CH
Insulin Growth Factor 1 (IGF-1): 27 CH
Angiogenin: 27 CH
Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor (PDECGF): 7 CH
Somatostatin (S.S): 27 CH
Transforming Growth Factor beta (TGF- β): 27 CH
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α): 7 CH
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): 27 CH
Leukemia Inhibitory Factor (LIF): 9 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-TNMa-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-TNMb-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-TNMc-01: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 18 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 18 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-TNM ref. 2LTNM

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u patologií spojených s příznaky maligních neurologických nádorů.**

LABO'LIFE-2LTOXO

1507 CH 42 F1- CNK 1591-320

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 7, 10 CH
Interleukin 2 (IL-2): 7, 10 CH
Interferon Gamma (IFN- γ): 7, 10 CH
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α): 7, 10 CH
Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-TOXO: 10, 16 CH
Pomocné látky: lactose, sucrose per gelatin capsule

Compositio cytokinae et SNA[®]-TOXO ref. 2LTOXO

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u infekcí způsobených parazitem *Toxoplasma gondii* a také u chronického únavového syndromu, jež může parazit způsobit.**

LABO'LIFE-2LVERU

1507 CH 43 F1- CNK 1591-338

Složení:

Interleukin 1 (IL-1): 10, 17 CH
Interleukin 2 (IL-2): 10, 17 CH
Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH
Interferon Alpha (IFN- α): 10, 17 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH
Specific Nucleic Acid SNA[®]-VERU: 10, 16 CH
Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-VERU ref. 2LVERU

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u infekcí způsobených papilomavirem, jako jsou ploché bradavice (*verruca vulgaris*, *plana plantaris*), jakož i v případě mnohočetných, rekurentních nebo obtížně léčitelných bradavic.**

LABO'LIFE-2LZONA

1507 CH 45 F1 - CNK 1591-064

Složení:

Interleukin 2 (IL-2): 7, 10 CH

Interferon Alpha (IFN- α): 7, 10 CH

Deoxyribonucleic acid (DNA): 8, 10 CH

Ribonucleic acid (RNA): 8, 10 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA I: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-HLA II: 10, 16 CH

Specific Nucleic Acid SNA[®]-ZONA: 10, 16 CH

Pomocné látky: laktóza, sacharóza na želatinové kapsle

Compositio cytokinae et SNA[®]-ZONA ref. 2LZONA

Oblasti použití vycházejí z vlastností a ředění jednotlivých složek. **Zahrnují imunitní podporu u virových infekcí způsobených virem herpes zoster.**



EDUKAFARM

