

Medicína nízkých dávek – současný výzkum – bezpečná terapie

26. kongres AIOT biologické medicíny

Kongres AIOT (Associazione Medica Italiana di Omotossicologia) o biologické medicíně proběhl v sobotu 26. května 2012 v Miláně, ve velké aule milánské univerzity, pod záštitou OMCeO (Lékařská italská komora), A.I.O.T (Lékařské italské asociace homotoxikologie) a Mezinárodní akademie pro fyziologickou regulační medicínu. Kongresu se zúčastnilo 400 lékařů různých specializací. Kongres byl multilinguální, oficiálním jazykem byla italština, všechny příspěvky však byly překládány do angličtiny.

Zazněly velmi zajímavé příspěvky popisující nejnovější poznatky z molekulární biologie z oblasti revmatologie, onkologie, nefrologie, autoimunitních onemocnění atd. Přednášející z řad předních italských, německých a českých výzkumných institucí a klinik představili nové možnosti léčby v rámci regulačních principů fyziologické regulační medicíny, dále i klinické praktické výsledky práce s danými účinnými látkami v nízkých koncentracích.

Ráda bych se blíže věnovala dvěma příspěvkům, které mě zaujaly svým klinickým dopadem na praxi lékařů.

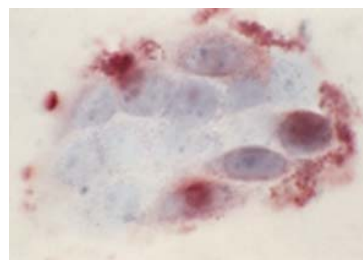
Faktory diferencující kmenové buňky

Prvním příspěvkem, který bych chtěla podrobněji přiblížit, byla prezentace profesora **Dr. Piera Maria Biavy** z Institute of Research and Cure of Scientific Character Multimedica of Milano (IRCSC), prezidenta Foundation for Research into the Biological Therapies of Cancer. Velmi zajímavé a poutavě přednesené sdělení s názvem: „Faktory diferencující kmenové buňky – epigenetické faktory v kontrole degenerativních one-

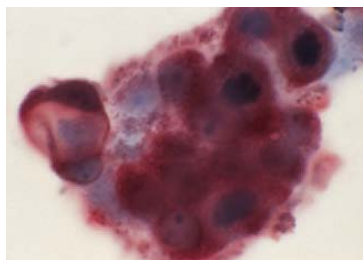
mocnění. Nové poznatky“ umožnilo posluchačům nahlédnout do stále ještě plně nepopsaného světa kmenových buněk a jejich regulace.

Kmenové buňky (KB) jsou nadány jedinečnými vlastnostmi, které zahrnují např. schopnost neomezené proliferace a sebeobnovy a schopnost produkce ostatních typů diferencovaných buněk v tkáni. Díky těmto vlastnostem se stávají KB klíčovými v regeneraci tkání v průběhu života. Experimenty na různých buněčných liniích nádorových buněk, kterým byly podávány faktory získané z embryí ryby zebříčky (*Brachydanio rerio* – Dánio pruhované) ve fázi buněčné diferenciaci (fáze přeměny totipotentních buněk na pluripotentní) ukázaly významné zpomalení proliferace nádorových buněk. Buněčná diferenciaci je velmi důležitý proces kontroly jak normálních kmenových buněk, tak buněk nádorových. Práce zaměřené na identifikaci přesného procesu buněčné regulace v embryu zodpovědného za inhibici nádoru ukázaly, že klíčovou roli regulace buněčného cyklu sehrávají molekuly, jako je p53 a pRb. Tumor-supresorový gen p53 (někdy označovaný jako TP 53 tumor protein 53) je klíčovým regulačním faktorem, který monitoruje poškození DNA. Inaktivace p53 bývá jedním z prvních kroků, který vede k maligní transformaci při vývoji řady nádorových onemocnění. P53 je lokalizován na chromosomu 17q13, obsahuje 393 kodonů a reguluje průběh interfáze, je nazvaný také „strážce genomu“. P53 reaguje na poškození DNA dočasným pozastavením cyklu a umožní tak reparaci chyb (tzv. velký repair). V případě, že reparace není úspěšná, gen p53 vyvolává a koordinuje apoptózu (buněčnou smrt). Gen p53 není přímo odpovědný za pozastavení cyklu ani za reparaci chyb. Zahájení a trvání klidového stadia kontroluje prostřednictvím genů, jejichž tran-

skripční aktivitu řídí svým proteinem p53 – tyto molekuly jsou modifikovány transkripčními a posttranslačními procesy. Obrázky 1 a 2 popisují buňky melanomu bez podání přípravku GUNA-RERIO a po jeho podání (je patrná exprese genu a tvorba proteinu p53).



Obrázek 1. Melanomové buňky bez podání Guna Rerio



Obrázek 2. Melanomové buňky po podání Guna Rerio

Klinické zkušenosti s přípravky GUNA-RERIO

Ve studii, která byla otevřená a randomizovaná, bylo zahrnuto 179 pacientů s mírně pokročilou formou hepatocelulárního karcinomu. Podávání **GUNA-RERIO**, přípravku pro humánní použití, obsahujícího faktory diferencující kmenové buňky z embryí ryby zebříčky, prokázal následující výsledky: u 19,8% pacientů regresi nádorového onemocnění, u 16% stabilizaci onemocnění, a signifikantní rozdíl v přežití u pacientů, kteří odpovídali na léčbu, oproti skupině s progresí onemocnění ($p < 0,001$). 40 měsíců se dožilo 60% pacientů odpovídajících na léčbu v porovnání s 10% ve skupině pacientů,



kteří nereagovali na léčbu. Celkové zlepšení zdravotního stavu onkologických pacientů bylo sledováno u 82,6% pacientů včetně těch, kteří již trpěli pokročilou formou onemocnění. Přípravek se používal v dávkování 30 kapek 3x denně. Obsažené faktory diferencující kmenové buňky byly v koncentraci 40 µg/ml.

Mezinárodní aktivity

Výsledky využití faktorů diferencující kmenové buňky byly prezentovány na mezinárodních odborných sympoziích. Jmenujme 36. setkání Mezinárodní společnosti onkologie a biomarkrů (International Society of Oncology and Biomarkers – ISOBM) ve dnech 5–9. října 2008 v Tokiu, dále prezentaci výsledků léčby přípravkem Guna-Rerio na platformě ISOBM v Amsterdamu ve dnech 27.–30. září 2009 a BIT Life Sciences' 3rd World Cancer Congress ve dnech 22.–25. června 2010 v Singapuru.

Kazuistika

Muž ve věku 46 roků byl v únoru 2010 hospitalizován na oddělení ortopedické kliniky v Udine s diagnózou stav po zlomenině paže. Na rentgenovém snímku byly zjištěny a popsány zaoblené opacity. CT vyšetření hrudníku, horní a dolní části břicha ukázaly:

1. vrstva pleurálního výpotku vpravo a vlevo;
2. jiné plicní zaoblené opacity, největší 3 cm v průměru, a pleurální ztlustění tuhé;
3. nodulární hmotnost 1,2 cm v průměru v oblasti levé nadledviny;
4. ve střední třetině levé ledviny pevné formace 7,5 x 7,7 cm v průměru.

Pacient byl převeden na onkologii, kde podstoupil nefrektomii, odstraněný nádor měl maximální průměr 6 cm. Histologické vyšetření ukázalo šíření karcinomu.

Pacient byl propuštěn z nemocnice bez protinádorové léčby, důvodem byl jeho stav považovaný za neléčitelné pozdní stadium onemocnění, vzhledem ke stavu onemocnění mu byla podávána pouze analgetická léčba ke zmírnění bolestí.

Na začátku června 2010 byla započata terapie přípravkem GUNA-RERIO v režimu 3x denně 30 kapek. Po měsíci se pacient cítí lépe, popisuje větší sílu a energii, má zvýšenou chuť k jídlu, jeho tělesná hmotnost se zvyšuje o několik kilogramů, pociťuje snížení bolesti paže.

Zlepšení celkového stavu však nekorresponduje s ústupem nemoci, kontrola v září 2010 prokazuje plicní metastázy (obrázek 3) a kostní metastázy (obrázek 4).



Obrázek 3. Plicní metastázy renálního karcinomu

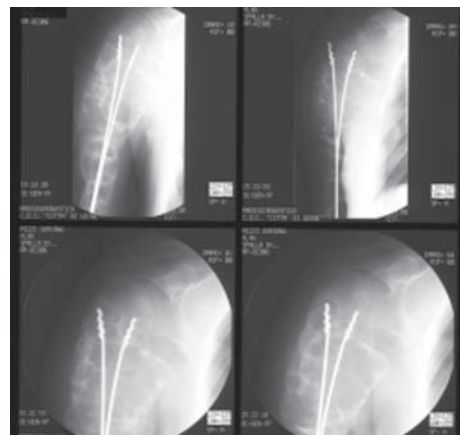


Obrázek 4. Kostní metastázy renálního karcinomu

Paže se vyznačuje značným otokem měkkých tkání. Přes tento radiologický nálezn se pacientova tělesná hmotnost zvyšuje o 12 kg. V lednu 2011 následujícího roku rentgenový snímek hrudníku a pravé paže ne-prokazuje již plicní nádor (obrázek 5), v humeru je prokázána restrukturalizace kostní tkáně (obrázek 6).



Obrázek 5. Výrazná regrese plicních metastáz renálního karcinomu po léčbě přípravkem GUNA-RERIO



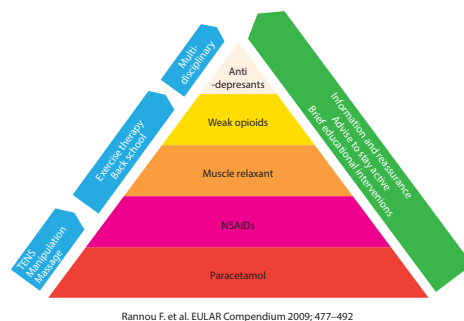
Obrázek 6. Redukce kostních metastáz renálního karcinomu po léčbě přípravkem GUNA-RERIO

Pacient se cítí velmi dobře, již nepotřebuje analgetika pro bolest paže, opět začal řídit auto (což nebylo dříve možné). Vede normální život. Přípravek Guna-Rerio je doporučen pro dlouhodobé podávání pro prevenci a podpůrnou léčbu nádorových a degenerativních onemocnění.

První zkušenosti s MD injkcemi v léčbě bolesti dolních zad

Velmi významné dopady pro klinickou praxi přineslo také sdělení **prof. MUDr. Karla Pavelky, DrSc.**, ředitele Revmatologického ústavu v Praze, přednosta Subkatedry revmatologie IPVZ, přednosta Kliniky revmatologie 1. LF UK, člena vědecké rady České lékařské komory a člena vědecké rady 1. lékařské fakulty UK.

Profesor Pavelka se ve své přednášce zaměřil na léčbu bolesti dolních zad („low back pain“), jejíž celoživotní prevalence je až 84%. Nejčastěji se tato bolest projevuje u osob mezi 35. a 55. rokem věku. Bolesti chronického charakteru se vyskytují u přibližně 23% populace. Rekurentní a chronické bolesti jsou příčinou 75–85% případů pracovní neschop-



Rannou F. et al. EULAR Compendium 2009; 477–492

Obrázek 7. Algoritmus léčby pro chronickou bolest zad (zdroj EULAR 2009)

nosti. Bolest dolních zad tvoří méně než 15 % celkových bolestí zad a jejich příčina není známa.

Léčba bolesti dolních zad spočívá v podávání analgetik a zachování aktivního pohybového režimu (obrázek 7).

Profesor Pavelka (obrázek 8) demonstroval první zkušenosti s léčbou bolesti dolních zad pomocí kolagenových injekcí GUNA MD. Sdělení bylo zpracováním výsledků postregistrační klinické studie s přípravky **MD-LUMBAR**, **MD-MUSCLE** a **MD-NEURAL** u pacientů trpících bolestí dolních zad. Výsledky studie s 50 pacienty prokázaly statisticky významné snížení skóre na škále VAS po podávání trojkombinace MD injekcí u pacientů s bolestí dolních zad o více než 50%, a to jak u námažové, tak i u klidové bolesti. Jednalo se o subkutánní aplikaci do 8 předem definovaných spouštěvých bodů (trigger points). Porovnávací medikací byl trimekain 1% (přípravek Mesocain), běžně používaný v České republice k obstrukcím. Zajímavým výsledkem bylo i sledování potřeby záchranné medikace (v tomto případě paracetamolu) – ve skupině s mezocianem využívali pacienti tuto medikaci častěji a ve větším rozsahu než pacienti ve skupině s MD injekcemi. Léčba MD injekcemi byla velmi dobře snášena, nebyly shledány žádné nežádoucí účinky spojené s jejich podáváním. Předběžné výsledky studie poukazují na závěr, že MD injekce jsou účinným nástrojem pro léčbu bolesti dolních zad, jsou velmi dobře



Obrázek 8. Profesor MUDr. Karel Pavelka DrSc. na kongresu v Miláně

snášeny, a stávají se tak možnou volbou lékaře v léčbě tohoto velmi často se vyskytujícího onemocnění.

Závěrem prof. Pavelka poukázal na vhodnost integrace těchto fyziologických přístupů do farmakoterapie pacienta s cílem snížit potřebu a ve výsledku i spotřebu analgetik. S odkazem na práci autorů Singh G, et al. (Am J Med 2004;117:100–106) poukázal prof. Pavelka na kumulativní riziko gastrotoxicity u přípravků obsahujících oxikamy a vhodnost integrace MD kolagenových injekcí u pacientů, kteří jsou z různých důvodů vystaveni vyššímu riziku gastro-, nefro- či hepatotoxicity.

Jmenujme již pouze ve zkratce další sdělení, která nebyla o nic méně zajímavá a k nimž se vrátíme v následujících číslech časopisu. **Prof. Dr. Kaladze Mykola** z kyjevské univerzity prezentoval výsledky využití přípravku Osteobios u dětí, konkrétně jeho vliv na kostní tkáň, u pacientů s pyelonefritidou.

Profesor Alberto Luciano z milánské univerzity uvedl předběžné výsledky využití nízkých dávek progesteronu a folikuly stimulujícího hormone (FSH) v léčbě polycystických ovaríí. První slibné výsledky na animálních modelech budou ověřeny a potvrzeny v dalším výzkumu u lidí.

Dr Lucilla Ricottini, dětská lékařka, přednesla velmi inspirující sdělení na téma léčby psoriázy pomocí nízkých dávek cytokinů. Léčebný protokol cross-over klinické studie využíval nízké koncentrace cytokinů IL-4, IL-10 a IL-11. Slibné výsledky budou prezentovány v rámci ukončení celé studie do konce tohoto roku.

Profesor Leonello Milani, neurolog, provedl posluchače klinickými studiemi, které sehrály významnou

úlohu v klinickém využití prostředků fyziologické regulační medicíny. Připomněl mezní okamžiky, které se datují do doby před dvaceti pěti lety, kdy se fyziologická regulační medicína dostávala do povědomí evropských a amerických lékařů. Výuka na evropských univerzitách (Parma, Milán), na univerzitách v USA (Miami, Loyola, Chicago), dále studie probíhající v Izraeli či Kolumbii, to vše přináší průběžně nové poznatky a nové přísliby v léčbě chronických a funkčních poruch.

Dr. Ilaria Roata, výzkumná pracovnice z Centro Ricerche Medicina Sperimentale (CeRMS) v Turíně seznámila se zajímavým konceptem léčby plicního karcinomu pomocí nízkých dávek interleukinu 12.

Na závěr vystoupil **prof. Salvatore Chirumbolo**, biochemik z univerzity ve Veroně, s přednáškou, která popisovala evidence based medicine v oblasti nízkých koncentrací účinných látek a jejich mechanismu působení – jak chemické, tak fyzikální principy.

Atmosféra kongresu byla příjemná a plně italská, vládla vstřícná atmosféra, vybízející k diskusím nejen v předšálí, ale i na univerzitních nádvořích. Na kongresu se vystavovaly posterové mladých lékařů, kteří s fyziologickou regulační medicínou pracují a kteří si v rámci svých prací zvolili témata využívající principy regulační medicíny (obrázek 9).

Závěr

26. kongres biologické medicíny byl inspirující a vysoce odborné setkání lékařů různých specializací, kteří do své praxe začleňují principy molekulární biologie v nízkých koncentracích, čímž je dosaženo nejen požadované účinnosti, ale hlavně a především významné bezpečnosti léčby, kterou v současné době postrádáme u mnoha nových léčebných postupů. Nezbývá, než se těšit, co přinese další kongres za dva roky.

Zapsala: PharmDr. Lucie Kotlářová

Obrázek 9 Atmosféra milánské univerzity během kongresu

