

Zhodnocení současného stavu přístupu k onkologické léčbě

Reportáž z Akademie fyziologické regulační medicíny 1. 6. 2013 v Praze - Průhonicích



Prof. MUDr. Pier Mario Biava, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Multimedica, Miláno, e-mail: biava@tiscali.it

Pokud konečným cílem léčby není zničení nádorové buňky, ale její diferenciace, je možné toho dosáhnout poskytnutím všech potřebných faktorů, které je možné najít při vzniku nového života. Tímto novým paradigmatem, vyjadřujícím již ověřený fakt, že každý typ kmenové nádorové buňky může být změněn zpět k normálnímu fenotypu, prof. Biava (hned v úvodu svého vystoupení) všechny posluchače překvapil. U některých nádorů prokázaly experimentální studie na buněčných liniích nádorových buněk skutečnost, že faktory získané z embryí ryby dáňo (*Brachydanio rerio*) ve fázi buněčné diferenciace významně zpomalují proliferaci nádorových buněk. Buněčná diferenciace představuje významný proces kontroly normálních kmenových, ale i nádorových buněk. Klíčovým regulačním faktorem, který monitoruje poškození DNA, je tumor-supresorový gen p53. Inaktivace p53 vede k maligní transformaci při vývoji

řady nádorových procesů. P53 (situovaný na chromozomu 17q13), tzv. strážce genomu, reaguje na poškození DNA tím, že umožní reparaci chyb a v případě, že reparace není možná, vyvolá a koordinuje apoptózu. Gen p53 není přímo odpovědný za reparaci chyb, ale prostřednictvím svého proteinu řídí transkripční aktivitu genů realizujících tuto reparaci. Embryonální prostředí (v důsledku probíhajících diferenciálních procesů) je tedy schopné redukovat nebo potlačovat vývoj nádorů. Potvrzením tohoto tvrzení je fakt, že aplikace karcinogenních látek v průběhu organogeneze způsobuje embryonální malformace, ale nevede u plodu k tvorbě nádorů. Po jejím dokončení však (po aplikaci karcinogenních látek) ke zvýšení frekvence vzniků nádorů dochází. Karcinogeneze tedy může být kontrolována faktory přítomnými v embryonálním mikroprostředí v průběhu buněčné diferenciace. Výsledky výzkumu diferenciálních faktorů kmenových buněk dáňo (*Brachydanio rerio*) dokázaly, že se rychlost růstu všech buněčných linií lidských nádorů (multifonní glioblastom, melanom, hepatocelulární karcinom, karcinom prsu, adenokarcinom ledviny, adenokarcinom tlustého střeva, akutní lymfoblastická leukémie), po ošetření faktory získanými z embryí dáňo ve třech různých stádiích vývoje, snížila. V případě glioblastomu o 73 %, u melanomu o 26 %. Tyto informace podporují představu, že se v průběhu různých stádií buněčné diferenciace vytváří specifická směs faktorů, které jsou schopné přeměrovat nádorové buňky k normálnímu fyziologickému chování, tzn. k diferenciaci nebo apoptóze. Experimenty zároveň prokazují, že každý typ nádoru reaguje na různé směsi diferenciálních faktorů kmenových buněk různým stupněm zpomalení. Bude tak možné využívat rovněž více specifických druhů směsí diferenciálních faktorů, které by byly schopné reprogramovat různé druhy nádorů a spustit reverzi jejich fenotypu ještě účinněji.

Studie potvrdila výsledky výzkumu

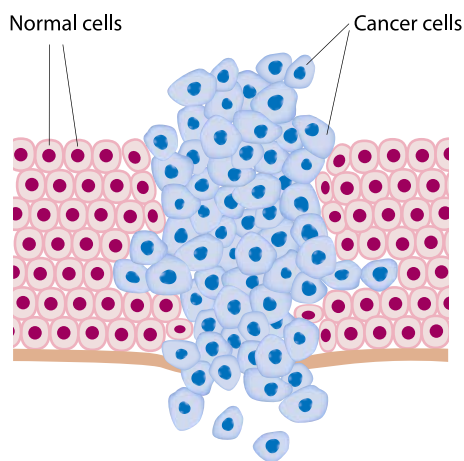
Shora uvedená zjištění byla potvrzena klinickou randomizovanou studií z období mezi 1. lednem 2001 a 30. dubnem 2004 u 179 pacientů se středně pokročilou formou hepatocelulárního karcinomu, nereagujícího na konvenční léčbu. Výsledky podávání Guna-Rerio, přípravku pro humánní použití, obsahujícího diferenciální faktory kmenových buněk z embryí ryby dáňo, prokázaly u 19,8 % pacientů regresi nádorového onemocnění, u 16 % jeho stabilizaci a signifikantní rozdíl v přežití u pacientů, kteří odpovídali na léčbu, oproti skupině s progresí onemocnění. 40 měsíců se dožilo 60 % pacientů odpovídajících na léčbu v porovnání s 10 % ve skupině pacientů, kteří na léčbu nereagovali. Přípravek se podával v dávkování 3x denně 30 kapek. Obsažené diferenciální faktory kmenových buněk byly v koncentraci 40 mikrogramů/ml.

V závislosti na stupni malignity je konfigurace nádorových buněk podobná konfiguraci kmenových buněk v různých stádiích vývoje a diferenciace. Rozdíl mezi kmenovými a nádorovými buňkami spočívá ve skutečnosti, že nádorové

buňky nejsou v pozdějším období v důsledku mutací schopny dokončit vývoj a diferenciaci. Použití diferenciálních faktorů vede u nádorových buněk k „pádu“ zpět do normální fyziologie. Léčebná využití přeprogramování buněk jsou specifická pro specifický typ nádoru. Léčba u jednoho typu nádoru tedy nemusí být stejně efektivní u jiných typů nádorů.

Skrytý potenciál kmenových buněk

Kmenové buňky se vyznačují schopností neomezené proliferace, sebeobnovy, a tím umožňují vznik všech buněk těla a orgánů. V principu může být každý z 200 různých typů buněk lidského těla vypěstován z jedné nevyzrálé kmenové buňky. Stávají se tak klíčovými v regeneraci tkání v průběhu života. Nejnovější experimenty na zvířecích modelech prokázaly možnost předcházet neurodegenerativním procesům vyvolaným vysokými dávkami N-methyl-D-aspartátu u buněčných linií hipokampu krysa. Směs diferenciálních faktorů, získaných z embryí dáňo (*Brachydanio rerio*) ve třech různých stádiích vývoje, způsobila výrazné snížení mortality ve skupině vystavené roztoku N-methyl-D-aspartátu. Pro získání efektivních výsledků je zřejmé potřebný celý informační set diferenciálních faktorů. Tyto mohou najít uplatnění nejen v prevenci a léčbě degenerativních





onemocnění nervového systému, ale také u nemocí kardiovaskulárního a muskuloskeletálního systému, diabetu a dalších.

ním změnám a na druhé straně regulují procesy změněné buněčné multiplikace, k jakým dochází právě u psoriázy. U ní je multiplikace buněk bazální epiteliální vrstvy

až pětkrát rychlejší než za normálních fyziologických podmínek.

Praktické poznámky:

- Přípravek Guna-Rerio nelze, ani při dlouhodobé aplikaci, předávkovat.
- U nádorových onemocnění je doporučená dávka 3x denně 30 kapek.
- Neurodegenerativní onemocnění vyžadují podávání 2x denně 30 kapek.
- Opětovné připomenutí: léčebná využití přeprogramování buněk jsou specifická pro specifický typ nádoru. Léčba jednoho typu nádoru tedy nemusí být stejně efektivní jako u jiných typů nádorů.

Dosavadní studie byly nedávno opět potvrzeny výzkumem v Children Hospital of Chicago (Postovit LM, Maragaryan NV, Seftor, EA. Human embryonic stem cell microenvironment suppress the tumorigenic phenotype of aggressive cancer cells. *Proc.Nat.Acad.Sci USA*, 2008, 18: 105-111).

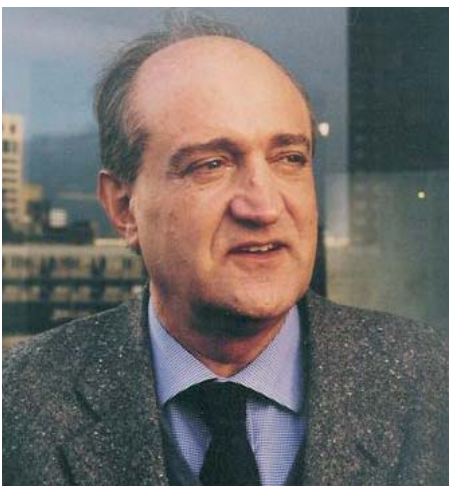
MUDr. Miroslav Černý

Naděje pro psoriatiky

Účinnost diferenciačních faktorů u psoriázy byla sledovaná ve dvou klinických studiích. Přípravek obsahující i další složky (například extrakt z *Boswellia serrata*, vitamin E aj.), podávaný lokálně, navodil objektivní zlepšení až u 80% pacientů, s redukcí keratózy a svědění po 20-30 dnech od začátku léčby. Diferenciační faktory tak na jedné straně umožňují předcházet degenerativ-



Brachydanio rerio



Kdo je prof. MUDr. Pier Mario Biava

Od roku 1982 studuje vztahy mezi diferenciací kmenových buněk a nádory. Izoloval ty faktory, které jsou schopny zbrzdit růst nádoru, zabránit neurodegeneraci a působit při léčbě psoriázy. Nyní pracuje ve Vědeckém ústavu výzkumu a zdravotní péče Multimedica Milano. Je autorem více než stovky vědeckých publikací a několika knih. Výsledky jeho výzkumné a klinické práce byly prezentovány na mezinárodních odborných sympoziích, například na 36. setkání Mezinárodní společnosti onkologie a biomarkerů (říjen 2008, Tokio), 3rd World Cancer Congress (červen 2010, Singapur) aj. Bylo mimořádnou příležitostí seznámit se s panem profesorem osobně a vyslechnout souhrn jeho vědecké práce v rámci Akademie fyziologické regulační medicíny 1. 6. 2013 v Praze - Průhoncích.