

# Základy fyziologické regulační medicíny



**Prof. MUDr. Leonello Milani**  
viceprezident  
The International Academy  
of PRM, Milano (Itálie)

Fyziologická regulační medicína (FRM; setkáváme se také se zkratkou PRM, což vychází z anglického názvu *physiological regulating medicine*) představuje soubor teoretických a praktických lékařských postupů, podložených nejnovějšími biomedicínskými vědeckými poznatky. FRM využívá nízkých dávek účinných látek a signálních molekul, které regulují fyziologické procesy probíhající ve zdravém organismu (obrázek 1). Budoucí rozvoj FRM není omezen jakýmkoliv změnami principy a bude zákonitě probíhat ve shodě s novými vědeckými objevy.

Jelikož většina komunikačních signálních molekul se vyskytuje v organismu ve fyziologických koncentracích v řádech **mikro-** ( $10^{-6}$  g/ml), **nano-** ( $10^{-9}$  g/ml) a **pico-** ( $10^{-12}$  g/ml), jsou tyto látky obsaženy v léčebných přípravcích FRM ve stejných koncentracích jako ve zdravém organismu (*physiological dose*) a následně zpracovány patentovanou technologií SKA (*sequential kinetic activation*).

S ohledem na jednotu a komplexnost organismu si FRM klade za terapeutický cíl především modulaci psycho-neuro-endokrinního (PNEI) systému a obnovu jeho funkcí prostřednictvím nízkých dávek signálních molekul, jako jsou cytokiny, hormony, růstové faktory a neuropeptidy, které jsou přípravnými technologií SKA.

Na povrchu jedné buňky se obvykle nenachází více než tisíc nepřeformovaných receptorů: protože jsou proteinové povahy, jsou formovány podle potřeby, ve shodě s údaji obsaženými v mediátorové RNA

(transkribované z jednoho vlákna DNA). Formaci vlastního receptoru podněcuje **ligand**, podobně jako tvorbu protilátky stimuluje antigen. Protože aktivace 1–2% membránových receptorů stimuluje buněčné funkce z 50%, plně postačují **nízké dávky ligandu**, abychom získali přesně zacílenou a účinnou biologickou odezvu.

V současné době se předpokládá, že molekuly v obvyklých farmakologických dávkách stimulují prostřednictvím transkripčních faktorů a endocelulárních molekulárních signálů jadernou DNA, což vede k odblokování některých „spících“ genů (normálně zablokovaných) a následné produkci proteinů odpovědných za biologickou reakci na léky (například kortikosteroidy). Nadměrná koncentrace ligandu však nutně vede k **down-regulaci** buněčných funkcí; dále jsou vysoké koncentrace ligandu zodpovědné za nežádoucí účinky látek, vznikající z vazby ligandu na receptorech mimo cílovou oblast působení.

Je velmi pravděpodobné, že nežádoucí účinky, které léky v obvyklých farmakologických koncentracích vždy mají, způsobuje nadměrná vazba ligandu na receptory s následnou inhibicí/zablokováním jejich funkcí, což je obranný mechanismus vytvořený v průběhu evoluce.

Protože v přírodě existuje celá řada nespecifických receptorů a receptorových komplexů, jež se nacházejí na povrchu membrán mnoha buněčných linií různých tkání a orgánů, působí nadměrné množství účinných látek **nejen** na orgány/funkce, které chceme léčit, ale také na ostatní kompartmenty, jež nejsou cílem farmakologického působení.

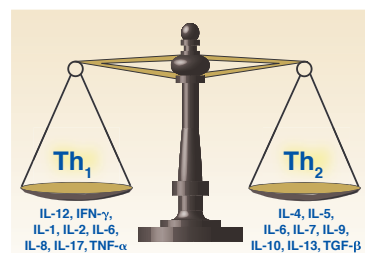
Podání léku v obvyklé farmakologické dávce má dva důsledky: jedním z nich je zamýšlený terapeutický účinek na **nemocný** orgán/tkáň/soustavu (žádaná terapie), avšak druhým také nežádoucí působení na **zdravý** orgán/tkáň/soustavu (nežádoucí účinky) jednoho a téhož

jedince. Pokud tyto orgány/tkáň/soustavy navíc vykazují známky poškození, jsou negativní účinky léku vážnější a iatrogenní poškození se projevují ve vší své dramatičnosti. Příkladem mohou být inhibitory cyklooxygenázy 2 (inhibitory COX-2 – např. *rofecoxib*, *celecoxib*, *valdecoxib*), jejichž podávání je spojeno s rizikem kardiovaskulárním v důsledku možného vzniku protrombotického stavu.

Není náhodou, že **kožní systém** (alergické reakce), **orgány dýchací soustavy** (bronchokonstrikce, spastický kašel), **játra** (intoxikace jater) a **ledviny** (poškození ledvin), které představují anatomické struktury, jsou intoxikovány v důsledku působení *nox*. Tyto eliminační systémy jsou nejvíce náchylné k nežádoucím účinkům obvykle užívaných farmak, a zároveň se jedná o nejdůležitější **vyučovací systémy** organismu.

## Fyziologická regulační medicína staví svou praxi na čtyřech základních vlastnostech

**1.** Modulace nervového, endokrinního a imunitního systému (NEI) prostřednictvím stimulace jeho reaktivity (nervové růstové faktory, hormony, nanodávky cytokinů).



Obrázek 2. "Imunitní váha" – rovnováha subtypů T-lymfocytů Th1 a Th2

### Reaktivita nervového systému:

- prekursory neurotransmiterů neuronální plasticity (např. GUNA-TRYPTOPHAN),
- neurotransmitery (např. GUNA-SEROTONIN),
- nervové růstové faktory (např.

- GUNA-NT3 – neurotrofin T3),
- d) neuronální aktivátory (např. GUNA-G1 – GD3 gangliosid),
- e) nervové přenašeče (např. GUNA-MELATONIN).

**Reaktivita endokrinního systému:**

- a) 12 různých samostatných hormonů (např. GUNA-β-ESTRADIOL),
- b) 6 vícesložkových léčebných přípravků obsahujících fixní kombinace účinných látek.

**Reaktivita imunitního systému:**

- a) 20 různých samostatných cytokinů (např. GUNA-INTERLEUKIN 10),
- b) jeden anticytokín (např. GUNA-ANTI IL 1),
- c) čtyři transfer faktory např. Transfer factor Herpes,
- d) 12 vícesložkových imunitních léčivých přípravků (např. CITOMIX),
- e) mikroimunoterapie (srov. Milani 2010).

**Některé cytokiny jsou ve své funkci zcela jedinečné. Mohou být:**

1. pleiotropní (působí na více cílových buňkách);
  2. antagonistické (ovlivňují aktivitu jedné cílové buňky).
- Kromě toho jsou:
3. redundantní (více různých cytokinů působí na stejnou cílovou buňku);
  4. synergistické (cytokiny secernované různými

mi buňkami posilují stejný účinek);

5. posilující svůj vlastní účinek (podporují syntézu a aktivitu ostatních cytokinů).

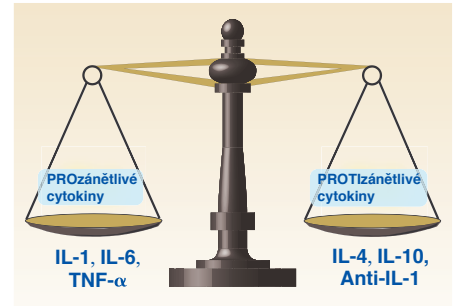
Různé koncentrace cytokinů mají rozdílné účinky, jako např. faktor nekrotizující nádory (TNF). Zjednodušeně řečeno, TNF v:

- **nízké** plazmatické koncentraci = akutní závažný účinek;
- **střední** plazmatické koncentraci = horečka, stimulace leukocytů, produkce proteinů akutní fáze;
- **vysoké** plazmatické koncentraci = hypoglykemie, snížený minutový srdeční objem (septický šok).

**Obecně lze říci, že v závislosti na dávce mají cytokiny následující účinky:**

- dávka v **miligramech** ( $10^{-3}$ )/ml – TOXICKÉ ÚČINKY;
- dávka v **mikrogramech** ( $10^{-6}$ )/ml – TERAPEUTICKÉ PŮSOBNÍ S NEŽÁDOUCÍMI ÚČINKY;
- dávka v **nano-** ( $10^{-9}$ ) a **pikogramech** ( $10^{-12}$ )/ml, aktivace SKA – TERAPEUTICKÉ PŮSOBNÍ BEZ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.

2. Obnova fyziologických (funkčních) a strukturálních charakteristik organismu, a to prostřednictvím drenáže extra-, peri- a intracelulárního prostoru a vylučovacích orgánů (A. Pischinger – systém základní regulace), za-

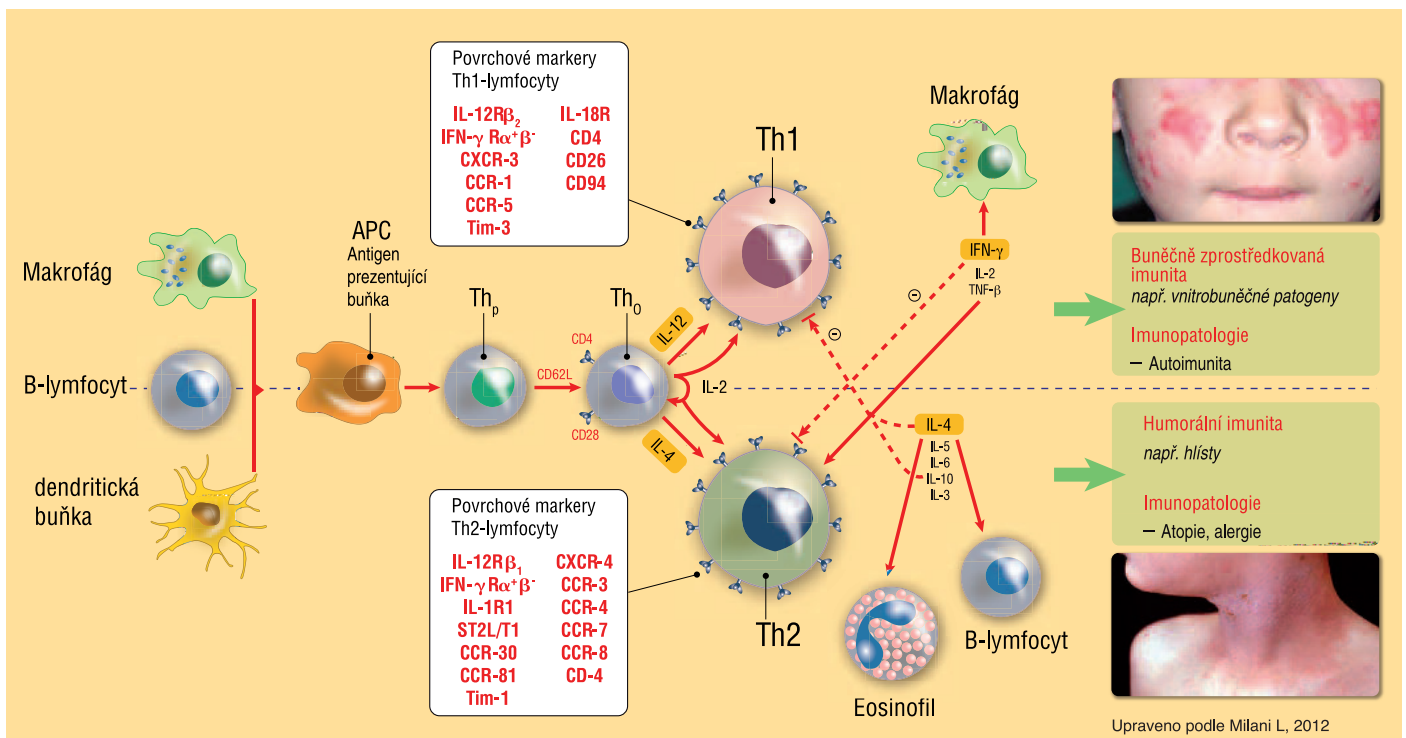


Obrázek 3. Rovnováha prozánětlivých a protizánětlivých účinků cytokinů

ložená na nejnovějších poznatcích o biochemii a struktuře matrix (systematicky o tom pojednává Heine 2009) a na originálním pojetí FRM **morfo-funkční jednotky céva-extracelulární matrix-membránový receptor.**

Intervencí na **první úrovni** (interakce mezi obecným katabolismem a kyslíkem – extracelulární matrix) se léčí symptomy **hyperfunkce a zánětu**; na **druhé úrovni** (extracelulární matrix-pericelulární matrix-stimulace membránových receptorů) se léčí symptomy **hypertrofie a hyperplazie**; na **třetí úrovni** (aktivace membránových receptorů) se léčí symptomy spojené se ztrátou funkce a narušením struktury.

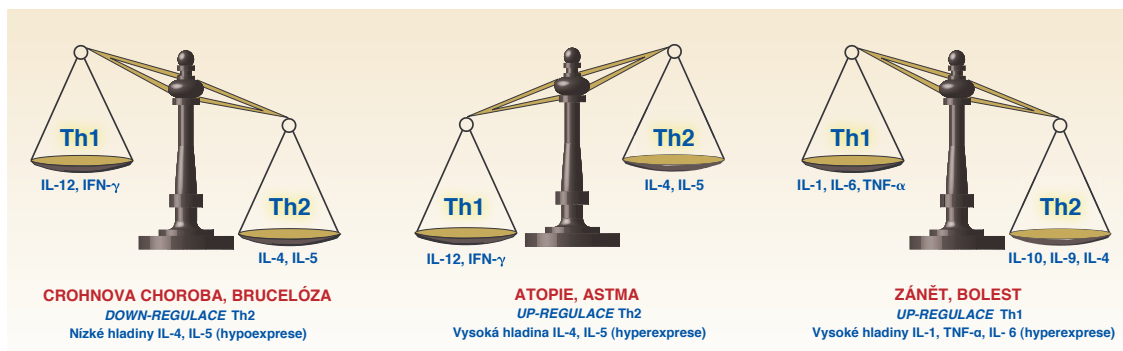
Prostřednictvím koncepce morfo-funkční jednotky céva-extracelulární matrix-membránový receptor dochází k překonání mechanisticko-organistické koncepce extracelulární matrix, jež je místem, v němž pod kontrolou



Obrázek 1. Cytokiny jako signální molekuly imunitního systému

## Literatura

1. Chung KF. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825–857.
2. Del Giudice E, Tedeschi A. La dinamica dell'essere vivente come riflesso della dinamica dell'acqua. *Med Biol* 2010(4);21–27.
3. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:497–510.
4. Heine H. *Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extracellulare*. 3<sup>a</sup> ed. Milano: Guna, 2009.
5. Humbert S, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationships between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:704–708.
6. Li Cy A, Guan HX, Fan CL, et al. The dynamic changes of serum Th1 and Th2 cytokines in postpartum thyroiditis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006;45:448–451.
7. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772–779.
8. Milani L. Da un dogma infranto al futuro delle scienze biomediche low dose. *Med Biol* 2008(2);21–31.
9. Milani L. Dalla Immunoterapia alla Micro-Immunoterapia. Genialità ed attualità delle formulazioni fisio-logiche. *Med Biol* 2010(1);3–13.
10. Montaignier L, Aïssa J, Ferris S, et al. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructure derived from bacterial DNA sequences. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2009;1:81–90.
11. Pollack GH. Acqua, energia e vita: fresche idee a filo d'acqua. *Med Biol* 2009(4);27–29.
12. Del Giudice E, Preparata G. A new QED picture of water: understanding a few fascinating phenomena. In: Sassaroli E et al, editors. *Macroscopic Quantum Phenomena. World Scientific*, 1998.
13. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994;12:227–257.
14. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med* 2011;365:22.
15. Vitiello G. Stati coerenti e dominanti coerenti sulla fisica della materia vivente. *Med Biol* 2010(4);13–18.



Obrázek 4. Rovnováha subtypů T-lymfocytů Th1 a Th2 a její vychýlení

PNEI získávají svůj smysl (také díky **signálním molekulám**) výživa, kontrola stresových faktorů a zpracování vstupujících a vycházejících informací.

U člověka dochází od věku 45 až 50 let k postupnému fyziologickému úbytku proteoglykanů matrix. V 60 letech je množství proteoglykanů přibližně poloviční v porovnání s 20 lety. To vysvětluje důležitost povrchové a hloubkové drenáže fyziologicky oslabené a intoxikované matrix pro zamezení vzniku chronických chorob a/nebo pro jejich léčbu.

**3. Podpora buněčné metabolické aktivity** (např. integrace s komplexem aminokyselin Master Amino Acid Pattern (Son Formula®) a aktivace činnosti mitochondrií (aktivátory a kofaktory Krebsova cyklu), podpora činnosti koenzymů (stopové prvky) a vitaminů (např. Vit Formula).

**4. Ochrana proti volným radikálům** (obecná např. COLOSTRO NONI, specifická např. GUNA-BRAIN).

**Třemi klíčovými kroky FRM jsou:**

- modulace PNEI systému;
- drenáž matrix (extra-, peri-, intracelulární);
- kontrola symptomů.

Tyto tři terapeutické systémy jsou zaměřeny na léčbu a kontrolu mnoha akutních a chronických onemocnění, ať už jde o jejich příčiny, či projevy.

Při zpracování komunikačních signálních molekul se úspěšně využívá patentované technologie **SKA**, jež **aktivuje** nízké dávky těchto látek.

## Stav imunitního systému

U zdravých jedinců se subtypy lymfocytů **Th1** (CD4<sup>+</sup>) a **Th2** (CD4<sup>+</sup>) nacházejí ve stavu velmi citlivě regulované rovnováhy. Při různých chorobných stavech se tato rovnováha vychyluje na jednu nebo na druhou stranu (obrázek 4). V některých případech je však nerovnováha Th1/Th2 fyziologická, jako např. v době těhotenství (klesá aktivita Th1 klesá, Männistö et al 2006) a po porodu (klesá aktivita Th2).

Cytokin **IL-4** (secernovaný buňkami Th2) hraje klíčovou roli v **alergické reakci**: podporuje izotopový přesmyk B-buněk směrem k syntéze IgE, podporuje produkci lymfocytů Th2 a zvyšuje expresi receptorů pro cytokiny a chemokiny a leukocytů zapojených do kaskádové alergické reakce.

V závislosti na poloze „misk“ (Th1, Th2) tzv. **imunitní váhy** představuje atopie/alerie klinický projev up-regulace Th2 misky (vysoké hladiny IL-4 a IL-5) (obrázek 4) (Romagnani 1994, Humbert et al. 1997, Chung 1999)

a následné down-regulace Th1 misky (nízké hladiny IL-12 a INF- $\gamma$ ). Abych zamezil nejasnostem a omylu, zdůraznil jsem v poslední větě: up-regulace misky Th2 (**vysoké** hladiny IL-4 a IL-5) a down-regulace misky Th1 (**nízké** hladiny IL-12 a INF- $\gamma$ ).

**Pro správné pochopení terminologie a grafických schémat FRM:**

- **down-regulace** = miska dole = **nedostatek** cytokinů této misky;
- **up-regulace** = miska nahoře = **nadbytek** cytokinů této misky.



Myším, u nichž bylo uměle navozeno astma (vysoké hladiny Th2 cytokinů IL-4 a IL-5 oproti kontrolní skupině zdravých jedinců, konkrétně hladina IL-4 přibližně 4x vyšší, IL-5 asi 5x vyšší) se podávaly různě naředěné antagonistické cytokiny Th1, některé z nich připravené SKA technologií. Po ukončení terapie se prokázalo, že pouze **IL-12 SKA 10 pg** (na rozdíl od IL-12 4CH non SKA) a **pouze IFN-γ SKA 10 pg** (na rozdíl od INF-γ 10 pg non SKA) **pozvedly** sníženou misku Th1 a uvedly váhu do rovnovážného stavu (obrázek 5).

Ve stručnosti lze shrnout, že terapeutické nízkodávkované cytokiny dodaly organismu to, co postrádal (nacházelo se v něm v nedostatečném množství). Po terapii s IL-12 4CH SKA a IFN-γ 4CH SKA se hladiny IL-4 a IL-5 astmatických myší skutečně ustálily na normální hodnotě (jejich koncentrace poklesla na úroveň koncentrací v krvi zdravých myší z kontrolního vzorku). Počet **eosinofilů** v bronchoalveolární tekutině (BAT) se snížil z 20 na 0, zatímco při podávání cytokinů **nepřipravených** SKA technologií zůstal na 19.

**Tento klinický experiment je velmi důležitý, protože ukazuje, že u navozeného astmatu:**

1. terapeutické využití nízkodávkovaných Th1 cytokinů zvyšuje sníženou aktivitu Th1 lymfocytů a obnovuje potřebnou rovnováhu Th1/Th2;
2. terapeutické podávání nízkodávkovaných cytokinů připravených SKA technologií je stejně účinné jako podávání obvyklých farmakologických dávek, jež mohou mít nežádoucí účinky a negativně působit na celou cytokinovou síť;
3. účinná terapeutická dávka antagonistických (kompenzujících) cytokinů je 10 pg;
4. stejná dávka cytokinů, které nebyly zpracovány SKA technologií, není účinná.

**Výše uvedené experimentální poznatky potvrzují, že v závislosti na etiologii:**

- pokud je obraz nemoci vyjádřením **deficitu** (down-regulace) jednoho či více cytokinů, je třeba použít přesně stanovené fyziologické dávky **identických** SKA aktivovaných cytokinů;
- pokud je obraz onemocnění vyjádřením nadbytku (up-regulace) jednoho či více cytokinů, je třeba podávat fyziologické dávky SKA aktivovaných **antagonistických** cytokinů, nebo – jako v případě akutního zánětu/bolesti – protilátku ve formě **anti-cytokinu** (GUNA-ANTI IL 1).

**Současná situace FRM ve světě**

Všechny léčivé přípravky FRM mají **standardní dávkování**, v konkrétních případech je lze podle individuálních potřeb pacienta kombinovat i s běžně používanými léčivými.

K regulační medicíně se obrací stále větší pozornost odborné veřejnosti. V Itálii proběhlo v posledních letech mnoho seminářů a kursů na Lékařské fakultě v Miláně a v Sieně. FRM se vyučuje rovněž pregraduálně v běžných kursech pro mediky a často se o ní pojednává na vědeckých lékařských konferencích. V roce 2011 proběhl postgraduální kurs *Low Dose Medicine* v pediatrii na Pediatrickém klinice vysoké školy Università degli Studi di Parma v italské Parmě. Koncem roku 2011 bylo založeno výzkumné centrum CREBION vysoké školy Università degli Studi di Milano v italském Miláně, jehož cílem je výzkum nanokonzentrací biologicky aktivních látek.

V zahraničí proběhly semináře FRM např. na Loyola University Chicago – Stritch School of Medicine; University of Miami – Miller School of Medicine; Arizona State University (Phoenix); University of New Mexico (Albuquerque); University of Wisconsin (Madison); Royal Society of Medicine (Londýn); na Lékařské fakultě Tbilisi (Gruzie).

Přihlédneme-li ke stovkám seminářů uskutečněných v Itálii, Evropě, USA, Latinské

Americie i Asii, nepřekvapí nás, že inovativní koncepce FRM se rozšiřuje v závislosti na dobrých výsledcích léčby pacientů.

Vzpomínám si, jak ke mně po mém vystoupení na semináři *Scientific Basis of Physiological Regulating Medicine* (proběhl na Loyola University Chicago – Stritch School of Medicine, účastníci se I. Bianchi, U. Cornelli, L. Ricottini a autor těchto řádků) přistoupil děkan fakulty Jack Lee a řekl: „... This is really **nano-pharmacology**.“ Měl pravdu a my jsme si toho byli velmi dobře vědomi.

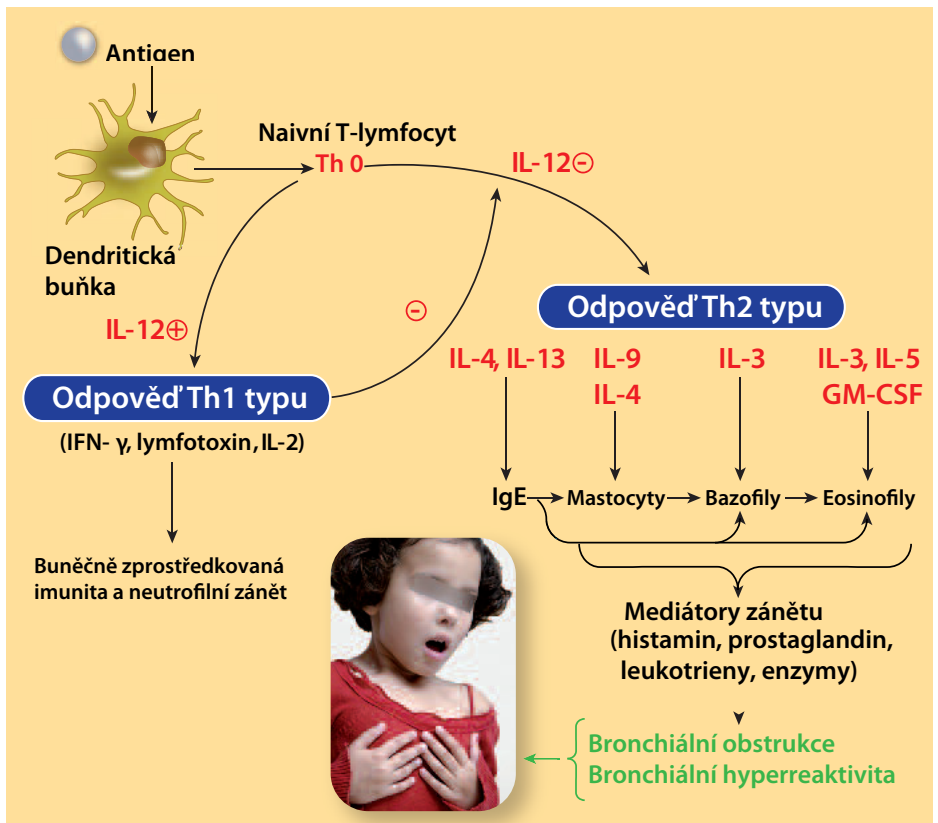
V současnosti bylo dokončeno či se dokončuje 13 klinických studií FRM, jež všechny vycházejí z **Projektu klinického výzkumu GUNA**. Na tomto místě se zmíním o zvláště zajímavých (dokončených či takřka dokončených) studiích pojednávajících o důležitých chorobách s velkým sociálním dopadem.

**Psoriáza**

Terapie s využitím cytokinů v koncentraci 10 pg ( **IL-10, IL-4, IL-11**) probíhá ve formě národní multicentrické studie.

**Revmatoidní artritida**

Terapie s využitím nízkodávkovaných cytokinů **IL-10, IL-4**, anticytokinu **Anti IL-1** (multicentrická studie koordinovaná Revmatologickým oddělením nemocnice Fatebenefratelli v Římě).



Obrázek 5. Odpověď Th1 a Th2 typu na vstup antigenu do organismu.