

# FYZIOLOGICKÁ REGULAČNÍ MEDICÍNA

Fyziologická regulační medicína je inovativní přístup založený na obnově fyziologického stavu nemocného organismu za pomoci biologicky aktivních molekul identických s těmi, které jsou přítomny v lidském těle a které kontrolují a řídí fyziologické funkce u zdravého jedince.

Uvedené biologicky aktivní látky jsou v současnosti intenzivně studovány v molekulární biologii a označují se také (vzhledem ke své funkci) jako komunikační molekuly. Tyto látky zprostředkovávají „správné instrukce“ různým buňkám v organismu. Řadíme mezi ně neuropeptidy (komunikační molekuly v nervovém systému), **hormony** (komunikační molekuly v endokrinním systému), **cytokiny** (komunikační molekuly v imunitním systému). Patří k nim i **růstové faktory**, které jsou základní složkou tkání s regulujícím a stimulujícím účinkem.

Tyto látky se používají ve fyziologických koncentracích, tedy koncentracích, které se nachází v lidském organismu (ng-pg/ml). Tento parametr učinil z fyziologické regulační medicíny efektivní medicínu nízkých dávek, která však není provázena nežádoucími účinky.

## FRM dokáže zefektivnit účinek jakékoliv farmakoterapie

### Extracelulární matrix

Prostor mezi buňkami tkání je vyplněn tzv. extracelulární matrix, kde jsou uložena neurovegetativní zakončení; v matrix se přenášejí prostřednictvím neuropeptidů, hormonů a cytokinů psycho-neuro-endokrino-immunologické informace, ovlivňující buňky prostřednictvím vazby komunikačních molekul na buněčné receptory.

Kumulace stresorů (fyzikálních či chemických) v tomto prostředí představuje potenciální spouštěč pro vznik a progresi patologických procesů.

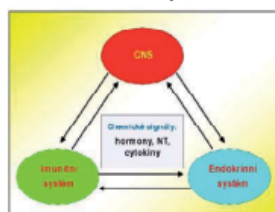


Drenáž organismu zvyšuje efektivitu jakékoliv nastavené farmakoterapie a probíhá na úrovni:

- buňky
- extracelulárního prostoru
- lymfatické tkáně
- střeva
- ledvin
- jater

Cílová struktura	účinek	Přípravky
Buňka	Drenáž buněk	-GUNA-CELL
Extracelulární prostor	Drenáž matrix	-GUNA-MATRIX -GUNA-LYMPHO
Eliminační orgány	Drenáž eliminačních orgánů	-GUNA-LIVER -GUNA-KIDNEY -GUNA-BOWEL

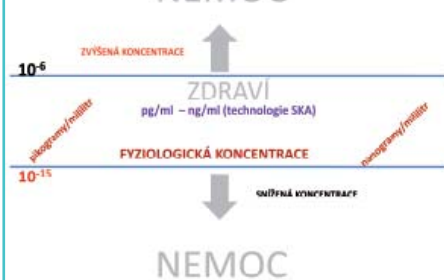
### P.N.E.I.: psycho-neuro-endokrino- imunitní systém



Obrázek 1: Schéma vzájemné regulace CNS, imunitního a endokrinního systému. Všechny tři systémy působí jako chemické signály: hormony, neurotransmitery (NT) a cytokiny.

Psycho-neuro-endokrino-imunitní systém (PNEI) je systém, který prostřednictvím správného fungování hormonů, cytokinů a neurotransmiterů (komunikačních molekul) zabezpečuje fyziologickou rovnováhu lidského organismu na úrovni imunitní, endokrinní a úrovni CNS.

### NEMOC



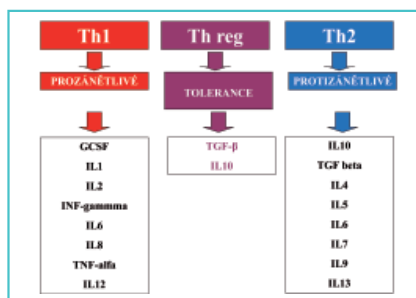
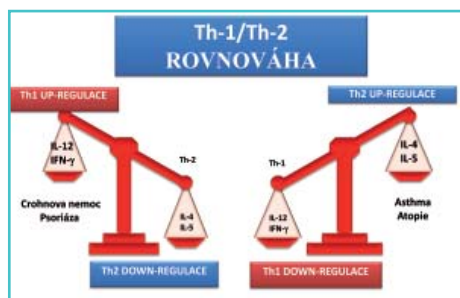
Nemoc je dnes vnímána jako vyjádření změn v koncentracích komunikačních molekul, a to jak zvýšených, tak snížených počtů těchto molekul. Výzkum se v současnosti zaměřuje na studium komunikačních molekul; pozitivní (hojení) nebo negativní (nemoc) proces záleží na jejich funkci.

### ÚČINKY RŮZNÝCH DÁVEK CYTOKINŮ



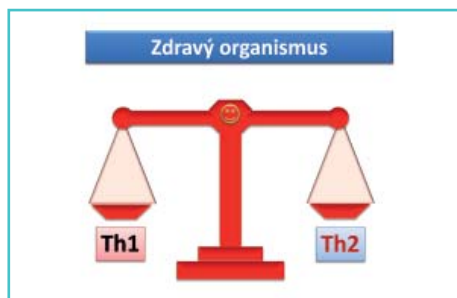
Fyziologická regulační medicína využívá nízkých dávek účinných látek, a to v rozmezí ng–pg/ml. Jedná se o stejné koncentrace, které se nachází tyto látky v lidském organismu. Látky podané v této koncentraci mají tzv. fyziologické účinky založené na farmakologickém působení, nejsou však doprovázeny nežádoucími účinky a vedou k nastolení fyziologické, tělu přirozené rovnováhy v dané oblasti.

## ROLE CYTOKINŮ VE FRM



Zdravý organismus se vyznačuje rovnováhou aktivity lymfocytů Th1 a Th2, což je charakterizováno i fyziologickými hladinami odpovídajících cytokinů.

Významné postavení má IL-10, který má schopnost regulace kontrolních mechanismů imunitního systému.



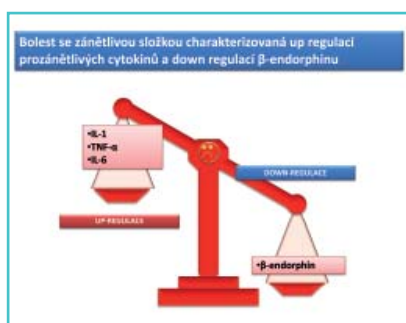
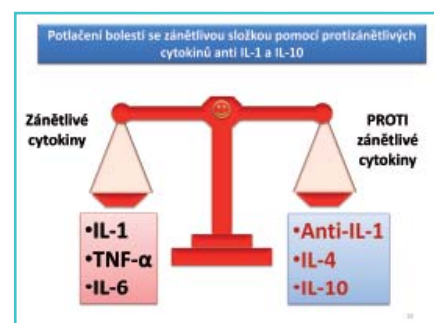
Každá nemoc je projevem  
a důsledkem změn  
v koncentracích komunikačních  
molekul v organismu.

Autoimunitní onemocnění se vyznačují zvýšenou aktivitou Th1- lymfocytů na rozdíl od alergických onemocnění, kde převládá aktivita Th2.

## ROLE FRM V LÉČBĚ BOLESTI

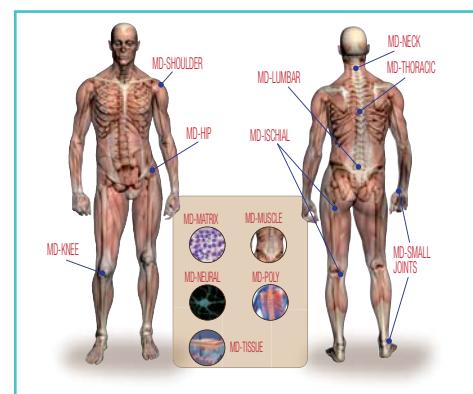
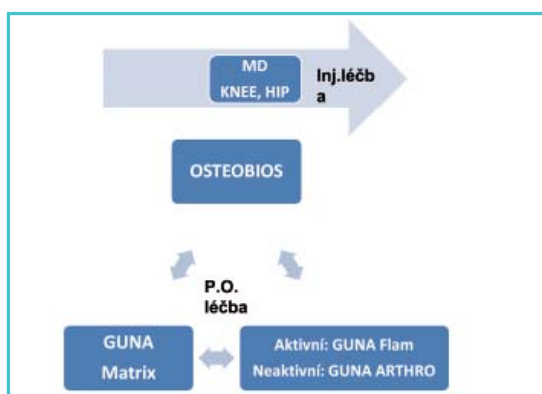
## Perorální léčba bolesti s využitím FRM

Bolest se zánětlivou složkou je charakterizována zvýšenou produkcí IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$ , a naopak sníženou citlivostí k beta-endorfinu. FRM využívá k léčbě bolesti **protiřátku anti IL-1 a regulační interleukin IL-10**, s výhodou se využívá analgetických účinků beta endorfinu.

Anti IL-1 + IL-10 +  
but not IL-6

## Injekční léčba bolesti s využitím FRM

FRM využívá pro léčbu bolesti injekční přípravky na základě kolagenu a fytofarmak, doplněné tzv. collagen drug delivery systém, zajišťující cílenou distribuci kolagenu a dalších účinných látek do místa působení.



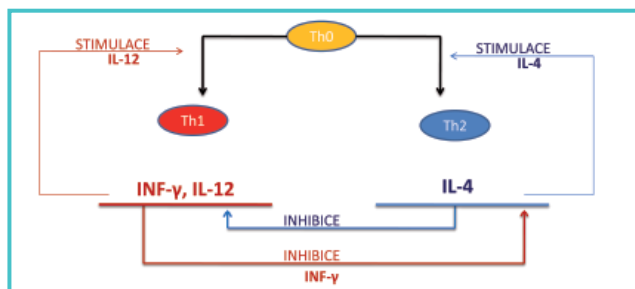
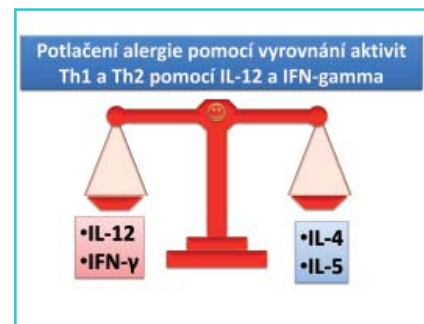
MD = medical device = zdravotnický prostředek



Léčba osteoartrózy se skládá z injekčního podání MD KNEE/ MDHIP doplněná perorální terapií pomocí Osteobiosu, Guna Matrix a Guna Flam, příp. Guna Arthro.

Více informací k terapii bolesti s využitím FRM viz FRM v léčbě bolesti – Manuál pro lékaře

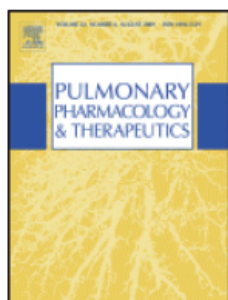
# ALERGIE Z HLEDISKA FRM



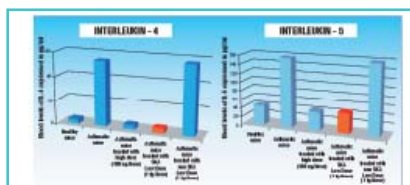
## KONCEPT ROVNOVÁHY

Produkce Th subtypů (1, 2) podléhá „cross-regulační“ proces. Zatímco IL-4 stimuluje diferenciaci směrem k Th2 a inhibuje diferenciaci k Th1 buňkám, IL-12 a IFN-γ stimuluje diferenciaci směrem k Th1 a inhibuje diferenciaci k Th2 buňkám.

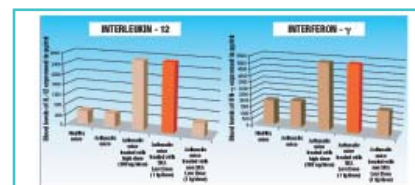
Cooke, A. Th17 in Inflammatory Conditions. Rev Diabetic Stud 2006, 3: 72-7- Bettelli E. et al. Th17: The third member of the effector T cell trilogy. Current Opinion in Immunology 2007, 19: 652-657



V listopadu 2009 byl v prestižním renomovaném odborném časopise **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics** (2009;22:497–510) publikován článek Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma (Podávání nízkých dávek cytokinů v léčbě alergického astmatu).



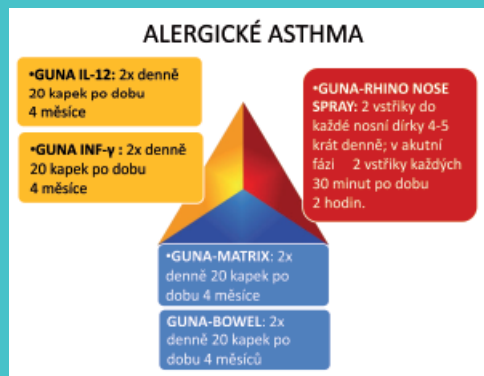
Hladiny IL-4 a IL-5 v krvi po podání IL-12 a INF gamma v různých koncentracích a zpracované či nezpracované SKA technologií



Hladiny IL-12 a IFN gamma v krvi po podání IL-12 a INF gamma v různých koncentracích a zpracované či nezpracované SKA technologií

SKA (sekvenční kinetická aktivace) je drug delivery, díky kterému jsou látky účinné v koncentraci nižší než tzv. minimální účinná dávka.

## Terapeutický protokol FRM pro léčbu alergického astmatu



Terapeutický protokol FRM pro léčbu alergického astmatu s využitím **GUNA IL-12** a **GUNA IFN gamma**, doplněné GUNA Matrix pro zefektivnění funkce extracelulárního prostoru, **GUNA BOWEL** pro podporu funkce střev a **GUNA RHINO NOSE** pro zlepšené dýchání.

## Využití transfer faktorů ve FRM



### GUNA-TF umožňuje přenos imunitní reakce

GUNA-TF jsou vyráběny patentovaným procesem extrakce z lymfatických buněk, aktivovaných specifickými antigeny (vire, kvasinkami atd.). Tyto lymfoidní linie jsou in vitro kultivovány a dialyzovány: tento tzv. DLE (dialyzovatelný leukocytární extrakt) obsahuje přes 200 molekul o molekulové hmotnosti mezi 1 000 a 20 000 Daltonů. Mezi nimi jsou i proteiny transfer faktorů (regulačních produktů T lymfocytů) zodpovědné za přenos buněčné imunity.

**GUNA TF 22** obnovuje fyziologicky poměr mezi Th1 lymfocyty a Th2 lymfocyty. U alergického jedince převládá Th 2 aktivita, vyvolávající řetězec alergických reakcí. Pomocí GUNA-TF 22 dochází k „shift“ ve prospěch aktivit Th1y doprovázené potlačením aktivity Th2.

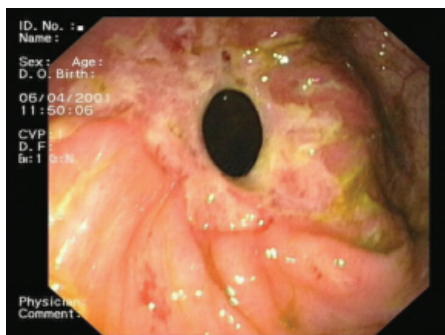
**GUNA TF-HERPES:** Recidivující infekce herpes labialis a herpes genitalis; herpetická keratokonjunktivitida; herpetiformní kožní infekce.

**GUNA TF-CANDIDA:** Recidivující kandidóze infekce; mukokutánní kvasinkové obtíže na různých oblastech těla; dermatitidy.

**GUNA TF-PAPILLOMA** Recidivující papillomavirové infekce; kondylomata; pooperační léčba kondylomat; bradavice.



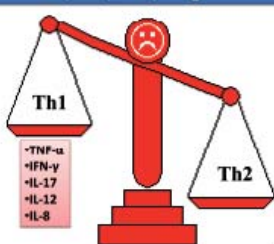
# NOVÝ POHLED NA LÉČBU CROHNOVY CHOROBY



Endoskopický obraz Crohnovy choroby

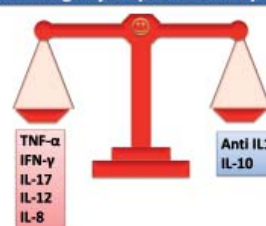
Crohnova choroba (enteritis regionalis) je zánětlivé střevní onemocnění, které postihuje různé úseky střeva, často konečnou část tenkého střeva – ileum. Nemoc vzniká v mladším věku. Příčina není zcela jasná, je pravděpodobný podíl imunitních mechanismů. Stěna střeva je ztlustělá a celá prostoupena zánětem (viz obrázek). Vytvářejí se v ní vředy (aftoidní), pštělé abscesy, průsvit střeva se zužuje. Nemoc se klinicky projevuje průjmy, bolestmi břicha, poruchou trávení a vstřebávání, celkovými příznaky (zvýšenou teplotou) a příznaky mimostřevními (bolestmi a záněty kloubů, aftózní stomatitidou, erythema nodosum, cholangitidou, atd.) Nemoc má kolísavý průběh s obdobími klidu a aktivity.

Crohnova choroba je charakterizována zvýšenou aktivitou IL-8, IL-12, IL-17, IFN gamma a TNF-alfa



ANTI IL-1 + IL-10

Potlačení Crohnovy choroby podáním cytokinů regulující cytokinovou dysbalanci



Crohnova choroba se vyznačuje zvýšenou aktivitou Th1 lymfocytů doprovázenou zvýšenou expresí TNF-alfa, IFN-gamma, IL-17, IL-12 a IL-8. Tuto zvýšenou aktivitu prozánětlivých cytokinů lze regulovat podáním protilátky anti IL-1 a regulačního IL-10 v nízké dávce SKA.

Fotodokumentace účinků nízkých dávek anti IL-1 a IL-10 na střevní zánětlivou sliznici u Crohnovy choroby.

## Terapeutický protokol FRM pro léčbu Crohnovy nemoci

### CROHNOVA NEMOC

**GUNA IL-10:** 2x denně  
20 kapek po dobu 6 měsíců

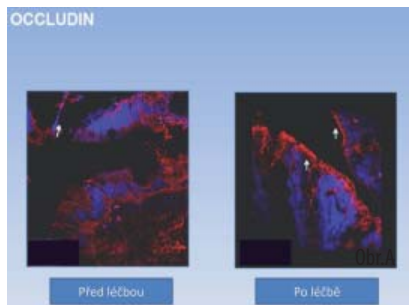
**COLOSTRO NONI:** 1x denně 2 sáčky po dobu 2 měsíců

**GUNA ANTI IL-1:** 2x denně 20 kapek po dobu 6 měsíců

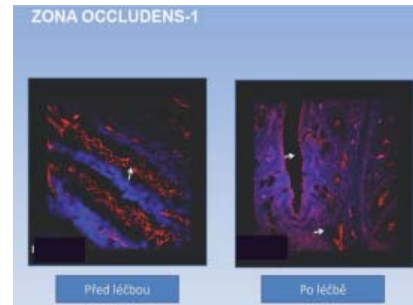
**EUBIOMED (probiotika):** 2x denně 1 kapsle po dobu 6 měsíců

**GUNA-BOWEL:** 2x denně 20 kapek po dobu 6 měsíců

Terapeutický protokol FRM pro léčbu Crohnovy choroby je založen na vyrovnaní cytokinové dysbalancie pomocí **GUNA ANTI IL-1** protizánětlivě, regulačního cytokinu **GUNA IL-10** působícího jako modulátor nedostatečných kontrolních mechanismů, **COLOSTRUM NONI** jako střevní imunostimulans, **GUNA BOWEL** obnovu poškozeného střeva



Obr. A – zpevnění occludens (tight junction) ve střevních kryptách



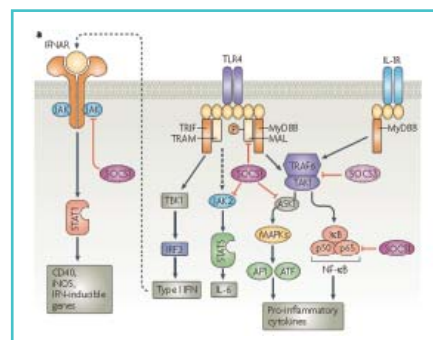
Obr. B – znovuvytvoření proteinu Occludinu, který hraje zásadní roli ve funkci occludens

## Bezpečnostní profil FRM

Pro bezpečnost léčby nízkými dávkami cytokinů svědčí objev tzv. **SOCS (suppressor of cytokine signalling)** proteinů, jež jsou na základě genetického zakódování v lidském organismu produkovány intracelulárně jakožto „regulátor“ případné nadměrné syntézy cytokinů.

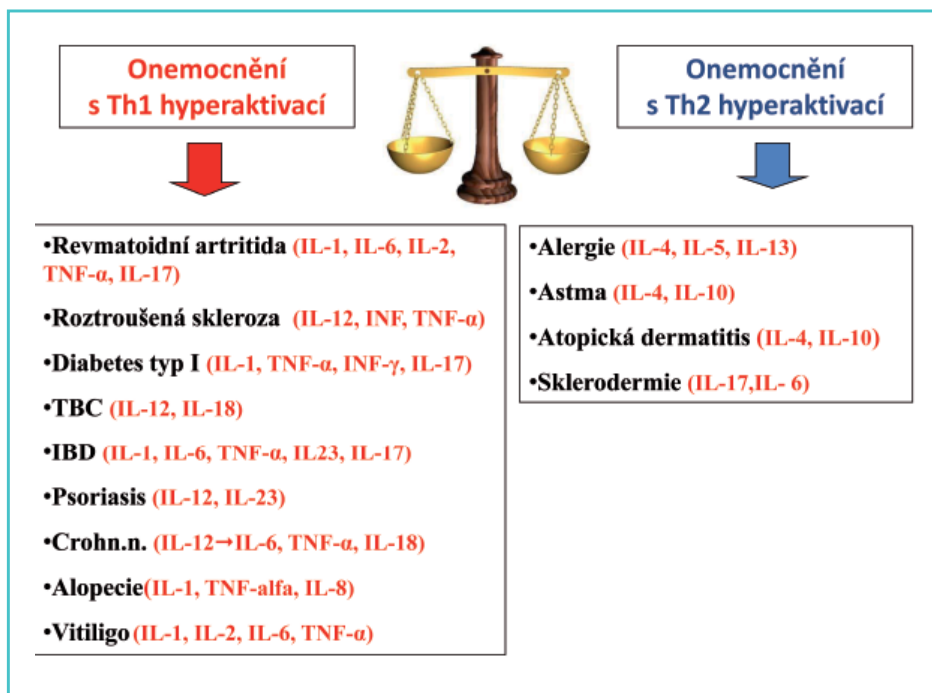
SOCS proteiny slouží ve fyziologickém stavu organismu jako bezpečnostní pojistka, bránící spuštění nežádoucí cytokinové kaskády.

Objev SOCS proteinů přispěl k vysvětlení další úrovně regulace signalizace JAK-STAT dráhy (viz obr.)



Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. Nat Rev Immunol. 2007 Jun;7(6):454-65.

# NASTOLENÍ ROVNOVÁŽNÝCH CYTOKINOVÝCH STAVŮ V ORGANISMU



FRM ve své léčebné praxi využívá řadu cytokinů k modulaci fyziologických funkcí, a to jak k posílení daného cytokinového účinku, tak k jeho potlačení.

Následující tabulka, založená na principech vzájemně působících cytokinů, ukazuje cross-regulaci různých cytokinů. Tohoto jevu se využívá v terapeutické praxi FRM např. podpůrné léčbě alergického astmatu, Crohnovy nemoci, bolestivých a zánětlivých onemocnění atd.

Jednotlivá onemocnění charakterizovaná zvýšenou hladinou uvedených cytokinů. (zpracováno Akademií pro fyziologickou regulační medicínu)

Granulocyte colony stimulating factor 10 pg  
Interferon gamma 10 pg  
Interleukin 1 beta 1 pg  
Interleukin 2 1 pg  
Interleukin 4 10 pg  
Interleukin 6 0,01

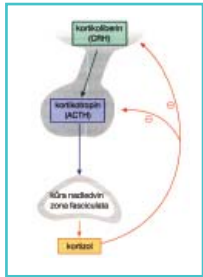
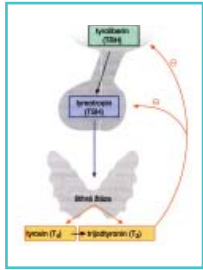
Preskripce cytokinů dle etiologie		
Cytokin	Posílení cytokinové cesty	Modulace cytokinové cesty opačně působícím cytokinem
GCSF	GCSF	IL-10/IL-4
IFN alpha/gamma	IFN alpha/gamma	IL-4
IL-1	IL-1	Anti IL-1/IL-10
IL-2	IL-2	IL-11
IL-3	IL-3	IL-10
IL-4	IL-4	IFN gamma/IL-12
IL-5	IL-5	TGF-beta
IL-6	IL-6	Akutní zánět: IL-4/IFN gamma Chronický zánět: IL-6
IL-7	IL-7	IL-10
IL-10	IL-10	IL-1/TNF/IL-6
IL-11	IL-11	IL-2
IL-12	IL-12	IL-4/IL-10
TGF-beta	TGF-beta	IL-12
TNF	TNF-alpha	Anti IL-1 + IL-10

Anti interleukin 1 alpha 10 pg  
Beta-endorphin 1 ng  
Interleukin 10 10 pg  
Melatonin 10 pg  
TGF 1 beta 10 pg

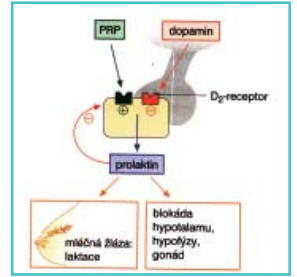
## PŘÍKLADY VYUŽITÍ FRM U JEDNOTLIVÝCH INDIKACÍ DLE HLADINY CYTOKINŮ:

- **Alergické astma** se vyznačuje zvýšenou hladinou IL-4 a IL-5, pro regulaci fyziologických funkcí volíme IFN-y a IL-12
- **Crohnova choroba** je doprovázena zvýšením TNF, IL-12, pro regulaci fyziologických funkcí volíme anti IL-1 a IL-10
- **Bolest se zánětlivou složkou** je charakterizovaná zvýšenou expresí IL-1, TNF, proto volíme anti IL-1 a IL 10
- **Pro stimulaci imunitního systému** je vhodná směs cytokinů s působením převážně na zvýšení aktivity Th1 + antivirové obrany- CITOMIX
- **Bolesti** lze potlačit směsí cytokinů působících proti aktivitě Th1 potencovaných beta endorfinem – GUNA-FLAM

# NASTOLENÍ ROVNOVÁŽNÝCH HORMONÁLNÍCH STAVŮ V ORGANISMU



Preskripce hormonů dle etiologie		
Hormon	Posílení hormonální cesty	Modulace hormonální cesty opačně působícím hormonem
ACTH	ACTH	TSH
Beta estradiol	Beta estradiol	Progesteron
Kalcitonin	Kalcitonin	Parathormon
FSH	FSH	Beta estradiol
GH	IGF-1	Somatostatin
LH	LH	Progesteron
Parathormon	Parathormon	Kalcitonin
Progesteron	Progesteron	Beta estradiol
Prolaktin	Prolaktin	Melatonin
Somatostatin	Somatostatin	IGF-1
TSH	TSH	ACTH, somatostatin
T3	T3	Somatostatin
T4	T4	Somatostatin



FRM využívá řadu hormonů k modulaci fyziologických funkcí, a to jak k posílení daného hormonálního účinku, tak k jeho potlačení.

## Příklad využití hormonů ve FRM:

- **Hypotenzi či nedostatečnou funkci kůry nadledvinek** lze podpořit podáváním ACTH (adrenokortikotropního hormonu)
- **Vysokou hladinu FSH (folikulostimulačního hormonu)** lze zpětnovazebně regulovat podáním nízké dávky beta estrogenu.
- **Vyhasínající kognitivní funkce** lze podpořit směsí hormonů a nervových růstových faktorů obsažených v přípravku GUNA-GERIATRICS

## Neurotrofiny: BDNF, NT3, NT4

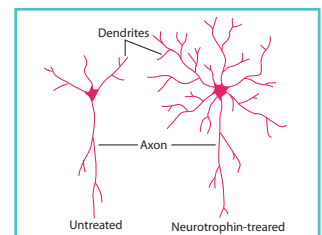
Neurotrofiny jsou endogenní proteiny, které upravují životnost, vývoj, rovnováhu a diferenciaci neuronů.

Klinická praxe ukazuje, že neurotrofiny mohou sehrávat roli v normálním fungování nervových buněk.

Tyto molekuly jsou malé, rozpustné proteiny s molekulární hmotností 13-24 kDa a jsou často aktivní jako dimery.

## NEUROTROFINY

**Nositelka Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství v roce 1986, Rita Levi-Montalcini**, 22. dubna 1909 v Turíně, objevitelka nervového růstového faktoru



**Adrenocorticotrophin** 1 ng  
**Brain derived neurotrophic factor** 10 pg  
**Insulin-like growth factor-1** 10 pg  
**Luteinizing hormone-releasing hormone** 1 ng  
**Melatonin** 10 pg  
**Neurotrophin 3** 10 pg  
**Neurotrophin 4** 10 pg  
**Oxytocin** 1 ng  
**Thyrotropin-releasing hormone** 1 ng  
**Thyroxine T4** 1 ng



## Literatura:

- Gariboldi S, et al., **Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma**. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2009;30:1-14
- Yoshimura A, Naka T, Kubo M. **SOCs proteins, cytokine signalling and immune regulation**. Nat Rev Immunol. 2007 Jun;7(6):454-65.
- Roumen Balabanov, **Suppressor of Cytokine Signaling 1 Expression Protects Oligodendrocytes from the Deleterious Effects of Interferon-gamma**. The Journal of Neuroscience, May 10, 2006 • 26(19):5143-5152
- Lydia Sorokin. **The impact of the extracellular matrix on inflammation**. Nature. 2010;10:712-723
- G.Nagy. **Interferon alfa and interferon gamma: their therapeutical synergy in liver pathologies according to physiological regulating medicine**. Physiological Regulating Medicine. 2009;1:33-41
- L. Milani. **Therapy of the extracellular matrix intoxication with physiological regulating medicine**. Physiological Regulating Medicine. 2007;1:45-51
- M. Amadori, B. Begni, L. Milani. **Anti-inflammatory activity of low dose IFN-alfa- in vitro study on porcine leukocytes**. Physiological Regulating Medicine. 2007;1:21-35
- A. Arighi. **Citomix vs Immucytal in the prevention and therapy of acute respiratory infections in pediatric age**. Physiological regulating medicine. 2009;1
- M. Colombo. **Citomix in the prevention of the most common complications of chickenpox in pediatric age**. Physiological regulating medicine. 2009;1
- V. Pantea. **Treatment with Citomix of patients with HVBC, HVCC and HVBC+HVCC**. La medicina biologica. 2009;10-12