

# Základy fyziologické regulační medicíny

## Fyziologická regulační medicína

Fyziologická regulační medicína je inovativní přístup založený na obnově fyziologického stavu nemocného organismu za pomoci stejných biologicky aktivních molekul, které jsou přítomny v lidském těle a které kontrolují a řídí fyziologické funkce u zdravého jedince. Tyto biologicky aktivní látky, intenzivně studované v molekulární biologii, jsou známé molekuly a nazýváme je také regulační nebo komunikační molekuly. Řadíme mezi ně **neuropeptidy** (komunikační molekuly v nervovém systému), **hormony** (komunikační molekuly v endokrinním systému), **cytokiny** (komunikační molekuly v imunitním systému) a **růstové faktory**, molekuly s regulujícím a stimulujícím účinkem.

## 1. Psycho-neuro-endokrino-imunitní systém

Vzájemné působení endokrinního, imunitního a nervového systému vytváří předpoklady pro udržení homeostázy organismu. Tato skutečnost není lidstvu zcela neznámá, od roku 1940 jsou známy odborné práce Von Ruleta, Kendala, Reichnera a Henche. Od 70. let se tato koncepce díky nově popsaným cytokinům rozšiřuje o nové vnímání interakce endokrinního a imunitního systému, popsané v pracích Besedovského, Blalocka a Smithe.

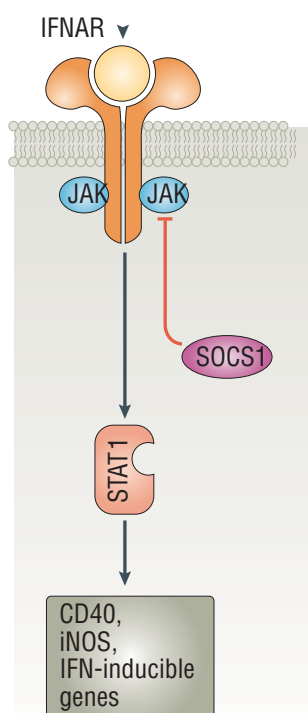
Propojenost a souhra, popřípadě nesouhra nervového, endokrinního a imunitního systému je doložena množstvím zajímavých prací. Stres a emoce působící na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny mohou významně ovlivnit individuální schopnost pacienta vypořádat se s infekcí, nádorem či autoimunitním onemocněním.

Hormony i cytokiny mají účinek jak autokrinní (na buňku, která je vyprodukovala), tak i parakrinní (místní, působící především na okolní buňky) a endokrinní (systémový). Cytokiny působí v podstatně nižších koncentracích než hormony.

## Cytokiny

Cytokiny se považují za regulační a informační molekuly secernované somatickými buňkami. Jsou to polypeptidy, které se podílejí na udržení homeostázy celého organismu. Cytokiny se vážou na membránové receptory a spouštějí signální kaskádu, pomocí které ovlivňují metabolismus dané buňky. V první fázi je to vazba nereceptorových proteinkináz Janusova typu (JAK1, JAK2) a následný převod do jádra prostřednictvím transkripčních faktorů STAT-1 (signal transducers and activators of transcription) (obrázek 1).

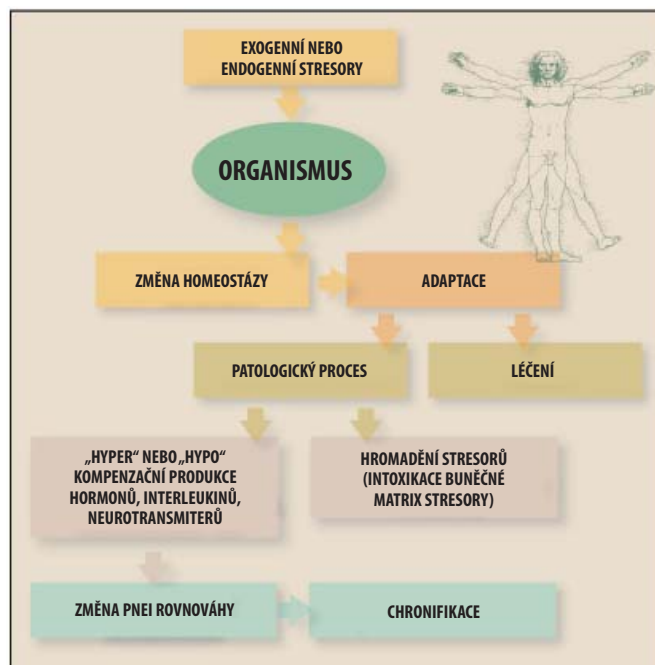
Obrázek 1. Schéma cytokinového receptoru



## 2. Etiopatogeneze onemocnění z pohledu fyziologické regulační medicíny

Fyziologická regulační medicína pohlíží na lidský organismus jako na otevřený, dynamický a ustálený systém, do kterého mohou vnikat exogenní stresory, popřípadě v němž mohou působit endogenní faktory, vedoucí ke změně homeostatické rovnováhy.

Cytokinová síť udržuje buněčné funkce ve vzájemné rovnováze. Tato homeostáza přetrvává do chvíle, dokud nedojde k nadměrnému vychýlení prostřednictvím stresových podnětů. Například zánět, infekce, tkáňové poškození, fyzický či psychický stres jsou doprovázeny zvýšenou hladinou interleukinu 1 (IL-1), interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) a tumor nekrotizujícího faktoru- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Tyto změny ve vnitřním prostředí jsou charakterizovány aktivací imunitního systému a doprovodnými změnami v nervových, metabolických a endokrinních funkcích, abez závislosti na typu vyvolávajících podmínek. Protrahovaný stres může vést k syntéze některých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), které aktivují osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny, stimulují sekreci ACTH, oxytocinu a reninu a inhibují GH (růstový hormon). Některé poruchy, jako infertilita, růstové retardace či hypogonadotropní hypogonadismus, mohou být výsledkem protrahovaných stavů aktivujících produkci cytokinů. Bylo prokázáno významné spolupůsobení cytokinů na vzniku autoimunitních onemocnění. Cytokiny umožňují komunikaci téměř na všech úrovních lidského organismu (obrázek 2).



Obrázek 2. Vznik onemocnění podle FRM

Je známo, že regulační molekuly mají rozhodující význam pro zdraví jedince. Nemoc je dnes vnímána jako vyjádření změn v koncentracích komunikačních molekul, a to jak zvýšení, tak snížení počtů těchto molekul. Mezinárodní lékařský výzkum se v současnosti zaměřuje na studium komunikačních molekul; pozitivní (hojení) nebo negativní (nemoc) proces závisí na jejich funkci.

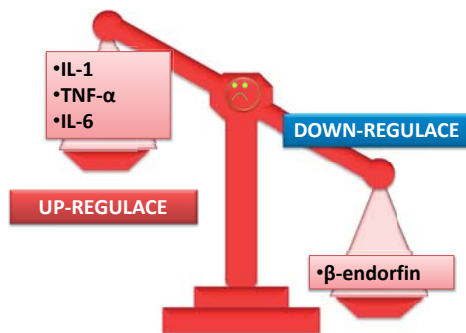
## Každá nemoc je projevem a důsledkem změn v koncentracích komunikačních molekul v organismu.

Například obnova nefyziologicky fungujícího imunitního systému pomocí cytokinů či endokrinního systému pomocí hormonů je jedním z velmi inovativních objektů zájmu výzkumu molekulární biologie s praktickými výstupy pro klinickou medicínu. Klinické uplatnění tohoto výzkumu však bývá omezené vzhledem k nežádoucím doprovodným účinkům vysokých dávek komunikačních molekul. Fyziologická regulační medicína umožňuje v současnosti podání nízkých dávek hormonů, neuropeptidů, cytokinů a růstových faktorů k dosažení srovnatelných terapeutických výsledků jako při podávání těchto látek ve farmakologické (vyšší) koncentraci, avšak bez nežádoucích účinků.

## Bolest se zánětlivou složkou z hlediska fyziologické regulační medicíny

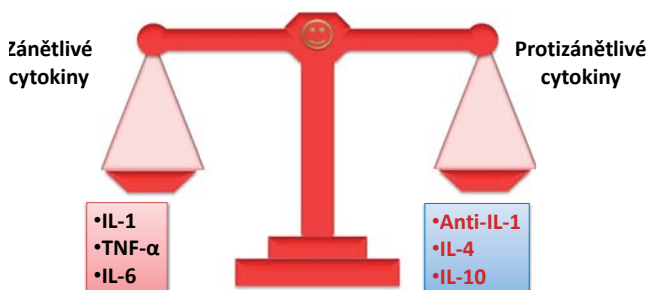
Příkladem demonstrujícím koncept obnovy rovnováhy pomocí cytokinů je nerovnováha lymfocytů Th1 a Th2. Během bolestivých zánětlivých procesů převládá aktivita Th1 lymfocytů (obrázek 3). V těchto případech se FRM zaměřuje na dodání těch cytokinů, které podporují aktivitu Th2, a jsou schopné zpětně snižovat hyperaktivitu Th1, a obnovit tak fyziologickou rovnováhu (obrázek 4) pomocí anti-IL-1, IL-4, IL-10. Současně je bolest doprovázená down-regulací receptorů pro analgeticky působící  $\beta$ -endorfin, který je možné v rámci FRM dodávat, a tím regulovat patofyziologii bolesti.

Bolest se zánětlivou složkou charakterizovaná up-regulací prozánětlivých cytokinů a down-regulací  $\beta$ -endorfinu



Obrázek 3. Hyperaktivita Th1 lymfocytů a down-regulace receptorů pro  $\beta$ -endorfin při bolestivých stavech

Potlačení bolesti se zánětlivou složkou pomocí protizánětlivých cytokinů anti IL-1 a IL-10

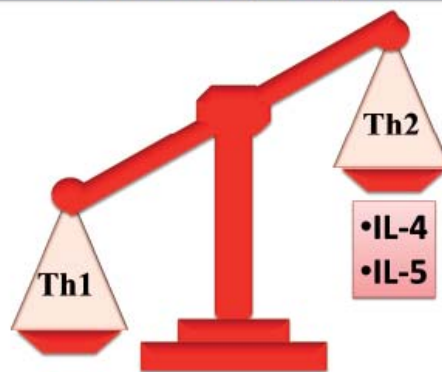


Obrázek 4. Obnova fyziologické regulace u bolestivých stavů

## Alergické astma z pohledu fyziologické regulační medicíny

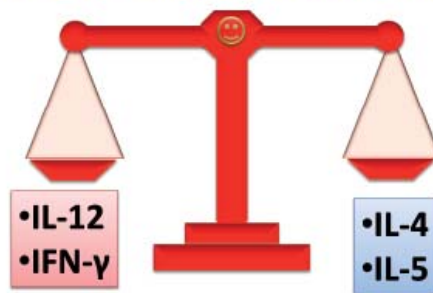
Obdobným případem nerovnováhy cytokinů jsou alergická onemocnění, charakterizovaná zvýšenou aktivitou Th2 lymfocytů (obrázek 5). Fyziologická regulační medicína nabízí podporu Th1 lymfocytů pomocí perorálního užívání IL-12 a INF- $\gamma$ , které v nízkých koncentracích vyvolají obnovu rovnováhy mezi Th1 a Th2, což je předpoklad pro potlačení alergie (obrázek 6). V roce 2009 byl v prestižním renomovaném odborném časopise Pulmonary Pharmacology & Therapeutics [2009;22:497–510] publikován článek autorů Gariboldi S et al. s názvem Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma (Podávání nízkých dávek cytokinů v léčbě alergického astmatu). Práce objasňuje účinnost nízkých dávek cytokinů připravených technologií SKA (sekvenční kinetická aktivace) v léčbě alergického astmatu a poskytuje jasné, zřejmé a reprodukovatelné výsledky. Poukazuje na skutečnost, že tyto nízké dávky cytokinů vykazují stejný účinek jako dávky vysoké, což bylo zjištěno na základě série hodnocení klinických a laboratorních parametrů charakteristických pro alergické astma.

Alergický stav charakterizovaný zvýšenou aktivitu Th2 lymfocytů



Obrázek 5. Hyperaktivita Th2 lymfocytů u alergických stavů

Potlačení alergie pomocí vyrovnaní aktivit Th1 a Th2 pomocí IL-12 a IFN-gamma



Obrázek 6. Fyziologická regulace alergických stavů

Mezi onemocnění se zvýšenou aktivitou Th1 lymfocytů patří revmatoidní artritida (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17), roztroušená skleróza (IL-12, IFN, TNF- $\alpha$ ), diabetes mellitus (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN gamma, IL-17), TBC (IL-12, IL-18), zánětlivá onemocnění střeva (IL-1, IL-6, TNF alfa, IL-23, IL-17), lupénka (IL-12, IL-23), Crohnova nemoc (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18), alopecie (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8) a vitiligo (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ).

Zvýšená aktivita Th2 lymfocytů je popsána u alergických projevů (IL-4, IL-5, IL-13), astmatu (IL-4, IL-10), atopické dermatitidy (IL-4, IL-10) a sklerodermie (IL-17, IL-6).

Pro regulaci hodnot cytokinů se využívá antagonistického působení v případě zvýšené koncentrace cytokinů v cytokinové síti, naopak synergického působení cytokinů při jejich snížené koncentraci. Vztahy mezi cytokiny byly zpracovány Mezinárodní akademii pro fyziologickou regulační medicínu a jsou praktickým návodem pro nastolení fyziologického stavu v organismu (**tabulka 1**).

### 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 $\alpha$ /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

Tabulka 1. Synergický a antagonistický vztah mezi cytokiny

#### 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- $\gamma$  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

Obdobným způsobem jsou zpracovány synergické a antagonistické vztahy mezi hormony, založené na jejich fyziologických účincích a patofyziologii onemocnění, kde hrají svou významnou roli (**tabulka 2**).

#### Příklady využití FRM u jednotlivých indikací dle hladiny hormonů:

- Nedostatečnou funkci kůry nadledvin lze podpořit podáváním ACTH (adrenokortikotropního hormonu).
- Hypotenzi lze potlačit podáváním ACTH (adrenokortikotropního hormonu).
- Vysokou hladinu FSH (folikulostimulačního hormonu) lze zpětnově regulovat podáním nízké dávky  $\beta$ -estrogenů.

### 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

Tabulka 2. Synergický a antagonistický vztah mezi hormony

## 3. Mechanismus účinku nízkých koncentrací

### komunikačních molekul

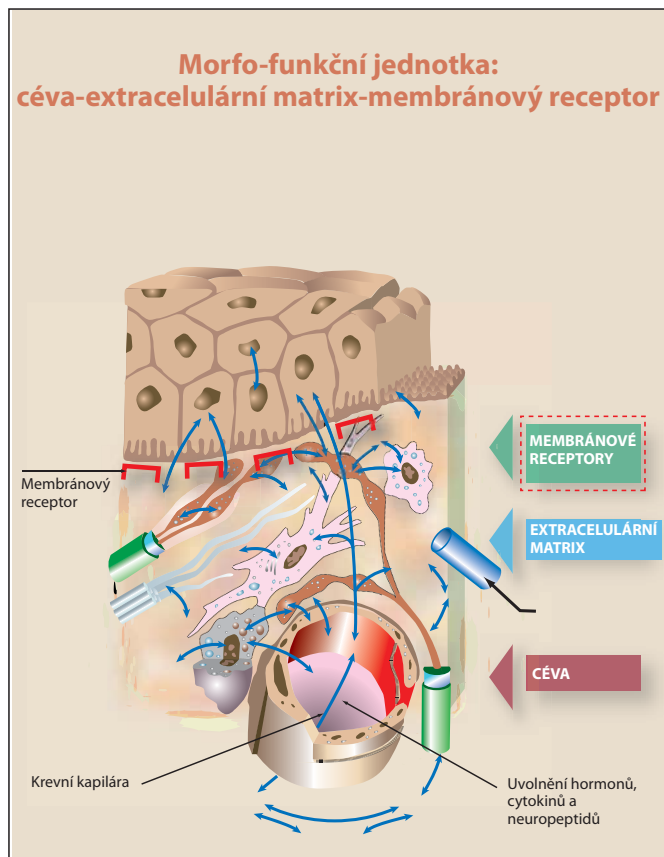
Psycho-neuro-endorino-imunologická (PNEI) regulace je komplexní systém, který je citlivý na jakékoliv radikální ovlivnění. K regulaci tohoto systému využívá FRM nízkých koncentrací biologicky účinných látek, komunikačních molekul, jako jsou cytokiny, hormony nebo růstové faktory. Koncentrace těchto látek se pohybuje ve stejných hodnotách, v jakých se tyto látky vyskytují fyziologicky v lidském organismu, tzn. koncentrace  $10^{-6}$  (mikrogramy/ml),  $10^{-9}$  (nanogramy/ml) a  $10^{-12}$  (pikogramy/ml). Ve studiích bylo prokázáno, že právě tyto nízké koncentrace účinných látek fyziologicky regulují PNEI a nastolují fyziologický stav organismu, a to díky obnově fungování membránových receptorů pro regulační molekuly. Mechanismus účinku nízkých dávek regulačních molekul tedy spočívá v senzitivaci nebo aktivaci některých buněčných nebo plazmatických receptorových jednotek. Regulační molekuly podávané v koncentraci  $10^{-6}$  až  $10^{-12}$  g/ml umožní prostřednictvím aktivace receptorů spuštění autoregulačních mechanismů s následnou obnovou biologické funkce celé neuro-imuno-endokrinní sítě.

### SKA technologie zpracování regulačních molekul

Fyziologická regulační medicína využívá při zpracování komunikačních molekul SKA (sequential kinetic activation) technologii. Jedná se o farmaceutickou technologii vyvinutou laboratořemi společnosti GUNA. Zpracování molekul touto technologií zajišťuje, aby bylo dosaženo stejných terapeutických výsledků jako při použití klasických vysokých koncentrací, ale bez doprovodných nežádoucích účinků.

## 4. Extracelulární matrix jako aktivní komunikační tkáň

Extracelulární matrix (ECM) je tkáň vyplňující mezibuněčný prostor. Představuje větší část celkového objemu většiny tkání. Hlavní komponenty ECM jsou proteiny (zejména kolageny – existuje minimálně 27 typů), glykoproteiny (laminin, fibronectin) a glykosaminoglykany (hlavně proteoglykany). Značné množství ECM je produkováno fibroblasty. Jednou z významných forem ECM jsou bazální lamina (jejich hlavní součástí je kolagen IV. typu a laminin), ke kterým jsou připojeny epitelové, svalové či nervové struktury. ECM je spojena s buňkami prostřednictvím integrinů (obrázek 7).



Obrázek 7. Extracelulární prostor ve vztahu k membránovým receptorům a krevnímu řečišti

ECM však nemá jen strukturální význam, neslouží jen k ukotvení buněk a zajištění pružnosti tkání. Má svou významnou roli v buněčné diferenciaci, a především je nezbytná pro mezibuněčnou komunikaci. Právě mezibuněčná komunikace je v posledních letech podrobně studována. Prohlubují se poznatky o komunikačních molekulách, především cytokinech a růstových faktorech. Výzkum ukazuje, že součinnost komunikačních molekul a extracelulární matrix je pro mezibuněčnou komunikaci – a tím i pro funkčnost celého organismu – nepostradatelná.

Zásadní roli hrají proteiny ECM, pro jejichž stavbu jsou charakteristické složité, bohatě tvarované řetězce, jejichž prostorové uspořádání má svůj řád a smysl. Některé domény těchto proteinů se vážou na adhezní receptory, jako jsou integriny, které zprostředkují adhezi buněk k matrix a zajišťují signalizaci do nitra buněk. Proteiny ECM jsou ale také schopny vázat růstové faktory a regulovat jejich distribuci i aktivaci a prezentovat tyto faktory příslušným buňkám.

Všechny buňky během své existence komunikují s ECM, ať už nepřetržitě, nebo přechodně v důležitých fázích svého vývoje. Proteiny ECM hrají roli v diferenciaci, proliferaci, přežívání, polaritě a migraci

buněk. Pro realizaci těchto procesů jsou stejně důležité signály, které zajišťuje ECM, jako ty, které zajišťují solubilní signalizační molekuly. A zdá se, že u řady procesů je signalizace vycházející z ECM nejdůležitější.

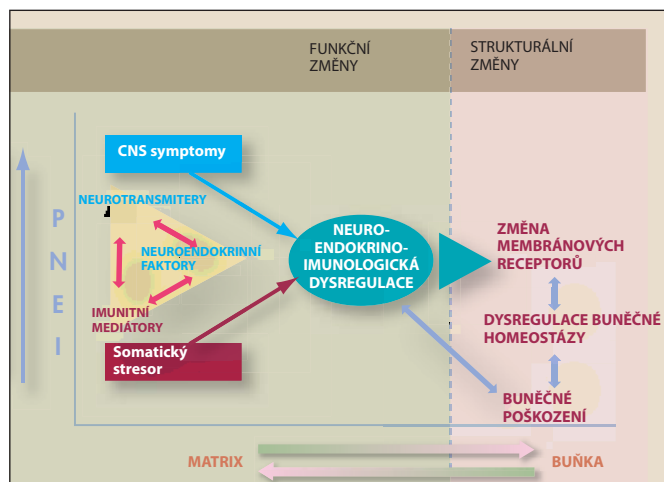
### Funkce ECM

Jednou z důležitých funkcí ECM je vazba s růstovými faktory, například FGF (fibroblast growth factor) a VEGF (vascular endothelial growth factor), které se vážou na heparan sulfát (součást proteoglykanů ECM) a vytvářejí v matrix rezervoár s gradientem potřebným pro regulaci vývoje některých buněk. Tato role protoglykanů a proteinů ECM však není pasivní: například vazba FGF na receptory je závislá na přítomnosti heparansulfátového řetězce, a vazba růstového faktoru TGF- $\beta$  na receptor probíhá dokonce přímo prostřednictvím tohoto řetězce. Role proteinů ECM v růstu a vývoji buněk je tedy aktivní, bez nich by samotné růstové faktory nemohly svou funkci realizovat.

### Proteiny ECM

Stejně důležitou roli hrají receptory ECM v přenosu signálů prostřednictvím interakce ECM-integrin. Existuje funkční synergie mezi signalizací zajišťovanou integriny a signalizací prostřednictvím různých růstových faktorů. I k přenosu signálu z růstových faktorů je v některých případech třeba zapojení určitých proteinů ECM, které modulují tuto signalizaci (jako je tomu u růstových faktorů EGF a TGF- $\beta$ ). Proteiny ECM slouží i jako účelně lokalizované multivalentní integrátory signalizace – například tím, že mají schopnost koncentrovat růstové faktory vázané na složky ECM ke specifickým vazebným místům na povrchu určitých buněk, a tím zajistit lokalizovanou signalizaci. Proteiny ECM mají schopnost synchronizovat tuto signalizaci se signály, které přicházejí ze solubilních růstových faktorů. ECM ovlivňuje i polarizaci buněk, například uspořádáním epitelů na bazálních lamínách. Poruchy některé ze složek ECM vedou ke chorobným klinickým projevům – příkladem je Marfanův syndrom, zapříčiněný mutací genu pro glykoprotein fibrilin.

Funkce ECM jsou předmětem intenzivního výzkumu, který vede nejen k hlubšímu poznání role ECM v organismu za fyziologických podmínek, ale i k definování odchylek ve funkci jejích složek jako možných cílů terapeutické intervence. Výzkum posledních let odhaluje, jak komplexní roli hraje ECM v organismu, a potvrzuje, že jde o vysoce aktivní tkáň s mnoha podstatnými funkcemi např. v regulaci imunity. Fyziologické složení extracelulární matrix s adekvátním podílem jednotlivých komponent je předpokladem kvalitní funkce této tkáně, která je pro organismus nepostradatelná.



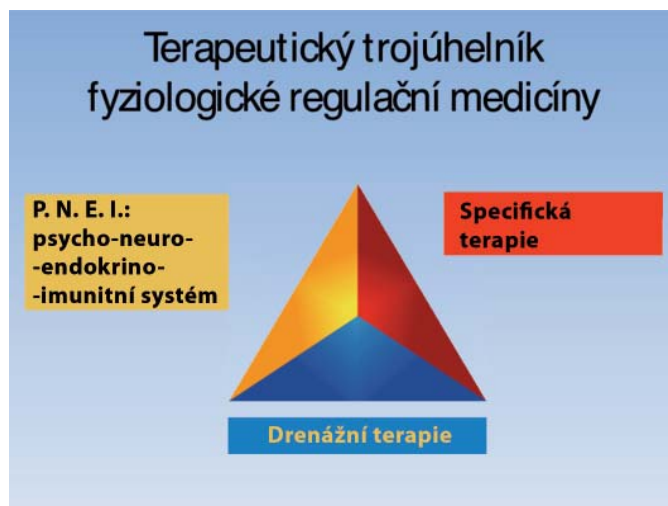
Obrázek 8. Vztah mezi prostředím extracelulární matrix a buňkou



## 5. Klinicko-terapeutický model fyziologické regulační medicíny

Terapeutický plán FRM se skládá z několika fází (obrázek 9):

1. obnova rovnováhy psycho-neuro-endokrino-imunitního systému (PNEI);
2. drenáž organismu;
3. léčba symptomů.



Obrázek 9. Terapeutický trojúhelník

### TERAPEUTICKÝ TROJÚHELNÍK FYZIOLOGICKÉ REGULAČNÍ MEDICÍNY

1. LÉKY PRO OBNOVU PNEI ROVNOVÁHY
2. DRENÁŽNÍ LÉKY
3. SPECIFICKÉ LÉKY PRO ORGÁN NEBO NEMOC

### Obnova rovnováhy psycho-neuro-endokrino-imunitního systému

Modulace PNEI systému (a to v obou směrech – psychosomatickém i somatopsychickém) je základem FRM. Za podpory ověřených biologických mechanismů vykazují mikrodávky cytokinů, hormonů, neurotransmiterů a některých dalších látek (minerálů a látek rostlinného a zvířecího původu) redukci, modulaci a stimulaci reaktivity tří hlavních biologických systémů (nervového, imunitního a endokrinního), což vede k vyváženému účinku na fyziologické funkce, a to bez inhibiční zpětnovazební odpovědi.

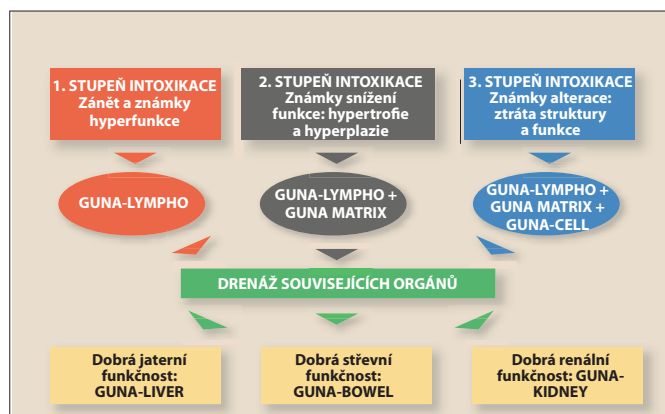
### Detoxikace organismu

Detoxikovaný a drenážený extracelulární prostor napomáhá většímu využití kyslíku v buňkách a efektivnějšímu příjmu nutričních. Detoxikované buňky mají dokonalejší metabolismus. Detoxikační postupy se zaměřují na detoxikaci buněk, extracelulárního prostoru a eliminačních orgánů. Eliminační orgány, aktivované specifickými detoxikačními látkami, vykazují následně zvýšenou, tedy efektivnější exkreční schopnost (obrázek 10).



Obrázek 10. Koncepce drenáže organismu na úrovni buněk, extracelulárního prostoru a eliminačních orgánů

Detoxikace organismu je nedílnou součástí FRM a je nastavena individuálně podle klinického stavu pacienta. V první detoxikační fázi volíme vždy detoxikaci extracelulárního prostoru, jehož význam byl popsán v předcházejících kapitolách. Další fází detoxikace je drenáž extracelulárního prostoru a lymfatických tkání, a to u pacientů, u nichž se objevují klinické příznaky snížené funkčnosti orgánů – hypertrofie a hyperplazie. Nejvyšším stupněm detoxikace je drenáž, která zasahuje i buněčné prostředí, v kombinaci obou předchozích přístupů. Paralelní podporou drenáže eliminačních orgánů docílíme exkrece toxinů a xenobiotik z organismu (obrázek 11)



Obrázek 11. Tři úrovně drenáže organismu

### Kontrola symptomů

Nový terapeutický přístup FRM se opírá o molekulární biologii. Postup využívající nízké dávky látek je způsob, jak docílit fyziologických koncentrací příslušných látek v organismu za použití přípravků obsahujících nízké koncentrace účinných látek. Tyto malé dávky umožňují reaktivovat odpovídající biologické imunitní reakce, jak dokládají klinické studie. Nízké dávky cytokinů, neurotransmiterů a hormonů účinkují synergicky a ovlivňují fyziologii buněk.

### Podpora buněčného metabolismu

Účinek hormonů, cytokinů a dalších látek v nízkých koncentracích na buněčné membránové receptory není dostatečný, pokud nejsou vlastní buňky v dobrých výživových podmínkách. Proto je buněčná metabolická stimulace nutným předpokladem úspěchu terapie. Vitaminy, minerály, oligonutrienty a mikrodávky komponent Krebsova cyklu aktivují činnost mitochondrií, tj. buněčných organel zodpovědných za tvorbu ATP, zdroj buněčné energie.

## Podpora buněčné výživy

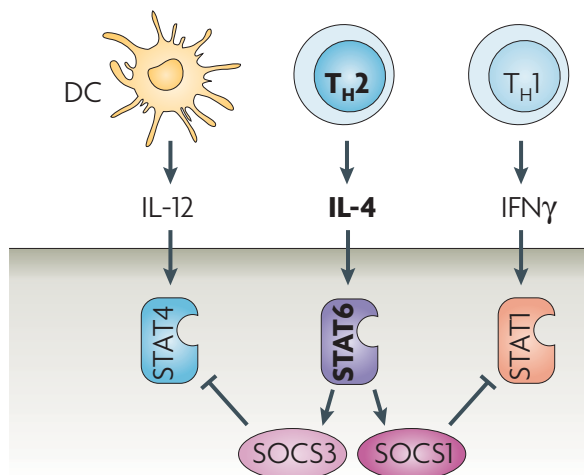
Proteiny, sacharidy a lipidy hrají základní úlohu v udržení a obnově zdraví. Nejnovější výzkum v oblasti výživy definuje optimální množství jednotlivých nutrientů pro buněčnou výživu. FRM nabízí malé a vyvážené množství aminokyselin a vitaminů nezbytných pro vlastní buněčnou výživu. Oligonutrienty jsou integrovány do biologických struktur a ochraňují tyto struktury proti volným radikálům, které přispívají ke vzniku chronických a degenerativních onemocnění a urychlují proces stárnutí.

## 6. Bezpečnostní profil FRM: Molekuly SOCS jako regulátory fyziologického působení cytokinů

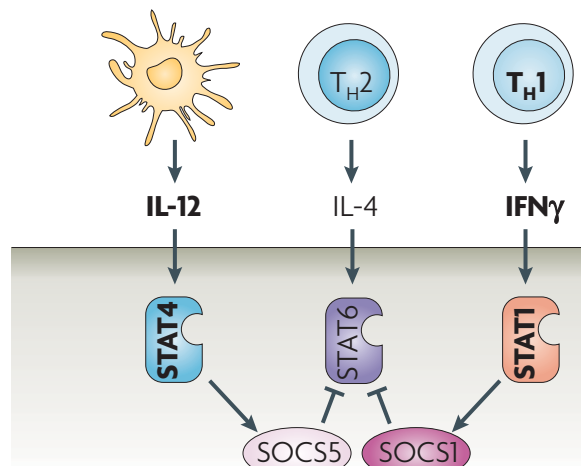
Pro udržení homeostázy organismu je potřebná integrace činnosti efektorových a regulačních buněk, která je většinou zajišťována zpětnovazebnými mechanismy. Příkladem je imunitní systém. Zásadní roli v růstu, diferenciaci a funkci (aktivaci, inhibici) buněk imunitního systému hrají cytokiny (interleukiny, interferony a hematopoetické růstové faktory). Významnou cestou nitrobuněčné signalizace, kterou cytokiny působí, je mechanismus označovaný jako tzv. JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription). Právě ovlivněním této signalizační cesty je působení cytokinů regulováno, a je tak zajištěno jejich přiměřené a účelné působení.

Adekvátní reakce buněk na cytokinové podněty (aby nedošlo k nekontrolovanému „přehnutí“ buněčné reakce) je zajištěna nitrobuněčnými inhibičními molekulami označovanými jako SOCS (suppressors of cytokine signalling) proteiny. Tyto intracelulární proteinové molekuly jsou negativními regulátory, které regulují působení cytokinů tím, že inhibují mechanismus signalizace JAK-STAT, tedy hlavní signální cestu účinku cytokinů (obrázky 12, 13 a 14). Studie ukázaly, že SOCS jsou klíčovými fyziologickými regulátory vrozené i získané imunity, pozitivně i negativně regulují například aktivaci makrofágů a dendritických buněk a jsou zásadním faktorem pro adekvátní vývoj a diferenciaci T-buněk.

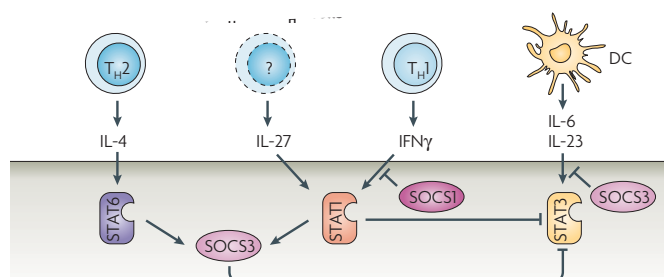
Působení SOCS je indukováno cytokinovou signalizací a moduluje ji tak, aby účinek cytokinů na činnost buňky zůstal ve fyziologických mezích. Bylo identifikováno celkem 8 typů SOCS, z nichž každý má svůj specifický okruh cytokinů, jejichž signalizaci reguluje. Tím je zajištěno takové působení cytokinů, aby bylo pro udržení homeostázy prospěšné a účelné.



Obrázek 12. Suprese aktivity Th1 působením Th2 lymfocytů (nature.com)



Obrázek 13. Suprese aktivity Th2 působením Th1 lymfocytů (nature.com)



Obrázek 14. Suprese aktivity Th17 působením Th1 a Th2 lymfocytů (nature.com)

### Literatura:

- Šterzl I. *Přehledná imuno-endokrinologie*. Praha: Jessenius Maxdorf, 2006.
- Bianchi I. *Introduction to Bioregulatory Medicine*. Thieme, 2008.
- Bianchi I. *La medicina Mitochondriale*. 2009.
- Bianchi I. *Citochine e Interferoni*. Farmacologia e Clinica. Trattato di Medicina Fisiologica di Regolazione. NuovaIpsa ed., Palermo, 2007.
- Gariboldi S, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulmonary Pharmacol Ther*. 2009;30:1–14.
- Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:454–465.
- Balabanov R. Suppressor of cytokine signaling 1 expression protects oligodendrocytes from the deleterious effects of interferon-gamma. *J Neurosci*. 2006;26:5143–5152
- Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nature*. 2010;10:712–723.
- Hynes OR. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*. 2009;326:1216–1219.
- Nagy G. Interferon alfa and interferon gamma: their therapeutical synergy in liver pathologies according to physiological regulating medicine. *Physiological Regulating Medicine*. 2009;1:33–41
- Milani L. Therapy of the extracellular matrix intoxication with physiological regulating medicine. *Physiological Regulating Medicine*. 2007;1:45–51
- Sborník přednášek ze sympozia fyziologické regulační medicíny, Praha, 18. 9. 2010.
- Obrázky 1, 12, 13, 14: *Nat Rev Immunol* 2007;7:454–465.
- Obrázky 2, 7, 8, 9, 10, 11: *Guna method therapeutic guide*, Milano:GUNA
- Obrázky 3, 4, 5, 6 + tabulka 1 a 2: Syllabus přednášek ze sympózia FRM, Praha: Edukafarm, 2010