

VĚDECKO VÝZKUMNÉ CENTRUM

1

NOVÝCH CHIRURGICKÝCH
TECHNOLOGIÍ
RUSKÁ FEDERACE - MOSKVA

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

ÚVOD

Jednu z největších hrozeb pro samotnou existenci lidstva představují různé druhy závažných onemocnění. Přestože jsou na jejich léčbu, na vývoj nových způsobů léčby i medikamentů ve světě ročně vynakládány miliardy amerických dolarů, stále negativně ovlivňují a zasahují do průběh dalšího života postižených, a jsou častou příčinou i jejich úmrtí. Pro demonstraci uvádíme tři z nich.

Patří mezi ně rozhodně onkologické choroby. Podle statistiky WHO (Světová zdravotnická organizace) různými druhy tohoto onemocnění je postiženo 22 milionů lidí na celém světě. Přičemž každý rok je tato choroba indikována u dalších, nových 10 milionů obyvatel a každé sedmé úmrtí je spojeno s touto nemocí (v absolutních číslech to představuje 7,6 milionů obyvatel Země, což je 13% ze všech úmrtí). Na první pohled se toto číslo, s ohledem na počet všech obyvatel naší planety, nezdá až tak závrtné. Nutno však podotknout fakt, že každoročně, jak je uvedeno, se počet nemocných ve světě se zvyšuje v průměru o 50%, a to je již alarmující. Pro názornost uvádíme příklad dvou zemí. V České republice je s touto chorobou evidováno více jak 76 tisíc osob, přičemž ročně je hlášeno více jak 60 tis. nových nádorových onemocnění, dva ze čtyř těchto pacientů na tuto nemoc nebo s ní spojenými komplikacemi umírají. Kvalifikovaně se odhaduje, že v budoucnosti jím bude postižen každý třetí občan ČR. V Ruské Federaci je v současnosti takovýchto pacientů zaregistrováno více jak 2,3 milionů, a rovněž zde má jejich nárůst raketový charakter. Zajímavá je i skutečnost, že tímto druhem onemocnění jsou ve větší míře postiženy ženy, a že i jejich podíl na růstu počtu nově indikovaných pacientů výrazně převažuje nad muži.

Kromě dopadu na hodnotu života nemocných a jejich blízkých, má toto závažné onemocnění i značné ekonomické důsledky. Náklady na léčbu za posledních pět let se ve světě zdvojnásobily a rostou 3x rychleji než celý zbytek farmaceutického trhu. Pro srovnání uvádíme průměrné roční náklady, které hradí pojišťovny, podle kritéria jednoho roku plnohodnotného života pacienta (QALY). V USA je to suma 80 tis.USD, ve Velké Británii 30 tis.liber, v Polsku 17,5 tis.USD a v ČR 34 tis.USD. Do těchto čísel nejsou započítány výdaje i na sociální dopady, které tato choroba přináší (např. v České republice úhrada průměrné 6ti měsíční pracovní neschopnosti, která následuje po onkologické léčbě; měsíční příspěvek na závislost nemocných na druhých osobách atd.). Jinými slovy přímé a nepřímé ekonomické dopady onkologických nemocí představují v celém světě miliardy USD. Pouze v Ruské Federaci se takovéto roční „ztráty“ odhadují na více jak 6 miliard USD.

Další závažnou chorobou, která ovlivňuje život obyvatelstva i ekonomiku jednotlivých států, je diabetes. Onemocnění o to závažnější, že podle údajů WHO nedošlo za posledních 30 let v žádném regionu Země ke snížení počtu nemocných, naopak k jejich růstu nebo v lepším případě zůstává počet nemocných na stejné úrovni.

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Celkem je s tímto onemocněním evidováno více jak 150 milionů lidí, avšak v tomto počtu jsou zahrnuti pouze lidé, kteří se již léčí. WHO uvádí, že ve skutečnosti touto chorobou trpí více jak 347 milionů lidí, z toho 138 milionů v Číně, 36 milionů v Ruské Federaci a ve Spojených státech. V České republice je registrováno 800 tis. pacientů, ve skutečnosti tuto chorobu má více jak 1,2 milionu obyvatel. Ročně ve světě na diabetes, a komplikace s ním spojených, umírá více jak 3 miliony lidí, a roční výdaje na léčbu diabetu představují 10% ze všech výdajů na celkovou zdravotní péči.

Novodobou hrozbou se v současnosti stává i neurodegenerativní onemocnění mozku, zkráceně zvané Alzheimerova choroba. Na Zemi je jí postiženo více jak 30 milionů lidí, přímo ovšem zasahuje do života více jak 100 milionů osob -rodinných příslušníků. V Evropě je evidováno přes 7 milionů nemocných a počet toho onemocnění se každoročně zvyšuje o 20%. V USA byl touto chorobou postižen každý osmý starší člověk a samotná nemoc je v této zemi šestou příčinou všech úmrtí. Přímé náklady na její léčbu přesáhly již 1% celosvětového hrubého domácího produktu, a například v USA ročně představují sumu 200 miliard USD.

Pochopitelně, že existuje i celá řada dalších závažných onemocnění, která mají rovněž vliv na kvalitu života jedince a jeho okolí, na ekonomiku jednotlivých zemí. Uvedli jsme pouze tři z nich, které patří, kromě kardiovaskulárních a dalších chorob, mezi nejzávažnější.

Je pochopitelné, že při tak ohromných výdajích na léčbu těchto chorob - miliardy amerických dolarů - je snahou států, vlád a soukromého sektoru všestranně podporovat výzkum nových a účinnějších druhů léčiv, způsobů léčby. Ovšem ani to není laciná záležitost. Vývoj nového léku může stát až stovky milionů amerických dolarů a fáze jeho vývoje od laboratorních zkoušek, přes preklinickou a klinickou etapu představuje mnohdy více jak 10-15 let. Navíc čím složitější lék, tím delší klinická fáze a naopak. Proto se mnohdy vývoj soustřeďuje zejména na zdokonalení stávajících léčiv, protože zde jsou náklady o třídu menší. Tím je sice zvyšována účinnost stávajících léků, nicméně tak nedochází k úplnému vyléčení chorob.

Řada výzkumných kolektivů ve světě se proto zaměřila na hledání způsobu, jak tato onemocnění eliminovat natolik, aby se pacientům vrátil jejich plnohodnotný a kvalitní život, mnohdy jej prodloužil, a poskytl čas lékařské vědě najít nové, účinné preparáty, technologie, kterými by se dala nemoc likvidovat.



METODA ADOPTIVNÍ IMUNOTERAPIE

4

**VĚDECKO VÝZKUMNÉ CENTRUM
NOVÝCH CHIRURGICKÝCH
TECHNOLOGIÍ
RUSKÁ FEDERACE - MOSKVA**

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

S ohledem na rozsah závažných onemocnění se budeme při objasňování metody zabývat především onkologickými chorobami. V současné době je známo 53 druhů tohoto onemocnění a jejich léčba se koncentruje na chirurgické odstranění tumorózní hmoty, na radioterapii, chemoterapii a biologickou léčbu.

Chirurgický zásah je považován v lékařství za tzv. „zlatý standard“. U drtivé většiny nádorů je to jediná metoda terapie, kdy dojde k odstranění nádoru, bohužel ale i s poměrně značnou oblastí zdravé tkáně, a to především z důvodů preventivních (ochrana před možnými metastázami). Přitom v počátečních stádiích jsou metastázy velmi často nerozpoznatelné a tak mnohdy dochází po tomto zákroku k progresivnímu vývoji onemocnění. Právě z těchto příčin je velmi často chirurgický zákrok kombinován s neadjuvantní, adjuvantní a interoperačními variantami chemoterapie, což ve svém důsledku přináší negativní projevy s ní spojenou. Přičemž prognóza úspěšnosti v mnohém závisí na umístění nádoru a hloubce jeho invaze, na stupni výskytu regionálních lymfatických uzlin a na existenci vzdálených metastáz.

Radioterapie je způsob léčby pomocí cíleného ozařování nádoru ionizujícím zářením, které způsobí ve všech ozářených buňkách nezvratné změny. (Používá se vnější - ozařovač je mimo tělo pacienta- a vnitřní formě-radioaktivní materiál se dává při operaci přímo do nádoru nebo jeho lůžka). Takto způsobené změny vedou sice ke smrti nádoru, ale bohužel i k poškození okolních tkání ozářených spolu s nádorem. Přičemž zejména tzv. pozdní vedlejší vlivy, jako jsou poruchy paměti a koncentrace, mohou mít negativní dopad na plnohodnotný život pacienta.

Chemoterapie je léčba za pomoci určitých, většinou kombinace, chemických prostředků. Vychází z principu, že obnova zdravých buněk je rychlejší než regenerace nádorových. Opakováním cyklů se snižuje počet nádorových buněk, zatímco počet zdravých zůstává konstantní. Přitom chemoterapie není efektivní u řady nádorů a používá se spíše doplňkově k operačnímu zásahu a radioterapii. Její vedlejší negativní účinky jsou však značné a to jak v časně, tak i pozdní reakci organismu. (Vypadávání vlasů, zvracení nevolnost, průjem až po např. neplodnost). Kromě toho použití chemických prostředků může negativně ovlivnit i stav jiných orgánů organismu člověka.

Biologická léčba je založená na využití vlastních kmenových buněk pacienta, kdy speciálně připravené léky ovlivňují pochody v lidském organismu v jeho prospěch, např. blokují schopnost nádorů vytvářet si krevní cévy a tak je připravují o dodávky živin, nebo blokují přenos signálů v nádorové buňce a tím jí brání se dělit. Tato forma léčby je poměrně účinná protože je cíleně zaměřená na konkrétní makry-znaky nádoru, ale působí jen v určitých případech a je přitom velmi nákladná, což brání jejímu širšímu využití.

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Zejména negativa, která jsou spojená s těmito způsoby léčby nasměrovala řadu výzkumných kolektivů do oblasti imunoterapie, která představuje jako svého druhu zacházení s nemocí, zvyšování či snižování imunitní reakce organismu. Některé týmy se pak více zaměřují na adoptivní imunoterapii, která je založena na využití autologních LAK buněk (lymphokine activated killer), makrofágů a tumor infiltrujících lymfocytů.

A aktivace buněčné části protinádorové imunity v adjuvantním režimu se v současnosti považuje za nejvíce perspektivní. Jak již bylo popsáno základním činitelem této metody jsou lymfokinaktivované killery (LAK). Jako indukátory LAK jsou využívány preparáty interleukinu-2 9 (IL-2). Účinný začátek působení LAK - pomocí perforinů (protein produkovaný NK buňkami a cytotoxickými T-lymfocyty) a granzymů (enzymy typu sériových proteáz), způsobí narušení integrity membrán nádorových buněk, a za pomoci cytokinů (menší signální proteiny), které jednájí jako prostředníci ve spouštění jednotlivých částí protinádorové imunity (aktivace a proliferace přírodních killerů a T-lymfocytů), navozují rychlejší dělení a diferenciaci buněk, které se zúčastňují boje proti nádorům. Právě tímto způsobem se dosahuje kontrola nad nádorovým procesem u různých typů nádorů, včetně prevence zárodků metastáz a rozvoje hematogenních mikrometastáz v souvislosti s provedeným operačním zákrokem. Výsledkem LAK léčby je prodloužení života pacientů bez nádoru.

Na LAK terapii jsou citlivé především solidní nádory v nejvíce rozšířených lokalizacích : karcinom prsu, tlustého střeva a konečníku, rakovina vaječníku, nemalobuněčný karcinom plic a další.

Jednou z obtížných a nevyřešených otázek této imunoterapie, objasňující i její poměrně malou efektivnost, např. u nádorů trávicího traktu, je vytváření terapeutických lokálních koncentrací cytokinů, aktivovaných imunokompetentními buňkami, vektorových molekul v nádorové tkáni. V tomto ohledu se efektivním směrem může stát využití porézních inkubátorů –nosičů buněčného materiálu a biologických molekul, tak zvaná technika hybridních implantátů. Přičemž před implantací se provádí indukce autogenních leukocytů krve nebo nádorových buněk ex vivo, za pomoci slabých elektromagnetických polí a elektroforézy mikroelementů (zinek, chrom atd.).

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Perspektiva *in vitro* byla prokázána i na zvířatech. V základu účinnosti mechanismu je několik fenoménů. Na jedné straně, v reakci na umělý materiál inkubátoru-nositele je aktivován systém mononukleárních fagocytů s vytvářením obrůch buněk cizích těles. Regulační účinnost elektrických impulsů je kromě přímého buněčného efektu, zprostředkovaného prostřednictvím jejich sekreční aktivity, spojená s produkcí stimulujících nebo inhibujících cytokinů v závislosti od energie vlivových faktorů. Přidáním iontové (chemické) složky, na rozdíl od čistě elektrického (fyzického) faktoru, efektivně napomáhá ničit zásadně činnost epiteliálních nádorových buněk.

Kromě toho základní stopové prvky, jako zinek, mají systémový dopad na tělo pacienta, na ovládání aktivity buněk imunitního systému prostřednictvím exprese genů pro cytokiny, enzymy, fermentaci reparace DNA, signálních a dopravních molekul.

Preklinické studie o dopadu; jsou ověřeny registrací Ruského zdravotního dozoru č. 022a5830/1063-04 FS); byly provedeny v laboratořích buněčné imunity Vědecko výzkumného ústavu EDiTO státního ústavu Ruského centra pro výzkum rakoviny N. Blochina Ruské akademie lékařských věd. Konkrétně byly provedeny na myších Bab1 /c. Kultivace byla provedena na porézních titanových deskách (TAP) pro chirurgické použití (TOU 9398-024-01538612-2009, registrační číslo certifikátu DCF Ruského zdravotního dozoru, osvědčení č.0205824). Studie onkogenní potence porézních titanových desek, byla provedena na státní univerzitě Cancer Research Center a ukázala jejich nulovou tumorigenicitu.

Výzkum cytotoxické aktivity PTP-LAK ukázal, že optimální dávka je $2,0 \times 10^{-6}$ na 1 LAK desce titanu (lýze nádorových buněk byla 68%). Při pokusech na myších s transplantací nádorů (karcinom, melanom B16) se prokázala dobrá snášenlivost jednoho a více podkožních implantátů obsahujících $1.0-5.0 \times 10^6$ LAK. Tyto výsledky se pak staly základem pro studium *in vivo* účinnosti biologického systému PTP-LAK ($2,0 \times 10^{-6}$ buněk) pro použití v adjuvantní režimu metastatických nádorů u myší.

Vyjádření antimetastázového účinku této lékařské technologie je charakterizováno poklesem počtu zvířat s metastázami v téměř trojnásobku a s inhibicí metastáz u 78-79%.

V průběhu 9,5 let klinické fáze byla implantace provedena u více jak 10.000 pacientům trpícími komplikacemi diabetu, obezity, neurologickými poruchami, bronchiálním astmatem, hypertenzí, TBC, cirhózou jater, ischemickou

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

chorobou srdeční, aterosklerózou dolních končetin, revmatoidní artritidou, onkologickými onemocněními.

U onkologických onemocnění (kategorie T4,N3,M1) se ukázalo, že antime-
tastázový účinek při uplatnění výše uvedené rehabilitační metody předsta-
vuje 79-81% u pacientů s terminálním stadiem rakoviny po chemoterapii.
Výsledky prokázaly, že u 45-50% případů byla dosažena 5 ti letá střední mí-
ra přežití, u 67-72% tříletá a u 89-91% je roční.

Nejúčinněji se metoda prokázala u melanomu, rakoviny prostaty, karcinomu
pankreatu, recidivních nádorů mozku a míchy, rakoviny štítné žlázy a nad-
ledvinek. U těchto nemocí je nejvyšší podíl (50%)ve skupině s 5ti letým
přežitím; u rakoviny žaludku, jater, jícnu a plic je nejvyšší podíl přežití ve
skupině 3 let (70%). Složitější je léčení rakoviny mléčných žláz, dělohy a
vaječníků, kde největší podíl těchto pacientů je v 3 leté skupině a představu-
je 25-30%.

Závěr

**Podstata vypracované metody spočívá ve stimulaci určitých
procesů organismu, které zvyšují koeficient tuhosti stěn a viskozitu
nádorové buňky, a umožňující pokrýt nádor a metastázy zvláštním
pojivým, tkáňovým sarkofágem, kde díky biologickým zákonům
regulace početnosti biologických objektů, dochází k sebelikvidaci
nádorové hmoty s následným zjizvením nádoru, což zvyšuje trvání a
kvalitu života. Originalita řešení a benigní podmínky léčby (im-
plantace) umožňují, aby tato metoda byla dostupná v léčbě všech
potřebných pacientů.**

Způsob použití a způsob podání

Implantace se provádí na operačním sále, a to následujícím způsobem:

Po ošetření operačního pole (přední břišní stěna), za použití lokální
anestezie, se provede kožní řez v délce 1 cm, troakarem se podkožně
implantuje implantát .Následně se kůže zašije vstřebatelným ligaturem.

Během doby sledování pacienta se případná reimplantace provádí v
intervalech 3 měsíců (pokud není rozhodnuto jinak jinak).

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Možné komplikace a jejich řešení

V průběhu léčby touto metodou je možné u některých pacientů, za období 4-5 týdnů po implantaci, zjistit v oblasti neoperovatelného nádoru a vzdálených metastáz jejich navýšení zhruba o 10-15%, a to na úkor okolí nádorového infiltrátu sestávajícího se z CD 4 +, CD 8 +, NK-buněk. Je rovněž možné zjistit otok, zvýšenou bolestivost, kompresi v orgánech ležících v blízkosti nádoru. Zároveň se mohou objevit i nedignostikované mikrometastázy, což je někdy lékaři vyhodnocováno jako progresse onemocnění. V krvi pacienta může dojít ke zvýšení prozánětlivých cytokinů (FNO, interleukinů 1 a 6). Úroveň nádorových markerů v krvi se může zvýšit 10 - ki krát.

Léčebná taktika je pak v tomto období zaměřena na použití nespecifikovaných protizánětlivých léků, analgetik, na využití hormonální terapie, na podporu kardiovaskulárního, dýchacího systému, na efektivní metody detoxikační terapie. Při kompresi životně důležitých orgánů se problém řeší cestou endoskopického stentingu toků nebo trávicího traktu.

V období od 10-12 týdnů po provedení implantace, se akutní zánětlivé procesy v nádorové tkáni omezují, s projevem postupného nahrazování nádorů pojivovou tkání. Klinický obraz akutní fáze je závislý na objemu nádorové tkáně, jejího umístění a počtu metastáz.

Tři měsíce po implantaci, po podrobném vyšetření pacienta a bioseptického materiálu, se rozhodne o možné re-implantaci.

Po 9-12 měsících se na místě nádoru a metastáz obvykle vytvoří zjizvená tkáň, což může být zdrojem mechanického tlaku. Během tohoto období je hlavním úkolem léčba a profilaktika autoimunitních projevů vyvolaných zánětlivými komponenty, korekce mechanického tlaku zjizvené tkáně na místě nádorové tkáně.

PATENTY A AUTOŘI

10

VĚDECKO VÝZKUMNÉ CENTRUM
NOVÝCH CHIRURGICKÝCH
TECHNOLOGIÍ
RUSKÁ FEDERACE - MOSKVA

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Na vývoji této lékařská technologie se podíleli následující vědecké instituce Ruské Federace a USA:

- Ruská státní lékařská univerzita
- Vědecko výzkumný ústav transplantologie a umělých orgánů
- Gercenův vědecko výzkumný onkologický institut
- Vědecko výzkumný institut terapie nádorů RONC
- Vědecko výzkumný institutu mozku RAV
- Kolcevův vědecko výzkumný institut biologie rozvoje RAV
- Institut fyziky pevnosti materiálů IFTIM RAV
- Oddělení strukturální makrokinetiky SO RAV
- Nadace „regenerativního lékařství“
- Centrum informačně –buněčného lékařství.

Metoda je patentována v RF

1. Patent Ruské Federace č. 2300345 – na implantát – nosič pro chirurgickou léčbu chorob vnitřních orgánů.

Autoři: Zagrebin L.V., Itin V.I., Pribytkov G.A.,

Datum registrace: 10.06.2007

2. Patent Ruské Federace č. 2377994 – na imunorehabilitaci onkologických onemocnění.

Autoři: Zagrebin L.V., Šestov S.S.

Datum registrace: 10.07.2010

IMPLANTAČNÍ METODY LÉČBY ADENOKARCIOMU (LÉKAŘSKÁ TECHNOLOGIE)

Autoři

ZAGREBIN LEONID VALENTINVIČ, kandidát lékařských věd, zástupce ředitele pro klinický výzkum CIMK Moskva.

Chirurg, imunolog. Má téměř desetileté zkušenosti s implantací hybridních orgánů u více jak 10.000 pacientů kliniky, s různými druhy chorob – diabetem, obezitou, neurologickými poruchami, bronchiálním astmatem, hypertenzí, tuberkulózou, jaterní cirhózou, CHD, aterosklerózou dolních končetin, revmatoidní artritidou, neurodermatitidou a onkologickými chorobami.

ŠESTOV SERGEJ SEMJONVIČ, generální ředitel Centra informačně buněčného lékařství.

Více jak 16-letá zkušenost v práci systémového top-managera v příbuzných oborech interakce nových technologií a byznysu, právnícké a právně-finanční strategie.