

BI-OBRAN JAKO PRÍDAVNÁ LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU - JEHO ÚLOHA PŘI AKTIVACI PŘIROZENÝCH ZABÍJEČŮ (NK BUNĚK)

Mamdooh Ghoneum, Frank Salem

Department of Otolaryngology 1 a Pathology 2, C.R. Drew University of Medicine and Science 1621 East 120th Street, Los Angeles, California 90059



Klinická anamnéza

Pacient - 58-letý muž, u kterého byl 19. října 1990 diagnostikována mnohočetný myelom (M.M.). Klinické příznaky zahrnovaly bolesti v kříži a celkovou slabost. V osobní anamnéze nebyly žádné vážné nemoci.

Fyzikální vyšetření

Nejvýraznějším pozitivním nálezem při fyzikálním vyšetření byla výrazná bolestivost ve spodní části zad, v oblasti na L5-S1. Ostatní fyzikální vlastnosti byly v normě.

RTG vyšetření lumbální páteře

Zjistila se generalizovaná osteopenie a kompresivní zlomeniny více lumbálních obratlů.

Terapie

Pro výraznou bolestivost zad a postižení lumbálních obratlů M.M., dostával pacient nejdříve radioterapii (3000r), po které následovala chemoterapie sestávající z pulzního dexametazonu - 40 mg denně x 4 dny a x 4 dny po 6 pulsech. Dále chemoterapie pokračovala dexametazonem 40 mg denně x 4, každé 4 týdny po dobu následujících 14 měsíců. K dexametazonu se přidal Alkaran v dávce 10 mg denně x 4 dny za měsíc.

Klinický průběh

Pacient byl připoutaný na lůžko několik měsíců s minimálním postupným omezením mobility až pokud hodnoty Bence-Johnsovy bílkoviny (BJB) nedosáhli platu 100-190 mg za dne. V této době začala léčba interferonem alfa-2a (Roferon-A, Roche) v dávce 2 x 10⁶U - 3x týdně. Ale hodnoty BJB neklesaly pod plato.

Metody:

Hodnota BJB (Bence-Johnesova bílkovina)

Hodnat BJP (Bence Johnes proteins) - anglicky

BJB se stanovovala standardní vizuální kontrolou elektroforetického vzorku bílkoviny v moči na agarozové membráně a z kvantitativního denzitometrického snímání vzorku.

Stanovení imunoglobulínů

Imunoglobulíny se stanovovaly standardní metodou turbidimetrie a nefelometrie.

Aktivita NK buněk

Na vyšetřování aktivity NK buněk se použil standardní 4- hodinový ⁵¹Cr - separační test. K526 (buňková linie erytroleukemických tumorózních buněk) se použila jako cílové buňky při různém poměru efektoru k cílové buňce, a to 12:1, 25:1, 50:1 a 100:1. Výsledky se také vypočítaly jako počet lytických jednotek na 20%.

Léčba Bi-oBranem

MGN-3 je xylóza z rýžových otrub, která se enzymaticky modifikovala za požití hyphomycetes mycelia. Obsahuje hemicelulózu (B-1,4 xylopyranosu) a glykoprotein. Pacientovi se denně podávalo MGN-3 v perorální dávce 3 g denně. Během léčby MGN-3 se neaplikovala žádná jiná léčba.

Výsledky

Hodnota BJB

Vzhledem k nežádoucím účinkům a dalšímu neúspěšnému pokusu BJB se pacientovi přerušila jakákoliv léčba a začal užívat pouze MGN-3 v dávce 3g denně po dobu 2 měsíců. Následné 24-hodinové hodnoty BJB začaly klesat ze 150 mg za dne na 30, 20, 10 až na nedektovatelné hodnoty (5 mg za den) po 17 měsících léčby s MGN-3.

Sérové imunoglobulíny

Během chemoterapie a terapie MGN-3 se hladiny sérových imunoglobulinů kontrolovaly v častých intervalech. Dokázalo se postupné zvyšování hladin všech tří imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM). Nevyskytly se žádné jednotlivé monoklonální vrcholy, tak jak je to známo při určitých typech M.M., což vypovídá o obnově normální syntézy imunoglobulinů.

Aktivita NK buněk

Pokusy s MGN-3 se začaly v březnu 1992, o měsíc později, než se u pacienta přestalo s užíváním jakékoliv léčby na zabránění interference aktivity NK buněk a jakýchkoliv léků.

Výsledky ukázaly, že výchozí hodnota aktivity NK buněk u pacienta byla 34,5 LU. Výrazný nárůst této aktivity (66,5 LU) se dokázal už dva týdny po léčbě s MGN-3. Aktivita se udržovala na vysokých hodnotách (64 LU) i 6 měsíců po léčbě. Zvýšená aktivita se zaznamenala ve všech buňkových poměrech - efektor : cíl : 12:1, 25:1, 50:1, 100:1.

Diskuse

Mnohočetný myelom je zhoubné onemocnění plazmatických buněk, které jsou charakterizovány nekontrolovanou proliferací plazmatických buněk, které primárně infiltrují kostní dřev a někdy i měkké tkáně. Jsme dobře informováni o jednom úspěšném vyléčení pacienta s M.M. pomocí interferonu.

Zjistilo se, že NK buňky vykazují přirozenou cytotoxickou aktivitu vůči širokému spektru cílových nádorových buněk. Přestože jsou mnohé buňkové linie senzitivní na NK buňky, derivované z lymfoidních nádorů, tyto efektorové buňky nejsou schopné lýt autologních lymfoidních buněk. Při zhoubných nemocích hematopoetického systému je aktivita NK buněk porušená, což může přispívat k leukemogenezi. Analyzovaly se narušené kroky v NK cytolytické kaskádě a zjistilo se, že zahrnují

- a) poruchu v kapacitě vazby NK buněk na jejich cílové nádory
- b) schopnosti recyklace
- c) tvorby cytotoxických faktorů

Je však zajímavé, že aktivitu NK buněk, derivovaných v buněk leukemických pacientů, je možné zvýšit, pokud se do kultury přidají cytokiny.

Při kultivování lidských lymfocytů in vitro s interleukinem-2 (IL2), dochází k významné stimulaci antitumorózní aktivity NK buněk. Leukémií způsobená chybná funkce NK buněk se také může restaurovat při kultivaci s interferonem (IFN). Oshimi a kol. popsali zvýšení cytotoxicity NK buněk indukovaných IFN u třech z osmi pacientů s

maligními lymfomy. Další část důkazu o úloze NK buněk při leukémii pochází ze studií na zvířatech. In vitro pomnožené NK buňky, transferované do zvířat vnímavých na leukémii, zůstaly na toto onemocnění rezistentní. V naší studii jsme zkoumali novou cestu, která vedla k vyléčení pacienta s M.M. při použití léčby MGN-3. Léčba pomocí MGN-3 začala až tehdy, kdy při známých konvenčních způsobech léčby (chemoterapie, radioterapie, IFN) nebylo možné snížit hodnoty BJB pod 150 mg za den. Léčba pomocí MGN-3 vyústila do postupného snižování hodnot BJB, až na těžko měřitelné hodnoty (5 mg za dne). Mechanismus, jakým MGN-3 indukovalo snížení BJB nám není zcela jasný, ale může mít vztah k supresivnímu účinku aktivovaných NK (A-NK) buněk na B buňky. Dřívější studie poukázaly na to, že NK buňky mají kapacitu na supresi funkcí B buněk, což potvrzuje snížení tvorby protilátek po přidání NK buněk do kultur B buněk. Tento supresivní účinek nedávno zkoumali Che a Huston a zjistili, že je na to potřeba následující: a) aktivace NK buněk, b) přímý kontakt NK a B buněk a c) tvorba IFN aktivovanými NK buňkami. Publikovali se články o MGN-3 indikovaném zvýšení cytotoxicity NK buněk u myši a u lidí.

Závěr

Naším závěrem je, že léčba Bi-oBranem (MGN-3), může být při mnohočetném myelomu užitečnou přídavnou léčbou. Mechanismus, kterým Bi-oBran vykazuje antitumorózní aktivitu může být přes jeho silné působení na imunomodulační funkce NK buněk. Potřebné jsou další studie o používání léčby Bi-oBranem v mnoha klinických pokusech.

Mnohonásobný myelom je velmi vážná nemoc. Její specifické charakteristiky jsou nekontrolovatelná proliferace rakovinových buněk, které se infiltrují do kostní dřeně. Tato nemoc je považována za osudnou a období přežití je průměrně jeden rok od stanovení diagnózy. Při chemoterapii se toto období prodlouží o rok. Níže uvedené informace jsou jen výsledky malé škály studií třinácti pacientů s použitím Bi-oBranu (MGN-3). Ve všech případech interferon a chemoterapie byly při léčbě standardní. Ve všech případech se dokázalo zlepšení a ve většině i úplné vymizení příznaků choroby. Výsledky také ukázaly, že účinky Bi-oBranu se liší od pacienta k pacientovi, ale celkový poměr přežití se v průměru prodloužil na 4 roky. Z třinácti pacientů jich 8 žije.

Aktivita přirozených zabíječů - NK buněk před a po léčbě Bi-oBranem (MGN-3) se testovala měsíčně. Aktivita NK buněk pacientů s MM byla velmi nízká a výrazně se zlepšila léčbou Bi-oBranem (MGN-3), a to už po dvou týdnech od započetí.

Výzkum - Dr. Mamdooh Ghoneum, Drew University, Los Angeles, California, USA

Pokud vím, existují případy úspěšné podpory léčby MM Bi-oBranem. Pravděpodobně jeden z nejuspěšnějších případů je léčba mého kolegy. Je patologem, nyní čerstvý šedesátník.

V roce 1994 měl vážné problémy, když mu selhaly křížové obratle. Testy diagnostikovaly "lehký řetěz první úrovně mnohonásobného myelomu. Selhání vertebrálu bylo zapříčiněné nádorem.

V říjnu 1996, když byla určena diagnóza, míra nádoru, úroveň Bence Jones Proteinu (BJP) byla 1100 mg/den. Kvůli silným bolestem zad a selhání křížových obratlů kvůli MM začal pacient s radioterapií kříže a následně chemoterapií obsahující dexametason, alkarin přidáný ve spojení s dexametasonem. Později měl i interferonalfa-2a. V důsledku čeho spadla úroveň BJP na 100 - 190 mg/den, ale nedokázala klesnout na minimální rovinu. Značně nepříjemné vedlejší účinky radioterapie a chemoterapie, které nepomáhaly při klesání úrovně BJP, ho přiměly k tomu, aby vysadil všechny léky a užíval jen Bi-oBran (MGN-3) v dávce 3000mg/denně.

Následně, 24 hodinový BJP pokračoval v poklese ze 150mg/den na 30, 20, 10 a potom dosáhl neurčitelnou úroveň (5mg/den) 17 měsíců po započetí s užíváním Bi-oBranu (MGN-3).

Měřená byla také aktivita jeho NK buněk, které vzrostly ze základní úrovně 20% na 71% a tam také setrvaly. V

době působení Bi-oBranu (MGN-3) se několikrát testovala úroveň imunoglobulinu. Tři druhy imunoglobulinu IgG, IgA a IgM neustále po troškách stoupaly až do doby, kdy se hladina dostala do rozpětí normálu a tam setrvala poslední tři roky.

Hodnoty BJP klesly z 934 mg za den na 0 mg za den. Biopsie kostní dřeně, která byla provedena před dvěma roky prokázala, že procentuální zastoupení myelomových buněk bylo jen něco málo nad úroveň normálu.

Poslední šest let tomuto pacientovi ustupovaly všechny příznaky choroby a je zpět v práci. Musíme ale zdůraznit, že pacient nadále užívá Bi-oBran (MGN-3), a to už 6 let.

Další případy:

Pacientce (45 let, Palm Beach, Florida) diagnostikovali v březnu 1998 MM. Nabídly ji všechny dostupné konvenční způsoby léčby, ale ona se rozhodla pro léčbu alternativní s využitím Bi-oBranu (MGN-3) jako hlavního doplňku k léčbě. Začala s užíváním Bi-oBranu (MGN-3) v dubnu 1999 v dávce 3 gramy denně a tuto dávku užívá dodnes. Při tom pila čerstvou vodu ALGAE a B-12 sublinguálně (pod jazyk).

Testy prokázaly výrazné zlepšení z období 1999 - 2001. A to takto:

Průměrná sedimentace klesla z 42 na 27 mm/hr. (Normál 0-20)

IgM z 76 na 33 mg/dl (Normál 40 - 230)

IgG z 1070 na 961 mg/dl. (Normál 700 - 1600)

IgA zůstalo v rozpětí 700

Momentálně má práci na plný úvazek a žije úplně normální život. Brala Bi-oBran (MGN-3) 2,5roku a stále v tom pokračuje.

Pacientovi (46 let) byl 18.března 1994 diagnostikován MM. Hodnota IgG byla 5210 a celkový protein 10,5. Aktivita NK buněk byla na nízké úrovni (17%). Bi-oBran (MGN-3) začal užívat 2.února 1995. Týden po působení Bi-oBranu (MGN-3) aktivita NK buněk se více než zdvojnásobila (38%). Výsledky z 28.listopadu 1995 ukázaly hodnoty IgG 3930 a gama globulin 3,44. V prosinci 1995 jeho lékař zaznamenal, že pacient nemá žádné symptomy MM. Užíval Bi-oBran (MGN-3) dva a půl roku.

Pacientovi (60 let) byl 14.října 1997 diagnostikován MM. Podstoupil chemoterapii obsahující Aredia, Vincristín, Cytosan, Prednison a Alkerán. Aktivita NK buněk od 28.září 1998, kdy začal užívat Bi-oBran (MGN-3), zůstala na úrovni 34%. O čtyři měsíce později, jeho krevní destičky vzrostly z 117000 na 136000 a WBC hemoglobin byl na stejné úrovni jako před léčbou Bi-oBranem (MGN-3). Užíval jej 3 roky a užívá dodnes.