

MATIČNE CELICE V TERAPIJI MOŽGANSKE KAPI

doc. dr. Urban Švajger, mag. farm.¹

¹ Zavod RS za transfuzijsko medicino, Oddelek za terapevtske storitve, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana. Email: urban.svajger@ztm.si

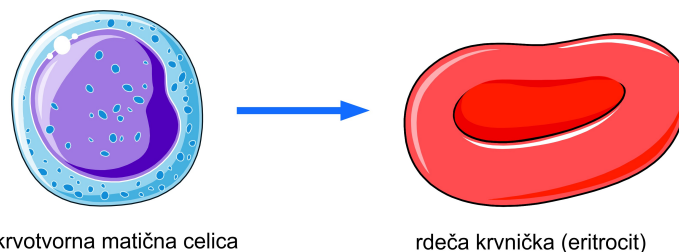
UVOD

Možganska kap (MK) je nenadno nastal nevrološki izpad zaradi kritično zmanjšane prekrvavitve v določenem delu možganov. Delimo jo na ishemično ter hemoragično. Ishemična kap v povirju srednje možganske arterije je najpogostejša oblika in predstavlja prb. 70% vseh MK. Možganska kap predstavlja enega resnih problemov sodobne medicine tako zaradi velikega števila oseb, ki imajo boleznimi možganskih žil, kakor tudi zaradi socialno-ekonomskih posledic možganske kapi, ki prizadanejo družino in celotno družbo. V vsem zahodnem svetu za boleznimi srca sledi možganska kap kot druga najpogostejša bolezen (pred rakom) in je vzrok za 10% smrti (World Health Report 2004). Dodatno ostane velik delež posameznikov, ki doživijo napad, zaznamovan s trajnimi nevrološkimi poškodbami (okoli 50%).

Trenutna rehabilitacijska terapija je vsekakor pomembna za doseg maksimalnega funkcijskega okrevanja, vendar obstaja po vzpostavitvi nevroloških deficitov malo možnosti za izboljšanje pacientovega stanja. Iz tega razloga velja v znanstveni stroki prepričanje, da je vsaka potencialna terapija, ki bi pripomogla k minimalnemu izboljšanju okrevanja, zelo zaželena (Lindvall, Nature, 2006).

KAJ SO MATIČNE CELICE?

Odraslo človeško telo je sestavljeno iz nekaj deset trilijonov (milijon milijonov) celic. Znotraj te težko predstavljive številke danes poznamo okoli 200 različnih vrst celic kot so npr. celice kože, maščobne celice itn., ter prav tako tiste, ki sestavljajo naše možgane – to so nevroni, astrociti in oligodendrociti. Za vse omenjene celične tipe pravimo, da so dokončno diferencirane oziroma dokončno razvite. Danes tudi vemo, da so se te že oblikovane vrste celic razvile iz celičnih predhodnikov med odraščanjem našega organizma. Te predhodnike v veliki meri razvrščamo med različne tipe matičnih celic. Na kratko povedano bi lahko matične celice torej predstavili kot neko »začetno« celično obliko ali vrsto, iz katere se lahko razvijejo vse različne celice našega telesa.



krvotvorna matična celica

rdeča krvnička (eritrocit)

Slika 1: slika prikazuje razvoj krvotvorne matične celice v rdeče krvničke, ki prenašajo kisik v našem telesu

VSE SE ZAČNE PRI SPOČETJU

Mlajše kot je naše telo več matičnih celic vsebuje in s staranjem se njihovo število kakor tudi funkcija zmanjšujeta. Ta proces se začne od trenutka, ko moški spermij oplodi žensko jajce in za boljše razumevanje si moramo razložiti nekaj osnovnih in zelo zanimivih fenomenov. Po oploditvi postane jajce oplojeno in tvori t.i. zigoto. V zigoti se pojavi prva zgodnja embrionalna matična celica. V naslednjih nekaj dneh zarodek raste in embrionalna matična celica se večkrat deli pri čemer nastane blastocista, ki vsebuje večje število embrionalnih matičnih celic. Te embrionalne matične celice so osnova iz katere se v naslednjih mesecih razvije zrel zarodek in vsi celični tipi našega telesa, ki gradijo naše telo tudi, ko odrastemo. Embrionalne matične celice imajo med vsemi vrstami matičnih celic torej edinstveno mesto, saj lahko iz njih nastane katerakoli celica našega telesa.



Slika 2: Shema razvoja zarodka in odraslega človeka iz majhnega števila embrionalnih matičnih celic, ki nastanejo po oploditvi

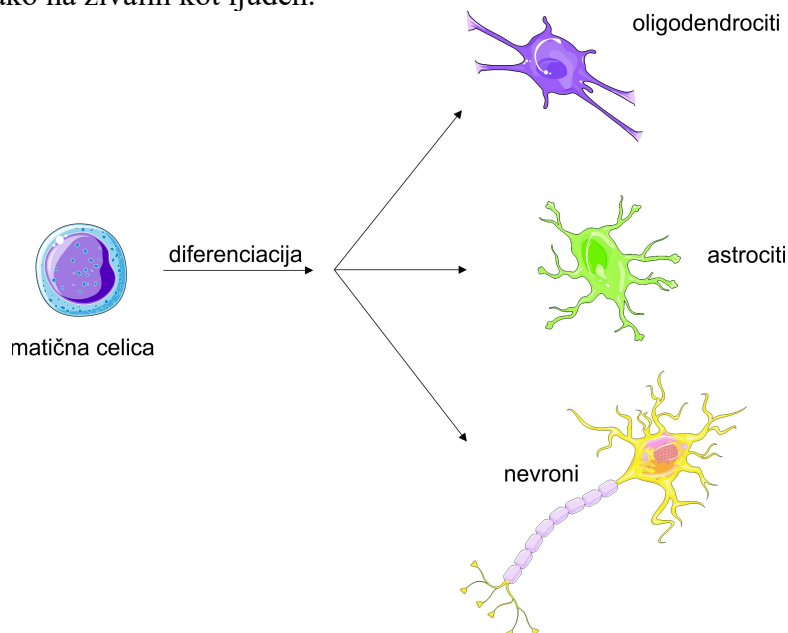
VRSTE MATIČNIH CELIC

Ena od pglavitnih lastnosti matičnih celic je torej, da se lahko razvijejo v celice drugih vrst, ki gradijo naša tkiva, organe in celotno telo. Embrionalne matične celice so najbolj zgodnji tip matičnih celic in iz njih se lahko razvijejo vse celice našega telesa. Pravimo, da so totipotentne. Te celice lahko najdemo le v zgodnjem zarodku po oploditvi, zato je njihovo pridobivanje v laboratoriju zaradi etičnih razlogov neizvedljivo.

V telesu odraslega pa lahko najdemo tudi druge vrste matičnih celic, t.i. matične celice odraslega. Teh matičnih celic poznamo več vrst, zagotovo pa so med njimi najbolj znane krvotvorne ter mezenhimske matične celice. Obe vrsti lahko pridobimo iz kostnega mozga odraslega človeka in so iz tega razloga veliko bolj dostopne. V primerjavi z embrionalnimi, so krvotvorne in mezenhimske matične celice bolj omejene v sposobnosti diferenciacije in se lahko razvijejo le v omejeno število različnih celičnih vrst. Kljub temu pa imajo ohranjene številne lastnosti, ki odlikujejo terapevtsko uporabnost matičnih celic.

TERAPEVTSKE LASTNOSTI MATIČNIH CELIC

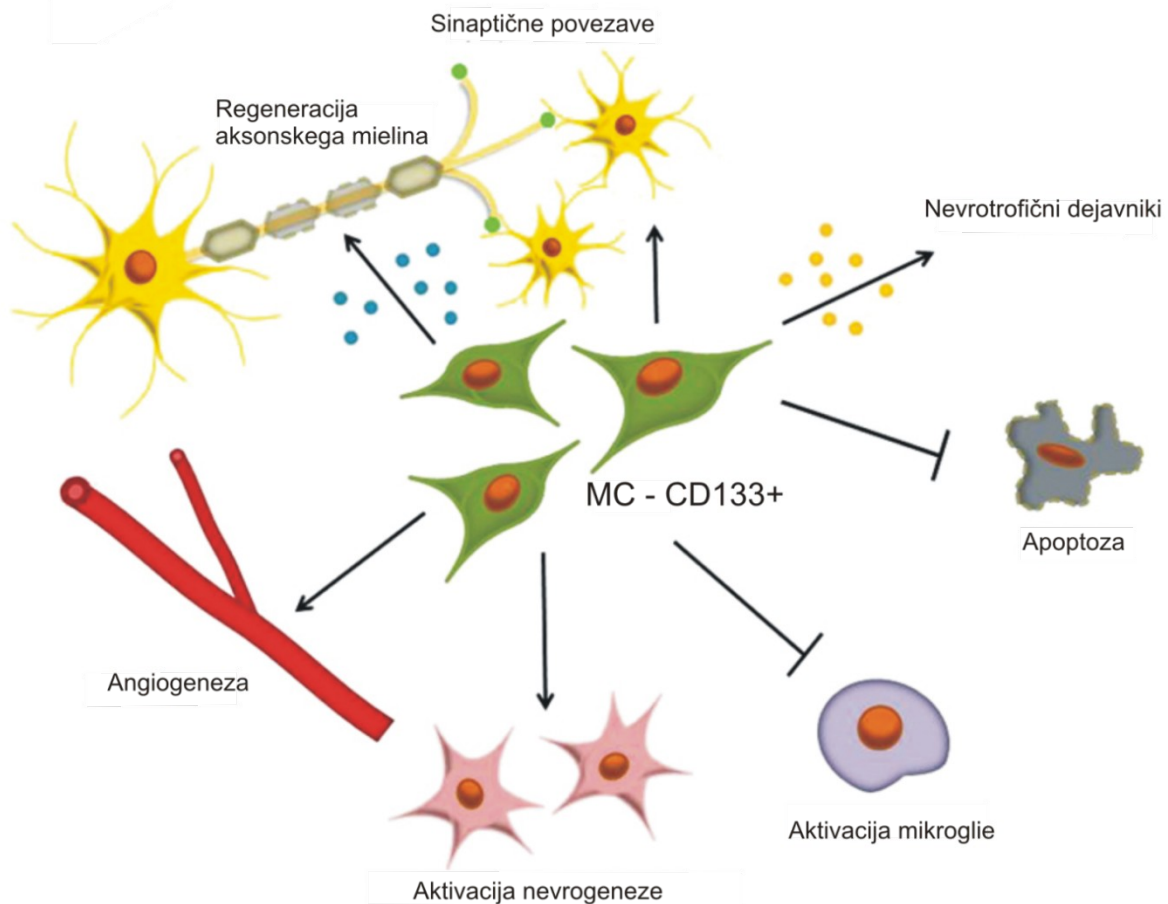
Zaradi zgoraj omenjenih lastnosti diferenciacije v različne celične tipe, se je pred več deset leti porodila ideja o terapevtski uporabi teh celic za nadomeščanje in »popravilo« prizadetih tkiv ali organov. Tovrsten pristop zdravljenja imenujemo regenerativna medicina. Pristop sloni na predpostavki, da bi matične celice po aplikaciji v pacienta potovale na mesto poškodbe in tam nadomestile poškodovane ali manjkajoče celice. Danes vemo, da je to mogoče, kar so že dokazali v številnih študijah tako na živalih kot ljudeh.



Slika 3: Matične celice se lahko razvijejo tudi v najbolj značilne možganske celice kot so nevroni, astrociti in oligodendrociti.

Poleg omenjenega posedujejo matične celice še eno lastnost, ki prav tako pomembno prispeva k njihovemu terapevtskemu učinku. Izločajo namreč številne topne dejavnike, ki jih imenujemo trofični dejavniki. Gre za različne biološke molekule (rastne dejavnike), ki pospešujejo celjenje in obnavljanje prizadetih tkiv. V tem smislu si lahko predstavljamo matične celice kot majhne biološke

tovarne, ki izločajo zdravilne molekule, ko pridejo na mesto poškodbe. V kontekstu poškodb možganov na tak način spodbujajo nastanek sinaptičnih povezav, regeneracijo aksonskega mielina (nevronske ovojnice), spodbujajo rast novih žil (angiogeneza), preprečujejo celično smrt (apoptozo) ter aktivirajo nastanek nevronov (nevrogeneza) in mikroglie (skrbi za imunski odgovor v možganih).



Slika 4: Matične celice proizvajajo topne dejavnike (trofični dejavniki), ki se sproščajo v okolje in spodbujajo regeneracijo tkiva

ZDRAVLJENJE MOŽGANSKE KAPI Z MATIČNIMI CELICAMI

V svetu je zdravljenje možganske kapi z matičnimi celicami v zadnjih desetih letih pospešeno napredovalo iz začetnih poskusov na živalih v klinične študije na ljudeh. Začetni rezultati so zelo spodbudni in kažejo številne prednosti, ki jih tovrstno zdravljenje prinaša. Pri tem je potrebno poudariti, da vseh spoznanj na tem področju še nimamo in so dodatna klinična testiranja nujen del bodočega razvoja. Obstajajo namreč še nekatera nerešena vprašanja kot so optimalna vrsta matičnih celic za zdravljenje, načini administracije celic v pacienta ter število aplikacij in časovni režim dajanja.

Na internetni strani www.Clinicaltrials.gov, ki predstavlja iskalnik kliničnih študij po svetu, lahko z uporabo ključnih besed »stem cells« in »stroke« trenutno najdemo 116 zadetkov, ki se navezujejo na tovrstno zdravljenje in jih izvajajo v različnih državah sveta, tudi v Evropi. Objavljene rezultate v priznanih znanstvenih revijah z mednarodno recenzijo najdemo za 6 najbolj odmevnih kliničnih testiranj. Od teh šestih prihajata dve študiji iz ZDA, dve iz Velike Britanije, ena iz Južne Koreje in ena iz Indije. V kolikor se želi bralec podrobneje seznaniti lahko sledi naslednjim referencam (Lee in sod. *Stem Cells*, 2010; Savitz in sod., *Annals of Neurology*, 2011; Prasad in sod., *Stroke*, 2014; Banerjee in sod., *Stem Cell Transl Med*, 2014; Kalladka in sod. *Lancet*, 2016; Steinberg, *Stroke*, 2016).

Najpogostejši način administracije matičnih celic v do sedaj opravljenih kliničnih študijah je intravenozni pristop, ki je iz tehnološkega vidika najenostavnejši, ima pa določene pomanjkljivosti. Na tak način celic namreč ne dostavimo na točno določeno mesto in moramo računati na to, da bodo po administraciji v pacienta v veliki meri same našle pot na poškodovano mesto. V primeru možganske kapi je tak pristop primeren kmalu po akutni fazi (nekaj dni do tednov po preživetih kapi), ko je krvno-možganska prepreka zaradi poškodb prepustna in lahko celice uspešno pridejo na mesto ishemične poškodbe. Med bolj lokalne načine dostave celic sodi intra-arterialna (v možgansko arterijo) in intra-kranialna (neposredno v možgansko tkivo) dostava celic. V tem smislu so v letu 2016 opravili dve študiji v ZDA, kjer so administrirali matične celice intra-kranialno. Pridobljeni rezultati so bili zelo vzpodbudni saj so dosegli izboljšanje stanja pacientov glede na glavne ocenjevalne teste kot so NIHSS (lestvica NIH), mRS (Rankinova lestvica), Barthelov indeks ter seveda izboljšano preživetje pacientov. Lokalna dostava celic omogoča tudi, da paciente zdravimo dlje časa po tem, ko so doživeli ishemični napad. V omenjenih študijah so opravili zdravljenje od 6 do 60 mesecev po preživetih možganski kapi.

ZDRAVLJENJE V SLOVENIJI

V Sloveniji možganske kapi z matičnimi celicami še ne zdravimo, imamo pa vsa potrebna orodja in infrastrukturo, ki jih za to potrebujemo. Na Zavodu RS za transfuzijsko medicino na Oddelku za terapevtske storitve smo specializirani za pripravo celičnih zdravil iz različnih vrst matičnih celic, ki so primerne za terapijo možganske kapi. V prihodnosti računamo na tesnejše sodelovanje z nevrološko kliniko in odločitev zdravnikov nevrologov za uvedbo prvih kliničnih testiranj zdravljenja možganske kapi z novodobnimi terapevtskimi pristopi.



Slika 5: Priprava celičnega produkta na Zavodu RS za transfuzijsko medicino.

Zaključimo lahko s spodbudno mislijo, ki je možna zaradi dosedanjih naporov in rezultatov znanstvenikov v zdravljenju z matičnimi celicami. V nasprotju z ostarelim prepričanjem danes namreč vemo, da so možgani prav tako organ, ki se je sposoben obnavljati. Sicer ne enako hitro kot ostali organi našega telesa, vendar lahko njihovo regeneracijo ob pravem pristopu pospešimo do te mere, da le to bistveno vpliva na kvaliteto posameznega pacienta.