

Terapia komórkowa – stan obecny

prof. dr hab. n. med. Tomasz Siminiak

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Szpital Rehabilitacyjno-Kardiologiczny, Kowanówko



Już blisko dekadę trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania komórek macierzystych w regeneracji mięśnia sercowego. Badania przedkliniczne, poprzedzające pierwsze próby klinicznego zastosowania tych komórek, trwały ok. dwóch dekad. Początkowa euforia wynikająca ze świadomości pokonywania kolejnej granicy, jaką jest możliwość odbudowania tego, co uznawano za nieodwracalnie uszkodzone, ustąpiła miejsca rezygnacji i zwątpieniu z powodu mniejszej, niż zakładano, skuteczności klinicznej. Obecnie możemy mówić o okresie trzeźwej oceny możliwości klinicznego zastosowania terapii komórkowej oraz cierpliwej pracy nad jej udoskonaleniem.

Komórki embrionalne czy płodowe, niezależnie od problemów moralnych, politycznych i religijnych związanych z ich pozyskaniem, nie mają najprawdopodobniej przyszłości w praktyce klinicznej. W badaniach na zwierzętach przy zastosowaniu tych i tylko tych rodzajów komórek obserwowano niekiedy nowotworzenie i powstawanie guzów z rodzaju *teratoma*. Nie należy się spodziewać, abyśmy w najbliższym czasie nauczyli się kontrolować różnicowanie tych komórek, które z drugiej strony mają teoretyczny potencjał zmiany w komórki, które w warunkach klinicznych są niemożliwe do pozyskania w inny sposób, np. prekursorzy komórek miokardium, czyli kardiomioblasty.

Ewentualne kliniczne zastosowanie komórek macierzystych w regeneracji mięśnia sercowego możemy rozpatrywać w dwóch sytuacjach: długotrwałego uszkodzenia serca, np. istnienia blizny pozawałowej zawierającej głównie tkankę włóknistą, oraz świeżego uszkodzenia tkanki serca, np. podczas pierwszych dni zawału.

Zasadniczo nie ma dowodów z badań przedklinicznych, że multipotencjalne komórki macierzyste szpiku mogą różnicować się w kierunku komórek mięśniowych w obrębie blizny pozawałowej. Przeciwnie, istnieją obserwacje immunohistochemiczne sugerujące, iż w obrębie blizny komórki szpikowe różnicują się w kierunku fibroblastów. Pomimo tego w niektórych badaniach klinicznych, w tym w badaniu *BEST-Heart study*, które zostanie opublikowane w najbliższym czasie, obserwowano poprawę funkcji skurczowej u chorych poddanych transplantacji komórek szpikowych wiele lat po zawałe. Może to mieć związek z osiedlaniem się tych komórek w granicznym obszarze

blizny i/lub z ich funkcją endokrynną, np. stymulującą angiogenezę.

Dobrze udokumentowane w badaniach przedklinicznych jest tworzenie nowych, dojrzałych włókien mięśniowych w obrębie blizny pozawałowej z przeszczepionych prekursorów komórek mięśniowych – mioblastów. Ponieważ pozyskanie większej ilości kardiomioblastów autologicznych nie jest możliwe, z powodzeniem stosowano mioblasty szkieletowe. W kilku badaniach klinicznych z zastosowaniem mioblastów szkieletowych uzyskano poprawę funkcji skurczowej. Tak jak w przypadku innych rodzajów komórek, stopień uzyskanej poprawy nie jest zadowalający, co prawdopodobnie ma związek z niewielką liczbą komórek przeszczepionych do miejsca uszkodzenia pozawałowego.

Od czasu pierwszej pracy Strauera i wsp. opublikowanej 8 lat temu [1] i pierwszych polskich doświadczeń sprzed 7 lat [2], w szeregu badań klinicznych oceniano doświadczone podanie autologicznych komórek macierzystych szpiku w ostrej fazie zawału [3, 4]. Ten model ocenia również publikowana w tym numerze *Kardiologii Polskiej* praca Perugi i wsp. [5]. W większości badań stwierdzano poprawę funkcji skurczowej pod wpływem podania autologicznych komórek szpikowych, choć w pojedynczych obserwacjach nie odnotowano różnic pomiędzy chorymi leczonymi poprzez infuzję komórek i leczonymi standardowo. Porównując badania kliniczne dotyczące stosowania komórek macierzystych szpiku, można stwierdzić istotne różnice w sposobie przygotowania komórek: zawiesina w soli lub w medium hodowlanym, wyselekcjonowane komórki CD34+ czy CD133+ lub też zawiesina wszystkich komórek jednojądrzastych. Nie bez znaczenia dla ewentualnego efektu klinicznego jest też prawdopodobnie czas, jaki upłynął od momentu wystąpienia zawału do podania komórek. W pierwszych godzinach od wystąpienia niedokrwienia i reperfuzji migracja leukocytów do obszaru uszkodzenia zawałowego jest potencjalnie szkodliwa, są one bowiem źródłem wolnych rodników, które przyspieszają proces eliminacji uszkodzonych miocytów, lecz także prowadzą do tzw. uszkodzenia reperfuzyjnego. Z drugiej strony, zbyt późne zastosowanie komórek jest nieskuteczne z powodu pojawiania się fibroblastów i przyjęcia przez komórki macierzyste ich fenotypu. W pracy Perugi i wsp. komórki stosowano w 5.–11. dobie, a więc w podobnym czasie jak w innych badaniach. Tak szeroki przedział czasu prawdopodobnie powoduje jednak różni-

ce w mechanizmie potencjalnego działania komórek pomiędzy badanymi osobami.

Zagadnienie możliwości indukowania restenozy w wyniku zastosowania komórek macierzystych pojawiało się kilkakrotnie w pierwszych badaniach klinicznych, zwłaszcza oceniających zastosowanie czynników stymulujących uwalnianie tych komórek ze szpiku. Skoro komórki te mają zdolność regeneracji mięśnia sercowego, ich wpływ na uszkodzoną w wyniku implantacji stentu ścianę tętnicy wieńcowej może polegać na stymulowaniu nadmiernego „gojenia się” miejsca uszkodzenia ściany naczyniowej, a więc na zjawisko restenozy. Peruga i wsp. zaobserwowali tendencję do zwiększonej utraty światła tętnicy po podaniu komórek macierzystych, jednak wobec niewielkiej liczebności grupy badanej w ich pracy, a także uwzględniając wyniki innych badań, np. REPAIR-AMI, obejmujących setki chorych, w których nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu komórek macierzystych na powstawanie restenozy, należy przyjąć, że znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest duże. Zresztą gdyby potwierdziło się stymulowanie powstawania restenozy przez komórki macierzyste, zastosowanie stentów uwalniających leki mogłoby wyeliminować problem.

Chociaż nie ma wątpliwości, że terapia komórkowa wprowadza do medycyny nową jakość w postaci regeneracji tkanek, która nie jest osiągalna innymi metodami, jej praktyczne zastosowanie w rutynowym postępowaniu lekarskim jest nadal kwestią odległej przyszłości. Nie ma regulacji prawnych umożliwiających komercjalizację metody i jej standaryzację. Brakuje rozwiązań, które gwarantowałyby zabezpieczenie interesów dotyczących własności intelektualnej podmiotom realizującym badania. Wysokie koszty przygotowania komórek do przeszczepiania (zwłaszcza innych niż szpikowe) uniemożliwiają przeprowadzenie zakrojonych na szeroką skalę badań klinicznych ze środków publicznych. Dotychczas opublikowane badania nie uprawniają do wystąpienia do instytucji ubezpieczających o finansowanie zabiegów. Tak więc, pomimo upływu lat, nie widać możliwości wprowadzenia terapii komórkowej do praktyki klinicznej na podstawie utartych schematów, istniejącego prawa farmaceutycznego czy regulacji dotyczących urządzeń medycznych.

Z drugiej strony, nie widać innych niż finansowe zagrożenia dla rozwoju terapii komórkowej. Nikt nie kwestionuje potencjału tej terapii w naprawianiu uszkodzonych tkanek i narządów, a także korzyści, których nie można osiągnąć innymi metodami. Terapii komórkowej poddano na świecie kilka tysięcy chorych i nie zaobserwowano ani jedne-

go przypadku istotnego działania niepożądanego wynikającego ze stosowania komórek macierzystych, ani jednego przypadku wywołania nowotworu. Pamiętamy, jakie nadzieje wiązano jeszcze niedawno z terapią genową i jak niewiele było trzeba, aby kilka błędów kilku badaczy doprowadziło praktycznie do zaniechania badań klinicznych dotyczących terapii genowej. W okresie ostatniej dekady badania kliniczne dotyczące terapii komórkowej prowadziło kilkadziesiąt ośrodków na świecie, nie zawsze dysponujących odpowiednim przygotowaniem i wiedzą wyniesioną z badań podstawowych. Pomimo tego bezpieczeństwo terapii komórkowej przy zastosowaniu komórek autologicznych nie budzi obecnie wątpliwości. Komórki te mają naturalne właściwości regeneracyjne, które próbujemy wykorzystywać do celów klinicznych, i występują naturalnie w organizmach, więc ich zastosowanie terapeutyczne nie jest obciążone istotnym ryzykiem.

Dotychczas w badaniach klinicznych stosowano autologiczne komórki macierzyste niepoddawane istotnym manipulacjom. Badacze starali się pozyskać komórki „naturalne”, jak najbardziej zbliżone do występujących w organizmie chorego. W celu zwiększenia efektywności komórek trzeba będzie prawdopodobnie modyfikować ich właściwości za pomocą interwencji farmakologicznych *in vitro* lub właśnie za pomocą terapii genowej. To z kolei powinno otworzyć drogę do wsparcia badań przez przemysł: komórka stanowi własność pacjenta i nie podlega prawu patentowemu, natomiast technologia jej udoskonalania może zostać opatentowana. Niestety, każda taka modyfikacja naturalnych własności komórek może być niebezpieczna. Oby przy dalszych pracach nad rozwojem metody nie popełniono błędów, jak przy badaniach nad terapią genową, i nie opóźniono wprowadzenia terapii komórkowej na dalsze dziesięciolecia.

Piśmiennictwo

1. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Intracoronary human autologous stem cells transplantation for myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 932-8.
2. Siminiak T, Grygielska B, Jerzykowska O, et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation in acute myocardial infarction – report on two cases. *Kardiol Pol* 2003; 59: 502-10.
3. Siminiak T, Kurpisz M. Myocardial replacement therapy. *Circulation* 2003; 108: 1167-71.
4. Tendera M, Wojakowski W. Cell therapy – success does not come easy. *Eur Heart J* 2009; 30: 640-1.
5. Peruga J, Plewka M, Kasprzak J, et al. Intracoronary administration of stem cells in patients with acute myocardial infarction – angiographic follow-up. *Kardiol Pol* 2009; 67: 477-84.