

Leczenie zaawansowanego niedokrwienia kończyn autologicznym przeszczepem komórek szpikowych – początek drogi



Z prawdziwą przyjemnością przyjąłem propozycję napisania komentarza do pracy powstałej w zespole prof. Szczeklika, dotyczącej prób klinicznego zastosowania przeszczepu autologicznych komórek szpikowych u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Praca stanowi dobrze zaplanowane i przeprowadzone badanie kliniczne

pierwszej fazy, więc niejako z definicji pozwala na wnioskowanie dotyczące jedynie wykonalności i wstępne wnioskowanie dotyczące bezpieczeństwa stosowanej metody. Dobrze określone parametry kliniczne pozwalają również na wstępne wnioskowanie dotyczące skuteczności. I jakkolwiek ostateczna ocena wartości klinicznej zastosowania przeszczepiania komórek szpikowych w leczeniu pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy, z pewnością praca Niżankowskiego i wsp. dostarcza kolejnych przesłanek przemawiających za zasadnością zaplanowania takich badań w przyszłości.

W ostatnich latach obserwujemy prawdziwą eksplozję badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczących zastosowania przeszczepiania komórek progenitorowych w regeneracji tkanek i narządów. Wizja odbudowy fragmentów tkanek, uszkodzonych niekiedy w sposób nieodwracalny, z komórek własnych chorego, a więc bez konieczności stosowania immunosupresji i związanego z nią ryzyka, jeszcze parę lat temu trąciła kiepskim scenariuszem filmu z gatunku *science fiction*. Zastosowanie komórek osobnika dorosłego eliminuje konieczność wykonania dyskusyjnego etycznie klonowania, natomiast użycie komórek autologicznych minimalizuje kwestię dostępu do dawców.

Euforia związana z publikacją danych eksperymentalnych i pierwszych obserwacji klinicznych dotyczących terapeutycznego przeszczepiania komórek spowodowała dynamiczny wzrost ilości badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia. Niestety nie zawsze badania te zostały poprzedzone uzyskaniem odpowiednich danych eksperymentalnych uzasadniających podjęcie prób oceny klinicznej. Przykładem mogą być próby zastosowania dowieńcowego podania multipotentjalnych szpikowych komórek progenitorowych u pacjentów z przewlekłym pozawałowym uszkodzeniem serca bez cech żywotnego mięśnia sercowego oraz próby zastosowania tych komórek u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową. Nie ma bowiem żadnych danych eksperymentalnych sugerujących korzystny efekt komórek macierzystych w przypadku obecności starej, włóknistej blizny pozawałowej. Komórki multipotentjalne biorą z otoczenia informację dotyczącą kierunku

ich różnicowania i np. wstrzyknięte w bliznę pozawałową różnicują się w fibroblasty, tak więc zastosowane u pacjentów z obecnością włóknistej blizny, bez cech żywotnego miokardium, nie będą poprawiały kurczliwości. Podobnie, podane do zmienionego antygenowo mięśnia sercowego w kardiomiopatii rozstrzeniowej nie będą się różnicowały w prawidłowe komórki mięśniowe, tak jak komórki zastosowane w pacjentów z dystrofią mięśniową nie różnicują się w kierunku prawidłowych włókien mięśniowych.

W zakresie prób regeneracji serca obecnie ocenia się w badaniach klinicznych komórki macierzyste pochodzenia szpikowego u pacjentów w pierwszych dobach zawalu, a więc przed uformowaniem włóknistej blizny, a także u pacjentów z hibernowanym mięśniem sercowym bez możliwości rewaskularyzacji. Natomiast w przypadku „starych” blizn pozawałowych bez obecności żywotnego mięśnia sercowego, w celu poprawy kurczliwości rozważa się bezpośrednio prekursorów komórek mięśniowych – mioblasty. Mogą one obumrzeć zaraz po przeszczepie, lecz te, które przetrwają, różnicują się wyłącznie w kierunku komórek mięśniowych. Ponieważ współczesna biotechnologia nie dysponuje na razie techniką bezpiecznego wyprodukowania mioblastów sercowych, dlatego na razie stosuje się mioblasty szkieletowe, przy świadomości różnic pomiędzy obydwojema liniami komórek.

Praca Niżankowskiego i wsp. potwierdza potencjał komórek pochodzenia szpikowego do stymulacji angiogenezy. Na tym etapie nie wiemy, czy działanie to jest wynikiem formowania nowych kapilar poprzez różnicowanie komórek progenitorowych śródbłonna zawartych we wstrzykniętej zawieszynie, czy też ma związek z działaniem proangiogennych mediatorów uwalnianych przez zastosowane komórki. Najprawdopodobniej obydwa mechanizmy mogą mieć znaczenie.

Brak wiedzy dotyczącej wszystkich mechanizmów działania terapii komórkowej wcale nie znaczy, że nie możemy podejmować prób jej klinicznego zastosowania. Ponad sto lat temu nasi poprzednicy zaczęli stosować produkty chemiczne zamiast wyciągów roślinnych. Dzisiaj, po stu latach, nie zawsze rozumiemy wszystkie mechanizmy działania stosowanych przez nas chemikaliów. Z drugiej strony musimy przestrzegać odpowiednich standardów w planowaniu i prowadzeniu badań klinicznych. Oby z terapią komórkową nie stało się to, co niedawno dotyczyło terapii genowej – kilka prostych i nieodpowiedzialnych błędów doprowadziło do spowolnienia (mam nadzieję, że nie zaniechania) postępu w niezwykle obiecującej dziedzinie badań klinicznych.

prof. dr hab. med. Tomasz Siminiak
Oddział Kardiologii, Szpital Wojewódzki
Akademia Medyczna, Poznań