

MATIČNE CELICE - ZNANSTVENI, ZDRAVSTVENI IN PODJETNIŠKI IZZIV

Nataša Levičar, Helena Motaln in Tamara Lah Turnšek

Nacionalni inštitut za biologijo, Ljubljana, Slovenija in Hammersmith Hospital, Imperial College London, UK

Ključne besede: matične embrionalne celice, odrasle matične celice, celična terapija neozdravljivih bolezni, tehnološki preboj regenerativne medicine.

Povzetek

Matične celice so primitivne celice, ki imajo velik potencial zorenja v specializirane celice in so naravni način obnavljanja tkiv ter zato uporabne v regenerativni medicini. Ta „celična zdravila“ so za regeneracijo poškodovanih organov primernejša od večine dosedanjih oblik terapije, saj so sposobna obnove tkiva v širšem obsegu in za daljše časovno obdobje. V svetu je ob milijardnem vlaganju razvoj celične biotehnologije v skokovitem porastu. Klinična uporaba matičnih celic namreč zahteva visoko strokovno podporo in sodobno tehnološko opremo ob postelji bolnika, kar zagotavlja njeno učinkovitost in varnost. Nedavno smo tudi v Sloveniji ustanovili Center za matične celice (CMC) – konzorcij, slovenskih javnih in zasebnih ustanov. Namen je skupni znanstveni in podjetniški potencial usmeriti v razvoj biotehnoloških produktov in s tem omogočiti tako dostopnost zahtevne celične terapije v Sloveniji v bodoče, ampak tudi izkoristili to visoko tehnološko tržno nišo na novih Evropskih trgih. Ob tem bo nujno potrebno pridobiti vlagatelje, kar v našem okolju pomanjkanja rizičnega kapitala ni lahka naloga.

Abstract

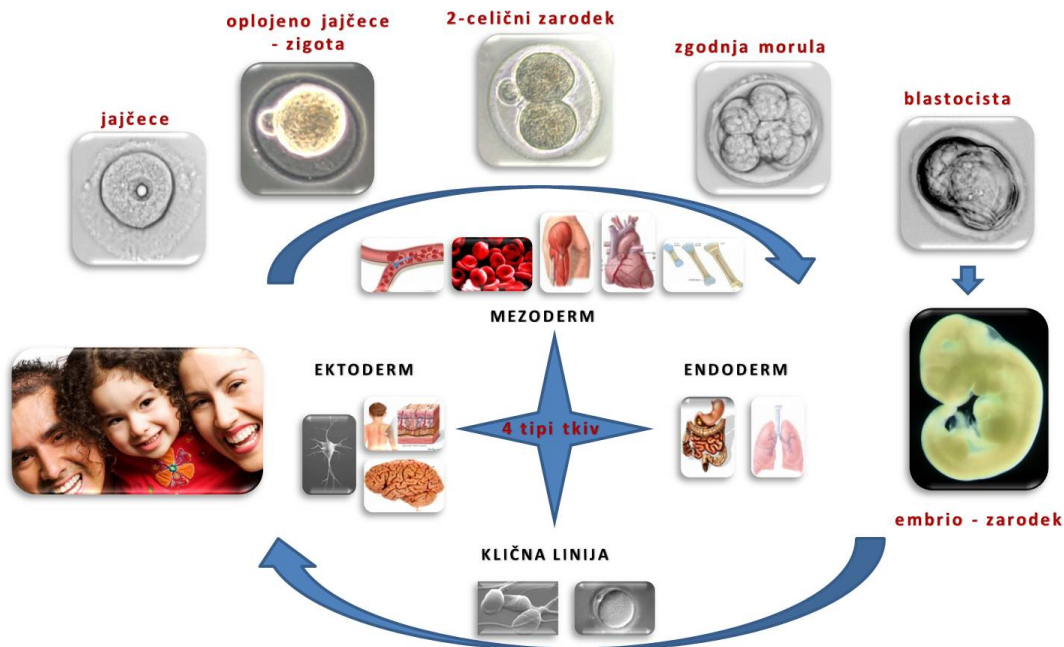
Stem cells are pluripotent cells with unlimited potential to differentiate into specialized cells of all tissues/organs, where they are responsible for tissue self-renewal ability and can therefore be utilized in regenerative medicine. This so called »cell-based therapy« already proved to be more suitable for the regeneration of damaged organs than most of conventionally used therapies, as its impact on tissue regeneration processes is more intense and lasts for a prolonged period of time. At present, the development of cell biotechnology is progressing really fast mainly due to billions of Euros being invested into it. Clinical use of stem cells especially requires high tech expertise and equipment right at the bedside of the patient to achieve full safety and complete efficiency. Recently, we have established a Centre of excellence for Stem Cells in Disease and Therapy (CMC) in Slovenia – which is organized as a Consortium of Slovenian public and private institutions. The aim of this is to achieve a joint focus of scientific and commercial potential into the development of novel biotech products that could be utilized in cell-based therapies in Slovenia as well as to win this delicate high tech market niche throughout Europe and worldwide. There is still a high need to attract all possible investors and that in Slovenia, which is lacking donors of risk capital, is not an easy task.

Že v 70. letih prejšnjega stoletja se je začela razvijati nova veja raziskovalne dejavnosti imenovana regenerativna medicina, z idejo razviti nove terapije, ki bi omogočale zamenjavo poškodovanih organov človeškega telesa. Kot najbolj obetavne možne strategije pri regeneraciji tkiv in organov so se izkazale transplantacija matičnih celic, transplantacija tkiva vzgojenega v laboratoriju in izolacija lastnih matičnih celic. Ta „celična zdravila“ naj bi bili za regeneracijo poškodovanih tkiv in organov boljša kot uporaba rekombinantnih proteinov in drugih sintetičnih snovi, saj so sposobna zdravljenja, regeneracije in obnove tkiv v večjem obsegu in za daljše časovno obdobje. Razumevanje njihovega delovanja in tehnološki napredek bosta uporabo matičnih celic še bolj približala klinični uporabi in predvideva se, da bodo novi celični terapevtiki v široki uporabi v 10-15 letih.

Kaj so matične celice, kje se nahajajo?

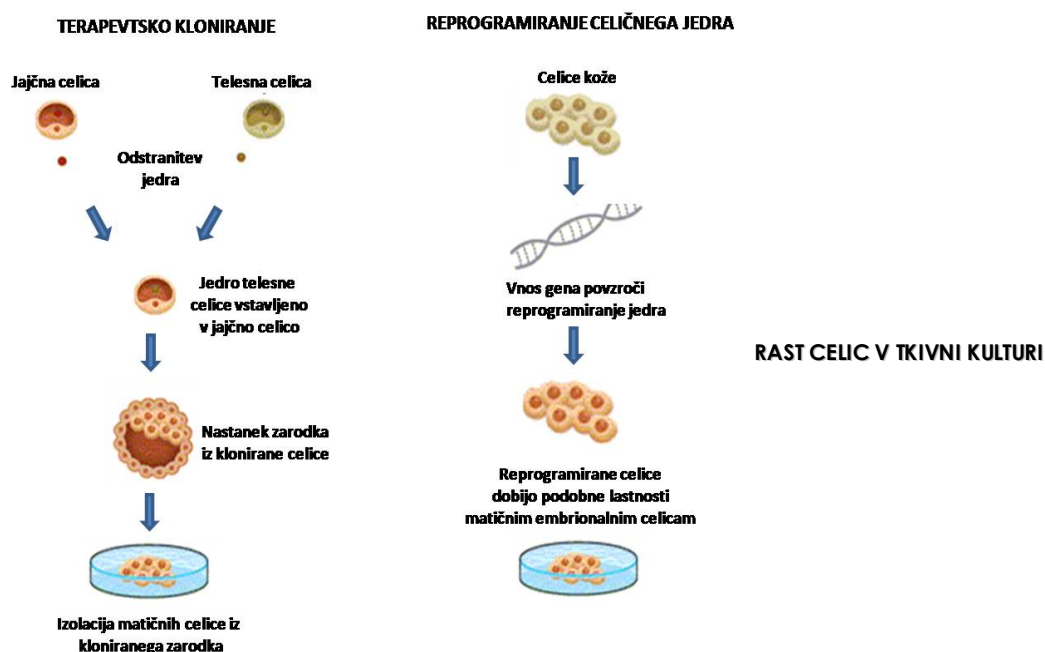
Matične celice so nezrele primitivne celice, ki imajo velik potencial samoobnavljanja, diferenciacije in plastičnosti. Njihova plastičnost jim omogoča, da se lahko razvijejo v več kot 200 različnih vrst celic, ki tvorijo različne organe človeškega telesa. Nahajajo se v različnih tkivih, kjer so shranjene in mirujejo dokler se v telesu ne pojavi poškodba. Ob poškodbi takoj reagirajo, potujejo do mesta poškodbe in zamenjajo stare oz. poškodovane celice tkiv in organov. Prav zaradi teh sposobnosti so postale zanimive za uporabo v terapiji in regenerativni medicini.

Najbolj znane oz. največ medijske pozornosti je bilo do sedaj namenjene embrionalnim matičnim celicam. Poleg embrionalnih poznamo še matične celice odraslega človeka in celice popokovnice in popkovnične krvi. Vendar pa so embrionalne matične celice najbolj sposobne prehajanja v vse telesne celice, to pomeni, da se „diferencirajo“ in so, kot pravimo najbolj „plastične“ oziroma pluripotentne. Prvič so bile izolirane iz človeškega zarodka leta 1998 v laboratoriju pionirja embrionalnih matičnih celic Dr Jamesa Thompsona iz Univerze Wisconsin-Madison, ZDA. Embrionalne matične celice so pridobljene iz notranje celične mase zgodnjega zarodka oz. blastociste. Človeška blastocista doseže to stopnjo 4-5 dni po oploditvi in vsebuje 50-150 matičnih celic. Embrionalne matične celice ostanejo po izolaciji pluripotentne, diferencirajo se šele, ko dobijo signal iz okolja. Kljub temu, da so embrionalne matične celice sposobne diferenciacije v vse tri dele zarodnih plasti (ektoderm, mezoderm in endoderm) in se zdi njihova uporaba v klinični terapiji nesporna, pa so zaradi načina izolacije postale kontroverzne in etično sporne, saj pri sami izolaciji pride do uničenja blastociste. Potrebno je poudariti, da so vir za embrionalne matične celice le zarodki pridobljeni pri postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, torej v postopku umetne oploditve, ki so navadno slabše kakovosti in bi sicer bili zavrženi.



Slika 1. Razvoj zarodka in različnih tipov tkiv med embriogenezo od oploditve do odraslega človeka.

Drugi dve največji skupini matičnih celic, uporabnih za zdravljenje, so odrasle matične celice in matične celice iz popkovnične krvi. Odrasle matične celice se nahajajo v majhnih količinah v različnih tkivih, kjer skrbijo za obnavljanje in regeneracijo tkiva. Prisotne so pri vseh ljudeh, vendar njihovo število in kvaliteta s starostjo človeka upada. Glavna razlika med embrionalnimi in odraslimi matičnimi celicami je torej ta, da so odrasle manj plastične in se lahko diferencirajo le v določeno število celic, pravimo, da so še vedno multipotentne. V zadnjih letih se je izkazalo, da je njihova plastičnost precej večja, kot je bilo verjeti na začetku. Prav zaradi njihove velike plastičnosti in etične neoporečnosti so se raziskave odraslih matičnih celic usmerile na terapijo in postavile ob bok embrionalnim matičnim celicam. Še več, danes lahko celo vsako telesno celico z gensko „manipulacijo“ spravimo v stanje multipotencnosti - takim celicam pravimo „inducirane pluripotente celice“.



Slika 2: Načina pridobivanja pluripotentnih matičnih celic z neomejenim potencialom diferenciacije v različne vrste celic z metodo terapevtskega kloniranja pri kateri matične celice dobimo po izolaciji iz notranje celične mase kloniranega zgodnjega predimplantacijskega zarodka in metodo reprogramiranja jeder telesnih celic z vnosom gena, ki inducira reprogramiranje in de-diferenciacijo teh celic v celice, ki pridobijo lastnosti matičnih embrionalnih celic.

Najbolj naravno bogat z odraslimi matičnimi celicami je kostni mozeg, najdemo pa jih tudi v številnih drugih organih kot je koža, možgani, periferna kri, srce, jetra. Kostni mozeg sestoji iz dveh vrst matičnih celic in sicer krvnotvornih in mezenhimskih matičnih celic. Slednje se lahko specializirajo v številne celice, kot so jetrne celice, nevrone, celice trebušne slinavke, kosti, kar jih dela atraktivne za uporabo v celični terapiji.

Zdravljenje z matičnimi celicami - dosežki in prihodnost.

Zdravljenje z matičnimi celicami ni povsem nova ideja, saj je presaditev kostnega mozga, predvsem pri levkemijah, prisotna v klinični praksi že 40 let. Ideja o uporabi odraslih matičnih celic za terapijo npr. jetrne ciroze, diabetesa, možganske kapi pa se zdi vse bližje klinični praksi. Številne raziskovalne skupine in farmacevtske tovarne so usmerile svoje raziskave na razvijanje tovrstnih terapevtikov in v svetu je v teku že kar nekaj kliničnih preizkusov. Najbolj

je raziskana uporaba odraslih matičnih celic pri terapiji srčnega infarkta, kjer so po svetu naredili že več kot 40 kliničnih preizkusov s spodbudnimi rezultati v fazah I in II. V večini primerov so imeli bolniki po transplantaciji matičnih celic izboljšano delovanje srčne mišice, manj pojavnosti aritmij in manj nadaljnjih hospitalizacij. Večina novih študij že vključuje fazo III, kjer bodo uporabili bolnikove lastne matične celice, ki jih bodo transplantirali bolnikom z akutnim miokardnim infarktom.

Trenutno je po svetu aktivnih več kot 300 različnih kliničnih preizkusov (www.clinicaltrials.gov). Večinoma vključujejo odrasle matične celice pridobljene iz kostnega mozga za zdravljenje diabetesa, multiple skleroze, možganske kapi in uporabe v ortopediji. Prvi spodbudni rezultati o zdravljenju diabetesa tipa 1 so bili objavljeni pred kratkim. Raziskovalci iz Brazilske Univerze Sao Paolo so poročali o uspešni terapiji začetne stopnje diabetesa tipa 1. Pacientom so transplantirali lastne krvotvorne matične celice. Obetajoči rezultati so pokazali, da 52% bolnikov ni bilo več odvisnih od sintetičnega inzulina v povprečju celih 31 mesecev, 35% pacientov pa je potrebovalo bistveno nižjo dozo sintetičnega inzulina po terapiji, kot pa pred terapijo. Za zdaj še ni dokončno poznano, kakšen je mehanizem delovanja matičnih celic in raziskovalci opozarjajo, da bo treba narediti več multicentričnih študij, ki vključujejo tudi študij mehanističnega delovanja matičnih celic in definirati varnost terapij z matičnimi celicami. Vseeno predvidevajo, da bi lahko bila terapija širše dostopna že v 8-10 letih.

Podobno obetajoče rezultate so objavili raziskovalci iz Univerze v Chicagu, ki so opravili študijo na pacientih z začetno stopnjo multiple skleroze, ki so odporni na terapijo z beta interferonom. Bolnike so tretirali z lastnimi matičnimi celicami iz kostnega mozga, kar 74% bolnikom se je stanje vsaj delno izboljšalo in ostaja nespremenjeno še po treh letih od začetka terapije. To je le nekaj primerov uspešnih kliničnih študij z uporabo odraslih matičnih celic od približno osemdesetih, ki so bile do sedaj zaključene.

Strokovnjaki opozarjajo, da je kljub velikemu napredku in razvoju, ki ga je regenerativna medicina dosegla v zadnjih 10 letih potrebno odgovoriti še na vrsto vprašanj. Varnost in stranski učinki terapije z matičnimi celicami in imunski odziv na zdravitelne celice je samo nekaj vprašanj, na katere še ne poznamo natančnih odgovorov.

Čeprav so študije na odraslih matičnih celicah številne, je bil prvi klinični preizkus z uporabo embrionalnih matičnih celic odobren šele letos! Ameriška FDA je januarja letos odobrila fazo I kliničnega preizkusa biotehnoški firmi Geron za uporabo embrionalnih matičnih celic pri zdravljenju paraplegikov s poškodbami hrbtenjače. Študija, kjer bodo pacientom transplantirali nevronske celice, pridobljene iz embrionalnih matičnih celic, naj bi se začela poleti in vsi nestržno pričakujejo prve rezultate. Velik zaostanek raziskav embrionalnih matičnih celic je povzročila konzervativna politika ameriškega predsednika Georga W. Busha, ki je prepovedala državno financiranje takšnih projektov. S prihodom novega predsednika Baraka Obame se je regulativa na področju državnega financiranja spremenila in postala bolj liberalna. To je za seboj potegnilo tudi večje investicije privatnega kapitala in novi razmah regenerativne medicine. Samo država Kalifornija je vložila v raziskave matičnih celic tri milijarde USD, New York pa je s 600 milijonov USD vložka - drugi na svetu! ZDA vidijo regenerativno medicino in matične celice kot pomembno visoko tehnološko industrijsko panogo in hkrati kot panogo, ki bo doprinesla k napredku medicine in zdravljenja. Nove firme pa nastajajo po vsem razvitem svetu.

Matične celice kot poslovna priložnost.

Čeprav je terapija z matičnimi celicami še v povojih, velja zanjo izjemno zanimanje s strani

strokovne javnosti, bolnikov in bio-farmatevske industrije. Večina raziskav je še vedno financiranih s strani države, vedno bolj pa se zanje zanimajo tudi multinacionalne farmacevtske firme in privatni kapital. Tako je Pfizer vložil v razvoj regenerativne medicine 100 milijonov USD (Financial Times, junij 2009), sledi mu GlaxoSmithKline, ki je skupaj s Harvardskim Inštitutom za matične celice vložil v raziskave 25 milijonov USD. Med manjšimi biotehnološkimi firmami sta vodilni Osiris na področju odraslih matičnih celic in Geron na področju embrionalnih matičnih celic. Osiris je s finančno injekcijo 225 milijonov USD razvil produkt iz odraslih matičnih celic imenovan Prochymal. Prochymal je pripravljen iz mezenhimske matične celice izolirane iz kostnega mozga zdravih darovalcev. Celice so nato pomnožene v laboratoriju, kjer lahko iz 60 ml kostnega mozga pripravijo 10.000 doz. Mezenhimske celice te vrste so hipoimunogene, kar pomeni, da obstaja le mala verjetnost, da bi jih telo prejemnika terapije zavrnilo. Osiris pravi, da bi tako lahko uporabili Prochymal kot terapevtski za kateregakoli pacienta. So v zaključni fazi kliničnih preizkusov na področju zavrnitve transplantov po presaditvi, sledijo jim še preizkusi zdravljenja diabetesa tipa 1 in srčnega infarkta. Strokovnjaki Osirisa predvidevajo, da jim bo FDA odobrila uporabo Prochymala že naslednje leto in tako bodo postali prva firma, ki je razvila terapevtski iz matičnih celic. Biotehnološka firma Genzyme je že plačala Osirisu 130 milijonov USD za začetne raziskave na dogovorjenih novih produktih in jim hkrati obljubila dodatni 1,2 milijardi USD za dokončanje razvijanja dveh novih terapij z matičnimi celicami.

Matične celice pa niso zanimive samo zaradi potencialne celične terapije, ampak tudi zaradi njihove možne uporabe pri testiranju toksičnosti zdravil. Že leta 2007 so velike farmacevtske firme Roche, GlaxoSmithKline in AstraZeneca združile moči z Britansko vlado in ustanovile neprofitno organizacijo Stem Cells for Safer Medicines (SC4SM, Matične celice za varnejše učinkovine). Z vložkom 20 milijonov USD je naloga SC4SM razviti način toksikološkega testiranja novih učinkovin na matičnih celicah in s tem zmanjšati stroške pri razvijanju novih učinkovin.

Čeprav ima regenerativna medicina v ZDA največ financiranja tako iz javnega, kot privatnega kapitala, pa države Zahodne Evrope ne zaostajajo veliko. Najbolj razširjene so raziskave v Veliki Britaniji, ki si je postavila raziskave matičnih celic za strateško prioriteto investiranja javnega denarja. Investicije v razvoj strmo naraščajo, največ jih je v treh biotehnoloških centrih Oxford, Cambridge in London. Med letoma 2007-08 so obsegale 120 milijonov USD 2005-06, za letošnje in naslednje leto pa se je financiranje zvišalo na 160 milijonov USD (Ministrstvo za zdravje, VB, www.dh.gov.uk).

V Aziji imata največ raziskav in investicij Kitajska in Singapur. Kitajska ima ene izmed najbolj liberalnih zakonov na področju raziskav embrionalnih celic in Kitajska vlada aktivno vlaga sredstva v raziskave matičnih celic. Čeprav Kitajska ostaja skrivnostna o svojih dosežkih na tem področju in večina Kitajske biotehnologije ostaja slabo financirane, si je njihova vlada zadala raziskave matičnih celic kot prioriteto. Tako računajo, da bodo s financiranjem akademskih raziskav na področju matičnih celic v naslednjih letih prevzeli vodilno vlogo. Kot rezultat financiranja se pojavlja vse več dobro opremljenih laboratorijev, z odličnimi skupinami znanstvenikov, katerih raziskave so na svetovnem nivoju in dosežki objavljeni v priznanih mednarodnih znanstvenih revijah. Kitajsko Ministrstvo za znanost in tehnologijo naj bi v naslednjih petih letih porabilo za raziskave matičnih celic približno 210 milijonov USD.

Tudi male države kot Singapur so si zastavile za prioriteto razvoj matičnih celic in pripadajoče industrije. Singapurski "Konzorcij za matične celice" tako sponzorira projekte v višini približno 50 milijonov USD letno. Z ustanovitvijo najsodobnejšega biotehnološkega centra Biopolis leta 2003 so uspeli pritegniti znanstveno smetano iz vsega sveta. Poleg akademskega raziskovanja so izredno naklonjeni tudi investicijam v manjša biotehnološka podjetja.



Slika 3: Vrhunska opremljenost singapurskega biotehnoškega centra Biopolis privablja najuspešnejše znanstvenike iz vsega sveta, ki se potegujejo za projekte, financirane v okviru njihovega »Konzorcija za matične celice«.

Podobno kot bolj razvite države bi tudi Slovenija morala razmisliti o strateškem financiranju razvoja matičnih celic. Po ocenah nekaterih analitikov (Rodman & Renshaw, ZDA) naj bi v ZDA letošnji prihodki od prodaje celičnih terapevtikov iz odraslih matičnih celic znašali več kot 100 milijonov USD, do leta 2018 pa naj bi se zvišali že na 8.2 milijard USD. Torej, kaj čakamo?

V želji ujeti še zadnji vlak hitrega razvoja, smo na pobudo Nacionalnega inštituta za biologijo v Ljubljani junija letos ustanovili konzorcialno ustanovo Center za matične celice - CMC, ki ga tvorijo partnerji: Nacionalni inštitut za biologijo, Biotehnična in Medicinska fakulteta v Ljubljani, Onkološki inštitut Ljubljane, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino ter podjetja Bia d.o.o., BPK d.o.o., Educell d.o.o., Labormed d.o.o., Pristop d.o.o. in TikhePharma d.o.o.. Vodilo nas je načelo: »Česar ne moremo razdrobljeni, lahko dosežemo povezani v trden razvojno in gospodarsko povezan konzorcij«. Slovenija se namreč ponaša z intelektualnim bogastvom vrhunskih raziskovalcev in podjetniške kulture, ki lahko le skupaj izkoristi potencial inovacij in razvoja projektov na področju biomedicine, ki predstavljajo globalno eno najvitalnejših gospodarskih in razvojnih usmeritev. Slednje in razvoj visoko konkurenčne gospodarske panoge, katere ključna podpora bo pridobivanje uporabnega novega znanja na področju biologije in klinične uporabe matičnih celic ter na področju identifikacije tumorskih označevalcev, so tudi glavni cilji konzorcija CMC, ki bo v naslednjih letih razvijal celovitejše pristope za diagnosticiranje in zdravljenje bolezni na področju osebne medicine. Le to bomo dosegli s t. i. *personaliziranim zdravljenjem*, to je z individualno obravnavo bolnikov z namenom izkoreninjanja vzrokov bolezni in ne bolezenskih znakov.



Slika 4: Raznoliki potencial partnerjev združenih v Centru za matične celice – CMC.

V okviru konzorcija CMC bodo v prihodnosti potekale raziskave, ki bodo osredotočene na razvoj in uvajanje mezenhimskih matičnih celic v klinično zdravljenje težje ozdravljivih bolezni, kot so poškodbe kosti in hrustanca ter neozdravljivih bolezni jeter, avtoimunskih bolezni in nekaterih vrst raka. **Rezultati delovanja CMC** bodo vidni kot hitrejši prenos temeljnih raziskav v klinične študije, uvajanje nove paradigme v medicini - osebnostni pristop k diagnozi in terapiji, predvideno povišanje visoke dodane vrednosti v sektorju medicinskih tehnologij, razvoj globalne farmacevtske industrije na področju biofarmacije (in posledično visoka stopnja zanimanja farmacevtskih podjetij za trženje novo razvitih produktov) ter tudi v samostojnosti in uveljavljenosti CMC (in posledično Slovenije) na globalnem trgu.

V Konzorciju CMC smo prepričani, da prav odprtost za povezovanje z novimi partnerji za kombinirane vrste zdravljenje na področju biofarmacije, (nano)materialov in okoljskih tehnologij predstavlja temelje trajnostnega obstoja in razvoja CMC. Ne nazadnje naj omenimo tudi, da so okoljski učinki tehnologije priprave celičnih zdravil dokazano za več kot tisočkrat nižji od emisij in porabe vodnih virov klasičnih farmacevtskih tehnologij. Matične celice so namreč novo upanje za neozdravljive bolnike, zaradi česar je pomemben razvoj panoge kot celote. Pri tem je še posebej pomembno shranjevanje virov bodočih načinov zdravljenj za novorojenčke in mladostnike, kar predstavlja najboljšo naložbo za zdravo prihodnost nove generacije.

Največja ovira, ki jo vidimo v naših začetnih prizadevanjih je pridobitev začetnega rizičnega kapitala. Slednje je v našem prostoru, kjer je kapital razumljen kot politični prestiž in razvojni potencial, kjer se znanost pojmuje kot družbeni strošek in raziskovalci kot javni uslužbenci in kjer poslovni angeli preletijo naše nebo, ne da bi za hip pomislili na pristanek - skorajda **misija nemogoče**. In vendar moramo pokazati sposobnost in prepoznati naše priložnosti – in predvsem javnosti in politiki pokazati, kje so razvojne niše- predvsem naše!

Prof. dr. Tamara Lah Turnšek, univ.dipl.kem.

Nacionalni inštitut za biologijo

Večna pot 111

1000 Ljubljana

E: tamara.lah@nib.si,

T: 059 232 703

F: 01 241 29 80

Asist. dr. Helena Motaln, univ.dipl.biol.

Nacionalni inštitut za biologijo

Večna pot 111

1000 Ljubljana

E: helena.motaln@nib.si

T: 059 232 866

F: 01 241 29 80

Dr. Nataša Levičar

Hammersmith Hospital, Imperial College London

Division of Surgery, Oncology,

Reproductive Biology and Anaesthetics

T: +44 (0)20 8383 8173

E: n.levicar@imperial.ac.uk

Domača stran NIB: www.nib.si

Domača stran projekta: <http://www.nib.si/index.php/aktualno/novice/289-nib-je-s-partnerji-ustanovil-center-matinih-celic.html>