

Biohellenika

ΕΤΑΙΡΙΑ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΦΥΛΑΞΗΣ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ



Οι νέες κυτταρικές θεραπείες του καρκίνου και της λευχαιμίας και η σημασία της φύλαξης του ομφαλοπλακουντιακού αίματος

Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠΑ) παραμένει ως βασική πηγή αρχέγονων νεαρών κυττάρων για τη θεραπεία των κακοήθων ασθενειών και η δημιουργία στο εργαστήριο ειδικών θεραπευτικών λεμφοκυττάρων (CAR T) από τα T λεμφοκύτταρα που υπάρχουν σ αυτό μπορεί στο μέλλον να αποτελέσει σημαντικό πλεονέκτημα για τα παιδιά που οι γονείς τους προνόησαν να φυλάξουν το πολύτιμο αυτό υλικό.

Το ΟΠΑ είναι πλούσιο και σε Treg λεμφοκύτταρα (ρυθμιστικά) και κύτταρα φυσικούς φονείς (NK, natural killer cells) τα οποία μπορούν να δρουν συνεργικά με τα ειδικά θεραπευτικά κύτταρα CAR T που δημιουργούνται στο εργαστήριο από τα T λεμφοκύτταρα. Επί πλέον τα κύτταρα Treg ελαττώνουν τον έντονο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των CAR T κυττάρων αμέσως μετά την χορήγηση τους στον ασθενή και έτσι αναμένονται σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επειδή οι θεραπείες πλέον θα είναι αυτόλογες και εξατομικευμένες το ΟΠΑ θα αποτελέι άριστο υλικό εφαρμογής νεότερων γονιδιακών και κυτταρικών θεραπειών που θα αφορούν όχι μόνο τον καρκίνο αλλά και άλλες νόσους οι οποίες σήμερα θεωρούνται ανίατες. Οι κλασικές αλλογενείς μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών λόγω των μεγάλων ποσοστών απόρριψης και των παρενεργειών της χημειοθεραπείας πρόκειται σύντομα να αντικατασταθούν από τις νέες τεχνολογίες, που φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικές και θα βελτιώνονται συνεχώς.

Οι νέες επαναστατικές θεραπείες του καρκίνου και της λευχαιμίας οι οποίες συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά ίασης απασχολούν τελευταία συχνά τον ιατρικό τύπο. Το μέσον θεραπείας δεν είναι νέα χημιοθεραπευτικά φάρμακα, αλλά τροποποιημένα κύτταρα άμυνας του ίδιου του οργανισμού τα οποία δεν έχουν προσβληθεί από τον καρκίνο.

Οι χημειοθεραπείες, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και οι ακτινοβολίες αποτελούν τις κλασικές θεραπείες των κακοήθων ασθενειών, οι οποίες μπορεί να είναι επιτυχείς μόνο σε ορισμένα είδη καρκίνου και σε έγκαιρη διάγνωση. Τα τελευταία χρόνια η εντατική έρευνα του καρκίνου έχει παράγει γνώση που επέτρεψε την δημιουργία φαρμάκων που στοχεύουν σε συγκεκριμένες λειτουργίες του καρκινικού κυττάρου, και σε μόρια που λειτουργούν διαφορετικά στα κύτταρα της ασθένειας.

Οι στοχευμένες θεραπείες του καρκίνου εστιάζουν στα ιδιαίτερα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά τα οποία κάνουν τα καρκινικά κύτταρα διαφορετικά από τα υγιή. Χαρακτηριστικά παράδειγμα αποτελεί το Herceptin, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναγνωρίζει τον υποδοχέα HER2/ neu, ο οποίος υπερεκφράζεται σε ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Ανάλογα φάρμακα που στοχεύουν σε ειδικά μόρια χρησιμοποιούνται για διάφορες μορφές καρκίνου. Επειδή όμως τα καρκινικά κύτταρα αλλάζουν συνεχώς ποιοτικά χαρακτηριστικά λόγω της αστάθειας του γενετικού τους υλικού και του μεγάλου αριθμού τους πολλές φορές το χαρακτηριστικό στο οποίο στοχεύει το φάρμακο εξαφανίζεται και οι νεότερες αυτές θεραπείες ενώ αρχικά είναι αποτελεσματικές στη συνέχεια αποτυγχάνουν.

Για το λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια ερευνήθηκαν οι δυνατότητες κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του ασθενούς να καταστρέφουν τον καρκίνο. Μία πρόσφατη εξέλιξη στον τομέα αυτό είναι τα CAR T λεμφοκύτταρα (Chimeric Antigen receptor), τα οποία είναι T λεμφοκύτταρα του ίδιου του ασθενή τροποποιημένα στο εργαστήριο. CAR T λεμφοκύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, λεμφωμάτων, καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μεσοθηλιωμάτων, και καρκίνου του παγκρέατος. Η μέθοδος δοκιμάζεται ακόμη και για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HIV.

Η θεραπεία είναι εξατομικευμένη. Το «φάρμακο» δημιουργείται στον εργαστήριο για τον συγκεκριμένο ασθενή από T λεμφοκύτταρα του τα οποία λαμβάνονται από τον ίδιο. Τα T λεμφοκύτταρα θα πρέπει κατ' αρχήν να διαχωριστούν από τα καρκινικά-λευχαιμικά. Αυτό το στάδιο θα αποφεύγεται στο μέλλον στους ασθενείς που οι γονείς τους είχαν προνοήσει να συλλέξουν τα πολύτιμα κύτταρα κατά την γέννηση.

Ένας RNA ιός (ρετροϊός ή λεντοϊός) χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την τροποποίηση του γονιδιώματος έτσι ώστε αυτό να φέρει το γονίδιο του υποδοχέα της πρωτεΐνης-αντιγόνου που υπερεκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια των καρκινικών-λευχαιμικών κυττάρων. Τα καρκινικά-λευχαιμικά κύτταρα φέρουν στην κυτταρική τους επιφάνεια πρωτεΐνες-αντιγόνα, οι οποίες είτε είναι παθολογικές είτε είναι φυσιολογικές αλλά σε μεγαλύτερο αριθμό, σε σχέση με τα υγιή κύτταρα. Η κυτταρική θεραπεία στηρίζεται στις χαρακτηριστικές αυτές πρωτεΐνες-αντιγόνα που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια των καρκινικών ή των λευχαιμικών κυττάρων.

Επειδή ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων που ενσωματώνουν το θεραπευτικό γονίδιο είναι μικρός για το λόγο αυτό τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται στο εργαστήριο πριν πάρουν το δρόμο τους για την κλινική στην οποία θα γίνει η θεραπεία.

Τα CAR T κύτταρα χορηγούνται ενδοφλέβια στον ασθενή, πολλαπλασιάζονται εντός του οργανισμού έως 1000 φορές και παραμένουν σε αυτά τα υψηλά επίπεδα για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Ένα CAR T κύτταρο επιτίθεται και καταστρέφει 1000 καρκινικά-λευχαιμικά κύτταρα. Περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με διήθηση του εγκεφάλου βρέθηκε ότι μετά τη χορήγηση τους εξαλείφθηκαν όλα τα καρκινικά-λευχαιμικά κύτταρα από το ΚΝΣ, ενώ παρέμειναν τα CAR T κύτταρα τα οποία σε περίπτωση υποτροπών θα δράσουν άμεσα. Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα δύσκολα φτάνουν στην περιοχή των μεταστάσεων ή των πρωτογενών όγκων του εγκεφάλου, η δε ακτινοβολήση του εγκεφαλικού ιστού όρα καταστροφικά και στις γειτονικές με τον όγκο περιοχές.



Τα CAR T κύτταρα αποτελούν ένα ζων όπλο εντός του οργανισμού, λειτουργούν σαν φρουροί, οι οποίοι παραμένουν στην κυκλοφορία για μεγάλο χρονικό διάστημα και επιτίθενται σε κάθε νέο καρκινικό-λευχαιμικό κύτταρο που θα εμφανιστεί. Οι RNA ιοί έχουν το χαρακτηριστικό ότι τροποποιούν σταθερά το γονιδίωμα των κυττάρων και έτσι ένας αριθμός αυτών των κυττάρων μετατρέπεται σε λεμφοκύτταρα μνήμης τα οποία διατηρούν τις κυτταροτοξικές τους ιδιότητες εναντίον των καρκινικών-λευχαιμικών κυττάρων μέχρι και τέσσερα έτη μετά την θεραπεία. Επειδή τα CAR T κύτταρα παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα στον οργανισμό οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, δεδομένου ότι αυτά βρίσκονται σε συνεχή δραστηριότητα. Για να ξεπεραστούν μερικές από τις επιπλοκές ο ασθενής υποβάλλεται σε ήπια χημειοθεραπεία, ώστε να ελαττωθεί ο αρχικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων και να απαιτούνται για τη θεραπεία λιγότερα CAR T. Ως αντίδοτα για την απομάκρυνση των CAR T κυττάρων από την ενεργό δράση έχουν κατασκευαστεί γονίδια αυτοκτονίας τα οποία τοποθετούνται με τον ίδιο μηχανισμό της αρχικής κατασκευής τους και ενεργοποιούνται όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές. Η ενεργοποίηση αυτών των γονιδίων οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο τα CAR T κύτταρα και έτσι σταματά η δράση τους.

Αποτελέσματα κλινικών μελετών αναφέρουν ότι το 90% των παιδιών και ενηλίκων με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είχαν πλήρη ίαση και τα ίδια αποτελέσματα είχαν ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα και ΟΛΛ κάτω των 30 ετών. Ήδη τα CAR T κύτταρα έχουν δοθεί σε 275 ασθενείς με λεμφώματα, οι οποίοι έχουν πάρει πάνω από 500 δόσεις CAR T κυττάρων. Εξ ίσου αποτελεσματική είναι και η θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής θεραπείας (ΧΛΛ).

Το FDA έχει λάβει 105 νέες αιτήσεις για κλινικές δοκιμές με την τεχνολογία των CAR T κυττάρων, οι 36 εκ των οποίων αφορούν τα λεμφώματα που εκφράζουν στην κυτταρική τους επιφάνεια το αντιγόνο CD19. Το FDA ανακοίνωσε οδηγίες σχετικά με την οργάνωση των σχετικών κλινικών μελετών με έμφαση στην πλήρη αναφορά του πρωτοκόλλου που εφαρμόζεται στους ασθενείς και ιδιαίτερα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι έρευνες που επέτρεψαν την σημερινή τεχνολογία των CAR T κυττάρων ξεκίνησαν από το 1980 στο Ινστιτούτο Weizmann του Ισραήλ από τον Zelig Eshhar και συνεχίστηκαν το 1990 σε συνεργασία με τον Steven Rosenberg στο National Institute of Health των ΗΠΑ. Τα πρώτα τροποποιημένα T λεμφοκύτταρα έφεραν γονίδιο για έναν μόνο υποδοχέα, ενώ σήμερα δημιουργούνται T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν δύο και τρεις υποδοχείς. Τα κύτταρα αυτά είναι πλέον αποτελεσματικά διότι επιτίθενται σε πολλαπλούς στόχους των καρκινικών-λευχαιμικών κυττάρων. Οι στόχοι εναντίον των οποίων δρουν τα CAR T κύτταρα υπάρχουν σε μικρό αριθμό και στα υγιή κύτταρα, αλλά στα καρκινικά κύτταρα υπερεκφράζονται.

Τελευταία Νέα

Άλλη μία επιτυχημένη θεραπευτική χορήγηση με βλαστοκύτταρα που φυλάσσονταν στην Biohellenika έγινε σε ιδιωτική κλινική της Θεσσαλονίκης.

Τα εργαστήρια της Biohellenika μπορούν να παρασκευάζουν σε συνθήκες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practice) και να φυλάσσουν σε υγρό άζωτο μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ιατρικούς σκοπούς. Στα πλαίσια αυτά τα εργαστήριά μας έχουν απελευθερώσει αυτόλογες μονάδες για περισσότερες από 800 θεραπευτικές εφαρμογές μέχρι σήμερα.

Πρόσφατα φυλάχθηκαν στην Biohellenika μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα από τον λιπώδη ιστό για λογαριασμό ασθενούς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ιατρός στο επάγγελμα) που προέρχονταν από χώρα του εξωτερικού. Τα βλαστοκύτταρα αποψύχθηκαν και χορηγήθηκαν σε μεγάλη ιδιωτική κλινική της Θεσσαλονίκης. Η συνολική δόση κυττάρων που έλαβε ο ασθενής ήταν 2 εκατ/κιλό βάρους σώματος. Ο ασθενής δεν παρουσίασε καμία επιπλοκή. Ελαφρά πυρετική κίνηση η οποία υποχωρεί σύντομα παρατηρείται μετά από χορήγηση μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων και οφείλεται στις κυτταροκίνες που εκκρίνουν τα κύτταρα αυτά.

Ο ασθενής σήμερα είναι σε καλή φυσική κατάσταση, σημαντικό μέρος της σπαστικότητας έχει υποχωρήσει ενώ έχει προγραμματισθεί νέα χορήγηση μετά από έξη μήνες.

Η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ΠΑΣ) είναι μια προϊούσα εκφυλιστική νόσος του κινητικού νευρώνα, η οποία εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 50 ετών σε άνδρες και γυναίκες και έχει ταχεία εξέλιξη. Εκδηλώνεται ως αδυναμία των σκελετικών μυών, με κινητικά προβλήματα και δυσαρθρία. Ως αίτιο αναφέρεται η πρόωμη απόπτωση των κινητικών νευρώνων των προσθίων ριζών των νευρών, οι οποίοι οδηγούνται πρόωγα σε κυτταρικό θάνατο. Επειδή δεν υπάρχει αναγέννηση στο νευρικό σύστημα αυτό σημαίνει συνεχή απώλεια της λειτουργικής δραστηριότητας του ασθενή, ενώ η πνευματική του λειτουργία διατηρείται αμέριστη.

Οι κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις της ασθένειας αυτής είναι ελάχιστες και ανεπιτυχείς. Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί διεθνώς με ασφάλεια σε ασθενείς με εγκεφαλικά επεισόδια και πολλαπλή σκλήρυνση. Μία σειρά από προκλινικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα της νόσου έχουν δείξει την δυνατότητα εφαρμογής των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης ενώ έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις ασθενών που ωφεληθήκαν από την θεραπεία αυτή. 350 δηλωμένες κλινικές μελέτες σήμερα διεθνώς χρησιμοποιούν βλαστοκύτταρα για τη θεραπεία-βελτίωση της κλινικής εικόνας ασθενών με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση με σκοπό να καθοριστούν οι ακριβείς παράμετροι της επιτυχημένης θεραπείας. Τα βλαστοκύτταρα προέρχονται από τον μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό και το ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα πιθανόν να ήταν το πιο αποτελεσματικό μέσο, εάν ήταν αυτόλογο, δεδομένης της νεαρής του ηλικίας και της ισχυρής αναπλαστικής ικανότητας των κυττάρων.

Οι ασθενείς με ΠΑΣ έχουν σοβαρό αναπνευστικό πρόβλημα λόγω της δυσλειτουργίας των αναπνευστικών μυών και κάθε επέμβαση για λήψη βλαστοκυττάρων πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις αναπνευστικές εφεδρείες του ασθενή.

Ο λιπώδης ιστός φαίνεται ότι αποτελεί μια ασφαλέστερη και λιγότερο επώδυνη πηγή λήψης των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων και προς αυτή την πηγή εστιάζονται οι επιστήμονες όλο και περισσότερο. Ο λιπώδης ιστός λαμβάνεται με λιπεκτομή η οποία είναι περιορισμένη και λιγότερο επώδυνη σε σχέση με τη λιποαναρρόφηση. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα που συλλέγονται από το λιπώδη ιστό είναι πολύ περισσότερα και δεν χρειάζονται κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επί πλέον ο λιπώδης ιστός περιέχει και άλλου τύπου βλαστοκύτταρα, όπως προενδοθηλιακά και μικρότερα αεριοφοροποιήτα μεσεγχυματικά τα οποία ενισχύουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η οδός χορήγησης των βλαστοκυττάρων έχει ιδιαίτερη σημασία ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Οι τρόποι χορήγησης είναι δύο. Η ενδοφλέβια-ενδοαρτηριακή οδός και η ενδοραχιαία. Η ενδοφλέβια-ενδοαρτηριακή χορήγηση είναι η συνηθέστερη και η ευκολότερη. Τα βλαστοκύτταρα δια της φλεβικής ή αρτηριακής κυκλοφορίας κατανέμονται σε όλο το σώμα, ενώ ένα μεγάλο μέρος εγκλωβίζεται στον σπλήνα και στο ήπαρ. Τα κύτταρα απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες είτε κατά το στάδιο της κυκλοφορίας είτε κατά την εγκατάσταση τους στους ιστούς και οι παράγοντες αυτοί καταναλώνονται στο σώμα δημιουργούν ένα αναπλαστικό περιβάλλον για τον οργανισμό. Επειδή είναι γνωστό ότι τα βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (προσωπική παρατήρηση υπό δημοσίευση) ένα μέρος τους θα καταλήξει στους κινητικούς νευρώνες και θα δράσει άμεσα τοπικά.

Η ενδοραχιαία χορήγηση θεωρείται η καλύτερη δεδομένου ότι τα κύτταρα χορηγούνται μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και οι αυξητικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που εκκρίνουν συγκεντρώνονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Άρα δρουν πλησιέστερα στην περιοχή των κινητικών νευρώνων και η δράση τους είναι πολλαπλάσια.

Μπορεί επίσης να γίνεται συνδυασμός ενδοφλέβιας και ενδοραχιαίας χορήγησης.

Οι κίνδυνοι των κυτταρικών θεραπειών πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη, ιδιαίτερα στην περίπτωση των ασθενών με ΠΑΣ επειδή υπολείπεται η αναπνευστική τους λειτουργία.

Δεν υπάρχει κίνδυνος καρκινογένεσων δεδομένου ότι γίνεται χρήση ενήλικων βλαστοκυττάρων και όχι εμβρυικών, των οποίων η χρήση και η διακίνηση έχει απαγορευτεί.

Στην ενδοραχιαία χορήγηση το χορηγούμενο δείγμα πρέπει να είναι άσηπτο και να μην περιέχει ερυθρά αιμοσφαίρια, ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και ίχνη κρυστοστατευτικών ουσιών, επειδή όλα αυτά είναι ερεθιστικά για τις μήνιγγες και προκαλούν δυσκαμψία του αυχένα και πονοκεφάλους.