

LÉČBA AMYOTROFICKÉ LATERÁLNÍ SKLERÓZY POMOCÍ KMENOVÝCH BUNĚK



Amyotrofická laterální skleróza (ALS)

je progresivní fatální neurodegenerativní onemocnění, které selektivně postihuje motorické neurony (buňky CNS, které ovládají vůlí ovlivnitelné svalové pohyby) v mozkové kůře, mozkovém kmeni a v míše. Rozvinutá forma ALS (při plném zachování psychických i mentálních schopností postiženého) vede od svalové slabosti až k těžké atrofii svalů, k fascikulacím, spasmům, paralýze a obvykle končí smrtí pacienta během 3–5 let od vypuknutí klinických příznaků. Je všeobecně známo, že ALS vede průměrně ke 2 úmrtím na 100 000 obyvatel ročně (z toho cca 200 lidí v ČR, 140 000 celosvětově). Nejčastěji postihuje lidi mezi 40. až 60. rokem života, ovšem mladší či starší lidé mohou tímto onemocněním trpět také. Častěji postihuje muže než ženy. Nemoc se projevuje v různých formách, nejčastěji ve formě sporadické

(90 %), ale i tzv. familiární – dědičné (10 %). Přesný mechanismus vedoucí k degeneraci motorických neuronů není znám, nicméně se předpokládá, že patogeneze onemocnění se skládá z celé řady různých mechanismů. I přesto, že se snažíme porozumět mechanismům vedoucím ke vzniku ALS, její prozatímní léčba zůstává pouze podpůrná a symptomatická. Během několika posledních let však velmi progresivně expandoval výzkum kmenových buněk a rozvíjí tak nové oblasti terapie pro dosud nevyléčitelná onemocnění, mezi kterými je i ALS. Novým příslibem léčby ALS se jeví být právě terapie kmenovými buňkami, jak vyplývá z výsledků studií na několika zvířecích modelech a také díky prvním výsledkům z humaních klinických studií.

Buněčná terapie – nová výzva v léčbě ALS

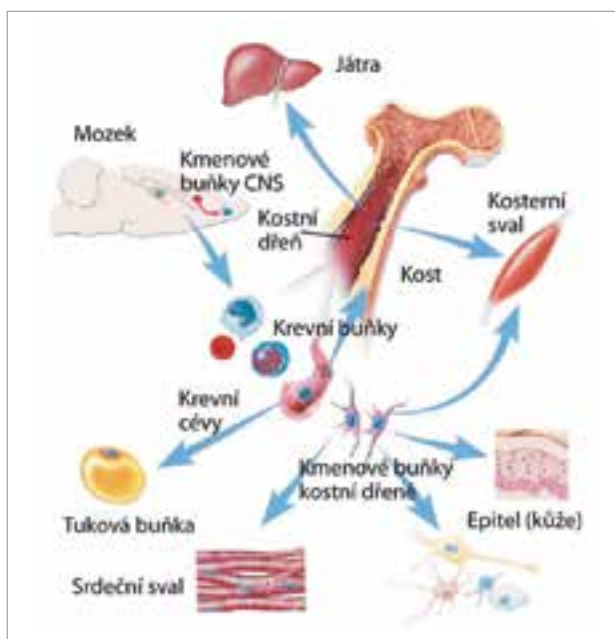
Částečný a do jisté míry velmi omezený efekt farmakologické léčby (riluzole – Rilutek) vedl některé vědce ke zkoumání terapeutického potenciálu klinického využití kmenových buněk. S ohledem na potřebu komplexního terapeutického efektu pro léčbu ALS, bylo více pozornosti věnováno právě této nové buněčné terapii. Optimálním zdrojem pro neurotransplantaci se zdají být některé typy kmenových buněk, především tzv. mezenchymální kmenové buňky. Mohou opravovat poškozené i degenerované tkáně náhradou nefunkční populace buněk nebo mohou zachránit buňky v degenerované části mozku nebo míše produkcí cytokinů (interleukinů) a neurotrofických faktorů, které zpomalují degenerativní procesy.

„My chceme, musíme a budeme léčit i nevyléčitelně nemocné!“ říká s nadějí v očích o budoucí léčbě ALS pomocí mezenchymálních kmenových buněk prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., FCMA, ředitelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR.



Mezenchymální kmenové buňky

Mezenchymální kmenové buňky (MSC) jsou různorodé populace kmenových buněk, které lze izolovat z mnoha různých tkání jako je například kostní dřeň, tuková tkáň, tkáň pupeční šňůry či krve aj. Mají schopnost se měnit (diferencovat) v široké spektrum buněčných typů, jako jsou buňky kostí, chrupavek, šlach, svalů a tukové tkáně, ale i neurony (nervové buňky), kardiomyocyty (buňky srdce) či inzulín produkující buňky. Produkují specifické růstové faktory (neurotrofní faktor BDNF-brain-derived neurotrophic factor, nervový růstový faktor-NGF nebo inzulínový růstový



faktor 1-IGF-1) a cytokiny (skupina signálních proteinů, které se významně účastní v imunitní odpovědi), které podporují expanzi a diferenciaci křevetvorných buněk. Snadno se izolují a jejich namnožení je bez rizika maligní transformace. Podání do organismu provází pouze velmi mírné nežádoucí účinky a vyvolávají jen nízkou imunitní odezvu, čímž jsou předurčeny pro četné klinické použití. Je tedy zjevné, že MSC mají unikátní imunologické a biologické vlastnosti, mj. vykazují také antiproliferativní (tlumí růst některých buněk), imunomodulační a protizánětlivé účinky. **Mezenchymální kmenové buňky jsou proto vhodnými kandidáty pro použití v regenerativní medicíně a buněčné terapii.**

MSC byly poprvé popsány v roce 2001 a od té doby potvrdilo mnoho preklinických experimentů a klinických studií jejich bezpečnost v řadě indikací i způsobu jejich podání. **Díky skvělé plasticitě, biologickým vlastnostem a schopnosti modulovat hostitelský imunitní systém se zdají být MSC velmi atraktivním zdrojem i pro léčbu ALS.** Byly opakovaně úspěšně testovány na zvířecích modelech, mj. i za účelem léčby ALS a poranění mozku a míchy. Po transplantaci mohou MSC volně migrovat do míchy. Transplantací MSC na zvířecích modelech se prokazatelně zvýšilo přežití neuronů a oligodendrocytů (gliové buňky odpovědné za tvoření myelinu) a zamezilo se patologickým změnám vedoucím k rozvoji ALS. Konečně MSC mohou podnítit i proliferaci (novotvoření buněk) a dozrávání lokálních nervových prekursorových buněk, což vede k jejich diferenciaci do zralých dospělých nervových buněk a oligodendrocytů.

„VYROBENO“ v Bioinově: suspenze lidských autologních (vlastních) MSC

Experimentální léčba amyotrofické laterální sklerózy ve Fakultní nemocnici Motol v Praze využívá mezenchymální kmenové buňky získané z kostní dřeně, které, jak jsme již výše uvedli, mají kapacitu dozrát a přeměnit se na mnoho různých typů buněk. V této klinické studii byly MSC odebrány z kostní dřeně účastníkům klinické studie a kultivovány na masu (předem stanovený počet) zdravých buněk. Ty jsou schopné uvolnit neurotrofické faktory (molekuly, které podporují motoriku neuronů, nervových buněk, které umírají u ALS) a poté jsou podány zpět těmto účastníkům, kterému byly odebrány. Cílem je ověřit bezpečnost podání látky do lidského organismu a navodit zpomalení a snížení intenzity rozvoje této neurodegenerativní choroby (dodáním nových trofických faktorů, které podpoří disfunkční motoriku neuronů a inhibují apoptózu – řízenou buněčnou smrt).

Hlavní účinná látka sestává z kultivovaných (expandovaných až do třetí pasáže množení) lidských autologních mezenchymálních kmenových buněk, získaných z kostní dřeně v koncentraci pod 0,1%. Léčivým výrobkem je suspenze složená z těchto buněk (jako aktivní komponent) a rozpouštědlo. Proces expanze (množení), který využívá plastickou adhezi MSC jako kritérium selekce, pak tuto aktivní složku od směsi vyčistí.

Způsob a počet podání:

Jednorázová intratekální infuze v objemu přibližně 1,5 ml kultivovaných autologních mezenchymálních kmenových buněk.



Tento produkt byl vyvinut společností Bioinova ve spolupráci s Ústavem experimentální medicíny AV ČR (ÚEM AV ČR). Je založen na výzkumu vhodných podmínek skladování lidských MSC s ohledem na jejich viabilitu (životaschopnost). Vývoj výrobního postupu se koncentroval na nalezení a validaci vhodného primárního obalu (kryozkumavky) s ohledem na snadnou aplikaci a mechanickou stabilitu. Produkt byl vyroben v čistých prostorách společnosti Bioinova podle zásad správné výrobní praxe (GMP).

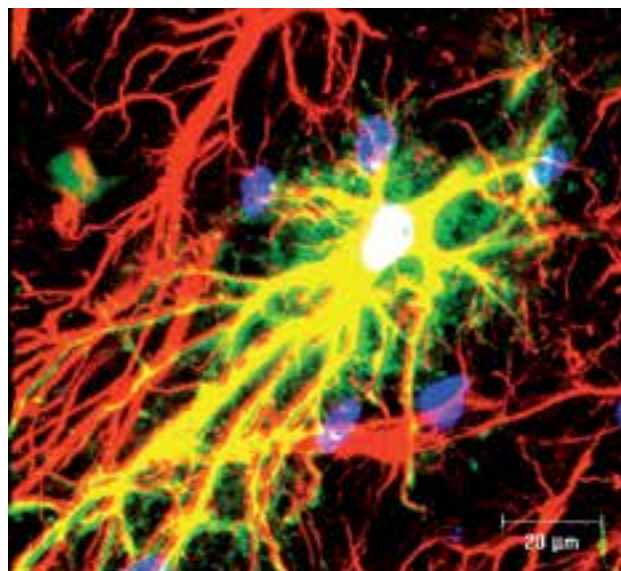
Toto inovativní léčivo, jeho preklinické testování a zamýšlené klinické využití jsou v souladu a kontextu současného výzkumu pro moderní buněčnou terapii. Neurodegenerativní onemocnění, mezi kterými je i ALS, se v současné době staly výzvou i cílem pro terapie založené na využití kmenových buněk. Tyto buněčné terapie jsou významným příslibem i potenciálně podpůrným nebo opravným prostředkem pro náhradu nebo regeneraci poškozené nebo nefunkční tkáně různého typu.

O nás – Bioinova

Firma **Bioinova, s.r.o., dnes certifikovaný výrobce léčivých přípravků pro klinická hodnocení**, vznikla v roce 2008 jako „spin-off“ ÚEM AV ČR s cílem zvýšit inovační potenciál a účinnost transferu inovací výzkumných institucí do klinické praxe jejich napojením na podnikatelskou a aplikační sféru. Bioinova disponuje výrobní kapacitou pro aseptické procesy (třída A/B) a mezinárodním týmem kvalifikovaných odborníků specializujících se na přípravu výrobních procesů, klinických studií i registračních řízení pro přípravky somatobuněčné terapie. Od r. 2010 vlastní Bioinova povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv k aseptické výrobě léčivých přípravků na bázi mezenchymálních kmenových buněk z kostní dřeně pro klinická hodnocení fáze I, II a III. Certifikát je platný ve všech zemích EU. Výroba probíhá v čistých prostorech třídy A/B v souladu s pravidly Správné výrobní praxe, stanovené směrnicí 2003/94/EC. Bioinova sídlí v prostorách **Inovačního biomedicínského centra ÚEM AV ČR**. Společnost je respektovaným a důvěryhodným dodavatelem buněčných materiálů pro klinické zkoušky a lékařskou praxi.



Vize Bioinovy je vyvíjet a realizovat vlastní inovační produkty v oboru buněčné terapie a tkáňového inženýrství a umístit je na globálním zdravotnickém trhu.



„ROLE“ Bioinovy

Nalézt způsob efektivní léčby tak devastujícího onemocnění, jakým je ALS, uniká vědcům již řadu let. **V roce 2013 běželo po celém světě v boji proti ALS 117 aktivních projektů a podle mezinárodní organizace Asociace ALS se celková částka vynaložených prostředků vyšplhala v tomto období k hranici 20 milionů dolarů**, což dokazuje celosvětovou závažnost tohoto onemocnění. Společnost Bioinova ve spolupráci s vědeckými skupinami Ústavu experimentální medicíny AV ČR vyvíjí maximální úsilí k nalezení efektivní, účinné a dostupné léčby, založené na aplikaci suspenze autologních mezenchymálních kmenových buněk. Jako povzbuzující se jeví nové výsledky na zvířecím modelu ALS, které uvádí, že dostatečně vysoká dávka buněk a přímé podání MSC do organismu spolu s několika růstovými faktory, vedou ke značnému zlepšení prognózy onemocnění a k prodloužení délky života experimentálních potkanů (preklinická bezpečnostní studie na potkaních v období listopad 2011–únor 2012). Výše uvedená data naznačují, že intratekální způsob podání s optimálním počtem buněk, by mohl být potenciálním milníkem v léčbě pacientů, trpících ALS. To vedlo společnost Bioinova, jako sponzora studie, k vytvoření klinické studie pro pacienty s ALS s použitím autologních MSC z kostní dřeně. Tato studie s názvem: **„Prospektivní, nerandomizovaná, otevřená studie za účelem zjištění bezpečnosti a účinnosti autologních multipotentních mezenchymových kmenových buněk v léčbě amyotrofické laterální sklerózy“** se nachází již v klinické fázi IIa a její časový rámec je od ledna 2012 až do prosince 2016. Účastníci studie obdrží jednorázově dávku autologních MSC, ale plánujeme také opakované podání. Po aplikaci buněk jsou pacienti sledováni po dobu 18ti měsíců dle předem určeného harmonogramu a za stanovených podmínek.

Proč nám důvěřovat

Vědci z Ústavu experimentální medicíny AV ČR a tým pracovníků společnosti Bioinova učinili velký pokrok v porozumění základů buněčné biologie a intenzivně pracovali k nalezení způsobů, jak přeměnit své znalosti a vědomosti do praktické terapie pro pacienty. I přesto, že je na tomto poli ještě stále co vykonat, je model vzájemné spolupráce klíčem pro vědecké objevy, hybnou silou a směrem k dosažení vysokých cílů, jakými jsou vývoj buněčné terapie pro léčbu lidí, trpících ALS.



Bioinova po svém založení, jako dceřiná společnost ÚEM AV ČR, navázala na předchozí výsledky výzkumu ústavu a postupně je rozšiřovala o další poznatky. Od roku 2002 ÚEM AV ČR léčil více než 45 pacientů s poškozením míchy pomocí terapie autologních MSC z kostní dřeně, přitom se zjistilo, že podání těchto buněk do lidského organismu je dobře snášeno a je bezpečné. Bioinova se svou studií na zvířecím modelu ALS tyto výsledky potvrdila a rozšířila svůj rozsah působnosti i na lidské pacienty, trpící touto chorobou. Podle zvířecího modelu je aplikace autologních MSC schopna zabrzdit pokles motorických funkcí a zvýšit celkový počet žijících symptomatických jedinců. Očekává se, že téhož efektu se dosáhne i u lidí.

ANO, CHCEME JÍT A PŮJDEME DÁL! POMŮŽETE NÁM I VY?



Na základě nejnovějších vědeckých výzkumů můžeme říci, že kmenové buňky otevřely novou perspektivu v léčbě neurodegenerativních onemocnění, stejně jako i potenciální léčbu ALS pacientů. Je zřejmé, že MSC mají neuroprotektivní a imunomodulační efekt a jsou svými unikátními biologickými vlastnostmi předurčeny k jejich využití coby léčivý přípravek moderní terapie. Rádi bychom proto iniciovali novou klinickou zkoušku s nově definovanými cíly, které mají dosáhnout mety nejvyšší – pomocí biologických aktivit mezenchymálních kmenových buněk a v návaznosti na již dosažené klinické výsledky, nalézt bezpečnou a plně efektivní léčbu pro pacienty, trpící ALS.

Přijměte proto, prosím, naši výzvu a zapojte se spolu s námi do vědeckého výzkumu. Výsledky studie jsou důležitým krokem a umožňují praktické uplatňování výzkumu do klinické praxe!



**Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.**

EU Centre of Excellence

Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.
Sekretariát: Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
Telefon: +420 241 062 230
E-mail: uemavcr@biomed.cas.cz
www.iem.cas.cz



Bioinova, s.r.o.

Bioinova, s.r.o., ÚEM AV ČR - IBC, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
Ing. Petr Bažant, CSc., MBA, jednatel
E-mail: info@bioinova.cz
Pevná linka: +420 241 063 350, Mobil: +420 602 632 124

Sekretariát:
Telefon: +420 241 063 361, FAX: +420 241 063 350
www.bioinova.cz



**Buněčná
terapie**

zapsaný spolek

www.bunecnaterapie.cz

Posláním spolku Buněčná terapie, který byl založen v roce 2003, je podporovat pacienty i zdravotnická zařízení při aplikaci léčby pomocí buněčné terapie, tkáňových náhrad, znovu zapojení pacientů do běžného života, spolupracovat s organizacemi i jednotlivci působícími v oblasti výzkumu, aplikovat poznatky lékařské vědy, podporovat finančně vybavení vědeckých pracovišť a laboratoří základní a speciální přístrojovou technikou.

**Přispějte i Vy na výzkum
buněčné terapie!**

Veřejná sbírka:
204 635 139/0300

Provozní účet:
188 443 267/0300