

DR. DRAGAN PRIMORAC O IZNIMNIM POSTIGNUĆIMA U TRETMANU OBOLJELIH

COVID - 19 smo izliječili matičnim stanicama

➔ Croatian Medical Journal objavio je rezultate liječenja pacijenta s teškom kliničkom slikom uzrokovanom koronavirusom i razvijenim akutnim respiratornim sindromom u KBC-u Split

U znanstvenom časopisu Croatian Medical Journal upravo je objavljen prikaz slučaja uspješnog eksperimentalnog liječenja pacijenta s teškim oblikom bolesti COVID-19 i razvijenim akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) kao glavnom komplikacijom ove bolesti.

Autori, tim znanstvenika i liječnika predvođenih prof. dr. sc. Draganom Primorcem iz Specijalne bolnice "Sv. Katarina", u suradnji sa znanstvenicima iz slovenskih biotehnoških tvrtki Educell i Biobanka, eksperimentalno liječenje proveli su u Kliničkom bolničkom centru Split postupkom transplantacije alogenih (od imunosno nestovjetnog donora) mezenhimalnih matičnih stanica iz dvojenih iz koštane srži zdravog donora.

Radi se o prvom takvom postupku primijenjenom u Hrvatskoj, a i u svijetu je do sada primijenjen u samo nekoliko slučajeva.

- Čini me sretnim i ponosnim da u Republici Hrvatskoj imamo znanja i mogućnosti na osnovi kojih našim pacijentima pružamo zdravstvenu skrb koja je u samom vrhu svjetske medicine - kaže ovim povodom profesor Primorac.

Upalne promjene

U prikazu slučaja COVID-19 bolesnika objavljenog u CMJ-u, detaljno se opisuju sve faze liječenja standardnim terapijskim postupcima. Usprkos kvalitetnoj i pravovremenoj skrbi, pacijent je razvio tešku kliničku sliku COVID-19 s akutnim respiratornim distres sindromom, nakon čega je intubiran i stavljen na respirator. Budući da su sve dostupne terapijske opcije bile iscrpljene te s obzirom na opsežnost upalnih promjena ko-

je su zauzimala gotovo cijela pacijentova pluća, nadležni liječnički tim odlučio je pokušati pomoći pacijentu primjenom mezenhimalnih matičnih stanica. Nakon pribavljanja potrebnih suglasnosti i odobrenja etičkih povjerenstava, započela je sistematska (intravenozna) aplikacija mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) izdvojenih iz koštane srži zdravog donora i uzgajenih u laboratoriju, u strogo kontroliranim uvjetima, sukladno regulativi Europske unije. Postupak transplantacije MSC-a rađen je tri puta u razmaku od nekoliko dana, nakon čega se stanje bolesnika značajno popravilo te je nedugo nakon primjene treće doze MSC-a bio skinut s respiratora te zatim prebačen s intenzivne skrbi na regularni odjel, a nakon uspješnog bolničkog liječenja pacijent je otpušten na kućno liječenje gdje uspješno nastavlja svoj oporavak bez značajnih nuspojava na primijenjenu terapiju.

Mezenhimalne matične stanice, koje neki zovu mezenhimalne stromalne stanice ili odnedavno „medicinal signaling cells“ pripadaju grupi matičnih stanica koje se u laboratorijskim uvjetima mogu diferencirati, odnosno usmjeriti u mnoštvo različitih stanica mezenhimalnog porijekla, poput hrskavičnih, koštanih, mišićnih ili masnih stanica. Mezenhimalne matične stanice se mogu izdvojiti iz raznih tkiva, uključujući koštanu srž, pupkovinu, amnionsku tekućinu, masno tkivo itd. Znanstvena istraživanja utvrdila su da se ova vrsta stanica ne može transformirati u maligne stanice niti one mogu stimulirati malignu transformaciju stanica. Trenutno se u svijetu provode brojna istraživanja kako bi se pobliže odredili točni mehanizmi djelovanja MSC-

a. Valja imati na umu činjenicu da je njihovo djelovanje lokalno na razini oštećenog tkiva, ali s posljedičnim utjecajem na cijeli organizam te je stoga iznimno važan način njihove aplikacije. U kliničkoj praksi danas je najčešći način aplikacije lokalna, na primjer u zglob koljena za liječenje osteoartritisa. Drugi način aplikacije je sistemski, odnosno putem venskog ili arterijskog puta. Studije koje su proučavale sistemski učinak mezenhimalnih matičnih stanica provodile su se i prije vremena SARS-CoV-2 pandemije u liječenju raznih kliničkih sindroma: moždanog udara, *graft-versus-host* reakcije te ARDS-a. Nakon sistematske primjene MSC-a, najveći broj stanica ostane zadržan u plućnim kapilarama, što je povoljno svojstvo s obzirom na njihovo lokalno djelovanje.



DR. SC. MARKO STRBAD:

Rezultat višegodišnjeg rada

U Educellu smo razvili staničnu terapiju koja prema svim dosadašnjim rezultatima uspješno reducira učinke SARS-CoV-2 na tkivo pluća i značajno pomaže, posebice teško oboljelim osobama s Covid-19 koji su razvili akutni respiratorni distres sindrom. Drago nam je što smo svojim znanjem mogli pomoći pacijentu, te da smo bili dio pionirskog tima koji je u Hrvatskoj prihvatio ovaj izazov i napravio jedan od prvih ovakvih uspješnih zahvata na svijetu. Ovakav

oblik terapijskog postupka rezultat je višegodišnjeg interdisciplinarnog rada biotehologa, mikrobiologa i ostalih znanstvenika u Educellu, a sada putem koncepta translacijske medicine u partnerstvu sa Specijalnom bolnicom "Sv. Katarina" želimo ovaj oblik liječenja učiniti dostupnim svima kojima je to potrebno. U svijetu postoji samo nekoliko tvrtki koje imaju odgovarajuće regulatorne dozvole, opremu i znanje te tim koji može provoditi takve terapije.



Dr. Dragan Primorac



lovanje. Unutar prvih 24 sata nakon sistematske primjene njihov broj se značajno smanjuje u plućima i drugim organima, te stoga većina studija i protokola predlaže višekratne aplikacije u vremenu od tjedan dana kako bi se ostvario najjači učinak. Mezenhimalne matične stanice izazivaju snažan protuupalni učinak putem sekrecije protuupalnih citokina i kemokina. Uz to, pospješuju regeneraciju tkiva te sprečavaju apoptozu (programiranu smrt stanica), te ožiljkavanje, uključujući i regeneraciju epitela i endotela krvnih žila, čije je oštećenje u oboljelih od COVID-19 ključan razlog sustavnog oštećenja tkiva. Mezenhimalne matične stanice imaju i jak antibiotski učinak posredstvom „prirodnog antibiotika“, molekule LL-37. Posebno je značajna njihova uloga u indukciji promjene fenotipa tkivnih makrofaga iz proinflatornog M1 fenotipa u tzv. anti-inflatorni M2 fenotip makrofaga,

čija je uloga ključna, između ostalog i u tkivnom popravku. Autori upravo objavljenog članka ističu da je potrebno napraviti šira ispitivanja kako bi se aplikacija mezenhimalnih matičnih stanica uvedla u rutinsku kliničku praksu za liječenje COVID-19 pacijenata s teškim akutnim respiratornim distres sindromom i drugim komplikacijama vezanim uz ovu bolest, sukladno sa smjernicama dobre kliničke prakse.

Ispitivanja preduvjet za primjenu

Preduvjeti za izdavanje suglasnosti za primjenu ovog postupka od strane regulatornih tijela poput HALMED-a i EMA-e su završene kliničke studije na većoj populaciji s ciljem utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti primjene MSC-a. U svijetu se trenutno provodi više od 70 kliničkih ispitivanja s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti sistematski apliciranih mezenhimalnih matičnih stanica pri liječenju COVID-19 pacijenata s teškom kliničkom slikom. Do sada je objavljeno pet studija koje su ukupno uključile 195 pacijenata - 110 u promatranim i 85 u kontrolnim skupinama (placebo ili nisu primili MSC). Svim objavljenim studijama zajedničko je korištenje alogenih MSC porijekla pupčane vrpce ili posteljice sistematskim putem kod teških oblika COVID-19. Nedavno objavljena metaanaliza u časopisu *Stem Cells Translational Medicine* je pokazala da u svim obrađenim kliničkim studijama, sistematska aplikacija mezenhimalnih matičnih stanica nije rezultirala nikakvim značajnim nuspojavama, dok su eventualne blage nuspojave spontano nestale. Optimistični su podaci o boljem preživljenju pacijenata kojima su ordinirane meze-



nhimalne matične stanice u usporedbi s kontrolnim skupinama te kraće vrijeme oporavka. Navedeno opažanje pripisuje se imunomodulatornom i protuupalnom djelovanju MSC-a, koje se prati nakon aplikacije u vidu pada biomarkera upale (C - reaktivnog proteina, interleukina 6, broja bijelih krvnih stanica i dr.).

Specifične reakcije

Profesor Primorac zahvalan je, kaže, kolegama iz Educella i Biobanke koji su uložili goleme napore kako bi započeli ovaj oblik liječenja, kao i hrvatskim kolegama koji su pokazali veliko znanje i profesionalnost u provođenju iznimno zahtjevnog oblika liječenja, a ističe i promptnu reakciju svih nadležnih tijela KBC-a Split kao i Ministarstva zdravstva, što je bio preduvjet da se ovaj postupak primjeni. Ohrabreni preliminarnim rezultatima te rezultatima kolega iz Izraela i američke tvrtke Sorrento Therapeutics koji su definitivno potvrdili golemi imunomodulatorni, protuupalni regenerativni potencijal mezenhimalnih matičnih stanica u slučaju teško oboljelih od bolesti Covid-19 i njihov direktan učinak na proces cijeljenja oštećenog tkiva, dr. Primorac i njegovi kolege već razmišljaju o protokoli ma liječenja MSC-om drugih bolesti u čijoj su podlozi slični mehanizmi oštećenja tkiva zbog specifičnih reakcija imunosnog sustava, na primjer astme kod koje postoji neprimjereno jak imunološki odgovor, kronične upale traheobronhalnog stabla, sarkoidoze itd. Naravno za sve nove protokole liječenja potrebno je provesti sve faze kliničkog ispitivanja, a nakon što se utvrdi sigurnost i djelotvornost primjene MSC-a, regulatorna tijela poput HALMED-a i EMA-e izdaju suglasnost. ●

I Splićani u timu spasa

U liječenje pacijenta kao i u eksperimentalnu primjenu mezenhimalnih matičnih stanica uz prof. dr. sc. Primorca, bili su uključeni doc. dr. sc. Sanda Stojanović Stipičić, dr. sc. Mileva Frankić, prof. dr. sc. Ivo Ivić, doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović iz KBC-A Split, dr. sc. Marko Strbad, dr. sc. Lenart Girandon i dr. sc. Ariana Bartić iz Educella i Biobanke, doc. dr. sc. Irena Jukić i dr. sc. Ana Hećimović iz Hrvatskog Zavoda za transfuzijsku medicinu, dr. sc. Beata Halassy iz Laboratorija za imunokemiju i biokemiju Centra za istraživanje i prijenos znanja u biotehnologiji Sveučilišta u Zagrebu te dr. Vid Matišić i dr. Vilim Molnar iz Specijalne bolnice Sv. Katarina.

'Sv. Katarina' europski lider

Rezultati ranijih studija, rađenih u Specijalnoj bolnici "Sv. Katarina", sugeriraju da intra-artikularna primjena autolognog mikrofragmentiranog masnog tkiva koje sadrži mezenhimalne matične stanice kod pacijenata s osteoartritisom dovodi do povećanja glikozaminoglikana u hijalinoj hrskavici što posljedično prati smanjenje boli te poboljšanje pokretljivosti promatranih pacijenata. Upravo u području liječenja osteoartritisa mezenhimalnim matičnim stanicama, Specijalna bolnica "Sv. Katarina" pozicionirala se kao jedan od europskih lidera.