



Napredni pristopi pri zdravljenju redkih vrst raka in genskih bolezni

Center za tehnologije genske in celične terapije

Prednostne naloge bodo narekovali zdravniki in društva bolnikov

Medicina zna človeka ozdraviti že marsikatero boleznijo, še vedno pa ni učinkovitih zdravil za večino redkih bolezni in rakavih obolenj. Vendar je napredek v znanosti tudi na tem področju hiter. Še posebej učinkoviti sta genska in celična terapija, ki sta ciljana in prilagojeni posameznemu bolniku.

SAŠA SENICA

Na **Kemijskem inštitutu** so nedavno zagnali projekt Centra za tehnologije genske in celične terapije. V prihodnjih letih bo z evropskim sofinanciranjem zrasla zgradba centra, strokovnjaki pa že preučujejo in razvijajo tehnologije in terapije, ki so bistvo novega centra napredne medicine. O zdravljenju redkih bolezni in redkih vrst raka smo se pogovarjali z vodjo projekta prof. dr. Mojco Benčina, raziskovalko na odseku KI za sintezno biologijo in imunologijo.

Kateri so glavni cilji centra?

Ideja o centru se je porajala že pred petimi leti. Vseskozi smo razmišljali predvsem o tem, kako bi bila slovenskim pacientom napredna terapija lažje dostopna, tako lokacijsko kot stroškovno. Nato se je naš odsek pri raziskavah naprednih tehnologij povezal s kliniko, s profesorjema Alojzom Ihanom z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo in Samom Zverom z oddelka za hematologijo, da bi raziskali zdravljenje hematoloških bolnikov z naprednimi terapijami CAR-T.

Od tod nas je vodilo v razmišljanje, da bi bilo za Slovenijo dobro, da bi imela akademski prostor za proizvodnjo čistih tehnologij, ki bi jih nato zdravniki uporabljali pri zdravljenju pacientov. Idejo smo leta 2021 nadgradili s prijavo na evropski razpis, namenjen državam s slabše razvito raziskovalno infrastrukturo, da bi pridobili sredstva za gradnjo centra. Povezali smo se s partnerji, ki že imajo izkušnje pri razvoju tehnologij. Ti bodo pri vzpostavitvi centra odigrali vlogo mentorjev. Že v začetni fazi smo se povezali z Univerzitetnim kolidžem v Londonu (UCL), nato so se projektu pridružili še Univerzitetni medicinski center

v Utrechtu na Nizozemskem in Tehniška univerza v Dresdnu ter berlinski univerzitetni medicinski center Charité. Konzorcij je konec lanskega leta dobil zeleno luč, ko nam je Evropska unija odobrila finančna sredstva, ob tem pa se je k sofinanciranju zavezala tudi država.

Glavni cilj je torej podpora zdravnikom pri zdravljenju bolnikov z redkimi boleznimi, redkimi vrstami raka z uvajanjem novih, naprednih pristopov. Pri tem se bodo zagotovo porajale nove ideje, saj center ne bo le zagotavljal priprave novih tehnologij, ampak bo tudi spodbujal raziskovalno dejavnost. Izkušnje naših partnerjev kažejo, da razvoj naprednih tehnologij spodbuja gospodarski razvoj držav, kajti te tehnologije so zanimive za industrijo, izkušnje tudi kažejo, da iz takšnih centrov izide več malih odcepljenih visokotehnoških podjetij. Hkrati bi naš center lahko bil zgled za druge države jugovzhodne Evrope, ki prav tako še nimajo takšnih centrov.

Kakšen je časovni načrt, kdaj bo stala stavba centra?

Če bo šlo vse gladko, bo gradnja končana leta 2027, predvidoma do konca leta 2029, za kolikor so odobrena sredstva, bomo pridobili potrebna dovoljenja za delovanje centra. Vsa tehnologija, ki jo bomo uporabljali, mora skozi podroben pregled regulatorjev, to sta Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in Evropska agencija za zdravila (EMA). Trenutno poteka javni poziv arhitektom, do konca leta bomo verjetno že dobili načrte.

Raziskave naprednih tehnologij pa bodo v tem času seveda že tekle.

Raziskovalna dejavnost je tekla, še preden smo imeli idejo za center. Že več let preučujemo tehnologiji CAR-T in CRISPR/Cas9. Ko bo center zaživel, bomo tehnologijo imeli že razvito. Intenzivno sodelujemo ne le s kliniko, ampak tudi z društvi bolnikov. Zelo dobro sodeluje-

mo s Fundacijo CTNNBI, ki jo vodi dr. Špela Mirošević, raziskovalka in mama Urbana, ki ima mutacijo v tem genu. Iz primera smo se naučili, kako naj se razvijajo takšne terapije. Društvo pacientov je lahko gonilo, ki vodi raziskovalce in zdravnike do končnega cilja.

V centru boste sicer zdravila oziroma terapije razvijali do klinične faze?

Naloga centra je razviti tehnologijo in jo potem predati zdravniku, ki jo bodo uporabili pri zdravljenju pacientov. Naj prikažem na primeru terapij CAR-T. Zdravniki najprej pacientu odvzamejo kri in iz nje izolirajo imunske celice T. Center pripravi tehnologijo: receptorje CAR-T, ki omogočajo tarčno prepoznavo tumorskih celic, in jo pripravi za virusno dostavo. Nato se pacientove celice T spremenijo v razvito tehnologijo. Celice T se po standardnih protokolih obdela in namnoži. Temu sledi zdravljenje pacienta s terapevtskimi celicami T, ki na svoji površini izražajo ustrezne receptorje, ki prepoznajo rakave celice in jih uničijo. Na tem primeru je jasno videti, da je za uspešno zdravljenje ključno sodelovanje vseh vpletenih, raziskovalcev, zdravnikov in pacientov.

Terapija CAR-T ima trenutno še veliko pomanjkljivost, saj lahko pacientu tudi škodi. Tu ključno vlogo odigramo raziskovalci, ki iščemo mehanizme, da to preprečimo. Ogromno raziskav je seveda tudi pri genskih terapijah, veliko jih je že v kliničnem testiranju. Sproti se učimo, kako pripraviti tehnologijo, primerno za paciente.

Ko govorimo o raziskavah na področju zdravja, se v raziskovalnih institucijah običajno zaključijo s fazo »proof of concept« (dokaz koncepta ali dokaz načela, da je realizacija neke ideje ali metode uresničljiva; op. a.), nato pa poligona zmanjka. S centrom bo Slovenija dobila možnost, da te raziskave ob ustreznem financiranju premakne z dokaza koncepta v predklinične in klinične raziskave. Če bodo tudi te pozitivne, potem bo to veliko bolj zanimivo za industrijo. Slovenski raziskoval-

ci na tem področju bodo pridobili infrastrukturni center, da svoje raziskave s področja naprednih terapij pripeljejo še korak ali dva naprej, kjer bi se sicer lahko končale. Na Zahodu je takšnih centrov ogromno, da se terapije z raziskovalnih inštitutov prenesejo v kliniko, na paciente.

Omenili ste že težavo pri terapiji CAR-T. Katera so trenutno glavna vprašanja pri terapijah, ki jih raziskujete?

Težava celične terapije CAR-T je, da pri nekaterih bolnikih sproži čezmeren imunski odziv. Eden od pristopov je, da bi terapijo v začetni fazi zdravljenja povečevali, ko pa je celice ne bi več potrebovale ali ko bi zaznali nezaželen imunski odgovor, bi jo ugasnili. Iščemo torej načine, kako bi lahko uravnavali terapijo, da bi se sprožila, ko bi jo pacient potreboval, in ugasnila, ko je ne bi. Če zelo poenostavim, bi bilo podobno temu, da vzamemo tableto, le ko nas kaj boli, ne pa kar vsak dan.

Terapija CAR-T je za zdaj usmerjena na CD19 pozitivne hematološke maligne bolezni. To je le en manjši delež rakov, zdaj iščemo nove markerje, da bomo lahko usmerili terapije ne samo na en tip rakavih celic, ampak tudi na druge tipe. Po vsem svetu iščejo nove markerje in pričakujem, da bomo tudi mi z ustreznim sodelovanjem z našimi naprednimi partnerji našli boljša izhodišča za naprej.

Pri genskih terapijah pa lahko precej suvereno rečem, da bomo znali zdraviti genske bolezni, ki se navezujejo na napake enega samega gena, da torej niso multi-genetske, ampak so enogenetske, to je na primer nedelovanje enega gena. Možnih pristopov je več. Najlažje je dodati manjkajoči gen, to lahko naredimo z virusno dostavo, druga možnost je nevirusna dostava, podobno, kot so delovala cepiva mRNA. Pri virusni dostavi praviloma ni potrebe po večkratni terapiji, pri nevirusni pa je postopek za zdaj treba ponavljati.

Že imate nabor bolezni, za katere boste razvijali terapije?

Kaj so prednostne naloge, nam bodo pravzaprav narekovali zdravniki in društva bolnikov. Zdravniki nam bodo predstavili probleme, mi bomo opravili preliminarne študije, ali bi lahko neko bolezen zdravili ali ne. Če bo odgovor pozitiven in bo tudi interes, potem bodo sledili nadaljnji koraki. Če bomo pri tem odkrili, da se neka raziskovalna skupina že ukvarja

s terapijo za določeno bolezen, se bomo z njo povezali in skupaj skušali rešiti problem. Precej bi omejili sami sebe, če ne bi izkoristili znanja, ki zunaj že nastaja oziroma obstaja.

Omenili ste hematološke rake, s katerimi vrstami raka se boste še ukvarjali?

Večinoma gre za tiste, pri katerih zdravljenje lahko navežemo na celično terapijo CAR-T. To so raki, ki imajo na celicah take spremembe, da jih ločijo od drugih celic v telesu. Terapija CAR-T je zastavljena tako, da te celice na svoji površini izražajo receptor, ki zaznava receptor na celici. Če je teh receptorjev na celici minimalno in se enaki označevalci, markerji pojavljajo tudi na drugih celicah, bo terapija CAR-T prizadela ne samo bolne, rakave celice, ampak tudi zdrave, čemur pa se seveda želimo izogniti.

Iščemo oziroma targetiramo lahko samo tiste rake, ki imajo na svoji površini specifične markerje, ki jih sicer v telesu ne najdemo. To je precejšen izziv, saj se rak razvije iz celice v človeku, ko te podivjajo. Zato je zelo pogosto, da so markerji tudi drugod. Zdaj tako iščemo kombinacijo vsaj dveh markerjev, ki običajno ne obstaja drugje kot na rakavih celicah. To je dodana vrednost, ki jo lahko ponudi naš odsek, da poiščemo neke kombinacije, za katere bo terapija CAR-T ustrezna. Antigen CD19, ki ga na svoji površini izražajo številne rakave celice B-celičnih krvnih rakov, je res specifičen. Receptor HER 2 je specifičen za raka dojke, a je izražen v manjšem obsegu tudi drugje, kar pomeni, da obstaja tveganje, da terapija CAR-T povzroči škodo drugje v telesu. Ko bo znanja več, bomo našli rešitev tudi za take težave, ampak odgovorov še ne gre pričakovati v kratkem.

Veliko znanja ste ustvarili tudi na odseku za sintezno biologijo in imunologijo na Kemijskem inštitutu.

Prof. Roman Jerala s sodelavci je te raziskave začel že zelo kmalu, imamo lepo zgodovino in dobre rezultate. Računam, da z znanjem, ki ga že imamo, in s skupino sodelavcev, ki delajo na tem področju, lahko razvijemo nove tehnologije v dveh ali treh letih. Ne smemo pa zanemariti, da se utegne postopek, da neka tehnologija pride do pacientov, podaljšati zaradi pridobivanja dovoljenja, saj mora biti varno.

Prednost teh tehnologij je seveda tudi, da so prilagojene posameznemu pacientu.

Za vse paciente z enakim tipom raka, denimo z markerjem CD19, uporabimo isto tehnologijo, vendar za vsakega pacienta uporabimo njemu lastne celice, ki jih ustrezno modificiramo in namnožimo.

Pri genskih terapijah redkih bolezni je običajno malo pacientov. Na primer, če ima 400 bolnikov mutacijo gena CTNNA1, razvijamo terapijo le za teh 400 ljudi. Se pa seveda pri tem veliko naučimo in znanje nato uporabimo za terapije drugih bolezni, morda pristop ne bo popolnoma enak, ker bodo v igri drugi geni. Tako je za vsak tip bolezni treba vse znova preveriti. Razvoj ni enostaven, žal to pomeni, da so stroški razvoja visoki.

Kako visoki?

Številke še nimamo, zato bo odgovor le okviren. Sam razvoj od začetka stane blizu dva milijona evrov, nadaljnja priprava tehnologije pa še okoli milijon. Se pa bodo stroški razvoja tovrstnih terapij znižali, ko bomo vedeli več in bomo lahko razvoj skrajšali. Žal, kakorkoli obračamo, so začetni stroški vedno veliki. Predstavljam si, da bo financiranje teklo s prijavi na različne evropske razpise, velika farmacevtska podjetja se z razvojem zdravila za nekaj sto pacientov ne ukvarjajo, ker imajo dovolj drugih, donosnejših projektov.

Sodelovanje pri razvoju takšnih naprednih tehnologij je nujno ali si pač tudi raziskovalci skrivate izsledke?

S sodelovanjem s tujimi raziskovalnimi skupinami imam samo dobre izkušnje. Je pa seveda res, da se običajno vnaprej dogovorimo, kdo ima pravico nad določenim znanjem in s kakšnimi vložki prihajamo v projekt. Od tam dalje se dela za skupni cilj. Vsekakor moramo biti raziskovalci mednarodno vpeti, izoliranih otočkov v znanosti praktično ni več, saj si s tem skrajšamo čas do uspeha, v našem primeru do končnega zdravila.

Večkrat ste že rekli, da ste najraje raziskovalka, zdaj ste prevzeli vodenje projekta centra. To je tudi lepo priznanje za vse ženske v znanosti, žal jih je na vodstvenih položajih še vedno malo.

Mogoče so se moji kolegi ustrašili takega projekta (*smeh*). Center je lepo priznanje za celo skupino.

Malo smo potipali, kdo bi se projekta lahko lotil, in hitro ugotovili, da ni veliko kandidatov, ki jim leži sočasno delo na več frontah. No, naj bolj resno odgovorim, že v preteklosti sem se z veseljem lotila izzivov, denimo, ko smo prenavljali laboratorije. Največji izziv pri tem projektu zame ni gradnja, ampak da zberemo okoli centra vrhunske strokovnjake in ustanovimo udaren motiviran kolektiv. V začetni fazi bo verjetno okoli 20 zaposlenih, s tem da bomo zaposlovali postopno, bo pa prostor odprt za več delnih zaposlitev tudi v sodelovanju z drugimi inštituti. Želim si, da bi center tako dobro deloval, da bo kmalu premajhen za vse raziskovalce, čeprav se bojim, da bo na koncu vse odvisno od uspešnosti pridobivanja finančnih sredstev.

Raziskovanje je, kot pravim, igrača za odrasle, vsak dan je nekaj novega, nekaj lepega. Seveda pa je raziskovanje tudi stresno, običajno je le pet odstotkov rezultatov takih, ki jih lahko uporabiš, vse drugo so napake, na katerih se lahko učiš. Dolgčas ni pa nikoli, prav tako je delo v takšnih motiviranih kolektivih zelo prijetno.

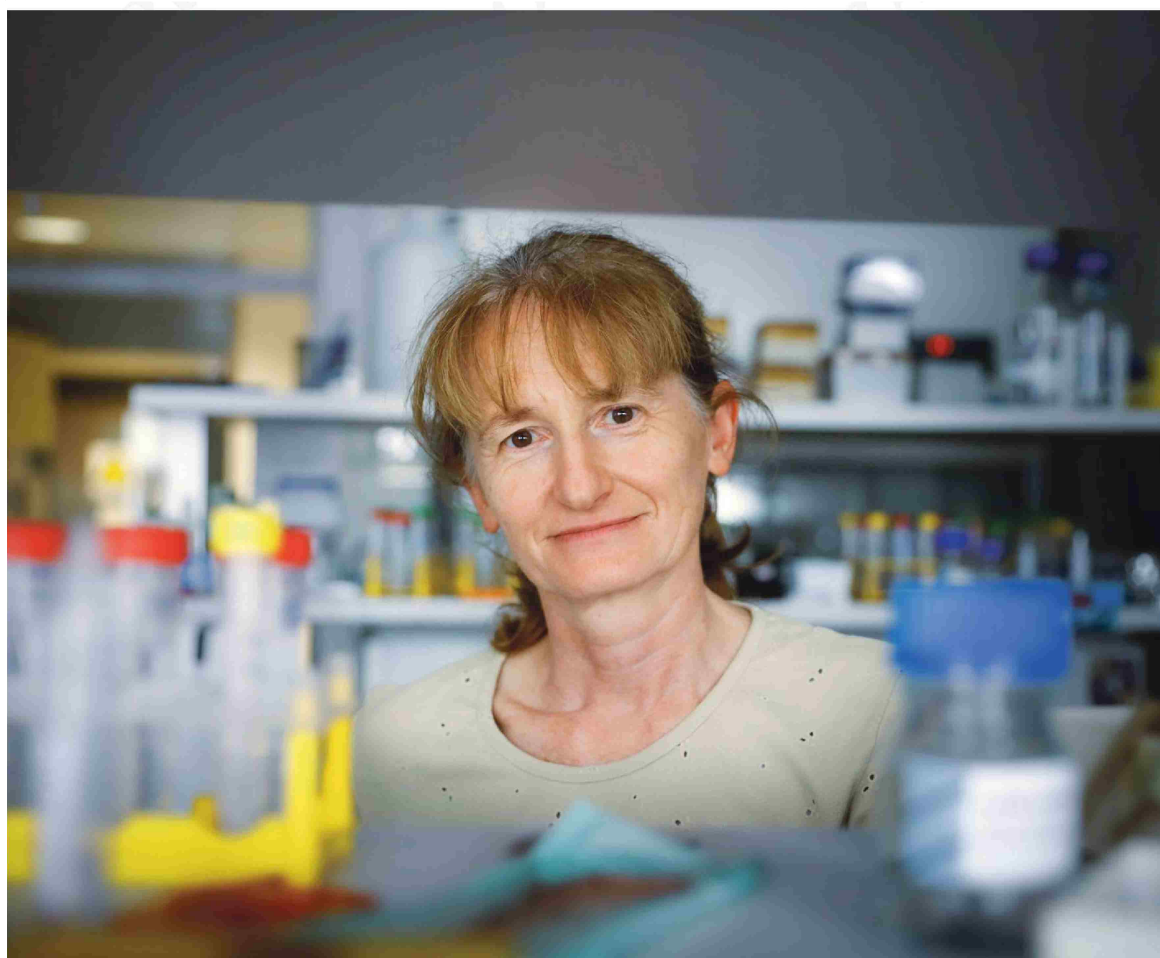
*Izoliranih otkov
v znanosti praktično
ni več, saj si s tem
skrajšamo čas do
uspeha.*

● Prof. dr.
■ Mojca Benčina

Je raziskovalka v imunologiji, mikrobiologiji in sintezni biologiji ter predavateljica na Univerzi v Ljubljani. Velik del njenega raziskovanja zaznamuje področje prirojene imunosti. S svojimi raziskavami je pripomogla k razumevanju procesov, ki prispevajo k obrambnim mehanizmom gostitelja pred patogeni in k razumevanju bolezenskih stanj, povezanih z aktivacijo receptorjev TLR pri človeku. V sintezni biologiji je sodelovala pri razvoju logičnih operacij v sesalskih celicah in genetsko kodiranih senzorjev. Zadnja leta je nanizala vrsto odmevnih rezultatov, objavljenih v najuglednejših mednarodnih znanstvenih revijah. Že več let deluje tudi pri popularizaciji znanosti. Je velika ljubiteljica športa, brez katerega si ne predstavlja življenja, in pa čebelarica.

S centrom bo

*Slovenija dobila
možnost, da raziskave
ob ustreznem
financiranju
premakne z
dokaza koncepta
v predklinične in
klinične raziskave.*



Izkušnje naših partnerjev kažejo, da razvoj naprednih tehnologij spodbuja tudi gospodarski razvoj držav, pravi prof. dr. Mojca Benčina. FOTO JOŽE SUHADOLNIK