

Esimene Euroopas: tüvirakuravim põletuskahjustuse tagajärjel tekkinud silma sarvkesta tüvirakkude puudulikkuse raviks

Kaie Kaasik¹, Tarmo Tiido²

2014. aasta lõpus soovitas Euroopa Ravimiamet (*European Medicines Agency*, EMA) anda müügiloa *ex vivo* kasvatatud autoloogseid tüvirakke sisaldavale inimese sarvkesta epiteelile (Holoclar). Nimetatud ravim on liigitatud koetehnoloogiliste toodete (*tissue engineered products*, TEPs) hulka kuuluvate uudsete ravimite rühma (1), mis on loodud erinevate koedefektide struktuurseks parandamiseks (2). Eesmärk on asendada kahjustatud kude funktsioneeriva koega, mis soovitud asukohta kinnistub.

EMA inimravimite komitee (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) võttis arvesse, et Holoclari kasu-riski suhe põletuskahjustuse tagajärjel tekkinud silma sarvkesta tüvirakkude puudulikkuse ravim on tõestatud ja et ohutusprofiili peetakse vastuvõetavaks. CHMP tugines soovitusel andes EMA uudsete ravimite komitee (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) arvamusele. Müügiluba antakse tingimusel, et Holoclari müügiloa hoidja (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) teeb ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta rohkema teabe saamiseks veel uuringuid.

EMA hinnangul on tegemist olulise edasiminekuuga uuenduslike ravimite kasutuselevõtul: tüvirakke

sisaldava inimese sarvkesta epiteeli näol on tegu esimese tüvirakuravimiga puudutava müügiloa tsentraalse menetlusega. Tüvirakuteraapia on biomeditsiini tärkav valdkond, mis võib pakkuda uusi võimalusi inimesel esinevate haiguste ja organismi väärtalutuste raviks. EMA on kasutanud kõiki haldus- ja teadusvahendeid selle ravimi arendamise ning hindamise soodustamisel. Lisaks on EMA pidanud sobivaks kõnesolevale ravimile harvikravimi staatuse andmise. Ravim on harva kasutatav ehk harvikravim, kui see on ette nähtud kroonilise või eluohtliku haiguse diagnoosimiseks, ennetuseks või raviks ja kui see haigus mõjutab vähem kui viit inimest 10 000-st. Harvikravimi kriteeriumile vastavus võimaldas ravimi väljatöötajal saada EMA-lt müügiloa taotlemise eelse teadusliku hindamise etapis mitmel korral tasuta nõustamist.

Tüvirakud on rakud, millel on võime areneda paljudeks rakutüüpideks ning millele omistatakse seetõttu rolli eri kudede regeneratsioonis. Sarvkesta epiteliaalsed tüvirakud asetsevad silmas sarvkesta (ehk kornea) ning kõvakesta (ehk skleera) piiril, s.t korneoskleeraalses limbus. Epiteelis basaalselt asetsevate limbaalsete tüvirakkude (LTR) ülesanne on osaleda sarvkesta välimise kihi, s.t sarvkesta epiteeli taastamisel (3). Sarvkesta epiteeli tüvirakud diferentseeruvad ning seejärel migreeruvad sarvkesta keskosa suunas. See tagab 5–7 rakukihist koosneva lamerakulise epiteeli pideva uuendamise.

Põletusest (nt kõrge temperatuuri või söövituse tagajärjel) või rasketest infektsioonidest tingitud koekahjustused võivad põhjustada LTRide arvu vähenemist sarvkestas, mille tagajärjel kujuneb välja nende rakkude puudulikkus (*limbal stem cell deficiency*, LTRD). Selle harva esineva sündroomi levimusmäär Euroopas on hinnanguliselt 3,3 juhtu 100 000 inimese kohta (4). Kliiniliselt väljendub LTRD valu, valguskartuse, kroonilise põletiku, sarvkesta püsivate erosioonide, armistumise ja vaskularisatsioonina, lisaks sarvkesta läbipaistmatuks muutumise ning nägemisteravuse halvenemisena.

Limbaalse koe transplantatsioon LTRD raviks on läbi teinud olulise arengu. Alustati limbuse tükkide siirdamisest (limbaalne auto- või allotransplantatsioon) ning nüüd on jõutud laboris kasvatatud limbaalseid tüvirakke sisaldava koe kasutamiseni (*ex vivo* kultiveeritud epiteeli siirdamine). Kultiveeritud limbaalset epiteeli on siiratud aastast 1997 ning praeguseks on tehtud enam kui 1000 operatsiooni (5). Kasvatatud epiteeli siirdamine taastab enamikul patsientidest sarvkesta epiteeli ning nägemisteravus paraneb oluliselt (6). Seevastu limbaalse koetükikese siirdamine LTRD ravim viib sageli ebaõnnestumiseni: kui allotransplantatsiooni korral võib toimuda siiriku äratõukereaktsioon, siis autotransplantatsioonil on võimalikuks probleemiks doonorkoha LTRD (7). Surnud doonorilt saadud sarvkesta siirdamine (läbistav keratoplastika) esimese valikuna on

¹ TÜ Kliinikumi silmakliinik,
² Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:
Tarmo Tiido
tarmo.tiido@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
uudsed ravimid, koetehnoloogilised tooted,
Euroopa Ravimiamet

LTRD ravis vastunäidustatud, sest tüvirakkude puudulikkus haiges silmas ei võimalda epiteeli taastumist siiriku pinnal (8). Kuna *ex vivo* kultiveeritud limbaalne epiteel on loodud ulatusliku koetehnoloogilise töötuse abil, siis reguleeritakse Euroopa Liidus selliseid tooteid uudse ravimina, mitte ravi otstarbel kasutatava koematerjalina (9).

Äsja uudse ravimi müügiloo soovitusel saanud Holoclari manustatakse implantatsiooni teel haigesse silma pärast kahjustatud sarvkesta pinna eemaldamist. Esmalt võetakse patsiendi tervest (või vähem kahjustatud) silmast biopsia teel 1–2 mm² limbuse tükike. Ravimi saamiseks kasvatatakse seda koetükikest seejärel umbes 18 päeva laboris, et saada tüvirakurikas 2,2 cm suurune epiteelikiht (0,3–1,2 miljonit rakku fibrinist kandjal, millest umbes 3,5% on LTRisid), mis seejärel siiratakse silmapinnale. Seda peab manustama asjakohase kvalifikatsiooniga silmakirurg ning ravim on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks. Holoclar on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on ühe või mõlema poole põletusest või söövitusel põhjustatud osaline kuni täielik limbaalsete tüvirakkude puudulikkus, mis avaldub kornea pindmise neovaskularisatsioonina vähemalt kahes kornea kvadrantis, kusjuures haaratud peab olema sarvkesta keskosa ja nägemisteravus tugevalt kahjustatud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Holoclari kliinilistes uuringutes olid seotud silmadega: püsivad epiteelidefektid, mis viitavad ravi ebaõnnestumisele, ja blefariit (10). Kui enim täheldatud operatsiooniga seotud kõrvaltoime oli veritsus opereeritud piirkonnas (silma konjunktiivihemorraagia), s.t kohas, kuhu seda koetehnoloogilist toodet implanteeriti, siis sagedasim kaasuva toopilise kortikosteroidravi korral esinenud kõrvaltoime oli silma siserõhu tõus (glaukoom).

TÄNUSÕNAD

Autorid tänavad Alar Irsi artikli redigeerimise eest.

SUMMARY

First in Europe: Stem-cell based medicinal product for treatment of limbal stem cell deficiency caused by burns to the eye

Kaie Kaasik¹, Tarmo Tiido²

Toward the end of 2014 the European Medicines Agency (EMA) issued a positive opinion recommending marketing authorization for the medicinal product Holoclar consisting of a sheet of autologous human corneal cells, expanded in cell culture, and including limbal stem cells. This recommendation represents a major step forward in delivering new and innovative medicines to patients. Stem cell therapy is a nascent field of biomedicine offering new opportunities for treatment of diseases and dysfunctions of the human body.

Limbal stem cells are located in the eye at the border between the cornea and the sclera. These cells are important for regenerating and healing damage to the outer layer of the cornea (corneal epithelium). Physical or chemical burns can cause loss of these stem cells, resulting in limbal stem cell deficiency (LSCD), a condition that is estimated to affect about 3.3 out of 100,000 people in the European Union. LSCD is clinically manifested by pain, photophobia, inflammation, scarring of the cornea, corneal neovascularization and recurrent erosions, loss of corneal transparency, and impairment of visual acuity. Treatment for this disorder has evolved

¹ Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Tarmo Tiido
tarmo.tiido@raviamet.ee

Keywords:
advanced therapy medicinal products, tissue engineered products, European Medicines Agency

from transplanting whole limbal tissues to the affected eye to transplanting laboratory cultured limbal cells. Since its start in 1997, more than 1,000 procedures of cultivated limbal epithelial transplantation have been reported from around the world.

Holoclar is made from a biopsy taken from a small undamaged area (minimum of 1-2 mm²) of the patient's cornea and grown in the laboratory using a cell culture. Following the expansion and shipment, the product is administered to the patient by an appropriately trained eye surgeon. Holoclar is indicated to be used for treatment of adult patients with uni- or bilateral moderate to severe limbal stem cell deficiency, due to physical or chemical ocular burn injuries. Most side effects affect the eye (e.g. epithelial defects consistent with treatment failure etc.), some of which are caused by surgery (e.g. conjunctival haemorrhage).

KIRJANDUS/REFERENCES

1. European Medicines Agency. Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500161163.pdf.
2. Maimets T, Tiido T. Uudsed ravimid. Eesti Arst 2014;93:650–3.
3. Di Girolamo N. Stem cells of the human cornea. Br Med Bull 2011;100:191–207.
4. European Medicines Agency. First stem-cell therapy recommended for approval in EU. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/12/WC500179333.pdf.
5. Ramachandran C, Basu S, Sangwan VS, Balasubramanian D. Concise review: the coming of age of stem cell treatment for corneal surface damage. Stem Cells Transl Med 2014;3:1160–8.
6. Pauklin M, Fuchsluger TA, Westkemper H, Steuhl KP, Meller D. Midterm results of cultivated autologous and allogeneic limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency. Dev Ophthalmol 2010;45:57–70.
7. Shahrudin B, Ahmad S, Ali S, Meeson A. Limbal side population cells: a future treatment for limbal stem cell deficiency. Regen Med 2013;8:319–31.
8. Shortt AJ, Tuft SJ, Daniels JT. Corneal stem cells in the eye clinic. Br Med Bull 2011;100:209–25.
9. Euroopa Parlamendi ja Nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007, uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=en>.
10. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation): Holoclar. Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002450/WC500179301.pdf.