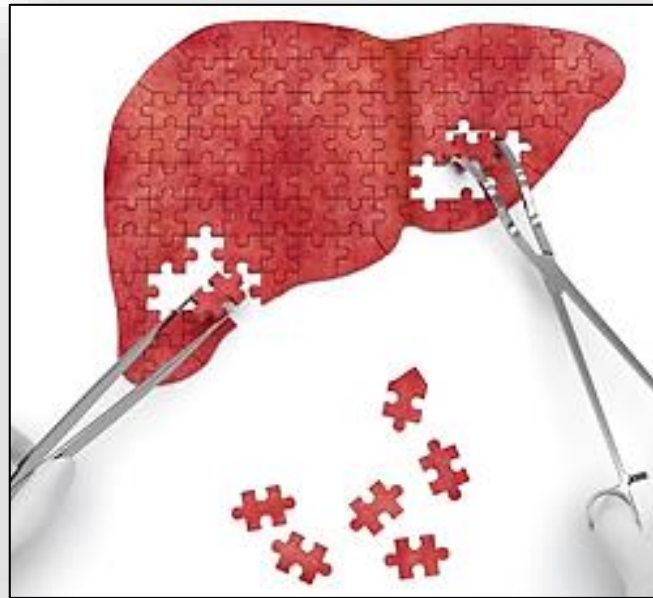


REGENERATIVNÍ MEDICÍNA I: BUNĚČNÉ TERAPIE



prof. RNDr. Renata Veselská, Ph.D., M.Sc.
Ústav experimentální biologie
Přírodovědecká fakulta MU

Program přednášky:

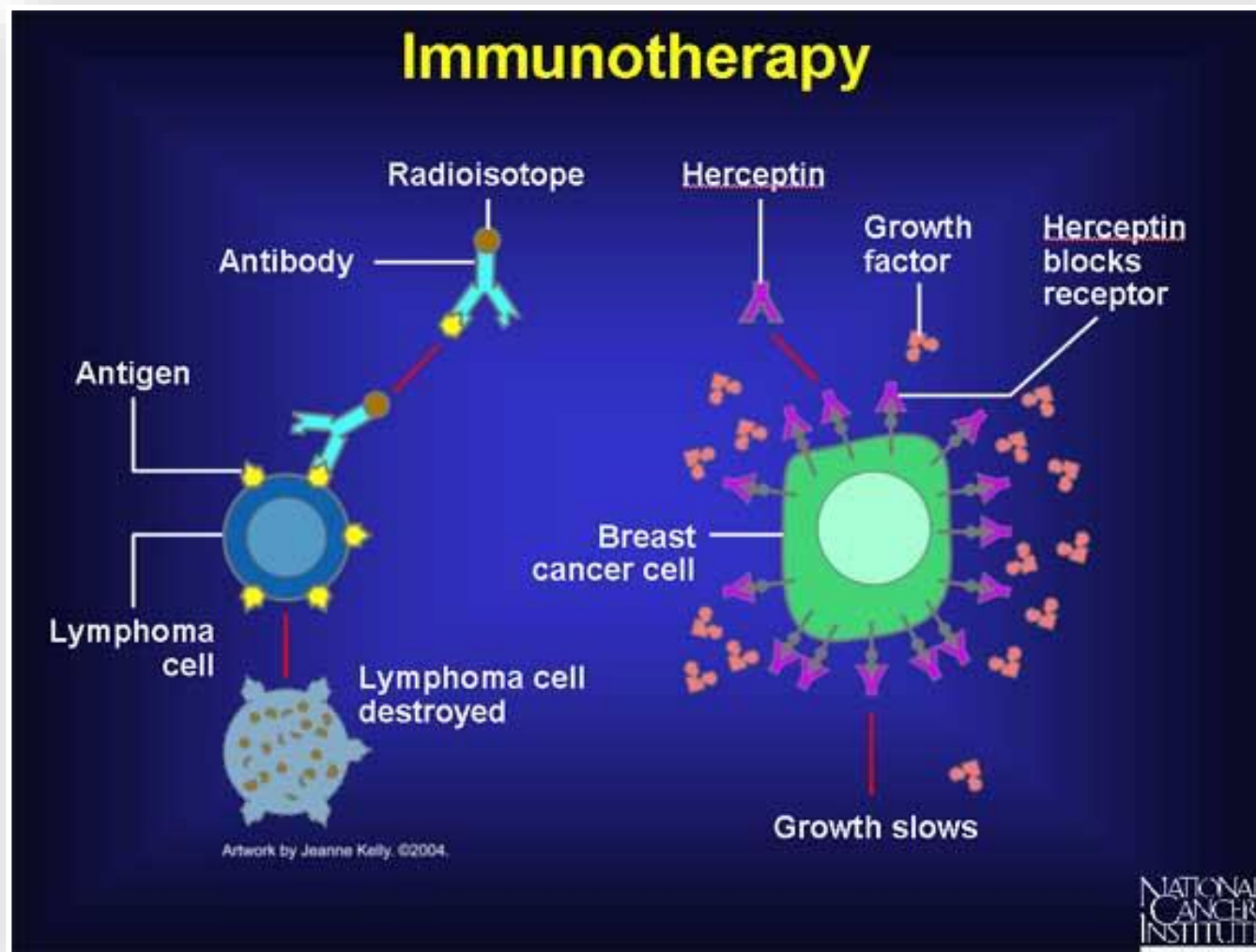
Léčebné aplikace buněčné biologie:

- biologická léčba nádorových onemocnění
- genové terapie

Regenerativní medicína:

- zdroje pro regenerativní medicínu
- využití adultních a embryonálních SCs pro buněčné terapie

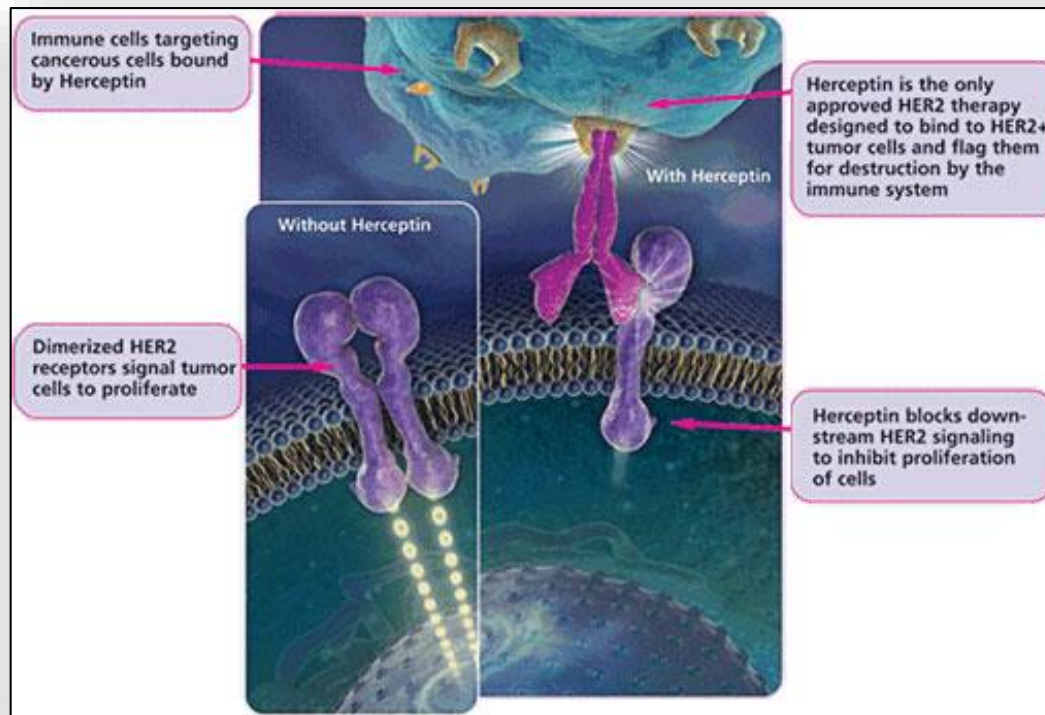
BIOLOGICKÁ LÉČBA NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ



Využití monoklonálních protilátek = biologická léčba

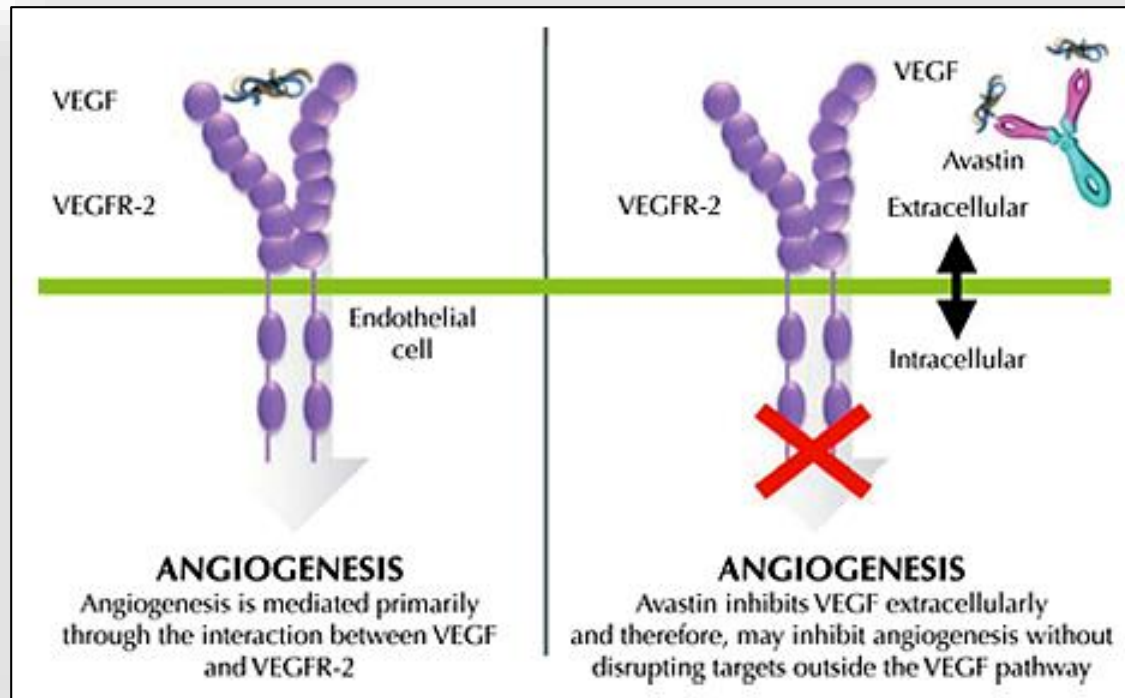
Herceptin (trastuzumab)

- MoAb proti HER2 (= receptor pro EGF)
- protinádorová léčba: **zablokování signální dráhy EGF**
- HER2+ karcinom prsu, HER2+ metastatický karcinom žaludku



Avastin (bevacizumab)

- **MoAb proti VEGF** (vascular endothelial growth factor)
- protinádorová léčba: **inhibice angiogeneze**
- kolorektální karcinom, karcinom plic, karcinom ledviny, glioblastom



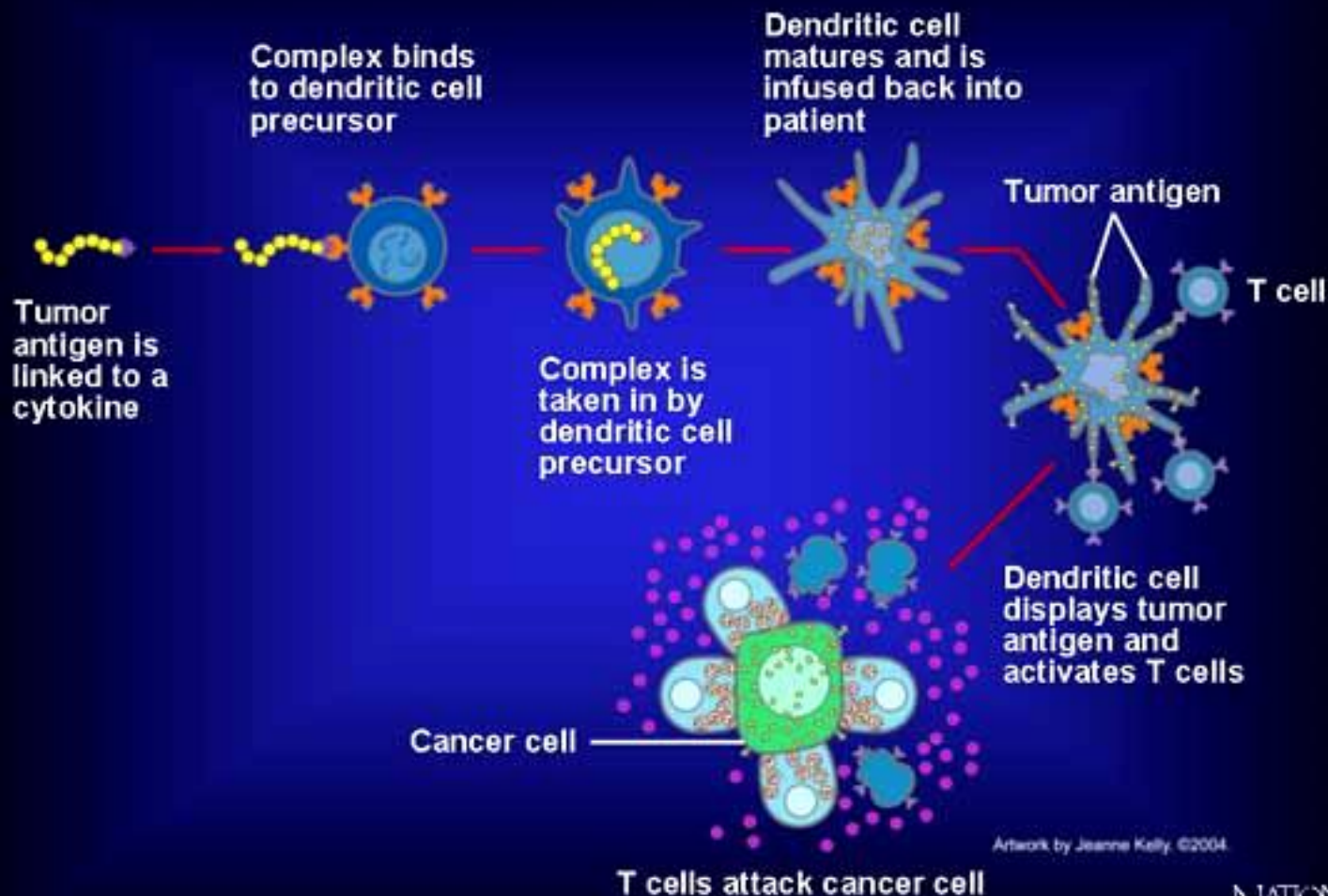
Protinádorové vakcíny

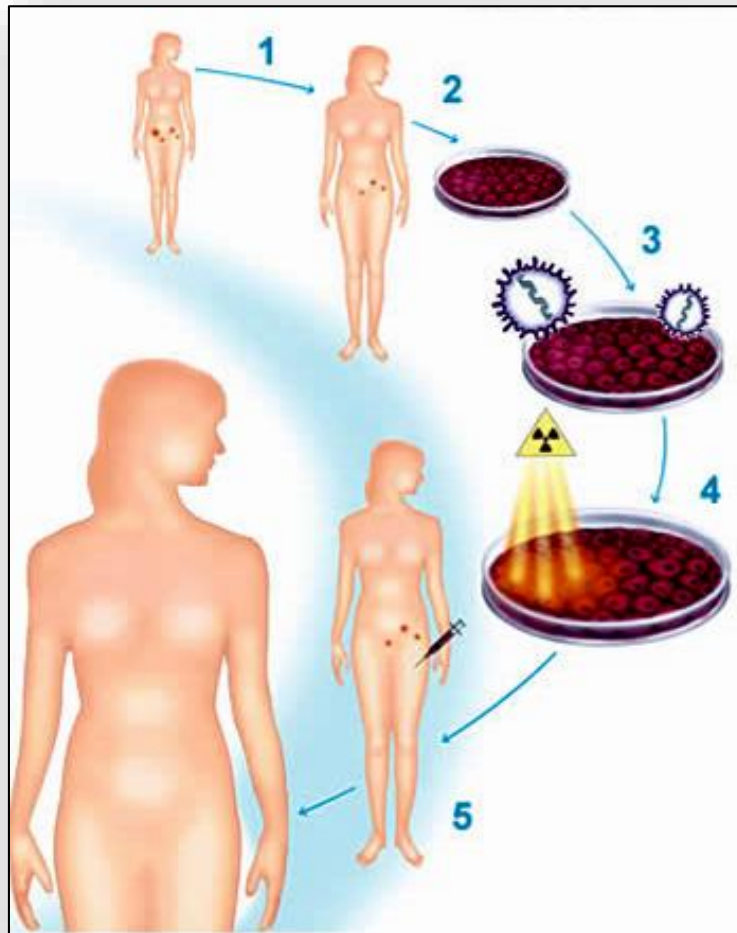
- klinické testy pro karcinomy prostaty, prsu, vaječníků a kolorektální karcinomy
- a) nádorové buňky pacienta + dendritické buňky → vakcína rozpoznává a likviduje specificky buňky nádoru
- b) nádorové buňky pacienta pozměněny *in vitro* → vyšší schopnost indukce imunitní odpovědi

Zvýšení imunitní odpovědi vůči nádoru

- odběr T-lymfocytů od pacienta s nádorem, jejich pomnožení *in vitro*, reimplantace pacientovi

Dendritic Cells That Attack Cancer





1. rozsev karcinomu vaječníků v břišní dutině
2. odběr nádorové tkáně, kultivace *in vitro*
3. inserce genu pro GM-CSF pomocí virového vektoru
4. inaktivace nádorových buněk ozářením
5. reimplantace pozměněných nádorových buněk → aktivace imunitního systému vůči buňkám nádoru

GENOVÉ TERAPIE

Základní strategie léčby

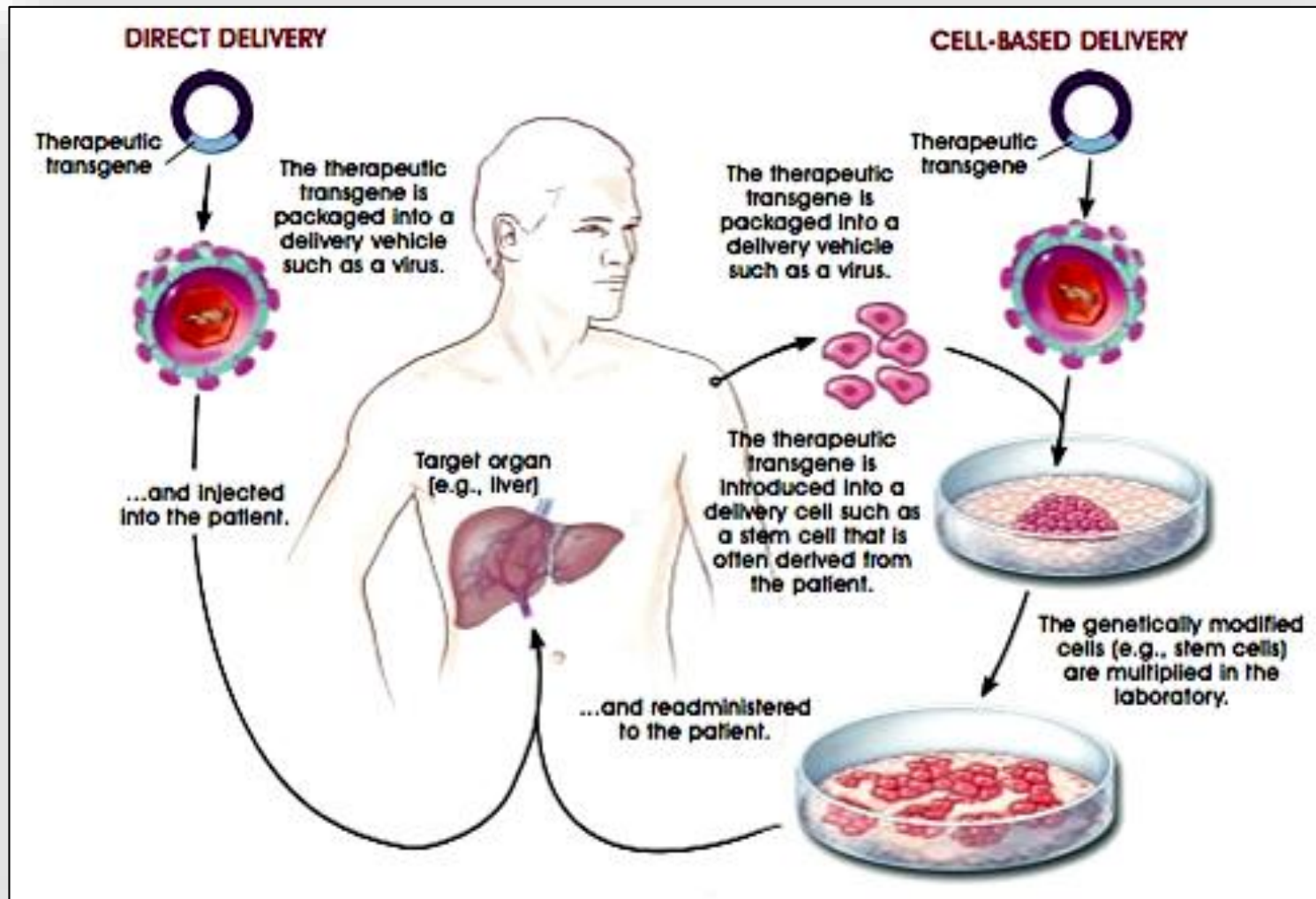
Terapie *ex vivo* (cell-based delivery):

- odběr buněk pacienta, kultivace, genetická změna *in vitro*, pomnožení, reimplantace
- deficit ADA, familiární hypercholesterolémie

Terapie *in vivo* (gene drugs, direct delivery):

- aplikace vektoru do těla pacienta (injekce, aerosolový sprej)
- cystická fibróza





ZDROJE PRO REGENERATIVNÍ MEDICÍNU

REGENERATIVNÍ MEDICÍNA

= lékařské postupy, které umožňují tělu opravit, nahradit nebo regenerovat poškozené nebo nemocné buňky, tkáně a orgány

- buněčné terapie
- tkáňové a orgánové náhrady
- biomateriálové inženýrství
- produkce růstových faktorů
- transplantační medicína

3 základní strategie regenerace tkání

- buněčné preparáty (cell-based therapy):
oprava tkáně transplantací zdravých buněk do místa poškození
- náhrada ECM (scaffold-guided therapy):
porézní biodegradovatelný materiál, který slouží jako "lešení" pro dárcovské zdravé buňky
- aplikace růstových faktorů (bioactive molecule-guided therapy):
indukovaná proliferace a diferenciace buněk v poškozené tkáni aplikací růstových faktorů

Často kombinace všech 3 strategií

Možné zdroje buněk, tkání a orgánů pro regenerativní medicínu:

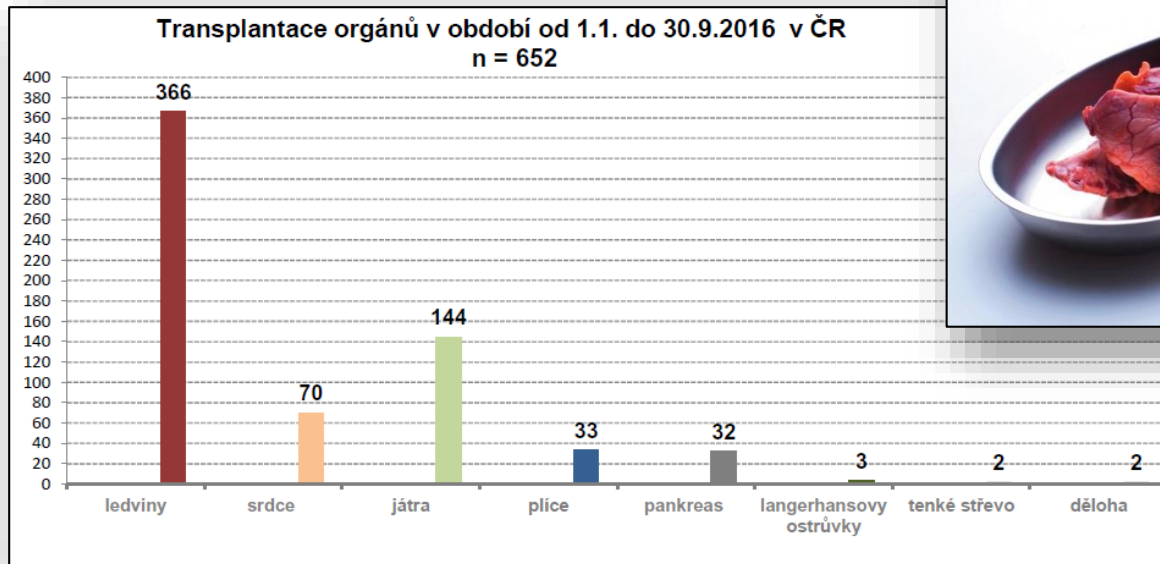
- žijící dárce
 - zemřelí (kadaverózní) dárce
 - embrya a plody
 - živočichové
-
- využití **somatických a progenitorových** buněk
 - využití **adultních kmenových** buněk
 - využití **embryonálních kmenových** buněk
 - využití **indukovaných pluripotentních** buněk

Odběry od žijícího dárce

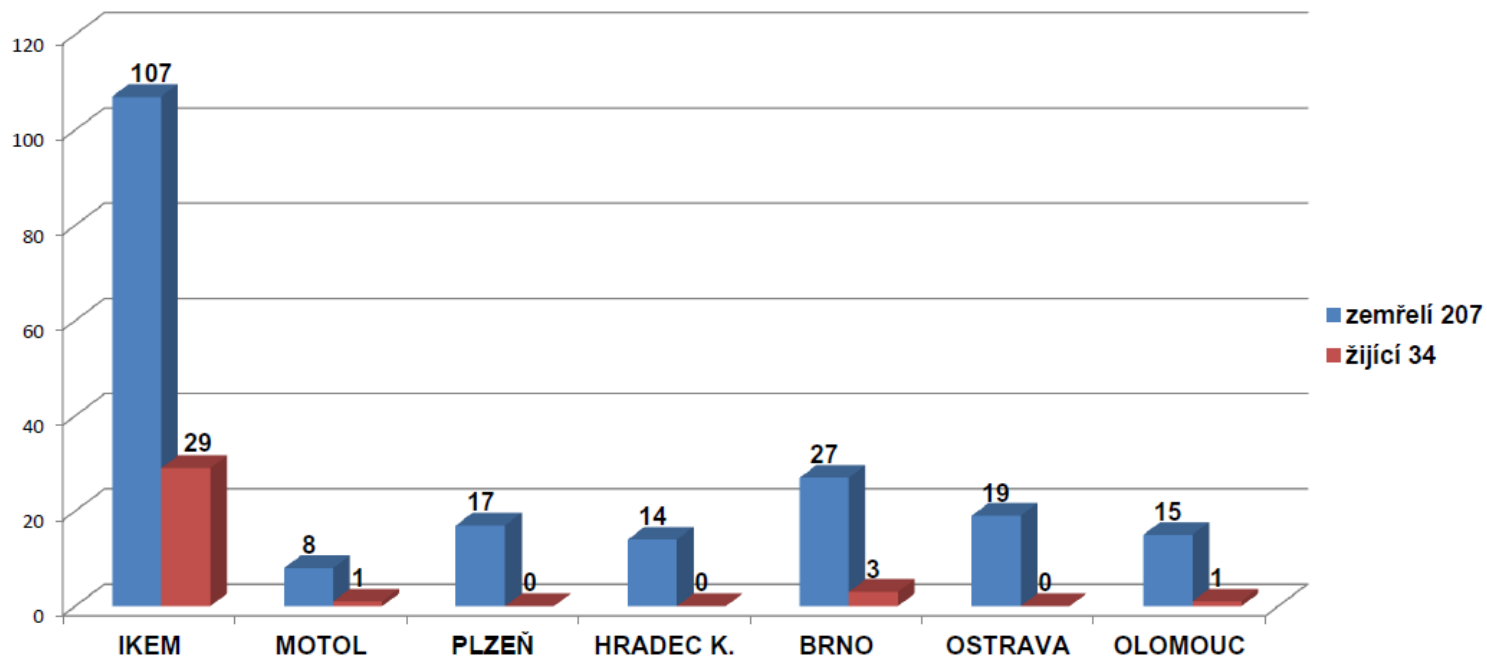
- **žijící dárce** = osoba v příbuzenském nebo nepříbuzenském vztahu k příjemci, která se dobrovolně rozhodla darovat:
 - **párový orgán** (ledvina)
 - **část orgánu** (část jater, plic, pankreatu)
 - **tkáň, která regeneruje** (kostní dřeň, krev)
 - **somatické buňky** (kmenové, progenitorové)
- odběr nesmí způsobit zhoršení či ohrožení zdravotního stavu nebo ohrozit život dárce

Odběr orgánů od kadaverózního dárce

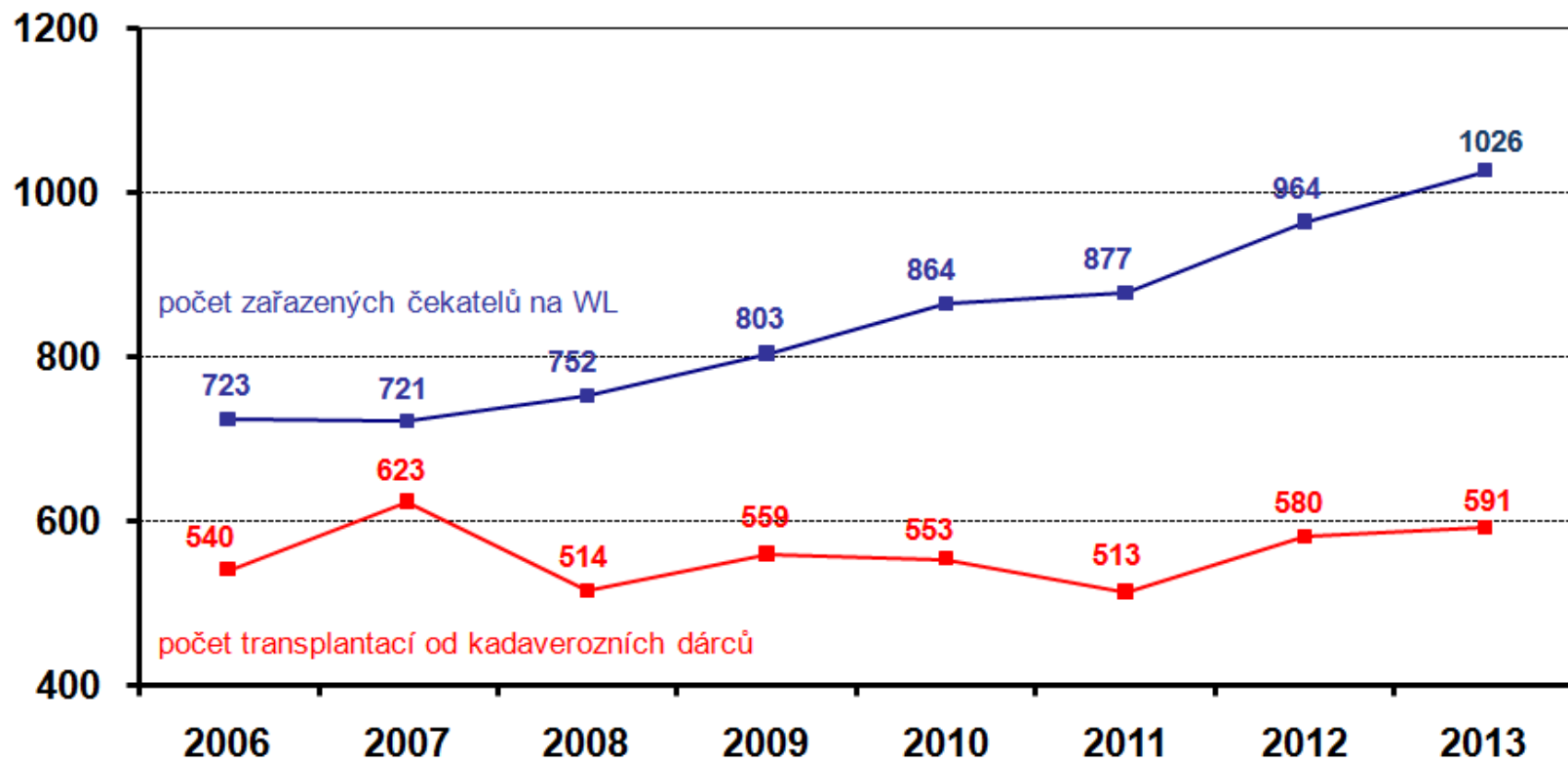
- **kadaverózní (mrtvý) dárce** = dárce s prokázanou smrtí mozku nebo nezvratnou zástavou krevního oběhu
- **dárce s "bijícím", resp. "nebijícím" srdcem**



Počet dárců v regionech transplantačních center v ČR
od 1.1.2016 do 30.9.2016



Porovnání počtu zařazených čekatelů na WL a transplantací v ČR od roku 2006 do 2013



Zdroje tkání pro transplantace a výrobu derivátů

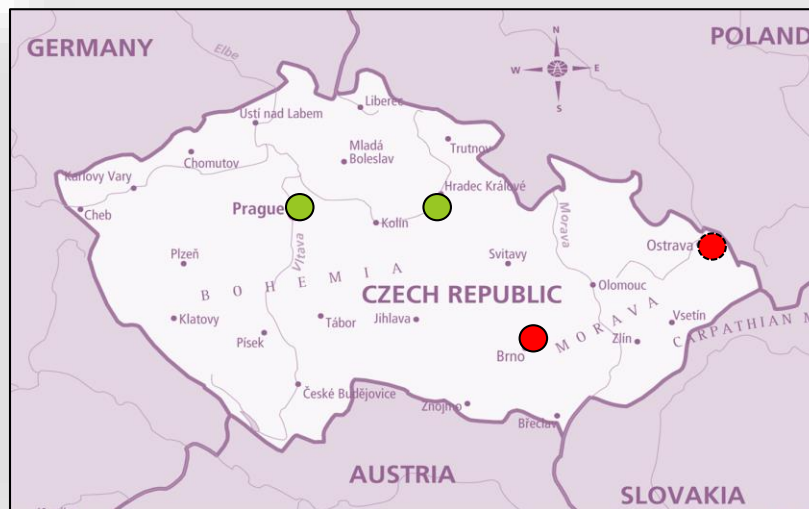
Odběry od kadaverózních dárců v ČR:

- muskuloskeletální tkáně:
kostní štěpy, vazy, šlachy, fascie, chrupavka, meniskus
- kožní tkáně:
dermoepidermální štěpy, kultivované keratinocyty
- chlopenní transplantáty
- oční tkáň:
rohovky, skléry

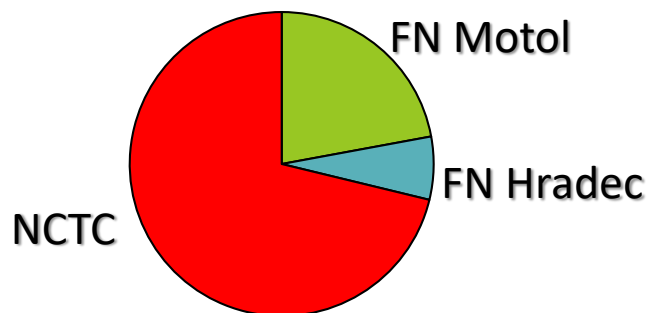
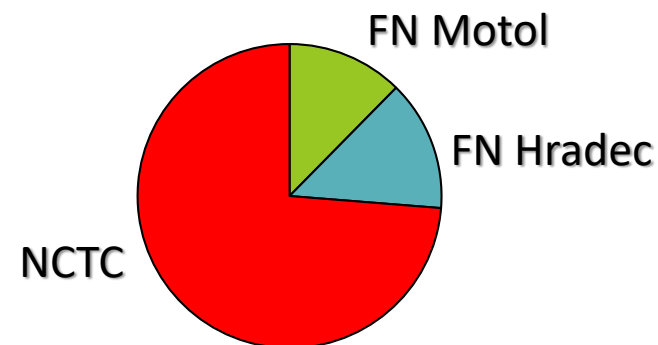
Oprávnění k odběrům a k dalšímu zpracování buněk a tkání od zemřelých dárců

(ČR = dle zákona o lidských tkáních a buňkách)

- **Fakultní nemocnice v Hradci Králové**
- **Fakultní nemocnice v Motole (Praha)**
- **Národní centrum tkání a buněk (Brno)**



Rok:	2011	2012	2013	Celkem
Počet "dárců" tkání:				
FN Motol	64	48	63	175
FN Hradec	15	24	14	53
NCTC Brno	29	304	231	564
Počet odběrů tkání:				
FN Motol	108	85	117	310
FN Hradec	84	171	93	348
NCTC Brno	139	1444	264	1847

"Dárci" tkání:Odběry tkání:

VYUŽITÍ ADULTNÍCH A EMBRYONÁLNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

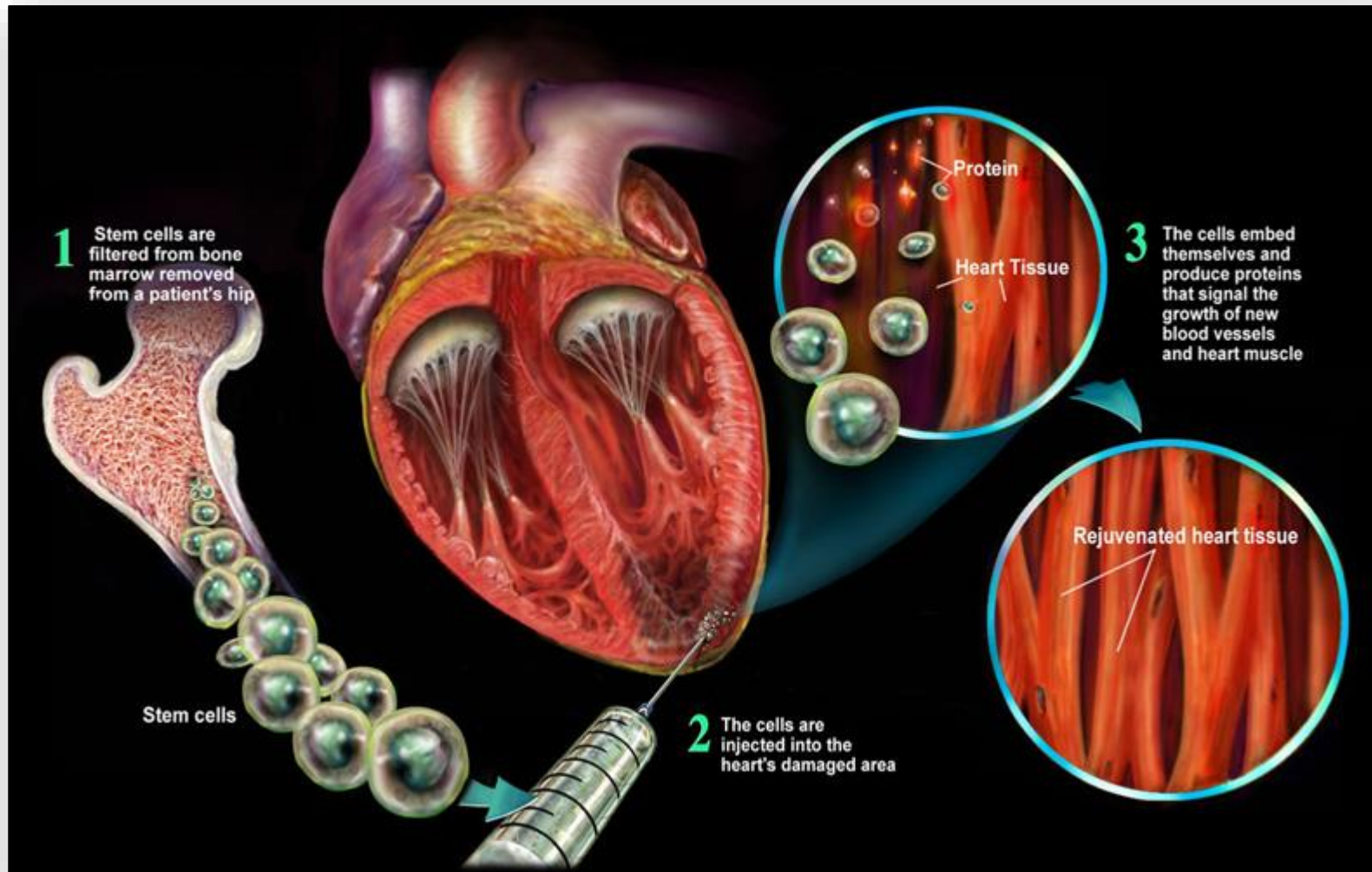


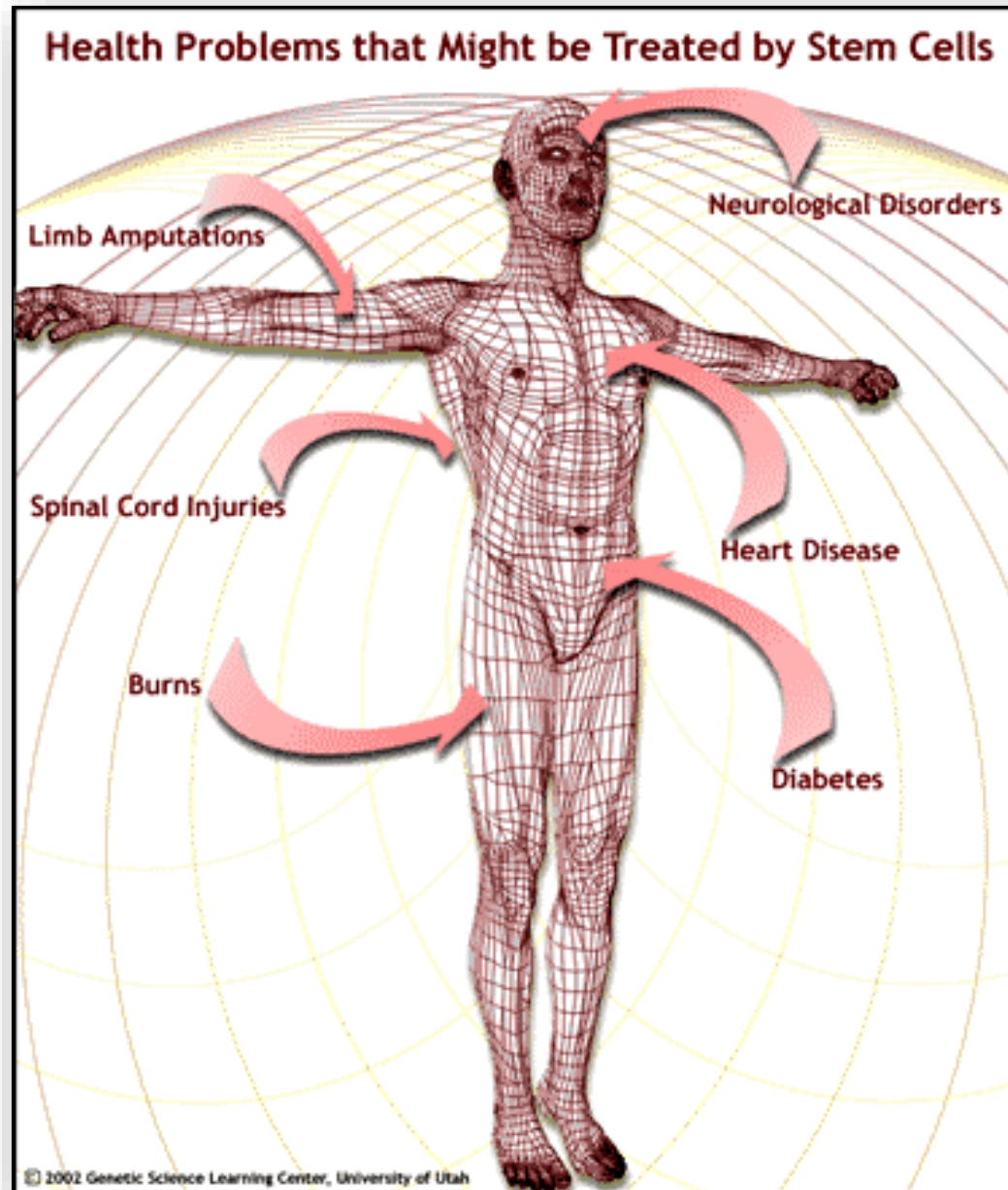
Buněčné terapie

Definice FDA (Food and Drug Administration, USA):

- prevence, léčba, odstranění nebo zmírnění onemocnění nebo poškození lidského organismu aplikací autologních, allogenických nebo xenogenních buněk, které byly zpracovány nebo změněny *ex vivo*
- **autologní buňky** = buňky téhož organismu
- **allogenní buňky** = buňky jiného organismu téhož živočišného druhu
- **xenogenní buňky** = buňky jiného živočišného druhu

Buněčné terapie při léčbě aterosklerózy



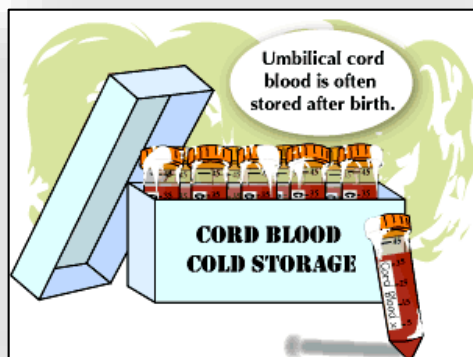


Transplantace kostní dřeně

- SCs hematopoetické, SCs mesenchymální, progenitorové buňky...
- leukémie, lymfomy, aplastické anémie, vrozené metabolické poruchy
- přímá transplantace nebo separace hematopoetických SCs
- klinicky využíváno od 60. let 20. století
- nedostatek vhodných dárců

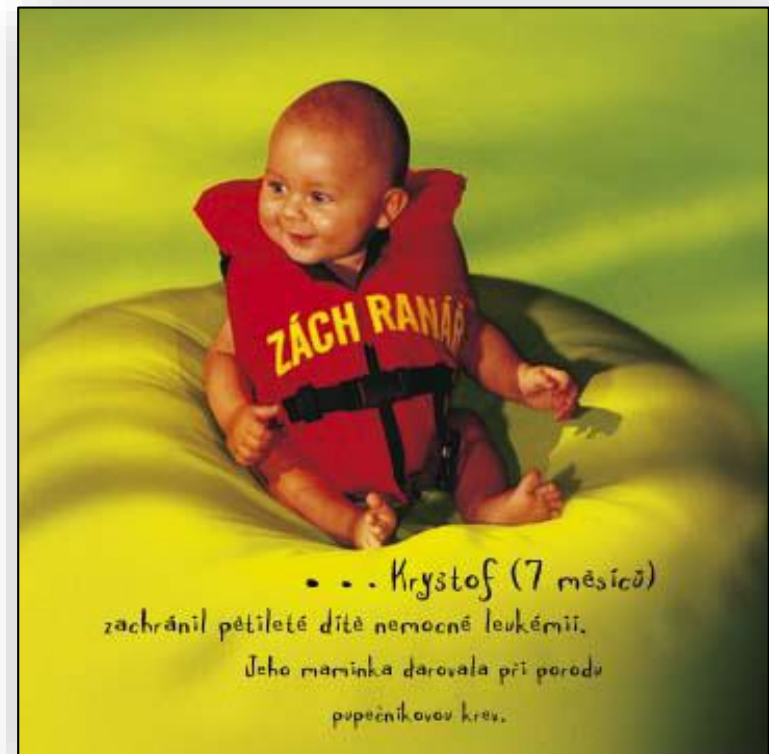
SCs z pupečnickové krve (umbilical cord blood)

- možná alternativa k transplantaci kostní dřeně
- menší riziko komplikací při transplantaci od nepříbuzných dárců - tzv. GVHD (graft-versus-host disease)
- nižší nároky na příbuznost dárce
- nevýhodou relativně málo SCs v odebraném materiálu (řešení: možnost kombinace)
- darování vs. archivace pro vlastní potřebu



Banking pupečnickové krve

- neziskový projekt:
Banka pupečnickové krve
www.bpk.cz
- ÚHKT Praha
- darování pupečnickové krve při porodu pro potřeby ostatních pacientů (děti s hematologickými malignitami - malý objem získané krve)



Banking pupečnickové krve

Banky pupečnickové krve pro soukromé použití

- **komerční princip** (poplatky za odběr a skladování)
- cena za odběr cca 20 tis. Kč, roční skladování cca 500 Kč
- **velmi nejisté možnosti použití** (i v budoucnu)
- problém vzorků ve zkrachovalých biobankách

ČR – původně (od 2009 pozastaveno):

- Cord Blood Center, Archiv buněk / Cryo-Save

Aktuální seznam platných povolení - SÚKL

<http://www.cordbloodcenter.cz/>

CORD BLOOD CENTER CZ
rodinná banka pupečnickové krve

INFOLINKA 800 900 138

Facebook YouTube Časte otázky Kontakty

Domů Pro rodiče Pro odborníky O nás hledej...

Pupečnicková krev a tkáň pupečníku

Zdroj vzácných kmenových buněk

→ Přečtěte si proč

Produkty a ceny > Odběr krok za krokem > Registrujte se k odběru >

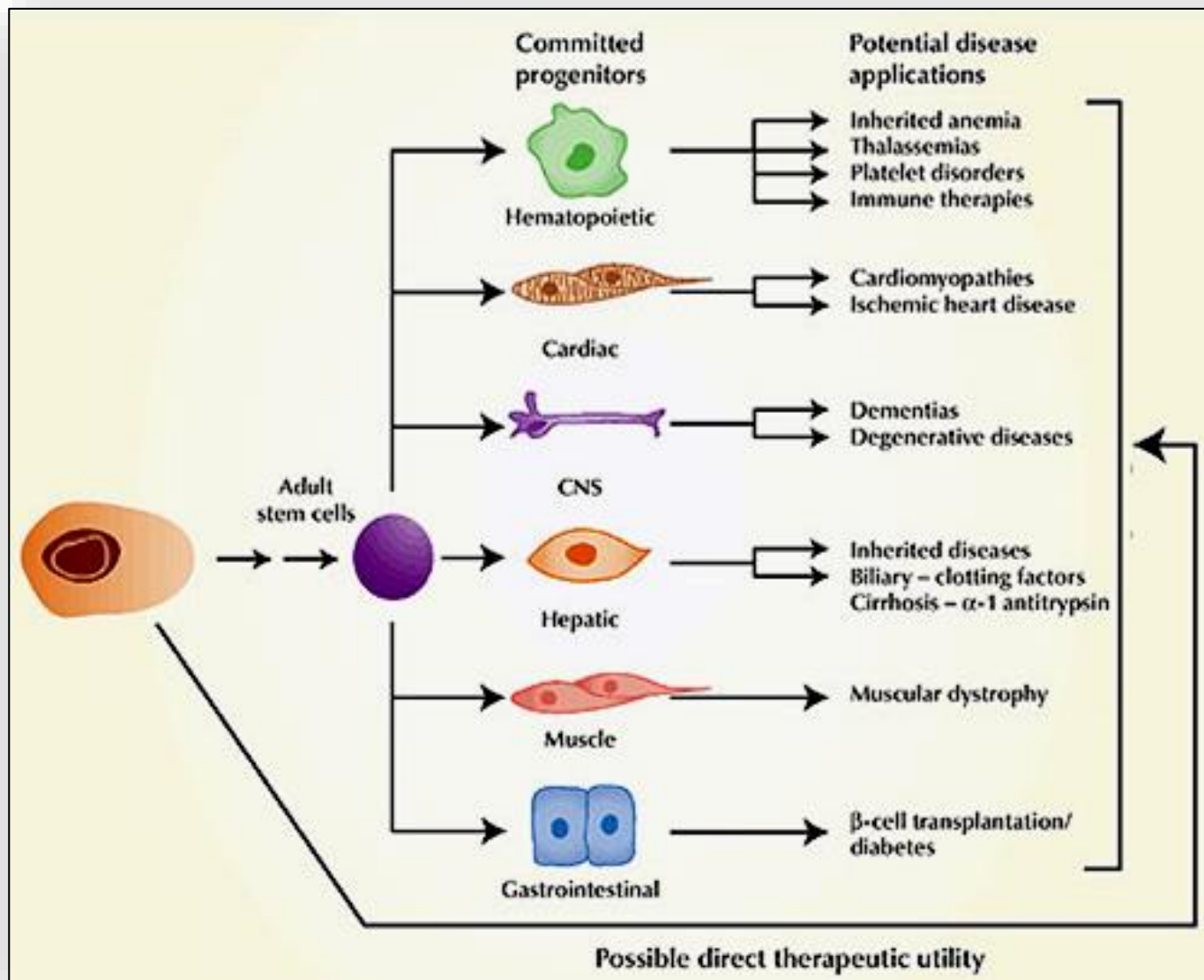
Jeho jedinou nadějí na život jsou kmenové buňky, léčba je však velmi drahá

Příběhy

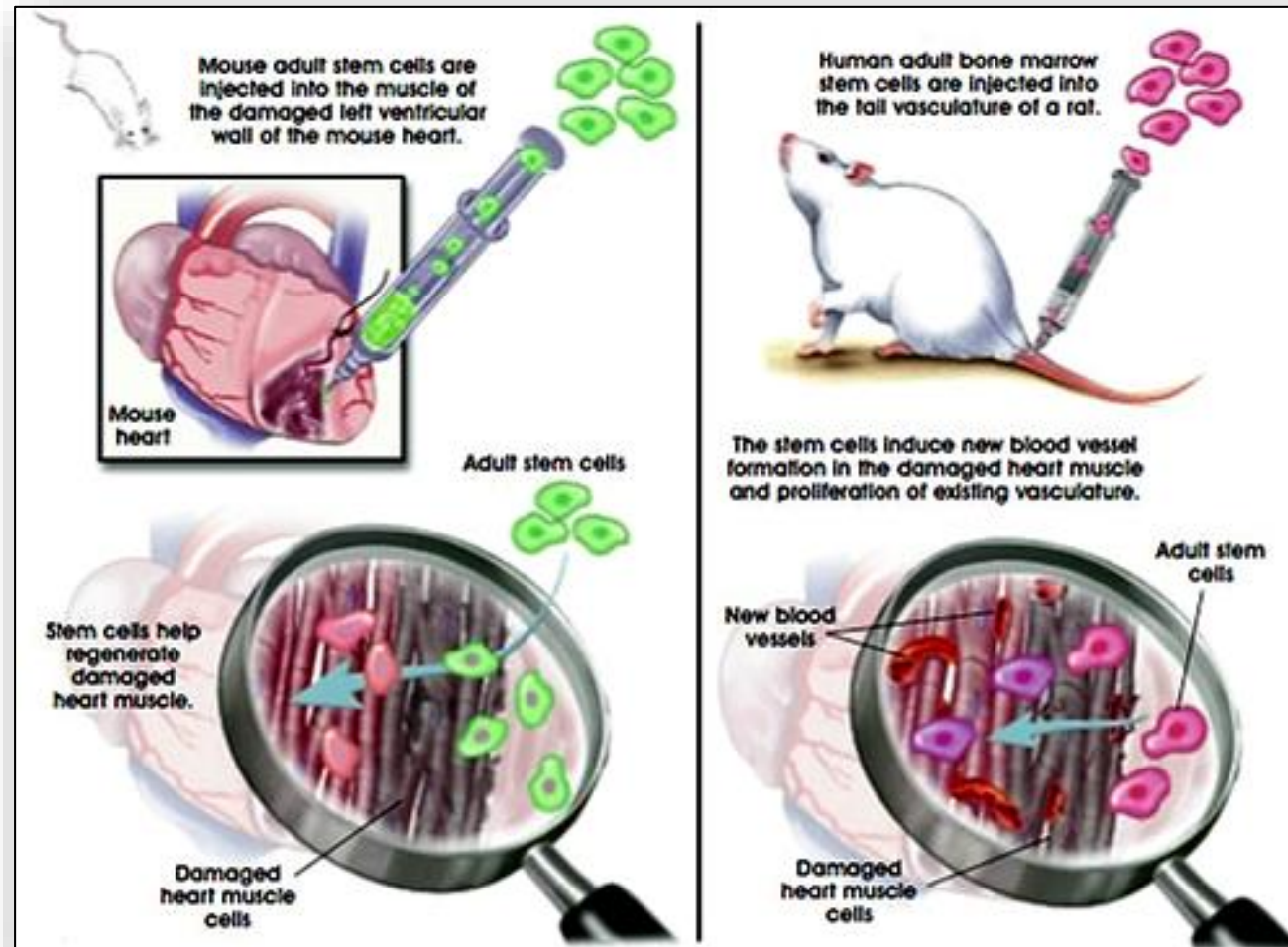
"Zde se neodvažujeme vůbec činit jakékoli odhady. Můžeme pouze konstatovat, že je pravděpodobné, že zárodečné buňky z pupečnickové krve bude možné diferencovat na buňky produkující inzulin, buňky mozkové tkáně, srdeční buňky a pravděpodobně i na mnohé jiné. Kdyby jen část těchto experimentálních výsledků pronikla v následujících letech do praxe, dovede si i čtenář sám udělat obraz o využitelnosti pupečnickové krve ... Zda se tak stane, to dnes nikdo nemůže s určitostí říci. Problém je, že když čekáte dítě, musíte se rozhodnout již nyní. Odebrat a uschovat pupečnickovou krev je možné jenom při narození dítěte."

(www.cordbloodcenter.com, 2008)

Terapeutický potenciál lidských ASCs



Využití myších a lidských ASCs pro regeneraci srdeční svaloviny



CUSTOM-MADE STEM CELLS

After discovering a reliable method for transforming human stem cells into nerve cells in rats, researchers have proved that those neurons can reach targeted muscles.

Embryonic cells



Fertilized egg

Researchers use human eggs fertilized in vitro.



Zygote

The embryo starts dividing into multiple cells.



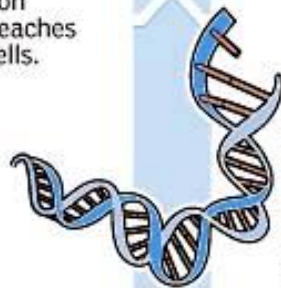
Morula

Up to 4 days after the fertilization the embryo reaches a size of 16 cells.



Blastocyst

When the embryo reaches 200 cells or more its inner mass can be cropped for small groups of 30 stem cells.



Differentiation

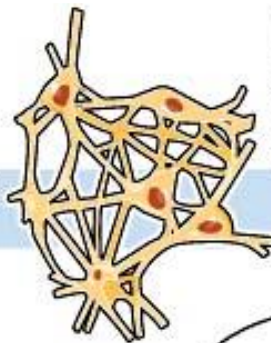
Embryonic stem cells can give rise to almost any kind of specialized cells by changing the chemical or thermic environment of the culture, or inserting specific sequences of genes into their nucleus.



Culture

Over the course of several days, the cells proliferate and begin to crowd a culture dish.

Neural cells



Blood cells

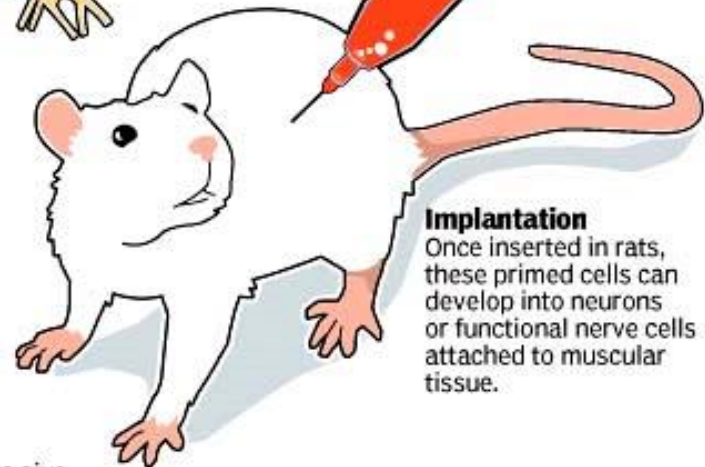


Muscle cells



Treatment

Neural stem cells are treated with a cocktail of proteins that makes them functional.



Implantation

Once inserted in rats, these primed cells can develop into neurons or functional nerve cells attached to muscular tissue.

Cold storage

Unspecialized cells can be kept in liquid nitrogen for long periods of time for further use.





První klinická studie s využitím lidských ESCs

- leden 2009 – schváleno FDA
- využití hESCů pro léčbu poškození míchy
- **Geron Corporation**



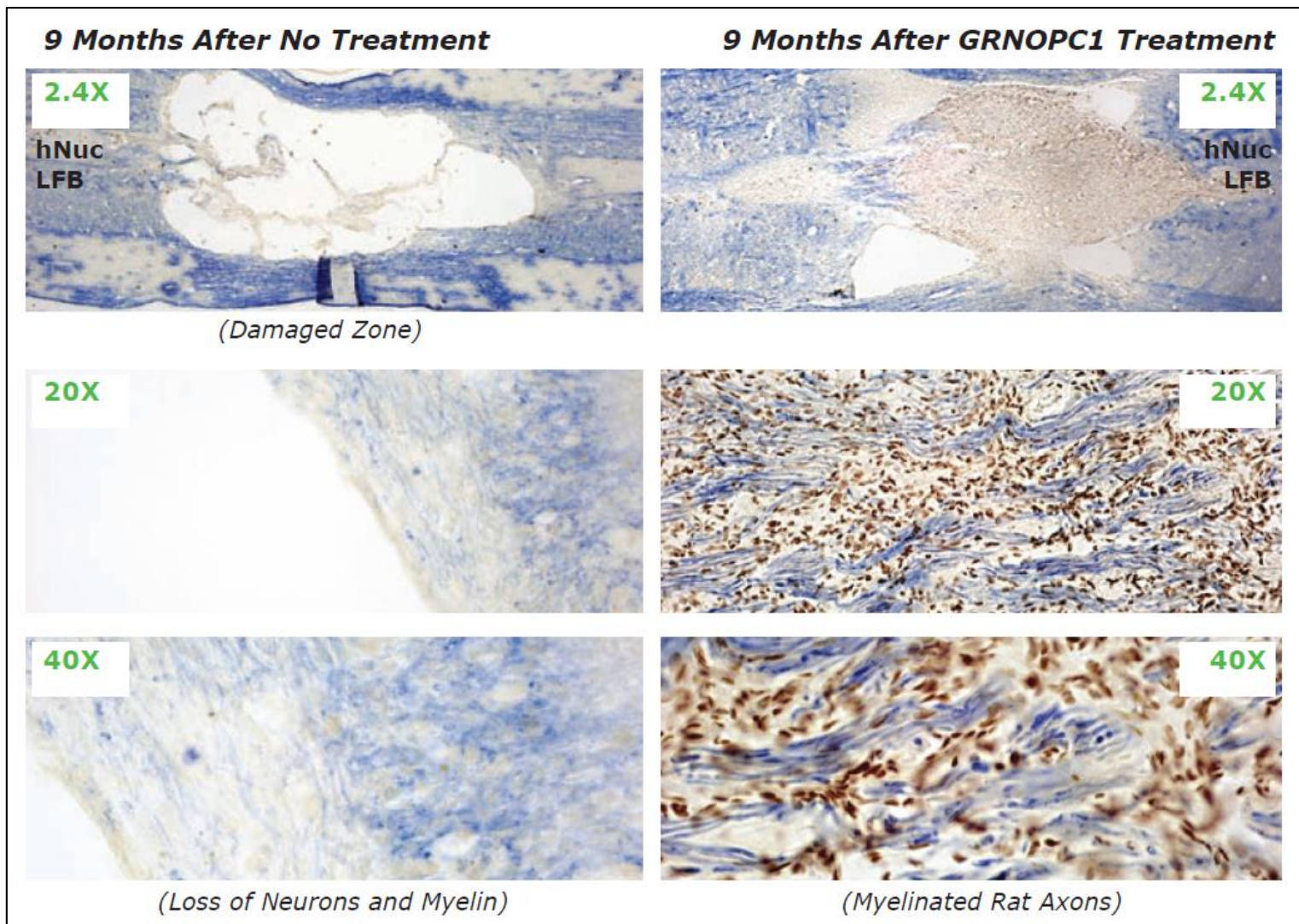
Geron Phase I Clinical Trial

- **GRNOPC1:**
Geron's hESC-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cells
- využití hESCs pro léčbu poškození míchy

Preklinické testy na hlodavcích

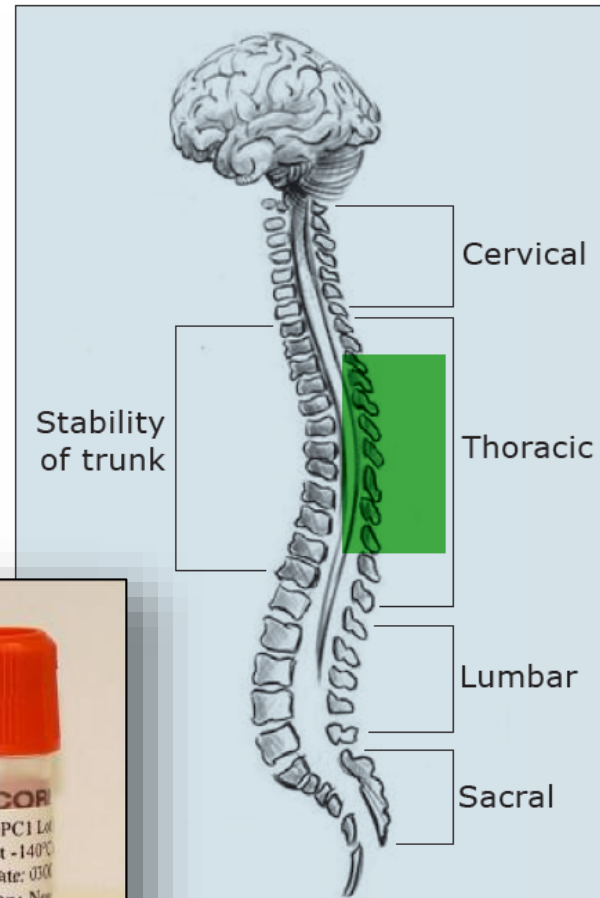
- dobré výsledky na testy toxicity i na tvorbu teratomů (pouze benigní cysty v místě poškození)
- žádná migrace buněk mimo nervový systém
- žádná imunitní odpověď vůči GRNOPC1

Výsledky preklinických testů na krysách



GRNOPC1 Phase 1 Multi-Center Spinal Cord Injury Trial

- **Open Label Trial**
- **Subacute, Functionally Complete Spinal Cord Injury with a Neurological Level of T3 to T10**
- **2×10^6 Cells**
- **Transplant 7-14 Days Post Injury**
- **Temporary Immunosuppression with Low Dose Tacrolimus**
- **Primary Endpoint: Safety**
 - *Neurological*
 - *Overall*
- **Secondary Endpoint: Efficacy**
 - *ASIA Sensory Score*
 - *Lower Extremity Motor Score*



Geron's Intellectual Property Portfolio

Geron

Geron developed proprietary technologies for hESC differentiation, scalable manufacturing and therapeutic cell preparations

WARF

Exclusively licensed fundamental patents for hESCs

University of California

Exclusively licensed technology developed under Geron-UC Irvine collaboration for hESC-derived oligodendrocytes



GRNOPC1 CELL THERAPY FOR SPINAL CORD INJURY

TheScientist

MAGAZINE OF THE LIFE SCIENCES

News & Opinion The Nutshell Multimedia Subjects Surveys Magazine

Search



Employee-owned Company Producing
The World's Finest Optical Filters
1-800-824-7662

CHROMA

News & Opinion

First hESC Trial Kaput

Geron is terminating a clinical trial testing a human embryonic stem cell treatment for spinal cord injury.

By Jef Akst | November 15, 2011

13 Comments

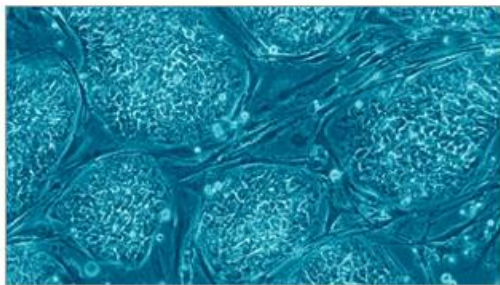


Like 62

Link this

Stumble

Tweet this



WIKIMEDIA COMMONS, NISSIM BENVENISTY

The world's first clinical trial testing a human embryonic stem cell (hESC) therapy is closing to further enrollment after a long, rocky ride, according to the Geron Corporation. The company, which started the trial two years ago, announced the trial's shuttering Monday (November 14), along with its decision to withdraw from the stem cell sector altogether—not for lack of promise, but simply a strategic move to stay afloat during hard economic times.

Follow The Scientist



Subscribe to RSS feed

- All
- The Nutshell
- News & Opinion

Popular Posts

1. [The Dark Side of Working Nights](#)
2. [Plant RNA Paper Questioned](#)
3. [Best Places to Work](#)



“You’re a selfish bastard, Lewis..! Those stem cell lines were meant for people who’ve LOST an organ!”

Druhá klinická studie s využitím lidských ESCs

- listopad 2010 – schváleno FDA
- využití hESCs pro léčbu poškození **Stargardtovy makulární dystrofie**
(nejčastější forma makulární degenerace u dětí, neléčitelná, příznaky: 8-10 let, slepota: 30 let)
- **ATC (Advanced Cell Technologies)**
- **retinal pigment epithelium (RPE) cells**
<http://www.advancedcell.com/>



STEM CELLS®

EMBRYONIC STEM CELLS/INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

Long-Term Safety and Function of RPE from Human Embryonic Stem Cells in Preclinical Models of Macular Degeneration

BIN LU,^a CHRISTOPHER MALCUIT,^b SHAOMEI WANG,^a SERGEJ GIRMAN,^a PETER FRANCIS,^a LINDA LEMIEUX,^b ROBERT LANZA,^b RAYMOND LUND^a

^aCasey Eye Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon; ^bAdvanced Cell Technology, Worcester, Massachusetts, USA

Key Words. Embryonic stem cells • Retinal pigment epithelium • Macular degeneration • Clinical trials

STEM CELLS 2009;27:2126–2135

www.StemCells.com

Advanced Cell Technologies:

2 klinické studie s využitím lidských ESCs

- Sub-retinal Transplantation of hESC Derived RPE(MA09-hRPE)Cells in Patients With Stargardt's Macular Dystrophy
- Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of hESC Derived RPE (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age Related Macular Degeneration (Dry AMD)
- 4 kohorty, v každé 3 pacienti - rozdílné počty transplantovaných buněk (50 – 200 tisíc)
- zahájení: duben 2011, ukončení: 2013



[About Us](#) [Our Approach](#) [Research & Development](#) [Clinical Trials](#) [Investor & Media](#) [Contact](#)

The Power of Regenerative Ophthalmology™

We are developing innovative new therapies to treat vision loss with the mission of improving the quality of life for millions of patients worldwide.

[LEARN MORE](#)

Human Retinal Pigment Epithelial Cells

We believe in the power of vision. Ocata Therapeutics, Inc. ("Ocata"; NASDAQ Global Market: **OCAT**), formerly named Advanced Cell Technology, is a clinical stage biotechnology company focused on the development and commercialization of regenerative medicine and cell therapy technologies. The company's most advanced products are in clinical trials for the treatment of Stargardt's macular degeneration, dry age-related macular degeneration and myopic macular degeneration. Ocata's preclinical programs involve cell

Ongoing Clinical Trials



Stargardt's Disease

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
RPE Cell Therapy	Phase II			
Photoreceptor Progenitor Therapy	Preclinical			

Dry Age-related Macular Degeneration

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
RPE Cell Therapy	Phase II			
Photoreceptor Progenitor Therapy	Preclinical			

Myopic Macular Degeneration

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
RPE Cell Therapy	Phase I			

Retinis Pigmentosa

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
Photoreceptor Progenitor Therapy	Preclinical			

Glaucoma

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
Retinal Ganglion Progenitor Therapy	Preclinical			

Corneal Blindness

	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II
Corneal Endothelial Therapy	Discovery			



astellas Changing Tomorrow

Home | Site Map

Font size **A A A**

About Astellas Therapeutic Areas News Room Social Responsibility Careers

News Room

[Home](#) > [News Room](#) > [News Releases](#)

- ▼ News Releases
 - > Company Facts and Infographics
 - > Media Contacts
 - > News Alerts
 - > Executive Biographies
 - > Social Media
 - > Visual Gallery
 - > Annual Report 2015
 - > Feature Stories

News Releases

Astellas Announces Results of Tender Offer to Acquire All Outstanding Shares of Ocata Therapeutics and Changes to Subsidiaries

[Photos \(1\)](#)

TOKYO, Feb. 10, 2016 [/PRNewswire/](#) -- Astellas Pharma Inc. (TSE: 4503, President and CEO: Yoshihiko Hatanaka, "Astellas") announced today that it has successfully completed, through its indirect wholly-owned subsidiary Laurel Acquisition Inc. ("Laurel"), a tender offer to purchase all issued and outstanding shares of common stock of Ocata Therapeutics, Inc. (NASDAQ: OCAT, President and CEO: Paul Wotton, "Ocata") for a price of US\$8.50 per share net to the stockholder in cash ("Tender Offer"). Astellas commenced the Tender Offer on November 19, 2015, U.S. Eastern Time, and the Tender Offer, as previously extended, expired at 5:00 p.m., U.S. Eastern Time, on February 9, 2016, and was not further extended. The board of directors of Astellas approved the Tender Offer on November 10, 2015.

Following successful completion of the Tender Offer, Laurel has been merged into Ocata on February 10, 2016, U.S. Eastern Time, with Ocata surviving the merger as a consolidated subsidiary of Astellas. As a result of the merger, Ocata's

