

PILOTNA ŠTUDIJA ZDRAVLJENJA POOBESEVALNE KSEROSTOMIJE Z ALOGENSKIMI MEZENHIMSKIMI STROMALNIMI MATIČNIMI CELICAMI – ŠTUDIJSKI PROTOKOL

Urban Švajger^{1,2} in Primož Strojan³

¹ *Oddelek za terapevtske storitve, Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šljajmerjeva c. 6, 1000 Ljubljana, Slovenija*

² *Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

³ *Sektor radioterapije, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

Elektronski naslov: pstrojan@onko-i.si; Vodilni avtor: Primož Strojan

Radioterapija je eden izmed treh temeljnih terapevtskih načinov zdravljenja v onkologiji. V skupini bolnikov z rakom glave in vratu, ki v Sloveniji predstavljajo 3% vseh malignih tumorjev, je z radioterapijo zdravljenih okoli 80% vseh, ki zbolijo za tem rakom (1, 2). Žal radioterapija povzroča akutne in kasne stranske učinke. Do poškodb pride zaradi z obsevanjem povzročene poškodbe DNA, porasta reaktivnih kisikovih spojin in posledične smrti različnih tipov celic, vključno z matičnimi celicami (MC) (3, 4). Ti bolniki pogosto razvijejo kserostomijo (občutek suhih ust zaradi hipofunkcije žlez slinavk) (5, 6). Obstoječi terapevtski pristopi pri teh bolnikih so zelo omejeni in neučinkoviti. Prav tako ne vplivajo na izboljšanje funkcije žlez v smislu njihove regeneracije.

Mezenhimske stromalne matične celice (MSC) so heterogena celična populacija s številnimi terapevtskimi lastnostmi (7). Njihovi učinki so povezani z imunomodulacijo in regeneracijo, ki jih večinoma izražajo preko topnih dejavnikov (npr. citokini ali trofični dejavniki) (8). Del populacije MSC predstavljajo tudi multipotentne MC, ki so sposobne nadomeščanja poškodovanih tkiv. MSC za klinično rabo pridobivamo iz različnih bioloških virov (npr. kostni mozeg, adipozno tkivo, tkivo popkovnice). Tako pridobljene MSC odlikuje nizko izražanje molekul poglobitve tkivne skladnosti, zaradi česar so uporabne tudi v alogenskem kontekstu.

Zaradi kompleksne patologije z obsevanjem povzročene kserostomije in dejstva, da gre lahko tudi za imunsko posredovano bolezen, predstavlja napredno zdravljenje z MSC inovativen terapevtski pristop. Kliničnih dokazov o učinkovitosti tovrstne terapije je manj kot pri drugih indikacijah. Leta 2018 so objavili prve rezultate klinične raziskave, ki je preučevala varnost in učinkovitost avtoložnih MSC za zdravljenje kserostomije (9). Leta 2022 so raziskavo nadgradili z objavo rezultatov zdravljenja kserostomije z alogenskimi MSC (10). V obeh primerih so kot vir MSC uporabili maščobno tkivo in potrdili varnost in preliminarno učinkovitost takega zdravljenja.

Namen naše raziskave je, da prvič na ljudeh ocenimo varnost in preliminarno učinkovitost uporabe alogenskih MSC pridobljenih iz tkiva popkovnice za zdravljenje z obsevanjem povzročene kserostomije. Te MSC odlikuje visoka stopnja matičnosti

in izrazito imunomodulatorno delovanje. Raziskavo bomo izvedli na Onkološkem Inštitutu Ljubljana v sodelovanju z Zavodom RS za transfuzijsko medicino, Klinikom za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Inštitutom za biokemijo in molekularno genetiko Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Izvedli bomo nerandomizirano, enocentrično in odprto raziskavo faze I. V raziskavo bomo vključili 10 bolnikov (intervencijska skupina) in 10 zdravih prostovoljcev (kontrolna skupina). Bolniki v intervencijski skupini bodo prejeli ultrazvočno vodeno aplikacijo 50×10^6 MSC v vsako parotidno žlezo in 25×10^6 MSC v vsako submandibularno žlezo. Naš primarni cilj bo spremljanje varnosti intervencije. Naši sekundarni cilji bodo:

- (i) učinkovitost intervencije, ki jo bomo dokazovali z merjenjem nestimuliranega in stimuliranega pretoka in sestave sline, s stopnjo kserostomije, scintigrafsko oceno presaditve/retence/migracije alogenskih MSC, označenih s [^{99m}Tc]Tc-exametazime in s kakovostjo življenja bolnikov;
- (ii) kakovost sline po intervenciji;
- (iii) radiološke spremembe po intervenciji;
- (iv) scintigrafske spremembe po intervenciji;
- (v) in morfološke spremembe žleznega tkiva po intervenciji.

Po zdajšnjih podatkih terapija kserostomije z MSC domnevno pozitivno vpliva na regeneracijo poškodovanih žlez in posledično na izboljšanje njihove funkcije. Za bolnike s kserostomijo predstavlja obetavno novo terapijo, ki lahko pomembno izboljša njihovo kakovost življenja. Pričakujemo, da bodo rezultati naše raziskave pomembno prispevali k razumevanju tovrstnega zdravljenja in njegove uporabnosti ter možnosti njegove optimizacije v prihodnosti.

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Peng X, Wu Y, Brouwer U, et al. Cellular senescence contributes to radiation-induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):854.
4. Hubenak JR, Zhang Q, Branch CD, Kronowitz SJ. Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(1):49e-56e.
5. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277-292.
6. Siddiqui F, Movsas B. Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):340-9.
7. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):726-736.

8. Primorac D, Molnar V, Maticic V, et al. Comprehensive review of knee osteoarthritis pharmacological treatment and the latest professional societies' guidelines. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):205.
9. Grønhøj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P, et al. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(3):581-592.
10. Lynggaard CD, Gronhoj C, Christensen R, et al. Intraglandular off-the-shelf allogeneic mesenchymal stem cell treatment in patients with radiation-induced xerostomia: A safety study (MESRIX-II). *Stem Cells Transl Med*. 2022;11(5):478-489.

P18