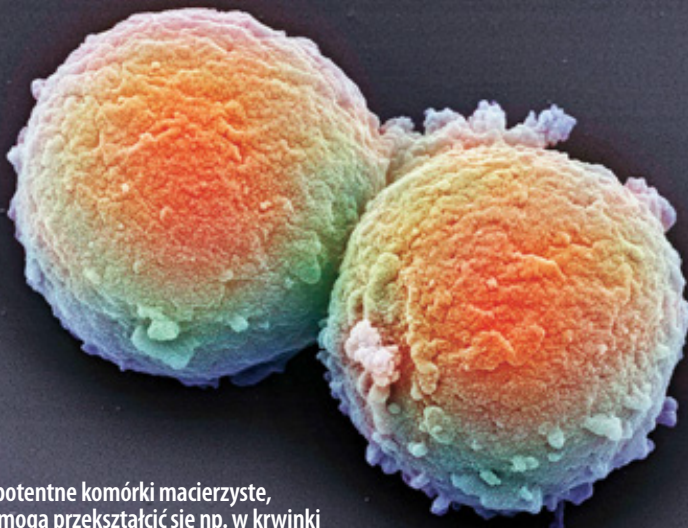


# Cudowne i niebezpieczne

Prof. Józef Dulak o tym, co tak naprawdę potrafią wyleczyć komórki macierzyste



Multipotentne komórki macierzyste, które mogą przekształcić się np. w krwinki czerwone (erytrocyty) lub białe (leukocyty).

© EAST NEWS/SPL

MARCIN ROTKIEWICZ: – **Komórki macierzyste miały być Świętym Graalem nauk biomedycznych. Rzeczywiście go odnaleziono?**

JÓZEF DULAK: – Faktem jest, że pod koniec ubiegłego wieku rozbudzono ogromne nadzieje. Np. w grudniu 1999 r. jedno z najbardziej prestiżowych czasopism naukowych, amerykański tygodnik „Science”, uznało ówczesne badania nad komórkami macierzystymi za przełomowe. Choć komórki macierzyste znane były już nauce sporo wcześniej, to właśnie wtedy zaczęło być o nich głośno.

**W artykule uzasadniającym ten wybór napisano, że mają one tak duży potencjał, iż pewnego dnia posłużą do naprawiania uszkodzonych nerwów czy hodowania tkanek, np. serca lub wątroby. W innych publikacjach wymieniano jednym tchem leczenie udarów mózgu, cukrzycy, choroby Parkinsona i zawałów serca. Tymczasem dziś...**

...mamy spory problem ze stosowaniem niesprawdzonych metod nazywanych „terapiami komórkami macierzystymi”. A pacjenci poszukujący

w desperacji skutecznych sposobów leczenia płacą za nie gigantyczne pieniądze. Nie zdając sobie sprawy, że skuteczne stosowanie komórek macierzystych w medycynie jest dziś ograniczone do ściśle określonych chorób.

**Czym w ogóle są komórki macierzyste, bo to pojemny worek, do którego wrzuca się różne rzeczy?**

I stąd wiele nieporozumień. Zaczniemy od tego, że komórki macierzyste mają dwie wyjątkowe zdolności – potrafią się w teoretycznie nieograniczony sposób dzielić i przekształcać w różne typy komórek. Przy czym ta druga umiejętność nie jest dana wszystkim komórkom nazywanym macierzystymi. Komórki tworzące ludzki zarodek na bardzo wczesnym etapie jego rozwoju są totipotencjalne, czyli potrafią zmienić się w dosłownie każdą komórkę ludzkiego ciała i utworzyć łożysko. W niewiele późniejszym stadium rozwoju zarodka – blastocysty – zawiera on już trochę inne, tzw. pluripotencjalne komórki macierzyste różniące się do niemal wszystkich komórek z wyjątkiem budujących łożysko.

Ta ogromna plastyczność zarodkowych komórek macierzystych przyciągnęła uwagę naukowców oraz wywołała gorące debaty etyczne. Żeby pobrać je do badań i namnażać w laboratorium, trzeba było bowiem zniszczyć ludzki zarodek będący na tym etapie grudką niewielu komórek. Z tego powodu za rządów konserwatywnego prezydenta George’a W. Busha zabroniono w USA finansowania z publicznych pieniędzy eksperymentów naukowych z użyciem komórek macierzystych pochodzących z ludzkich zarodków. Spowolniło to badania w tej dziedzinie.

**Ale w dorosłym organizmie człowieka również można znaleźć komórki macierzyste.**

Tak, w szpiku kostnym są tzw. multipotentne komórki macierzyste, czyli zdolne różnicować się tylko do pewnej ograniczonej grupy komórek. To z takich komórek szpiku powstają krwinki czerwone (erytrocyty), białe (leukocyty) i płytki krwi. Stąd nazywa się je krwiotwórczymi (hematopoetycznymi) komórkami macierzystymi. Ale mamy w naszych organizmach również unipotencjalne komórki macierzyste, które – jak wskazuje nazwa – mogą przekształcić się w jeden typ komórek. Przykładem są pewne komórki macierzyste skóry, dzięki którym potrafi się ona regenerować, czy komórki satelitarne odnawiające mięśnie szkieletowe.

Naukowcom w pewnym momencie udało się jednak obejść naturalne ograniczenia komórek macierzystych znajdujących się w dorosłym organizmie. W 2006 r. japoński badacz Shinya Yamanaka ogłosił odkrycie metody uzyskiwania tzw. indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC – ang. *induced pluripotent stem cells*), za co 6 lat później otrzymał Nagrodę Nobla. Udało mu się tak „przeprogramować” komórki tkanki łącznej (fibroblasty), że potrafiły zmienić się w komórki pluripotencjalne (nadał im nazwę iPSC), które następnie mogły być różnicowane np. w neurony.

**Jak to osiągnął?**

Wprowadzając dodatkowe cztery geny do DNA fibroblastów i utrzymując je w specjalnej hodowli laboratoryjnej nawet przez kilkadziesiąt dni. Dzięki temu część z nich stawała się pluripotencjalna podobnie jak zarodkowe komórki macierzyste.

**Czy to nie rozwiązało kontrowersji etycznych?**

Rzeczywiście, iPSC można uzyskiwać w sposób akceptowalny dla przeciwników badań na zarodkowych komórkach macierzystych. Choć widzę w tym pewną hipokryzję, gdyż nie uzyskalibyśmy iPSC bez wcześniejszych badań na komórkach zarodkowych. I sądzę, że nadal takie badania są potrzebne, ponieważ nie może-



**Prof. dr hab. Józef Dulak** prowadzi badania z zakresu medycyny regeneracyjnej i komórek macierzystych, biologii naczyniowej oraz nowotworów. Kieruje Zakładem Biotechnologii Medycznej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, jest członkiem Polskiej Akademii Umiejętności, prezesem Europejskiego Towarzystwa Biologii Naczyniowej (EVBO), doktorem honoris causa Uniwersytetu w Orleanie. Prof. Dulak jest współautorem ponad 170 publikacji naukowych.

my jeszcze dziś powiedzieć: zarodkowe komórki macierzyste nas nie interesują, wystarczy zajmować się tymi indukowanymi. One się jednak różnią.

#### **Co potrafimy dziś skutecznie leczyć za pomocą komórek macierzystych?**

Po pierwsze, wykonujemy przeszczepy szpiku kostnego, czyli m.in. krwiotwórczych komórek macierzystych. Do dziś na świecie zostało przeprowadzonych grubo ponad milion tego typu zabiegów, dzięki którym leczy się nowotwory krwi lub niedobory odporności.

Po drugie, dysponujemy metodą Holoclar zarejestrowaną w ubiegłym roku przez Europejską Agencję Leków, a opracowaną w Centrum Medycyny Regeneracyjnej Uniwersytetu w Modenie. Wykorzystuje ona tzw. komórki rąbkowe znajdujące się w oku i mające zdolność regeneracji rogówki. Stosuje się je u pacjentów,

u których jedno oko uległo uszkodzeniu, np. na skutek oparzenia. Metoda ta polega na pobraniu rąbkowych komórek macierzystych ze zdrowego oka, wyhodowaniu z nich w laboratorium komórek rogówki i wszczępieniu pacjentowi do drugiego, chorego oka. Badania nad Holoclarem trwały kilkanaście lat.

Trzeci przykład zastosowania komórek macierzystych to przeszczepy komórek skóry w przypadku bardzo ciężkich oparzeń lub owrzodzeń. Moja koleżanka z wydziału dr hab. Justyna Drukała już od kilkunastu lat wspólnie z lekarzami pracuje nad wykorzystaniem tej metody.

Oprócz tych trzech zweryfikowanych metod prowadzone są oczywiście liczne prace eksperymentalne, ale na ich wyniki musimy cierpliwie czekać. Np. niedawno pojawiła się informacja o obiecujących rezultatach zastosowania komórek gle-

jowych uzyskanych z zarodkowych komórek macierzystych. Wstrzyknięto je do uszkodzonego rdzenia kręgowego i pacjent odzyskał częściową sprawność rąk. Miejmy nadzieję, że badania potwierdzą, iż to efekt działania komórek.

#### **Czym zatem są licznie oferowane „terapię komórkami macierzystymi”? Np. pewna prywatna klinika reklamuje w Polsce „leczenie autyzmu za pomocą komórek macierzystych”.**

To obietnice bez pokrycia, moim zdaniem naganne etycznie, tak jak odpłatne oferowanie wielu podobnych „terapii” o nieudowodnionej skuteczności. W pewnej publikacji naukowej analizującej to zjawisko w USA doliczono się aż 570 klinik proponujących pacjentom terapie oparte na ich własnych komórkach nazywanych komórkami macierzystymi. Najczęściej są one pobierane z tkanki tłuszczowej czy szpiku kostnego i traktowane jako panaceum na wszelkie możliwe choroby.

Popularność tych terapii wiąże się z pewną koncepcją z lat 90. XX w., sugerującą, że w różnych narządach, a przede wszystkim w tkance tłuszczowej, znajdują się tzw. mezenchymalne komórki macierzyste posiadające zdolność różnicowania się do niemal wszystkich typów komórek. Inne publikacje z tamtego czasu sugere-

REKLAMA



**EUROPEJSKIE  
TARGI MUZYCZNE  
cojestgrane24**

## **DEBORAH BROWN QUARTET + SYLWESTER OSTROWSKI**

**oraz NFM Leopoldinum  
Gość specjalny: Bobby Watson**

**Koncert  
From Kansas City with love  
27 LISTOPADA | GODZ. 19  
Warszawa | Teatr Dramatyczny**



**DEBORAH  
BROWN**



**SYLWESTER  
OSTROWSKI**

**BILETY DOSTĘPNE NA TARGICOJESTGRANE.PL**

ORGANIZATORZY

PATRONI MEDIALNI

AGORA

cojestgrane24

Warszawski Program  
Edukacji Kulturalnej

GAZETA.PL

metrocafe.pl

EXAMPLE.PL

HIRO

MUSIC

AL

SO!

► rowały też, że przeszczepienie komórek macierzystych ze szpiku kostnego do serca sprawia, iż różnicują się one do komórek mięśnia sercowego i dzięki temu potrafią naprawić uszkodzenia po zawałach. Albo że komórki ze szpiku kostnego wszczepione do mózgu przekształcają się w neurony. Badania te, jak się później okazało, nie spełniały standardów rzetelności naukowej lub były pomyłką.

#### **Czym grożą niesprawdzone terapie?**

W czerwcu tego roku brałem udział w kongresie International Society for Stem Cell Research (ISSCR), czyli międzynarodowego towarzystwa skupiającego naukowców zajmujących się badaniem komórek macierzystych. W trakcie jednego z paneli dokładnie omawiano przypadek pewnego mężczyzny, który doznał udaru mózgu i miał niewielkie problemy z poruszaniem się oraz bezwładność jednej ręki, ale poza tym funkcjonował normalnie. Szukał jednak sposobu, by powrócić do pełnej sprawności.

Pojechał m.in. do Meksyku i Argentyny, by poddać się czemuś, co wyłącznie w cudzysłowie można nazwać „terapią komórkami macierzystymi”. W ciągu następnych kilku lat jego stan się pogarszał. W końcu trafił do szpitala, gdzie lekarze zdiagnozowali potężny guz w rdzeniu kręgowym. Nie wywodził się on z komórek organizmu pacjenta, tylko tych wstrzykniętych w pseudoklinice. Przy czym nie wiadomo, jakie to były komórki. Być może zarodkowe, których żaden uczciwy lekarz czy naukowiec nie poda w formie nieodróżnicowanej. Takie nieodróżnicowane komórki mogą bowiem utworzyć teratomę, czyli nowotwór nazywany potwornikiem, gdyż stanowi bezładną mieszaninę rozmaitych typów tkanek. Sytuacja tego pacjenta jest dramatyczna – nie może się poruszać, a guz w tym stadium okazał się nieusuwalny.

#### **Czy tylko nieodróżnicowane komórki zarodkowe są niebezpieczne dla pacjentów?**

Nie. Np. mezenchymalna komórka macierzysta posiada coś, co można nazwać jej „pamięcią”, czyli informację, w co się może przekształcić. Kilka lat temu zetknąłem się z opisem przypadku pacjentki, która poddała się terapii w jednej z klinik chirurgii plastycznej w Kalifornii. Wykorzystano w niej własne komórki mezenchymalne kobiety – miały zlikwidować zmarszczki na twarzy. Po pewnym czasie pacjentka zaczęła odczuwać ból przy zamknięciu powiek, a ponadto słyszała jakiś dziwny dźwięk. Okazało się, że z komórek rozwinęły się małe kostki.

#### **Na wspomnianym przez pana kongresie ISSCR przyjęto nowe wytyczne dotyczące badań nad**

#### **komórkami macierzystymi. Co się w nich znalazło?**

M.in. wyraźne zalecenie, by naukowcy i lekarze w sposób odpowiedzialny informowali opinię publiczną o rezultatach badań nad komórkami macierzystymi. ISSCR widzi bowiem poważny problem w zbyt entuzjastycznym i bezkrytycznym podejściu do różnych terapii podejmowanych w ośrodkach badawczych. Chodzi przede wszystkim o to, by nie dawać złudnej nadziei.

#### **Dodatkowym problemem są poważne pomyłki czy wręcz oszustwa w badaniach nad komórkami macierzystymi.**

Niestety, było kilka takich sytuacji. Najgłośniejszy skandal dotyczył tzw. STAP, czyli metody przekształcania zwykłych komórek organizmu w pluripotencjalne, a nawet totipotencjalne komórki macierzyste. Na początku 2014 r. w prestiżowym tygodniku naukowym „Nature” ukazały się dwie prace japońskich i amerykańskich badaczy, dowodzące, że można uzyskać STAP w stosunkowo prosty, szybki i tani sposób: traktując komórki słabym kwasem. Wyglądało to na wielką naukową sensację. Dlatego wszyscy rzucili się do testowania tej metody, ale bez powodzenia. Zaczęto więc dokładnie przyglądać się publikacjom z „Nature” i odkryto w nich błędy, a nawet podejrzewano oszustwo. Pół roku później tygodnik wycofał obydwa artykuły, a w grudniu 2014 r. Japończycy oficjalnie przyznali, że to nie jest metoda otrzymywania pluripotencjalnych komórek macierzystych.

Historia ta miała bardzo tragiczny wątek. Wybitny japoński badacz komórek macierzystych Yoshiki Sasai 5 sierpnia 2014 r. popełnił samobójstwo. Był mentorem dr Haruko Obokaty, uznanej za główną winowajczynię skandalu. Wprawdzie został oczyszczony z zarzutu udziału w oszustwie, ale mocno krytykowany go za zbyt słaby nadzór nad podopieczną.

Odium winy za STAP spadło głównie na Japończyków, ale według mnie sporą odpowiedzialność ponosi również dr Charles Vacanti z Harvard Medical School, współautor niesławnych publikacji w „Nature”. Co ciekawe, do dziś upierający się, że STAP istnieją i potrafi je uzyskać. Z Vacantim jest jeszcze jeden kłopot. W 2001 r. opisał on „spore-like cells”, czyli małe komórki znajdujące się w ludzkim organizmie, mające mieć cechy komórek pluripotencjalnych. A ponadto odporne na niskie i wysokie temperatury – według niego można je było zamrażać bez żadnych środków zabezpieczających, jak również prawie gotować. Problem w tym, że nikt inny nie potwierdził ich istnienia.

#### **Pan przeżył podobną historię. Dotyczyła ona tzw. VSEL, czyli bardzo małych komórek przypominających komórki zarodkowe, które odkrył w 2006 r. prof. Mariusz Ratajczak. Miały znajdować się w różnych tkankach dorosłego organizmu.**

Moja grupa badawcza była członkiem konsorcjum zajmującego się, wspólnie z prof. Ratajczakiem, VSEL. My badaliśmy różne typy komórek macierzystych, opublikowaliśmy kilkanaście prac. Kłopot pojawił się wówczas, gdy młodszy kolezdy w naszym zakładzie, grupa niezwykle rzetelnych badaczy, zaczęli zwracać uwagę na poważne wątpliwości co do wyników dotyczących VSEL. W pracy opublikowanej w maju 2013 r. wykazaliśmy, że nie są to pluripotencjalne komórki macierzyste, ponieważ nie mają typowych ich cech funkcjonalnych. VSEL okazały się w dużej części martwymi bądź obumierającymi komórkami. Za opublikowanie tej pracy usunięto moją grupę z owego konsorcjum, ale niezależnie od nas cechy tych komórek zakwestionowały inne zespoły badawcze, m.in. prof. Irvinga Weissmana z Uniwersytetu Stanforda [więcej na ten temat: POLITYKA 34/13].

#### **Ile lat potrzeba, by dokonać się znaczący postęp w zastosowaniach komórek macierzystych w medycynie?**

Myślę, że na ich szersze kliniczne wykorzystanie poczekamy kolejne dekady. Komórki pluripotencjalne posłużą do opracowania terapii wielu chorób. Z kolei komórki specyficzne dla konkretnych narządów będą wykorzystywane do leczenia konkretnych schorzeń. Ale bez szeroko zakrojonych badań naukowych i sporych nakładów finansowych nie osiągniemy oczekiwanego postępu.

#### **W kontekście komórek macierzystych mówiło się również o hodowaniu z nich całych narządów w laboratoriach. Czy to kompletne science fiction?**

Na razie udaje się uzyskiwać tzw. organoidy, czyli coś w rodzaju mininarządów. Np. kilka lat temu austriacki zespół stworzył „minimózgi” z komórek pluripotencjalnych (iPSCS) uzyskanych ze skóry dwóch osób: zdrowej i cierpiącej na wodogłowie. Organoidy są doskonałym narzędziem do badania mechanizmów chorób i testowania leków. Dlatego trwają prace nad miniwątrobą i mininerką. Ale czy kiedykolwiek uda się uzyskać w pełni funkcjonalny narząd? Ewolucja miała na stworzenie organów kilkaset milionów lat, a my próbujemy powtórzyć to w bardzo krótkim czasie. Niemniej jednak w komórkach macierzystych tkwi ogromny potencjał dla medycyny. Tylko należy mówić o tym z umiarem.

ROZMAWIAŁ MARCIN ROTKIEWICZ