

## KOMÓRKI MACIERZyste I TERAPIE KOMÓRKOWE

# Rzeczywistość i ograniczenia

Komórki macierzyste, czyli niezróżnicowane komórki mające zdolność do regeneracji uszkodzonych tkanek i narządów, mają olbrzymie możliwości terapeutyczne. Ale trzeba też mieć na uwadze, że jest wiele rodzajów tych komórek, ich zdolności regeneracyjne są różne i najczęściej ograniczone tylko do tkanki, z której się wywodzą.

Prof. dr hab. **Józef Dulak** Zakład Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ

**N**ie każdy organ posiada komórki zdolne do regeneracji jego części w przypadku uszkodzenia czy choroby. I nie jest tak, że lekarz, stosując intensywnie dzielące się komórki, które często bez podstaw nazywane są macierzystymi, może poprawić stan zdrowia każdego chorego.

Niestety, medycyna regeneracyjna obrosła mitami i nieporozumieniami. Wiara we wszechmoc komórek macierzystych jest także wykorzystywana do reklamowania zabiegów, które poprzez stylizowany na naukowe brzmienie język, sugerują niezwykle możliwości komórek krwi pępowinowej, galarety Whartona ze sznura pępowinowego, tkanki tłuszczowej oraz wielu innych, o których ze względu na brak miejsca nie będą tutaj wspominał.

## UZASADNIONE ZASTOSOWANIA

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy naukowej i medycznej, popartej oświadczeniami najważniejszych instytucji rejestrujących leki oraz towarzystw naukowych, potwierdzone – czyli uzasadnione i skuteczne zastosowania komórek macierzystych – ograniczone są do leczenia chorób krwi (nowotwory krwi, niedokrwistości, niedobory odporności), niektórych chorób spichrzeniowych, regeneracji nabłonka uszkodzonej rogówki oraz regeneracji skóry. Kilka z tych terapii jest oficjalnie zarejestrowanych (w leczeniu ciężkiego złożonego niedoboru

odporności spowodowanego brakiem deaminazy adenozykowej, w leczeniu uszkodzenia nabłonka rogówki, w leukodystrofii metachromatycznej), inne (przeszczepy szpiku lub krwi pępowinowej w chorobach krwi) są stosowane w praktyce klinicznej dzięki skuteczności potwierdzonej wieloletnimi obserwacjami i badaniami. Wszystkie mają podstawy biologiczne – wykorzystuje się w nich bowiem komórki macierzyste związane z narządami, których choroba dotyczy – a więc komórki krwiotwórcze różnicujące do komórek krwi, komórki rąbkowe do regeneracji nabłonka rogówki, a komór-

**Przedstawione pokrótce w tym tekście problemy są przedmiotem analiz zespołu powołanego przez Naczelną Radę Lekarską.**

ki macierzyste naskórka do regeneracji ciężko oparzonej skóry lub w dziedzicznych ciężkich chorobach pęcherzowego oddzielania się naskórka (łac. epidermolysis bullosa). Są to zatem uzasadnione zastosowania homologiczne. Ponadto są to zazwyczaj komórki autologiczne – czyli własne pacjenta – by nie dopuścić do ich odrzucenia przez układ immunologiczny. Stosuje się także przeszczepy allogeniczne (komórki pobrane od innej osoby), ale

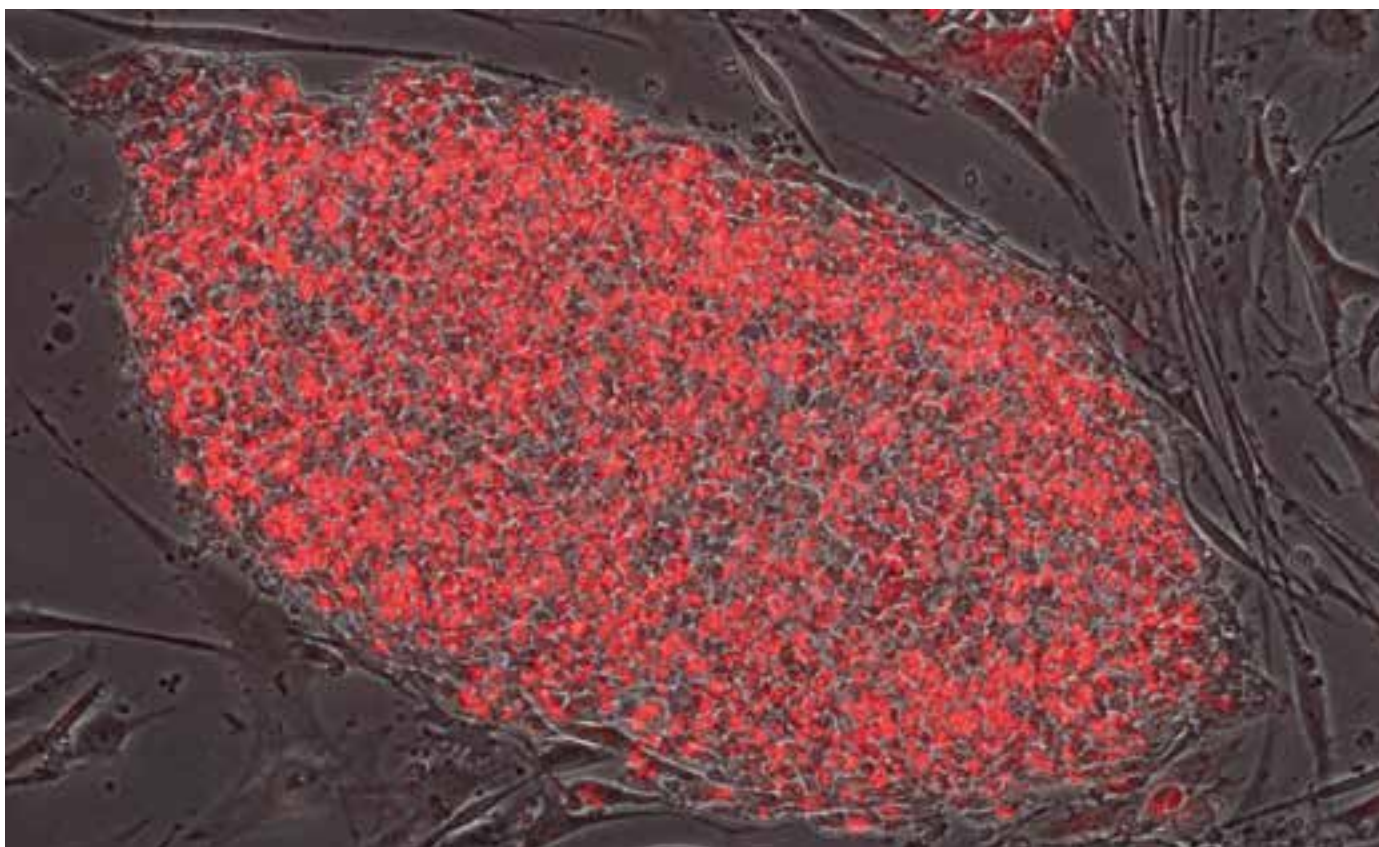
muszą być one jak najlepiej dopasowane genetycznie do biorcy, a zadaniem takich przeszczepów jest także wykorzystanie zdolności komórek szpiku od obcego dawcy do reakcji przeszczepu przeciw białaczce, w celu dodatkowej eliminacji komórek nowotworowych pacjenta.

Niewątpliwie, różne komórki macierzyste mają szansę szerszego zastosowania w terapii. Prowadzone są liczne badania podstawowe i wczesne próby kliniczne, np. w chorobach spichrzeniowych, chorobie Parkinsona, chorobie Stargardta, zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem czy też uszkodzeniu rdzenia kręgowego, podczas których pacjenci otrzymują komórki zróżnicowane lub progenitorowe, otrzymane z właściwie dobranych komórek macierzystych, dopasowane do tkanki, którą mają leczyć. Badania kliniczne są we wczesnej fazie i nie są dostępne komercyjnie.

## REGENERACYJNE MITY

Tymczasem na całym świecie, w tym także w Polsce, chorzy natrafiają na informacje o terapii komórkami macierzystymi wielu chorób. Słyszą o płatnych ofertach, w których określenie „komórka macierzysta”, odnosi się do podawania najczęściej obcych dla pacjentów komórek, często o wątpliwej „macierzystości”, pozyskiwanych z różnych, wspomnianych wyżej tkanek.

Pacjenci i rodzice ciężko chorych dzieci uzyskują informację, że komórki te nie zostaną odrzucone przez układ immunologiczny, bowiem są przez niego (rzekomo)



Kolonia ludzkich komórek macierzystych hodowanych w laboratorium (badania podstawowe ZBM WBBiB UJ finansowane przez Narodowe Centrum Nauki)

tolerowane. Dowiadują się, że komórki krwi pępowinowej czy komórki z galarety Whartona są skuteczne w leczeniu autyzmu, porażenia mózgowego dziecięcego, stwardnienia zanikowego bocznego, rdzeniowego zaniku mięśni, dystrofii mięśniowych, epilepsji czy w dziedzicznych ślepotach, mają pomagać po zawale serca, udarze mózgu czy nawet pacjentom w stanie wegetatywnym, a ostatnio ciężko chorym na COVID-19. Mają działanie immunomodulujące, parakrynnie, stymulując troficznie zdolności regeneracyjne organizmu poprzez transfer eksosomów, cytokin, mikroRNA oraz mitochondriów.

Celowo zgromadziłem w jednym miejscu kilka być może obco brzmiących terminów, ale tak wyglądają elementy tej swoistej strategii marketingowej, mającej skłonić do zdecydowania się na wysoce kosztowne, ale nazywane innowacyjnymi zabiegami z wykorzystaniem – oczywiście – „komórek macierzystych”. Bo w tym określeniu i takich specjalistycznych terminach wydaje się tkwić klucz do zachęcania pacjentów poprzez reklamy, ale także poprzez publikowanie prac naukowych, których zasadność, podstawy metodologiczne i sposób prezentacji wzbudzają wiele wątpliwości i zastrzeżeń

zarówno naukowców, jak i lekarzy.

Jak podkreśliłem wcześniej, stanowiska instytucji rejestrujących i najważniejszych towarzystw naukowych są jednoznaczne. Zwracają one uwagę na pojawianie się licznych prywatnych klinik proponujących niepotwierdzone terapie, a także na zagrożenia wynikające ze stosowania zbyt łagodnych kryteriów dopuszczania terapii eksperymentalnych.

#### CO NA TO NAUKA?

Wielokrotnie o braku zasadności stosowania i braku skuteczności komórek pobieranych z różnych narządów w leczeniu wad wrodzonych, dziedzicznych i nabytych chorób neurologicznych, chorób mięśni, oczu, skóry i innych informowali przedstawiciele FDA (Food and Drug Administration) – ostatnio w artykule w „JAMA” („Journal of American Medical Association”) w czerwcu 2020 r.<sup>1</sup>

Towarzystwo naukowe ISSCR (International Society for Stem Cell Research) przygotowało w roku 2016 specjalne wytyczne przestrzegające przed tego rodzaju ofertami<sup>2</sup>, w czerwcu 2019 r.<sup>3</sup> ponowiło swoje zastrzeżenia, a we wrześniu tegoż roku jego ówczesny prezydent, prof. Deepak Srivastava, dyrektor Gladstone

Institute w San Francisco, w zdecydowanych słowach przestrzegał przed stosowaniem jednego rodzaju komórek w tak różnych chorobach<sup>4</sup>. Najnowsze wytyczne ISSCR z maja tego roku<sup>5</sup>, szeroko komentowane na łamach najważniejszych czasopism (w tym np. „Nature” i „Stem Cell Reports”<sup>6</sup>) podtrzymują wyrażane wcześniej zastrzeżenia – bo niestety problem nie znikł, a wręcz zdaje się nasilać.

28 kwietnia 2020 r. jednoznaczne stanowisko przedstawił Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (CAT – Committee for Advanced Therapies) Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency). Tłumaczenie tego oświadczenia ukazało się na stronie Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego<sup>7</sup>. Czytamy w nim: „Z uwagi na ogromny wzrost liczby terapii komórkowych reklamowanych jako leki stosowane w leczeniu wielu poważnych schorzeń, w tym nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych, autyzmu, porażenia mózgowego, dystrofii mięśniowej i utraty wzroku, CAT ostrzega przed stosowaniem niepotwierdzonych terapii. Terapie takie mogą być nieskuteczne, zwiększać ryzyko poważnych działań niepożądanych, w tym infekcji, niepożądanych reakcji immunologicznych,

powstawania nowotworów, utraty wzroku, krwotoków mózgowych, a nawet prowadzić do śmierci”.

2 czerwca ub.r. ukazał się obszerny raport, przygotowany przez europejskie akademie nauk i akademie medyczne zrzeszone w naukowej radzie doradczej europejskich akademii nauk – EASAC (European Academies Science Advisory Council), której członkiem jest także Polska Akademia Nauk (PAN), oraz federacji europejskich akademii medycznych (FEAM – Federation of European Academies of Medicine). Informacje o raporcie EASAC-FEAM, w tym jego pełne polskie tłumaczenie, znajdują się na stronie PAN<sup>8</sup>.

W raporcie przestrzega się przed zagrożeniami tkwiącymi w nieuzasadnionych ofertach komercyjnych, ale zwraca się także uwagę na niebezpieczeństwa wynikające z faktu zbyt łagodnego podejścia instytucji regulujących, zezwalających na terapie eksperymentalne bez wystarczających podstaw. Należy podkreślić, że takie procedury, określone mianem eksperymentów leczniczych, wiążą się z kosztami ponoszonymi przez pacjentów i mają często charakter zabiegów bardzo inwazyjnych, jak np. podawanie obcych komórek dooponowo (dokanałowo) czy do obu gałek ocznych w trakcie jednego zabiegu.

## ETYKA I PRAWO

Potwierdzeniem raportu EASAC-FEAM jest najnowsze stanowisko ponad 140 akademii naukowych i medycznych zrzeszonych w InterAcademy Partnership, opublikowane 29 lipca br.<sup>9</sup>. PAN wraz z Komitetem Biotechnologii PAN

zorganizowała 25 listopada ub.r. specjalne webinarium poświęcone raportowi EASAC-FEAM. Na stronie webinarium<sup>10</sup> dostępne są wykłady zaproszonych gości, jak również zapis dyskusji, w której obok aspektów naukowych i krytyki rzekomej skuteczności „terapii” komórkowych, np. w autyzmie czy ślepotach, przedstawiono rozważania etyczne i prawne.

Stanowią one istotny element tego zagadnienia. Nie można bowiem przejść do porządku nad sugestiami, że problem wątpliwości merytorycznych (braku uzasadnienia naukowego) zostaje rozwiązany poprzez zatwierdzenie eksperymentu medycznego leczniczego przez lokalną komisję bioetyczną. Nie można uznać za wystarczające i zamykające dyskusję publikowanie opisów takich zabiegów w czasopismach naukowych, często o słabej reputacji, ale także tych powszechnie znanych. Niestety, jakość publikacji z tego zakresu budzi wiele wątpliwości, na co zwraca uwagę m.in. raport EASAC-FEAM. Tylko potwierdzenie skuteczności w uzasadnionych biologicznie i medycznie, właściwie zaplanowanych próbach klinicznych może być podstawą do rozważenia dopuszczalności tak często ryzykownych zabiegów. Decyzji, która powinna być w gestii instytucji mających odpowiednią wiedzę i rozeznanie w całej komplikacji zagadnienia. Czy takie kompetencje posiadają lokalne komisje bioetyczne?

Pojawia się także pytanie, czy zgodne z prawem jest stosowanie wyjątku szpitalnego na bardzo dużą skalę (można przeczytać nawet o kilku tysiącach pacjentów, dla których przygotowano

komórki nazywane macierzystymi), gdy z definicji taki wyjątek powinien być stosowany jedynie w ograniczonym zakresie? I w sytuacji rzeczywiście uzasadnionej – a czy tak jest np. u dzieci z autyzmem? Warto zwrócić uwagę na dramatyczny apel lekarki pediatry z Massachusetts Medical School w Worcester, sprzeciwiającej się inwazyjnym zabiegom z komórkami „macierzystymi”<sup>11</sup>, czy na petycję kilkunastu tysięcy osób w USA i Kanadzie wnioskujących o zamknięcie reklamowanego przez zespół z Duke University podawania dzieciom z autyzmem komórek z krwi pępowinowej czy galarety Whartona.

Zdaniem wspomnianych wyżej oficjalnych stanowisk pacjenci nie powinni być obciążani kosztami za eksperymentalne terapie. Co prawda polskie prawo nie zabrania płacenia za eksperymenty lecznicze, chociaż podczas ostatniej nowelizacji ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentysty była próba wprowadzenia takiego zapisu. Niemniej można postawić pytanie, czy etyczne jest pobieranie opłat za budzące tak liczne wątpliwości zabiegi, opłat często sięgających kilkuset tysięcy złotych, skłaniających do zbiorów publicznych czy zaciągania kredytów?

Przedstawione pokrótce w tym tekście problemy są przedmiotem analiz zespołu powołanego przez Naczelną Radę Lekarską. Rzetelne zajęcie się nimi jest kluczowe dla dobra pacjentów, polskiej medycyny i nauki. Jakość usług medycznych i nauki w Polsce nie zwiększy się bowiem poprzez propagowanie pozornie innowacyjnych zabiegów i badań. ■

### Cytowane piśmiennictwo

1. P.W. Marks, S. Hahn, „Identifying the Risks of Unproven Regenerative Medicine Therapies”, *JAMA* (2020), doi:10.1001/jama.2020.9375
2. ISSCR Guidelines – 2016: <http://www.isscr.org>
3. How to report false marketing claims and adverse events from clinics offering unapproved stem cells “therapies” – ISSCR, 20 June 2019 – <https://www.closerlookatstemcells.org/patient-resources/>
4. Deepak Srivastava – Don’t believe everything you hear about Stem cells. *Scientific American* – September 4, 2019
5. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation – May 2021 <https://www.isscr.org/policy/>

6. Turner, L. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: Supporting development of safe and efficacious stem cell-based interventions. *Stem Cell Reports* 16, 1394–1397 (2021).
7. Ostrzeżenie EMA przed stosowaniem niepotwierdzonych terapii komórkowych – Główny Inspektorat Farmaceutyczny – Portal Gov.pl. Główny Inspektorat Farmaceutyczny <https://www.gov.pl/web/gift/ostrezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych>
8. Akademia nauk ostrzegają przed „cudownymi” terapiami komórkami macierzystymi. PAN – 2 czerwca 2020 – <https://informacje.pan.pl>
9. Światowe akademie o medycynie regeneracyjnej – PAN – 3 sierpnia 2021. <https://informacje.pan.pl>
10. Webinarium PAN i Komitetu Biotechnologii PAN – 25 listopada 2020 r. – Medycyna regeneracyjna. <https://konferencja.pan.pl/medycyna-regeneracyjna/index.html>
11. H. Finlay-Moraele, „Invasive therapy for children with autism is not justified”, *Stem Cells Transl Med* 10, 826 (2021), doi:10.1002/sctm.20-0434.