

LIST DO REDAKCJI

Odpowiedź na list do redakcji „MSC-opciuszki, czyli zlekceważone z powodu nomenklatury superagentki Matki Natury”

Pani Izabela Zdolińska-Malinowska w przytoczonym powyżej tekście odniosła się do moich rozważań zawartych w artykule pt. *Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia* (Nauka, nr 1/2020). Nie będę ponownie rozwijał stanowiska szeroko wcześniej wyjaśnionego. Dla zrozumienia moich zastrzeżeń wobec bezpodstawnych zastosowań komórek nazywanych „macierzystymi” zachęcam jednak do lektury tekstu ze zrozumieniem. Zwrócę natomiast tylko raz jeszcze uwagę, że problem z komórkami „macierzystymi” to nie tylko problem z nazewnictwem niemającym pokrycia w cechach komórek, ale także z używaniem określenia „macierzyste” jako swoistego wabika, słowa magicznego, mającego przyciągać zainteresowanych. Potwierdzeniem takich obaw jest użycie przez Autorkę komentarza określenia „superagentki Matki Natury”. Raz jeszcze odsyłam Autorkę do tekstu z *Nature*, który cytowałem w moim artykule i zachęcam do jego dogłębnej analizy (Sipp D., Robey P.G., Turner L. *Clear up this stem-cell mess*. *Nature*. 2018 Sep; 561(7724): 455–457. doi: 10.1038/d41586-018-06756-9). Te „superagentki”, jak raczyła je nazwać Autorka, nie dlatego nie mają przypisywanych im efektów, że nie są komórkami macierzystymi, tylko dlatego, że przypisywane im efekty są wątpliwie i niepotwierdzone. Czyż naprawdę tak wiele wysiłku wymaga, by zastanowić się, w jaki sposób komórki, których właściwością jest zdolność różnicowania do kości, chrząstki i tłuszczu (bo to jedno z tzw. kryteriów MSC), leczą tak różne schorzenia, w liczbie ponad 100 wskazań, jak to Autorka raczyła zauważyć? Tylko dlatego, że coś produkują?

Mechanizmy działania tzw. MSC, których aż pięć proponuje Autorka, są, jak to przedstawiłem w artykule, często swoistymi hipotezami ratunkowymi, mającymi niewiele wspólnego z rzeczywistymi dowodami na skuteczność biologiczną, a tym bardziej terapeutyczną. Różne substancje są wydzielane przez wszystkie komórki, także i te, które nie zostały nazwane „macierzystymi”. Aby wykazać, że właśnie komórki „macierzyste” mają rzeczywisty, specyficzny efekt, powinno się przeprowadzić badania z odpowiednimi kontrolami. A tych jakże często brakuje w niezliczonych publikacjach mających być dowodem na skuteczność terapii z wykorzystaniem MSC.

Naukowcy wiedzą, że liczba publikacji, czy też opublikowanie badań w czasopiśmie z tzw. *impact factor*, nie rozstrzyga definitywnie o jakości pracy, a w sprawie, o której dyskutujemy, o zasadności zastosowania komórek, poprawności metodologicznej badań oraz skuteczności terapeutycznej. Wystarczy przypomnieć choćby historię publikacji zespołu Piero Anversy, ukazujących się w najbardziej rozpoznawanych czasopiśmie, których ponad 30 zostało wycofanych pod koniec roku 2018 przez Uniwersytet Harvarda. Te publikacje wywarły niezwykle silny negatywny wpływ na badania w zakresie medycyny regeneracyjnej serca – brak powtarzalności wyników i brak skuteczności zastosowanych terapii komórkami „macierzystymi” budziły przez lata wątpliwości krytycznych badaczy, chociaż nie brakowało, i nie brakuje nadal, osób gotowych stosować dowolne „mezenchymalne” komórki u pacjentów z niewydolnością serca. To oczywiście przypadek skrajny, chociaż niestety nierzadki. Może warto jednak o tym pamiętać, gdy sugeruje się, że liczba publikacji czy *impact factor* są wystarczającą miarą?

W swoim artykule zwracałem także uwagę na nadużywanie określenia ATMP, zwłaszcza jako wyjątku szpitalnego. Na ATMP powołuje się także Autorka listu, przytaczając liczne przykłady

ich zastosowań. Intrygujące, jak wiele ich jest. Tylko, jeżeli ATMP mają być stosowane na zasadzie wyjątku szpitalnego, to na jakiej podstawie stosuje się je na tak dużą skalę? Czy jest to zgodne z przepisami prawa, czy też słowo „wyjątek” ma inne znaczenie? Czy tak szerokie stosowanie niezatwierdzonych w Europie komórek MSC, np. z galarety Whartona jest zgodne z odpowiednimi regulacjami?

Autorka raczyła także przywołać dwie publikacje z moim udziałem, opisując je w sposób, sugerujący w przypadku pierwszej z nich, że były to badania kliniczne z wykorzystaniem komórek mezenchymalnych. Tymczasem w tej publikacji, istotnie opisującej wyniki badania klinicznego u pacjentów z ALS, zadania mojej grupy sprowadziły się do oznaczenia poziomu microRNA w otrzymanych próbkach. Niemniej oczywiście nie uchylam się od współautorstwa tej pracy. Jednak w tych badaniach lekarze z kliniki w Szczecinie zastosowali autologiczne komórki szpikowe (*autologous bone marrow-derive lineage negative early hematopoietic cells*) i nigdzie w tekście pracy nie pada stwierdzenie, że były to komórki mezenchymalne. Zatem sugestia Autorki, iż były to takie komórki, jest niezgodna z rzeczywistością. Należy ponadto podkreślić, że w odróżnieniu od ofert terapii w prywatnych instytucjach, były to komórki własne pacjenta (autologiczne) (a nie od niespokrewnionego dawcy, jakże często stosowane w komercyjnych klinikach) i były to zabiegi bezpłatne. Miałem i mam wątpliwości co do zasadności takich terapii i wiedzą o tym lekarze biorący udział w tej próbie. Uważam jednak także, i zaznaczałem to wielokrotnie publicznie, że pacjenci i lekarze po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości mają prawo podejmować (najlepiej dobrze uzasadnione biologicznie) eksperymentalne zabiegi, pod warunkiem, że pacjent/rodzina nie ponosi żadnych kosztów. Niemniej sam osobiście takich zabiegów nie polecałbym.

Druga praca przywołana przez Autorkę przedstawia badania eksperymentalne, w których komórki ze szpiku kostnego myszy syngenicznego (a więc identycznych genetycznie z biorcami) zostały użyte jako nośniki genu terapeutycznego. Nasz zespół zajmował się przygotowaniem wektorów do terapii genowej i transdukował komórki. Podkreślam, że były to badania eksperymentalne, a nie badania kliniczne. Dla sprawdzenia hipotezy badawczej zasadne jest przeprowadzenie doświadczeń na zwierzętach. Mogą one przybliżyć do znalezienia bezpiecznych sposobów podawania określonych substancji. Niemniej moje zdanie co do podawania takich komórek pacjentom do oka jest zdecydowanie negatywne i moje jasne stanowisko w tej sprawie znają główni autorzy tej pracy. Myślę także, że Autorka komentarza przyzna, iż takie badania eksperymentalne to zupełnie coś innego niż odpłatne wstrzykiwanie pacjentom do oczu komórek mezenchymalnych, w dodatku pochodzących od różnego genetycznie dawcy. Konsekwencje takich „terapii” mogą być tragiczne...

Autorka wymienia „15 leków i wyrobów medycznych zawierających komórki mezenchymalne zarejestrowanych do stosowania w dziewięciu różnych wskazaniach” (koniec cytatu). Nie wiem, z którego roku Autorka ma te dane i w jakich krajach te produkty zostały zarejestrowane, gdyż Autorka nie podaje źródła. Według mojej wiedzy mogą to być informacje sprzed ponad siedmiu lat, kiedy produkty te były na etapie badań, co nie oznacza, że były zarejestrowane do powszechnego stosowania (B.A. Syed & J.B. Evans, *Stem cell therapy market*, Nature Rev. Drug Discovery, 12: 185–186, 2013). W Europie od 2009 roku zarejestrowano 10 ATMP, spośród których cztery zostały wycofane, a spośród pozostałych sześciu żaden nie dotyczy zastosowań tak szeroko reklamowanych na stronach internetowych prywatnych klinik. Ponadto dla każdego rozumiejącego procesy biologiczne jest oczywiste, że to, iż np. Strimvelis, czyli modyfikowane genem ADA autologiczne komórki CD34+ (ATMP zarejestrowany w Europie w kwietniu 2016 roku) są bardzo skuteczne w terapii niedoboru odporności typu ADA, nie oznacza, że można Strimvelis

zastosować w terapii niedoboru typu X-SCID czy też w zespole Wiskotta-Aldricha, nie mówiąc już o ALS czy dystrofiach mięśniowych. A tymczasem takie niehomologiczne zastosowania „jednego rodzaju komórek na wszystko” są właśnie powszechne przy MSC. Na jakiej podstawie? To, że „coś” produkują, nie może być uzasadnieniem.

Powtarzam się, ale raz jeszcze chcę podkreślić moje przesłanie z głównego tekstu, że np. uzasadnione eksperymentalne zastosowanie komórek szpiku różnicujących do kości w celu regeneracji kości (co np. ma oferować przywołany przez Autorkę OsteoCel) nie jest żadnym wskazaniem do stosowania komórek mezenchymalnych z galarety Whartona w „leczeniu” autyzmu czy porażenia mózgowego. Wyjaśniałem to szczegółowo w moim artykule, ale najwyraźniej Autorka nie zrozumiała tych problemów, co zapewne jednak jest moją winą.... Trudno. Niemniej, nawet jeśli moje argumenty są dla Autorki nieprzekonywające, to jednoznaczne stanowiska uznanych towarzystw naukowych, przestrzegające przez nieuzasadnionymi terapiami, wykorzystującymi jeden rodzaj komórek „na wszystko”, pozostają w mocy. Jeśli Autorka i inni przedstawiciele PBKM oraz prywatnych klinik z nim współpracujących nie chcą (bo nie muszą) przyjmować moich tłumaczeń, to może próbują jednak zastanowić się głębiej nad oficjalnymi dokumentami odpowiednich instytucji?

Oprócz wcześniejszych jest również najnowsze. 28 kwietnia br. Komitet Zaawansowanych Terapii Europejskiej Agencji Medycznej (CAT EMA) opublikował stanowisko przestrzegające przed niepotwierdzonymi terapiami komórkowymi. W całości dostępne jest tutaj: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/ema-warns-against-using-unproven-cell-based-therapies_en.pdf. Dostępne jest także polskie tłumaczenie na stronie Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego – <https://www.gov.pl/web/gif/ostrzezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych>. Zacytuję fragment oryginalnego dokumentu – *The CAT's advice is in response to individuals, companies and hospitals promoting unproven cell-based therapies as cures for a broad range of conditions including cancer, cardiovascular diseases, autism, cerebral palsy, muscular dystrophy and vision loss. These treatments can pose serious risks to patients for little or no benefit* (koniec cytatu; podkreślenie moje). Jak widać wśród wymienionych z nazwy chorób, na które oferowane są niepotwierdzone terapie, przed którymi przestrzega CAT EMA, znalazły się autyzm, porażenie mózgowie, dystrofie mięśniowe – a więc te choroby, których „leczenie” (wśród wielu innych) oferują w Polsce prywatne kliniki. Jest wśród nich porażenie mózgowie, którego dotyczy praca Autorki.

W stanowisku tym znalazły się także ostrzeżenia o poważnych, w tym prowadzących do śmierci, efektach ubocznych spowodowanych takimi „terapiami”. Sądzę, że jest to wystarczająca odpowiedź na twierdzenia Autorki o „wyśmienitym” bezpieczeństwie stosowanych komórek. Warto zaznaczyć, że zacytowana jako dowód tej „wyśmienitości” praca – ref. 12 z listu Autorki – została napisana przez Arnolda Caplana i współpracowników, po których jednak trudno się spodziewać krytycznego spojrzenia na promowane przez nich od ponad 20 lat „superagentki”.

Niestety, zdaję sobie sprawę, że przekonanie zwolenników „MSC” jest bardzo trudne, chociaż wierzę, że nie jest niemożliwe. Póki co pozostaje tylko żywić nadzieję, że konsekwencje dla pacjentów nie okażą się dramatyczne.

JÓZEF DULAK

Zakład Biotechnologii Medycznej,
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii,
Uniwersytet Jagielloński

