

wprost

WT.

POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCyny
I ZDROWIA POLAKÓW

JAK POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA, PRYZNANYCH PRZEZ
MINISTRA NAUKI W RAMACH PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Spółeczna
Odpowiedzialność
Nauki

Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCYNY



NAUKOWCY Z MIBMiK OPRACOWUJĄ INNOWACYJNE LEKI

Fot. Arch. MIBMiK

Wizualizacja planowanej nowej siedziby MIBMiK

Nauka dla rozwoju medycyny

*Badania nad lekami mRNA nowej generacji, kontrolowany stan hibernacji, wpływ homeostazy żelaza na starzenie się – to niektóre z projektów, nad którymi pracują **POLSCY NAUKOWCY Z MIĘDZYNARODOWEGO INSTYTUTU BIOLOGII MOLEKULARNEJ I KOMÓRKOWEJ W WARSZAWIE**. Wyniki ich badań mogą mieć zastosowanie w medycynie i prowadzić do nowych terapii.*



Tekst: **Anna Rogala**

Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie (MIB-MiK) jest jednym z najnowocześniejszych instytutów w Polsce w dziedzinie biologii molekularnej i komórkowej. – W Instytucie prowadzimy badania w zakresie biologii RNA i biologii komórki, których wyniki przyczynią się do opracowa-

Nauka dla rozwoju medycyny

nia przełomowych podejść do leczenia chorób człowieka, w przypadku których obecne metody leczenia są niewystarczające lub niedostępne. Są to tak zwane badania translacyjne: od stołu laboratoryjnego do łóżka pacjenta – mówi dla „Wprost” dr Urszula Wyrzykowska, zastępca dyrektora ds. rozwoju w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. – Niedawno zainaugurowaliśmy międzynarodowy projekt RACE (akronim od RNA and Cell Biology – from Fundamental Research to Therapies), którego celem jest przekształcenie MIBMiK w światowej klasy centrum doskonałości w obszarze biologii RNA i biologii komórki.

Współdziałamy przy tym projekcie z naszymi partnerami: Zakładem Genetyki Człowieka Uniwersytetu w Edynburgu (MRC Human Genetics Unit of the University of Edinburgh) oraz Flamandzkim Instytutem Biotechnologii w Belgii (Flanders Institute for Biotechnology VIB).

Nauka dla rozwoju medycyny

Na realizację RACE otrzymaliśmy wspólnie niemal 15 mln euro dofinansowania z Komisji Europejskiej oraz z budżetu Wielkiej Brytanii. To powód do dumy, również dlatego, że **ZAJĘLIŚMY PIERWSZE MIEJSCE NA LIŚCIE RANKINGOWEJ, W KONKURSIE DO KTÓREGO STARTOWAŁO PONAD STO PROJEKTÓW** – dodaje dr Urszula Wyrzykowska.

Warto podkreślić, że duży udział w osiągnięciu tego sukcesu miał niezwykle profesjonalny dział grantów MIBMiK.

– Jesteśmy placówką międzynarodową: w 14 zespołach badawczych, pracują osoby z 18 krajów. W Międzynarodowym Komitecie Doradczym Instytutu zasiada 12 znamienitych naukowców z całego świata – wśród nich zdobywca Nagrody Nobla prof. Aaron Ciechanover z Izraela. To dla Instytutu zaszczyt, a także zobowiązanie do dążenia do doskonałości naukowej

Nauka dla rozwoju medycyny



*Dr Urszula
Wyrzykowska,
zastępca dyrektora
ds. rozwoju
w Międzynarodowym
Instytucie Biologii
Molekularnej
i Komórkowej
w Warszawie*

Nauka dla rozwoju medycyny

przekładającej się na innowacyjne terapie chorób człowieka – podkreśla dr Urszula Wyrzykowska.

Skuteczne terapie bazujące na mRNA

Do wytworzenia szczepionek mRNA w walce z wirusem SARS-CoV-2 wykorzystano fragment mRNA kodujący białko S wirusa, który został zamknięty w nanocząsteczce lipidowej, dzięki czemu w bezpieczny sposób był dostarczany do organizmu. Jednak procesy metabolizmu mRNA na poziomie organizmu nie zostały jeszcze całkowicie poznane, dlatego potrzebne są dalsze prace badawcze, aby udoskonalać szczepionki i terapie lecznicze oparte na RNA.

Od 2022 roku **MIBMIK KOORDYNUJE DUŻY PROJEKT FINANSOWANY** z Funduszu Polskiej Nauki „*Horyzont doskonałości w zastosowaniach matrycowego RNA w immunoOnkologii [HERO]*”.

Nauka dla rozwoju medycyny

Celem projektu jest opracowanie technologii terapeutycznego mRNA o wysokiej skuteczności i jej zastosowanie w immunoterapii nowotworów.

Jest on prowadzony przez grupy prof. Andrzeja Dziembowskiego, prof. Marcina Nowotnego oraz prof. Marty Międzyńskiej we współpracy z laboratoriami z Uniwersytetu Warszawskiego (grupy prof. Joanny Kowalskiej i prof. Jacka Jemielitego), Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (grupy prof. Dominiki Nowis i prof. Jakuba Gołąba) oraz Instytutu Chemii Fizycznej (grupa prof. Roberta Hołysta). Ponadto, pod koniec ubiegłego roku w MIBMiK rozpoczął się projekt pt. „ViveRNA. Principles of endogenous and therapeutic mRNA turnover in vivo”.

Na badania nad mechanizmami procesowania mRNA na poziomie komórki i całego organizmu, prof. dr hab. Andrzej Dziembowski, kierownik Laboratorium Biologii RNA w MIBMiK, otrzymał grant ERC Advanced (to jeden z najbardziej prestiżowych grantów w Europie, przeznaczony do realizowania ambitnych projek-

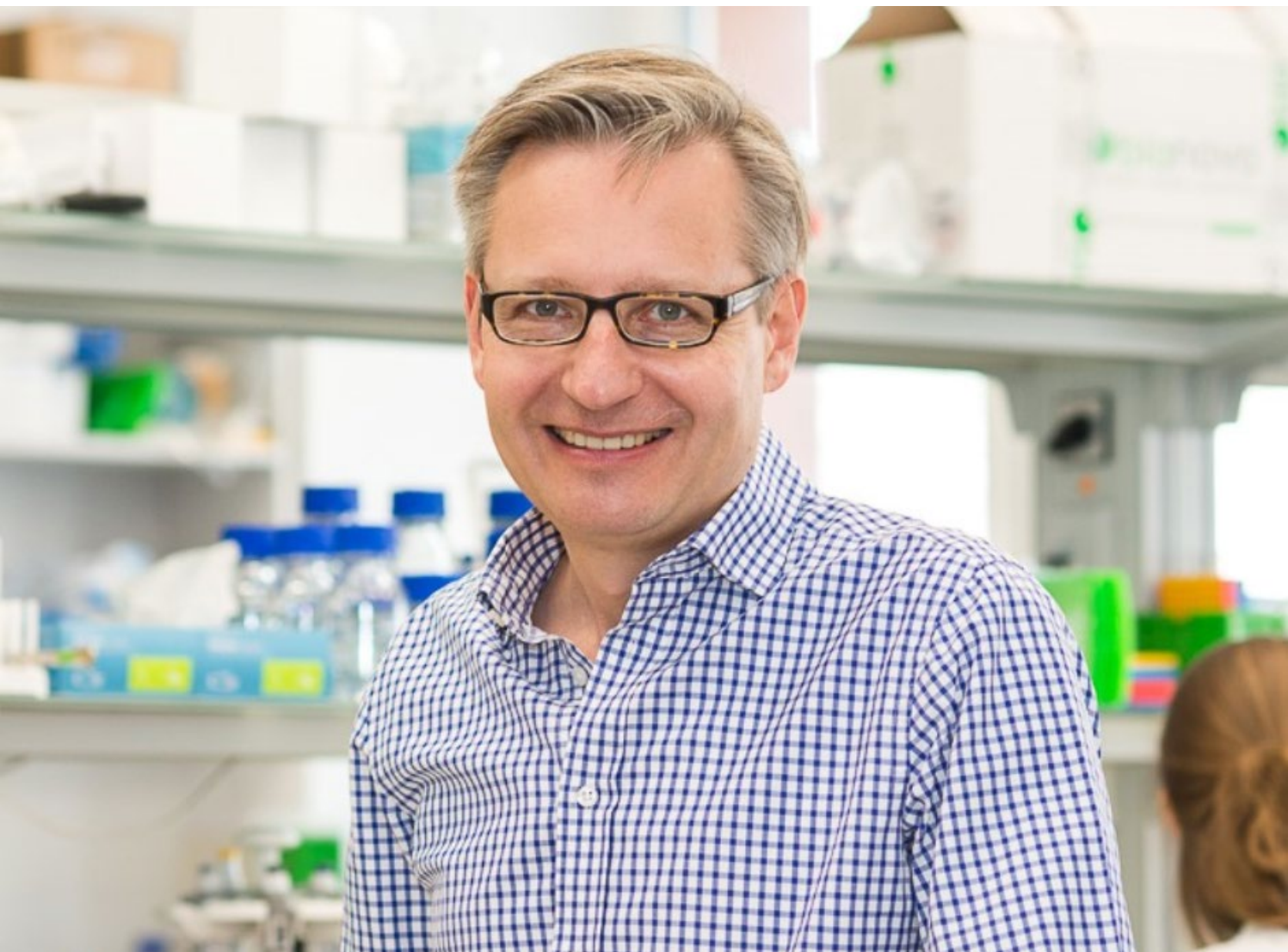
Nauka dla rozwoju medycyny

tów obarczonych wysokim ryzykiem). – mRNA czy to terapeutyczne, czy nasze własne, jest chronione przed destrukcją w komórkach przez specjalne struktury obecne na jego końcach, nazywanych końcami 5' i 3'. Są to: czapeczka na końcu 5' i ogon poli(A) na końcu 3'.

*W trakcie życia **MRNA OGON POLI-(A) JEST SYSTEMATYCZNIE SKRACANY,** a właśnie szybkość tego skracania determinuje stabilność mRNA – wyjaśnia prof. Andrzej Dziembowski.*

To ograniczenie skracania ogona poli(A) może zwiększyć skuteczność terapii bazujących na mRNA. W badaniach odkryto mechanizm przeciwdziałający skracaniu ogona poli(A), w wyniku którego szczepionki mRNA oraz niektóre komórkowe mRNA stają się bardziej stabilne, i dzięki temu bardziej efektywne. – To otwiera ciekawe ścieżki badań oraz może pozwolić na ulepszenie leków mRNA – dodaje prof. Dziembowski.

Nauka dla rozwoju medycyny



Fot. Arch. MIBMIK

Prof. Andrzej Dziembowski, biolog molekularny, biochemik, genetyk, za osiągnięcia naukowe otrzymał wiele wyróżnień, w tym nagrody: Narodowego Centrum Nauki (2013), Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2018) oraz Prezesa Rady Ministrów (2003, 2011, 2022)

Nauka dla rozwoju medycyny

Efekty badań mogą mieć znaczący wpływ na rozwój medycyny, m.in. na powstanie leków mRNA nowej generacji.

Sensory poziomu żelaza w organizmie

Niedobór żelaza dotyczy około miliarda ludzi na całym świecie. Ten mikroelement jest niezbędny dla wielu istotnych funkcji życiowych, ale zarówno deficyt, jak i nadmiar żelaza mogą być szkodliwe dla organizmu.

Dr Gabriela Żurawska wraz z zespołem z Laboratorium Homeostazy Żelaza MIBMiK, pod kierownictwem dr Katarzyny Mleczko-Saneckiej, przekonują, że poziom żelaza w organizmie musi być ściśle kontrolowany. W artykule pt. „Iron-triggered signaling via ETS1 and the p38/JNK MAPK pathway regulates Bmp6 expression”, opublikowanym w czasopiśmie „American Journal of Hematology”, opisują odkrycia dotyczące gospodarki żelaza w organizmie. Zauważają, że w ostatnich 20 latach odkryto mechanizmy molekularne kontrolujące poziom żelaza. Hepcydyna – hormon wytwarzany przez

Nauka dla rozwoju medycyny

wątrobę, jest regulatorem ogólnoustrojowej homeostazy żelaza. Zidentyfikowano cytokinę BMP6, białko, które aktywuje produkcję hepcydyny i działa jak „sensor” poziomu żelaza (synteza tego białka wzrasta wraz z nadmiarem żelaza w organizmie). Badacze z MIBMiK odkryli nową komórkową ścieżkę sygnałową, która indukuje BMP6 w warunkach nadmiaru żelaza, składającą się z kinaz MAP i czynnika nazwanego ETS1.

”*Wyniki tych badań mogą pomóc w stworzeniu nowych terapii, oraz* **ZDIAGNOZOWAĆ PODŁOŻE GENETYCZNE ZABURZEŃ ZWIĄZANYCH Z GOSPODARKĄ ŻELAZA.**

Związek starzenia się i homeostazy żelaza

Wraz z wiekiem organizm traci zdolność do prawidłowej regulacji poziomów żelaza. Do tej pory mechanizmy tych zmian nie były znane.

Nauka dla rozwoju medycyny

Patryk Ślusarczyk i Pratik Mandal oraz współpracownicy pod kierownictwem dr Katarzyny Mleczko-Saneckiej (Laboratorium Homeostazy Żelaza) oraz dr. hab. Wojciecha Pokrzywy (Laboratorium Metabolizmu Białek) w artykule opublikowanym w czasopiśmie „eLife” wykazali, że starzejąc się, makrofagi czerwonej miazgi śledziony (RPM), czyli komórki, które usuwają wadliwe czerwone krwinki, ulegają upośledzeniu i obumierają. Ten proces prowadzi do powstawania złogów białkowych bogatych w żelazo i hem, oraz do gromadzenia się starych, zużytych czerwonych krwinek w śledzionie.

Badanie na myszach dowiodło, że kiedy zwierzęta otrzymywały jedzenie z obniżoną zawartością żelaza, makrofagi RPM były w lepszej kondycji, a tym samym poprawiła się zdolność organizmu do „recyklingu żelaza”.

To odkrycie wskazuje, że redukcja żelaza w diecie może przyczynić się do utrzymania prawidłowej homeostazy żelaza podczas starzenia się organizmu.

Nauka dla rozwoju medycyny

Adaptacja do zimna

Zimno jest negatywnym i nieprzyjemnym odczuciem dla organizmu, hibernacja zaś kojarzy się z ssakami zapadającymi w zimowy sen. Czy człowiek też może przystosować się do niskich temperatur? Projekt badawczy pt. „Odporność na chłód: Dekodowanie fosfataz w adaptacji do zimna” ma na celu zrozumienie mechanizmów molekularnych, które umożliwiają organizmom przystosowanie się do niskich temperatur.

Dr hab. Wojciech Pokrzywa, kierownik Laboratorium Metabolizmu Białek z zespołem, badają wpływ zimna nie tylko na całe organizmy, ale również na pojedyncze komórki. Odkrywają mechanizmy, które umożliwiają niektórym organizmom przetrwanie w niskich temperaturach.

– Nasze prace koncentrują się na nicieniu *C. elegans*, który w temperaturze zbliżającej się do 0°C, wchodzi w stan przypominający hibernację – tłumaczy dr hab. Wojciech Pokrzywa. Badanie tych prostych organi-

Nauka dla rozwoju medycyny



W „American Journal of Hematology” ukazał się artykuł naukowy opisujący najnowsze odkrycia w zakresie gospodarki żelaza w organizmie. Praca powstała pod kierunkiem naukowców z MIBMiK dr Gabrieli Żurawskiej (na zdjęciu z lewej) jako pierwszej autorki oraz dr Katarzyny Mleczko-Saneckiej (na zdjęciu z prawej)

Nauka dla rozwoju medycyny

zmów dostarczy informacji, jak z zimnem poradzą sobie bardziej złożone organizmy.

– Nie tylko zamierzamy odkryć sekrety adaptacji do zimna, ale także otworzymy drzwi do nowych możliwości w medycynie i biologii. Projekt jest doskonałym przykładem tego, jak zagłębianie się w strategię przetrwania małych organizmów może prowadzić do szerszych spostrzeżeń, które pewnego dnia mogą mieć znaczący wpływ na zdrowie ludzi – zaznacza dr hab. Wojciech Pokrzywa.

„*Naukowcy z MIBMiK podkreślają, że rezultaty ich badań **MOGĄ UMOŻLIWIĆ KONTROLOWANY STAN HIBERNACJI CZŁOWIEKA** w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzeń tkanek i organów podczas operacji.*

„Myszy-awatary” dla nauki

W badaniach naukowych najczęściej wykorzystywane są myszy (*mus musculus*). Okazuje się, że mają one naj-

Nauka dla rozwoju medycyny

Dr hab. Wojciech Pokrzywa wraz z zespołem podczas Gali Nauki Polskiej 18 lutego 2024 r. zostali uhonorowani Nagrodą Ministra Nauki w uznaniu dla ich dotychczasowych dokonań, na zdjęciu od lewej: Minister Nauki Dariusz Wiczorek, Maria Mrówczyńska (MNiSW) oraz osoby nagrodzone z MIBMiK: Natalia Szulc, Katarzyna Olek (Banasiak), Pankaj Thapa, Wojciech Pokrzywa

Nauka dla rozwoju medycyny

więcej cech genetycznych, anatomicznych i fizjologicznych wspólnych z człowiekiem. Ich geny w 99% odpowiadają ludzkim, dlatego myszy służą jako model do badań nad chorobami genetycznymi. Stosowane są również w pracach badawczych związanych z immunologią, nowotworami czy otyłością.


Pracownia Inżynierii Genomu pod kierownictwem dr Olgi Gewartowskiej specjalizuje się w tworzeniu specjalnych „myszy-awatarów”, niosących w genomach mutacje odzwierciedlające zmiany powodujące ludzkie choroby.

Do tworzenia nowych zwierząt transgenicznych wykorzystywana jest przełomowa metoda inżynierii genetycznej, dzięki której wyprowadzanie nowych linii myszy z mutacjami jest dużo prostsze i szybsze.

Genetycznie zmodyfikowane myszy służą do przedklinicznych badań innowacyjnych terapii.

– Skonstruowane przez pracownię modele badawcze pozwolą polskim firmom biotechnologicznym na testowanie nowych związków w terapiach nowotwo-

Nauka dla rozwoju medycyny

rów oraz w leczeniu chorób neurologicznych i metabolicznych, które można badać jedynie na poziomie całego organizmu. W ten sposób chcemy przyczynić się do zwiększenia szans na opracowanie nowych innowacyjnych leków w Polsce – wyjaśnia prof. Andrzej Dziembowski, Pełnomocnik Dyrektora ds. Pracowni Usługowych Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCYNY



*prof. dr
hab. n. med.
Sebastian
Giebel*

DIAGNOZA NOWOTWORU NIE JEST JUŻ WYROKIEM

Nauka dla rozwoju medycyny

*Satysfakcja naukowca jest największa, gdy wyniki badań znajdują odzwierciedlenie w międzynarodowych zaleceniach. Z punktu widzenia lekarza jeśli w sytuacji, która wydawała się beznadziejna – **DZIĘKI NASZEJ INTERWENCJI TERAPEUTYCZNEJ, KTÓRA MA CHARAKTER NOWATORSKI – UDA SIĘ DOPROWADZIĆ DO WYLECZENIA PACJENTA, TO JEST NAPRAWDĘ SZCZĘŚCIE. NIE DO PRZECENIENIA – MÓWI PROF. DR HAB. N. MED. SEBASTIAN GIEBEL**, kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach, prezes Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych oraz wiceprezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.*



Tekst: **Anna Koprzas-Fijołek**

Nauka dla rozwoju medycyny

Od wielu lat zaangażowany jest Pan Profesor w badania naukowe dotyczące nowotworów krwi. Jakie efekty już przyniosły?

Badania, w które jestem zaangażowany, prowadzone są w ramach dwóch stowarzyszeń naukowych. Pierwsze to Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Druga to Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PRLG). Jeżeli chodzi o Polską Grupę Białaczkową, ma ona bardzo długą tradycję, sięgającą jeszcze lat 70. Ja osobiście jestem w nią zaangażowany od końca ubiegłego wieku. Dotyczyły różnych podtypów białaczek. Generalnie dzielimy je na ostre i przewlekłe; ostre przebiegają bardzo dynamicznie, bez odpowiedniej terapii dochodzi do śmierci pacjenta w ciągu kilku, kilkunastu tygodni. Przewlekłe natomiast rozwijają się latami i czasem nie wymagają nawet leczenia albo leczenie to może być odroczone. Jeżeli chodzi o ostre białaczki, w ramach PALG przeprowadziliśmy całą serię badań klinicznych dotyczących ostrej białaczki szpikowej.

Nauka dla rozwoju medycyny

Badaliśmy m.in. wpływ dodania jednego z leków cytostatycznych, kladrybiny, do dotychczas obowiązującego standardu.

”*Wykazaliśmy, że **TAKA MODYFIKACJA LECZENIA ZWIĘKSZA SZANSE NA WYLECZENIE, CO OCZYWIŚCIE PRZEKŁADA SIĘ NA PRZEŻYCIE CHORYCH.***

*Wyniki tych badań były opublikowane w 2012 roku w czasopiśmie *Journal of Clinical Oncology* i wpłynęły na sposób leczenia choroby w skali międzynarodowej.*

Kontynuacją badań jest projekt MAGIC-AML prowadzony obecnie przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), której jest pan przewodniczącym. Jak wygląda jego realizacja?

Wykorzystujemy różne nowe formy terapii, które w międzyczasie zostały opracowane i są dostępne dla

Nauka dla rozwoju medycyny

naszych pacjentów, starając się je modyfikować, uzupełnić o dodatkowe leki, by zwiększyć ich skuteczność. Te badania są realizowane w ponad 20 akademickich ośrodkach hematologicznych. Opracowaliśmy też oryginalny protokół leczenia dla pacjentów, których choroba jest mało wrażliwa na chemioterapię – mówimy o chorych z oporną bądź nawrotową postacią ostrej białaczki szpikowej. Ten oryginalny protokół (CLAG-Mito) jest stosowany w ośrodkach na całym świecie, w szczególności w Stanach Zjednoczonych. To niewątpliwie duże osiągnięcie polskich naukowców w obszarze leczenia ostrej białaczki szpikowej.

U chorych na ostre białaczki często wykorzystywaną metodą leczenia jest transplantacja komórek krwiotwórczych, zwana potocznie transplantacją szpiku. Ta metoda pozwala na zastosowanie bardzo dużych dawek chemioterapii albo napromieniania. Takich, które mają potencjał usunięcia wszystkich komórek białaczkowych, czyli osiągnięcia wyleczenia.

Nauka dla rozwoju medycyny

Są też formą immunoterapii, dlatego że komórki będące w materiale przeszczepowym, komórki odpornościowe pochodzące od dawcy mogą rozpoznawać resztki białaczki w organizmie biorcy i sprzyjać wyleczeniu. Tę metodę stosuje się u chorych, u których stwierdzamy duże ryzyko wznowy, tj. gdzie szansa wyleczenia z użyciem konwencjonalnej chemioterapii jest mała.

*Procedura ta jest bardzo złożona. Występuje w wielu wariantach, **JEŻELI CHODZI O RODZAJ DAWCY, ALE TEŻ RODZAJ TERAPII WYSOKODAWKOWEJ,** która bezpośrednio poprzedza transplantację.*

W tej chwili toczy się badanie, finansowane ze środków Agencji Badań Medycznych, o akronimie CLARA, w którym stosujemy bardzo nowatorski sposób przygotowania do przeszczepu polegający na na-

Nauka dla rozwoju medycyny

promieniowaniu całego ciała, czyli podaniu dużych dawek radioterapii obejmujących cały organizm w skojarzeniu z kladrybiną, czyli lekiem, który jest naszym, polskim wynalazkiem i który – w różnych konfiguracjach – staramy się stosować u chorych na ostrą białaczkę szpikową. To badanie, realizowane w Narodowym Instytucie Onkologii, Oddziale w Gliwicach, we współpracy z ośrodkami PALG, ma na celu zweryfikowanie z jednej strony bezpieczeństwa, czyli określenie częstości zdarzeń niepożądanych, które generalnie po transplantacjach komórek często występują. Z drugiej strony – ocenę skuteczności, czyli odsetka chorych, których uda się w ten sposób wyleczyć.

Kolejne działania prowadzone są na rzecz chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną...

Ta ostra białaczka również przebiega agresywnie. Być może jest to najbardziej agresywny nowotwór, nie tylko hematologiczny. Konieczna jest tu bardzo intensywna terapia – tradycyjnie jest to chemiote-

Nauka dla rozwoju medycyny

rapia. U znacznego odsetka chorych jest to również transplantacja komórek krwiotwórczych. W ramach naszej grupy białaczkowej PALG opracowaliśmy oryginalne protokoły leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, czyli zestawy chemioterapeutyków, które stosujemy w odpowiednich sekwencjach. Tę działalność prowadzimy już od wielu lat, systematycznie oceniając postępy w zakresie wyleczalności tej grupy chorych.

Co uważa Pan Profesor za największe osiągnięcie?

Jeżeli chodzi o przeszłość, największym sukcesem było wykazanie, że badając odpowiedź na leczenie, za pomocą bardzo czułych metod, takich jak cytometria przepływowa, jesteśmy w stanie zidentyfikować chorych, których wyleczenie będzie możliwe bez transplantacji komórek krwiotwórczych. Z drugiej strony – również tych chorych, którzy bezwzględnie wymagają transplantacji komórek krwiotwórczych. Wyniki tego badania były publikowane na początku XXI wieku i istotnie wpłynęły na sposób postępowania

Nauka dla rozwoju medycyny

nia, jeżeli chodzi o leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej na świecie.

W tej chwili toczy się kolejne badanie finansowane ze środków Agencji Badań Medycznych **MAJĄCE NA CELU PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DWÓCH PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH** (białek odpornościowych rozpoznających komórki białaczkowe w organizmie biorcy).

W większości krajów stosowany jest rytuksymab – przeciwciało, które rozpoznaje cechę CD20 na komórkach białaczkowych i które uważane jest za standard postępowania w skojarzeniu z chemioterapią. Natomiast my porównujemy bezpieczeństwo i skuteczność takiego zestawu z chemioterapią, ale skojarzoną z obinotuzumabem, czyli przeciwciałem wyższej generacji, które cechuje się większą siłą rozpoznawania komórek białaczkowych. Do tej pory nikt na świecie nie stoso-

Nauka dla rozwoju medycyny

wał tego leku u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. To badanie jest w toku. Bierze w nim udział również duża liczba: prawie 20 ośrodków hematologicznych w Polsce. Wierzimy, że wyniki tego badania wpłyną na standardy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej na świecie.

Kolejny ważny projekt dotyczy terapii CAR-T cells.

To najbardziej nowoczesna, najbardziej zaawansowana technologicznie forma immunoterapii komórkowej. Polega ona na tym, że z krwi pacjenta wyławia się limfocyty, czyli wyspecjalizowane komórki odpornościowe, a następnie w laboratoriach przeprogramuje się je tak, by potrafiły rozpoznawać cechy nowotworu i niszczyć komórki nowotworowe. Poddaje się je odpowiedniej stymulacji, tj. pobudza do walki i namnaża, czyli zwiększa się ich liczbę. W takiej formie są podawane się z powrotem do krwi pacjenta. W organizmie chorego te zmienione limfocyty rozpoznają komórki nowotworowe, niszczą je. Mogą być żywym lekiem, który chroni pacjenta przed nawro-

Nauka dla rozwoju medycyny

tem nowotworu przez długie miesiące, lata, a u znacznej części chorych doprowadza do wyleczenia, czyli efekt jest trwały. Ta terapia jest dostępna w formie komercyjnej, czyli w formie leków, od ok. 3 lat w stosunkowo wąskich wskazaniach, takich jak agresywne chłoniaki czy w przypadku dzieci – ostrej białaczki limfoblastycznej. Terapia jest jednak bardzo droga. Dostępność w Polsce, ale nie tylko, również w skali świata, jest ograniczona. W ramach naszego projektu, który jest realizowany przez konsorcjum CAR-NET staramy się opracować oryginalną, polską technologię wytwarzania komórek CAR-T cells. To bardzo trudny, złożony i czasochłonny proces.

To wyjątkowe wyzwanie...

Wielkie wyzwanie i wielka nadzieja dla naszych pacjentów. Z jednej strony, jeżeli projekt się powiedzie, będziemy w stanie oferować tę terapię znacznie szerszej grupie chorych niż do tej pory, dlatego że koszty wytworzenia takiego akademickiego produktu komórkowego będą wielokrotnie niższe niż dostępnego

Nauka dla rozwoju medycyny

aktualnie na rynku. Z drugiej strony wierzymy, że nasze produkty, które będą miały trochę inną charakterystykę, może będą jeszcze bezpieczniejsze i skuteczniejsze od tego, czym dysponujemy teraz, w ramach leczenia komercyjnego. Te prace są koordynowane przez Warszawski Uniwersytet Medyczny. Tam też odbywa się część badań przedklinicznych, czyli na liniach komórkowych, które mają wstępnie ocenić i wyłonić wariant, który ostatecznie będzie wykorzystany do leczenia. Z drugiej strony najbardziej wymagające, biologiczne prace są realizowane w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie oraz w Łódzkim Uniwersytecie Medycznym. Trzeba również stworzyć odpowiednią bazę produkcyjną, infrastrukturę, która pozwoli na wyprodukowanie komórek w formie leku. Taka infrastruktura powstaje w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie oraz w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Jak już będziemy mieli gotowy produkt do przetestowania w ramach badań klinicznych, przeprowadzimy serię niekomercyjnych

Nauka dla rozwoju medycyny

badania, które będą koordynowane przez Narodowy Instytut Onkologii, Oddział w Gliwicach, a realizowane przez 9 ośrodkach onkohematologicznych w Polsce. Mam zaszczyt być głównym badaczem, który czuwa nad realizacją projektu. Środki na ten cel zostały przyznane przez Agencję Badań Medycznych. To wieloetapowe, czasochłonne i trudne zadanie, ale jesteśmy optymistami. Nasz projekt jest bardzo zaawansowany i wierzymy, że może pod koniec tego roku będziemy mieli produkt gotowy do testowania w badaniach klinicznych.

Szereg badań udało się przeprowadzić również w ramach działającej już ok. 20 lat Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.

Najbardziej istotne dla postępowania z chorymi jest badanie PLRG-4, koordynowane przez Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie, którego wyniki zostały opublikowane cztery lata temu. Dotyczyło ono chłoniaków indolentnych, powolnych, rozwijających się przez miesiące, lata, które jednak w którymś mo-

Nauka dla rozwoju medycyny

mencie zaczynają dawać objawy i wymagają włączenia leczenia. Nie było tak naprawdę jasnych rekomendacji odnośnie tego, jak powinno wyglądać leczenie. Czy chemioterapia powinna być bardziej, czy mniej intensywna. Przeprowadziliśmy badanie, które wykazało, że w niektórych chłoniakach, w szczególności w chłoniaku grudkowym, intensywność terapii nie jest tak istotna. Stosując leki dające mniej powikłań, mniej agresywne, jesteśmy w stanie osiągnąć taki sam efekt, jak w przypadku bardziej intensywnej chemioterapii. Tym samym oszczędzamy naszym chorym wystąpienia powikłań, typowych dla bardziej intensywnej chemioterapii.

Opracowaliśmy też oryginalny protokół dotyczący chłoniaka Hodgkina – to taki podtyp chłoniaka, który cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i dużą szansą na wyleczenie sięgającą 80-90%, niemniej pozostaje pewna pula chorych, u których tradycyjna chemioterapia, stosowana przez nas od lat, nie jest wystarczająca i choroba wykazuje oporność na leczenie bądź

Nauka dla rozwoju medycyny

dochodzi do nawrotów. Tutaj wariantów do chemioterapii drugiej linii jest bardzo wiele. Opracowaliśmy schemat BGD i przetestowaliśmy go w ramach badania klinicznego, wykazując dużą skuteczność i zarazem bardzo dobrą tolerancję. W tej chwili toczy się badanie N-BURGUND, gdzie protokół jest uzupełniony o jeszcze jeden nowoczesny lek. Wierzimy, że jeszcze bardziej zwiększy to skuteczność naszego postępowania.

Dlaczego prowadzone badania kliniczne są ważne i konieczne?

Badania kliniczne są jedyną formą uzyskania dowodów na skuteczność określonej formy leczenia, a zarazem dostarczają informacje odnośnie profilu bezpieczeństwa, czyli tego, jakie działania niepożądane mogą danej terapii towarzyszyć. Badania kliniczne obejmują kilka faz: jeżeli chcemy wprowadzić nowy lek, w pierwszej kolejności musimy ustalić, jaka jest maksymalna tolerowana jego dawka. Temu służą badania pierwszej fazy. One obejmują niewielkie grupy pacjentów. W badaniach drugiej fazy tę ustaloną wcześniej dawkę po-

Nauka dla rozwoju medycyny

daje się większej grupie chorych i w ten sposób dostarczana jest większa liczba informacji odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności danego leku. Natomiast w badaniach trzeciej fazy porównuje się ten nowy lek z tym, co było do tej pory uznawane za standard i w ten sposób można dowieść, że jakieś leczenie jest lepsze i że powinniśmy zmienić sposób postępowania. Inaczej tego nie da się zrobić.

Możemy mieć pewne hipotezy, możemy mieć przesłanki teoretyczne, że jakaś forma leczenia jest lepsza od innej, ale **DOPÓKI TEGO NIE UDOWODNIMY WŁAŚNIE W BADANIACH KLINICZNYCH, DOPÓTY NIE MA PODSTAW DO TEGO, ŻEBY ZMIENIAĆ STANDARD LECZENIA** w danej grupie chorych.

Badania dzielą się na komercyjne, które ostatecznie mają posłużyć rejestracji nowego leku i realizo-

Nauka dla rozwoju medycyny

wane są z inicjatywy producenta danego farmaceutyku oraz niekomercyjne, mające na celu weryfikację pewnych hipotez, inicjowane przez ośrodki akademickie czy ośrodki zlokalizowane w instytutach badawczych. Tu nie ma przełożenia na finanse. To jest działalność czysto naukowa, która jednak może dostarczyć cennych informacji, dowodów, które później są wykorzystywane w konstruowaniu zaleceń, w opracowywaniu standardów leczenia w danych jednostkach chorobowych.

Co jest ważne, by takie badania mogły się rozwijać?

Trzeba powiedzieć, że to jest kosztowna działalność, dlatego że zgodnie z prawem farmaceutycznym, które obowiązuje w Polsce i z międzynarodowymi dyrektywami, takie badanie kliniczne musi być bardzo ściśle monitorowane, zaaprobowane przez komisję bioetyczną i zarejestrowane w odpowiednich urządach. Nie można tego robić spontanicznie. Musi być stworzona odpowiednia dokumentacja i musi być zaangażowana niezależna instytucja, która będzie spraw-

Nauka dla rozwoju medycyny

działa, czy wszystko w ramach badań jest robione z należytą jakością i czy generowane dane są wiarygodne. Oprócz więc samych kosztów związanych z leczeniem pojawia się bardzo duża ilość kosztów pośrednich i zazwyczaj są do tego potrzebne środki liczone w milionach złotych.

Co jest ważne w prowadzonych badaniach - oprócz środków niezbędnych na ich realizację?

Pieniądze są, oczywiście, niezbędne. Niczego nie da się zrobić siłami intelektu, ale ważne jest też przygotowanie merytoryczne naukowców, zarówno klinicystów, jak też biologów, inżynierów i całego zaplecza technicznego. Ważny jest również entuzjazm i chęć poświęcenia dużej części swojego życia na realizację tych projektów.

Badania cały czas są potrzebne, bo też nowotworów hematologicznych jest wiele.

Tak, my mówimy ogólnie, o białaczkach, o chłoniakach, ale w ramach każdej z tych grup są dziesiątki, setki podtypów, bo coraz lepiej jesteśmy w sta-

Nauka dla rozwoju medycyny

nie charakteryzować komórki białaczkowe i wiemy, że tak naprawdę każdy chory jest trochę inny, trochę inne są zaburzenia genetyczne, które doprowadzają do powstania danego nowotworu. Klasyfikacja jest w tej chwili rzeczywiście bardzo złożona. To przekłada się również na indywidualizację leczenia. Jesteśmy w stanie coraz bardziej precyzyjnie dobrać sposób terapii do charakterystyki danej białaczki czy chłoniaka.

Postęp w diagnostyce jest kosmiczny...

Dla nas, hematologów to jest przygoda: jeszcze 20 lat temu leków było stosunkowo niewiele. Z jednej strony mieliśmy komfort polegający na tym, że standardy były jasno określone, łatwo było zdecydować się na określoną formę leczenia u naszego pacjenta. Teraz jest to wyzwanie intelektualne i musimy brać pod uwagę mnóstwo różnych danych: zarówno klinicznych, jak i biologicznych, laboratoryjnych, które ostatecznie pozwalają nam na wyłonienie optymalnej formy leczenia.

Nauka dla rozwoju medycyny

Do niedawna diagnoza nowotworu krwi brzmiała jak wyrok. Dziś dzięki nowoczesnej diagnostyce, dzięki nowym terapiom już tak nie jest.

Z pewnością nie. Praktycznie u wszystkich pacjentów mamy intencję wyleczenia lub stłumienia choroby, powstrzymania jej, w takim stopniu, żeby pozwalała żyć.

Albo **DAŻYMY DO WYLECZENIA, ALBO PRZEKSZTAŁCAMY TEN NOWOTWÓR W CHOROBE PRZEWLEKŁĄ,** *taką jak nadciśnienie czy cukrzyca, która przy odpowiednim leczeniu nie musi wpływać na długość życia.*

Angażuje się Pan Profesor w badania nie tylko w kraju...

Jestem aktywnym członkiem Europejskiego Stowarzyszenia ds. Transplantacji Szpiku – działam tam od ponad 20 lat i jestem odpowiedzialny za badania,

Nauka dla rozwoju medycyny

które dotyczą transplantacji komórek krwiotwórczych. Mamy możliwość prowadzenia analiz w oparciu o dane zgromadzone w rejestrze. Każdy ośrodek, który wykonuje transplantację komórek w Europie, zobligowany jest do wprowadzania danych dotyczących tych transplantacji do Centralnego Europejskiego Rejestru. Dysponując danymi, możemy analizować różne aspekty tej procedury, żeby dostarczać informacji, jak ją optymalizować, w którą stronę powinna ona ewoluować. Takich badań przeprowadziliśmy już kilkadziesiąt, co ma bardzo dużą wartość i wpływa na to, jak na co dzień te transplantacje są w Polsce i na świecie wykonywane.

Biorę też udział w pracach Europejskiej Grupy ds. Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej u Dorosłych, jako przedstawiciel Polskiej Grupy Białaczkowej. Oprócz badań rejestrowych, analiz pozwalających odpowiadać na szereg nurtujących nas pytań klinicznych, formułujemy też rekomendacje. Na początku lutego w prestiżowym czasopiśmie „Blood”


Nauka dla rozwoju medycyny

ukazały się rekomendacje Europejskiej Grupy dotyczące leczenia tej właśnie jednostki chorobowej. Udział w tych pracach daje bardzo dużą satysfakcję; z jednej strony to wymiana doświadczeń, myśli pomiędzy ekspertami głównych europejskich narodowych grup badawczych, z drugiej satysfakcja z tworzenia zaleceń, które później na całym świecie mają przełożenie na leczenie chorych.

Czy - i kiedy - w swojej karierze badacza naukowego miał Pan Profesor poczucie szczęścia?

Mogę powiedzieć o takich dwóch biegunach. Satysfakcja naukowca jest największa, jeżeli jego dokonania uda się opublikować w renomowanym czasopiśmie, są cytowane przez innych naukowców i jeżeli wyniki badań znajdą odzwierciedlenie w międzynarodowych zaleceniach dotyczących danej choroby. To daje poczucie spełnienia. Oczywiście, nie zawsze się to udaje, nie zawsze badania są tak owocne, żeby wpływać na losy chorych w skali międzynarodowej, ale zdarzało nam się to nieraz. Z drugiej strony olbrzymią satysfakcję

Nauka dla rozwoju medycyny

sprawia sukces terapeutyczny, czyli konkretny pacjent. Z tymi pacjentami się zżywamy, leczymy ich przez długie miesiące. Jeżeli w sytuacji, która wydawała się beznadziejna – dzięki naszej interwencji terapeutycznej, która ma charakter nowatorski – uda się doprowadzić do wyleczenia, to jest naprawdę szczęście. Nie do przecenienia. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny



BADANIE DLA DZIECI Z CIĘŻKIM ATOPOWYM ZAPALENIEM SKÓRY

Nauka dla rozwoju medycyny

*Niekomercyjne badania kliniczne są prowadzone we wszystkich dziedzinach medycyny. Pacjenci mają szansę zyskać bardzo dobrą opiekę i lepsze leczenie, a jednocześnie tego typu badanie może zmienić standard leczenia w danej chorobie. **W TYM BADANIU KLINICZNYM LEKARZE CHCĄ POMÓC DZIECIOM POWYŻEJ 2. ROKU ŻYCIA, Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY, które nie uzyskują poprawy dzięki leczeniu lekami stosowanymi miejscowo oraz fototerapią.***



Tekst: **Katarzyna Pinkosz**

Niekomercyjne badanie kliniczne oznacza, że jego pomysłodawcą nie jest firma farmaceutyczna, wprowadzająca leki, tylko sami lekarze i naukowcy. To badanie kliniczne zostało zaprojektowane przez dermatologów dziecięcych, którzy leczą ciężkie postaci atopowego zapalenia skóry

Nauka dla rozwoju medycyny

(AZS) u dzieci i młodzieży. Projekt uzyskał finansowanie w ramach pierwszego konkursu Agencji Badań Klinicznych, ogłoszonego w 2019 roku.

– *Atopowe zapalenie skóry ma **NAWET DO 20 PROC. POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY, CHOĆ OCZYWIŚCIE TYLKO U NIEWIELKIEJ CZĘŚCI DZIECI MA ONO CIĘŻKI PRZEBIEG.** To choroba nie tylko skóry, choć zmiany widać głównie na skórze, która jest zaczerwieniona, tworzą się nadkażenia bakteryjne.*

Ogromnym problemem jest silny świąd, który zwłaszcza u małych dzieci powoduje zaburzenia snu, zaburzenia zachowania. Gdy dziecko nie śpi każdej nocy, płacze, jest to bardzo trudna sytuacja dla całej rodziny. Są też dowody na to, że u dzieci, które mają ciężką postać AZS, częściej pojawia się ADHD – mówi prof. Joanna Narbutt, kierownik Kliniki Dermatologii, Der-

Nauka dla rozwoju medycyny

matologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Leczenie najcięższych postaci AZS

U dzieci z najcięższą postacią AZS, którym nie pomaga stosowanie emolientów, leków miejscowych i fototerapii, konieczne jest podawanie leków systemowych. Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2019 roku rozpoczęła finansowane z konkursu Agencji Badań Klinicznych niekomercyjne badania kliniczne dla dzieci i młodzieży powyżej 2 lat. – Dotyczy ono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metotreksatu oraz cyklosporyny: dwóch leków immunomodulujących, które można stosować w leczeniu AZS, ale nie mają one rejestracji w grupie dzieci i młodzieży. Gdy rozpoczynaliśmy badanie, nie było jeszcze dostępnych w programie lekowym leków biologicznych ani drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz janusowych. Gdy dziecko traciło odpowiedź na leczenie miejscowe, mo-

Nauka dla rozwoju medycyny

gliśmy podać mu tylko sterydy, które mają wiele działań niepożądanych – wyjaśnia prof. Narbutt.

– *Obecnie dla dzieci powyżej 6. roku życia* **Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ AZS SĄ JUŻ DOSTĘPNE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO LEKI BIOLOGICZNE** *oraz powyżej 12 r.ż. dodatkowo inhibitory kinaz janusowych. Wciąż jednak jest grupa najmłodszych dzieci 2-6 lat, które nie mogą otrzymywać terapii biologicznych.*

One mogłyby wziąć udział w naszym badaniu. Mogą w nim wziąć też udział starsze dzieci, które wymagają leczenia ogólnego, ale z różnych względów nie kwalifikują się do terapii biologicznych – zaznacza prof. Joanna Narbutt.

W ramach trwającego 32 tygodnie badania (plus okres obserwacji – do roku) pacjenci otrzymują leczenie metotreksatem lub cyklosporyną lub standardową

Nauka dla rozwoju medycyny

opiekę: emolienty i miejscowe leki przeciwzapalne. Wszystkie leki, jak również emolienty, otrzymują bezpłatnie. Pacjenci na poszczególnych wizytach mają przeprowadzonych szereg konsultacji: ogólne pediatryczne, psychologiczne, laryngologiczne, mają też wykonywanych szereg badań laboratoryjnych, by ocenić ich stan zdrowia. Są pod bardzo dobrą, kompleksową opieką.

– Zależało nam na ocenie bezpieczeństwa tych terapii. Wiemy, że są one często stosowane, nie było jednak udokumentowanych badań klinicznych, pokazujących bezpieczeństwo i skuteczność. Te leki są stosowane w przypadku chorób nefrologicznych czy reumatologicznych u dzieci, ale w dermatologii nie były prowadzone badania u dzieci, nie było też rejestracji w tym wskazaniu – mówi prof. Narbutt.

Można zgłosić dziecko do programu

Do tej pory do badania zgłosiło się już prawie 200 dzieci; zostało ono jednak zaprojektowane na 300 dzieci, tak


Nauka dla rozwoju medycyny

więc wciąż można zgłosić się do badania. Efektywność leczenia będzie można sprawdzić po zakończeniu badania, jednak pierwsze obserwacje są bardzo pozytywne.

*– Szczególnie u najmłodszych dzieci, jeśli przerwiemy ten silny stan zapalny i towarzyszący mu bardzo duży świąd, to **DZIECI UZYSKUJĄ DŁUGIE OKRESY REMISJI KLINICZNEJ I WRACAJĄ DO PEŁNI ZDROWIA** – zaznacza prof. Narbutt.*

Do badania mogą zgłaszać dzieci lekarze, jak również rodzice. W badaniu mogą wziąć udział dzieci między 2. a 18. rokiem życia. – Najbardziej liczymy na dzieci w wieku 2-6 lat, które nie mają dostępu do leczenia biologicznego, jednak przyjmujemy również starsze, gdyż nie wszystkie będą mogły zakwalifikować się do programu lekowego. Jeśli wyniki okażą się

Nauka dla rozwoju medycyny

pozytywne, to będziemy wnioskować do Ministerstwa Zdrowia, by takie leczenie mogło być refundowane i stosowane. To bardzo ważne dla pacjentów. Leki są dobrze znane, widzimy pozytywne efekty ich stosowania, leczone w ten sposób dzieci często nie potrzebują leczenia biologicznego na tym etapie choroby – zaznacza prof. Narbutt. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny



*prof. dr hab.
med. Wojciech
Młynarski*

JESTEŚMY BLISKO 100 PROC. WYLECZEŃ BIAŁACZKI U DZIECI

Nauka dla rozwoju medycyny

*Kiedy dziecko kończy leczenie i idzie korytarzem z rodzicami, dzwoni dzwonkiem: to dla nas radosna chwila. **DAJE NADZIEJĘ TYM DZIECIOM, KTÓRE POZOSTAJĄ NA ODDZIALE I ICH RODZICOM, ŻE MOŻNA PORADZIĆ SOBIE Z CHOROBAŃ NOWOTWOROWĄ, KTÓREJ LECZENIE NIE JEST TAKIE PROSTE – MÓWI PROF. DR HAB. MED. WOJCIECH MŁYNARSKI,** kierownik Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Profesor mówi też o unikalnych badaniach prowadzonych w Polsce, które budzą zainteresowanie świata.*



Rozmawiała **Anna Koprzas-Fijołek**

Gdy widzi Pan dziś dziecko z ostrą białaczką, to jakie jest jego rokowanie?

W Polsce zachorowuje rocznie na białaczkę ok. 250-300 dzieci. Trzeba pamiętać, że podtypów mo-

Nauka dla rozwoju medycyny

lekularnych białaczek jest ponad 50. Można powiedzieć, że każde dziecko z białaczką ma swoją własną chorobę, inną. Postawienie rozpoznania na podstawie zaawansowanych badań molekularnych pozwala odpowiednio zakwalifikować to dziecko do odpowiedniej terapii.

Jak ocenia Pan obecne możliwości leczenia w Polsce?

W przypadku dzieci z chorobą nowotworową, jaką jest białaczka, czy z podejrzeniem tej choroby, dysponujemy praktycznie wszystkim tym, co jest dostępne na świecie. Podstawowym narzędziem diagnostycznym dostępnym w Polsce jest ocena z komórek białaczkowych za pomocą cytometrii przepływowej, czyli informacja, jak wygląda immunofenotyp tej białaczki, jaki to jest podtyp z punktu widzenia antygenów na powierzchni komórkowej. Obecnie mamy w tym zakresie wybitnie specjalistyczne, certyfikowane na poziomie europejskim, laboratoria.

Nauka dla rozwoju medycyny

Drugi aspekt:

*” w przypadku diagnostyki dzieci z białaczkami, jest to diagnostyka molekularna całego genomu. Również w tym zakresie **dYSPONUJEMY W TEJ CHWILI LABORATORIAMI, KTÓRE SĄ W STANIE ZDIAGNOZOWAĆ NAWET ULTRARZADKIE PODTYPY MOLEKULARNE.** W tych laboratoriach jest sprzęt najwyższej próby.*

Aparaty do sekwencjonowania nowej generacji czy do tzw. optycznego mapowania genomu, czy też inne, które pozwalają na analizę całego genomu w pojedynczych komórkach nowotworowych. Te laboratoria mają już taki sprzęt i z niego korzystają. Jesteśmy w stanie dokładnie powiedzieć, co zostało zaburzone albo uszkodzone w komórkach białaczkowych i co doprowadziło do białaczki u konkretnego pacjenta, badając wszystkie geny jednocześnie.

Nauka dla rozwoju medycyny

Mówimy o niezwykłym osiągnięciu - terapii zindywidualizowanej, „szytej na miarę”.

Badania molekularne genomu komórek nowotworowych pozwalają na postawienie bardzo precyzyjnego rozpoznania. W tej chwili w ramach realizowanego m.in. w naszym ośrodku, ale też praktycznie obejmującego praktycznie wszystkie ośrodki w Polsce, projektu CALL-POL, finansowanego z Agencji Badań Medycznych, po pierwsze bardzo precyzyjnie diagnozujemy białaczkę, a po drugie jesteśmy w stanie dopasować terapię. Mamy aż trzy różne badania kliniczne, do których kwalifikują się pacjenci z różnymi defektami genetycznymi. Co więcej, często stosujemy różnego rodzaju kombinacje leków przeciwnowotworowych również z immunoterapią i terapią molekularnie ukierunkowaną, w zależności od tego, jaki podtyp molekularny choroby występuje u dziecka.

Czasami decydujemy się również na odpowiednio mniej toksyczną terapię – chociażby immunoterapię,

Nauka dla rozwoju medycyny

u pacjentów, u których podłoże choroby nowotworowej jest wrodzone.

Wiemy, że w przypadku dzieci z zespołem Downa jest wysokie ryzyko wystąpienia białaczki i ta ostra białaczka jest często bardzo źle rokująca, więc zastosowanie immunoterapii u tych dzieci powoduje, że po pierwsze wyleczalność jest wyższa, a po drugie redukujemy możliwość wystąpienia działań niepożądanych. W takim przypadku - biorąc pod uwagę predyspozycje do nowotworów - możemy odpowiednio leczyć.

Nie tylko więc musimy brać pod uwagę u dzieci to, co jest w komórkach nowotworowych, ale również różnego rodzaju zespoły predyspozycji do wystąpienia choroby nowotworowej. Nawet u 20 proc. dzieci znajdujemy defekt predysponujący. Wiemy, że dane dziecko ma duże ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej i już w momencie rozpoznania jest ona inna. Wiemy, że w każdej komórce dziecka już jest defekt genetyczny i do tego pojawia się choroba nowotworowa. To znaczy, że ten pacjent będzie miał prawdopodobnie róż-

Nauka dla rozwoju medycyny

nego rodzaju działania niepożądane. Żeby je zredukować odpowiednio modyfikujemy terapię.

Dzisiejsze możliwości to skutek wieloletnich badań. Jak udało się takie efekty osiągnąć?

Zaczynaliśmy wiele lat temu. Pierwsze protokoły leczenia oparte były o badania immunologiczne komórek nowotworowych i bardzo podstawowe badania cytogenetyczne. Wzorowaliśmy się wtedy głównie na protokołach niemieckich. Te badania diagnostyczne były bardzo proste: badanie cytogenetyczne, czasami wykorzystywaliśmy technologię FISH. Po wielu latach, w 2016 roku, powstało w Łodzi Centralne Laboratorium Genetyczne w Onkologii Dziecięcej OncoLAB im. Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy, bo właśnie Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy wsparła nasz projekt i uzyskaliśmy jeden z najlepszych, moim zdaniem, sprzętów do diagnostyki molekularnej, jak również do badań naukowych komórek, a przede wszystkim identyfikacji defektów genetycznych.

Nauka dla rozwoju medycyny

ONCOLAB SŁUŻY DIAGNOSTYCZNIE WSZYSTKIM OŚRODKOM ONKOLOGII DZIECIĘCEJ W POLSCE. *Jeżeli dziecko – w Szczecinie, Gdańsku, Katowicach – ma podejrzenie lub rozpoznanie białaczki, szpik tego dziecka musi przyjechać do Łodzi i tu przeprowadzane jest bardzo wnikliwe badanie molekularne. Tak, byśmy wiedzieli, jaki to jest podtyp molekularny.*

Ten szpik również w trakcie leczenia musi trafić do Łodzi, ponieważ rozwinęliśmy technologię pozwalającą na ocenę identyfikacji nawet pojedynczych komórek białaczkowych u dziecka w trakcie leczenia. To jest tzw. ocena choroby resztkowej. Za pomocą badań molekularnych jesteśmy w stanie stwierdzić, czy w organizmie dziecka pozostała chociażby pojedyncza komórka nowotworowa. Jeśli tak, musimy odpowiednio leczyć naszego pacjenta. Jeśli nie znajdujemy choroby

Nauka dla rozwoju medycyny

resztkowej, rokowania tego dziecka są bardzo dobre, bo prawdopodobnie wyeliminowaliśmy chorobę nowotworową.

To już trochę historia medycyny. Przy pierwszych badaniach, pierwszych pomysłach na leczenie białaczek kopiowaliśmy doświadczenia niemieckie – bardzo dużą rolę odegrał tu pan prof. Jerzy Kowalczyk, który uTORował nam ścieżkę współpracy z ośrodkami niemieckimi. W tej chwili prowadzimy już własne badania, z zastosowaniem własnych protokołów leczenia, z zastosowaniem leków, które nie mają rejestracji w białaczkach, ale są lekami ukierunkowanymi molekularnie i pozwalają poprawić wyniki leczenia dzieci. Na razie są to badania wstępne. Widzimy, że prawdopodobnie to leczenie jest bezpieczniejsze, ma mniejszą toksyczność, a także, być może, bardziej skuteczne. Na ostateczne wyniki naszych badań musimy jeszcze kilka lat poczekać, ale jesteśmy bardzo dobrej myśli. Być może okaże się, że wyleczalność ostrych białaczek u dzieci sięgnie 95-96 proc. To bardzo, bardzo dużo.

Nauka dla rozwoju medycyny

Aktualnie mówi się, że wyleczalność sięga 93 proc.?

Możemy założyć, że jest to ok. 93 proc., przy zastosowaniu dotychczasowych terapii. Trzeba pamiętać, że często jest to bardzo intensywne leczenie, to znaczy, że u części dzieci mogą wystąpić ciężkie powikłania.

”*Poprawa wyników leczenia o kolejnych kilka procent to **NIE TYLKO KOLEJNY PROCENT DZIECI WYLECZONYCH Z POWODU BIAŁACZKI, ALE RÓWNIEŻ ZMNIJSZONA ILOŚĆ TOKSYCZNOŚCI,** które się u tych dzieci mogą pojawić ze względu na to, że my zmieniamy leczenie, ograniczając chemioterapię, a wprowadzając często immunoterapię albo terapię ukierunkowaną molekularnie.*

Tak więc kolejne dzieci, które wyleczymy, będą miały mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań późnych.

Każdy procent jest na wagę złota...

Nauka dla rozwoju medycyny

Każde dziecko chcemy wyleczyć. Najlepiej, żeby to było 100 proc. i mam nadzieję, że kiedyś nam się to uda. W tej chwili jeszcze o stuprocentowej wyleczalności u dzieci z ostrą białaczką nie mówimy, ale jesteśmy bliscy. Nasze obecne badania w tej chwili skupiają się na ultraradkich podtypach molekularnych białaczek – takich pacjentów rocznie rozpoznawanych jest kilkudziesięciu na świecie. Nie do końca wiemy, jak ich leczyć. Próbujemy stosować protokoły, które są dopasowane również do powszechnie występujących białaczek. Czasami to nie jest dobra opcja. Mam nadzieję, że te badania w ultraradkich chorobach również wskażą nam ścieżki, jak takie dziecko leczyć. To kolejny etap – wiemy, że są ultraradkie podtypy białaczek, które wymagają naszej wiedzy i poznania, co z nimi można zrobić, co powinno się zastosować, aby komórki nowotworowe zostały zabite.

Tych unikalnych pacjentów mamy również w Polsce?

Nauka dla rozwoju medycyny

Tak, oczywiście, my czasami rozpoznajemy taką białaczkę, która występuje w Polsce raz na 5 lat. Teraz mamy właśnie pacjenta z ultraradkim podtypem białaczki, gdzie komórek nowotworowych jest relatywnie mało, ale one produkują substancje eskalujące proliferację komórek w szpiku kostnym. Może to być niebezpieczne, nie tylko z powodu samej białaczki, ale również z tego powodu, że tych komórek jest bardzo dużo w organizmie i mogą doprowadzać do niewydolności serca, do zakrzepic, nawet do zakrzepic naczyń mózgu. Jeżeli jesteśmy w stanie zidentyfikować takie rzadkie podtypy, to następnym etapem będzie na pewno leczenie ukierunkowane takich rzadkich chorób. Drugim aspektem jest to, że w naszym laboratorium prowadzimy również badania nad predyspozycją do występowania białaczek czy różnego rodzaju anomalii szpiku kostnego. Identyfikujemy różnego rodzaju warianty genów albo zespoły genetyczne, w których pojawia się nowotwór.

Nauka dla rozwoju medycyny

*My w Polsce mamy – można powiedzieć: swój własny polski zespół – mimo że jego nazwa pochodzi od miasta holenderskiego Nijmegen. Jest to **ZESPÓŁ, W KTÓRYM DOCHODZI DO USZKODZENIA JEDNEGO Z MECHANIZMÓW NAPRAWY DNA** w komórce.*

Jeśli nie mamy mechanizmu naprawy DNA, u pacjenta akumuluje się dużo defektów genetycznych, co praktycznie doprowadza do chorób nowotworowych i praktycznie do 20. roku życia ponad 80% pacjentów zachorowuje na chorobę nowotworową, którą relatywnie trudno leczyć.

W tej chwili na świecie ok. 300-400 takich pacjentów jest leczonych lub obserwowanych – w tym w Polsce blisko jedna trzecia z nich. Wiemy, że pierwotnie defekt genetyczny, który powstał i który jest sprawczy dla zespołu Nijmegen, powstał prawdopodobnie w średniowieczu, gdzieś na południu Polski i został rozpo-

Nauka dla rozwoju medycyny

wszechniony wśród Słowian. Wiemy, że pacjentów z tym zespołem jest dużo, a najwięcej właśnie w Polsce, dlatego ten zespół powinien nazywać się raczej zespół Poland niż Nijmegen. W Holandii, właśnie w Nijmegen, opisany był pierwszy przypadek: pierwszy, i ostatni. Na razie takich pacjentów nie mają, a my mamy kilkuset – leczonych albo obserwowanych.

Kieruje Pan Profesor zespołem, o którym za każdym razem z dumą się wypowiada...

Zespół, którym mam zaszczyt kierować, to zespół ok. 50 osób, którzy są bardzo zaangażowani w to, co robią. Bądź z punktu widzenia klinicznego – starając się leczyć pacjentów na najwyższym światowym poziomie albo planując nowe terapie czy unikalną w skali kraju diagnostykę. Są też ekspertami w zakresie inżynierii komórkowej, edycji genów, badań genetycznych. Jesteśmy w stanie stworzyć komórki hematopoetyczne, stworzyć funkcjonalny granulocyt praktycznie z komórek, które izolujemy pierwotnie z moczu pacjenta. Tacy specjaliści pracują w naszym zespole. Mam nadzieję, że współ-

Nauka dla rozwoju medycyny

nie będziemy realizować kolejne projekty i osiągać kolejne sukcesy. Cieszę się, że nasze starania są bardzo doceniane: dużo ośrodków na świecie chce z nami współpracować na zasadzie pełnego partnerstwa.

Które Wasze osiągnięcia budzą największe zainteresowanie za granicą?

Myślę, że jako zespół mamy dwa takie sukcesy: po pierwsze to diagnostyka białaczek, która jest w tej chwili na najwyższym, światowym poziomie. Często, w ramach międzynarodowej współpracy prowadzimy poszukiwania rzadkich podtypów białaczek. Czasami jesteśmy właśnie liderami w takich projektach ze względu na to, że nasze badania są porównywalne do tych, które prowadzone są w najlepszych ośrodkach na świecie.

Drugim aspektem jest to, że zapoczątkowaliśmy projekt badań jednego z zespołów predysponujących do wystąpienia białaczek szpikowych. Projekt ten był finansowany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej w ramach TEAM-NET. Dotyczy on neutropenii wrodzonej. Jest to choroba, w której dochodzi do defektu

Nauka dla rozwoju medycyny

pojedynczych genów i w rezultacie pacjent nie ma granulocytów, czyli nie ma jak się bronić, jeśli chodzi o układ odporności, przed bakteriami i grzybami. Jednocześnie ten pacjent ma, ze względu na uszkodzenie szpiku kostnego, wysokie ryzyko wystąpienia białaczek. Nam udało się zdiagnozować bardzo dużą grupę pacjentów w Polsce. Po drugie – stworzyć pewne podwaliny do terapii genowej. Wykorzystujemy w tej chwili technologię CRISPR/CAS9: technologię edycji genów.

*Jesteśmy w stanie **NAPRAWIĆ KOMÓRKI HEMATOPOETYCZNE ZA POMOCĄ INŻYNIERII GENETYCZNEJ**, doprowadzić do funkcjonalnego granulocytu, który ma pełną funkcję w stosunku do tego z defektem genetycznym pochodzącym od tego samego pacjenta.*

To nam się udało zrobić. W tej chwili przygotowujemy kolejne publikacje z tego zakresu.

Nauka dla rozwoju medycyny

To był przykład, jak wykorzystać technologię edycji genów do terapii genowych we wrodzonych zaburzeniach hematopoezy. Następnym etapem, który rozpoczęliśmy we współpracy m.in. z ośrodkiem amerykańskim, jest terapia genowa w konkretnych chorobach. Prowadzimy już w tej chwili badania, by komórki hematopoetyczne od pacjentów z zespołem Nijmegen naprawić tak, żeby te dzieci nie miały ryzyka choroby nowotworowej albo żeby zmniejszyć ryzyko choroby nowotworowej u tych pacjentów.


Jakie kolejne wyzwania przed zespołem kierowanym przez Pana Profesora?

Najważniejsze jest teraz, by w najbliższych latach spróbować przekształcić nasze badania w obrębie terapii genowych we wrodzonych defektach szpiku kostnego na terapię dostępną dla pacjentów. W ciągu najbliższych kilku lat, w pierwszym etapie chcemy pokazać, że nasze zaproponowane terapie są skuteczne – o tym już wiemy, ale również bezpieczne

Nauka dla rozwoju medycyny

dla pacjenta. Następnie chcemy przeprowadzić badania kliniczne, które będą rejestrowane przez np. Europejską Agencję Leków lub amerykańską Agencję FDA.

Na co dzień ma Pan Profesor do czynienia z wyjątkowymi pacjentami - z dziećmi. To pewnie najbardziej optymistyczne chwile, kiedy widzi Pan Profesor dziecko uderzające w dzwon?

Tak; kiedy dziecko kończy leczenie i idzie korytarzem z rodzicami, dzwoni dzwonkiem – to dla nas wszystkich radosna chwila. Bardzo optymistyczny moment. Wszyscy są wtedy bardzo uśmiechnięci. To daje też nadzieję tym dzieciom, które pozostają na oddziale i ich rodzicom. Gdy widzimy dziecko wychodzące, uśmiechnięte – wszyscy bijemy brawo – że to dziecko było takie dzielne, że jest wyleczone, że poradziło sobie z chorobą nowotworową, której leczenie nie jest takie proste. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny



*prof. Anna
Raciborska*

NOWOTWORY U DZIECI LECZYMY NA POZIOMIE ŚWIATOWYM

Nauka dla rozwoju medycyny

DZIĘKI NIEKOMERCYJNYM BADANIOM KLINICZNYM MOŻEMY OFEROWAĆ DZIECIOM CHORYM NA NOWOTWORY W POLSCE TAKI STANDARD LECZENIA, KTÓRY JEST TYLKO W KILKU KRAJACH NA ŚWIECIE. *Efekty są znakomite, a nie ma większego szczęścia od chwili, gdy mówimy rodzicom, że ich dziecko jest zdrowe –* **MÓWI PROF. ANNA RACIBORSKA,** *kierownik Kliniki Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Instytutu Matki i Dziecka. Badania projektowane przez polskich lekarzy mogą zmienić standardy leczenia w onkologii i hematologii dziecięcej.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Kiedy u dziecka chorego onkologicznie podaje się nie „standardową” terapię, tylko leczenie w ramach badań klinicznych? I czy takie leczenie jest bezpieczne?

Nauka dla rozwoju medycyny

90 proc. obecnie stosowanych terapii u dzieci chorych onkologicznie to terapie stosowane w ramach badań klinicznych, najczęściej niekomercyjnych (czyli projektowanych przez lekarzy i badaczy). Wiedza medyczna i postęp w medycynie to przede wszystkim efekt badań klinicznych. Dzięki nim możemy dowiedzieć się, czy dana metoda jest lepsza w stosunku do innych, czy jest bezpieczniejsza. Jeśli udaje nam się wyleczyć jednego pacjenta, to nie oznacza, że uda się wyleczyć tysiąc kolejnych. Badania kliniczne udowadniają statystycznie, że dana metoda jest skuteczniejsza od innej. Zawsze najpierw wybierzemy metodę, która jest sprawdzona, pomogła wielu dzieciom, w przypadku której mamy największe prawdopodobieństwo uzyskania najlepszego rezultatu.

Od wielu lat staraliśmy się, by polskie dzieci chore na nowotwory mogły uczestniczyć w międzynarodowych niekomercyjnych badaniach klinicznych, bo to dawało im szansę na lepszy dobór terapii i wyleczenie.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Dzięki badaniom klinicznym idziemy do przodu: **WIEMY, U KTÓRYCH PACJENTÓW MOŻEMY REDUKOWAĆ LECZENIE,** a którzy wymagają jego intensyfikacji.*

Niekomercyjne badania kliniczne w onkologii na Zachodzie istniały od wielu lat. My staraliśmy się też brać w nich udział, co nie było łatwe, bo wymagało finansowania. Bardzo zależało nam też na tym, by projektować własne badania kliniczne. Obecnie otworzyły się dla nas możliwości tworzenia własnych badań klinicznych – czyli takich, które byłyby najlepsze dla polskich dzieci i dawały możliwość wykorzystania najnowszych metod terapeutycznych i diagnostycznych dla polskiej populacji. Obecnie możemy proponować naszym chorym dzieciom naprawdę najnowsze technologie terapeutyczne. Staramy się też w naszych badaniach onkologicznych tak projektować badanie, by nie zawierało placebo, czyli substancji, która jest podawana jako terapia, a nie ma wpływu na stan zdrowia chorego.

Nauka dla rozwoju medycyny

Kiedy jednak podejmowana jest decyzja, że lepiej dla dziecka będzie, jeśli będzie leczone w ramach badania klinicznego?

Jeśli widzimy, że skuteczność dotychczasowego leczenia jest niewystarczająca, wtedy proponujemy inne metody terapeutyczne. W naszej klinice często to są właśnie badania kliniczne. W wielu jednostkach chorobowych w onkologii dziecięcej nie ma wystandardyzowanego postępowania w tzw. drugiej i kolejnych liniach leczenia, czyli w momencie, kiedy choroba postępuje – mimo leczenia bądź pojawia się ponownie.

Często w tym przypadku potrzebujemy bardzo innowacyjnych rozwiązań i takim przypadku decydujemy się np. na nowe leki.

Najczęściej robimy to wtedy, gdy mamy
**POTWIERDZONĄ SKUTECZNOŚĆ I BEZ-
PIECZEŃSTWO STOSOWANIA LEKU**
*u osób dorosłych albo był on stosowany
u dzieci, ale w innym wskazaniu.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Jakie obecnie badania kliniczne niekomercyjne są prowadzone w klinice Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka?

Obecnie prowadzimy 5 badań finansowanych przez Agencję Badań Medycznych. Są to badania przede wszystkim u dzieci z pierwotnymi nowotworami narządu ruchu (z mięsakami), a także dzieci z histiocytozami. Generalnie u wszystkich dzieci chorych na nowotwory, które trafiają do naszej kliniki, wykonujemy badania molekularne, czyli badamy, jakie są zaburzenia w tkance patologicznej. W przypadku dzieci z histiocytozami takie badania wykonujemy także z krwi. Na tej podstawie u części pacjentów możemy dobrać leczenie celowane.

*Jeśli chodzi o mięsaki narządu ruchu, to u dzieci z mięsakiem Ewinga, które miały wznowę lub niepowodzenie leczenia **PIERWSZEJ LINII, W BADANIU BUTTERFLY STOSUJEMY IMMUNOTERAPIĘ.***

Nauka dla rozwoju medycyny

To nowy preparat, który nie jest zarejestrowany w Europie. Był on podawany u dzieci w innych rozpoznaniach, ma rejestrację w USA.

Drugie badanie, które prowadzimy, to badanie REGBONE – dla pacjentów ze złośliwymi, pierwotnymi nowotworami kości (mięsak Ewinga, mięsak kościopochodny), opornymi na standardową terapię. W badaniu tym, poza standardową chemioterapią, część pacjentów może otrzymać dodatkowo lek, który jest inhibitorem kinaz tyrozynowych. Nasze wcześniejsze pojedyncze dobre doświadczenia w leczeniu off label, jak również wiedza płynąca z badań u dorosłych, pokazała, że dołączenie tego leku do standardowej chemioterapii może poprawić rokowanie w tej grupie chorych – zwiększyć szansę na wyleczenie z 30 do 60-70 proc., a toksyczność tego leczenia jest akceptowalna. Wydaje się więc, że jest to obiecujący kierunek działań. Ponadto w ramach tego badania u wszystkich dzieci wykonujemy badanie molekularne – czyli sprawdzamy, czy są zaburze-

Nauka dla rozwoju medycyny

nia genetyczne – a gdy jest to możliwe, czyli jest dostępny lek, na tej podstawie dobieramy bądź modyfikujemy leczenie. Ma to bardzo duże znaczenie dla naszych chorych, bo daje szansę na personalizowanie terapii.

Trzeci bardzo duży projekt to POLHISTIO, który zawiera trzy badania kliniczne. Dzieci z histiocytosami mogą być do tego badania włączone już na samym początku diagnostyki czy leczenia, czyli w momencie podejrzenia choroby, już na etapie biopsji. W ramach tego projektu u wszystkich dzieci wykonuje się badania molekularne, zarówno z krwi, jak z tkanki nowotworowej, by zobaczyć, czy są zmiany molekularne. To stanowi podstawę do personalizowanej kwalifikacji do poszczególnych grup terapeutycznych, w tym do włączenia celowanego leczenia. Jest to ogromnie ważne, gdyż część dzieci, poza biopsją, nie wymaga leczenia.

Wyodrębnienie tej grupy pacjentów jest kluczowe, ponieważ niewłączenie leczenia na odpowiednio wcze-

Nauka dla rozwoju medycyny

snym etapie może prowadzić u 20 proc. dzieci do ciężkich odległych powikłań będących niekiedy zagrożeniem życia, a wynikających z naturalnego przebiegu choroby, tj. choroby neurodegeneracyjnej czy marskości wątroby.

Wyniki tego projektu już na tym etapie są na tyle dobre, że w trakcie jego trwania zmieniliśmy kryteria kwalifikacji do leczenia celowanego. Projekt POLHISTIO, który był tworzony 5 lat temu zakładał, że leczenie nowymi lekami będzie prowadzone dopiero w trzeciej linii leczenia, czyli po drugiej wznowie lub progresji. Okazało się jednak, że te leki działają świetnie, jest 100 proc. odpowiedzi, dlatego (zgodnie z trendami światowymi) zmodyfikowaliśmy protokół badawczy i zdecydowaliśmy się włączać leczenie celowane u dzieci dużo wcześniej: już na etapie pierwszego niepowodzenia leczenia. Takie działanie jest możliwe tylko w oparciu o wynik badania molekularnego zarówno z krwi, jak i patologicznej tkanki.

Nauka dla rozwoju medycyny

*W naszej klinice w przypadku każdego dziecka, które ma jakiegokolwiek niepowodzenie leczenia, **ZASTANAWIAMY SIĘ, CZY POZA STANDARDOWYM POSTĘPOWANIEM MOŻEMY ZAPROPONOWAĆ INNĄ FORMĘ LECZENIA** – w oparciu o dotychczasowe wyniki badań wczesnych faz, publikacje i nasze doświadczenia; mamy nadzieję, że przez to zwiększamy szansę na to, by dziecko było zdrowe.*

Na efekty i wyniki tych badań klinicznych jeszcze za wcześnie, ale czy z obserwacji wynika, że takie leczenie poprawia efekty leczenia?

Jeśli chodzi o badanie POLHISTIO, to tak – u wszystkich dzieci obserwujemy ustąpienie objawów klinicznych choroby. W pozostałych badaniach jest jeszcze za wcześnie, by jednoznacznie się wypowiedzieć, ale wstępne dane są obiecujące.

Nauka dla rozwoju medycyny

Wyniki prowadzonych badań są zawsze publikowane po zakończeniu badania klinicznego po bardzo wnikliwej analizie poszczególnych danych (co zabiera trochę czasu), jednak zawsze są wykonywane tzw. raporty częściowe. Jeśli widzimy, że dzieci bardzo dobrze odpowiadają na leczenie, to możemy zmienić protokół badania – i to właśnie zrobiliśmy w projekcie POLHISTIO. Ze względu na to, jak dobrze dzieci odpowiadały na leczenie, zaproponowaliśmy, by podawać je wcześniej – nie w trzeciej, tylko w drugiej linii. Obecnie pracujemy nad tym, by takie leczenie można było wprowadzić już w pierwszej linii leczenia – u tych dzieci, u których byłoby to wskazane.

W przypadku badania BUTTERFLY na razie innowacyjne leczenie zastosowaliśmy u dwóch pacjentów; jeden z nich jest w całkowitej remisji. W badaniu REG-BONE większość naszych chorych żyje.

Z 21 chorych zmarło 2 dzieci, ale należy pamiętać, że rokowanie u tych chorych często wyjściowo jest ok. 15 proc. Co więcej, badanie to mamy tak zaprojekto-

Nauka dla rozwoju medycyny

wane, by dać wszystkim dzieciom szansę na to, żeby dostały leczenie celowane.

*Jeśli jest jakiegokolwiek niepowodzenie w grupie kontrolnej (czyli tej, która nie dostaje innowacyjnego leku), to **DZIECKO AUTOMATYCZNIE DOSTAJE INNOWACYJNY LEK.***

Chcieliśmy tak zaprojektować badanie, żeby nie zmniejszać szansy na wyleczenie żadnemu dziecku.

Skąd biorą się pomysły na badania?

Gdy długo leczymy dzieci z nowotworami, to mamy pewne obserwacje, intuicyjnie czujemy, że coś można zmienić. Wyciągamy też wnioski z badań, które toczą się w innych krajach już od wielu lat. Obserwując naszych pacjentów i wyciągając wnioski z tego, jak reagują na leczenie, tworzymy ideę badania.

Głównym celem w projektowaniu badań jest zwiększenie szansy naszych pacjentów na dostęp do

Nauka dla rozwoju medycyny

technologii, które są w bogatych krajach. Warto podkreślić, że w badaniu POLHISTIO oferujemy naszym dzieciom z histiocytozami diagnostykę, która jest dostępna obecnie w nie więcej niż 5 krajach Europy Zachodniej. Postawiło nas to w topowym miejscu w Europie. Dajemy takie leczenie i taką diagnostykę, które są dostępne tylko w najbardziej rozwiniętych krajach Europy. Szansę na takie leczenie zyskaliśmy dzięki funduszom Agencji Badań Medycznych.

*To jest naprawdę niesamowite; jeśli np. chcę wykonać pełną diagnostykę na poziomie molekularnym, to **DZIECI NIE MUSZĄ SZUKAĆ ŚRODKÓW Z FUNDACJI NA BADANIA ZA GRANICĄ, TYLKO ROBIMY TO U NAS.** Jesteśmy w stanie na bieżąco monitorować chorobę, czy sprawdzać efekty leczenia.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Które dzieci najbardziej zyskały dzięki prowadzonym w Instytucie badaniom klinicznym?

Wszystkie dzieci z histiocytozami! Odkąd włączyliśmy leczenie celowane, nie musieliśmy żadnego dziecka kierować do przeszczepienia szpiku, żadne dziecko nie zmarło. A przed erą leczenia celowanego 30 proc. dzieci z histiocytozami ginęło.

A jak to się stało, że taki projekt realizujemy? Widziałam za granicą, że takie leczenie bywa stosowane w niektórych przypadkach; zastosowaliśmy je potem u nas, u pojedynczych pacjentów, ciężko chorych dzieci, które były w bardzo ciężkim stanie klinicznym. Po leczeniu są zdrowe! Widząc to, stworzyliśmy badanie kliniczne. Mamy pacjenta, który przyjechał do nas na wózku inwalidzkim, nie mógł chodzić, nie mógł mówić, bo histiocytoza może zaatakować ośrodkowy układ nerwowy. Po włączeniu leczenia, ten pacjent wstał z wózka, mówi. To ogromna radość i siła do działania.

To niemal jak cud...

Nauka dla rozwoju medycyny

Bardzo się cieszymy, że mamy takie możliwości leczenia. Oczywiście, można też finansować diagnostykę i leczenie np. ze środków fundacji, jednak finansowanie przez ABM dało możliwość dostępu do nowoczesnych terapii wszystkim dzieciom – bez względu na to, czy chore dziecko ma rodzica lepiej czy mniej zorganizowanego i zaradnego. Każde dziecko ma dostęp do leczenia, ma też finansowany koszt dojazdu – to też bardzo ważne dla części pacjentów.

Z kolei impulsem do stworzenia badania BUTTERFLY były pojedyncze doniesienia – że taka terapia zadziałała w innym rozpoznaniu. Okazało się, że takie cząsteczki, przez które nowy lek może działać, są też mięsaku Ewinga.

*Udało nam się zaproponować naszym chorym dzieciom rozwiązania terapeutyczne, które **SĄ STOSOWANE ZALEDWIE W TRZECH KRAJACH NA ŚWIECIE.***

Nauka dla rozwoju medycyny

Dzięki badaniom klinicznym możemy leczyć na światowym poziomie.

Dziś onkolog dziecięcy musi być też naukowcem, śledzić najnowsze publikacje naukowe z innych krajów?

Medycyna bardzo się zmienia. Jak zaczynałam leczenie, to dzieci z mięsakiem Ewinga ginęły; to był jeden z najbardziej złośliwych nowotworów, jeden z najgorzej rokujących. Przeżywało 40 proc. dzieci, obecnie przeżywa 80 procent, a ja pracuję tylko 25 lat! Jeszcze bardziej poprawiło się leczenie najtrudniejszych pacjentów, z przerzutami. Kiedyś przeżywało zaledwie 10 proc.; obecnie – 60 proc. A to oznacza, że poprawiliśmy 600 razy wyniki leczenia – dzięki bardzo dobrej diagnostyce i temu, że już od początku możemy stosować leczenie celowane.

Co daje Pani największą satysfakcję - jako lekarzowi, ale też naukowcowi, badaczowi?

Nauka dla rozwoju medycyny

„*Jak dziecko jest zdrowe – właśnie to, które było najbardziej chore. **MAM OGROMNĄ SATYSFAKCJĘ, ŻE WYSZŁO Z CHOROBY, A POTEM, GDY WIDZĘ, ŻE REALIZUJE SIEBIE:** wraca do normalnego życia. To jest niesamowite.*”

Widziałam wiele dzieci, które z powodu choroby odeszły, a teraz widzę wiele dzieci, które wracają po leczeniu do domu, są zdrowe i szczęśliwie, a o nas zapominają. Radość rodziców, jak uda się wyleczyć dziecko, jest nie do opisanie. Nie ma większego szczęścia, gdy mówimy rodzicowi: „dziecko jest zdrowe”. To jest coś, o co warto walczyć.

Badania kliniczne zmieniają też standardy leczenia?

Taki jest ich cel – np. w przypadku histiocytozy: najpierw stosowaliśmy innowacyjne leczenie w trzeciej linii, potem w drugiej, a teraz chcemy wprowadzić je już w pierwszej linii. Jeśli wyniki będą bardzo dobre, to pokażemy, że wprowadzenie takiej terapii powinno

Nauka dla rozwoju medycyny


być standardem na świecie. Po to są badania kliniczne, by pewien rodzaj leczenia uznać za standard i stosować u wszystkich.

Niekomercyjne badania kliniczne w przypadku onkologii dziecięcej zwiększają szansę na wyleczenie. Im pacjent jest bardziej chory, tym większe prawdopodobieństwo, że więcej zyska, korzystając z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. To, że wiemy jak pacjenta leczyć, zawdzięczamy badaniom klinicznym. Bez nich nie byłoby postępu w medycynie.

*„Odkąd włączyliśmy leczenie celowane, **NIE MUSIELIŚMY ŻADNEGO DZIECKA KIEROWAĆ DO PRZESZCZEPIENIA SZPIKU, ŻADNE DZIECKO NIE ZMARŁO.** A przed erą leczenia celowanego 30 proc. dzieci z histiocytozami ginęło.*

A jak to się stało, że taki projekt realizujemy? Wiedziałam za granicą, że takie leczenie bywa stosowane

Nauka dla rozwoju medycyny

w niektórych przypadkach; zastosowaliśmy je potem u nas, u pojedynczych pacjentów, ciężko chorych dzieci, które były w bardzo ciężkim stanie klinicznym. Po leczeniu są zdrowe! Widząc to, stworzyliśmy badanie kliniczne. Mamy pacjenta, który przyjechał do nas na wózku inwalidzkim, nie mógł chodzić, nie mógł mówić, bo histiocytoza może zaatakować ośrodkowy układ nerwowy. Po włączeniu leczenia, ten pacjent wstał z wózka, mówi. To ogromna radość i siła do działania. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI

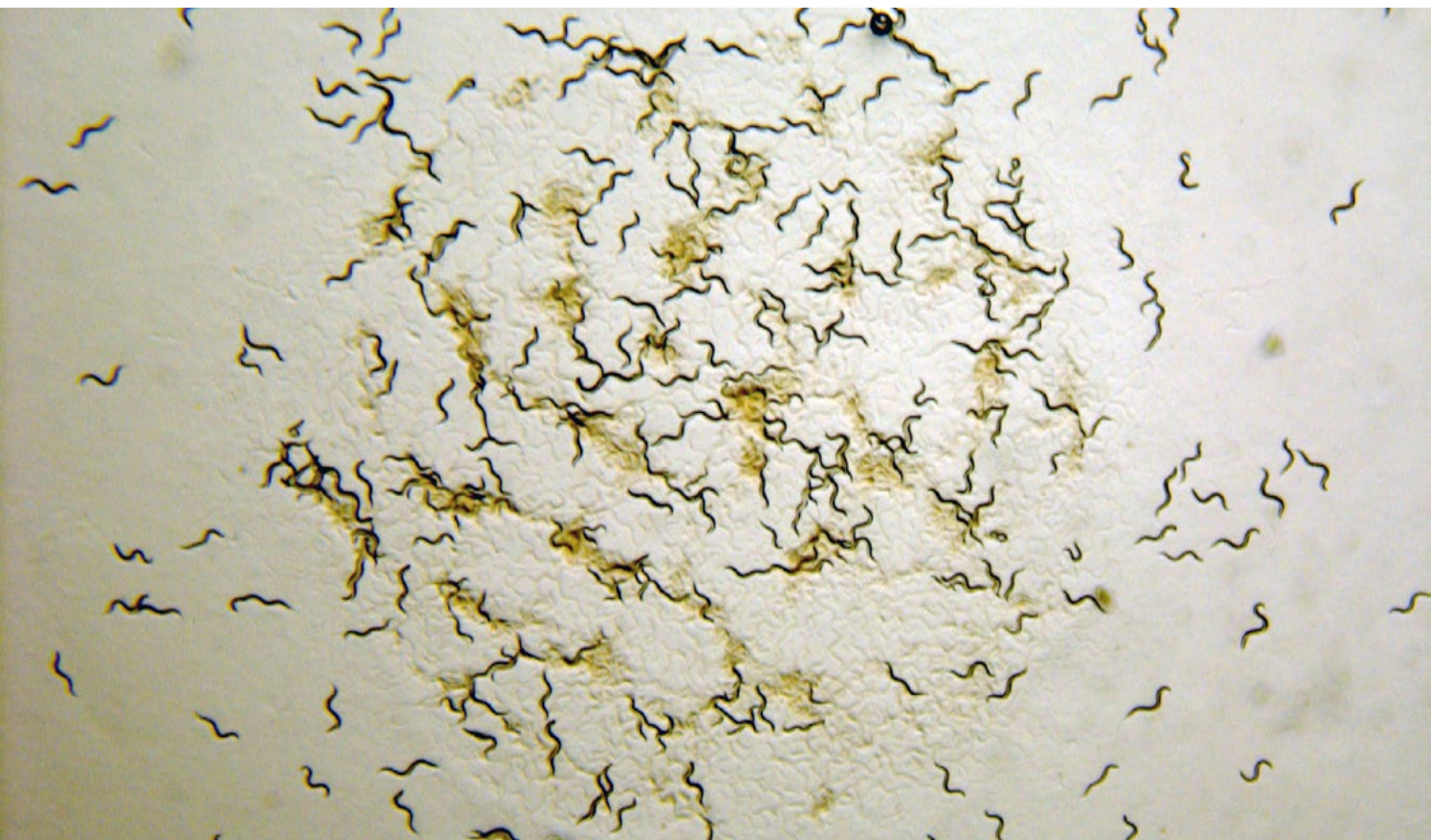


Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCYNY



BADANIA ROBAKÓW POMAGAJĄ W ZNALEZIENIU NOWYCH LEKÓW

Fot. Materiały prasowe

Nicienie – szalka z robakami

Nauka dla rozwoju medycyny

*Dzięki badaniom na nicieniach odkryliśmy nową klasę antybiotyków, zwalczających bakterię New Delhi. **MOŻEMY W ROBAKACH TWORZYĆ MODELE CHORÓB LUDZKICH, POSZUKUJĄC DLA NICH SKUTECZNYCH TERAPII – MÓWI DR KRZYSZTOF DRABIKOWSKI z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN.***



Tekst: **Dorota Bardzińska**

Podczas niedawnej konferencji Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CEPT) mówił pan o nicieniu. Skąd nicien na spotkaniu poświęconemu innowacyjnej biomedycynie?

W latach 60. i 70. ubiegłego wieku Sydney Brenner uczynił go modelowym systemem do badania budowy układu nerwowego. Stworzył całą dziedzinę nauki, na początku w genetyce, a potem w biologii rozwoju, biochemii i farmakologii.

Nauka dla rozwoju medycyny

Nicień, czyli?

Nicień glebowy, o wdzięcznej nazwie *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), potocznie nazywany robakiem, żyje w glebach w cieplejszym klimacie, na przykład



*Dr Krzysztof
Drabikowski*

Instytut Biochemii i Biofizyki PAN. Ukończył studia magisterskie na Wydziale Biologii UW. Doktorat obronił we Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research w Bazylei, Staże podoktorskie odbywał w FMI i The Scripps Research Institute, La Jolla California, USA. Assistant professor na University we Freiburg, Niemcy. Aktualnie zatrudniony w IBB PAN. Współzałożyciel i prezes start-upu zajmującego się poszukiwaniem nowych antybiotyków, również przy użyciu robaków *C. elegans*.

Nauka dla rozwoju medycyny

w Europie Zachodniej; u nas jest mu trochę za zimno. Ma około milimetra długości, 959 komórek, z czego 302 to neurony.

My, ludzie, mamy około 20 tysięcy genów kodujących białka. Robaki też mają około 20 tys. genów, co niektórzy mogą uważać za trochę wstydliwe dla nas. Robaki mają wszystkie ważne tkanki: skórę, układ nerwowy, rozrodczy, wydalniczy, trawienny – są pod tym względem bardzo podobne do nas.

*C. elegans to taki malutki model człowieka. Jest **TO TEŻ PIERWSZY ORGANIZM WYŻSZY, KTÓREGO GENOM ZOSTAŁ ZSEKWENCJONOWANY**; poznaliśmy wszystkie jego geny.*

Co ma to wspólnego z medycyną?

Dzięki łatwości manipulacji genetycznych możemy w robakach tworzyć modele chorób ludzkich. Na przykład dzięki metodzie CRISPR, za którą niedawno przy-

Nauka dla rozwoju medycyny

znano Nagrodę Nobla, możemy łatwo zmienić pojedynczy nukleotyd (podstawowa jednostka budowy DNA i RNA – red.) w genomie robaka. Stworzenie zmienionego genetycznie robaka zajmuje zaledwie kilka tygodni.

Uzyskujemy tę samą mutację, która wywołuje jakąś chorobę u człowieka?

Na przykład. Ja zrobiłem to, próbując modelować ludzką chorobę związaną z mutacją w genie PACS2, powodującą neuropatię rozwojową i padaczkową. Zmieniłem pojedynczy nukleotyd, który powoduje pojedynczą mutację aminokwasów w robaczym odpowiedniku ludzkiego genu PACS2. Na świecie jest 60 pacjentów z chorobą spowodowaną tą mutacją.

W Polsce jest rodzina, w której urodziło się takie chore dziecko. Jego rodzice założyli i prowadzą fundację naukową PACS2 Research Foundation. Finansują badania w różnych obszarach, w tym moje na robakach, by znaleźć pomoc dla swojego dziecka, a także wszystkich innych pacjentów z tą mutacją. To nie jest coś, za co Big Pharma chciałaby zapłacić, bo Big Pharma musi

Nauka dla rozwoju medycyny

zarobić. Na świecie jest bardzo wiele fundacji finansujących badania nad chorobami rzadkimi, ale w Polsce filantropia w badaniach naukowych prawie nie istnieje.

Opracowanie nowego leku kosztuje niebotyczne pieniądze...

Koszty jednego leku – od wytypowania celu leku do wprowadzenia cząsteczki jako leku to średnio 2 mld dolarów, a cały proces trwa 15 lat. Podzielmy te 2 mld dolarów przez 60 pacjentów. Kogo będzie stać na taki lek?

Jak wszczepienie mutacji do nicienia pomaga w znalezieniu sposobu leczenia choroby rzadkiej?

*Jeżeli w robaku możemy wywołać „chorobę”, to **MOŻEMY POSZUKAĆ LEKU NA TĘ CHOROBE, TRAKTUJĄC ZMUTOWANEGO ROBAKA DOSTĘPNYMI LEKAMI.***

W badaniach wykorzystujemy leki dopuszczone przez FDA (amerykańska Agencja Żywności i Leków), bo jeżeli jest to lek dopuszczony do obrotu, to nie trzeba

Nauka dla rozwoju medycyny

robić badań klinicznych lub trzeba ich zrobić znacznie mniej.

Badania na robakach pomagają w zrozumieniu patogenezy choroby?

Możemy zbadać i zrozumieć patogenezę choroby, wykonując model w nicieniu. Możemy też szukać leku. Te rzeczy wbrew pozorom są zupełnie niezależne od siebie. Możemy zrozumieć patogenezę choroby, ale to bardzo rzadko pomaga w znalezieniu leków. Jest naprawdę niewiele leków, które były wymyślone w ten sposób. Przykładem jest imatynib, jeden z leków stosowanych w białaczce limfoblastycznej. Większość leków odkryto przez przypadek. Bo tak naprawdę nie muszę znać patogenezę choroby, wystarczy, że ją odwrócę. Jeżeli będę miał dobry sposób na sprawdzanie i odróżnienie robaków chorych na chorobę PACS2 z tymi, które nie są chore, to wtedy mogę sprawdzać kolekcję leków.

Na chybił trafił?

Tak robią firmy farmaceutyczne. Przebadanie 2 mln cząstek zajmuje firmie 24 godziny w badaniach *in vitro*.

Nauka dla rozwoju medycyny

Tylko co potem? Jeśli to samo się zrobi na robakach i znacznie się od kilku tysięcy leków, które są już dopuszczone do użytku albo są w końcowej fazie badań klinicznych, to można przeskoczyć bardzo dużo etapów.

Mutujemy robaka i sprawdzamy, czy działają na niego te leki, które zostały zarejestrowane?

Tak. Oczywiście to nie znaczy, że się uda. Jeśli się jednak uda, to mamy bardzo szybką drogę do tego, żeby użyć tego leku.

Takie operacje możemy przeprowadzać nie tylko na robakach. Można je robić również na drożdżach.

*U nas w instytucie prof. Róża Kucharczyk, wykorzystując ten pomysł – tylko w drożdżach, **ZNALAZŁA LEK NA CHOROBE MITOCHONDRIALNĄ ZWIĄZANĄ Z MUTACJAMI W GENIE ATP6 - SYNDROM NARP (neuropatia, ataksja i barwnikowe zwyrodnienie siatkówki).***

Nauka dla rozwoju medycyny

W drożdżach można manipulować genomem mitochondrialnym. Prof. Kucharczyk sprawdziła na drożdżach, czy da się zmienić fenotyp (zestaw cech) drożdżowy mutacji powodującej neuropatię, i okazało się, że jeden z leków na malarię, chlorheksydyna, odwraca ten fenotyp w drożdżach, co potem zostało potwierdzone w komórkach ludzkich.

I ten lek został zastosowany?

O ile wiem – nie. Trzeba znaleźć lekarza, który by zechciał to wykorzystać u pacjenta z chorobą ultrarządką. Natomiast nikt by się nie spodziewał, że drożdże i lek na malarię pomogą na neuropatię.

Czy robaki już pomogły w znalezieniu nowych zastosowań starych leków?

Wiele takich modeli jest rozwijanych. Dzięki odkryciu tzw. zjawiska interferencji RNA – badania przeprowadzano na robakach – udaje się znajdować nowe leki. I za to odkrycie był również Nobel – dla Andy Fire’a i Craiga Mello.

Nauka dla rozwoju medycyny

”*Mówiąc w dużym uproszczeniu wymyślili oni technikę, która **SŁUŻY DO WY-CISZANIA AKTYWNOŚCI SPECYFICZNYCH GENÓW. ROK TEMU BYŁO JUŻ 5 LEKÓW DOPUSZCZANYCH PRZEZ FDA, które powstały dzięki tej technice, a kilkadziesiąt kolejnych przechodzi badania kliniczne.***

Na jakie choroby są te leki?

Neurodegeneracyjne, nowotworowe, wirusowe i cukrzycę.

My dzięki robakom znaleźliśmy nową klasę antybiotyków. Właściwie to ich nie szukaliśmy. Rozmawiając przy kawie z prof. Wojciechem Balem, doszliśmy do wniosku, że substancje, których on używa do badania wiązania metali, mogłyby zadziałać jako antybiotyki, ponieważ mogłyby wprowadzać jony miedzi do bakterii. Wziąłem więc te związki, które mój rozmówca trzymał w lodówce, i potraktowałem nimi robaki w modelu

Nauka dla rozwoju medycyny

infekcyjnym robaka. Okazało się, że jeden z tych związków działa.

Jak poznać, że jakaś cząsteczka działa na robaka?

Jeżeli robimy badania farmakologiczne robaka, to mamy odpowiedź zerojedynkową. Jeżeli związek nie wyleczy choroby, to robak zdycha. Jeżeli jest to związek toksyczny dla robaka – robak zdycha. Zadziałają jedynie takie cząsteczki, które nie będą zatruwać robaka, ale będą truć bakterie i jeszcze do tego będą się odpowiednio rozprowadzać w robaku. Tak więc w jednym badaniu można odpowiedzieć na wszystkie pytania.

Wprowadził pan do robaka związek mający powinowactwo do miedzi i odkrył potencjalnie nową klasę antybiotyków. I co dalej? Są szanse, że ta substancja zostanie zarejestrowana?

Uznaliśmy, że to będzie działać, że warto te badania kontynuować.

Nauka dla rozwoju medycyny

Zrobiliśmy badania około 200 podobnych substancji i we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku
UDAŁO NAM SIĘ UDOWODNIĆ, ŻE NASZ ZWIĄZEK ZABIJA MIĘDZY INNYMI LEKOOPORNĄ BAKTERIE KLEBSIELLA PNEUMONIAE.

Słynną superbakterię, nazywaną New Delhi, oporną na wszystkie antybiotyki?

Tak.

Jednak jeśli chodzi o komercjalizację tego odkrycia, to nie ma najmniejszych szans. Założyliśmy start-up, który miał na celu komercjalizację, ale nic z tego nie wyszło. Zresztą wszystkie duże firmy farmaceutyczne zarzuciły swoje programy antybiotykowe, nikt nie rozwija antybiotyków.

Dlaczego?

Problem z antybiotykami jest taki, że jeśli nie będziemy ostrożni w ich używaniu, pojawia się antybiotykoopor-

Nauka dla rozwoju medycyny

ność. A prawie cała lekooporność bierze się z hodowli zwierzęcej. Przemysł spożywczy zużywa rocznie 5 tys. ton kolistyny. To antybiotyk ostatniej szansy, dość toksyczny dla ludzi, stosowany wtedy, gdy już nic innego nie działa, kiedy nie działa nawet wankomycyna. Ten antybiotyk w Europie jest podawany tylko w szpitalach zakaźnych. W Chinach, ale też we Polsce, używa się go przy hodowli drobiu i trzody chlewnej. Dlatego już parę lat temu pojawiła się oporność na ten antybiotyk.

To dlaczego nie ma szansy na komercjalizację waszego antybiotyku?

Bo to się nie opłaca. Firmy farmaceutyczne mówią rządowi: „Dajcie nam pieniądze, żeby opracować antybiotyk, bo jeżeli my to zrobimy za własne pieniądze, to ktoś zacznie go stosować przy hodowli kurczaków i za trzy miesiące pojawi się na niego oporność, i nic na tym nie zarobimy”. Ostatnią nadzieją na rozwój antybiotyków są organizacje non-profit, które finansują z prywatnych pieniędzy rozwój antybiotyków.

Czy jest jeszcze jakieś inne zastosowanie robaków?


Nauka dla rozwoju medycyny

C. elegans jest też wykorzystywany jako model badania nicieni pasożytniczych. Nie są one może problemem w naszych szerokościach geograficznych, ale przez ocieplenie klimatu niedługo będą.

Na świecie **PONAD MILIARD LUDZI JEST ZARAŻONYCH KTÓRYMŚ Z NICIENI PASOŻYTNICZYCH, A STO TYSIĘCY UMIERA ROCZNIE Z TEGO POWODU.** *Straty w rolnictwie z powodu nicieni pasożytniczych roślin to ponad 150 miliardów dolarów rocznie.*

Robaki mogą być również wykorzystywane w badaniu toksyczności substancji chemicznych. Unia Europejska wydała dyrektywę REACH dotyczącą badania związków chemicznych. Z 35000 związków tzw. istotnych w Unii Europejskiej zaledwie 4000 zostało przebadanych toksykologicznie – więc tak naprawdę nie wiemy, w jakim otoczeniu żyjemy.

Nauka dla rozwoju medycyny

Te badania przeprowadza się na zwierzętach, ale równie dobrze na te pytania mogą odpowiedzieć badania na robakach. Badania toksykologiczne kosztują 2 miliardy euro i życie milionów zwierząt rocznie. Badania na robakach są dużo prostsze, w dodatku bardzo szybkie i bardzo tanie. Zaletą robaków jest to, że na nich możemy badać toksykologię rozwojową. Ponieważ cykl życia robaka trwa trzy dni, to możemy sprawdzić, czy pod wpływem danego związku nie dzieje się coś złego w rozwoju embrionalnym. Możemy też badać neurotoksykologię – czyli jak dana substancja działa na układ nerwowy. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCYNY



POLSKIE BADANIA KLINICZNE. CO O NICH WIESZ?

Nauka dla rozwoju medycyny

Niekomercyjne badania kliniczne nie są inicjatywą firm farmaceutycznych, a lekarzy i naukowców. Dzięki takim inicjatywom pacjenci mają szansę zyskać lepszą diagnostykę, a jednocześnie tego typu badania może całkowicie zmienić standard leczenia w danej chorobie. **SPRAWDŹ, CO WIESZ O NIEKOMERCYJNYCH BADANIACH KLINICZNYCH, KTÓRE SĄ PROWADZONE W POLSCE!**



Tekst: **Maciej Pinkosz**


W marcu w cyklu „Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków” rozmawialiśmy z naukowcami z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, którzy przybliżyli nam temat wynalezienia leków mRNA nowej generacji czy niezwykle ciekawych badań dotyczących wprowadzenia ludzi

Nauka dla rozwoju medycyny

w kontrolowany stan hibernacji, dzięki czemu zmniejszy się ryzyko uszkodzeń tkanek i narządów podczas operacji. Pisaliśmy o leczeniu najcięższych postaci atopowego zapalenia skóry – nadal trwa badanie kliniczne mające na celu skuteczne leczenie tej choroby u najmłodszych dzieci. Profesor Anna Raciborska opowiedziała o rewolucji w leczeniu nowotworów, która dokonała się za sprawą innowacyjnych terapii prowadzonych w ramach niekomercyjnych badań klinicznych, a profesor Bożena Kamińska-Kaczmarek przedstawiła wyniki prac badawczych nad komórkami glejaków.

*Co wiesz o najnowszych odkryciach w medycynie i innowacyjnych badaniach, które mają szansę odmienić życie pacjentów? **SPRAWDŹ SWOJĄ WIEDZĘ, ZAJRZYJ DO CYKLU WPROST: POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW.***

Nauka dla rozwoju medycyny

Odpowiedzi na wszystkie pytania znajdziesz w artykułach pod quizem, które ukazały się w cyklu **Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków.** 

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11598445/naukowcy-z-mibmik-chcemy-zwiekszyc-szanse-na-opracowanie-innowacyjnych-lekow-w-polsce.html>

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11605810/to-badanie-moze-pomoc-dzieciom-z-ciezkim-atopowym-zapaleniem-skory-trwa-rekrutacja.html>

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11614990/byl-na-wozku-inwalidzkim-nie-mogl-mowic-dzis-chodzi-mowi-zyje-prof-raciborska-mozemy-tak-leczyc-dzieki-badaniom-klinicznym.html>

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11615095/pracujemy-nad-nowymi-lekami-dla-chorych-na-glejaki-rozmowy-wprost-o-polskiej-nauce-dla-medycyny.html>

Nauka dla rozwoju medycyny

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCYNY



INNOWACYJNE TERAPIE W BIAŁACZCE. CO O NICH WIESZ?

Nauka dla rozwoju medycyny

Jak stworzyć model choroby ludzkiej w organizmie zwierzęcym? W JAKI SPOSÓB BADAŃ GENETYCZNE ZREWOLUCJONIZOWAŁY LECZENIE BIAŁACZKI? NA TE (I INNE) PYTANIA ODPOWIEDZIELIŚMY W MARCOWYM CYKLU „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW”. Sprawdź, czy wiesz w jaki sposób lekarze tworzą modele chorób oraz jak leczona jest w Polsce białaczka.



Tekst: **Maciej Pinkosz**

W minionym miesiącu na łamach „Wprost” rozmawialiśmy z wybitnymi naukowcami i lekarzami. Dr Krzysztof Drabikowski opowiedział o tym, w jaki sposób przeprowadzane są badania nowych leków. Wykorzystuje się do tego... nicienie. Te niewielkie, mające zaledwie około

Nauka dla rozwoju medycyny

milimetr długości organizmy, mają podobną ilość genów kodujących białka jak ludzie! Dzięki temu możliwe jest „stworzenie” modelu danej choroby w organizmie nicienia, a następnie testowanie na nim terapii, które w przyszłości będą wykorzystane do leczenia ludzi.


Pisaliśmy również o leczeniu białaczki. Dzięki zindywidualizowanym terapiom, diagnoza tego nowotworu nie jest już wyrokiem. Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel opisał najnowsze projekty badawcze dotyczące leczenia tej choroby, w szczególności jednej z odmian – ostrej białaczki limfoblastycznej, której leczenie ze względu na agresywny przebieg wymaga nadzwyczajnych środków. Ponadto, prof. Giebel przedstawił najbardziej zaawansowaną technologicznie formę immunoterapii komórkowej – terapię CAR-T cells.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski twierdzi, że w Polsce jesteśmy już bardzo blisko osiągnięcia 100% wyleczeń białaczki u dzieci. Wszystko dzięki dwóm na-

Nauka dla rozwoju medycyny

rzędziom diagnostycznym – ocenie komórek białaczkowych za pomocą cytometrii oraz diagnostyce molekularnej całego genomu. Dzięki temu lekarze są w stanie dobrać terapię zindywidualizowaną, „szytą na miarę” dla każdego pacjenta.

Co wiesz o najnowszych odkryciach w leczeniu białaczki? Jak testowane są leki na daną chorobę? Sprawdź swoją wiedzę, zajrzyj do cyklu Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków.

Odpowiedzi na wszystkie pytania znajdziesz w artykułach pod quizem, które ukazały się w cyklu Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków. 

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11624056/prof-giebel-diagnoza-nowotworu-nie-jest-juz-wyrokiem.html>

<https://www.wprost.pl/nauka-dla-rozwoju-medycyny/11615050/prof-mlynarski-jestesmy-blisko-100-proc-wyleczen-bialaczki-u-dzieci.html>

Nauka dla rozwoju medycyny

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny



PRACUJEMY NAD NOWYMI LEKAMI DLA CHORYCH NA GLEJAKI

Nauka dla rozwoju medycyny

Jakie są mechanizmy powstawania glejaków, jak przeprogramować mikroglej i układ odpornościowy, by zaczął zwalczać nowotwór?

W CYKLU ROZMÓW WPROST „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY” RED. KRZYSZTOF MICHALSKI ROZMAWIA Z PROF. BOŻENĄ KAMIŃSKĄ-KACZMAREK

z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN na temat prac polskich naukowców, których celem jest opracowanie nowych leków przeciw glejakom.

Tekst: **Zofia Szkarłat**

Glejaki to nowotwory mózgu, składające się z komórek glejowych, znajdujące się w tkance nerwowej. Wyróżniają się wysoką złośliwością z tendencją do szybkiego rozrostu na okoliczne tkanki. Co roku kilkaset tysięcy osób na świecie zacho-

Nauka dla rozwoju medycyny

rowuje na glejaki; w Polsce – co roku jest ok. 3,5 tys. nowych zachorowań.

To nowotwory trudne w diagnozowaniu i bardzo trudne w leczeniu, odporne na chemioterapię czy radioterapię. Polscy naukowcy i badacze z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN pracują nad zrozumieniem mechanizmów powstawania glejaków, a także nad poprawą ich leczenia.

Polski Nobel

Prof. Bożena Kamińska-Kaczmarek, specjalistka biologii molekularnej i neurobiologii, jest pionierką badań nad oddziaływaniem guzów mózgu na lokalny układ odpornościowy. Jej nowatorskie badania przyczyniły się do opracowania zaawansowanych terapii w leczeniu glejaka i mogą być podstawą do tworzenia kolejnych. W 2021 roku otrzymała nagrodę Fundacji Nauki Polskiej, zwaną „polskim Noblem”, za odkrycie mechanizmów, za pomocą których komórki układu odpornościowego zamiast niszczyć glejaka, wspierają jego rozwój.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Badania prof. Kamińskiej-Kaczmarek wykazały, że komórki odpornościowe wspierające prawidłowe działanie ośrodkowego układu nerwowego i inicjujące odpowiedź immunologiczną organizmu **POD WPŁYWEM SYGNAŁÓW OD GLEJAKA ZMIENIAJĄ SWOJĄ FUNKCJĘ.***

Zamiast zwalczać nowotwory, zaczynają wspierać rozwój guza, blokując przy tym odpowiedź odpornościową. To odkrycie pozwoliło m.in. na opracowanie zaawansowanych terapii do walki z glejakiem.

Glejaki u dzieci

Prof. Kamińska-Kaczmarek jest od niedawna współkoordynatorką europejskiego projektu HIT-GLIO, który otrzymał niedawno grant z programu HORIZON Health. Projekt, koordynowany przez Instytut Nenckiego uzyskał pierwsze miejsce na liście rankingo-

Nauka dla rozwoju medycyny

wej Komisji Europejskiej i został zakwalifikowany do finansowania jako 1 z 4 wniosków. Budżet projektu, w wysokości 11,14 mln euro, jest przeznaczony na znalezienie nowych sposobów leczenia glejaków o wysokim stopniu złośliwości rozwijających się u niemowląt i dzieci.

– Zaproponowaliśmy spójną i konsekwentną wizję podejścia do badań mechanizmów powstawania glejaków, a jednocześnie kilka zupełnie nowych strategii, które mogłyby poprawić leczenie.


To m.in. **NOWOCZESNE TERAPIE PEPTYDAMI WPROWADZONYMI DO MÓZGU,**
usprawnienie radioterapii, by w większym stopniu uderzała ona w guza,

a także współpraca z ośrodkami, które zajmują się nanonośnikami, ponieważ w przypadku leczenia glejaków ogromnym problemem jest opracowanie leków tak, by pokonały barierę krew-mózg.

Nauka dla rozwoju medycyny

W naszym badaniu zaplanowaliśmy też udział psychiatrów i psychologów, by sprawdzić, czy u dzieci z glejakami nie pojawiają się deficyty neurorozwojowe: z powodu guza lub jego leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku dzieci, których mózg się rozwija. Chcemy opracować takie strategie, by te działania niepożądane jak najbardziej zminimalizować – mówi prof. Kamińska-Kaczmarek.

Nowe metody leczenia chorób neurodegeneracyjnych

Badania nad mikroglejem mogą przyczynić się też do opracowania walki z chorobami neurodegeneracyjnymi – zapowiada prof. Bożena Kamińska-Kaczmarek. 

Posłuchaj całej rozmowy red. Krzysztofa Michalskiego z prof. Bożeną Kamińską-Kaczmarek

ZOBACZ WIDEO

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE BADANIA NAUKOWE ZMIENIĄ OBRAZ MEDYCyny



CZEKAMY NA POLSKĄ SZCZEPIONKĘ PRZECIW MIAŻDŻYCY

Nauka dla rozwoju medycyny

SZCZEPIONKA PRZECIWIW MIAŻDŻYCY POWSTAJE Z UDZIAŁEM POLSKICH NAUKOWCÓW. *Choć badania nad nią przeciągają się m.in. z powodu wojny na Ukrainie, to jest nadzieja, że już w przyszłym roku będą otrzymywać ją pierwsze osoby w Polsce.* **PROF. MACIEJ BANACH MÓWI TEŻ O TYM, KTÓRE NUTRACEUTYKI MOGĄ OBNIŻAĆ CHOLESTEROL LDL** *i ile kroków dziennie faktycznie chroni przed zawałem serca i zgonem.*



Tekst: **Katarzyna Pinkosz**

Gdyby to się udało, byłby to przełom w medycynie na miarę nagrody Nobla: szczepionka przeciw miażdżycy, nad którą pracują m.in. polscy naukowcy, ma działać na podobnej zasadzie jak np. szczepionka przeciw grypie. Tyle że, powodując obniżenie „złego” cholesterolu LDL, ma zapobiec rozwo-

Nauka dla rozwoju medycyny

jowi miażdżycy, która jest dziś główną przyczyną zgonów. – To będzie szczepionka o bardzo podobnym mechanizmie działania, jak inne: po jej podaniu organizm będzie wytwarzał przeciwciała: w tym przypadku przeciw białku PCSK9. Będą one hamowały powstawanie tego białka, dzięki temu LDL, czyli tzw. zły cholesterol, będzie łatwo wyłapywany z osocza i będzie go mniej w naczyniach

Prof. Maciej Banach

jest kardiologiem, lipidologiem hipertensjologiem, prezesem Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, kierownikiem Zakładu Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii UM w Łodzi, Ośrodka Badań Serca i Naczyń na Uniwersytecie Zielonogórskim oraz adiunktem w Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore USA. Wcześniej był m.in. wiceministrem nauki i szkolnictwa wyższego, a w latach 2014-2021 dyrektorem Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Pełni także funkcję przewodniczącego Lipid and Blood Pressure Metaanalysis Collaboration Group, a także Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (International Lipid Expert Panel).

Nauka dla rozwoju medycyny

krwionośnych – tłumaczy prof. Maciej Banach, lekarz i naukowiec, kardiolog, hipertensjolog, lipidolog, prezes Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.

Szczepionka jest już po fazie badań eksperymentalnych, toksykologicznych; ich wyniki były pozytywne, dlatego można było rozpocząć jej stosowanie u ludzi. Przyjęło ją już 17 ochotników.

– Na razie spoza Polski. Pomysł na szczepionkę to był wspólny pomysł naukowców polsko-irańskich, a recenzowali go naukowcy z całego świata. Mam nadzieję, że już na przełomie 2024/25 roku, jeśli uda nam się pozyskać finansowanie, będzie można rozpocząć fazę badań klinicznych także w Polsce – tłumaczy prof. Maciej Banach.

Szczepionka będzie przeznaczona przede wszystkim dla osób z grup ryzyka, m.in. z hipercholesterolemią rodzinną, a także dla tych pacjentów, u których dotychczasowe metody obniżania cholesterolu LDL okazały się mało skuteczne. Ogromnym atutem szczepionki jest sposób jej podawania: po pierwszej dawce

Nauka dla rozwoju medycyny

pacjent otrzymywałby (po kilku miesiącach) dawkę przypominającą, a po 1-3 latach ewentualnie kolejne.

– Zależy nam też, żeby szczepionka nie była kosztowna, gdyż często bardzo nowoczesne leki, np. oparte na technologii mRNA, są bardzo kosztowne i trudne są rozmowy o ich refundacji. Bardzo nam zależy na tym, żeby szczepionka była dostępna – mówi prof. Banach.

Nutraceutyki: które suplementy są naprawdę działające?

Prof. Maciej Banach prowadzi też badania nad nutraceutykami, czyli żywnością i suplementami o potencjalnym działaniu farmaceutycznym. – Rynek Europy Środkowo-Wschodniej jest największym rynkiem sprzedaży nutraceutyków. Wiele osób stosuje je w przekonaniu, że mają one działanie lecznicze. Nikt jednak nie próbował sprawdzić, czy faktycznie mogą one np. mieć wpływ na obniżenie cholesterolu. My sprawdziliśmy to w ramach międzynarodowego panelu ekspertów lipidowych. W 2017 roku opublikowaliśmy pierwszy raz

Nauka dla rozwoju medycyny

na świecie listę nutrafarmaceutyków, które mogą mieć korzystne efekty, jeśli chodzi o obniżanie LDL. Okazało się, że spośród kilku tysięcy takich suplementów tylko 12 rzeczywiście działa, a zaledwie kilka może mieć najwyższy poziom rekomendacji, czyli ich przyjmowanie faktycznie ma szansę spowodować obniżenie LDL! Skuteczne mogą być pochodne czerwonego ryżu, który jest naturalną lowastatyną, monakolina A, berberyna, spirulina, karczoch, czosnek, zielona herbata, kwasy omega-3 – wylicza prof. Banach.

”Warto te produkty wprowadzić do swojej diety, ale **JEŚLI CHCEMY STOSOWAĆ SUPLEMENTY, TO TYLKO TAKIE, KTÓRE SĄ PRODUKOWANE PRZEZ RZETELNE FIRMY.** Zdarzały się bowiem sytuacje, kiedy np. czerwony ryż był zanieczyszczony cytryniną, która może mieć nawet właściwości nowotworzenia.

Nauka dla rozwoju medycyny

Już 4 tys. kroków dziennie zmniejsza ryzyko chorób serca

Dużym echem na całym świecie odbiły się badania prof. Banacha, które wykazały, że nawet 4 tysiące kroków dziennie ma wpływ na wydłużenie życia.


– Niektóre zalecenia mówiły o 6 tys. kroków, inne o 8 tysiącach, a jeszcze inne o 10 tys. kroków dziennie. Po przeanalizowaniu kilkunastu badań obserwacyjnych, obejmujących prawie 230 tysięcy pacjentów, doszliśmy do wniosku że już 4 tysiące kroków dziennie wystarczy, by zredukować śmiertelność bez względu na przyczynę, jak również śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

„4 tysiące kroków dziennie to wartość minimalna, ale **KAŻDE ZWIĘKSZENIE LICZBY KROKÓW O 500-1000 POWODUJE ZMNIEJSZENIE ŚMIERTELNOŚCI OD 7 DO 15 PROCENT,**

Nauka dla rozwoju medycyny

a optymalna liczba kroków, kiedy ta redukcja śmiertelności jest największa, to dla osób powyżej 65. roku życia pomiędzy 6 a 10 tysięcy, a dla osób młodszych: 7-13 tys. kroków.

Jednak już 4 tysiące kroków dziennie ma duże znaczenie. Ważne, żeby rozpocząć, być regularnym w aktywności fizycznej – zaznacza prof. Banach.

Prof. Maciej Banach opowiada też m.in.: dlaczego wojna na Ukrainie opóźniła prace nad szczepionką przeciw miażdżycy; o trudnej rywalizacji z innymi grupami naukowymi i potrzebie wsparcia badań naukowych; jak rodzą się pomysły na nowe badania naukowe; dlaczego lekarz musi świecić przykładem, jeśli chodzi o zdrowy styl życia; jaką aktywność fizyczną on sam najbardziej lubi i... jaki ma poziom LDL! 

Posłuchaj całej rozmowy z prof. Maciejem Banachem

ZOBACZ WIDEO

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

