

LIST DO REDAKCJI

MSC-opciuszki, czyli zlekceważone z powodu nomenklatury superagentki Matki Natury

Jako autorka dwóch zacytowanych artykułów oryginalnych, z ogromnym zainteresowaniem przeczytałam tekst Pana Profesora Dulaka, opublikowany w numerze 1/2020 niniejszego kwartalnika. Bardzo schlebia mi, że jego autor uznał moje prace za „kluczowe dla przedstawionych rozważań”, niemniej, obiektywnie rzecz biorąc, są to tylko dwie z 55 000 prac dotyczących mezenchymalnych komórek macierzystych (*mesenchymal stem cells*, MSC) opublikowanych do roku 2019. Takiej liczby artykułów nikt nie jest w stanie przeczytać, dlatego siłą rzeczy każdy zajmujący się tym tematem zmuszony jest uprawiać to, co po angielsku nazywa się *cherry picking*, a dążenie do poznania prawdy musi rodzić się z otwartego konfrontowania różnych spojrzeń na tak obszerny temat. W związku z powyższym chciałabym przedstawić te prace, które są kluczowe z mojego punktu widzenia, a jednocześnie są odpowiedzią na dramatyczne pytania stawiane przez Pana Profesora.

Pierwsza poruszona przez Autora kwestia dotyczy określenia „komórki macierzyste”, stosowanego względem komórek spełniających kryteria International Society for Cellular Therapy¹, a uzyskiwanych z tkanek innych niż szpik. Na początku swojego tekstu wymienia wprawdzie komórki multipotentne jako składowe wielkiej rodziny komórek macierzystych, ale całkowicie pomija ich omówienie pomiędzy obszernymi opisami komórek pluripotentnych i unipotentnych, chociaż to właśnie komórki multipotentne są najczęściej stosowane w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej. Pan Profesor słusznie zauważa, że cechami komórek macierzystych jest zdolność do samopowieliania i różnicowania w inne typy komórek. Ma również rację, że nie wszyscy autorzy literę S w skrócie MSC rozwijają do słowa *stem*. Część autorów uważa, że te komórki są *stromal*. Czy to jednak oznacza, że nie są *stem*? Macierzystość komórek MSC uzyskiwanych ze szpiku „nie budzi wątpliwości” Pana Profesora, a jednak w tytule zacytowanej przez niego pracy Eliopoulos i wsp. pada termin „Allogeneic marrow *stromal cells*”. „– Czymże jest nazwa?” – pytał Shakespeare ustami Julii Capuletti. „– To, co zwiemy różą, pod inną nazwą równie by pachniało.” Z tego powodu coraz więcej autorów prac dotyczących komórek MSC stosuje nazwę *stem/stromal*, a autor skrótu MSC 26 lat od jego pierwszego użycia zaproponował nowe rozwinięcie: *medicinal signalling cell*². Jest to już ósma zmiana nazwy od czasów Friedensteina, podobnie jak wszystkie wcześniejsze uzasadniona coraz lepszym poznaniem biologii tej szalenie fascynującej frakcji komórek (zartobliwie nazywanych z tego powodu także „*most sexy cells*”), i być może wcale nie ostatnia. Termin *medicinal signalling cells* jest znany Panu Profesorowi, powinien więc znać powody stojące za taką propozycją. W skrócie, liczba związków wydzielanych przez komórki MSC zbliża się do tysiąca³; do 2013 r. zidentyfikowano 500 z nich, z czego 20%

¹ Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315–317.

² Caplan A.I. *Mesenchymal stem cells: time to change the name!* *Stem Cells Transl. Med.* 2017; 66: 1445–1451.

³ www.exocarta.org

jest zaangażowanych w kaskady przekazywania sygnału, po ok. 10% w regulację: homeostazy, apoptozy, składanie białek i innych dużych cząsteczek, odpowiedź na uszkodzenia tkanek i obecność substancji organicznych; po mniej niż 5% – w odpowiedź zapalną, translację i transport pęcherzykowy⁴. Zwolennicy stosowania terapii komórkowych nie upierają się przy rozwijaniu MSC jako *mesenchymal stem cells* – choć istnieją sposoby, aby niewątpliwą macierzystość uzyskać – ponieważ wiedzą, że różnicowanie jest tylko jednym z pięciu obecnie postulowanych podstawowych mechanizmów terapeutycznych komórek MSC i wcale nie najistotniejszym. Znów – w wielkim skrócie, ponieważ jest to temat nie na list do Redakcji, lecz na niejeden podręcznik akademicki^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} – terapeutyczny efekt MSC opiera się na wydzielaniu związków sygnałowych (m.in. chemokin, interleukin, czynników wzrostu, miRNA), bezpośrednich interakcjach komórka – komórka oraz przekazywaniu mitochondriów. Tak więc – choć jestem tylko biologiem i statystykiem, a nie klinicystą – ośmielę się zapewnić, że podań komórek MSC nie dokonuje się w nadziei na ich zróżnicowanie, ponieważ różnicowanie jako pierwotnie wysunięta hipoteza, nie wyjaśnia skuteczności komórek MSC w tak szerokim spektrum różnorodnych chorób i od dobrych 15 lat usunęło się w cień, ustępując miejsca innym wyjaśnieniom. Pragnę również uspokoić Pana Profesora, że bezpieczeństwo MSC jest oceniane jako *wyśmienite*¹².

Zarzucona mi przez Pana Profesora nieprawidłowa metodologia badania jest zarzutem tak samo poważnym, jak i bezpodstawnym (i równie bezpodstawnym jak zarzut bycia zaangażowanym w uzyskanie danych, które się opublikowało). Obie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej z *impact factor* ok. 3. Jakkolwiek przyznaję, że moim marzeniem byłoby analizowanie wyłącznie danych pochodzących z podwójnie zaślepionych i randomizowanych badań klinicznych (RCT), to pragnę również zauważyć, że tego typu badania nie są jedynym rodzajem dowodów naukowych wg Evidence-Based Medicine. U podstawy piramidy EBM znajdują się opisy przypadków, na jej szczycie metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT, a pomiędzy nimi jest całe spektrum, w którym jest miejsce również na badania

⁴ Lelek J., Zuba-Surma E.K. *Perspectives for Future Use of Extracellular Vesicles from Umbilical Cord- and Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Regenerative Therapies-Synthetic Review*. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(3): 799.

⁵ Arjmand B. *Genomics, Proteomics, and Metabolomics: Stem Cells Monitoring in Regenerative Medicine*. Springer Nature, 2019

⁶ Atkinson K. (editor) *The Biology and Therapeutic Application of Mesenchymal Cells*, Wiley-Blackwell, 2017

⁷ Chen X-D. *A Roadmap to Nonhematopoietic Stem Cell-Based Therapeutics From the Bench to the Clinic*. Academic Press, 2019

⁸ El-Hashash A.H.K. *Mesenchymal Stem Cells in Human Health and Diseases*. Academic Press, 2020

⁹ Peiman H, Viswanathan S. (editors) *Mesenchymal Stromal Cells: Translational Pathways to Clinical Adoption*. Academic Press, 2016.

¹⁰ Malemud C.J., Alsberg E. *Mesenchymal Stem Cells and Immunomodulation*. Springer International Publishing, 2018.

¹¹ Mettinger K.L., Rameshwar P., Kumar V. *Exosomes, Stem Cells and MicroRNA: Aging, Cancer and Age Related Disorders*. Springer International Publishing, 2018

¹² <https://www.nature.com/articles/s41536-019-0083-6>

innego typu, w tym także *open label single-arm*. Dopóki nie ma wyników z badań RCT, badania tego rodzaju stanowią podstawę do podejmowania decyzji klinicznych i wydawania rekomendacji klasy C. PBKM nie jest koncernem farmaceutycznym. Mimo to obecnie prowadzi, współprowadzi i rozpoczyna kilka badań klinicznych w różnych wskazaniach, co w przeliczeniu na roczne dochody jest liczbą przeciętnie dziesięciokrotnie większą, niż w przypadku każdego z dziesięciu największych koncernów farmaceutycznych. Jednocześnie leki terapii zaawansowanej (*advanced therapy medicinal products, ATMP*), oparte na komórkach MSC, wytworzone przez PBKM, są podawane w ok. 20 ośrodkach publicznych i prywatnych w ponad 100 wskazaniach, przeciętnie 7 pacjentom na jedno wskazanie, bo pomijając nieliczne wyjątki, są to pacjenci z chorobami rzadkimi albo tak obciążeni chorobami współistniejącymi, że nie spełniliby surowych kryteriów włączenia do żadnego badania klinicznego. Liczba pacjentów policzalna na palcach nie jest wystarczająca do przeprowadzenia analizy statystycznej niezbędnej do zakończenia badania klinicznego. Nieetyczne byłoby wstrzymywanie terapii ratującej życie lub poprawiającej jego jakość w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy, tylko z powodu braku dowodów naukowych najwyższej jakości, dlatego też lekarze odpowiedzialni za prowadzenie terapii kontynuują je, a Komisje Bioetyczne z całego kraju wydały ok. 60 zgód na podawanie leków ATMP opartych na komórkach MSC w ramach medycznego eksperymentu leczniczego. Tym bardziej, że takie wyniki najlepszej jakości mogą pojawić się z czasem. Przykładem jest potwierdzenie wyników mojej publikacji przez randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, opublikowane rok po ukazaniu się mojej analizy¹³. W tym badaniu wykazano w sposób niewątpliwy, że 6 i 12 miesięcy po ostatniej dawce WJ-MSC dzieci z grupy leczonej komórkami osiągnęły istotną poprawę w skalach ADL, CFA i GMFM, oceniających ich funkcjonowanie w życiu codziennym, daleko większą niż dzieci z grupy placebo. Dzięki odważnym lekarzom, biorącym na siebie ryzyko ostracyzmu w środowisku naukowym, polscy pacjenci mają szansę na poprawę zdrowia dzięki innowacyjnym terapiom, zanim towarzystwa naukowe zareagują na dynamiczny rozwój medycyny regeneracyjnej. Ja, jako biolog i statystyk zatrudniony przez PBKM do retrospektywnego opracowywania danych spływających od klinicystów, nie mam wpływu na bardzo wiele aspektów metodologicznych, lecz na miarę tego, co da się uzyskać zgodnie ze sztuką, raportuję wyniki leczenia, dając wkład również i innym zespołom do przygotowania dokumentacji niezbędnej do uruchomienia badania klinicznego. O takie prace apelował niegdyś Pan Profesor, podnosząc kwestię braku publikacji przedstawiających wyniki tego typu eksperymentów w literaturze naukowej, choć zgodnie z prawem podstawowym celem medycznego eksperymentu leczniczego jest leczenie pacjenta, co odróżnia go do eksperymentu badawczego, którego podstawowym celem jest zebranie danych. Z przykrością obserwuję więc eskalację Jego żądań w tym zakresie przedstawioną w rzeczonym artykule, choć i z wdzięcznością przyjmuję przedstawienie stanowiska; za-inspirowało mnie ono bowiem do napisania obszernego artykułu przeglądowego, omawiającego współczesną wiedzę na temat biologii komórek MSC, daleko bardziej aktualną niż publikacje przywoływane przez Pana Profesora. Jednocześnie pragnę zachęcić Autora oraz wszystkie inne zainteresowane osoby do zapoznania się z publikacjami oryginalnymi, opublikowanymi przez znakomitych ekspertów z zakresu biologii komórek MSC, tworzących dedykowany zespół do oceny skuteczności terapii komórkowych w medycynie regeneracyjnej działający przy Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mossakowskiego PAN. Badanie opublikowane przez

¹³ Gu, J., Huang, L., Zhang, C., et al. *Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial*. Stem Cell Res. Ther. 11, 43 (2020).

tych naukowców wykazały m.in. wyższość MSC pozyskiwanych ze sznura pępowinowego nad MSC ze szpiku w zakresie proliferacji, ekspansji zależnej od stężenia tlenu, wydzielania czynników neurotroficznych oraz spontanicznego różnicowania w kierunku linii neuronalnej, potwierdzonego aktywnością genów i ekspresją markerów neuronalnych¹⁴. Tymczasem, powołując się na Komitet Biotechnologii PAN, Autor powołuje się na samego siebie, jest bowiem inspiratorem i jednym z dwóch sygnatariuszy pierwszego stanowiska wydanego przez KB PAN w tej sprawie, które następnie zostało przez PAN wycofane. Zachęcam również do przeczytania publikacji anglojęzycznych, których współautorem jest Pan Profesor. W jednej z nich raportuje skuteczność i bezpieczeństwo dokanałowych podań komórek MSC u 12 pacjentów z ALS, postulując aktywność BM-MSC w zakresie miRNA i stężenia cytokin¹⁵. W innej natomiast wykazał trzymiesięczne przeżycie oraz migrację do miejsca uszkodzenia siatkówki komórek MSC wstrzykniętych dogąłkowo¹⁶. Co interesujące, to właśnie wskazania neurologiczne i okulistyczne są najaktywniej atakowane w aktywności medialnej Pana Profesora. Osobną kwestią, wymagającą wyjaśnienia pomiędzy Autorem a Redakcją, jest powód pominięcia w tabeli 1 piętnastu leków i wyrobów medycznych zawierających komórki mezenchymalne, zarejestrowanych do stosowania w dziewięciu różnych wskazaniach (Prochymal®, Stempeucel®, Stemi rac, Temcell HS, NEURONATA-R®, Cupistem®, Cartistem®, Cellgram®-AMI, SB623, Revascor, Ixmyelocel-T, OsteoCel®, Trinity Evolution™, Allostem® i LiquidGen), szczególnie w kontekście obecności w tym miejscu komórek iPSCs, których „kliniczne zastosowania (...) są bardzo ograniczone”. W naturze człowieka leży subiektywność oceny, a w naturze nauki – kwestionowanie jako narzędzie dążenia do prawdy, jednak tak dalece zakłócone postrzeganie i opisywanie rzeczywistości budzi poważne obawy o cel i jakość tak prowadzonej dyskusji.

IZABELA ZDOLIŃSKA-MALINOWSKA

Polski Bank Komórek Macierzystych S.A.

¹⁴ Drela K., Lech W., Figiel-Dabrowska A., et al. *Enhanced neuro-therapeutic potential of Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells culture*. *Cytotherapy*. 2016; 18(4): 497–509.

¹⁵ Sobuś A., Baumert B., Litwińska Z., et al. *Safety and Feasibility of Lin-Cells Administration to ALS Patients: A Novel View on Humoral Factors and miRNA Profiles*. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5): 1312. Published 2018 Apr 27. doi:10.3390/ijms19051312

¹⁶ Machalińska A., Kawa M., Pius-Sadowska E., et al. *Long-term neuroprotective effects of NT-4-engineered mesenchymal stem cells injected intravitreally in a mouse model of acute retinal injury*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(13): 8292–8305. Published 2013 Dec. 23.