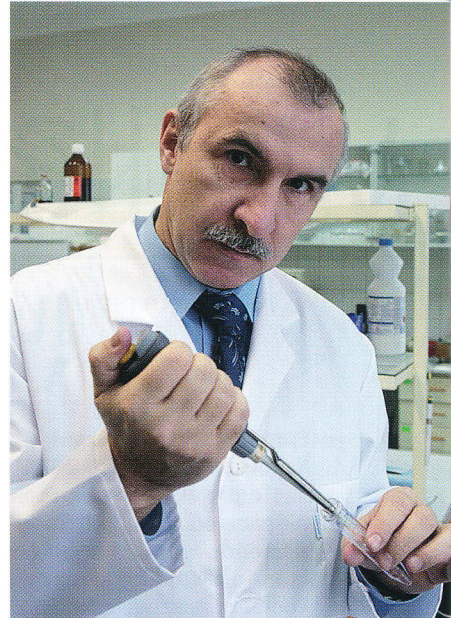


W poszukiwaniu równowagi pomiędzy genami a środowiskiem

Z prof. dr. hab. n. med. Maciejem Kurpiszem, kierownikiem Zakładu Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, rozmawia Kasia Górecka



Zostałeś odznaczony przez prezesa i Zarząd Główny Polskiego Stowarzyszenia Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej Medalem im. Ludwika Hirsfelda za wielki wkład w rozwój immunologii w Polsce. Gratuluję.

To był najbardziej aktywny okres mojego życia, bo cofamy się do roku 2000, gdy w Polsce i zagranicą organizowałem olbrzymie imprezy naukowe, a wybrane mnie na prezesa Polskiego Towarzystwa Immunologicznego było podyktowane udźwignięciem Europejskiego Kongresu Immunologów, który zalicza się do seryjnych kongresów organizowanych przez tzw. europejskie federacje branżowe. W Poznaniu było około 2 tys. partycypantów, a żadne inne polskie miasto nie chciało podjąć się organizacji z powodu logistyki, budżetu, niedojrzałości ministerstw, urzędów i władzy administracyjnej, która bała się ryzyka. Uznałem to za przyjemne wyzwanie, ponieważ moje środowisko potraktowało mnie jako człowieka światowego, który zdoła sobie poradzić z takim zadaniem. Wspólnie z głównym organizatorem programowym, prof. Andrzejem Mackiewiczem, nadaliśmy rys imprezie. Dokonaliśmy wielkiej rzeczy, za którą zostałem skarcony przez Ministerstwo z powodu niezrównoważonego salda w wysokości 3 tys. zł., co przy wydatkach opiewających na miliony wydaje się śmieszne, ale potraktowałem to jako odprysk systemu, w którym nikt się nie zna na nauce.

Powołaliście wówczas specjalność immunologia kliniczna...

... której również nikt nie chciał wprowadzić, bo to temat atrakcyjny, ale trudny, wybitnie intelektualny, kosztowny, bez specjalnej infrastruktury w Polsce, a przy każdej nowo wprowadzonej specjalności medycznej trzeba liczyć siły na zamiary. Jedynym obszarem klinicznym znanym

z życia codziennego jest pediatria, gdzie niedobory immunologiczne manifestują się szybko i gwałtownie. Zanim doszliśmy do dorosłych, przetoczyło się mnóstwo komentarzy w prasie codziennej i specjalistycznej, np. czy warto utrzymywać przy życiu ludzi z niedoborami immunologicznymi, bo to olbrzymia inwestycja, po której, na przykład wskutek zaniedbania problemowego, można stracić pacjentów na dalszych etapach ich życia. Znaleźliśmy rozwiązanie i tu również zaznaczyłem ślad swojej działalności. Jednocześnie w Europie utworzyłem grupę do spraw immunologii rozrodu – mojej specjalności z najwcześniejszych lat, i założyliśmy Europejskie Towarzystwo Immunologii Rozrodu, któremu miałem przyjemność prezesować. Przy okazji Kongresu Immunologicznego zorganizowałem w Poznaniu Europejski Satelitarny Zjazd Immunologii Rozrodu, który nadal kontynuuje swoje zadania, a ponieważ nasza federacja współpracuje z amerykańską i japońską, obejmujemy swoim zasięgiem cały świat i jesteśmy w stanie wytyczyć tzw. drogowskazy, na przykład dla traktowania ludzi z niepłodnością na tle immunologicznym, dla nawracających poronień na tle immunologicznym czy dla niewydolności implantacyjnej, która towarzyszy procedurom in vitro. Otrzymanie medalu traktuję niezwykle prestiżowo z tej racji, że środowisko w Polsce rzadko docenia swoich prekursorów, a to jeden z nielicznych przypadków, gdzie przekuto sukces na satysfakcję i aprobatę środowiska, w którym działam.

Co w zakresie Twoich działań przyniosł mijający rok i jakie są plany najbliższe?

Ku mojemu zdziwieniu mamy olbrzymią ilość projektów naukowych, które niełatwo pozyskać, w tym część o wadze problemowej, jaka dotąd nie istniała w Polsce. Jako jedno z pierwszych konsorcjów otrzymaliśmy zaufanie ze strony agencji

państwowych i możemy wreszcie podjąć problem światowy, który stanowi kontynuację moich wcześniejszych badań i prób klinicznych z komórkami macierzystymi. Poprzednio działaliśmy wyłącznie na komórkach stricte mięśniowych, a po dojrzeniu do szerszego spojrzenia stwierdziliśmy, że jeżeli będziemy kiedykolwiek wytwarzać całe narządy z uwzględnieniem materiału pochodzącego od tych samych osób, to bez immunosupresji. Jednak sam układ mięśniowy nie pozwoli na realizację takiego ambitnego przedsięwzięcia, więc obok wspomnianych mięśni będzie musiało także dojść do regeneracji układu nerwowego, czyli wytworzenia złączy nerwowo-mięśniowych, i unaczynienia, a zatem powstania śródbłonna i naczyń. To ogromne rozszerzenie, ponieważ dotyczy też chemików z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN, nanotechnologów z Wielkopolskiego Centrum Zaawansowanych Technologii, którzy pomagają nam dołączać do komórek macierzystych nowy format nanocząsteczek – nośnik dalszych substancji biologicznych, a także szpitali, które pozwalają nam skracać drogę bezpośrednio do ludzkiego materiału modelowego. Oczywiście modele zwierzęce, którymi się posługujemy, są obligatoryjne ze względu na współczesne wymagania. I tak w stwardnieniu zanikowym bocznym posługujemy się modelem psim, a w układzie naczyniowo-sercowym – modelem świni. Wszystkie modele równolegle wdramy. Zakres prac jest olbrzymi, ponieważ przy każdym gatunku są inne wymagania i inna sytuacja etyczna. Niemniej badania postępują – uzyskujemy dużą ilość informacji, które bezpośrednio dotyczą wdrożenia wszczepów komórkowych bądź na terenie ośrodkowego układu nerwowego czy zlokalizowanych w sercu, czy w mięśniach szkieletowych z powodu dystrofii lub niedoborów nerwowo-mięśniowych.

Ten panel atakujemy obecnie. Potrzebujemy potężnych konsorcjantów, w sensie zaawansowanych technologii, specjalnych procedur GMP (Good Medical Practice), wysokiej czystości pomieszczeń dla generowania, poprawiania, modyfikowania, reprogramowania komórek i po sprawdzeniu w modelach zwierzęcych można wszczepiać je człowiekowi. To ta bardziej atrakcyjna część naszej działalności. Ta mniej atrakcyjna to nieustanne mordowanie się z audytami, aneksami, niepotrzebną korespondencją, absurdalnymi wymogami dotyczącymi planowania wdrożenia i tzw. osiągnięć. Trzeba to szybko zmienić, żeby Polska mogła wejść na drogę innowacji, bo na razie znajduje się na niej tylko werbalnie, nie praktycznie i systemowo!

Przypomnijmy, jakie czynniki decydują o naszej niepłodności. Jaki jest związek między odpornością a płodnością?

Niepłodność to olbrzymi teren eksploracji. Nowa filozofia, która za nim stoi, mówiąca, że zdrowie reprodukcyjne to przede wszystkim wykładnik zdrowotności danego społeczeństwa zamieszkującego dane terytorium, była lekceważona i nie miało przebiegać się przez publikacje Światowej Organizacji Zdrowia. Mamy prawdziwy kolaps, bo niedawno dowiedzieliśmy się na rozmaitych kongresach, a bezpośrednie potwierdzenie mamy w Polsce, że otaczająca nas w szeroko pojętych rozmiarach ekologia – czystość powietrza, wody, gleby – bezpośrednio oddziałuje na nasz aparat reprodukcyjny, ponieważ u mężczyzny, nie tak jak u kobiety, spermatogeneza trwa cały czas, jest bardzo wrażliwa na wszelkie środowiskowe substancje i zawiaduje nią około 2 tys. genów, więc równowaga między nimi a środowiskiem musi być idealna, żeby na pewnym etapie życia doszło do reprodukcji z sukcesem. Wiemy, co się dzieje w Polsce. Jesteśmy porażonym ekologicznie krajem.

To niestety ma związek z biernym stylem życia, ze smogiem, z gospodarką opartą na węglu, który nieustannie wskazujemy jako naczelną, niezmiennie szkodliwy surowiec energetyczny. Już nawet nie chodzi o prześmyślanie ani o samochody, bo największy problem stanowi materiał opałowy. Nad poszczególnymi aglomeracjami zalegają chmury, zaburzono wymianę powietrza

przez dodatkowe zabudowanie kominów i przestrzeni powietrznych, przez które przed wojną, dzięki działaniu wiatru, przelatywały olbrzymie masy powietrza. To rzutuje m.in. na zdrowie reprodukcyjne, a w drastyczniejszych formach objawia się w postaci nagłych zachorowań niedokrwiennych, w których udowodniono zwiększenie epizodów po wdychaniu przez 48 do 72 godzin powietrza zanieczyszczonego w stanie alarmowym, czyli powyżej 80 mig/m^3 . Udowadniam to tym, którzy chcą słuchać, również na etapie samorządowym i rządowym, ale nikt nie chce przeprosić społeczeństwa za sześciokrotnie podwyższone – w stosunku do normy, jaka obowiązuje w innych krajach Europy – program alarmowy! To nieporozumienie. Programy in vitro w poszczególnych miastach są kwiatkiem do kożucha w stosunku do tego, co samorząd powinien wykonać na rzecz codziennej zdrowotności mieszkańców. Fundowanie sobie in vitro prawdopodobnie w wielu przypadkach byłoby niepotrzebne, gdybyśmy sami nie skazili naszego organizmu i nie spowodowali bezpośredniego zagrożenia dla swojego zdrowia i życia.

Co Twoim zdaniem powinny natychmiast wykonać samorządy?

Powinny przestać zwracać uwagę na ścieżki rowerowe i bezmyślnie niszczyć infrastrukturę w mieście, a zwiększać jego przepustowość. Nawet jeżeli samochody

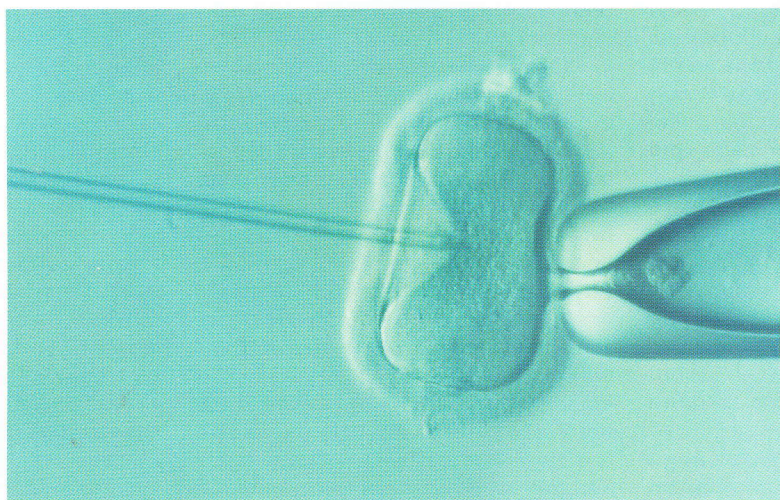
bezmyślnie wyjeżdżają na ulice miasta i uważają, że spełniają projekt ekologiczny – zadanie wyższej rangi, a najnormalniej w świecie się trują. Dawniej w środku Poznania, na Kaponierze, pojawiały się informacje o stężeniach niektórych substancji, takich jak ozon, i podawano stany alarmowe. W tej chwili publiczne informowanie obywateli jest zakazane, a informacje się fałszuje. W programach telewizyjnych, w prasie nakierowanej na pozornie istotne kwestie pierwszą rzeczą powinno być poranne uświadamianie ekologiczne, żeby ludzie danego dnia wiedzieli, jak reagować, czy mogą wychodzić z domu, czy nie, jakiego środka lokomocji używać. Nie jest absurdem przygotowanie sobie masek wielorazowego użytku przy kilkakrotnym przekroczeniu stanu alarmowego. Mówimy o prostych rzeczach, które mogą wykonać sami mieszkańcy, ale podstawą jest uczciwa informacja.

W Twoim zakładzie zdefiniowano zjawisko stresu tlenowego jako jedną z przyczyn niepłodności męskiej. Czym jest stres tlenowy?

Wiąże się on bezpośrednio ze zjawiskami, o których powiedziałem, czyli z tzw. smogiem. Dużo substancji powoduje zwiększony wyrzut metaboliczny związków nie zrównoważonych pod względem parowania się elektronów. To może brzmieć mądrze, ale od liceum, z lekcji o budowie atomu, wiemy, że podstawą każdego

związku i jego stabilności jest parzysta ilość elektronów na zewnętrznych orbitalach. Kiedy jeden z nich się odrywa, związek staje się aktywny i szuka zrównoważenia, przechodząc, jak ma to miejsce w organizmie żywym, pewną drogę, czy to w komórce, czy w tkance, i do momentu wyłapania tego drugiego elektronu czy też neutralizacji przez tak zwany antyoksydant, tj. wymiatacz, odgrywa rolę niszczącego promieniowania jonizującego. Komórki i tkanki radzą sobie z tym poprzez naturalne anty-

oksydanty wewnętrzne i zewnętrzne w płynach tkankowych, które próbują te rodniki zneutralizować. Oddychanie tkankowe nie polega na pozyskiwaniu całego atomu tlenu, ale na odbieraniu od niego elektronu i zrównoważeniu go. Matematycznie wyjaśniamy, że mamy do czynienia z przeciekami tlenowymi, bo zrównoważenie nigdy nie jest stuprocentowe.



w Polsce stanowią nikłą komponentę zanieczyszczenia, to idiotyzmem jest blokowanie ich dookoła miasta i zabudowywanie go infrastrukturą, która niszczy przepływ powietrza.

Mówisz konkretnie o Poznaniu?

Tak. Druga sprawa – istnieją proste metody unikania nadmiernego skażenia, również dla rowerzystów, którzy

Jeśli przeciek się niebezpiecznie zwiększa i zaczyna oddziaływać destrukcyjnie na komórkę, mówimy o zjawisku stresu tlenowego. Niestety tlen jest decydujący dla naszego życia i dla łańcuchów oddechowych, które w każdej tkance wyglądają inaczej, są inaczej zrównoważone, mają inny zespół wymiataczy. Więc jesteśmy two-rem ewolucyjnie skomplikowanym. Stres tlenowy obejmuje pewne regiony organizmu, np. rozrodczy układ męski – na zasadzie zapalenia i wyrzucenia dużej ilości wolnych rodników – akurat słabo zrównoważonych ze względu na ulokowanie tego układu w „kącik” organizmu mało działającym z innymi, w miejscu neutralnym, co czasami obraca się przeciwko temu narządowi, ponieważ on nie ma dużej pomocy ze strony systemowej organizmu i w pewnym sensie musi sam sobie radzić. Jeżeli te niekorzystne zjawiska stresu przeważają, to komórka wytrzymuje go przez pewien okres, a potem odchodzi w niebyt, co nazywamy programowaną śmiercią komórki. Za odkrycie tych zjawisk przyznano Nagrodę Nobla. Laureat wskazał, że te komórki wskutek zjawiska patologicznego umierają w przyspieszony sposób, czym rządzi stres tlenowy. Więc to znaczy dobrostan mitochondriów – prawdopodobnie bezpośrednio określają one wieczność danej tkanki czy komórki, a pośrednio określają długowieczność organizmu. Zajmujemy się też tym zjawiskiem. Przywracamy balans miejscu, w którym rozgrywał się stres tlenowy, i możemy wierzyć, że organizm będzie sobie radził przez odpowiedni okres. To zjawisko wykryliśmy w latach 90. Ustaliliśmy też, że stres tlenowy ma w pewnym sensie działanie fizjologiczne, ponieważ samo zapłodnienie jest brutalne – prowadzi do rozpadu dwóch gamet, ich fuzji, zaniku błon, i na tym miejscu powstaje początek zarodka. Muszą więc istnieć siły, które umożliwią nagły rozkład wszystkich błon komórkowych i doprowadzą do fuzji materiału genetycznego. Zatem stres tlenowy jest nieodzowny dla samego procesu zapłodnienia, ale może być też brutalnie niedobry i zakończyć życie zarodka w jego bardzo wczesnych etapach.

Jesteś współautorem artykułu „Augmentacja kości z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych”. Co to znaczy i czemu tak skomplikowanie brzmi?

Wielu ortopedów wykorzystuje mezenchymalne komórki macierzyste, jako pewnego rodzaju koktajl, oczywiście od tego samego pacjenta, do obstrzykiwania złamań skomplikowanych lub ulokowanych w niewygodnym miejscu. Też w przypadku sportowców – do lepszego bądź szybszego zrostu, co w karierze sportowej jest

ważne. Taką kurację przeszła m.in. Justyna Kowalczyk. Komórka nie do końca rozpracowana akademicko, ale z przyszłością, bo daje początek tkankom łącznym, mięśniowym i chrzęstno-kostnym. W przyszłości może zastępować tkankę chrzęstną. Problem z układem kostnym polega na tym, że ta komórka chętnie emigruje, ponieważ ma taką cechę biologiczną, przechodzi przez naczynia, co z jednej strony jest wygodne, bo można ją podać w jednym miejscu i oczekiwać, że powędruje w miejsce odległe. Problem stanowi ukierunkowanie wędrówki i zatrzymanie komórki w tym właściwym miejscu. Wykonywaliśmy kiedyś projekt dla sytuacji regeneracji tkanki chrzęstnej kolana. Chodziło nam o obciążenie komórek mezenchymalnych nanocząstkami – tlenkami żelaza – specjalnymi substancjami, które ta komórka może pożreć, a następnie chcieliśmy wprowadzić ją w pole magnetyczne tak, żeby z niego nie wyszła. Aby do tego doszło, wkładamy dwa bieguny magnesu, który równoważy swoje siły elektromagnetyczne, i obciążona tlenkami żelaza komórka znajdzie się w pułapce, i będzie prowadzona naturalnymi siłami do tkanki chrzęstnej – bardzo dobrze, do naczynia – też dobrze, jeżeli pomoże w zroście kości, czyli we wspomnianej w pytaniu augmentacji – również dobrze. Mam wrażenie, że wielu ludzi nieświadomie skorzystało z takiego zabiegu.

Czyli komórka mezenchymalna to inaczej wyspecjalizowana komórka macierzysta.

Komórka macierzysta jest multipotencjalna, ponieważ ogranicza się do wymienionych tkanek wychodzących tylko z jednego listka zarodkowego, a są trzy: mezoderma, egzoderma, endoderma. Ona jest w tym układzie mezodermalnym. Trudno powiedzieć, czy od początku jest wyspecjalizowana, ale specjalizuje się w trakcie ontogenezy. Ma sterowaną odnowę w zależności od potrzeb organizmu i prawdopodobnie w ramach rezerwuaru tkankowego zamienia zużyte komórki, które posiada każdy narząd, tak jak każdy kreuje własne rezerwuary tkankowe. A komórka mezenchymalna czy w ogóle komórki szpikowe są pośrednikami różnych miejsc odnowy. Wydaje się, że zasilają cały organizm, ale nie są panaceum.

Jaka jest różnica np. między komórkami macierzystymi z jamy ustnej i komórkami spoza niej?

Ne czuję się ekspertem w tym zakresie, ponieważ głowa ma bardzo skomplikowany mechanizm rozwojowy. Mamy tam pomieszanie z poplątaniem, jeśli chodzi o komórki macierzyste. Każda z nich w swoim regionie pomaga w regeneracji,

ale na małą skalę, i potencjał komórek mezenchymalnych z jamy ustnej czy w ogóle głowy jest dotąd niespecjalnie zbadany, ale to fantastyczny rezerwuuar. Literatura na ten temat jest w Polsce znikoma. A zainteresowanie zaczyna narastać ze względu na społeczeństwo, które starzeje się, a raczej dłużej żyje, bo procesy starzenia są dzisiaj powstrzymywane i taka biologiczna definicja przestała być właściwa. Rośnie liczba ludzi zainteresowanych dobrą jakością życia. Implantologia powyżej 80 roku życia stała się normalną rzeczą, a posiłkowanie się komórką macierzystą przyczyni się do jej upowszechnienia.

Czy odkryłeś, jak powstrzymać procesy starzenia?

To obecnie jedno z większych wyzwań. Wszyscy o to pytają. Mamy genetyczne tropy, które chcemy przyłożyć w stosunku do precyzyjnie określonego wzoru genomowego komórki macierzystej. Niektórzy ludzie dobrze przyjmują komórki macierzyste wzięte od pacjenta w tym samym wieku co przyjmujący, przetworzone w warunkach laboratoryjnych, i potrafią wytworzyć dość duże źródło. I są osobnicy w tym samym wieku, którzy nie potrafią tej komórki propagować nawet w warunkach in vitro. Trudno powiedzieć, które zmiany genomowe odpowiadają za starzenie się komórki macierzystej, ale nie mam wątpliwości, że to zostanie zidentyfikowane i wychwycone.

... i otrzymamy ampułkę do użycia?

Nie ampułkę, ale swój wzór genetyczny, który będzie można powielać, a powielony w kontrolowanych warunkach doprowadzi do odnowy narządowej na każdym etapie, przy czym łatwiej wyobrazić sobie jeden solidny narząd – organoid, zbudowany z określonego ciała, a dużo trudniej narządy bezpostaciowe, np. krew. Organoidy zwierzęce już powstają w pracowniach. Mają około 30% wydolności w stosunku do narządu fizjologicznego, ale to już coś. Wyobrażamy sobie, że później, przy pomocy nanotechnologii, będziemy mogli wrzucić do organizmu genom naprawiaczy, nanocząstki przykleją się w miejsca rozpoznane jako prowadzące do procesu patologicznego i zajmą się ich naprawą. Będzie to rodzaj inżynierii genetycznej, połączonej z narzędziami nanotechnologicznymi, więc chodzi o działania na poziomie submikroskopowym – mniejszym niż komórka. Istnieją już nanologiczne hity w postaci kamerek, które np. wprowadzamy do wnętrza przez połknięcie i otrzymujemy obraz przewodu pokarmowego. To zostanie rozpowszechnione. Ingerencji na poziomie makroskopowym będzie coraz mniej, a na poziomie submikroskopowym coraz więcej.