



Gdańsk, dnia 24 stycznia 2021 r.

Załącznik 1. Wstępna argumentacja merytoryczna

Komitet Biotechnologii PAN wyraża stanowisko krytyczne wobec nieuzasadnionych twierdzeń oraz zarzutów zawartych w liście Polskiego Banku Komórek Macierzystych z dnia 17 stycznia 2021 r. dotyczącym „Leku na COVID – 19” skierowanym do Prezesa Rady Ministrów oraz do wiadomości gremium instytucjonalnego, naukowego, medycznego.

W liście tym zostały zawarte stwierdzenia, które wymagają komentarzy oraz sprostowań. W jego treści postawiono bowiem Komitetowi Biotechnologii PAN (KB PAN) oraz personalnie prof. dr. hab. Józefowi Dulakowi, obecnemu wiceprzewodniczącemu Komitetu, szereg zarzutów, w tym sugerowany brak rzetelności naukowej w odniesieniu do dyskusji nad zasadnością stosowania terapii komórkowych w leczeniu COVID-19.

Jak zostało podniesione w liście PBKM, w dniu 25 marca 2020 r. KB PAN wystosował list do Wicepremiera Jarosława Gowina i Ministra Zdrowia Łukasza Szumowskiego, będący w istocie apelem o rozwałę w sugerowaniu możliwości leczenia COVID-19 za pomocą komórek macierzystych. KB PAN podjął tę inicjatywę na podstawie wiedzy oraz w poczuciu odpowiedzialności za naukowe podstawy proponowanych terapii i zasadności wydatkowania środków finansowych na ten cel. Podkreślenia wymaga, że jedyną eksperymentalną pracą, jaka na temat zastosowania tzw. mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) ukazała się do marca 2020 roku była publikacja autorstwa Leng i wsp. opublikowana 9 marca 2020 roku (1). Praca ta jest często przywoływana jako dowód na skuteczność zastosowania MSC w terapii COVID-19. Budzi ona jednak poważne zastrzeżenia podnoszone także przez innych naukowców (2), w tym zwłaszcza fakt, iż grupa osób „nieleczonych” za pomocą MSC była starsza o 10 lat, co jak wiadomo stanowi istotną różnicę, zważywszy na ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Kolejnym problemem jest niewielka liczba pacjentów, na których prowadzono te badania. Ponadto także inne dane przedstawione w pracy są dyskusyjne. Należy podkreślić, że wątpliwości co do traktowania publikacji (tej czy każdej innej, nawet najbardziej uzasadnionej) jako dowodu na skuteczność terapii są prawem każdego naukowca. KB PAN miał i dalej ma, o czym będzie mowa niżej, legitymację do poddania w naukową wątpliwość tego rodzaju prób terapeutycznych, co oznacza jednocześnie niezasadność zarzutu zawartego w liście PBKM z dnia 17 stycznia 2021 r., zgodnie z którym list Komitetu został „*napisany w momencie, gdy takie terapie były już stosowane na całym świecie*”. Fakt stosowania terapii, o ile miał miejsce, nie świadczy o ich uzasadnieniu z punktu widzenia nauki. To naukowe uzasadnienie powinno determinować podjęcie danej terapii.

Na problemy dotyczące zasadności i sugerowanej skuteczności terapii MSC w COVID-19 zwracają uwagę także inni badacze. Przytoczmy tutaj tekst z *The Scientist* (9.04.2020 r.), opiniotwórczego dziennika naukowego (2), wypowiedź profesora Seana Morrisona, wybitnego badacza komórek macierzystych z University of Texas Southwestern (3), czy wreszcie artykuł Leigha Turnera opublikowany w maju 2020 w *Cell Stem Cell*, jednym z najważniejszych czasopism naukowych, pod znaczącym tytułem *Preying on public fears and anxieties in a pandemic: businesses selling unproven and unlicensed „stem cell treatments” for COVID-19* (4) (tłum. *Żerowanie na społecznych lękach i niepokojach podczas pandemii: biznes oparty na sprzedaży niesprawdzonych i nielicencjonowanych „zabiegów z zastosowaniem komórek macierzystych” w terapii COVID-19*). Zatem krytyka sugestii zastosowania tzw. MSC w terapii COVID-19 była i jest uprawniona i ma miejsce w różnych krajach. Nie zmienia tego fakt dopuszczenia MSC do eksperymentalnych terapii przez amerykańską agencję FDA, bowiem



działania FDA też mogą być krytykowane. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że na początku pandemii entuzjazm budziły także inne proponowane metody leczenia, jak chociażby zastosowanie osocza ozdrowieńców czy hydroksychlorochiny. Naciski na dopuszczenie tych terapii były tak silne, w tym o charakterze politycznym (jak w przypadku hydroksychlorochiny), że FDA zgodziła się na ich warunkowe stosowanie. Wielu naukowców miało wątpliwości i okazały się one słuszne w przypadku hydroksychlorochiny, a skuteczność zastosowania trudnego do standaryzacji osocza ozdrowieńców nadal budzi zastrzeżenia. Warto zaznaczyć, że problem ze standaryzacją tzw. MSC (bardzo różnych i często słabo zdefiniowanych komórek, izolowanych z różnych narządów i od różnych dawców) jest jednym z kluczowych zastrzeżeń zgłaszanych przez naukowców mających wątpliwości co do zasadności MSC w terapii COVID-19.

W dalszej części listu PBKM wskazuje, na opublikowane ostatnio badania zespołu amerykańskiego (5), załączając jednak tylko stronę tytułową tego tekstu (załączamy pełny tekst). W publikacji tej opisano efekty podania MSC 12 pacjentom z COVID-19, z których przeżyło 91% w porównaniu z 42 % z grupy, której podawano placebo (także 12 osób). Fakty te mogą wskazywać na skuteczność takiej terapii, chociaż grupy badawcze są bardzo małe. Konkluzje autorów o możliwej skuteczności MSC w terapii COVID-19 mogą być ponadto poddawane pod dyskusję ze względu na fakt, iż w grupie placebo było dwa razy więcej mężczyzn niż kobiet (8 vs 4), a w grupie MSC więcej kobiet niż mężczyzn (7 vs 5). Jak wiadomo, płeć męska jest znaczącym czynnikiem ryzyka śmierci w COVID-19, zwiększającym jej prawdopodobieństwo ok. 1,7 razy (6). Ponadto, szczegółowa analiza wyników (Figura 3 w publikacji nr 5) może wskazywać, że pacjenci z grupy placebo mieli wyjściowo bardziej zaawansowany COVID-19, a przynajmniej tzw. sztorm cytokinowy, o czym świadczy znacząco wyższy poziom IL-6 u tych pacjentów. Te, oraz inne wątpliwości co do tej publikacji stanowią zatem jak najbardziej podstawę do dalszej uprawnionej krytyki zasadności stosowania MSC jako terapii w COVID-19. Warto w tym miejscu także zaznaczyć, że obok sugerowanego przez jednych badaczy, acz poddawanego w wątpliwość przez innych, immunomodulacyjnego (czyli zdaniem zwolenników korzystnego) działania MSC, mają one również silny efekt prozakrzepowy. Zwiększać to może ryzyko powstania zakrzepów, co w sytuacji znaczącego ryzyka nasilenia zatorów płucnych u pacjentów z COVID-19 powinno być powodem do zastanowienia, niezależnie od faktu, że pacjenci z COVID-19 dostają również leki przeciwzakrzepowe. Pojawia się tutaj pytanie o zasadność podawania z jednej strony leków chroniących przed zatorami, a z drugiej strony obcych i różnych genetycznie od pacjenta komórek, które to ryzyko mogą zwiększać. Znaczącym powodem do wątpliwości dotyczących stosowania COVID-19 obok podanych wyżej są także koszty takich terapii, nawet gdyby okazały się one skuteczne, w sytuacji gdy podobne efekty przeciwwzapalne wywierają skuteczne, tańsze, wystandaryzowane i o znanym profilu bezpieczeństwa i efektów ubocznych leki takie jak sterydy czy zarejestrowane przeciwciała monoklonalne.

Warto zaznaczyć, że zarzucając innym brak rzetelności naukowej PBKM pomija w swoim piśmie negatywne wyniki znacznie większych badań na ponad 200 pacjentach, przeprowadzonych przez australijską firmę Mesoblast (*Mesoblast's stem cell therapy fails to meet primary endpoint in COVID-19 study*) – 21.12.2020 (7); (tłum. *Terapia komórkami macierzystymi nie spełnia pokładanych nadziei w leczeniu COVID-19*) czy pracę przeglądową, opublikowaną w 2020 r. w czasopiśmie *Regenerative Medicine - Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure*, Durand i wsp. (8); (tłum. *Przegląd badań nad zastosowaniem mesenchymalnych komórek macierzystych w terapii ostrej niewydolności oddechowej powodowanej przez COVID-19*).



Nie trzeba dodawać, że fakt ten po raz kolejny dowodzi, że krytyka naukowa różnych pomysłów terapeutycznych w COVID-19 jest zasadna i nie może być ograniczana.

Nie będziemy w tym liście szerzej komentować entuzjastycznych stwierdzeń PBKM na temat skuteczności terapii komórkowych, w tym zastosowań wspieranych przez PBKM i oferowanych przez współpracujące z nią komercyjne kliniki. Problemy te były szeroko dyskutowane podczas webinarium zorganizowanego przez Polską Akademię Nauk i Komitet Biotechnologii PAN i dostępnego na stronie PAN (9). Chcemy ponownie podkreślić, że krytyka naukowa jest prawem badaczy, także w odniesieniu do komercyjnych ofert terapeutycznych stosowanych zgodnie z przepisami prawa (które również podlegają prawnej ocenie, w tym krytycznej), także w odniesieniu do takich instytucji jak komisje bioetyczne, dopuszczające takie zabiegi do leczenia.

Cytowana literatura (1-7; 11,12) i odnośniki do stron internetowych (8,9,10)

1. Leng Z et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020 Mar 9;11(2):216-228 doi: 10.14336/AD.2020.0228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257537/>
2. Are mesenchymal stem cells a promising treatment for COVID-19? *The Scientist*, 9 kwietnia 2020 r. https://www.the-scientist.com/news-opinion/are-mesenchymal-stem-cells-a-promising-treatment-for-covid-19--67402?utm_campaign=TS_DAILY
3. <https://ipsell.com/2020/04/interview-with-sean-morrison-on-cellular-therapies-for-covid-19/>
4. L. Turner - *Cell Stem Cell* 2020 Jun 4;26(6):806-810. doi: 10.1016/j.stem.2020.05.003. Epub 2020 May 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464095/>
5. Lanzoni G et al. *Stem Cells Transl Med* 2021 Jan 5. doi: 10.1002/sctm.20-0472. Online ahead of print.
6. T. Takahashi, A. Iwasaki Sex differences in immune response. *Science* 2021 Jan 22;371(6527):347-348. doi: 10.1126/science.abe7199.
7. https://www.pmlive.com/pharma_news/mesoblasts_stem_cell_therapy_fails_to_meet_primary_endpoint_in_covid-19_study_1360353
8. Durand N et al. Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure <https://www.nature.com/articles/s41536-020-00105-z>
9. <http://konferencja.pan.pl/medycyna-regeneracyjna/index.html>
10. <https://www.gov.pl/web/gif/ostrzezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych>
11. <https://informacje.pan.pl/index.php/informacje/materialy-dla-prasy/3026-akademie-nauk-ostregaja-przed-cudownymi-terapiami-komorkami-macierzystymi> (pełny tekst raportu dostępny na stronie PAN)
12. PW Marks, S. Hahn. Identifying the risks of unproven regenerative medicine therapies. *JAMA* 2020 Jul 21;324(3):241-242. doi: 10.1001/jama.2020.9375 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629463/>
13. https://instytucja.pan.pl/images/Stanowisko_Prezydium_PAN_22.09.2020_dotycz%C4%85ce_pr%C3%B3b_blokowania_wolno%C5%9Bci_debaty_naukowej_i_wyra%C5%BCania_naukowych_opinii.pdf

