



UNIwersytet JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Pacjent XXI wieku – indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste

W imieniu Komitetu Biotechnologii PAN

Prof. dr hab. Józef Dulak

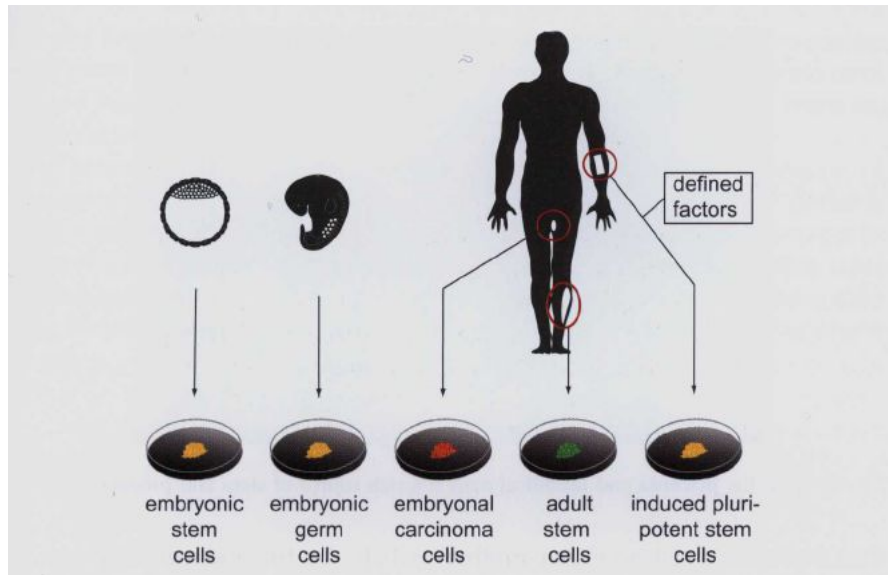
Zakład Biotechnologii Medycznej
Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii
Uniwersytet Jagielloński

Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, Warszawa, 31.10.2013



Komórki macierzyste

1. Zarodkowe komórki macierzyste (ESC)
2. Dorosłe („adult”) – tkankowe - komórki macierzyste - ASC (w tym komórki krwi pępowinowej szpiku, skóry, mózgu, jelita, tkanki tłuszczowej, serca, etc)
3. Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC – *induced pluripotent stem cells*)



Pomarańczowe – pluripotencjalne

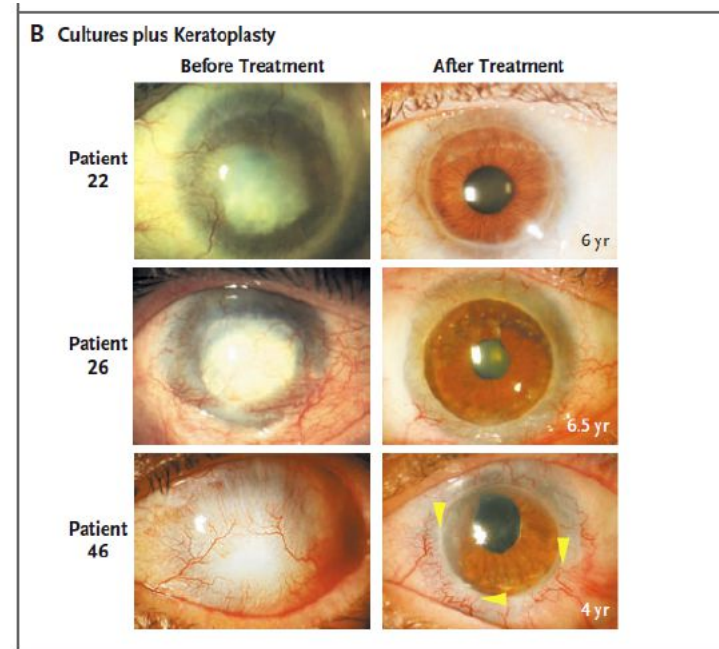
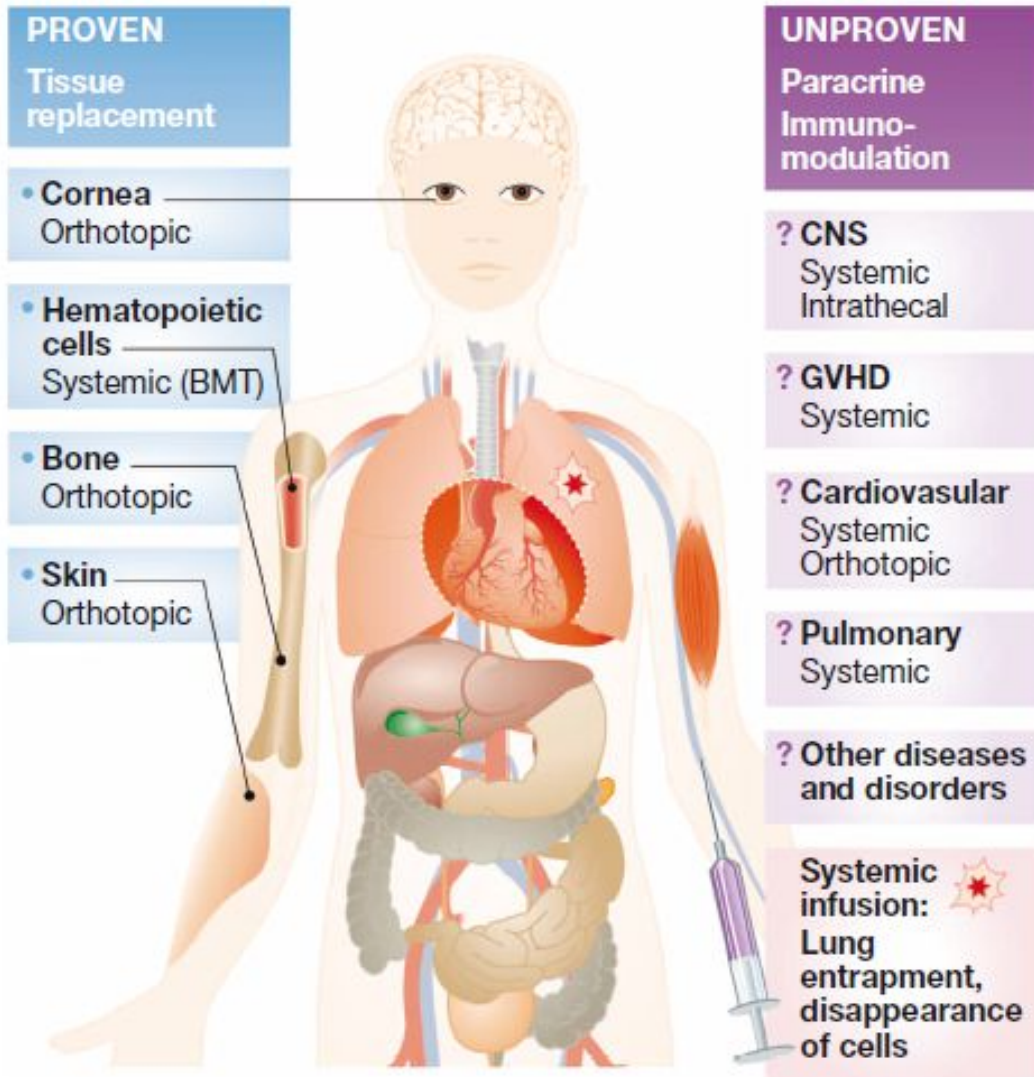
Czerwone – potencjalnie pluripotencjalne

Zielone – multipotencjalne





Zastosowanie komórek macierzystych w terapii



P. Rama (G. Pellegrini) et al., NEJM 2010

P. Bianco et al., EMBO J, 3 May, 2013





Program StrategMed (1)

IV. GRUPA TEMATYCZNA: MEDYCYNĄ REGENERACYJNA **TEMATY SZCZEGÓŁOWE**

1. Badania nad somatycznymi komórkami macierzystymi:
 - a) badania nad komórkami macierzystymi izolowanymi z dorosłych tkanek, krwi pępowinowej i tkanek pozazarodkowych,
 - b) badania dotyczące metod pozyskiwania wczesnych rozwojowo komórek z dorosłych tkanek włączając szpik kostny, tkankę tłuszczową, skórę, mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy,
 - c) badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w kardiologii, neurologii, dermatologii, okulistyce, diabetologii i angiologii.
2. Badania nad markerami powierzchniowymi komórek macierzystych.
3. Badania nad rusztowaniami tkankowymi (skafoldy) i ich wykorzystaniem w odtwarzaniu narządów i tkanek.
4. Badania nad technikami izolacji i aplikacji donarządowej komórek i mechanizmów regulujących migrację komórek macierzystych do miejsc uszkodzenia.





Program StrategMed (2)

Polska nauka ma już doświadczenia i duże osiągnięcia w badaniach nad komórkami macierzystymi izolowanymi z krwi i tkanek rozwiniętych organizmów (komórki macierzyste hematopoetyczne, mezenchymalne, mioblasty, sercowe komórki macierzyste). Są to komórki nie budzące sprzeciwów etycznych i nie obciążone ryzykiem powstawania nowotworów, jakie wiążą się m.in. z komórkami pozyskiwanymi z zarodków lub tzw. Indukowanymi komórkami macierzystymi. Dlatego szczególnie będzie promowany kierunek badań dotyczący komórek macierzystych izolowanych z tkanek z rozwiniętych organizmów.

Efektem realizacji programu w obszarze medycyny regeneracyjnej będzie stymulowanie wzrostu innowacyjności i konkurencyjności polskich przedsiębiorstw biotechnologicznych. Wynikiem realizowanych w ramach programu projektów będą nowe metody lecznicze prowadzące do poprawy jakości życia społeczeństwa.

Nieścisłości i niedopowiedzenia.

Życzeniowe rozumienie komercjalizacji badań z wykorzystaniem komórek macierzystych





Program StrategMed (3)

5d. Medycyna regeneracyjna

- badania nad somatycznymi komórkami macierzystymi izolowanymi z dorosłych tkanek i krwi pępowinowej,
- badania dotyczące metod pozyskiwania wczesnych rozwojowo komórek z dorosłych tkanek włączając szpik kostny, tkankę tłuszczową, skórę, mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy,
- badania nad markerami powierzchniowymi komórek macierzystych,
- badania nad rusztowaniami tkankowymi (scaffoldy) i ich wykorzystaniem w odtwarzaniu narządów i tkanek,
- badania dotyczące hodowli narządów do przeszczepów,
- badania nad wykorzystaniem mechanizmów parakrynnych i zależnych od mikrofragmentów błonowych,
- badania nad technikami izolacji i aplikacji donarządowej komórek i mechanizmów regulujących migrację komórek macierzystych do miejsc uszkodzenia,
- badania nad modelami zwierzęcymi, testowaniem leków, ich toksykologii oraz udziałem komórek macierzystych w schorzeniach przewlekłych,
- badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w kardiologii, neurologii, dermatologii, okulistyce, diabetologii i angiologii.

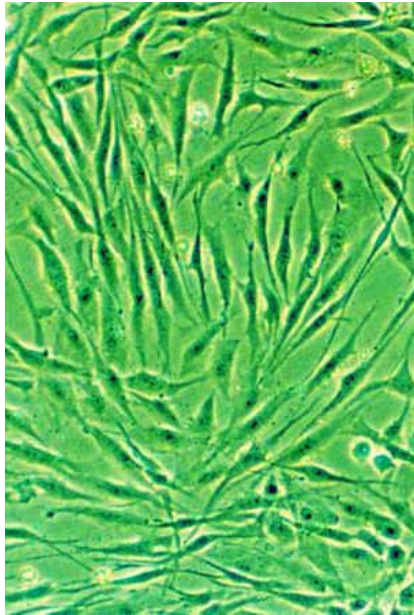
?

Proponowana tematyka nie bierze pod uwagę najnowszych osiągnięć biotechnologii medycznej!

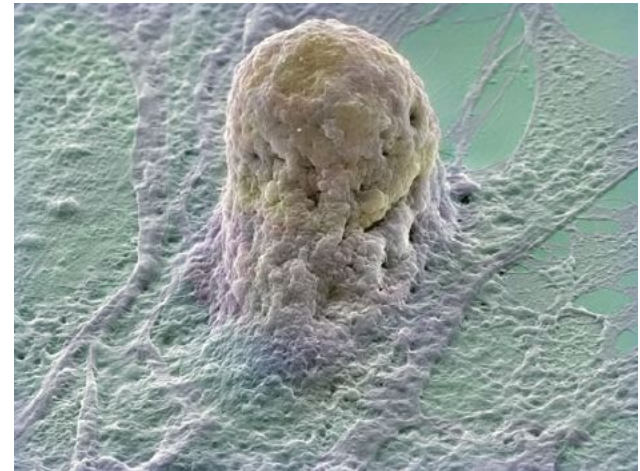
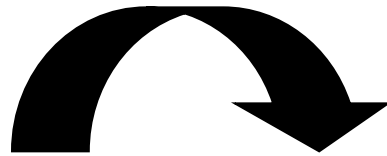




Czy można inaczej...?



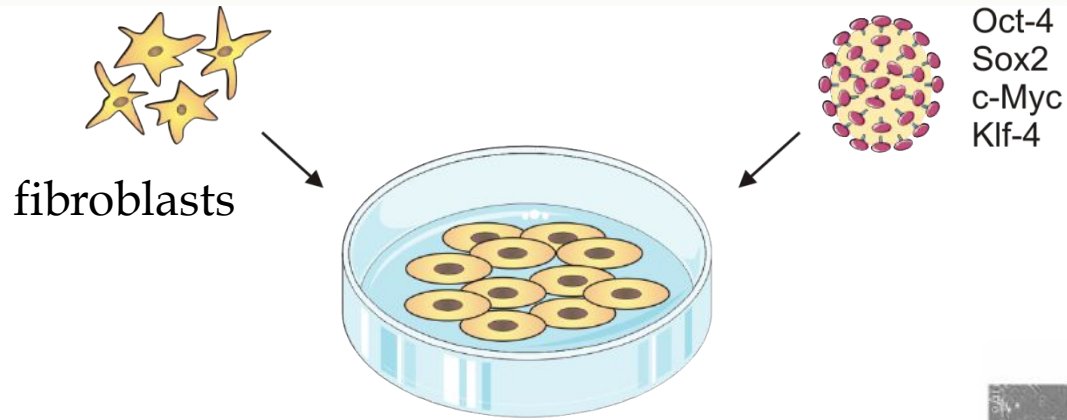
Ludzkie fibroblasty



Pluripotencjalne komórki macierzyste



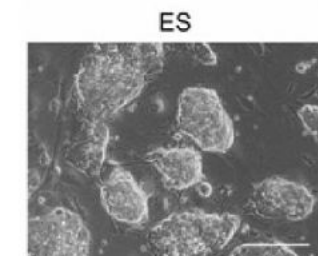
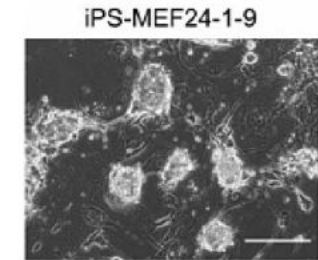
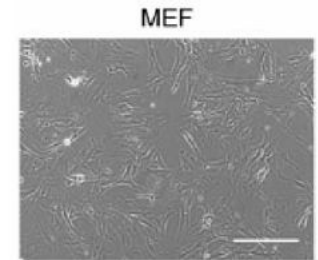
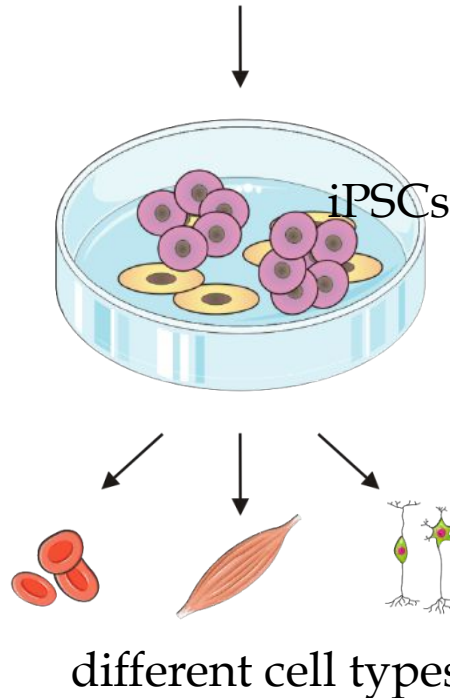
Induced pluripotent stem cells (iPSCs)



Induction of Pluripotent Stem Cells
from Mouse Embryonic and Adult
Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

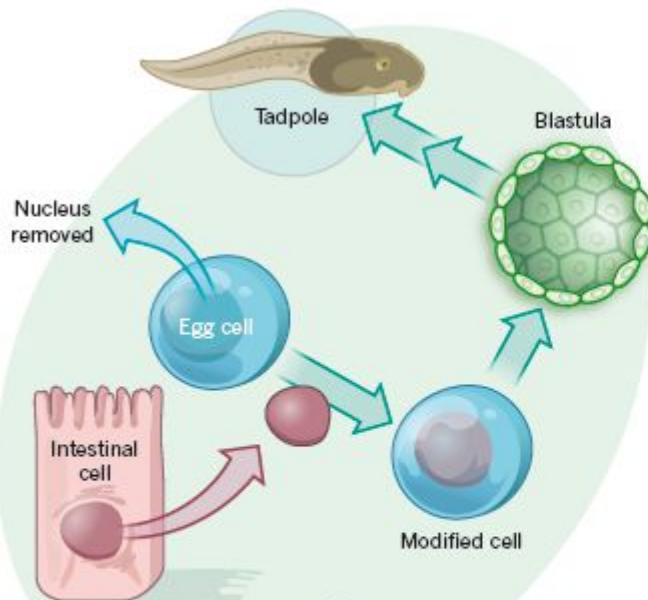
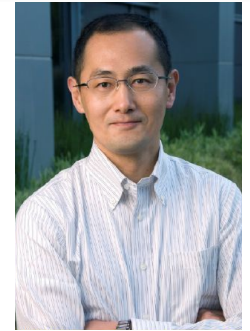
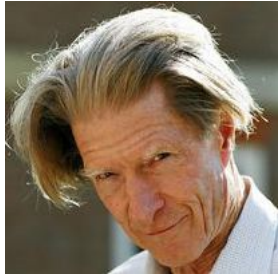
Cell 126, 663–676, August 25, 2006





Nobel Prize 2012

Sir John Gurdon & Shinya Yamanaka

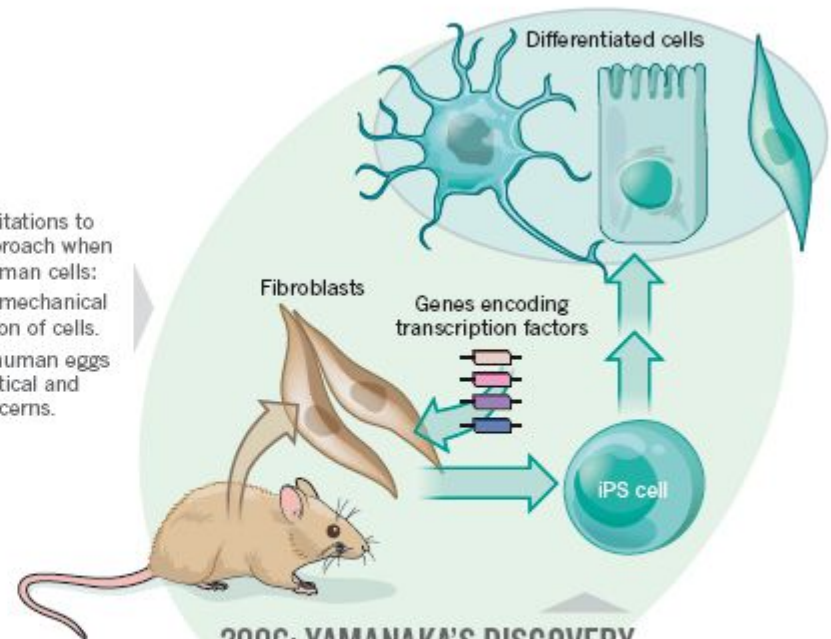


1962: GURDON'S DISCOVERY

When the nucleus of a differentiated intestinal cell is transferred into a nucleus-free egg, the resulting modified cell can go through normal embryonic development to form a blastula, which can generate a tadpole.

There are limitations to Gurdon's approach when applied to human cells:

1. It requires mechanical manipulation of cells.
2. Access to human eggs raises practical and ethical concerns.



2006: YAMANAKA'S DISCOVERY

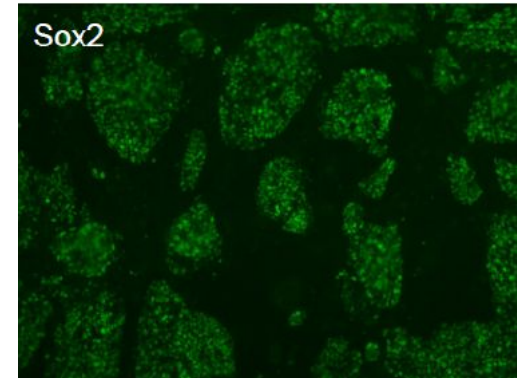
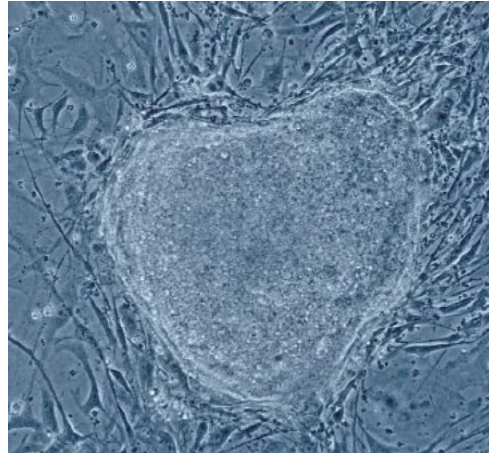
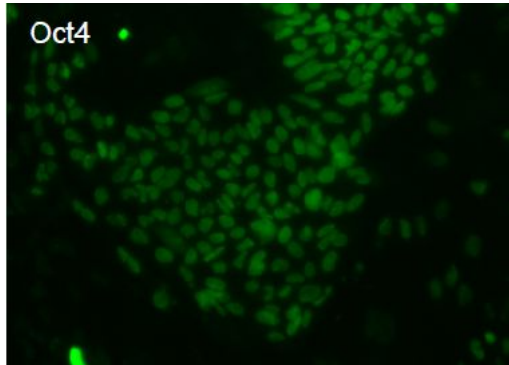
Introduction of genes encoding just four transcription factors into an intact, differentiated fibroblast can reprogram it into an induced pluripotent stem (iPS) cell that can differentiate into various cell types of the body.





Rozwiązanie problemów związanych z zarodkowymi komórkami macierzystymi?

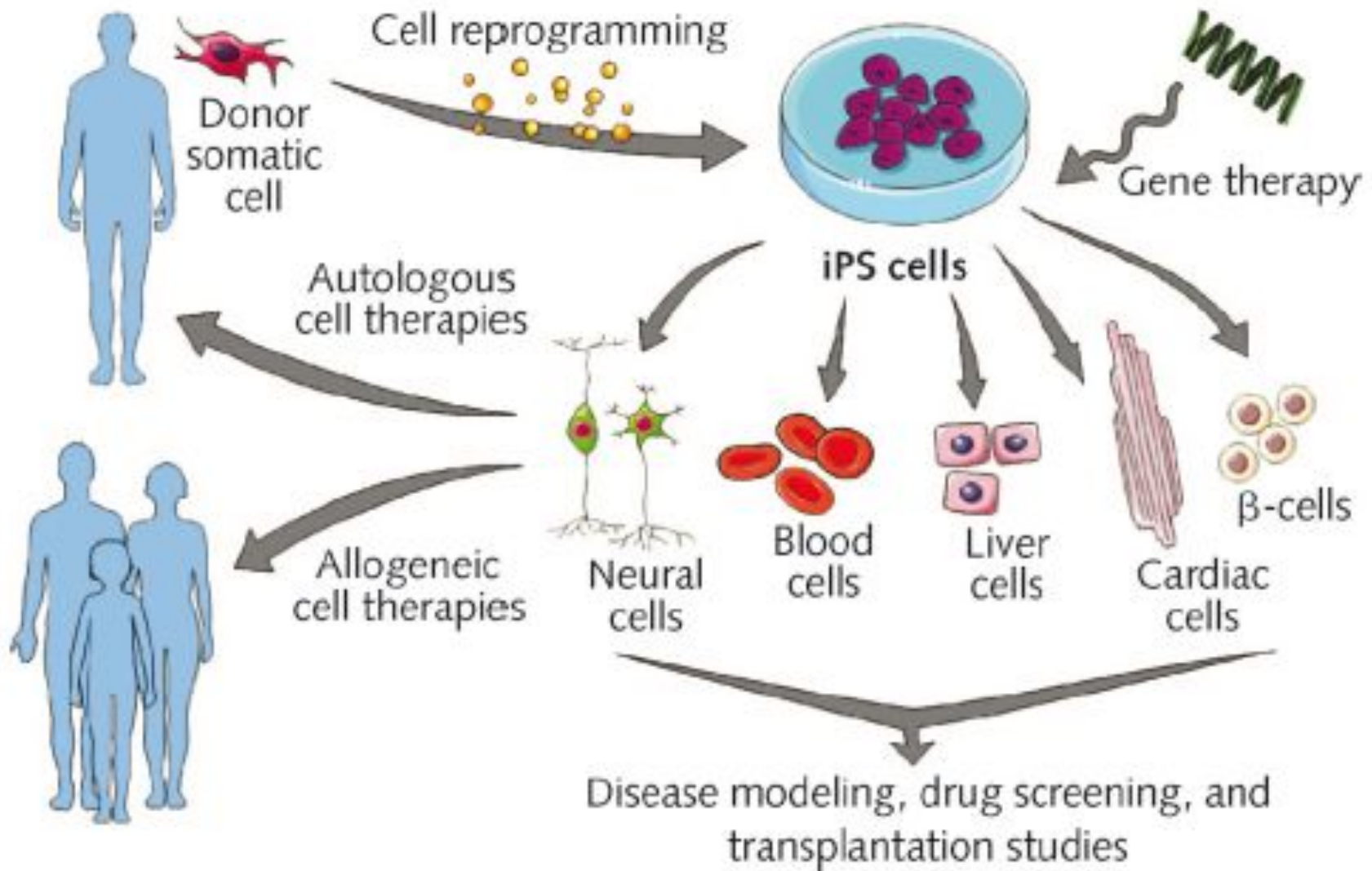
Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC)



1. Nie można przeciwstawiać tzw. dorosłych komórek macierzystych komórkom indukowanym!
Dla każdego z tych rodzajów komórek jest istotne miejsce w badaniach naukowych
2. Nadmierne, często nieuzasadnione, podkreślanie zalet i efektów terapeutycznych dorosłych komórek macierzystych nie służy rozwojowi medycyny (regeneracyjnej)!



Numerous applications of induced pluripotent stem cells





Przykłady projektów realizowanych w krajach Unii Europejskiej



STEMBANCC

Stem cells for biological assays of novel drugs and predictive toxicology

The aim of the STEMBANCC project is to generate and characterise 1 500 high quality human induced pluripotent stem (iPS) cell lines that can be used by researchers to study a range of diseases, including diabetes and dementia, and test for drug efficacy and safety. The cell lines will help to improve and speed up the drug development process, and ensure that patients benefit from more effective and safer drugs.

Start date: 1st October 2012

Duration: 5 years

Total cost: € 55.6 million

Project coordinator: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Managing entity: University of Oxford

Participants

EFPIA

- F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
- Abbott GmbH & Co KG, Wiesbaden-Delkenheim, Germany
- Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany
- Eli Lilly, Hampshire, United Kingdom
- Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium
- Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark
- Orion Corporation, Espoo, Finland
- Pfizer Limited, Sandwich, UK
- Sanofi-Aventis Research and Development, Chilly-Mazarin, France





Przykłady projektów realizowanych w krajach Unii Europejskiej



Universities, research organisations, public bodies, non-profit groups

- University of Oxford, Oxford, UK
- Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel
- Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH). Neuherberg, Germany
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, France
- King's College London, London, UK
- Linköpings Universitet, Linköping, Sweden
- Medical Research Council UK, Swindon, UK
- Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany
- Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria
- Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Reutlingen, Germany
- Region Hovedstaden - Capital Region of Denmark, Hillerød, Denmark
- Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany
- Université de Genève, Geneva, Switzerland
- Université de Lausanne, Lausanne, Switzerland
- Université de Technologie de Compiègne, Compiègne, France
- University College London, London, UK
- University of Birmingham, Birmingham, UK
- University of Cambridge, Cambridge, UK
- University of Edinburgh, Edinburgh, UK
- University of Lübeck, Lübeck, Germany
- University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK

SMEs

- Concentris Research Management GmbH, Fürstenfeldbruck, Germany
- Islensk Erfdagreining EHF, Reykjavik, Iceland
- Univercell-Biosolutions, Toulouse, France





Wellcome Trust and MRC invest £13m to create a new national stem cell resource

6 November 2012

The Wellcome Trust and Medical Research Council today announced a **£12.75 million** initiative to create a catalogue of high-quality adult stem cells, so-called 'induced pluripotent stem cells' (iPS cells). The initiative will provide a knowledge base to underpin the use of such cells in studying the effects of our genes on health and disease and lay the foundations to create a new iPS cell bank, providing a world-class resource for UK researchers.

Induced pluripotent stem (iPS) cells are derived from ordinary cells of the adult body by winding the clock back and reprogramming them to become stem cells. **They have the potential to develop into a wide range of specialised cell types and are particularly useful for studying the biological mechanisms of disease and exploring the impact of genetic variation on cell behaviour.**

The Human Induced Pluripotent Stem Cell Initiative will generate iPS cells from healthy volunteers and patient groups. Using state-of-the-art techniques, researchers will conduct extensive genetic analysis on the cells and will characterise how the cells respond to specific external stimuli and develop into specialised cell types.





Możliwości badań w Polsce

Badania nad iPSC prowadzone są w różnych ośrodkach w Polsce

1. Zakład Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ
- m.in. uzyskiwanie iPSCs od pacjentów z cukrzycą typu MODY
2. Wielkopolskie Centrum Onkologii
3. Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej, Warszawa
4. Instytut Biologii Doświadczalnej im/ M Nenckiego PAN Warszawa
5. Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN





Możliwe programy badań z wykorzystaniem iPS

1. Stworzenie banku iPS, uzyskanych metodami nieintegracyjnymi, z myślą o przyszłym wykorzystaniu w medycynie regeneracyjnej
2. Uzyskanie iPS od osób zdrowych i pacjentów a następnie odpowiednich komórek zróżnicowanych, jako narzędzi dla przemysłu farmaceutycznego
 - kardiomiocyty
 - komórki beta trzustki
 - hepatocyty
 - neurony
 - możliwość uzyskania różnych typów komórek od tych samych chorych – np., neuronów do badania skuteczności leków, kardiomiocytów do badania ich toksyczności, hepatocytów do badania metabolizmu leków
3. Opracowanie nowych testów diagnostycznych – oferty dla przemysłu, służących np. badaniu leków (w tym np. leków generycznych)
4. Ograniczenie liczby zwierząt używanych do badań !
5. Próby kliniczne w probówce!





Sugestie na przyszłość





Nieporozumienia dotyczące dorosłych komórek macierzystych prowadzące do nieprawidłowości w ustalaniu tematów badawczych konkursów

1. Nadmierne i często nieuzasadnione (auto)reklamowanie możliwości dorosłych komórek macierzystych – słyszymy w wywiadach o „świętym Graalu”, „perłach”, „diamentach”, które rzekomo mają mieć wszelki potencjał komórek pluripotencjalnych bez ich defektów...
2. Ideologizacja dyskusji, wyolbrzymianie problemów i w konsekwencji pomniejszanie znaczenia badań nad komórkami pluripotencjalnymi – nad ESC oraz iPSC (vide zarys programu badań strategicznych NCBiR)

Polska nauka ma już doświadczenia i duże osiągnięcia w badaniach nad komórkami macierzystymi izolowanymi z krwi i tkanek rozwiniętych organizmów (komórki macierzyste hematopoetyczne, mezenchymalne, mioblasty, sercowe komórki macierzyste). Są to komórki nie budzące sprzeciwów etycznych i nie obciążone ryzykiem powstawania nowotworów, jakie wiążą się m.in. z komórkami pozyskiwanymi z zarodków lub tzw. indukowanymi komórkami macierzystymi. Dlatego szczególnie będzie promowany kierunek badań dotyczący komórek macierzystych izolowanych z tkanek z rozwiniętych organizmów.

3. Nadmierna chęć komercjalizacji badań - oczekiwanie instytucji finansujących – dostosowanie się badaczy do „innovacyjnej” nowomowy - tworzenie firm obiecujących opracowanie terapii w krótkim okresie czasu („obiecywanie gruszek na wierzbie”)
4. Niezrozumienie istoty komórek macierzystych i wiązanie ich zastosowań jedynie z medycyną regeneracyjną – ogranicza to także zainteresowanie przemysłu





Perspektywy medycyny regeneracyjnej

1. Konieczna jest otwarta i pozbawiona ideologizacji, wpływu instytucji religijnych, niemerytorycznego PR, dyskusja nad możliwościami i ograniczeniami zastosowań ESC, ASC oraz iPSC.
2. Opracowanie standardów – zaleceń dotyczących zastosowania komórek macierzystych w medycynie regeneracyjnej, w szczególności komercjalizacji wyników badań i terapii .
3. Analiza, uzupełnienie i opracowanie odpowiednich aktów prawnych dotyczących komórek macierzystych.
4. Działalność dydaktyczna - uświadamianie decydentów politycznych i pacjentów o rzeczywistych możliwościach i ograniczeniach komórek macierzystych i terapii z nimi związanych.
4. Zwiększenie finansowania badań nad różnymi rodzajami komórek macierzystych – niekoniecznie z myślą o natychmiastowych zastosowaniach i nie tylko z myślą wykorzystaniu komórek macierzystych w medycynie regeneracyjnej

