

NIE WOLNO NAM STAĆ Z BOKU

O tym, co wiemy i czego nie wiemy o nowotworach, znaczeniu wymiany myśli w nauce i rozumieniu sukcesu, mówi **dr Magdalena Winiarska** z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

ACADEMIA: Zapytamy prosto z mostu: kiedy ludzkość będzie miała lek na raka?

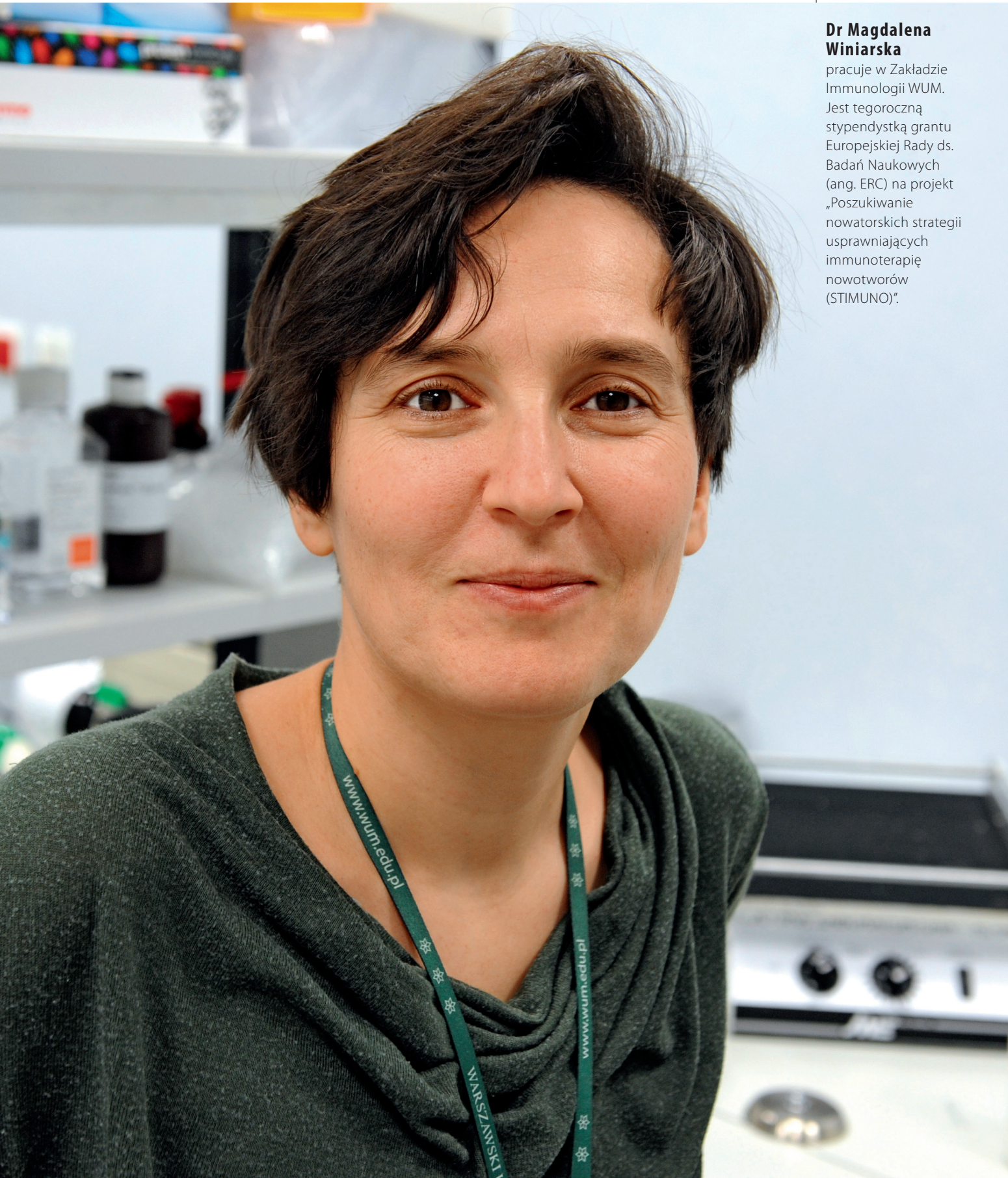
MAGDALENA WINIARSKA: Jest taka inicjatywa ogłoszona w Stanach Zjednoczonych Cancer Moonshot 2020, że wystrzelimy raka w kosmos i że to będzie niedługo... Oczywiście wiemy na pewno, że tak się nie stanie. Myślę, że realnym celem, który możemy osiągnąć, jest przekształcenie choroby nowotworowej w chorobę przewlekłą. I to się już w wielu przypadkach dzieje: z rakiem można funkcjonować przy



DR MAGDALENA WINIARSKA

Dr Magdalena Winiarska

pracuje w Zakładzie Immunologii WUM. Jest tegoroczną stypendystką grantu Europejskiej Rady ds. Badań Naukowych (ang. ERC) na projekt „Poszukiwanie nowatorskich strategii usprawniających immunoterapię nowotworów (STIMUNO)”.



dobrej jakości życia przez dłuższy czas. Jeden z naukowców, którzy opracowali przełomowy lek na białaczkę szpikową, po pewnym czasie od wprowadzenia leku do terapii żartobliwie zauważył, że po wprowadzeniu tego środka na rynek odsetek chorych z przewlekłą białaczką szpikową się paradoksalnie zwiększył. Wszystko dlatego, że chorzy leczeni tym lekiem po prostu lepiej i dłużej funkcjonują. Ten przykład pokazuje, że warto też przedefiniować pojęcie leku. W przypadku raka leki, którymi leczymy, często nie prowadzą do całkowitego wyleczenia.

Nie brzmi to optymistycznie.

Oczywiście są terapie, które doprowadzają do zupełnej eradykacji nowotworów. Może się okazać, że kuracja zadziałała tak skutecznie, że nie wykryjemy po niej komórek nowotworowych. Ale to wcale nie oznacza, że ich tam nie będzie. Musimy być świadomi naszych ograniczeń wykrywania nowotworów u pacjentów. Także dlatego w wielu przypadkach trudno powiedzieć stanowczo, że doszło do wyleczenia. Swoją drogą, medycyna zna takie przypadki, gdzie pacjentkę chorującą na czerniaka w pewnym momencie uznano

Nie powinniśmy więc wyobrażać sobie raka wyłącznie jako guza, który można wyciąć, albo narodził się w danym narządzie?

Nie. Poza tym, nawet jeśli układ odpornościowy panuje nad zmutowanymi komórkami, to nie znaczy, że nie może dojść do rozwoju choroby nowotworowej. Komórki nowotworowe mają różne perfidne sposoby, żeby utrudnić działanie komórek układu odpornościowego, Potrafią też zmienić je w taki sposób, żeby wspierały nowotwór, zamiast działać przeciwko niemu, albo wydzielać coś, co pozwoli im się bronić. W ramach grantu ERC sprawdzamy jedną z tych strategii, próbujemy zbadać jedną cegiełkę tego procesu. Naszym celem jest ustalenie, czy oprócz znanych strategii wykorzystywanych przez komórki nowotworowe są jeszcze inne, do tej pory nieopisane.

Czyli tak naprawdę nie do końca pani wie, czego szuka.

Trochę wiem. Mam podejrzenia, ale na razie nie chciałabym zbyt wiele zdradzić.

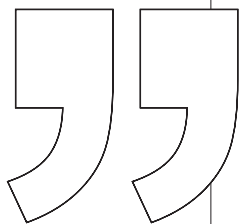
Temat jest bardzo szeroki, podejmuje go z pewnością wiele ośrodków badawczych. Jest to rodzaj konkurencji?

Jeśli w dwóch ośrodkach badawczych dochodzi się do podobnych odkryć naukowych, to przecież bardzo dobrze. Oznacza to, że jest jakiś mechanizm uniwersalny, a nie odkryty przypadkowo czy zależny od szczególnych warunków danego laboratorium. Wyścig między ośrodkami trwa i dotyczy on wielu aspektów. Ja jednak ostatnio bardzo doceniam wagę współpracy z innymi ośrodkami, także z takich względów, że wiemy, co interesuje innych. Zbudowanie takiej sieci interakcji jest jednym z najlepszych aspektów uprawiania nauki. Lepiej być elementem tej wymiany, niż stać z boku.

Czy jest dużo ośrodków, które zajmują się zmianami metabolicznymi w mikrośrodowisku guza?

Są ich tysiące. Naukowcy od pewnego już czasu opisują guz nowotworowy jako bardzo heterogenne środowisko. To nie są tylko komórki nowotworowe, to są też fibroblasty, komórki podścieliska, komórki układu odpornościowego, komórki tworzące naczynia krwionośne czy limfatyczne oraz wiele innych czynników. Wiemy, że komórki nowotworowe ściągają też w swoje najbliższe otoczenie komórki układu odpornościowego i rekrutują je do pełnienia przeciwnej funkcji, czyli wspierania wzrostu guza nowotworowego.

Czasem opisuje się nawet, że guz nowotworowy to żyjący swoim życiem organ, który ma zupełnie inny metabolizm, zmienione warunki ukrwienia, a na dodatek to wszystko wygląda inaczej, w zależności od tkanki, w obrębie której guz się rozwinął.



W spotkaniach ludzi, którzy robią różne, ale jednak podobne badania w immunoterapii czy immunologii widzę ogromny potencjał.

za zdrową. Pacjentka zginęła z innego powodu, a jej nerki pobrano do przeszczepu. Wkrótce okazało się, że u obu biorców nerek rozwinął się czerniak...

Choroba została zapisana w historii organizmu?

Mogło być tak, że te komórki nie zostały całkowicie zniszczone, tylko układ odpornościowy trzymał je cały czas pod kontrolą, hamując nawrót choroby. Tymczasem pacjenci po przeszczepie mają układ odpornościowy osłabiony z powodu podawanych leków immunosupresyjnych, co oczywiście może sprzyjać rozwinięciu się raka. Same komórki musiały być jednak przeszczepione razem z nerkami. Powiem więcej: prawdopodobnie bardzo często żyjemy z komórkami nowotworowymi w organizmie, a przynajmniej zachodzą w naszych organizmach procesy mutacji DNA, a także dochodzi do wielu nieudanych prób ich naprawiania. Z tym układ odpornościowy cały czas musi się mierzyć.

DR MAGDALENA WINIARSKA

Jest więc wiele pytań, na które trzeba znaleźć odpowiedzi?

Jak najbardziej. Co dzieje się w tym mikrośrodkowisku guza? Jak zachowują się komórki nowotworowe? Jak wpływają na otoczenie, jak je remodelują? – to wszystko niezbadane obszary.

Jak zamierza pani zrealizować grant ERC?

Badania w ramach tego grantu właściwie już się rozpoczęły. Jeżeli aplikuje się o grant, to bardzo rzadko w momencie aplikacji zaczyna się od zera. Trzeba pokazać przesłanki wspierające dany pomysł czy hipotezę. Trzeba we wstępnych wynikach wykazać, że ma się potencjał do realizacji grantu. Dużo pracy musi być zrobione już w fazie przygotowawczej. Pomysłów można mieć tysiące, ale trzeba wiedzieć, który ma sens i jest wykonalny. I odpowiedzieć sobie na pytanie: czy potrafisz rzetelnie potwierdzić lub odrzucić hipotezę? Jej odrzucenie, jeśli świadome i oparte na wiarygodnych dowodach, jest również bardzo cenne. Wracając do mnie: dziś zajmuję się już pracą sensu stricto biurową.

Nie tęskni pani za laboratorium?

Trochę tęsknię. Ale zdaję sobie też sprawę, że to jest bardzo trudny do osiągnięcia balans. Wykonanie eksperymentu jest niesamowicie czasochłonne. To nie tylko przyjsię, przelanie, obejrzenie pod mikroskopem, dodanie czegoś. Żeby eksperyment coś wniósł, trzeba go rozsądnie zaplanować, a żeby to zrobić, trzeba przeczytać literaturę, zastanowić się, co jest niezbędne. Później przeprowadzić eksperyment, odczytać wyniki, zanalizować je, pomyśleć, co trzeba zrobić dalej. Więc samo wykonanie eksperymentu jest tylko ułamkiem tego, co robi się w pracy naukowej. Jestem świadoma, że ja już bym nie była w stanie sama tego robić. Ale mam zespół, który wykonuje świetnie swoją pracę, a moja rola to pomoc w nakierowaniu w pierwszym etapie i w analizie wyników oraz ich interpretacji. No i nie bez znaczenia jest moja rola sponsora jako osoby szukającej źródeł finansowania i aplikującej o granty.

Na jakim materiale pani zespół fizycznie wykonuje eksperymenty?

Zazwyczaj są to ustalone linie nowotworowe, komórkowe, które się namnażają w warunkach in vitro. Czyli można je sobie hodować na szalce.

Czyli nie są to komórki pochodzące od pacjentów?

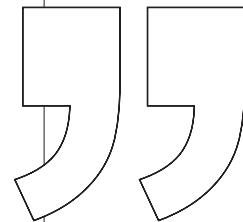
„Linia” to hodowla komórek o określonej charakterystyce. Są ich tysiące, można je kupić w specjalnych bankach. Jeżeli są to linie komórek ludzkich, są wprowadzone od pacjentów, z wyciętych guzów czy z wyizolowanych komórek z krwi, jak w przypadku linii białaczkowych. Są również dostępne linie wyizolowane od myszy. Badania z zastosowaniem linii

komórkowych to jest pewien model, bardzo uproszczony, bo to jest tylko wycinek rzeczywistości. Ale na swoje potrzeby mamy też komórki pierwotne, które pozyskujemy we współpracy z klinicystami, oczywiście za zgodą pacjenta i komisji etycznej.

Wracając do laboratorium: czy z grantu będzie pani też inwestowała w jego wyposażenie? Podpatrzyła pani w innych miejscach, co by się przydało, usprawniało pracę?

Nie planowałam jakichś dużych zakupów sprzętowych. My generalnie mamy bardzo prężny zespół i większość potrzeb jesteśmy w stanie zaspokoić własnym sumptem. W Kampusie Ochota jest dużo instytutów PAN i one też są dobrze wyposażone, więc zawsze można skorzystać w ramach współpracy z metod i sprzętów, których akurat nam potrzeba. Jeżeli miałabym mówić, że czegoś brakuje, to najbardziej brakuje nam doświadczonych ludzi. Immunoterapia i immuno-onkologia to nie są tematy mocno rozwijane, ani tu na kampusie, ani w Warszawie, ani w ogóle w Polsce. Nie ma zbyt wielu ośrodków, które się w tym specjalizują. Jeśli ktoś pracuje na Harvardzie,

Co dzieje się w mikrośrodkowisku guza? Jak zachowują się komórki nowotworowe? Jak wpływają na otoczenie, jak je remodelują? To pytania, na które szukamy odpowiedzi.



to chociaż jego lab wygląda biednie w porównaniu z naszym – są stare blaty laboratoryjne, stare zamrażarki – drzwi obok ma noblistę od immunologii, a piętro niżej pracuje światowy spec od proteomiki. Tego brakuje mi dużo bardziej niż sprzętów czy pieniędzy na odczynniki. W spotkaniach ludzi, którzy robią różne, ale jednak podobne badania w immunoterapii czy immunologii widzę ogromny potencjał. Dyskusje stymulują choćby pomysły na większe granty. Moim zdaniem tego najbardziej brakuje. I to chyba jest bolączka polskiej nauki.

Z czego to wynika? Z tego, że studenci nie idą w tym kierunku, bo to trudny temat?

Ja nie potrzebuję studentów, tylko świetnych badaczy. Nie ma problemu, żeby zrekrutować dobrego studenta czy doktoranta. Problem zaczyna się wyżej. Znaleźć doświadczonego postdoka, który był na przykład kilka lat za granicą i może przyjechać do mnie z dobrą

ekspertyzą – to prawie niemożliwe. Jeszcze trudniej jest z liderami immunoterapii. A z czego to wynika? Polska nie jest atrakcyjnym miejscem dla nikogo poza Polakami. Mało jest świetnych badaczy, którym by się zamarzyło tutaj mieszkać. Z reguły przyjeżdżają Polacy, którzy wracają do kraju po jakichś doświadczeniach zagranicznych. Nie ściągamy świetnych specjalistów, którzy mogliby tę naszą naukę jakoś popchnąć. Dla nich Polska nie jest miejscem, w którym warto być.

Nawet stypendium i możliwość pracy przy ciekawych badaniach nie kusi?

Mogłoby. Ale kiedy ktoś jest dobry i ma do wyboru Heidelberg w Niemczech, gdzie jest cały instytut poświęcony badaniom nad nowotworami, to nawet gdyby miał mieć gorszą pensję, pojedzie tam. Bo będzie miał świadomość, że jest się w miejscu, które tworzy historię terapii nowotworów.

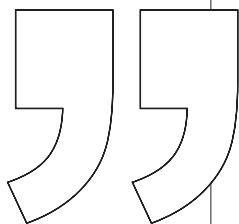
cel, tylko droga do niego. Dla mnie celem bardziej może być ewentualnie rozliczenie tego grantu istotnym odkryciem, ważną publikacją, jeżeli już jakoś mielibyśmy to mierzyć. Mówi się o tym, że ktoś zdobył grant, ale czym to się skończyło? Co wniosło? Więc ja grant odbieram raczej jako szansę na zainwestowanie w zespół i stworzenie czy odkrycie czegoś. Tyle że znów: czy te odkrycia są ważne i na miarę prawdy, trudno jest ocenić. Tak naprawdę weryfikuje to dopiero czas i odkrycia innych. Naukowiec, robiąc różne badania i odkrywając pewne zjawiska, ryzykuje też, że jego odkrycie było przypadkowe, że coś źle interpretuje lub że działa to tylko w specyficznych warunkach. Tak naprawdę nawet trudno mówić, czy to jest sukces – to bardzo niewymierne, rozmyte. Ja bym się cieszyła, gdyby ktoś mógł wykorzystać nasze wyniki, powiedzieć, że zaobserwował coś podobnego.

A byłaby pani bardziej zadowolona z siebie i pracy swojego zespołu, gdyby pani zobaczyła, że jej praca wpływa jakoś na realne życie?

Ja jestem bardzo zadowolona z siebie i swojego zespołu. Ale na pewno chcielibyśmy zobaczyć wpływ naszej pracy na realne wyniki terapii chorych. Ale mam też świadomość tego, że nasze wyniki są tylko małą cegiełką dokładaną do tego, co już poznane i wykorzystywane. A co do zastosowań podstawowych odkryć w medycynie to jest to wyjątkowo nieprzewidywalny aspekt nauki. Teraz bardzo mocno rozwijają się terapie, w których pobiera się od pacjentów komórki i wyposaża się je w specjalne receptory, które rozpoznają konkretny antygen – przede wszystkim białko CD19, które występuje w białaczkach i w chłoniakach. Jeden z naukowców, który zajmował się tym antygenem przez ostatnich 20 lat, miał ogromny problem z uzyskaniem finansowania dla swoich badań. Antygenów na limfocytach są setki i regulacja tego konkretnego mało kogo interesowała. Aż tu nagle, w ostatnim roku, zarejestrowano dwa nowe leki, których działanie zależy od rozpoznawania tego antygeny. I ten badacz obecnie jest niezmiernie znanym naukowcem, bo jego podstawowe dociekania sprzed lat, co ten antygen reguluje, kiedy jest go mało, a kiedy dużo, stały się podstawą do wyjaśnienia skuteczności stosowanych terapii.

Badania mogą być w danym momencie niszowe i nigdy nie wiadomo, czy się komuś kiedyś przydadzą. Może więc być tak, że moje wyniki nigdy nie wpłyną na żadną terapię, ale nie uważam, że to będzie porażka. Jesteśmy w procesie ciągłego poznawania czegoś. Jeśli robimy to rzetelnie i jeżeli jesteśmy tego świadomi, to jest ważne. A o tym, czy wyniki znajdą zastosowanie w praktyce, lepiej za dużo nie myśleć.

Z DR MAGDALENĄ WINIARSKĄ
 ROZMAWIAŁA JUSTYNA ORŁOWSKA
 ZDJĘCIE JAKUB OSTAŁOWSKI



Nie uważam otrzymania grantu za sukces. Odbieram go raczej jako szansę na zainwestowanie w zespół i stworzenie czy odkrycie czegoś.

Czyli to zamknięte koło?

Tak, bo kto w Polsce tworzy te historie? My trochę próbujemy, ale w zupełnie nieporównywalnej skali. Ale chcę też zaznaczyć, że jest mnóstwo świetnych Polaków, którzy – gdyby im zaproponować dobre warunki i stabilne finansowanie – wróciliby. Są przecież znani polscy badacze na świecie, w Stanach Zjednoczonych jest mnóstwo. Gdyby ta masa wróciła do Polski, to myślę, że byłby niesamowity skok. Ale zachęcić ich to jest wyzwanie. Ich nie skusi tylko pensja, która swoją drogą też musiała być odpowiednia.

Ja oczywiście mogę dokąś pojechać i z kimś osobście omówić dany problem, ale mieć stały kontakt i móc na bieżąco się konsultować to zupełnie inna jakość. Tu, na miejscu, jeśli mam pytanie badawcze i szukam rozwiązania, brakuje doświadczonych osób, które mogłyby mi pomóc.

Mimo tych trudności udaje się pani jednak cały czas osiągać sukcesy.

Niby tak, ale zdobycie grantu nie do końca odbieram jako sukces. Oczywiście jest on potrzebny, muszę mieć te pieniądze, żeby zbudować zespół itd. Ale to nie jest