

**Prof. dr hab.
Bożena Kamińska-
Kaczmarek**

kieruje Pracownią Neurobiologii Molekularnej, Centrum Neurobiologii w IBD PAN. Interesuje się procesami molekularnymi, które sterują ekspresją genów i stanowią podstawę patologii mózgu. Jej badania dotyczą mechanizmów transformacji nowotworowej, roli mikrośrodowiska w rozwoju guzów mózgu oraz poszukiwania nowych możliwości celowanych terapii przeciwko glejakom wykorzystujących siRNA oraz inhibitory enzymów epigenetycznych. Od 2009 roku kieruje Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

b.kaminska@nencki.gov.pl

SUKCES DAJE POŚWIĘCENIE

O leczeniu raka, spodziewanych i niemożliwych odkryciach oraz naukowej odwadze i sile mówi **prof. dr hab. Bożena Kamińska-Kaczmarek** z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN.

ACADEMIA: Jak rozwijają się pod pani kierownictwem badania w założonej w 2013 r. w IBD Pracowni Neurobiologii Molekularnej?

BOŻENA KAMIŃSKA-KACZMAREK: Pracownia liczy obecnie 25 pracowników, z czego koszty zatrudnienia 60% osób z zespołu są finansowane z grantów Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Te źródła determinują w pewnym stopniu kierunek rozwoju pracowni. Sprawiają, że w coraz większym stopniu zajmujemy się badaniami aplikacyjnymi i translacyjnymi, których celem jest opracowanie nowych leków przeciwko nowotworom, znalezienie nowych metod wczesnej diagnostyki guzów mózgu i innych schorzeń neurologicznych. Staramy się opracowywać nowe modele komórkowe – np. komórki z określonymi zmianami genetycznymi do szukania terapii celowanych – i zwierzęce, dzięki czemu będzie można testować nowe związki o działaniu przeciwnowotworowym. Dużym osiągnięciem zespołu i przełomem w naszej pracy było także wprowadzenie metod sekwencjonowania nowej generacji, dzięki zakupowi sekwencjonatora Illumina 1500 ze środków Fundacji Rozwoju Nauki Polskiej. To pozwala nam badać jednocześnie kilkaset genów lub nawet cały genom i znajdować znane lub nowe zmiany genetyczne, mogące się stać nowym czynnikiem diagnostycznym. Tego typu wielkoskalowe badania pozwolą na lepszą diagnostykę i być może lepszy wybór pacjentów z nowotworami do terapii celowanych. Otworzyliśmy także pracownię dla innych badaczy i wykonujemy szereg sekwencjonowań nowej generacji dla innych ośrodków w Polsce i za granicą.

Zajmuje się pani analizą procesów patologicznych zachodzących w mózgu. To bardzo obszerne pole naukowego działania. Czy bada pani

także te procesy, które prowadzą do rozwoju nowotworów?

Zajmujemy się wyjaśnieniem procesów nowotworzenia, zarówno badając zjawiska w komórce nowotworowej, jak też jej oddziaływania ze środowiskiem. Interesują nas szczególnie guzy mózgu, które – chociaż nie należą do częstych nowotworów – są obecnie praktycznie nieuleczalne i stanowią wyzwanie zarówno dla naukowców, jak i lekarzy. Ostatnio zainteresowaliśmy się też dziecięcymi guzami mózgu, będącymi po białaczkach drugim najczęściej zabijającym nowotworem u dzieci. Wyniki mojego zespołu pokazały, że nowotwór złośliwy wysyła do otoczenia sygnały przełączające odpowiedź odpornościową i blokujące aktywnie odpowiedź przeciwnowotworową. Nowotwór „udaje” komórkę w potrzebie i ściąga z całego organizmu komórki odpowiedzi wrodzonej zwane makrofagami, które przekształca w „niewolników” – zaczynają one wspierać rozprzestrzenianie się nowotworu – i „żołnierzy”. Tak zmodyfikowane makrofagi produkują białka hamujące odpowiedź przeciwnowotworową. Dobrą intuicją wykazali się XIX-wieczni uczeni nazywający nowotwory „niegojącą się raną”, gdyż dobrze oddaje to strategię nowotworu ukrywającego się pod płaszczykiem „komórki potrzebującej pomocy otoczenia”. Mój zespół był jednym z pierwszych, który pokazał mechanizm działania złośliwych guzów mózgu, glejaków. Produkują one pewne białka, zmieniające funkcje makrofagów w mózgu i przekształcające je w komórki podtrzymujące rozwój nowotworu. Zidentyfikowanie tych białek stało się podstawą wymyślenia nowej strategii terapeutycznej, celującej nie bezpośrednio w nowotwór, ale w jego oddziaływanie na otoczenie guza. Guzy mózgu są o tyle ciekawe, że układ nerwowy od początku swojego rozwoju ma własne makrofagi zwane mikroglejem, które jako pierwsze wchodzi w kontakt z nowotworem mózgu i przyciągają następnie makrofagi z krwi i szpiku kostnego.

Jak istotne dla neurobiologii człowieka jest dogłębne poznanie wszystkich funkcji mikrogleju?

Mikroglej stanowi kilkanaście procent wszystkich komórek w mózgu i poprzez swoje wypustki kontaktuje się ze wszystkimi rodzajami komórek nerwowych. Przez lata sądzono, że jego komórki są tylko czynnikiem zmian patologicznych, zakażeń, uszkodzeń, których funkcja polega na usuwaniu uszkodzonych komórek i zapoczątkowaniu stanu zapalnego, służącego poradzeniu sobie z zagrożeniem i naprawie. Później okazało się, że mikroglej pełni ważną funkcję w kształtowaniu się połączeń między neuronami we wczesnym rozwoju i wpływa na procesy uczenia się i zapamiętywania. Ponadto ulega aktywacji we wszystkich praktycznie stanach patologicznych mózgu i chorobach neurologicznych, a zaburzenia jego prawidłowych funkcji mają wpływ na przebieg udaru mózgu, choroby Alzheimera, Parkinsona, a nawet chorób psychicznych – depresji, schizofrenii oraz autyzmu. W przypadku guzów mózgu naciekający mikroglej wykazuje wielokrotnione funkcje protekcyjne, zachowuje się jak komórka naprawiająca otoczenie i wspiera rozwój guza. Dlatego też bardzo ważne jest, aby wyizolować go z mózgu w różnych stanach patologicznych i sprawdzić, co się w nim dzieje, które funkcje są aktywne, które działają nieprawidłowo. Wszystko wskazuje na to, że mikroglej ma swoją jasną i ciemną stronę. Zrozumienie jego funkcji i działania pozwoli na przywracanie jego stanu fizjologicznego, w którym wspiera i chroni układ nerwowy.

Cztery lata temu miała pani kłopoty ze znalezieniem dofinansowania na badania przedkliniczne związane z glejakiem. Czy te problemy zostały rozwiązane?

Tak. Udało mi się zdobyć środki na finansowanie czterech projektów dotyczących różnych typów strategii przeciwko glejakom złośliwym z NCBiR. Dzięki niemu wraz z firmami biotechnologicznymi prowadzimy badania przedkliniczne nad nowymi związkami przeciwko nowotworom. W projekcie realizowanym we współpracy z Selvitą szukamy zmian genetycznych, których obecność świadczyłaby o uszkodzeniach związanych z nowotworzeniem. Skupiamy się na takich zmianach, których efekty można by skorygować farmakologicznie i w hodowlach komórek glejaka testujemy wiele nowych inhibitorów nowotworów. W projektach z firmami Glia i Oncoarendi jesteśmy już na etapie testowania związków wiodących, działających nie tyle na komórki nowotworowe, ile przywracających odpowiedź przeciwnowotworową w modelach zwierzęcych glejaka. Do końca roku zakończymy w tych projektach fazę badań przedklinicznych, a ponieważ nie stwierdzono ich toksyczności, będziemy szukać partnerów i sponsorów do badań klinicznych. Nie mamy doświadczenia z badaniami klinicznymi



ani możliwości ich prowadzenia, więc na tym etapie będziemy szukać partnerów w kraju i za granicą.

Zaczęliśmy też nowe badania nad poszukiwaniem zmian genetycznych i opracowaniem nowych metod diagnostycznych, na przykład zamierzamy stworzyć testy oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji, za pomocą których można będzie lepiej diagnozować typ nowotworu, przewidzieć jego agresywność i wybrać pacjentów do specyficznej terapii celowanej. Już obecnie wykonujemy na prośbę lekarzy i pacjentów badanie metylacji promotora genu MGMT, co pozwala przewidzieć odpowiedź na leki uszkadzające DNA. Gen jest związany z naprawą DNA, a poziom

jego metylacji wskazuje, czy jest aktywny. Wraz ze Śląskim Uniwersytetem Medycznym pracujemy też nad testem genetycznym, który byłby wykonywany na śladowej ilości DNA nowotworowego obecnego we krwi pacjenta, co uprościłoby diagnozę i pozwoliło nieinwazyjnie monitorować przebieg terapii.

Czy choroby neurodegeneracyjne będą uleczalne?

W badaniach nad nimi jest duży postęp i coraz większy nacisk kładzie się na wczesne ich wykrywanie, gdyż chodzi o to, żeby interweniować, zanim dojdzie do utraty funkcjonalności dużych regionów mózgu na skutek śmierci komórek nerwowych. Ponieważ na razie nie ma metody przywracania utraconych komórek i ich połączeń, a wszelkie mechanizmy naprawcze stają się niewydajne z wiekiem, nie umiemy odtworzyć tego, co zniknęło wraz ze śmiercią komórek. Coraz lepiej rozumiemy mechanizmy śmierci komórek oraz procesy zachodzące podczas długotrwałego zapalenia, jest więc szansa, że nauczymy się nimi sterować. Ale bardzo ważne jest wczesne wykrycie choroby lub predyspozycji do niej. Bo niektórzy z nas mają pecha i w genach zapisana jest predyspozycja do wcześniejszego wystąpienia nowotworu lub choroby Alzheimera. Moim zdaniem mimo wielu badań, a nawet modeli zwierzęcych nie rozumiemy dobrze mechanizmów chorób neurologicznych, dlatego tak trudno znaleźć właściwą strategię terapeutyczną.

Które geny, pani zdaniem, mają największe znaczenie dla rozwoju medycyny?

Bardzo trudno wskazać konkretne, bo żaden nie działa sam, a wyłączenie lub zaburzenie funkcji któregośkolwiek genu kontrolującego ważne szlaki komórkowe prowadzi często do takiego samego efektu, np. do nowotworzenia. Chociaż zdecydowanie ważne było odkrycie grup genów zwanych onkogenami – one to w największym stopniu przyczyniają się do powstawania raka – lub genów supresorowych, normalnie hamujących te procesy. Ich wyłączenie powoduje lawinę zmian. Analiza genomu komórek nowotworowych poprzez sekwencjonowanie nowej generacji ujawniła, że w każdym nowotworze występują dziesiątki, a nawet tysiące zmian genetycznych, ponieważ często pierwotna zmiana dotyczy genu, którego produkt kontroluje procesy naprawy DNA lub dba, aby komórka z nienaprawionym DNA została wyeliminowana.

Geny nie do końca warunkują stan ludzkiego organizmu. Co człowiek sam może zrobić dla zdrowia swojego mózgu?

Istotnie, mimo że cały zestaw informacji do wytworzenia konkretnego organizmu jest zapisany w DNA, taka informacja może być odczytywana w różny sposób i jednymi z mechanizmów to kontrolujących są procesy epigenetyczne, które z kolei są wrażliwe na bodźce z zewnątrz. Od chwili odkrycia genów i ich znaczenia

w sterowaniu losami organizmu toczy się dyskusja, co jest ważniejsze: geny czy otoczenie. To wersja intrygującego od lat pytania: natura czy wychowanie. Rzykując krytykę części środowiska naukowego, uważam, że w przypadku wielu chorób mamy do czynienia z dziedzicznymi predyspozycjami lub też w wyniku ślepego losu w naszym DNA nagromadzają się zmiany genetyczne, czego konsekwencją jest rozwój choroby. Stąd w przypadku niektórych chorób warto zbadać swoje DNA, aby sprawdzić, czy nie jest się nosicielem wadliwego genu, aby w razie potrzeby częściej sprawdzać swój stan zdrowia lub wcześniej wykryć zmiany patologiczne. Nawet nowotwór wcześniej wykryty można wyleczyć. Jednakże genotyp niecałkowicie determinuje przyszłość. Znane są przypadki, kiedy te same negatywne zmiany genetyczne wykrywa się u chorujących na to samo, a jedni żyją z nią dużo dłużej niż inni, bo ich układ odpornościowy silniej walczy. Nawet bliźniacy jednojajowi, o tym samym genotypie, mogą się znacznie różnić, jeśli żyją w odmiennym otoczeniu, bo środowisko może wpływać na procesy epigenetyczne i zmieniać odczytywanie informacji. Z badań wynika, że właściwa dieta, aktywność fizyczna i pobudzająca aktywność intelektualna opóźniają starzenie mózgu, pojawianie się choroby Alzheimera i mogą spowalniać nowotworzenie. Nie zastąpią leczenia, ale je wspomogą.

Widzimy ogromny postęp w neurobiologii. Jak widzi ją pani za dziesięć lat – czego można się spodziewać, o czym tylko marzyć?

W ostatnich latach wprowadzono nowe metody pozwalające badać, jak działa pojedynczy neuron czy synapsa. Możemy się więc spodziewać ogromnego postępu w zrozumieniu, jak działa komórka nerwowa, jak funkcjonuje sieć neuronalna i mózg, skąd pojawiają się uczucia, myśli, idee. Zrozumiemy też podłoże zaburzeń psychicznych i będziemy umieli je rozpoznawać. Możemy teraz hodować komórki nerwowe od pojedynczego pacjenta, a nawet tzw. organoidy będące prymitywną wersją mózgu na szkiełku. Sekwencjonowanie nowej generacji pozwoli ocenić, jakie zmiany patologiczne kryje DNA, a w hodowanych komórkach będziemy mogli sprawdzić, które leki działają na nieprawidłowości i je skorygują, a nawet jak farmakologicznie można poprawić szybkość działania sieci neuronalnej, aby polepszyć procesy myślenia lub zapamiętywania.

Jakie granty pani profesor obecnie realizuje?

NCN Maestro i Bio4Med, których celem jest zrozumienie, jak złośliwy nowotwór zmienia swoje środowisko i blokuje odpowiedź przeciwnowotworową. Interesuje mnie także precyzyjne określenie funkcji mikrogleju w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych, takich jak udar mózgu, żeby zrozumieć, co włącza różne programy i jak nimi sterować. Kolej-

nym dużym i interdyscyplinarnym projektem – Symfonia 3 NCN – realizowanym z grupą informatyków i matematyków z Uniwersytetu Warszawskiego i Instytutem Podstaw Informatyki PAN jest stworzenie mapy wszystkich ważnych obszarów DNA w mózgu, które choć nie kodują białek, to są istotne, bo kontrolują odczytywanie informacji genetycznej. Sądzimy, że właśnie tam występują często zmiany genetyczne, decydujące o tym, czy i jak należy odczytać sąsiadujący gen. Badania całych genomów ujawniają często zmiany skojarzone z chorobami, które nie występują w genach kodujących białka, a mimo to są ważne. Sądymy, że dlatego, iż występują w obszarach regulatorowych i w miejscach zmian epigenetycznych. W lipcu 2017 r. rozpoczęliśmy realizację projektu TEAM TECH CORE Facility FNP, którego celem jest uruchomienie platformy diagnozowania zmian genetycznych w glejakiach, zwłaszcza tych mniej poznanych, dziecięcych, za pomocą sekwencjonowania nowej generacji. Uczestniczymy w 3 projektach NCBiR. Ich celem jest opracowanie nowych leków odwracających zmiany epigenetyczne – EPTREON – nowych leków immunoterapeutycznych – DIMUO – przywracających odpowiedź przeciwnowotworową oraz testujemy krótkie peptydy hamujące negatywne oddziaływanie glejaka z komórkami układu odpornościowego – PBS GLIATOR. W ramach kolejnego projektu NCBiR staramy się opracować metodę płynnej biopsji, czyli diagnozowania glejaków na bazie wyizolowanego z krwi nowotworowego DNA.

Czy w pani zespole badawczym są naukowcy z innych krajów?

Od wielu lat staram się mieć w zespole cudzoziemców, co pozwoliło mi w sposób naturalny wprowadzić język angielski jako podstawowy na naszych seminariach. Cudzoziemcy trafiają do mojego zespołu ze względu na mój udział w projektach europejskich, w których są zalecenia zatrudniania osób spoza kraju. Zresztą wybieram cudzoziemców ze względu na ich kwalifikacje, a nie narodowość, po prostu czasem łatwiej o odpowiedniego specjalistę z zagranicy. Uważam, że dla dobra kondycji polskiej nauki bardzo ważne jest, aby pracowali u nas badacze ze świata i witałabym każdego z otwartymi rękami. W rozwoju nauki przepływ ludzi i idei jest niezwykle ważny. Tyle że muszą to być naprawdę dobrzy i ambitni uczeni. Problem jest taki, że nie jesteśmy wystarczająco atrakcyjni naukowo i w niewielkim stopniu rozpoznani jako bardzo dobre ośrodki. Dlatego powstawanie laboratoriów z marką instytutów Max Planck albo EMBL mogłoby zmienić sytuację. Od kilku lat organizuję prestiżowe konferencje Brain Tumors, na które ściągamy bardzo dobrych uczonych z zagranicy, aby im i przyjeżdżającym młodym naukowcom pokazać laboratoria w naszym instytucie i przekonać, że są na najwyższym poziomie międzynarodowym.

Czy w polskiej neurobiologii jest dużo badaczek?

W neurobiologii i całej biologii jest ich bardzo dużo. Sądzę, że stanowią większość badaczy na poziomie doktoratu i średniego szczebla. Nie umiem powiedzieć, czy w całej nauce kobiet jest dużo, czy mało, bo to nieważne, chodzi o to, aby było dużo dobrych badaczy. Niestety, niewiele kobiet potrafi na etapie doktoratu i habilitacji skupić się wystarczająco na swojej karierze, żeby szybko osiągnąć niezależność. Wiele badaczek nie decyduje się wyjechać, by objąć stanowisko postdoka, za granicę lub do innego miasta, mimo iż wszyscy rozumieją, że jest to wymagany i pożyteczny etap kariery. Pensje w nauce były do niedawna niskie i stan taki był bardziej akceptowany przez kobiety niż mężczyzn, dopiero ostatnio pojawiają się programy pozwalające młodym uczonym uzyskiwać także przyzwoite dochody. Obawiam się, że pracujące w nauce kobiety mają trudniej, bo istnieje silna presja społeczna – teraz silniejsza niż kiedykolwiek wcześniej, bo usankcjonowana działaniami rządu – aby założyły rodzinę i miały dzieci. A pogodzenie takich obowiązków z uprawianiem nauki jest trudne, więc niewiele kobiet potrafi osiągnąć w tej sferze równowagę. Rodzenie w trakcie doktoratu dwojga dzieci, co zdarzyło się kilku moim doktorantkom, niewątpliwie utrudniło im realizację projektów badawczych i, niestety, we wspomnianych przypadkach zatrzymało ich karierę. Odnoszę wrażenie, że w innych krajach kobiety badaczki najpierw robią karierę, a później zakładają rodziny. Może zresztą kobiety są mniej ambitne lub są przyuczane przez szkołę i środowisko, żeby nie walczyć o własne zdanie, o niezależność zawodową.

Czy kobiety w polskiej nauce mają na poszczególnych stopniach kariery szanse równe mężczyznom?

Sądzę, że tak. Polska nauka jest pełna kobiet i większość z nich rozumie, z jakimi kłopotami borykają się osoby pragnące pracować naukowo i mieć normalne rodziny. Z mojego doświadczenia wynika, że jeśli ktoś, kobieta czy mężczyzna, jest w stanie poświęcić się pracy naukowej, ma odpowiednie zdolności i dużo pracuje, nie ma problemów z osiągnięciem sukcesu. Ale bycie naukowcem jest trudne, wymaga poświęcenia dużej ilości czasu i uwagi, pełnego zaangażowania. Jest to praca stresująca, bo często doświadczenia nie wychodzą, a prawdziwych odkryć, sprawiających satysfakcję, dokonuje się rzadko. Trzeba więc bardzo chcieć odkryć coś nowego i stawiać sobie wysokie wymagania, a nie liczyć tylko na ciepłą i niewymagającą posadę. Nie każdy ma wystarczająco dużo odwagi i siły psychicznej, żeby podjąć takie wyzwanie.

Z PROF. DR HAB.

BOŻENĄ KAMIŃSKĄ-KACZMAREK
 ROZMAWIAŁA ANNA KILIAN
 ZDJĘCIE JAKUB OSTAŁOWSKI