



*Choroba jest podróżą w czasie, a my jej uczestnikami. W chorobie i życiu szukamy bezpiecznej przystani.*



Stowarzyszenie jest członkiem: Europejskiej Koalicji Pacjentów Nowotworowych – ECPC i światowej Organizacji Pacjentów chorych na GIST – GIST Global Network



**Global GIST Network**  
Crossing Borders to Unite Against GIST

## *Dobiega końca rok 2009*



To ostatni biuletyn w tym roku. Czas na podsumowanie i ocenę wszystkiego co się w tym czasie wydarzyło. Zdecydowanie na czoło wysuwa się sprawa zmiany zarządzenia 98/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W założeniu jest to korzystna dla pacjentów zmiana, pozwalająca na dostęp do terapii niestandardowej bez dotychczasowego sposobu składania wniosków o leczenie w ramach terapii niestandardowej. Jednak w piśmie do naszego Stowarzyszenia, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, stwierdza, że decyzje o przyznaniu takiego świadczenia są w gestii dyrektorów oddziałów wojewódzkich NFZ. Nie wiem jak będzie wyglądało to w praktyce. Prawdopodobnie tak jak dotychczas decyzje będą różniły się w zależności od oddziału NFZ, któremu pacjent ma szczęście lub pecha podle-

gać. W piśmie pana Prezesa znajduje się stwierdzenie mówiące o tym, że w sprawie przyznania refundacji pacjent „nie jest stroną”. Mam obawy, że sukces jaki odnieśliśmy (nasi lekarze, ale także my), przyczyniając się do powstania rozporządzenia, może być ograniczony. Diabeł tkwi w szczegółach a te mogą być dla nas niepomysłne.

Sprawa refundacji od początku istnienia naszego Stowarzyszenia jest największym naszym kłopotem. Założyły Stowarzyszenie 24 osoby, obecnie liczy ono 226 osób.  $226 - 24 = 202$ . Niby wzrost. Tylko w pamięci 45 osób, które odeszły. Czy musiało tak być? Dla ilu z nich refundacja nie przyszła lub nastąpiła zbyt późno? Ja spotkałem ich prawie wszystkich. Pamiętam ich twarze, rodziny, nadzieje i wiarę, że pomożemy im pokonać bariery i otrzymać pomoc. Często tak nie było. To jak do tej pory moje największe niepowodzenie.

Zasadniczym celem naszych działań jest pomoc pacjentom w przypadkach indywidualnych. Prawie każdego tygodnia otrzymujemy wołanie o pomoc i staramy się takiej pomocy udzielać.

Na drugim miejscu jest instruowanie naszych członków i uświadamianie im ich praw w kontaktach z systemem opieki zdrowotnej. Nawiązywanie współpracy z lekarzami zajmującymi się pacjentami z GISTem.

Kolejny punkt programu to działalność wydawnicza. Wydajemy biu-

letyny, podręczniki i inne materiały, mające pomagać pacjentom i lekarzom.

Bierzemy udział w spotkaniach i konferencjach pacjentów zarówno międzynarodowych jak i w kraju.

Otrzymaliśmy właśnie status Organizacji Pożytku Publicznego. Można uważać to za osiągnięcie. Liczymy na to, że nasi członkowie zachęcą osoby mogące dokonać odpisu 1% od podatku dla naszego Stowarzyszenia, aby takiego odpisu dokonały. To pomoże naszemu Stowarzyszeniu. Niezależnie od ewentualnych korzyści wiązać się to będzie z dodatkową sprawozdawczością. Już obecnie jest sporo pracy w tym zakresie i prowadzącej naszą księgowość Pani Basi Boczkowskiej przybędą dodatkowe obowiązki.

Wejdziemy w rok 2010 z obawami związanymi z refundacją terapii i niepewnością co do stanu naszych środków finansowych. Kryzys, związane z nim oszczędności a także nowe regulacje sprawiają, że coraz trudniej jest uzyskiwać wsparcie od sponsorów. Nie chcielibyśmy ograniczać podstawowych naszych działań, gdyż mogłoby się to odbić niekorzystnie na naszych członkach. Jeśli zostaniemy zmuszeni do przyjęcia polityki „na przetrwanie” i redukcji naszych planów, będzie to bolesna konieczność.



*Stanisław Kulisz*



## GIST FORUM W BAD NAUHEIM (NIEMCY)

Konferencję zorganizowało stowarzyszenie Das Lebenshaus Verein w dniach 11 i 12 września br., dla około 171 niemieckojęzycznych pacjentów GIST i osób towarzyszących. Miałem zaszczyt wziąć udział w tej konferencji jako przedstawiciel naszego Stowarzyszenia, na zaproszenie i koszt Organizatora.

Stowarzyszenie Das Lebenshaus obejmuje Niemcy, Austrię i Szwajcarię. Z dwóch ostatnich krajów przybyli nieliczni uczestnicy, bowiem u nich organizuje się podobne konferencje. W Niemczech istnieje kilka oddziałów Das Lebenshaus Verein i wszystkie są bardzo dobrze zorganizowane.

Zostałem przyjęty bardzo życzliwie, zarówno przez władze Stowarzyszenia jak i uczestników Konferencji. Ja ze swej strony, w imieniu naszego Stowarzyszenia, przekazałem zbranym następujące pozdrowienie:

*Nazywam się Janusz Witkowicki. Panie Przewodniczący, Kochani Przyjaciele. W imieniu polskiego Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na GIST, chciałbym Was serdecznie pozdrowić i życzyć dużo zdrowia oraz długiego i szczęśliwego życia. Bardzo dziękuję za zaproszenie na to Forum i dotychczasową pomoc dla naszego Stowarzyszenia. Chciałbym także podziękować za polską flagę przed gmachem obrad. Chciałbym życzyć dalszej przyjaznej współpracy między naszymi Stowarzyszeniami.*

Program był bardzo obszerny. Oprócz wiadomości dobrze znanych również u nas i przeznaczonych dla nowych członków stowarzyszenia, podano informacje o nowych i skutecznych lekach na GIST oraz o rozpoczętych w Niemczech nowych badaniach klinicznych, testujących niektóre z tych leków. Otrzymaliśmy również nieco informacji na temat niewielkich działań ubocznych tych leków. Jeden z referatów dotyczył odżywiania pacjentów, nie wniósł jednak wiele nowego. Jeden

z prelegentów podkreślił, że nie ma alternatywnych terapii, a wysoka cena niektórych „cudownych” leków winna wzbudzać podejrzenie. Można mówić o terapii uzupełniającej. Aktualnie brakuje dostatecznej wiedzy aby stwierdzić, że niektóre naturalne substancje przyjmowane w dobrej wierze przez pacjentów nie wpływają negatywnie na kurację podstawową. Nie istnieje



anty-nowotworowa dieta. W związku z dużym zainteresowaniem właściwą dietą, pani dr Jutta Hubner wraz z Das Lebenshaus będzie się starała opracować ten temat w najbliższych miesiącach.

Mój udział ograniczył się do przekazania pozdrowień i życzeń od członków naszego Stowarzyszenia oraz do udziału w dyskusji nad referatami i rozmów w kularach. Zgłosiłem chęć 8-minutowego wystąpienia z informacją o naszym Stowarzyszeniu i mojej historii choroby, ale przeładowany program nie pozwolił na takie wystąpienie.

Na uwagę zasługują następujące formy obrad:

1. Wypowiedzi uczestników w trakcie referatu, np. o zaobserwowanych działaniach ubocznych przyjmowanych leków lub sposobu życia w czasie choroby.

2. Słuchacze mieli do dyspozycji piloty (aparatura TED Votings), przy pomocy których wybierali nr odpowiedzi na wyświetlone pytanie z około

10 odpowiedzi do wyboru. Po paru sekundach wyświetlano wyniki „ankiety”.

3. W wielu przypadkach referat był opracowany przez nawet trzech autorów o różnej specjalności.

Wypowiedzi pacjentów są publikowane w postaci książeczek. W tym wydawnictwie dość często pojawia się skarga na niewłaściwy stosunek nie-

których lekarzy niemieckich do pacjentów. W czasie konferencji dość często zalecano dodatkową diagnozę w innym ośrodku, gdyż zdarzają się błędne rozpoznania. Przy różnych opiniach zalecano zwracać się do trzeciego ośrodka.

Niemieccy pacjenci otrzymują przypisane im leki, niezależnie od ich kosztu. Pewne znaczenie ma istnienie dwóch kas chorych. Druga z nich to kasa prywatna, która przejmuje refinansowanie leków po wyczerpaniu możliwości pierwszej kasy.

Oddział stowarzyszenia Das Lebenshaus zajmuje się również chorymi na raka nerki. Zdobyłem inte-



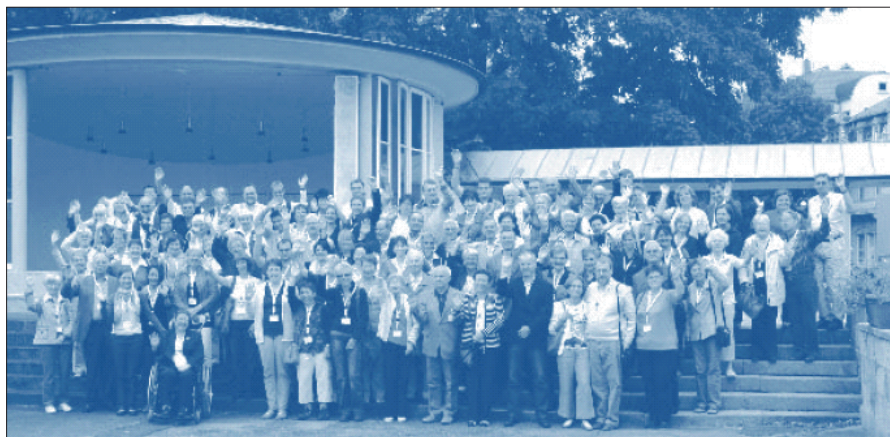
resujące publikacje na ten temat. W jednej z nich znalazłem tytuł książki na temat odżywiania się chorych na nowotwory: „Diagnose Krebs. Das grosse Ernährungsbuch. Verband der Dietologen Osterreichs. Hubert Krenn Verlags GmbH. ISBN 3-902532-04-1”. Około 260 stron. Nakład tej książki jest niestety wyczerpany, zarówno w języku niemieckim jak i an-

gielskim, więc na razie nie mogłem jej kupić mimo pomocy stowarzyszenia Das Lebenshaus.

*Janusz Witkowicki*

### Tematy referatów wygłoszonych na GIST Forum w Bad Nauheim:

1. Wstępne spotkanie. Zarys GIST dla nowych słuchaczy i uzupełnienia. Markus Wartenberg (Bad



Nauheim), dr Sebastian Bauer (Essen), dr Peter Reinhardt (Bad Saarow).

2. Droga przez chorobę GIST: doświadczenia, rady, pomoc. Markus Wartenberg (Das Lebenshaus).

3. Diagnoza: Lokalnie ograniczony operowalny guz pierwotny.

dr Eva Wardelmann-Bonn (patolog), dr Claus Langer-Gottingen (chirurg), dr Peter Reinhardt (onkolog) (Bad Saarow).

4. Diagnoza: nieoperowalna choroba metastatyczna. dr Eva Wardelmann-Bonn, prof. dr Hans-Jochen Schutte (Dusseldorf), prof. dr Peter Hohenberger (Mannheim).

5. Diagnoza: Postęp choroby: kryteria, objawy, działanie. Opcje: Sunitinib, Nilotinib, Sorafenib.

Wprowadzenie: Markus Wartenberg (Bad Nauheim); dr Gerald Antoch-Essen (radiolog), dr Michael Montemurro (onkolog) (Lausanne).

6. Mechanizmy działania i nowe osiągnięcia w badaniach GIST. Dr Sebastian Bauer (Essen).

7. Rejestr GIST: ważna baza dla leczenia i badań. Dr Anette Reichardt (Berlin).

8. Lepiej zrozumieć studia kliniczne: Wiadomości podstawowe, fazy, ochrona pacjenta, szanse, ryzyko. Markus Wartenberg.

9. Compliance czyli wierność terapii. Co to jest? Dlaczego to takie ważne przy GIST? Co lekarze mogą zrobić dla pacjentów. Kai Pilgermann.

10. Działania uboczne przy terapii celowanej jak przy Imatinib, Sunitinib, Nilotinib, Sorafenib. Dr Marcus Schlemmer (Munche).

11. A. Uporanie się z chorobą (psychoonkologia) – runda dla pacjentów. Ursula Nowak (Bochum).

B. Uporanie się z chorobą (psychoonkologia) – runda dla osób towarzyszących i krewnych. Brigitte Wartenberg (Langgong).

12. Czego należy przestrzegać przy odżywianiu w czasie terapii uzupełniającej. Dr Jutta Hubner (Kassel).

13. Mała podróż przez niemiecki system zdrowia, aby nieco lepiej zrozumieć ten system w zakresie onkologii. Dr Michael Kressel (Nurnbe).



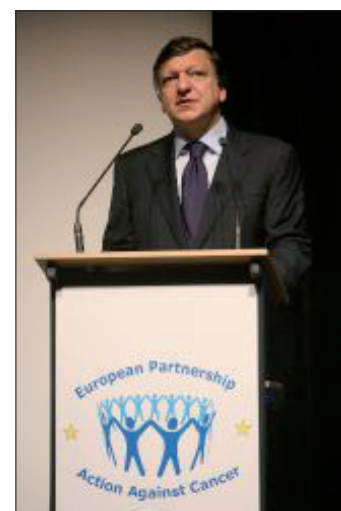
## INAUGURACJA EUROPEJSKIEGO PARTNERSTWA NA RZECZ WALKI Z RAKIEM

Dnia 29-go września br. Przewodniczącą Komisji Europejskiej Jose Manuel Barroso i Komisarz ds. Zdrowia Androulla Vassiliou, zainaugurowali działalność Europejskiego Partnerstwa na rzecz Walki z rakiem.

Komisja Europejska przyjęła komunikat o powstaniu Europejskiego Partnerstwa na Rzecz Walki z Rakiem, które ma wspierać wysiłki państw członkowskich w walce z chorobami nowotworowymi. Partnerstwo, które zostało powołane na okres 2009-2013, stawia sobie za cel stworzenie zintegrowanych planów walki z rakiem, które powinny przyczynić się do zmniejsze-

nia obciążenia chorobami nowotworowymi w UE do roku 2020 o 15%.

W inauguracji działalności Partnerstwa uczestniczyło ponad 300 osób i organizacji: ministrowie zdrowia i przedstawiciele władz poszczególnych krajów, odpowiedzialnych za opiekę zdrowotną, przedstawiciele grup i organizacji działających na rzecz pacjentów, przedstawiciele podmiotów gospodarczych i firm, centrów naukowych. Z każdego kraju został wybrany jeden pacjent onkologiczny, którego przesłanie i zdjęcie zostało umieszczone na specjalnym plakacie. Plakaty te wystawione były przy auli, gdzie od-



Jose Manuel Barroso



bywały się głównie uroczystości. Z Polski wybrana została historia Pani Lucyny Młot, członkini Stowarzyszenia Pomocy Chorym na GIST (przesłanie Pani Lucyny można zobaczyć, klikając

stąpieniem Jose Carrerasa i pięciu pacjentów, którzy pokonali raka. Wśród tej piątki była Polka, Pani Paulina Krakowska z Warszawy. Ze względu na to, że Pani Lucyna Młot nie mogła wziąć udziału w tym spotkaniu, Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST reprezentował Marek Szachowski.

Przewodniczącą Komisji Europejskiej Jose Manuel Barroso powiedział:

*Partnerstwo Europejskie na Rzecz Walki z Rakiem pozwoli nam pracować razem i w ten sposób lepiej wykorzystać nasze badania, środki i źródła wiedzy jakimi dysponujemy. Taka współpraca jest kolejnym wyrazem wartości, jakimi kieruje się Unia, a które bazują na odpowiedzialności i solidarności jak również na wysiłku zmierzającym ku temu, aby ludzie znajdowali się w samym sercu naszego działania.*

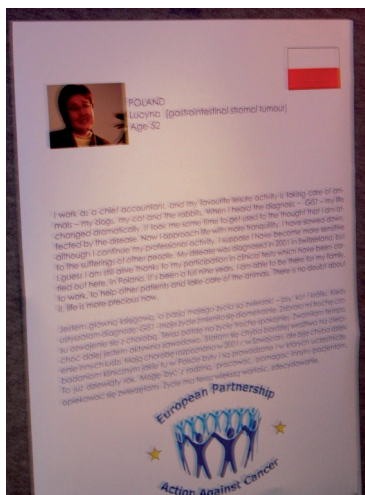
*To Partnerstwo wymaga odwagi i zaangażowania – odwagi, aby otwarcie mówić o raku i zaangażowania we wspólną pracę. Wymaga też zaufania i dzielenia się specjalistyczną wiedzą, -*

*powiedziała Europejski Komisarz ds. Zdrowia Androulla Vassiliou.*

Więcej informacji włącznie z nagraniami wypowiedzi pacjentów i Jose Carrerasa oraz wystąpieniami honorowych gości wraz z tekstami wygłoszonych prezentacji można znaleźć na stronie: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/cancer\\_partnership\\_en.htm#map](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/cancer_partnership_en.htm#map)

na: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/cancer\\_partnership\\_en.htm#map](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/cancer_partnership_en.htm#map) i najężdżając myszką na mapę Polski).

Uczestnicy spotkania mieli również możliwość zobaczenia krótkich nagrań video z wy-



*Na podstawie materiałów Komisji Europejskiej ("Public Health") opracował Marek Szachowski*

## RELACJA ZE SPOTKANIA EUROPEJSKIEJ KOALICJI PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA

W ostatni weekend października odbyło się dwudniowe spotkanie „Europejskiej Koalicji Pacjentów Chorych na Raka” (ECPC), którego temat przewodni brzmiał „Członkowie w działaniu”. Spotkanie zgromadziło ponad 100 przedstawicieli organizacji pacjentów z 30 krajów europejskich oraz Turcji i Izraela. Była to czwarta z kolei coroczna konferencja tego typu. Polskę reprezentowali na niej przedstawiciele stowarzyszeń pacjentów chorych na nowotwory, w tym GIST, oraz szefowa fundacji „Porozumienie bez Barier” Jolanta Kwaśniewska.

Głównymi celami spotkania było:

1. określenie, w jaki sposób ECPC, w ścisłej współpracy ze swymi członkami, może odgrywać znaczącą rolę w rozwoju ogólnoeuropejskich inicjatyw dotyczących walki z chorobami nowotworowymi,

2. ustalenie sposobów zachęty przez ECPC do współpracy i wspólne-

go działania różnych organizacji zainteresowanych problematyką walki z rakiem – zarówno na płaszczyźnie pan-europejskiej jak i krajowej,

3. zagwarantowanie przedstawicielom organizacji pacjenckich dostępu do niezbędnych informacji o możliwych formach działania, stosowanych metodach oraz pomocy na jaką mogą liczyć w podejmowanej działalności w imieniu swych członków w swoich krajach,

4. umożliwienie kularowej wymiany informacji między uczestnikami a władzami statutowymi ECPC.

Spotkanie to było także platformą wymiany poglądów pomiędzy przed-



stawicielami krajowych stowarzyszeń pacjentów chorych na raka.

Wystąpienia, prezentacje i dyskusje panelowe w ramach spotkania obejmowały następujący zakres tematyczny:

- wspólna walka z rakiem;
- doświadczenia organizacji narodowych w prowadzeniu działalności statutowej;
- formy wspierania działalności pacjentów;

- ekonomia zdrowia i polityka cenowa w zakresie leków;
- Kodeks postępowania organizacji reprezentujących pacjentów w kontaktach z przemysłem farmaceutycznym;
- polityka Unii Europejskiej jako narzędzie wspierania walki z rakiem w państwach członkowskich;
- rak a aktywność zawodowa.

Spotkanie ugruntowało pozytywne przekonanie, że organizacje pacjentów chorych na raka są w stanie współdziałać w procesach zapewniających pełne partnerstwo między członkami ECPC w realizacji jej zadań, niezależnie od miejsca zamieszkania czy rodzaju nowotworu. Dzięki temu ECPC i jej organizacje narodowe są w stanie reprezentować szeroko pojęte interesy pacjentów zarówno wobec rządów krajowych jak i Parlamentu Europejskiego.

Realizowanie motta ECPC „Nic o nas bez nas” coraz częściej jest poszerzane o stymulowanie szerokiego zakresu przedsięwzięć dotyczących walki z rakiem. Niestety, mimo już realizowanych zadań, nie udało się zniwelować istniejących różnic w zakresie walki z rakiem, występujących pomiędzy państwami członkowskimi. Obejmują one zarówno profilaktykę, diagnostykę, procedury leczenia, jak i opiekę nad chorymi na raka. Czynnikiem determinującym to rozwarstwienie są nie tylko ograniczone, w stosunku do potrzeb, fundusze przeznaczane w poszczególnych krajach UE na walkę z rakiem.

Problem „radzenia sobie” w tych realiach znajdował odzwierciedlenie prawie we wszystkich wystąpieniach uczestników spotkania, wśród których, oprócz pacjentów, byli klinicyści, naukowcy, politycy i przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego. Wspieranie innowacyjnego, twórczego myślenia i wszelkiego rodzaju pozytywnego działania nadal powinno stymulować zmianę opinii publicznej w zakresie percepcji tematyki związanej z chorobami nowotworowymi.

Uwypuklono kapitalne znaczenie prewencji chorób nowotworowych, obejmującej nie tylko coraz popularniejsze badania przesiewowe, ale pra-

wie beznakładowe działania w zakresie stylu życia społeczeństw, w tym stosunek do konsumpcji używek oraz eliminowanie zjawiska biernego sposobu spędzania wolnego czasu.

Podczas konferencji przedstawiono działania, jakie Unia Europejska może podejmować w stosunku do swych chorych na raka mieszkańców na poziomie krajowym, co kryje się pod pojęciami „Health Technology Assessment” (Ocena Technologii Medycznych) czy „Ekonomia ochrony zdrowia”, a czym także zajmuje się „Europejskie Partnerstwo na Rzecz Walki z Rakiem”.

ECPC, w ramach własnych działań, oferuje stowarzyszeniom pacjentów

coraz nowocześniejszych i niestety droższych środków terapii, zwiększenie długości przeżywalności chorych oraz ich godne życie w społeczeństwie.

Uczestnicy wyrazili swą wdzięczność organizacjom sponsorskim, bez wsparcia których wspólna walka o należyte miejsce chorych na nowotwory w systemie ochrony zdrowia byłaby bardzo utrudniona.



chorych na raka różne formy pomocy w tym np. warsztaty, na których przedstawia się możliwości i sposoby stosowania europejskich regulacji dotyczących Polityki Zdrowotnej w krajowych działaniach stowarzyszeń. Przedstawiciele organizacji wchodzących w skład ECPC podzielili się swymi sukcesami w zakresie prowadzonych przez nich działań. Przekazywanie uczestnikom spotkań wiedzy i doświadczenia oraz ich dalsza implementacja jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do poprawy sytuacji pacjentów chorych na raka.

Podsumowując spotkanie stwierdzono, że odpowiednio przygotowane stowarzyszenia pacjentów chorych na raka, przemawiając wspólnym głosem, mogą zapewnić stopniowe osiągnięcie celu, jakim jest łatwiejszy dostęp do

*Na podstawie materiałów ECPC opracowali: Stanisław Kulisz, Piotr Fonrobert*





## W LISTOPADZIE UCZCILIŚMY PAMIĘĆ ZMARŁYCH CZŁONKÓW NASZEGO STOWARZYSZENIA.

Polska jest jednym z niewielu krajów, gdzie w tak piękny sposób pamięta się o tych, którzy od nas już odeszli. Tłumnie odwiedzane cmentarze w Uroczystość Wszystkich Świętych i Wspomnienie wszystkich zmarłych, wcześniejsze sprzątanie i przygotowywanie grobów, trudności z parkowaniem, jesienne liście, zapalone świece, kramy pełne kwiatów i zniczy przed cmentarnymi bramami, rodzinne spotkania przy grobach czy w domach, pomagają nam bezwiednie zgodzić się z tym, że dni te są dla nas wyjątkowe. Niezależnie od wyznawanego światopoglądu czy przynależności religijnej zastanawiamy się nad skończonymi biografiami ludzi, przyjaciół, znajomych, krewnych, którzy tu na ziemi kiedyś żyli. W wielu innych krajach Europy nie ma już tradycji, która takiej zadumie by sprzyjała lub nie jest ona tak silnie zakorzeniona.

W tym roku po raz pierwszy postanowiliśmy zamówić Mszę świętą za

zmarłych członków naszego Stowarzyszenia. Z prośbą o odprawienie takiej Mszy zwróciliśmy się do O. Wacława Oszejcy SJ, który zaprosił nas do prywatnej kaplicy oo. Jezu-

itów na ul. Rakowieckiej w Warszawie. Jesteśmy mu wdzięczni za Liturgię oraz piękne i mądre kazanie. Mszę uświetnił swoim występem **Chór Warszawskiego Towarzystwa Scenicznego (WTS)**. Obecnych było 13 członków Stowarzyszenia, 13 śpiewaków, jeden ksiądz i 46 tych członków Stowarzyszenia, których znicze paliły się przed ołtarzem. Po Mszy spotkaliśmy się na ciastku i herbacie w przyparafialnej kawiarence.

Na ręce Pani Lianny Krych, dyrygenta i dyrektora chóru składamy wielkie podziękowania za ich obecność i przepiękny śpiew.



*Władze  
Stowarzyszenia*



# ŚRÓDMIĄSZOWE KOMÓRKI CAJALA: CZYM SĄ I DLACZEGO ICH ROLA JEST TAK WAŻNA?



Brian Rubin, M.D.



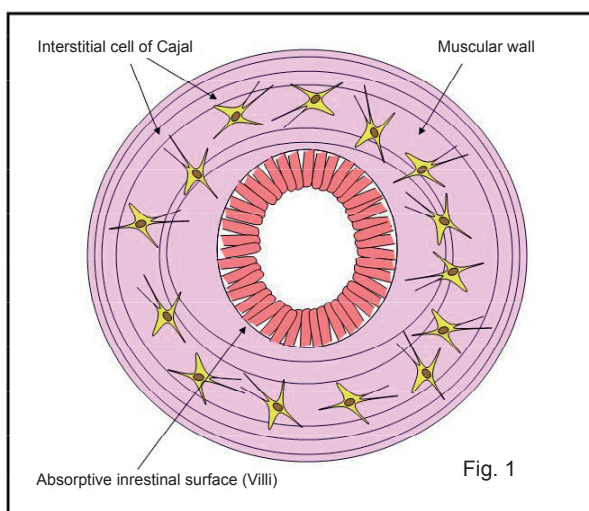
Śródmiąszowe komórki Cajala to komórki pełniące funkcję rozrusznikową, podobną do tej jaką pełnią komórki odpowiedzialne za regularne bicie serca. Pobudzone komórki Cajala pracują rytmicznie, co jest bardzo istotne dla ich funkcji. Są one obecne w ścianie jelita i ułatwiają komunikację pomiędzy układem nerwowym a mięśniem gładkim ściany jelita (Rys. 1). Kiedy do śródmiąszowych komórek Cajala dociera wysłany przez układ nerwowy sygnał, że człowiek właśnie zjadł posiłek, komórki te zaczynają poruszać się rytmicznie i przekazują komórkom mięśnia gładkiego w obrębie jelita polecenie kurczenia się w sposób rytmiczny i skoordynowany. Skutkiem tego jest seria skoordynowanych i rytmicznych skurczów jelita, znanych jako perystaltyka, za sprawą której pokarm przesuwa się przez całą długość przewodu pokarmowego. Bez śródmiąszowych komórek Cajala pokarm zatrzymałby się w przełyku i nie przemieszczał dalej – co miałyby katastrofalne skutki. Jestem przekonany, że po tym wstępie bardziej będziecie doceniać komórki Cajala. Śródmiąszowe komórki Cajala badano z mniejszym lub większym skutkiem przez ponad 100 lat, czyli do momentu odkrycia, że nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) powstaje ze śródmiąszowych komórek Cajala bądź ich prekursorów. Rak tworzy się z normalnych komórek, które wskutek mutacji genetycznych zaczynają rosnąć i dzielić się w sposób

niekontrolowany. Rozwój i funkcjonowanie śródmiąszowych komórek Cajala są zależne od białka znanego jako KIT. Komórki Cajala wytwarzają duże ilości KIT, ponieważ białko to odgrywa dla nich bardzo istotną rolę. KIT to receptor kinazy tyrozynowej, co oznacza, że jedna jego część znajduje się poza komórką, a druga wewnątrz komórki. Zewnętrzna część posiada receptor, który się wiąże z innym białkiem, znanym jako czynnik wzrostu komórek pnia (SCF) bądź ligand kit. Inne komórki

KIT, powodująca permanentne „włączenie” KIT, to wówczas nawet w przypadku braku czynnika wzrostu komórek macierzystych będziemy mieli do czynienia z nieustannym podziałem komórek, bez żadnego ładunku i składu. W takim przypadku tworzy się GIST. Wobec tego, GIST mogą tworzyć śródmiąszowe komórki Cajala, które nie mogą zaprzestać podziału z powodu mutacji KIT. W trakcie rozwoju GIST ulegają mutacjom kolejne białka, odpowiedzialne za zachowanie komórek.

Skoro KIT jest białkiem, którego początkowa mutacja spowodowała niekontrolowany podział komórek Cajala oraz utworzenie GIST, blokowanie KIT za pomocą takich leków jak Glivec i Sutent sprawia, że komórki przestają się dzielić. Niestety, nawet pomimo tego, że Glivec i Sutent potrafią powstrzymać podział komórek GIST, wiele z tych komórek przeżyje. Jest to największy problem pacjentów z GIST – są oni zmuszeni do ciągłego zażywania Gliwecu lub Sutentu, podczas gdy nieustannie wzrasta prawdopodobieństwo, że ich nowotwór ulegnie wtórnej mutacji KIT, odpornej na działanie wspomnianych leków.

Ostatnio powstało wiele prac na temat rakowych komórek macierzystych. W ramach każdego nowotworu istnieje odnawialny dział komórek, dających początek bardziej „zróżnicowanym” komórkom w obrębie guza. Te bardziej zróżnicowane komórki utraciły cechy komórek macierzystych i w przypadku kilku odmian raka istnieje sporo dowodów na to, że macierzyste komórki nowotworowe są w większym stopniu odporne na terapię niż bardziej zróżnicowane komórki nowotworowe. Jest całkiem prawdopodobne, że te komórki GIST,



w okolicy śródmiąszowych komórek Cajala wytwarzają czynnik wzrostu komórek pnia w celu wysyłania sygnałów do komórek Cajala. Treścią tych sygnałów jest zasadniczo polecenie dojrzwania i wzrostu bądź zaprzestania wzrostu, skierowane pod adresem komórek Cajala. Gdy KIT odnajdzie czynnik wzrostu komórek pnia, „włącza” część receptora znajdującą się wewnątrz komórki – tzw. domenę kinazy. Domena kinazy to mechanizm umożliwiający KIT „rozmowę” z innymi białkami wewnątrz komórki i wydanie im polecenia „włączyć się” bądź „wylączyć”, wskutek czego zachowanie komórki ulega zmianie. Jeśli w śródmiąszowych komórkach Cajala następuje mutacja



które nie giną wskutek działania Glivecu bądź Sutentu, to właśnie komórki macierzyste nowotworu. Ze względu na to, że śródmiąszkowe komórki Cajala, lub komórki będące ich prekursorami, są odpowiedzialne za powstanie

cowania potrzebnych komórek macierzystych. Teoria ta brzmi świetnie, lecz jak dotąd (poza kilkoma wyjątkami) nie najlepiej sprawdza się w praktyce.

Inna strategia polega na izolowaniu i badaniu komórek macierzystych w celu ustalenia dlaczego nie są one podatne na terapię. Okazuje się, że istnieją ważne szlaki sygnałowe, takie jak „szlak jeża” (tak właśnie się nazywa), istotne dla komórek macierzystych lecz nie dla komórek o większym stop-

inhibitory, rokujące duże nadzieje gdy chodzi o wyeliminowanie puli komórek macierzystych w co najmniej kilku odmianach raka.

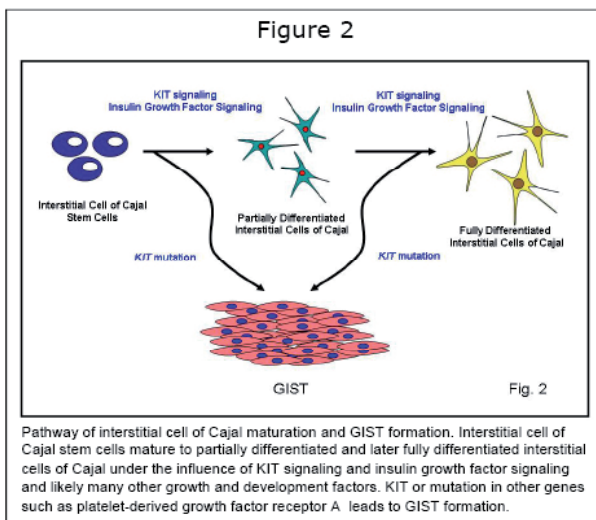
Gdy chodzi o GIST, zaczynamy gromadzić informację na temat komórki macierzystej dla śródmiąszkowych komórek Cajala. W swej niedawnej publikacji Tamás Ördög (ekspert w dziedzinie śródmiąszkowych komórek Cajala) zaczął opisywać komórkę macierzystą dla śródmiąszkowych komórek Cajala

GIST, badania nad nimi mogą dostarczyć istotnych wskazówek na temat rozwoju dodatkowych strategii terapeutycznych, mających na celu uśmiercenie komórek GIST. Istnieje kilka możliwości.

Jedną z możliwych strategii to różnicowanie komórek macierzystych nowotworu, w celu uczynienia ich podatnymi na terapię. Można tego dokonać na różne sposoby, gdyż istnieje wiele związków chemicznych lub czynników biologicznych/białek, powodujących różnicowanie komórek macierzystych. Kluczowe jest znalezienie doskonałego czynnika chemicznego/biologicznego do różni-

niu zróżnicowania. Dla niektórych z białek tych szlaków istnieją chemiczne

i określać jej zapotrzebowania pod względem wzrostu (Rys. 2). Ördög i jego współpracownicy wykazali, że komórki macierzyste charakteryzuje niższy poziom KIT w porównaniu z dojrzałymi komórkami Cajala. Fakt ten już sam w sobie jest istotny, ponieważ sugeruje, że komórki te mogą nie wykazywać aż tak znacznej zależności od KIT jak zróżnicowane śródmiąszkowe komórki Cajala/komórki GIST, które cechuje wysoka ekspresja KIT. Pojawia się ewentualność, że komórki macierzyste GIST o niskiej ekspresji KIT, która stanowi cel dla Glivecu, mogą okazać się niezbyt podatne na działanie Glivecu/



# Deklaracja

**Proszę o przyjęcie mnie w poczet Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Gist**

**Nazwisko i imię** .....

**PESEL** .....

**Adres zamieszkania**.....

**Adres do korespondencji**.....

**Telefony** .....

**Adres e-mail** .....

**choruje na Gist**                      **Tak**                      **Nie**

**Placówka prowadząca leczenie**.....

.....

**Podpis i data** .....

Sutentu. Chciałbym jednak podkreślić, że prace te znajdują się w fazie początkowej i że komórka macierzysta śródmiąższowych komórek Cajala wydaje się domagać czynnika wzrostu komórek macierzystych do przetrwania i różnicowania, co wiąże się z KIT.

Ciekawym odkryciem jest również to, że komórkę macierzystą śródmiąższowych komórek Cajala cechuje ekspresja receptorów insulinowego czynnika wzrostu-1, a insulinowy czynnik wzrostu-1 jest z kolei nieodzowny dla strukturalnego i funkcjonalnego utrzymania sieci śródmiąższowych komórek Cajala. Ostatnio poczyniono spore postępy w dziedzinie blokowania przekazywania sygnału receptora insulinowego czynnika wzrostu GIST. Obecnie planuje się badanie kliniczne dotyczące

receptora insulinowego czynnika wzrostu w GIST dziecięcym. Blokowanie przekazywania sygnału od receptora insulinowego czynnika wzrostu może mieć dodatkowy atut w postaci dotarcia z lekiem celowanym do puli komórek macierzystych GIST.

Mam nadzieję, że pomimo bardzo skrótowej formy tego artykułu bardziej docenicie teraz śródmiąższowe komórki Cajala oraz ich powiązania z GIST, zwłaszcza przy uwzględnieniu wyjątkowych możliwości dotarcia do puli komórek macierzystych GIST. Nie zdziwię się, jeśli śródmiąższowe komórki Cajala bądź ich komórki macierzyste dostarczą kluczowej informacji, która przyczyni się do wyeliminowania GIST.

Autor artykułu powołuje się na następującą pozycję:

1. Lorincz A, Redelman D, Horvath VJ, Bardsley MR, Chen H, Ordog T. Progenitors of interstitial cells of Cajal in the postnatal murine stomach. *Gastroenterology* 2008;134:1083-1093

([http://www.liferaftgroup.org/gist\\_news/index.php?option=com\\_zine&view=article&id=180:interstitial-cells-of-cajal-what-are-they-and-why-should-you-care](http://www.liferaftgroup.org/gist_news/index.php?option=com_zine&view=article&id=180:interstitial-cells-of-cajal-what-are-they-and-why-should-you-care))



## TO NAJBLIŻSI DODAJĄ MI SIĘ



Nazywam się Ewa Patalas, mam 46 lat, mieszkam w Olsztynie. W 2007 roku po długich badaniach zdiagnozowano u mnie guza, miał ponad 12 cm. Nikt nie potrafił jasno określić, na jakim narządzie jest umiejscowiony. Zrobiono mi rezonans magnetyczny. W opisie sugerowano, że może to być GIST. Kiedy obudziłam się po operacji, usłyszałam, że usunięto mi go wraz z żołądkiem. Badanie histopatologiczne potwierdziło, że jestem chora na

GIST. Był to guz o dużej złośliwości. Jak zapewne wszyscy w takiej sytuacji, tak i ja nie mogłam w to uwierzyć, zawalił mi się cały świat, czułam się bezradna, zagubiona i bezbronna jak dziecko. Myślałam o swoich najbliższych, jak oni to przyjmą, jak przeżyje to mój tata, kiedy dowie się, że córka ma nowotwór, co będzie z moimi dziećmi? Mam dwóch wspaniałych, kochanych synów, Paweł miał 18 lat i był tuż przed maturą, natomiast 6-letni Piotrek nie rozumiał, co się dzieje.

Wiedziałam, że muszę zmierzyć się z tą chorobą, chociaż tak naprawdę nic o niej nie wiedziałam. Miałam bardzo przykre doświadczenia, miesiąc przed zdiagnozowaniem u mnie guza zmarła moja koleżanka z pracy. Też miała nowotwór z grupy mięsaków, niestety błędne rozpoznanie, a

wskutek tego złe leczenie sprawiło, że odeszła. Moja pierwsza wizyta u onkologa również była przykrym doświadczeniem. Pani doktor pozbawiła mnie wiary i nadziei, że może być dobrze.

To wszystko przekonało mnie, że muszę szukać pomocy gdzieś indziej. Znalazłam w Internecie stronę Stowarzyszenia, zadzwoniłam do Pana Stanisława Kulisza, który udzielił mi wielu cennych rad i wskazówek, poczułam, że nie jestem sama, że mam szansę. Przyjechałam do Warszawy do Centrum Onkologii na wizytę do docenta Piotra Rutkowskiego. Okazał się być nie tylko znakomitym lekarzem, ale również wspaniałym człowiekiem, który dodał mi wiary.

Zostałam objęta programem, przyjeżdżałam na badania co 3 miesiące. Po 10 miesiącach poczułam się gorzej, zaczęły się bóle, nie mogłam jeść, traciłam siły. Badanie TK wykazało przerzuty na wątrobę. Znowu przerażenie i strach. W czerwcu 2008 roku zaczęłam przyjmować GLIVEC. Guzy zmniejszyły się, od kilku miesięcy są stabilne, nie rosną. Nie wiadomo, jak długo utrzyma się taki stan. To szczęście, że jest tak cudowny lek, to dzięki



niemu mogę pracować, spotykać się z przyjaciółmi.

Moja choroba nauczyła mnie pokory, cierpliwości, dostrzegania tego, co jest naprawdę ważne, tego, że nie można narzekać,

bo przecież są ludzie, którzy cierpią bardziej niż ja. Trzeba dziękować za każdy dzień.

Niestety są dni, kiedy czuję się fatalnie, brak mi sił, cierpię i wtedy w oczach mojego męża i dzieci widzę strach i bezradność. Ale nie poddaję się - rozpoczynam nowy dzień, w którym idę do pracy, zajmuję się domem i okazuje się, że nie jest najgorzej, daję radę.

Chciałabym dać im poczucie bezpieczeństwa i miłości. To najbliżsi dodają mi sił, wiem, że muszę normalnie żyć, bo mam dla kogo.

*Ewa Patałas*

## PRZYKŁADOWE UZYSKIWANIE GRUPY INWALIDZKIEJ DLA EMERYTÓW I NIEPRACUJĄCYCH.

*W poprzednim numerze Naszej Podróży pisaliśmy „O orzeczeniu o niepełnosprawności dla pacjentów onkologicznych i o korzystaniu z ulgi podatkowej z tytułu wydatków na cele rehabilitacyjne”. Jako że temat dotyczy wielu z naszych członków, postanowiliśmy go kontynuować. Nasza koleżanka, Pani Krystyna Mularczyk, przygotowała tekst, w którym dzieli się kilkoma bardzo praktycznymi radami. Choć w jakiejś części jej tekst pokrywa się z poprzednim artykułem na ww. temat, drukujemy go w całości, bo jest tam wiele praktycznych i użytecznych rad, które z pewnością przydadzą się wielu pacjentom.*

Dokumenty potrzebne do uzyskania grupy inwalidzkiej należy pobrać w Miejskim Zespole ds. Orzekania o Niepełnosprawności. Jeden dokument wypełnia chory, a drugi lekarz pierwszego kontaktu. Dla lekarza należy przygotować ksero dokumentów wszystkich dolegliwości z całego życia (wszystkich kart informacyjnych ze szpitali, potwierdzenie leczenia na GIST od lekarza prowadzącego, prześwietleń, wyników i innych badań). Lekarz winien wypełnić dokument tak, aby wynikało z niego, iż pacjent nie może samodzielnie egzystować i potrzebna jest pomoc osoby trzeciej. Wszystkie dokumenty należy złożyć w pokoju, w którym były pobierane. Do wglądu należy zabrać ze sobą oryginały załączonych dokumentów. Po złożeniu dokumentów ośrodek powiadamia chorego o ter-

minie stawienia się na komisję lekarską. Na komisji należy powiedzieć o swoich wszystkich dolegliwościach/chorobach, zagrożeniach następnymi operacjami i potrzebie ciągłego leczenia do końca życia. Wielu lekarzy orzekających nie ma wiedzy na temat GIST, dlatego warto o tej chorobie kilka słów powiedzieć. Po komisji, aplikujący jest po pewnym czasie powiadomiony o odbiorze orzeczenia. Gdy odbierzemy orzeczenie o znacznym lub nieznacznym stopniu, należy wyrobić sobie legitymację osoby niepełnosprawnej. W większości miast legitymację tę wyrabia się w Miejskim Zespole ds. Orzekania o Niepełnosprawności. Przy odbiorze orzeczenia należy zapytać, gdzie wyrobić legitymację.

W przypadku znacznego upośledzenia legitymacja uprawnia do darmowych przejazdów komunikacją miejską na terenie całego kraju, a w przypadku nieznacznego upośledzenia do biletów zniżkowych. Legitymacja ze znacznym stopniem upośledzenia upoważnia osobę chorą i jej opiekuna do zniżkowych biletów (osoba chora – 37 %, opiekun – 95 %) na komunikacje międzymiastową PKP i PKS.

Z orzeczeniem o niepełnosprawności w znacznym stopniu należy udać się do Miejskiego Ośrodka Pomocy Rodzinie, gdzie można ubiegać się o dodatek pielęgnacyjny - obecnie wynosi on 153 zł miesięcznie (informacje z września). Dodatek przydzielany jest na taki okres, na jaki

jest wystawione orzeczenie – bezterminowo lub czasowo.

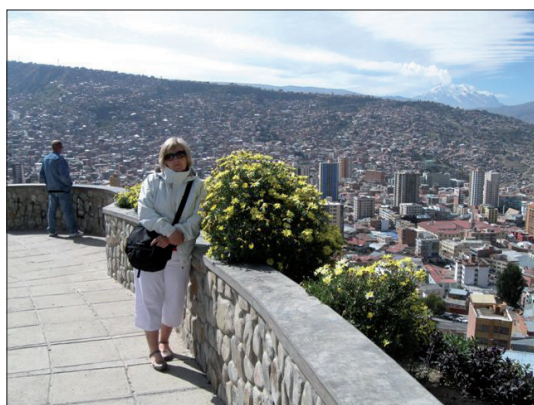
Na podstawie w/w orzeczenia można wyrobić sobie dwie karty parkingowe: pierwszą – w Miejskim Ośrodku – Rzecznik Osób Niepełnosprawnych – upoważnia do bezpłatnego parkowania w miejscach oznaczonych dla niepełnosprawnych, drugą – w Zarządzie Dróg i Transportu (Wydział Sprzedaży i Kontroli Biletów) – upoważnia do bezpłatnego parkowania na wszystkich miejskich parkingach w miejscach nie przeznaczonych dla inwalidów.

W biurze Rzecznika można otrzymać broszurkę informacyjną o wszystkich uprawnieniach dla znacznego i nieznacznego stopnia inwalidztwa. Posiadając jeden i drugi stopień inwalidztwa, można ubiegać się w Miejskim Ośrodku o dofinansowanie do 2-tygodniowych rehabilitacyjnych wczasów. Przy znacznej niepełnosprawności można odliczać rocznie kwotę wymienioną w PIT od podstawy opodatkowania za dojazdy na rehabilitację pod warunkiem posiadania własnego samochodu osobowego (informacje w broszurze do PIT-0).

Należy dokładnie zapoznać się z uprawnieniami zawartymi w broszurze dla osób niepełnosprawnych o znacznym lub nieznacznym stopniu.

*Krystyna Mularczyk*

## LEKARSTWO NA JESIENNĄ DEPRESJĘ



Wyglądam przez okno. Smutno. Pogoda taka, jakby jutro miał być koniec świata. Pada deszcz, wieje silny wiatr. Jednak wychodzę. Idę ulicą. Ludzie się spieszą zasłonięci swoimi parasolami. Mokrzy. Przeskakują kałuże, nie uśmiechają się. Na ich twarzach widać zadumę i rozdrażnienie. Postawione wysoko kołnierze kurtek

i płaszczy mówią „zostaw mnie w spokoju”.

Czy ten dzień musi być tak przygnębiający? Nie chcę przez deszcz go tracić. Nie chcę smutnej rzeczywistości. Przymykam powieki i widzę go inaczej.

Niebo ma piękny granatowy kolor. Pod nim są podwieszane chmury, mają niebieskawy odcień przechodzący w siny. Wyobrażam sobie balony napełnione deszczem. Myślę, że to może być zabawne. Zamykam parasol i z ciekawością patrzę w niebo. Krople deszczu padają mi na twarz - są takie delikatne i słodkie. Nie słone jak łyzy. Głaszczą moje policzki. To masaż, pieszczota? Wyobrażam sobie las pełen kolorowych liści... Robi się jakby cieplej....

Ludzie z ciekawością patrzą na mnie. Niektórzy uśmiechają się i też spod parasola zerkają w niebo. Może również dostrzegli widoczny tylko w sercu promień słońca? Zastanawiam się, czy trzeba zachorować, aby czerpać radość z życia, być bardziej wrażliwą i więcej widzieć? To ma swoje plusy i o to przecież chodzi.

I kto powiedział, że deszczowy dzień jest smutny?

Wszystko przecież zależy od punktu widzenia i naszej wyobraźni.

*Barbara Chojnowska –  
październik 2009*



## OKREŚLENIE MOLEKULARNYCH MECHANIZMÓW TERAPII IMATINIBEM W GIST.

Anette Duensing, M.D.



Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) powstają wskutek mutacji zachodzących w KIT lub PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika

wzrostu alfa) i mogą być skutecznie leczone za pomocą mesylatu imatinibu (Glivec/Gleevec®). Jednakże, pomimo obserwowanego wysokiego wskaźnika odpowiedzi na lek oraz faktu, że w przypadku 85% pacjentów leczenie imatinibem na początku jest skuteczne, terapia ta nie zapewnia wyleczenia.

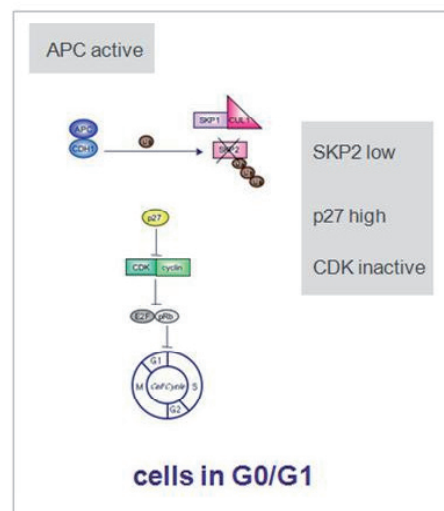
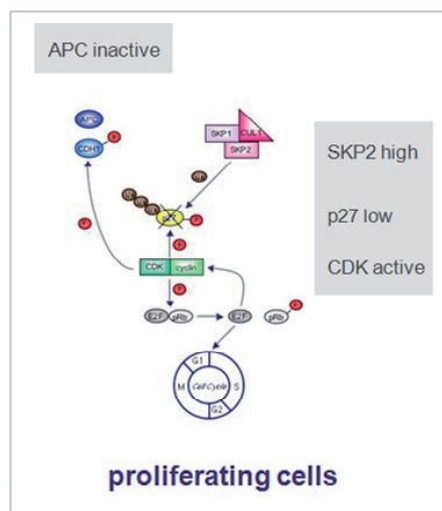
Największym problemem jest to, że u znacznej części pacjentów w trakcie terapii rozwija się oporność na lek. Drugi problem, powiązany z pierwszym, polega na tym, że chociaż u

wielu pacjentów następuje stabilizacja procesu nowotworowego, całkowite remisje należą do rzadkości. Innymi słowy, często nawet miejscowo wzrastający guz w trakcie terapii odpowiada na leczenie, a po zakończeniu terapii imatinibem następuje wznowa choroby.

Słuszność tych obserwacji potwierdzają wykonane w trakcie leczenia

badania tomograficzne: badanie CT (tomografia komputerowa) wykazuje zmianę nowotworową, natomiast skan PET (pozytonowa emisyjna tomografia) świadczy o odpowiedzi guza na imatinib.

Powyższe fakty można interpretować w ten sposób, że nie wszystkie komórki wskutek terapii imatinibem uległy apoptozie, lecz znacznie zre-





dukowały swój metabolizm (mierzony techniką PET). Owe pozostałe komórki są dla pacjenta źródłem znacznego ryzyka, gdyż może się zdarzyć, że zaszły w nich już mutacje powodujące oporność na imatinib, co w konsekwencji może przyczynić się do progresji choroby.

Nieodzowne jest zatem dokładne określenie molekularnych mechanizmów działania imatinibu. Na czoło wysuwają się dwa pytania: a) w jaki sposób imatinib prowadzi do śmierci komórek GIST (apoptozy) oraz b) w jaki sposób możemy wyjaśnić czy potencjalnie uniknąć niepełnych remisji? Odpowiedź na te pytania nie tylko pozwoli ustalić tożsamość czynników odgrywających rolę na poziomie molekularnym, ale również doprowadzi do określenia nowych celów molekularnych. Naszym ostatecznym celem jest przezwyciężenie oporności na terapię i całkowite wyleczenie.

Zajmując się zagadnieniem spowodowanej przez imatinib apoptozy, ostatnio określiliśmy jedną z aktywnych cząsteczek: histona H2AX (1). Histony od dłuższego czasu znane były jako zwykłe strukturalne białka szkieletowe, pomagające zawrzeć DNA komórki w jądrze komórkowym. Tworzą one tak zwane nukleosomy, wokół których owinięta jest DNA. W ostatnim czasie odkryto całą serię nowych funkcji histonów. Jednym z największych odkryć było ustalenie, że histon H2AX odgrywa kluczową rolę w kaskadach sygnałowych, aktywowanych po uszkodzeniu komórkowego DNA (np. wskutek promieniowania gamma). Od-

kryliśmy jeszcze jedną funkcję histonu H2AX, inną od jego roli w reakcji na uszkodzenie DNA. Histon H2AX ma przyczynowy udział w indukcji śmierci komórek GIST po leczeniu imatinibem i może również prowadzić do apoptozy w innych komórkach, nie leczonych imatinibem (2). Okazało się, że poziomy H2AX w GIST są po imatinibie dużo wyższe i że większość molekuł H2AX w tym układzie nie stanowią części nukleosomów, lecz znajdują się w stanie wolnym w cytoplazmie bądź jądrze komórki. Wykazaliśmy, że mechanizm za pośrednictwem którego H2AX prowadzi do apoptozy komórek GIST, obejmuje blokadę transkrypcji genowej. Co ważne, obecnie możemy szukać alternatywnych mechanizmów molekularnych pozwalających na kontrolę nadmiernej ekspresji H2AX, co może okazać się sposobem na uniknięcie oporności na imatinib. (Bardziej szczegółową informację na temat histonów, histonu H2AX oraz ich roli w indukowanej przez imatinib apoptozie można uzyskać w biuletynie LRG z grudnia 2007).

Drugie zagadnienie – problem niepełnych remisji w trakcie leczenia imatinibem – prowadzi na do fundamentalnego tematu w biologii i leczeniu nowotworów: stan spoczynku komórek nowotworowych (3). Komórki w fazie spoczynku nie tylko nie ulegają zazwyczaj apoptozie, ale nie odpowiadają też na konwencjonalne terapie rakowe, których celem są komórki w stanie podziału. Zatem spoczynek komórek nowotworowych stanowi istotny problem dla leczenia raka w ogóle.

Definicja stanu spoczynku jest bardzo prosta. Komórki w stanie spoczynku to takie komórki u których nie występuje wzrost/prolifracja i które zakończyły cykl podziału komórkowego.

Stan spoczynku to odwracalny mechanizm, w odróżnieniu od innego stanu komórki zwanego starzeniem się, który jest nieodwracalny. Jednym z głównych molekularnych regulatorów stanu spoczynku jest inhibitor CDK (kinazy zależnej od cyklin) p27Kip1, którego poziom w komórkach znajdujących się w stanie spoczynku jest wysoki (4). Z drugiej strony, poziom p27Kip1 jest regulowany przez białko zwane SKP2. Ponieważ zadaniem SKP2 jest przygotowanie p27Kip1 do degradacji, poziom SKP2 w spoczywających komórkach musi być niski. W dzielących się komórkach poziom SKP2 jest wysoki, czego skutkiem jest niski poziom p27Kip1 (5). Całość procesów zachodzących na poziomie molekularnym w regulacji cyklu komórkowego zobrażona została na Rys. 1. W ramach próby wytłumaczenia faktu niepełnych remisji, postawiliśmy pytanie o to, czy imatinib jest zdolny nie tylko do indukowania apoptozy komórek GIST, ale też potencjalnie może doprowadzić komórki GIST do stanu spoczynku. W poszukiwaniu odpowiedzi na to pytanie potraktowaliśmy modelową linię komórkową GIST (GIST882) imatinibem i szukaliśmy ewentualnych zmian w poziomach niektórych znanych nam regulatorów stanu spoczynku, w tym SKP2 i p27Kip1. Okazało się, że poziom SKP2 zmniejszył się po terapii imatinibem proporcjonalnie do długości okresu jego stosowania, jak należałoby się spodziewać w przypadku komórek kończących cykl podziału.

W konsekwencji, jako że niski poziom SKP2 nie jest wystarczający do destrukcji p27Kip1, poziom p27Kip1 wzrósł w tym okresie czasu, co wskazuje na to, że wejście komórek w stan spoczynku było bezpośrednim skutkiem stosowania imatinibu (6).

Następnie postawiliśmy pytanie, jakie szlaki sygnałowe KIT są istotne dla procesu wejścia komórek w stan spoczynku po terapii imatinibem. Uprzednio wykazano, że tzw. szlak PI3K/AKT/mTOR odgrywa kluczową rolę w przeżyciu komórek GIST i że szlak równoległy, zwany MARK, jest w tym kontekście mniej istotny. Co ciekawe, odkryliśmy teraz, że to samo się sprawdza w przypadku indukcji stanu spoczynku po terapii imatinibem (7).



Kolejne pytanie, którym zajęliśmy się, dotyczyło tego czy zachodząca apoptoza i zakończenie cyklu komórkowego po terapii imatinibem wzajemnie się wykluczają. Nasze eksperymenty wykazały, że niemal wszystkie komórki, które nie zginęły wskutek terapii imatinibem, weszły w fazę spoczynku, na co wskazuje dodatni odczyn p27Kip1. Wyniki te pokazują, że terapia imatinibem powoduje apoptoza i/lub przejście w stan spoczynku. Nie jest jednak do końca jasne w jaki sposób dochodzi do tego na poziomie komórkowym. Posunęliśmy się o krok dalej i spreparowaliśmy komórki GIST w taki sposób by cechowała je wysoka ekspresja białka SKP2. Gdy potraktowaliśmy te komórki imatinibem, były one chronione przez zakończeniem cyklu komórkowego i kontynuowały proliferację. Fakt ten wskazuje na to, że SKP2/p27Kip1 bierze aktywny udział w regulacji wejścia komórek do stanu spoczynku w trakcie terapii imatinibem.

Zastanawialiśmy się wreszcie nad możliwością wykorzystania naszych odkryć oraz ich zastosowaniem w praktyce klinicznej. Postanowiliśmy zbadać poziomy białka SKP2 w pewnej liczbie wycinków GIST i porównać otrzymane wyniki do parametrów klinicznych. Stworzyliśmy małą mikromacierz tkanek, zawierającą próbki pochodzące z ok. 30 pierwotnych GIST. Gdy zabarwiliśmy macierz w celu ustalenia poziomu ekspresji białka SKP2, stwierdziliśmy pozytywną korelację poziomu SKP2 z indeksem mitotycznym, co wskazuje na istnienie związku pomiędzy tymi dwoma parametrami. Co więcej, odkryliśmy, że poziom ekspresji SKP2 również koreluje z podwyższonym ryzykiem nawrotu, co czyni wysoką ekspresję SPK2 potencjalnym parametrem prognostycznym.

Na zakończenie chciałabym zaprezentować nasz obecny model molekularnego mechanizmu działania imatinibu w leczeniu GIST (Rys. 2). Nasze odkrycia dostarczają dowodów na to, że imatinib działa na kilka sposobów. Nie tylko indukuje apoptoza, lecz również bezpośrednio indukuje stan spoczynku komórek nowotworowych. W ten sposób imatinib wydaje się sam tworzyć podstawy rozwoju przyszłej oporności sprawiając, że

powstaje zbiór komórek, które aktywnie się nie dzielą ale nie są martwe i mogą już zawierać w sobie mutacje odpowiedzialne za powstanie oporności. Komórki te mogą w końcu doprowadzić do powstania opornego na imatinib klonu. Nasze odkrycia mogą też wyjaśnić fakt, że nawet u pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie, nadal obserwuje się dużą masę guza, co niesie ze sobą ryzyko nawrotu po zaprzestaniu podawania im imatinibu. Nie wiemy który z tych dwu szlaków dominuje w każdym indywidualnym przypadku. Sytuacja może się różnić w zależności od pacjenta i rodzaju guza, prawdopodobnie zależy od wielu czynników – takich jak typ mutacji i inne, dotąd jeszcze nie określone. Otrzymane przez nas rezultaty pokazują jednak, że w drodze ku naszemu celowi, jakim jest znalezienie sposobu wyleczenia GIST, przydatne może się okazać poszukiwanie szlaków sygnałowych, które mogą doprowadzić do apoptozy komórek nowotworowych znajdujących się w stanie spoczynku.

#### Przypisy:

(1) Liu Y, Tseng M, Perdreau SA, Rossi F, Antonescu C, Besmer P, Fletcher JA, Duensing S, Duensing A. Histone H2AX is a mediator of gastrointestinal stromal tumor (GIST) cell apoptosis following treatment with imatinib mesylate. *Cancer Research* 2007; 67:2685- 2692.

(2) Liu Y, Parry JA, Chin A, Duensing S, Duensing A. Soluble histone H2AX is induced by DNA replication stress and sensitizes cells to undergo apoptosis. *Molecular Cancer* 2008; 7:61.

(3) Jackson RC. The problem of the quiescent cancer cell. *Advances in Enzyme Regulation* 1989; 29:27–46.

(4) Sutterluty H, Chatelain E, Marti A, Wirbelauer C, Senften M, Müller U, Krek W. p45SKP2 promotes p27Kip1 degradation and induces S phase in quiescent cells. *Nature Cell Biology* 1999; 1:207–14.

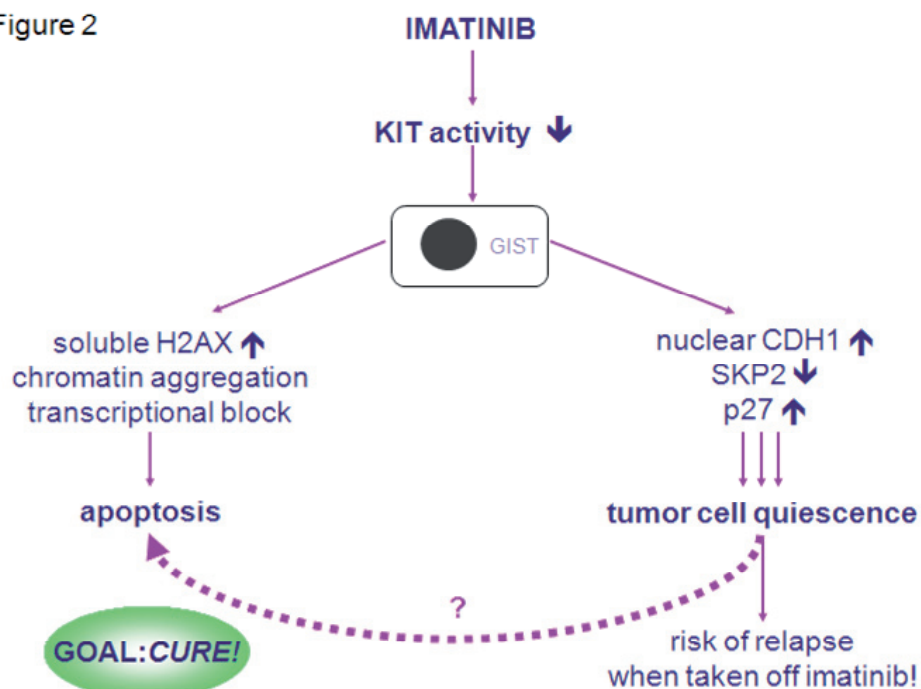
(5) Bashir T, Pagano M. Don't skip the G1 phase: how APC/CCdh1 keeps SCFSKP2 in check. *Cell Cycle*. 2004; 3:850-852.

(6) Liu Y, Perdreau SA, Chatterjee P, Wan L, Kuan, SF, Duensing A. Imatinib mesylate induces quiescence in gastrointestinal stromal tumor (GIST) cells through the CDH1-SKP2-p27Kip1 signaling axis. *Cancer Research* 2008, 68:9015-23.

(7) Bauer S, Duensing A, Demetri GD, Fletcher JA. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-Kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene* 2007; 26:7552-7559.



Figure 2



## OSTATNI LIST



Po śmierci Andrzeja Michalaka, od Żony zmarłego otrzymaliśmy tekst Jego autorstwa, który drukujemy poniżej.

Redakcja

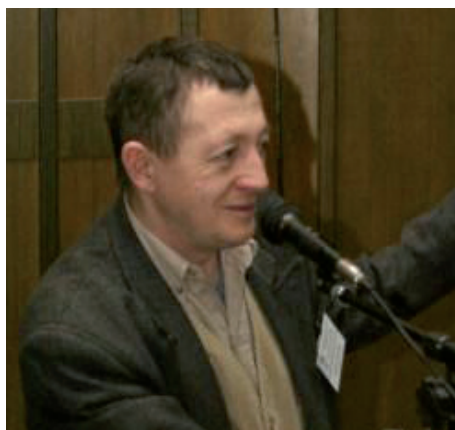
Na łamach naszego czasopisma, jeśli szanowna redakcja pozwoli, wypowiem się drugi raz.

Ten pierwszy był bardzo radosny, optymistyczny, napawający nadzieją na przyszłość, co wzmacniało nie tylko mnie, ale i innych pacjentów onkologii również.

Za cel obrałem skończenie szkół średnich u czwórki kochających dzieci, które moje problemy również przeżywały wspólnie. Na dzień dzisiejszy pozostał tylko jeden syn, który ma do pokonania jeszcze rok w technikum.

Tak dzisiaj to nazywam, w szczęściu minęło 6 lat! To nic, że po drodze było 14 nefrostomii, bo lekarze doszli do wniosku, że dla pacjenta chorego na raka usuwanie kamienia z kielicha lewej nerki to zbyt duże koszty, a skończyło się i tak operacją usunięcia całej nerki z dochodzącymi komplikacjami po operacji, doszedł jeszcze woreczek żółciowy, z którym się męczyłem rok (ciągłe ataki, no i antidotum - NoSpa Forte). Ulitowali się nade mną lekarze z Instytutu, a konkretnie docent Rutkowski, za co jestem bardzo wdzięczny.

W międzyczasie przeszedłem, tak jak wszyscy nasi pacjenci, walkę o Glivec, który po dwóch latach przestał działać i tutaj znowu nie-



samowite szczęście, udało mi się (nie wiem, jakim cudem) włączyć w program doświadczalny z Sutentem, który zawiódł mnie przed końcem 2008 r. Iskrą nadziei został Nexavar, którego refundacji odmówił NFZ, i tu pełne załamanie. Nie odwołałem się tym razem jak inni, po prostu balon pękł, smutno i blado, choroba innych przyjaciół dobiła mnie jeszcze bardziej.

TA LATARNIA W NASZYM LOGO tuż-tuż...

Tym bardziej Was wszystkich kocham i życzę więcej uporu i walki. Są słowa, których wypowiedzieć się nie da, łzy wyrażają wszystko – radość, smutek, palący ból od wewnątrz i żal – tyle w koło nas tych łez, tym bardziej czułem się szczęśliwy, kiedy byliśmy (mowa o naszym Stowarzyszeniu) razem raz czy dwa do roku. Wiara, nadzieja, miłość i gorąca wiara w to, że nie jesteśmy sami, wzmacnia.

MNIE JUŻ NIE POWINNO BYĆ, ale Panie i Panowie z Hospicjum robią co mogą, aby mi ulżyć w cierpieniu, za co jestem im wdzięczny bardzo.

Niech końcem mojego pisania będzie wypis z Instytutu jako bardziej wartościowy i treściwy.

Mam nadzieję, że te badania z Sutentem na coś się przydały.

Miłujący Was wszystkich, szalenie wdzięczny za wszelką pomoc, jakiej mi udzielono ze strony Stowarzyszenia i nie tylko.

*Andrzej Michalak*  
*Pseudo Żywy*

PS.

Myślę, że u niektórych z Państwa odrobina mojej osoby odezwie się czasami w pamięci, tak jak u mnie Karolek z Byd goszczy i wielu, wielu innych, których - jeśli Stwórca pozwoli - niebawem spotkam.

Wierzę, że technika przy dzisiejszym stanie nauki i środkach, które należałoby ponieść, jest w stanie wygrać walkę z rakiem, czego życzę wszystkim leczącym się na GIST. Mój przedział wiekowy, niestety, już się nie załapał i stan wyniszczenia organizmu dodatkowo utrudnia walkę z chorobą.

Szczególne podziękowania dla Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości, dla lekarza prowadzącego przez cały okres choroby – docenta Rutkowskiego, oraz dla reszty personelu.

Największą radość ostatnimi czasy sprawiła mi wygrana walka Pana Stanisława Kulisza – przewodniczącego naszego Stowarzyszenia (ja po prostu mam mniej szczęścia).

## Andrzej Michalak – Wspomnienie

8 września odszedł od nas Pan Andrzej Michalak. Był z nami od początku istnienia Stowarzyszenia. Nie zapomniany przez wszystkich, którzy się z nim spotkali. Barwny, serdeczny uśmiechnięty, zawsze skory pomagacz innym. Przez wiele lat walczył z chorobą i miał nadzieję, że zdoła uporządko-

wać swoje sprawy zanim choroba Go pokona (a może to On pokona chorobę). Kiedy leżałem ostatnio w klinice i mój los zawisł na cienkiej nitce, znalazł czas aby mnie odwiedzić i pokrzepić nadzieją. Był muzykiem trochę niesfornym i miał niepokorną duszę. Szkoda, że tak często zaniedbywał sprawę swo-

jej terapii. To przyspieszyło jego odejście. Będzie Go nam brak.

Jego Rodzinie i bliskim składamy wyrazy współczucia.

Niech spoczywa w spokoju.

*Stanisław Kulisz*



*Z przykrością informujemy, że odeszli od nas:*

MARIA LIS

ZINAIDA WOSZCZENKO

MARIAN SKÓRA

JÓZEF SACHARZEWSKI

*Żegnamy Ich z żalem i polecamy Bogu.*



## Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST otrzymało status Organizacji Pożytku Publicznego.

Decyzją z dnia 09.11.2009 Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, nasze Stowarzyszenie otrzymało status Organizacji Pożytku Publicznego. **Wpis ten oznacza, że osoby zainteresowane wsparciem naszego Stowarzyszenia mogą nam przekazać 1% podatku dochodowego odprowadzanego do Urzędu Skarbowego.**

Zwracamy się do wszystkich członków naszego Stowarzyszenia, czytelników „Naszej Podróży” i wszystkich ludzi dobrego serca, aby pamiętali, że mogą nas wesprzeć w naszych działaniach na rzecz pacjentów GIST i innych pacjentów onkologicznych, przekazując naszemu Stowarzyszeniu swój 1%. Zachęcamy, aby stali się Państwo rzecznikami naszego Stowarzyszenia i przekazali powyższą informację członkom swoich rodzin i znajomym.

Jak przekazać? Patrz *Instrukcja 1* w rocznym zeznaniu podatkowym.

## Chór Warszawskiego Towarzystwa Scenicznego

**Chór Warszawskiego Towarzystwa Scenicznego (WTS)** działa od roku 1998. Wykonuje muzykę wszystkich epok – od renesansu do współczesności. Trzon zespołu stanowią absolwenci wyższych lub średnich szkół muzycznych, śpiewających z pasją i zaangażowaniem. Chór śpiewał pod batutą takich dyrygentów jak Jerzy Maksymiuk, Łukasz Borowicz, Andrzej Borzym, Jacek Boniecki, Jerzy Wołosz. Współpracował także z Włodkiem Pawlikiem.



W sezonie 2009/2010 zespół weźmie udział m.in. w wykonaniu *Pasji* w św. Mateusza Jana Sebastiana Bacha w bazylice św. Krzyża w Warszawie we współpracy z chórem C.O.V. z Holandii oraz w koncercie w ramach Sympozjum poświęconemu życiu i twórczości Iannis Xenakisa.

**Zapraszamy do współpracy!**

**Kontakt:**

[chor.wts@gmail.com](mailto:chor.wts@gmail.com),

507058583



*Naród kroczący w  
ciemnościach ujrzał  
światłość wielką; nad  
mieszkańcami krainy  
mroków światło  
zabłyło.*

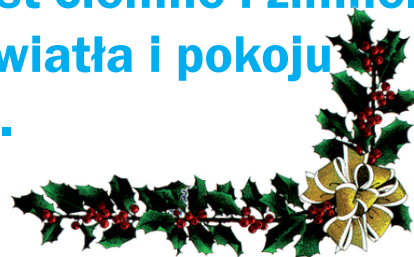
*(Iz 9,1)*

*Na początku było Słowo,  
a Słowo było u Boga,  
i Bogiem było Słowo.  
Ono było na początku u Boga.  
Wszystko przez Nie się stało,  
co się stało.  
W Nim było życie,  
a życie było światłością ludzi,  
a światłość w ciemności świeci  
i ciemność jej nie ogarnęła.*

*J, 1,1-5*



**Niech światło Boga oświeca i ogarnia ciepłem to,  
co w ludzkim bytowaniu i doświadczeniu jest ciemne i zimne.  
Wszystkim życzymy ciepłych, pełnych światła i pokoju  
Świąt Bożego Narodzenia.**



### **Przypomnienie o składkach członkowskich**

Informujemy, że zgodnie z ustaleniami ostatniego Walnego Zebrania, od roku 2010 składka roczna będzie wynosić 50 zł.

Składki powinny być wpłacane do końca I kwartału każdego roku

na konto Stowarzyszenia: 21 1240 1037 1111 0010 0416 4578.

Na przelew, w tytule, prosimy wpisać: składka członkowska za rok 2010.

Nowoprzyjęci członkowie opła-

cają pierwszą składkę, po przesłaniu deklaracji (pocztą lub mailem) i po otrzymaniu od Stowarzyszenia Poradnika Pacjenta i ostatniego numeru Biuletynu - Nasza Podróż.

**Możesz przekazać nam swój 1% –  
Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST, KRS 0000217673**



### **STOWARZYSZENIE POMOCY CHORYM NA GIST**

Warszawa, ul Potocka 14, domofon nr. 8 pn.-pt. 9-14  
tel./fax: +48 22 832 21 03, kom: +48 503 158 624  
www.gist.pl e-mail: stowarzyszenie@gist.pl  
numer konta: 21 1240 1037 1111 0010 0416 4578  
NIP 525 231 25 00

*Redakcja: Stanisław Kulisz, Hanna i Marek Szachowscy*

*Za materiały i pomoc dziękujemy: Krystynie Mularczyk, Januszowi Witkowiakowi, Piotrowi Fonrobertowi, Barbarze Chojnowskiej, Ewie Patalas, Teresie Zielińskiej, Lucynie Królikowskiej, Stanisławowi Skalskiemu.*