

JAKUB OSTROWSKI^{1,8} , PAULINA LIPSKA^{2,8} , AGATA WIKARSKA^{3,8} ,
KLARA ŻBIK^{4,8} , JAKUB KACZYŃSKI⁵ , ZUZANNA SZUMSKA^{6,8} ,
ANNA SZEWCZYK-CHYCKA^{7,8} , DOMINIKA KULMA^{7,8} ,
OLIWIA WOŹNIAK^{7,8*} 

* Autor korespondencyjny /corresponding author: Oliwia Woźniak, oh.wozniak@uw.edu.pl, , (+48) 22 55 42 204

¹ Katedra Biologii Komórkowej i Molekularnej, Wydział Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Lwowska 1, 87-100 Toruń, Polska (Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological and Veterinary Sciences, Nicolaus Copernicus University, 1 Lwowska St., 87-100 Toruń, Poland); ² Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Instytut Mikrobiologii, Uniwersytet Warszawski, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, Polska (Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Microbiology, University of Warsaw, 1 I. Miecznikowa St., 02-096 Warsaw, Poland); ³ Katedra Biochemii, Wydział Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Lwowska 1, 87-100 Toruń, Polska (Department of Biochemistry, Faculty of Biological and Veterinary Sciences, Nicolaus Copernicus University, 1 Lwowska St., 87-100 Toruń, Poland); ⁴ Katedra Techniki i Projektowania Żywności, Instytut Nauk o Żywieniu Człowieka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159c, bud. 32, 02-776 Warszawa, Polska (Department of Food Engineering and Design, Institute of Human Nutrition Sciences, Warsaw University of Life Sciences (SGGW), 159c Nowoursynowska St., Building 32, 02-776 Warsaw, Poland); ⁵ Wydział Socjologii, Uniwersytet Warszawski, ul. Karowa 18, 00-927 Warszawa, Polska (Faculty of Sociology, University of Warsaw, 18 Karowa St., 00-927 Warsaw, Poland); ⁶ Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, Polska (Medical University of Warsaw, 61 Żwirki i Wigury St., 02-091 Warsaw, Poland); ⁷ Zakład Cytologii, Instytut Biologii Rozwoju i Nauk Biomedycznych, Uniwersytet Warszawski, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, Polska (Laboratory of Cytology, Institute of Developmental and Biomedical Biology, University of Warsaw, 1 I. Miecznikowa St., 02-096 Warsaw, Poland); ⁸ Sekcja Młodych Naukowców Polskiego Towarzystwa Biologii Komórki (Young Scientists Section of the Polish Society for Cell Biology)

Nagrody Nobla jako drogowskazy dla współczesnej nauki

Nobel Prizes as Guides for Modern Science

Abstrakt

Nagroda Nobla, ustanowiona w 1901 roku, od początku była nie tylko prestiżowym wyróżnieniem, lecz także czynnikiem wpływającym na kierunki rozwoju nauki. Celem niniejszego artykułu jest analiza jej realnego znaczenia dla rozwoju medycyny, nauk biologicznych i chemii, zwłaszcza w kontekście kształtowania głównych nurtów badań, finansowania oraz wprowadzania odkryć do praktyki klinicznej. Na podstawie wybranych przykładów – od odkrycia *Helicobacter pylori*, przez iPSCs i mikroRNA (miRNA), po mikroskopię superrozdzielczą i system CRISPR-Cas – pokazano, że Nagroda Nobla może przyspieszać rozwój określonych koncepcji i technologii. Jednocześnie jej oddziaływanie wykracza poza symboliczne uznanie osiągnięć i ma długofalowe konsekwencje dla rozwoju nauki.

Słowa kluczowe: Nagroda Nobla, *Helicobacter pylori*, iPSCs, miRNA, nanoskopia, CRISPR-Cas

Abstract

The Nobel Prize, established in 1901 has been not only a prestigious award from the very beginning, but also a factor influencing the direction of scientific development. The aim of this article is to analyse its real significance for the development of medicine and chemistry, especially in the context of shaping the main trends in research, financing and introducing discoveries into clinical practice. Based on selected examples – from the discovery of *Helicobacter pylori*, through iPSCs and microRNAs, to super-resolution microscopy and the CRISPR-Cas system – it is shown that the Nobel Prize can accelerate the development of specific concepts and technologies. At the same time, its impact goes beyond symbolic recognition of achievements and has long-term consequences for the development of science.

Keywords: Nobel Prize, *Helicobacter pylori*, iPSCs, miRNA, nanoscopy, CRISPR-Cas

WSTĘP

Od momentu pierwszego wręczenia w 1901 roku Nagroda Nobla stała się „wszechobecnym symbolem” współczesnej nauki, będąc najwyższym wyznacznikiem doskonałości badawczej zarówno dla opinii publicznej, jak i samych naukowców. Ustanowiona pośmiertną wolą Alfreda Nobla jako wyróżnienie dla osób, których działalność przyniosła „największy pożytek ludzkości”, od początku pełniła funkcję wykraczającą poza symboliczne uhonorowanie aktywności badawczej, stając się mechanizmem wzajemnego transferu prestiżu między wybitnymi laureatami (Zuckerman, 1978). W ujęciu strukturalnym – czyli analizującym naukę jako system hierarchiczny integrujący wiele instytucji, między którymi zachodzi przepływ zasobów – Nagrodę Nobla można określić jako jeden z centralnych mechanizmów współczesnej nauki, którego oddziaływanie aktywnie wpływa

na przyszłość badań, dyktując kierunki rozwoju wiedzy oraz wpływając na alokację zasobów.

Historycznie, to prawdopodobnie jedna z najbardziej rozpoznawalnych nagród naukowych. W szczególności, w kontekście nauk ścisłych i przyrodniczych postrzegana była jako zwieńczenie epokowych odkryć – od fundamentalnych praw fizyki, przez przełomowe osiągnięcia chemii, po kamienie milowe medycyny, takie jak identyfikacja czynników chorobotwórczych, rozwój antybiotyków czy szczepionek. W tym ujęciu stanowiła symbol ostatecznego potwierdzenia doniosłości nagrodzonego odkrycia i jego trwałego miejsca w historii nauki. Wraz z rozwojem nauk biomedycznych w XX wieku oddziaływanie Nagrody Nobla zaczęło jednak wykraczać poza środowisko akademickie: nagrodzone odkrycia wpływały na debatę publiczną, decyzje polityczne i strategie zdrowotne państw, a w wielu przypadkach bezpośrednio przekładały się na poprawę jakości i długości życia.

Obserwacje z zakresu socjologii nauki wskazują, że rola Nagrody Nobla może mieć w znacznym stopniu charakter prospektywny. Przyznanie nagrody można interpretować w świetle koncepcji społecznej konstrukcji technologii (SCOT), rozwijanej w ramach studiów nad nauką i technologią (STS). Zgodnie z tym podejściem osiągnięcia naukowe mogą być różnie oceniane i interpretowane przez różne grupy uczestniczące w życiu naukowym. Nagroda stanowi w tym procesie formę społecznego uznania, która wzmacnia jedną z interpretacji i przyczynia się do utrwalenia określonej oceny danego osiągnięcia. Nobel, poprzez swój autorytet kończy „kontrowersje naukowe”, stabilizując nagrodzone interpretacje i przekształcając je w obowiązujący paradygmat (Pinch i Bijker, 1984).

NAGRODA NOBLA 2005 – ODKRYCIE *HELICOBACTER PYLORI* I ZMIANA PARADYGMATU

Przełomowe odkrycia medyczne i błędne diagnozy mogą wydawać się częścią odległej przeszłości. Tymczasem ludzkie ciało nadal skrywa wiele tajemnic, a patogenezę licznych chorób pozostaje nie w pełni poznana. Odkrycie *H. pylori*, docenione Nagrodą Nobla w 2005 roku, pokazuje, że wytrwałość badaczy może prowadzić do ratowania życia pacjentów wcześniej skazanych na cierpienie. Dzięki pracy Barry’ego Marshalla i Robina Warrena obalono wieloletni dogmat sterylności żołądka i uzależnienia leczenia wrzodów od jednej, błędnej ścieżki (NobelPrize.org, 2005a). Przez większą część XX wieku choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy była postrzegana jako nawracające schorzenie o podłożu psychosomatycznym. Bezpośrednią przyczyną tej choroby miała być m.in.: nadmierna produkcja kwasu solnego, nieprawidłowa dieta czy nerwowość (Ahmed, 2005; NobelPrize.org, 2005a), jednak dzięki odkryciu *H. pylori* choroba wrzodowa została uznana za schorzenie o podłożu zakaźnym, możliwym do wyleczenia przyczynowego. Odkrycie to stworzyło ponadto nowe możliwości badawcze, skupiające się nad identyfikacją związku infekcji drobnoustrojowych z procesami nowotworowymi, np. poprzez wy-

kazanie związku zakażenia *H. pylori* z rakiem żołądka (NobelPrize.org, 2005b; Hashmi, 2025).

Gastroenterologia do tego momentu, opierała się na paradygmacie sformułowanym przez Karla Schwarza w 1910 roku, stanowiącym „brak kwasu, brak wrzodu” (ang. „*no acid, no ulcer*”), (Konturek, 2003). Kwas żołądkowy miał być według niego jedynym istotnym czynnikiem powodującym uszkodzenia błony śluzowej żołądka, stwarzając dodatkowo sterylne środowisko, w którym żadna bakteria nie jest w stanie przetrwać (Hashmi, 2025).

Utrwalenie tego dogmatu w znacznym stopniu można przypisać publikacji Eddy’ego Palmera z 1954 roku, w której nie wykazał on obecności bakterii w ponad tysiącu biopsatów żołądka. Co ciekawe, wyniki te nie były podważane przez innych badaczy przez 30 lat! Na podstawie dostępnej dzisiaj wiedzy można podejrzewać, że Palmer najprawdopodobniej nie zastosował odpowiednich metod barwienia analizowanych preparatów, co uniemożliwiło mu dostrzeżenie bakterii (NobelPrize.org, 2005a; Meuler, 2011).

W latach 70. XX wieku zaobserwowano gojenie owrzodzeń u pacjentów poddanych leczeniu z wykorzystaniem leków ograniczających wydzielanie kwasu solnego, co sugerowało słuszność teorii Palmera. Zaprzymanie terapii powodowało nawrót owrzodzeń, co skutkowało koniecznością dożywotniego przyjmowania leków, które podwyższając pH umożliwiały częściowe gojenie się wrzodów lub inwazyjne zabiegi chirurgiczne (NobelPrize.org, 2005a).

Nieusłyszany głos

Walery Jaworski, profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego, pionier gastroenterologii i chorób wewnętrznych, jako pierwszy zauważył *H. pylori*. W 1886 roku opisał w „Podręczniku chorób żołądka” spiralne bakterie znalezione w popłuczynach żołądkowych pacjentów z objawami choroby wrzodowej. Wsunął śmiało na tamte czasy hipotezę, że mogą one odgrywać rolę w powstawaniu owrzodzeń. Ze względu jednak na publikację prac w języku polskim i odbiegające od panujących przekonań doniesienia, jego odkrycia pozostały niemal nieznane (Konturek, 2003).

Nowe odkrycie

Nowoczesna historia *H. pylori* zaczęła się ponownie na początku lat 80. XX wieku w Royal Perth Hospital w Australii Zachodniej. Patolog Robin Warren w 1979 roku zwrócił uwagę, że w preparatach histologicznych nabłonka żołądka regularnie obserwuje spiralne bakterie. Przykuło to jego uwagę i pozwoliło dokonać obserwacji, że bakterie te niemal zawsze występowały z naciekiem zapalnym w błonie śluzowej żołądka. W 1981 roku Barry Marshall, rezydent z sąsiedniego oddziału gastroenterologii, zainteresował się tymi obserwacjami, w szczególności pod kątem przeniesienia obserwacji histopatologicznych na grunt kliniczny. Razem z Warrenem rozpoczęli badania, które miały na celu wyizolowanie interesujących ich bakterii i udowodnienie ich związku z chorobą wrzodową (NobelPrize.org, 2005a; Pincock, 2005). Współpraca tych australijskich lekarzy wyznaczyła moment, w którym należało zakwestionować obowiązujący dotychczas dogmat Palmera (NobelPrize.org, 2005b; Meuler, 2011).

W 1982 roku duet przeprowadził badanie na grupie pacjentów skierowanych na endoskopię. Podczas badania pobierano dodatkowe wycinki z okolicy odźwiernikowej, które poddawano niezależnej ocenie histopatologicznej oraz badaniom mikrobiologicznym (NobelPrize.org, 2005a; Meuler, 2011). Początkowe próby hodowli obserwowanych bakterii kończyły się niepowodzeniem. Standardowe metody laboratoryjne nakazywały dwudniową inkubację otrzymanych preparatów. Brak wzrostu mikroorganizmów w tym czasie był interpretowany jako wynik ujemny, a płytki trafiały do utylizacji. Przełom nastąpił przypadkiem podczas świąt Wielkanocnych w 1982 roku. Świąteczny weekend oraz nagromadzenie prac prowadzonych w laboratorium sprawiły, że posiewy pozostały w inkubatorze przez pięć dni. Po tym czasie laboranci odkryli kolonie spiralnych bakterii – był to pierwszy raz, kiedy udało się wyhodować *in vitro* *H. pylori* (Hashmi, 2025).

Marshall i Warren uznali, że wyniki ich badania na pacjentach nie mogą być przypadkiem, a infekcja wywołana przez *H. pylori* jest

głównym czynnikiem etiologicznym choroby wrzodowej. Swoje odkrycie opublikowali w formie dwóch listów w „The Lancet” w 1983 roku (NobelPrize.org, 2005a). Środowisko medyczne zareagowało na teorię bakteryjną ze skrajnym sceptycyzmem. Krytycy argumentowali, że obecność bakterii we wrzodach jest wtórna – powtarzając tezy zgodne z teorią sprzed dziesiątków lat. Przeszkodą w udowodnieniu związku przyczynowego był brak rozwoju choroby u modelu zwierzęcego w warunkach laboratoryjnych (Ahmed, 2005; NobelPrize.org, 2005a).

Kontrowersyjny eksperyment

W obliczu impasu naukowego, w lipcu 1984 roku, Barry Marshall zdecydował się na drastyczny i kontrowersyjny krok – eksperyment na samym sobie. Po wykonaniu endoskopii kontrolnej dla potwierdzenia, że jego żołądek jest wolny od bakterii, Marshall wypił zawiesinę zawierającą *H. pylori* (NobelPrize.org, 2005a). Objawy pojawiły się po 3 dniach. Na początku były to mdłości oraz charakterystyczny zapach, który wynikał z wytworzenia przez bakterie amoniaku neutralizującego kwas żołądkowy, umożliwiając rozwój kolonii w żołądku, gdzie w fizjologicznych warunkach utrzymuje się kwasowe pH wynoszące często poniżej 2. Bakterie *H. pylori* produkują ureazę, enzym, który hydrolizuje mocznik obecny w soku żołądkowym do amoniaku (NH_3) i dwutlenku węgla (CO_2). Amoniak wiąże jony wodoru i neutralizuje kwas w sąsiedztwie bakterii. Dzięki temu *H. pylori* tworzy wokół siebie strefę o pH umożliwiającym przetrwanie tej bakterii (Kusters i in., 2006; Li i in. 2023). Po pobraniu próbek, w dniu 14. od przyjęcia zawiesiny, Marshall rozpoczął przyjmowanie soli bizmutu i antybiotyku, co doprowadziło do eradykacji bakterii z jego organizmu i ustąpienia objawów (NobelPrize.org, 2005a).

Wyniki tego eksperymentu Warren i Marshall opublikowali w 1985 roku w „Medical Journal of Australia”. Jednak do pełnej akceptacji tej teorii, dwójka naukowców musiała czekać, aż do połowy lat 90., kiedy inne zespoły potwierdziły ich doniesienie. Pacjenci dzięki nowo opracowanej tzw. terapii potrójnej (leczenia za

pomocą kombinacji trzech leków: ograniczającego wydzielanie kwasu solnego oraz dwóch dobranych antybiotyków), nie mieli nawrotów choroby, którą do tej pory uważano za nieuleczalną (Ryc. 1.) (Marshall i in., 1985; Pincock, 2005). Obecnie ze względu na uodparnianie się szczepów bakterii na leczenie zaleca się „terapię poczwórną” z dodatkowym bizmutem (osłania błonę śluzową oraz jest bakteriobójczy).

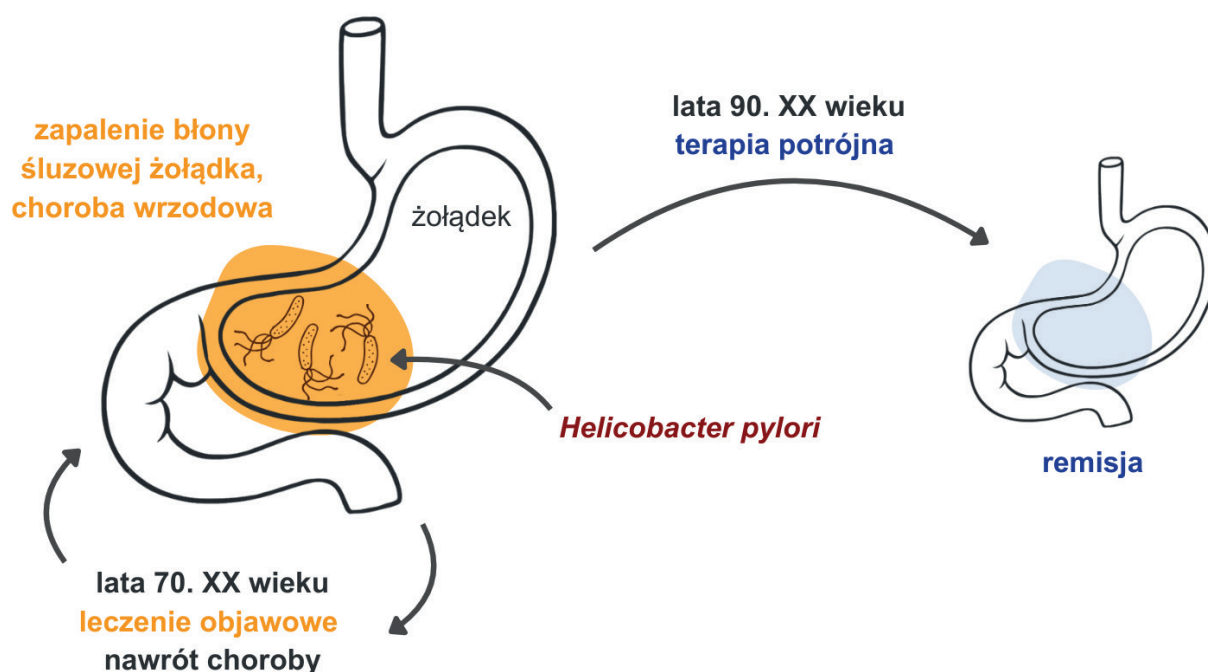
YAMANAKA I GURDON: NOWY ROZDZIAŁ BIOLOGII KOMÓRKI

Jednym z największych osiągnięć współczesnej nauki, szczególnie w obszarze biologii komórki, było odkrycie uhonorowane w 2012 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny. John B. Gurdon i Shinya Yamanaka zostali wyróżnieni za wykazanie, że dojrzałe komórki somatyczne, czyli komórki o wyspecjalizowanych funkcjach budujące ciało organizmu, mogą zostać przeprogramowane w taki sposób, aby cofnąć ich rozwój do stanu komórek macierzystych. Tak zmodyfikowane komórki nazwano indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami

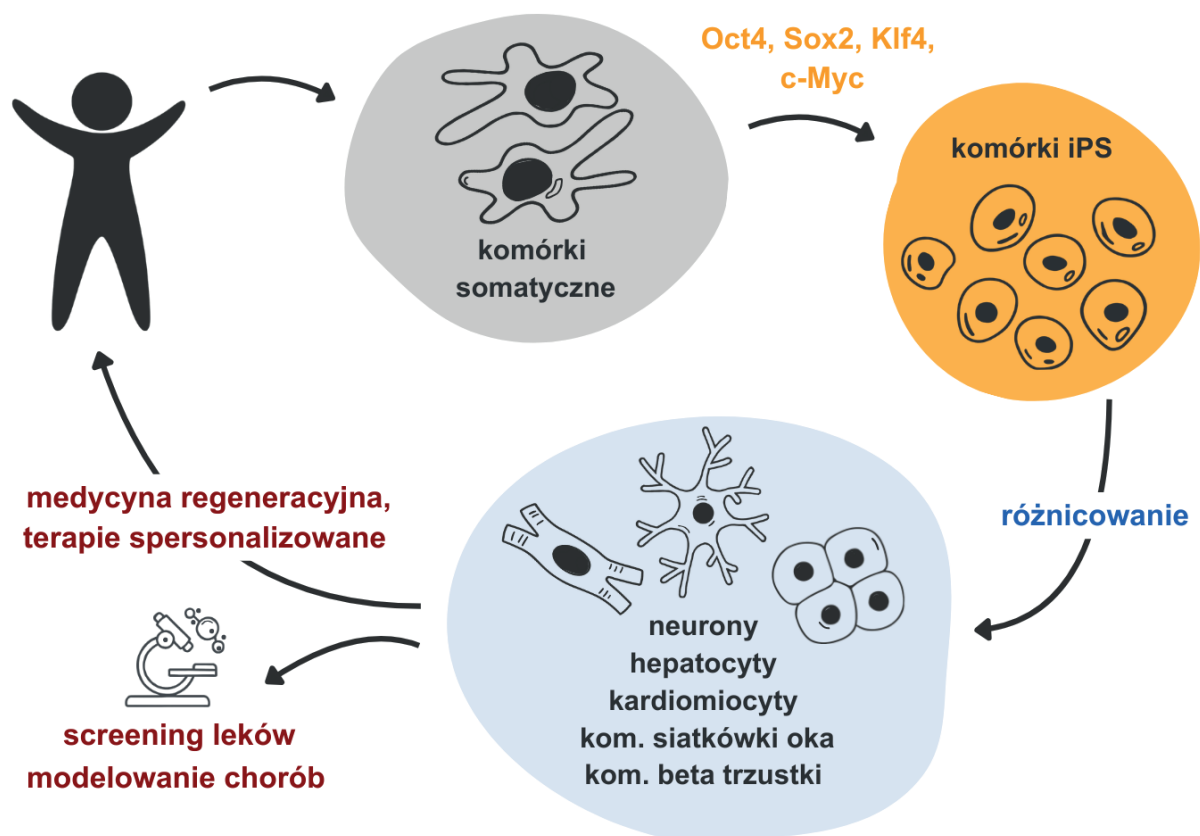
macierzystymi (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*), a proces reprogramowania wymagał wprowadzenia jedynie 4 genów regulujących: *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* oraz *c-Myc*, nazwanych w późniejszym czasie czynnikami Yamanaki (Dhaban i in., 2025). Odkrycie to miało szczególnie przełomowy charakter, podważając dotychczas obowiązujący paradygmat, zgodnie z którym różnicowanie komórek miało być procesem nieodwracalnym. Przyznanie tej nagrody wzbudziło nie tylko entuzjastyczne reakcje, ale również nadzieję na wyznaczenie nowych kierunków badań (Ryc. 2).

iPSC w medycynie regeneracyjnej

Medycyna regeneracyjna to dziedzina zajmująca się zastępowaniem lub odtworzeniem częściowo lub całkowicie uszkodzonych tkanek w organizmie. Nagroda Nobla dla Gurdona i Yamanaki stworzyła perspektywy na wykorzystanie iPSC właśnie w terapiach regeneracyjnych. Jako potencjalne zastosowanie iPSC w doniesieniach medialnych zwracano szczególną uwagę na regenerację rdzenia kręgowego. Był to jednak przy-



Ryc. 1. Schemat przedstawiający rolę *Helicobacter pylori* w chorobach żołądka oraz rozwój skutecznej terapii eradycznej



Ryc. 2. Schemat przedstawiający otrzymywanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPS) z komórek somatycznych oraz ich potencjalne zastosowania

kład stanowiący poważne wyzwanie medyczne, a w środowisku naukowym podchodzono do niego z dużą ostrożnością. Obecnie prowadzone są jednak liczne badania kliniczne skoncentrowane na regeneracji tkanek uszkodzonych chorobowo – przede wszystkim w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, ale równolegle kontynuowane są także badania dotyczące rdzenia kręgowego. Te ostatnie, wciąż ograniczają się głównie do modeli zwierzęcych. Do tej pory, z wykorzystaniem modelu mysiego, przeprowadzono przeszczep komórek progenitorowych rdzenia kręgowego, wywodzących się z komórek progenitorowych rdzenia kręgowego otrzymanych z ludzkich iPSC. Wykazano tym samym, że przeszczepione komórki kontynuują różnicowanie w kierunku neuronów ruchowych oraz inter-neuronów, integrują się z sieciami neuronalnymi gospodarza, a także modulują mikrośrodowisko miejsca uszkodzenia, wywołując efekty przeciwzapalne i neuroochronne (Yao i in., 2025).

Na znacznie bardziej zaawansowanym etapie znajdują się badania nad terapeutycznym wykorzystaniem iPSC w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, zwłaszcza choroby Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*) – postępującego schorzenia objawiającego się symptomami ruchowymi, jak i pozaruchowymi, które wynikają z wieloczynnikowej kaskady zdarzeń patologicznych prowadzących do degeneracji neuronów dopaminergicznych istoty czarnej i prądkowia. Obecnie stosowana forma terapii opiera się na podawaniu leków zawierających L-DOPE, czyli prekursora dopaminy. Jest to jednak leczenie wyłącznie objawowe i niehamujące procesów neurodegeneracyjnych (Osborn i in., 2020; Kim i Lee, 2025). Pierwsze próby zastosowania medycyny regeneracyjnej w chorobie Parkinsona obejmowały przeszczepy tkanek zarodkowych, jednak metoda ta napotkała liczne ograniczenia natury technicznej, jak i etycznej (Zeng i Couture, 2013). W 2025 roku opubliko-

wano wyniki badań klinicznych fazy I/II, w których przeprowadzono allogeniczny transfer progenitorów dopaminergicznych pacjentom z chorobą Parkinsona. Komórki te pochodziły z iPSC uzyskanych z krwi obwodowej. Stwierdzono, że podanie pacjentom progenitorów wywodzących się z iPSC nie powoduje poważnych działań niepożądanych ani nie prowadzi do rozwoju nowotworów, a przeszczepione komórki zachowują zdolność do produkcji dopaminy przez okres co najmniej dwóch lat po przeszczepie (Sawamoto i in., 2025). Terapie allogeniczne wiążą się jednak z koniecznością stosowania immunosupresji ze względu na ryzyko niedopasowania antygenów zgodności tkankowej i odrzucenia przeszczepu. Z tego powodu coraz większe zainteresowanie budzą przeszczepy autologiczne, polegające na wykorzystaniu komórek somatycznych pacjenta do generowania zgodnych tkankowo iPSCs, a następnie ich różnicowanie w kierunku neuronów dopaminergicznych śródmózgowia (Osborn i in., 2020). Przeszczepy autologiczne mogą potencjalnie skuteczniej integrować się z już istniejącymi sieciami neuronalnymi, a także mogą być bezpieczniejsze dla pacjentów z obniżoną funkcją układu immunologicznego (Osborn i in., 2020).

iPSC w modelowaniu chorób

Reprogramowanie komórek pacjenta w iPSC znajduje również zastosowanie w modelowaniu chorób w warunkach *in vitro*. Strategia ta może zostać wykorzystana w przypadku chorób o złożonej etiologii, zarówno w celu lepszego zrozumienia mechanizmu patologii choroby, jak i w celu dobrania najlepszej dla pacjenta metody terapeutycznej, czyli przeprowadzenia tzw. screeningu leków. Modelowanie chorób z użyciem iPSC znalazło zastosowanie między innymi w badaniach nad chorobą Alzheimer (AD, ang. *Alzheimer's disease*) oraz stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*). Choroba Alzheimer to schorzenie neurodegeneracyjne, objawiające się postępującymi zanikami pamięci, zaburzeniami zachowania oraz ograniczeniem zdolności samodzielnego funkcjonowania. Spowodowana jest degeneracją

komórek nerwowych głównie na skutek akumulacji w obrębie mózgowia agregatów β -amyloidu oraz białek tau. Na ryzyko zachorowania składają się także takie czynniki, jak wiek, stres, predyspozycje genetyczne, aktywacja układu odpornościowego, infekcje patogenami i czynniki środowiskowe, co sprawia, że nie tylko nie znamy pełnego obrazu choroby, ale również nie posiadamy odpowiednich strategii terapeutycznych, aby skutecznie zatrzymać jej progresję. Ludzkie komórki iPSC można różnicować w kierunku komórek gwiazdzistych, obecnych w korze śródwęchowej przyśrodkowej i odpowiedzialnych za przetwarzanie pamięci przestrzennej. Jest to często jedna z pierwszych funkcji naszego mózgu, która zostaje zaburzona w przebiegu choroby Alzheimer. Ponadto uważa się, że komórki gwiazdziste należą do pierwszych populacji neuronalnych, w których dochodzi do odkładania β -amyloidu (Bergmann i in., 2022).

ALS jest chorobą neurodegeneracyjną, dotykającą neurony ruchowe i objawiającą się postępującym osłabieniem siły mięśniowej, prowadzącym ostatecznie do niewydolności oddechowej. Podobnie jak w przypadku choroby Alzheimer, etiologia ALS jest wieloczynnikowa, a dokładna przyczyna nie jest poznana. W przebiegu ALS obserwuje się istotne zaburzenia wzrostu i rozgałęziania neuronów ruchowych. Neurony ruchowe zróżnicowane z ludzkich komórek iPSC stanowią więc aktualnie bardzo dobry model do badania zaburzeń aksonalnych. Warto podkreślić, że dzięki modelowaniu choroby z wykorzystaniem iPSC zidentyfikowano już kilka polimorfizmów pojedynczego nukleotydu związanych z rozwojem ALS (Okano i Morimoto, 2022).

Próba kompromisu między nauką a etyką

Ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ESC, ang. *embryonic stem cells*) zostały po raz pierwszy wyizolowane z blastocysty w 1998 roku i opisane jako stabilne linie komórkowe o prawidłowej fizjologii, charakteryzujące się m.in. wysoką aktywnością telomerazy oraz ekspresją markerów powierzchniowych (Thomson i in., 1998). Pomimo dużego potencjału terapeutycznego, ich

zastosowanie zostało istotnie ograniczone ze względu na kwestie etyczne. W związku z tym od wielu lat trwają poszukiwania odpowiednika ESC, który pozwoliłby na ich szersze wykorzystanie w badaniach i medycynie regeneracyjnej i dlatego obiecującą alternatywę stanowią iPSC, charakteryzujące się fizjologią bardzo zbliżoną do ESC (Song i in., 2024; Dhaiban i in., 2025). Zarówno iPSC, jak i ESC to komórki pluripotencjalne, czyli posiadające zdolność różnicowania w dowolny typ komórek i tkanek budujących organizm. Jednocześnie, iPSC nie budzą kontrowersji natury etycznej oraz szczególnie w przypadku terapii autologicznych, mogą obniżyć ryzyko odrzucenia przeszczepu przez organizm pacjenta (Song i in., 2024; Dhaiban i in., 2025). iPSC, dzięki temu, że powstają z komórek własnych pacjenta, mogą potencjalnie redukować lub eliminować potrzebę stosowania leków immunosupresyjnych, minimalizując tym samym ryzyko działań niepożądanych związanych z immunosupresją. Dane z lat 2002–2024 wskazują, że badania kliniczne z wykorzystaniem iPSC prowadzono ponad dwukrotnie częściej niż z użyciem ESC, co podkreśla ich rosnące znaczenie oraz istotny potencjał terapeutyczny we współczesnej medycynie regeneracyjnej (Osborn i in., 2020; Song i in., 2024). Przyznanie w 2012 roku Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny stworzyło sprzyjające warunki do dynamicznego rozwoju tego kierunku badań.

mikroRNA

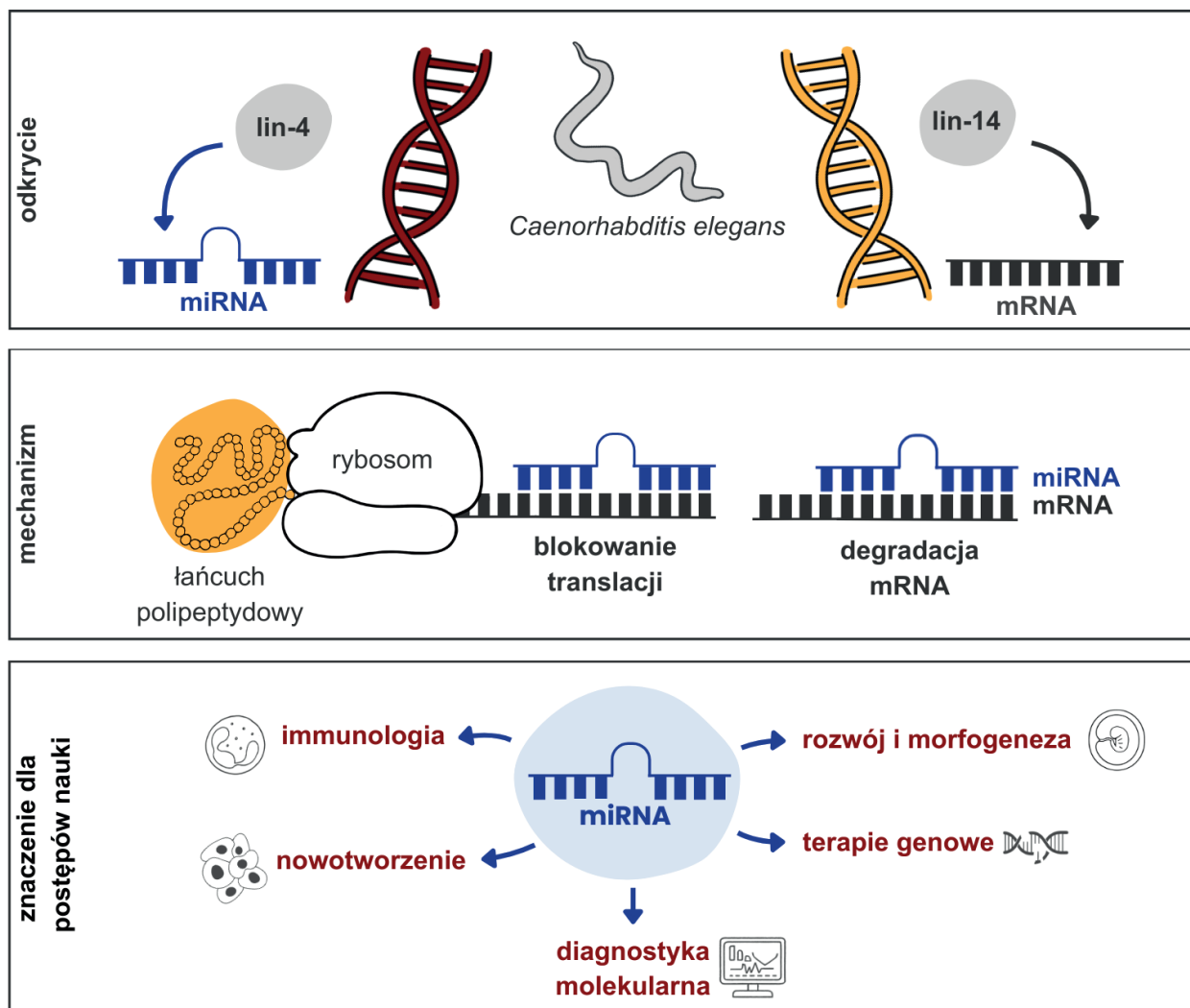
Odkrycie mikroRNA (miRNA), za które Victor Ambros i Gary Ruvkun zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w 2024 r., stało się niewątpliwym przełomem w biologii molekularnej, ujawniając zupełnie nowy poziom regulacji ekspresji genów. Prowadzone badania, istotnie wpłynęły na rozwinięcie i upowszechnienie nowych metod badań nad biologią małych niekodujących RNA (sncRNAs, ang. *small non-coding RNAs*) – cząsteczek o przypisywanym im współcześnie wszechstronnym udziale w procesach m. in.: rozwoju i morfogenezy (DeVeale i in., 2021; Goel

i Goel, 2024; Jang i in., 2024), różnicowania komórkowego (Choi i in., 2025; Liu i Dong, 2025), odpowiedzi immunologicznej (Xu i in., 2019) czy nowotworzenia (Peng i Croce, 2016).

Jak mały nicien pomógł zrozumieć regulację ekspresji genów

Ambros i Ruvkun prowadzili w latach 80. i 90. ubiegłego wieku, komplementarne wobec siebie badania nad genetyką heterochronicznych (czyli o zaburzonym czasie występowania danych zdarzeń rozwojowych w ontogenezie) mutantów *Caenorhabditis elegans*, nicienia będącego jednym z organizmów modelowych wykorzystywanych w badaniach podstawowych. Ich prace dotyczyły enigmatycznego wówczas mechanizmu negatywnej regulacji genu *lin-14* przez gen *lin-4* i jej związku z ustaleniem heterochronicznego fenotypu nicienia. Badacze wykazali, że produktem ekspresji *lin-4* nie jest peptyd, lecz krótkie (o długości 22 nukleotydów) niekodujące RNA, komplementarne do regionu 3' UTR (ang. *3' untranslated region*) transkryptu *lin-14*, uniemożliwiając powstanie funkcjonalnego białka. Choć początkowo uważano, że ten sposób regulacji jest specyficzny wyłącznie dla genetyki *C. elegans*, odkrycie genu kolejnego sncRNA – *let-7*, mającego homologi wśród innych organizmów, w tym także człowieka – skierowało uwagę środowiska naukowego na zupełnie nową zasadę regulacji genów (Wightman, 2024; Ma i in., 2025).

miRNA definiuje się bowiem jako klasę małych, mających długość ok. 18–25 nukleotydów, endogennych i ewolucyjnie konserwowanych cząsteczek RNA, stanowiących potranskrypcyjne regulatory ekspresji genów. Mechanizm regulacji z udziałem miRNA odbywa się głównie poprzez łączenie się do komplementarnych sekwencji w transkryptach, co prowadzi następnie do zakłócenia pracy maszynerii translacyjnej rybosomu lub degradacji mRNA (Ryc. 3) – w obu przypadkach dochodzi więc do obniżenia poziomu ekspresji genu przez hamowanie wydajności otrzymywania funkcjonalnego produktu (białka) (Bhaskaran i Mohan, 2014; Gupta i Krasnoslobodtsev, 2025). Wiadomo natomiast, że sposoby regulacji ekspresji genów z udziałem



Ryc. 3. Schemat ilustrujący odkrycie, główne mechanizmy działania i znaczenie miRNA dla postępów nauki

miRNA mogą być bardziej złożone, ponieważ rola tego sncRNA nie ogranicza się wyłącznie do potranskrypcyjnej represji, ale może być także związana z aktywacją genów. Udowodniono np., że miRNA, wiążący się do regionu 5'UTR (ang. *5' untranslated region*) transkryptów genów rybosomalnych, wpływa na intensyfikację procesu ich translacji w okresie niedoboru aminokwasów, czym stanowi odpowiedź na towarzyszący komórkom stres (O'Brien i in. 2018). Oprócz tego, miRNA może być zaangażowane w zmianę profilu ekspresji metylotransferaz DNA, wpływając na poziom kondensacji chromatyny jądrowej i ekspresję odpowiednich genów, a wśród wielu typów nowotworów, takich jak rak piersi, płuc czy jelita grubego, obserwuje

się zaburzoną ekspresję genów miRNA (Saviana i in. 2023).

Wszechstronne znaczenie miRNA dla organizmów

W przypadku zwierząt (od których za sprawą modelowego nicienia *C. elegans* całość badań nad miRNA się rozpoczęła), regulacja ta służy m. in. kontroli procesów rozwojowych. U *Drosophila melanogaster*, czyli muszki owocowej, stanowi ona złożony, zależny od hormonów system regulacji ekspresji genów, kontrolujący prawidłowy rozwój skrzydeł, ommatidiów (podjednostek optycznych oka złożonego) czy struktur układu nerwowego (Jang i in., 2024). Wpływ

miRNA na prawidłowy przebieg ontogenezy jest obserwowany również u wyżej rozwiniętych zwierząt, takich jak gryzonie (Goel i Goel, 2024).

Zaangażowanie miRNA w podstawowy dla zachowania homeostazy organizmu, proces różnicowania komórkowego, udowodniono w przypadku różnych rodzajów komórek. Przykładowo, miRNA jest zaangażowane w procesy miogenezy włókien mięśni szkieletowych (Liu i Dong, 2025), a hamowanie aktywności konkretnych typów miRNA promuje proces neuronalnego różnicowania w kulturach *in vitro* (Choi i in., 2025). miRNA biorą również udział w procesach dojrzewania i aktywacji komórek odpornościowych zrębu nowotworowego, takich jak np. makrofagi, u których – w zależności od typu nowotworu i kompozycji środowiska guza nowotworowego – to samo miRNA może w różny sposób regulować ich rozwój i polaryzację (Xu i in., 2019).

Rola miRNA w onkogenezie nie jest jednoznaczna, gdyż mogą one pełnić rolę zarówno onkogenów, jak i supresorów nowotworzenia. W przypadku komórek nowotworowych, stwierdza się zaburzony profil ekspresji miRNA, który może wynikać z różnych mechanizmów odpowiedzialnych za tę dysregulację. Wśród nich wymienia się zwykle mutacje na poziomie liczby genów miRNA (delecje lub zwielokrotnienia) bądź położenia w genomie (translokacje), ale również zaburzenia w funkcjonowaniu ich czynników transkrypcyjnych czy maszynierii odpowiedzialnej za biogenezę (Peng i Croce, 2016).

Poza zastosowaniem diagnostycznym, miRNA jawi się również jako potencjalny czynnik lub wręcz cel terapeutyczny w leczeniu wielu chorób. Terapie oparte na miRNA zakładają wykorzystanie dwóch różnych strategii. Pierwsza z nich polega na wprowadzaniu do organizmu syntetycznego miRNA, które naśladuje natywne cząsteczki miRNA występujące w deficycie lub którego ekspresja jest hamowana w organizmie chorego. Druga z nich natomiast opiera się na wykorzystaniu tzw. anty-miRNA, który jako komplementarny do nadeksprimowanego i przez to patogennego miRNA u pacjenta, hamuje efekt chorobotwórczy. Przykładowe terapeutyczne środki oparte na miRNA, które poddano badaniom w fazie klinicznej to mię-

dzy innymi MesomiR-1 testowany pod kątem leczenia międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuc oraz Miravirsen w badaniach nad znaczeniem w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C (Wang i in. 2025).

Badanie miRNA – wyzwania i nowe techniki

Zrozumienie znaczenia biologicznego miRNA wymagało opracowania odpowiednich sposobów jego detekcji czy sekwencjonowania. Wobec tak małych rozmiarów, wysokiej homologii w obrębie ich rodziny oraz – co szczególnie istotne z punktu widzenia skutecznej diagnostyki chorób człowieka – relatywnie małej zawartości w płynach ustrojowych, miRNA stały się wymagającym obiektem badawczym, wymuszającym na naukowcach rozwój nowych technik analitycznych (Condrat i in. 2020; Gupta i Krasnoslobodtsev, 2025).

W badaniach o charakterze ilościowym, stosuje się przede wszystkim zmodyfikowaną metodę PCR, tzw. *stem-loop reverse transcription (RT)-based TaqMan PCR*, który stanowi dwuetapową, wysoce czułą i specyficzną metodę łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*), umożliwiającą wykrycie, amplifikację oraz pomiar ilości danego miRNA. Alternatywnymi metodami są zmodyfikowane techniki Northern blot czy hybrydyzacji *in situ*, korzystające z wysokoczułych sond (Condrat i in., 2020).

Zwieńczone Nagrodą Nobla z 2024 roku, odkrycie miRNA, otworzyło drzwi dla zupełnie nowego obszaru badawczego w dziedzinie biologii molekularnej, zmieniając przy tym rozumienie klasycznej regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym.

„MIKROSKOPIA STAŁA SIĘ NANOSKOPIĄ”

Takie hasło towarzyszyło ogłoszeniu Nagrody Nobla w 2014 roku, w dziedzinie chemii, za rozwój mikroskopii fluorescencyjnej o wysokiej rozdzielczości (SRM, ang. *Super-Resolution Microscopy*). Laureatami w tej dziedzinie byli trzej pracujący niezależnie naukowcy – Eric Betzig, Stefan W. Hell i William E. Moerner.

Zanim stała się nanoskopia, mikroskopia była (i jako dziedzina nadal jest) jednym z najczystszych wyrazów ludzkiej ciekawości: nieustanniego zaglądania głębiej, dalej, coraz precyzyjniej – tam, gdzie wcześniej sięgnąć nie potrafiliśmy. Seneka już około 65 roku n.e. opisał prosty układ optyczny – szklaną kulę wypełnioną wodą, przez którą widać było powiększone litery. W kolejnych stuleciach rozwijano coraz bardziej skomplikowane układy optyczne, umożliwiające przekraczanie kolejnych granic rozdzielczości, czyli zdolności do rozróżniania dwóch blisko położonych obiektów. Ze względu na dyfrakcję światła, klasyczna mikroskopia optyczna ma granicę rozdzielczości, opisaną jako limit dyfrakcji Abbego: $d \approx \lambda_0 / (2 \cdot NA) = \lambda_0 / (2 \cdot n \cdot \sin \alpha)$, gdzie λ_0 oznacza długość fali światła w próżni, NA – aperturę numeryczną obiektywu, n – współczynnik załamania ośrodka między obiektywem a preparatem, α – połowę kąta rozwarcia stożka światła zbieranego przez obiektyw (Abbe, 1873). Zależność ta pokazuje, że zwiększenie współczynnika załamania ośrodka, na przykład przez zastosowanie immersji, oraz zwiększenie kąta zbierania światła poprawiają rozdzielczość obrazu. Limit dyfrakcyjny Abbego, czyli owa granica rozdzielczości, został opisany w 1873 r. i dla światła widzialnego pozwala rozróżnić struktury oddalone o około 200 nm, co umożliwia obserwację obiektów o rozmiarach porównywalnych z największymi organellami komórkowymi, ale nie daje wglądu w ich substrukturę. Przed naukowcami stało zatem wyzwanie: opracować strategię, która pozwoli przełamać ograniczenia klasycznej mikroskopii optycznej.

Trzech noblistów

W XX wieku obserwowano intensywną rywalizację naukowców z dziedziny fizyki i chemii w zakresie rozwoju technik umożliwiających uzyskanie coraz lepszej rozdzielczości obrazowania. Równocześnie, ambicje biologów związane z obrazowaniem żywych komórek z precyzją mikroskopii elektronowej stały się celem badań prowadzonych przez interdyscyplinarne zespoły naukowców na całym świecie. Opracowana ok. 1931 roku mikroskopia elektronowa

pozwołała na obrazowanie struktur poniżej granicy rozdzielczości mikroskopii świetlnej dzięki użyciu elektronów, których długość fali de Broglie’a jest o kilka rzędów wielkości mniejsza niż długość fali światła widzialnego (García de Abajo, 2010). Mikroskopia elektronowa nie umożliwia jednak obrazowania struktur żywych komórek ze względu na konieczność utrwalenia i odwodnienia materiału oraz pracy w próżni. Dla biologów przełomem okazało się GFP (ang. *Green Fluorescent Protein*, białko zielonej fluorescencji), za którego odkrycie i wykorzystanie w technikach biologii komórkowej przyznano Nobla w 2008 roku. Wprowadzenia genu kodującego GFP do genomu komórki, umożliwiło komórce samodzielną syntezę fluorescencyjnego białka, bez potrzeby użycia egzogennych barwników do znakowania struktur komórkowych.

Jednym z przełomowych osiągnięć W. E. Moernera było zapoczątkowanie spektroskopii pojedynczych cząsteczek. W 1989 roku, wspólnie z Lotharem Kadorem, zarejestrował on absorpcję światła przez pojedyncze cząsteczki pentacenu osadzone w kryształach *p*-terfenylu (Moerner i Kador, 1989). Późniejszy wkład Moernera stanowiły badania nad właściwościami fotofizycznymi pojedynczych cząsteczek GFP. Moerner pokazał, że fluorescencja pojedynczych cząsteczek GFP wykazuje spontaniczne przełączanie między stanem jasnym i krótkotrwałymi stanami ciemnymi („mruganie”) podczas wzbudzenia światłem 488 nm (Dickson i in., 1997). Dodatkowo, GFP może przechodzić w długotrwały, ciemny stan, z którego fluorescencja możliwa jest do przywrócenia poprzez naświetlanie światłem 405 nm, co z kolei umożliwia kontrolę stanów emisyjnych białka. Możliwość detekcji pojedynczych cząsteczek oraz optycznej kontroli ich emisji stworzyła podstawy wykorzystane później przez Erica Betziga i współpracowników przy opracowaniu metody Fotoaktywowanej Mikroskopii Lokalizacyjnej (PALM, ang. *Photo-activated Localization Microscopy*) (Betzig i in., 2006). Metoda ta opiera się na fotoprzełączalnych sondach fluorescencyjnych, które są sekwencyjnie aktywowane w niewielkich podzbiorach, tak aby sygnały od pojedynczych cząsteczek nie nakładały się przestrzennie (Ni i in.,

2017). Superrozdzielczy obraz powstaje przez złożenie lokalizacji wyznaczonych w kolejnych rejestrowanych polach obserwacji.

Odmienne podejście do SRM reprezentowali Stefan W. Hell i Jan Wichmann, którzy w 1994 roku przedstawili teoretyczną koncepcję Mikroskopii Wymuszonego Wygaszania Emisji (STED, ang. *Stimulated Emission Depletion*) (Hell i Wichman, 1994). Pierwszą demonstrację eksperymentalną tej metody przeprowadzono w 1999 roku, natomiast jej rozwinięcie obejmujące obrazowanie fluorescencyjnych nanokulek oraz żywych drożdży *Saccharomyces cerevisiae* i bakterii *Escherichia coli* przedstawiono już rok później (Klar i in., 2000). Metoda ta opiera się na selektywnym wygaszaniu fluorescencji za pomocą drugiej wiązki laserowej indukującej emisję wymuszoną, co pozwala na rejestrację sygnału z bardzo małych obszarów próbki i uzyskanie obrazu o rozdzielczości przekraczającej limit dyfrakcji Abbego. Choć początkowo STED była techniką uznawaną za nieprzydatną do badań żywych próbek ze względu na wysokie moce laserów, późniejsze badania wykazały jej skuteczność w obrazowaniu żywych komórek zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (Choquet, 2014).

Do technik SRM, obok STED i PALM rozwijanych od początku lat 2000., należą także Mikroskopia Stochastycznej Rekonstrukcji Optycznej (STORM, ang. *Stochastic Optical Reconstruction Microscopy*) oraz Mikroskopia z Oświetleniem Strukturalnym (SIM, ang. *Structured Illumination Microscopy*). Techniki STORM i PALM opierają się na podobnej zasadzie działania, z tą różnicą, że w STORM wykorzystuje się przełączalne organiczne fluorofory w środowisku redukującym, a w PALM – białka fluorescencyjne. Z kolei metoda SIM bazująca na zastosowaniu przestrzennego oświetlenia strukturalnego w mikroskopie fluorescencyjnym o szerokim polu widzenia, umożliwiła około dwukrotne przekroczenie granicy dyfrakcji (Choquet, 2014).

Trendy i techniki po Nagrodzie Nobla 2014 z chemii

Badania z użyciem nanoskopii umożliwiły m.in. obrazowanie retikulum endoplazmatycz-

nego żywej komórki, wizualizację architektury synaps w mózgu oraz obserwację lokalizacji, dyfuzji i struktury białek w komórce bakteryjnej (Godin i in., 2014; Werner i in., 2021). Rozwój mikroskopii superrozdzielczej przyczynił się do opracowania nowych strategii znakowania, takich jak metoda DNA-PAINT, wykorzystująca krótkotrwałe wiązanie znakowanych fluoroforem oligonukleotydów (nici obrazujące) z komplementarnymi sekwencjami przyłączonymi do celu (nici dokujące) (Werner i in., 2021). Metoda ta pozwala na obrazowanie różnych białek w tej samej próbce poprzez wymianę nici obrazujących o odmiennych sekwencjach DNA oraz uzyskanie obrazów o bardzo wysokiej rozdzielczości.

SRM znalazła szerokie zastosowanie w neurobiologii. Użycie techniki dSTORM umożliwiło wykrycie w mysich neuronach korowych, modelu choroby Alzheimerera, wczesną depolimeryzację F-aktyny oraz zaburzenia organizacji kolców dendrytycznych (Werner i in., 2021). Zaburzenia sklasyfikowano jako zdarzenie przyczynowe, ponieważ utrata synaptycznej F-aktyny poprzedza klasyczne cechy patologii Alzheimerera, w tym odkładanie β -amyloidu i neurodegenerację. Analogiczne zmiany organizacji F-aktyny obserwowano w materiale pośmiertnym pacjentów z chorobą Alzheimerera, u których stwierdzono deficyt funkcji pamięci (Werner i in., 2021).

Interesującym, choć mniej rutynowo stosowanym podejściem jest łączenie mikroskopii elektronowej z mikroskopią optyczną w ramach CLEM (ang. *Correlative Light and Electron Microscopy*). Łączenie mikroskopii elektronowej z mikroskopią optyczną, w tym z SRM, w ramach CLEM, a jej zastosowanie, ograniczają odmienne wymagania dotyczące preparatyki próbek. Utrwalanie, kontrastowanie metalami ciężkimi, odwodnienie i zatapianie w żywicy poprawiają kontrast w mikroskopii elektronowej, ale jednocześnie mogą osłabiać fluorescencję i uniemożliwiać stosowanie warunków wymaganych przez niektóre techniki SRM. Ich komplementarne zastosowanie, dzięki wykorzystaniu mrożenia pod wysokim ciśnieniem, opisano w pracy z 2025 roku analizującej transport dojadrowy kapsydu HIV-1 w ludzkich makrofagach. STED umożliwił mapowanie położenia kapsydu wzglę-

dem kompleksu poru jądrowego i ocenę częstości jego akumulacji, a CLEM i tomografia elektronowa wykazały zachowaną strukturę kapsydu oraz lokalne pęknięcia rusztowania poru jądrowego towarzyszące jego przejściu (Kreysing i in., 2025).

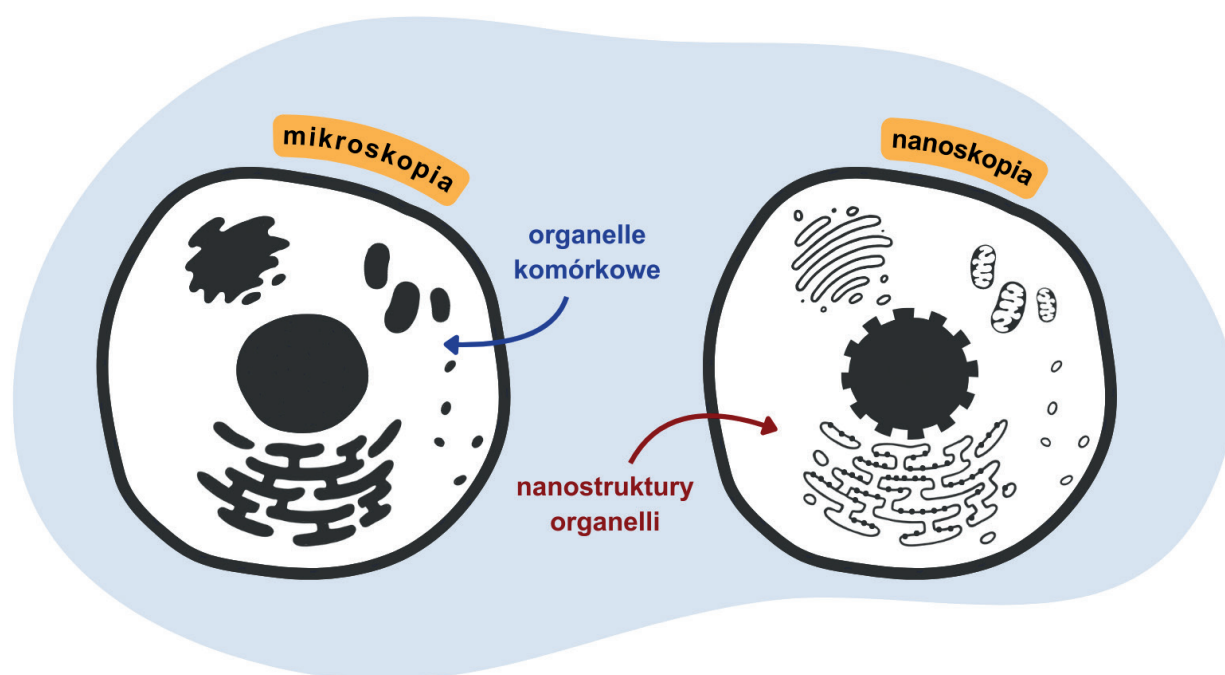
Jednym z najciekawszych kierunków rozwoju SRM w medycynie może stać się jej wykorzystanie w celach diagnostycznych. Dzięki możliwości obrazowania nanostruktur możliwa staje się identyfikacja wcześniej niewidocznych patologii morfologicznych, bez konieczności stosowania mikroskopii elektronowej (Ryc. 4). W badaniu obejmującym pacjentów z glejakiem oraz rakiem szyjki macicy, endometrium i jajnika (Xu i in., 2023) wykorzystano technikę SIM jako potencjalne narzędzie diagnostyczne płynnej biopsji nowotworowej. Wykazano, że płytki krwi różnią się liczbą i przestrzenną organizacją α -granul (ziarnistości) w zależności od obecności nowotworu, a obserwowane wzorce ulegają normalizacji po skutecznym leczeniu (Xu i in., 2023).

Rosnąca liczba publikacji w dziedzinie superrozdzielczości udowadnia, że rozwój SRM, zapoczątkowany w XX wieku i uhonorowany Nagrodą Nobla w 2014 roku, nadal postępuje dynamicznie. Przyznanie wyróżnienia trzem niezależnym

badaczom pokazuje, że ten sam problem można rozwiązać różnymi metodami. Ominięcie limitu dyfrakcji przy jednoczesnym długotrwałym obrazowaniu żywych komórek wydawało się dotychczas nieosiągalne. Superrozdzielcze techniki nie zastąpiły wcześniejszych metod, lecz wzbogaciły je o wymiar przestrzenny i czasowy, pozwalając obserwować nanoorganizację struktur i zachodzące w nich procesy (Ryc. 4). Limit dyfrakcyjny Abbego pozostaje jednak niezmienny – opracowano jedynie strategie pozwalające obejść jego ograniczenia, podobnie jak pierwsze mikroskopy przezwyciężyły granice nieuzbrojonego oka.

System CRISPR-CAS jako rewolucyjna technika edycji genomu

Zarówno organizmy prokariotyczne, jak i eukariotyczne wytworzyły mechanizmy obrony przed patogenami. U bakterii i archeonów rodzajem odporności nabytej jest system CRISPR-Cas, który umożliwia im walkę z egzogennym materiałem genetycznym pochodzącym z wirusów czy plazmidów. Region CRISPR (ang. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) to powta-



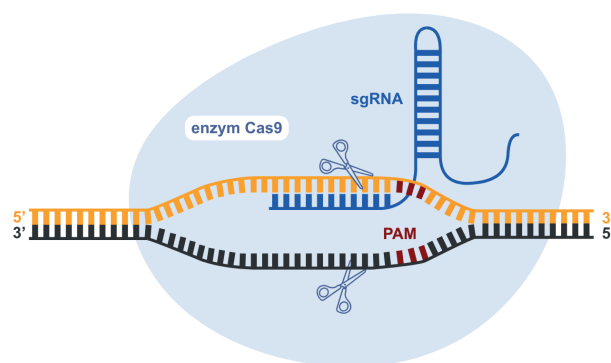
Ryc. 4. Schemat przedstawiający porównanie możliwości mikroskopii i nanoskopii w obrazowaniu organelli komórkowych oraz ich nanostruktur (na podstawie Müller i in., 2012)

rzające się sekwencje w DNA, pomiędzy którymi znajdują się unikatowe wstawki (tzw. spacer) pochodzące najczęściej z inwazyjnego materiału genetycznego, np. wirusów lub plazmidów. W pobliżym otoczeniu CRISPR znajdują się geny *cas* (ang. *CRISPR-associated*) kodujące: białka niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania całego systemu oraz tracrRNA. Odpowiedź z udziałem systemu CRISPR-Cas obejmuje trzy etapy: adaptację, biogenezę crRNA (CRISPR RNA) i interferencję. Pierwszy z nich – adaptacja – jest procesem włączenia nowego spaceru, tzw. protospacera, do regionu CRISPR. W kolejnym etapie region CRISPR ulega transkrypcji do długiego pre-crRNA, które następnie jest cięte przez specyficzne nukleazy skompleksowane z tracrRNA na krótkie crRNA niosące pojedynczy spacer z sekwencją powtórzoną. Ostatni etap to interferencja, czyli rozpoznanie i degradacja celu. Komplex crRNA-Cas rozpoznaje sekwencję docelową w obcym DNA/RNA dzięki komplementarności crRNA do protospacera oraz obecności sekwencji PAM (ang. *Protospacer Adjacent Motif*), po czym nukleazy Cas przecinają nić docelowego kwasu nukleinowego, prowadząc do unieczynnienia faga/plazmidu (Jinek i in., 2012; Rath i in., 2015). W obrębie systemu CRISPR-Cas możemy wyróżnić 6 typów (I–VI) różniących się między sobą mechanizmem i zestawem występujących białek (Morshedzadeh i in., 2024).

Nagroda Nobla za „Genetyczne Nożyczki”

Regiony CRISPR zostały po raz pierwszy zaobserwowane w genomie bakterii w 1987 r., a w 2002 r. przypisano im aktualną nazwę i rozpoznano geny z nimi związane (*cas*). Przeprowadzone w latach 2005–2011 badania doprowadziły do wyjaśnienia funkcji CRISPR-Cas jako adaptacyjnego systemu odpornościowego prokariotów oraz do odkrycia kolejnych jego elementów (Bhattacharya i Satpati, 2022). W 2012 roku, połączone zespoły naukowe Emmanuelle Charpentier i Jennifer A. Doudny, zidentyfikowały mechanizm interferencji DNA, w którym kompleks złożony z dwóch cząsteczek RNA: tracrRNA (ang. *trans-activating CRISPR RNA*) i crRNA, kieruje nukleazę Cas9 do wprowadzenia specyficznych, miejscowych dwu-

niciowych pęknięć DNA. Zespół naukowców pod ich kierownictwem połączył tracrRNA i crRNA, tworząc pojedynczą cząsteczkę nazwaną sgRNA (ang. *single-guide RNA*). Umożliwiło to powstanie prostego narzędzia do edycji genomu, w którym zaprojektowane sgRNA nakierowuje białko Cas9 na wybraną sekwencję i powoduje jej przecięcie (Ryc. 5.) (Jinek i in., 2012). To przełomowe odkrycie zaowocowało nagrodzeniem w 2020 r. Charpentier i Doudny Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii za „opracowanie metody edycji genomu”, wykorzystującej bakteryjny system CRISPR-Cas typu II.



Ryc. 5. Schemat ilustrujący edycję DNA z wykorzystaniem systemu CRISPR–Cas9

Opracowana przez francusko-amerykański zespół adaptacja bakteryjnego systemu CRISPR-Cas9 do edycji genów w komórkach eukariotycznych opiera się na wykorzystaniu endogennych mechanizmów naprawy dwuniciowych pęknięć DNA, które są indukowane przez nukleazę Cas9. W komórkach eukariotycznych dwuniciowe pęknięcia mogą być naprawiane poprzez niehomologiczne łączenie końców (NHEJ, ang. *Non-Homologous End Joining*) lub naprawą ukierunkowaną homologią (HDR, ang. *homology-directed repair*). HDR umożliwia naprawę uszkodzonego genu poprzez wykorzystanie dostarczonej egzogennej matrycy DNA o sekwencji homologicznej do regionu docelowego. Wprowadzenie takiego DNA donorowego pozwala na precyzyjne wstawienie, usunięcie lub modyfikację określonej sekwencji w genomie na drodze rekombinacji (Rath i in., 2015).

CRISPR dojrzewa – coraz więcej możliwości, coraz większa precyzja

Począwszy od 2012 roku, gdy zespoły E. Charpentier i J. Doudny opracowały system CRISPR-Cas9 jako narzędzie do edycji genomu, techniki oparte na CRISPR nadal intensywnie się rozwijają. Wśród nich jako najważniejsze można wymienić base editing i prime editing, które umożliwiają – odpowiednio – ukierunkowane zmiany pojedynczych nukleotydów oraz precyzyjne wprowadzanie insercji, delecji oraz podstawień bez konieczności generowania dwuniciowych pęknięć. Istotnym ograniczeniem technik opartych na CRISPR-Cas9 jest jednak zależność od sekwencji PAM, która zawęża liczbę możliwych miejsc docelowych w genomie. W ostatnich latach odkryto wiele nowych wariantów białek Cas, rozszerzających zakres rozpoznawanych PAM, tym samym zwiększając liczbę dostępnych celów edycji. Równolegle rozwijano również narzędzia, których zadaniem nie było edytowanie sekwencji DNA a regulacja ekspresji genów. W wyniku tych prac powstały techniki CRISPRi (CRISPR interference) oraz CRISPRa (CRISPR activation), w których białko Cas sprzężone jest odpowiednio z inhibitorem lub aktywatorem transkrypcji (Varshney i Burgess, 2025).

Genetyczna terapia przyszłości staje się rzeczywistością

Genetycznie zmodyfikowane modele zwierzęce odtwarzające choroby człowieka są kluczowe dla badań patogenezy. System CRISPR-Cas9, dzięki szybkiemu i precyzyjnemu wprowadzaniu kierunkowych zmian, znacznie przyspieszył ich tworzenie oraz rozwinął badania nad mechanizmami chorób i terapiami. W związku z tym, że modele te wymagają wprowadzania precyzyjnych zmian w DNA, rozwój techniki CRISPR-Cas9 bezpośrednio umożliwił stworzenie modeli chorób, takich jak choroba Parkinsona, mukowiscydoza, hipofosfatazja, choroby sercowo naczyniowe, osteoporoza, nowotwory czy dystrofia mięśniowa Duchenne’a, zarówno u gryzoni, jak i dużych zwierząt takich jak małpy, owce i świnię (Lee i in., 2020; Lin i in., 2022).

Intensywny rozwój technologii opartych na metodzie CRISPR-Cas9 sprawił, że stała się ona atrakcyjnym narzędziem w poszukiwaniu nowych terapii. System CRISPR-Cas9 jest już testowany w pierwszych badaniach przedklinicznych i klinicznych w leczeniu nowotworów, chorób krwi, chorób zakaźnych, neurologicznych oraz dziedzicznych chorób siatkówki, co potwierdza jej realny potencjał terapeutyczny (Morshedzadeh i in., 2024; Yang i in., 2025).

CASGEVY to pierwsza terapia oparta na technice CRISPR-Cas9, która została zatwierdzona przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu ciężkiej postaci anemii sierpowatej (SCD, ang. *Sickle Cell Disease*) oraz zależnej od transfuzji β -talasemii (TDT, ang. *Transfusion-Dependent Thalassemia*). Choroby te spowodowane są nieprawidłowościami związanymi z konformacją łańcucha β -hemoglobiny. (Yang i in., 2025). Terapia CASGEVY polega na pobraniu od pacjenta krwiotwórczych komórek macierzystych i progenitorowych CD34+, ich modyfikacji *ex-vivo* a następnie ich podaniu pacjentowi w formie pojedynczej infuzji. BCL11A to czynnik transkrypcyjny, który wyłącza ekspresję hemoglobiny płodowej (HbF), która fizjologicznie produkowana jest głównie w życiu płodowym. Po wyciszeniu ekspresji BCL11A za pomocą techniki CRISPR-Cas9, wzrasta wytwarzanie HbF w erytroblastach – większa ilość HbF z kolei, zwiększa ogólny poziom hemoglobiny i poprawia produkcję oraz funkcjonowanie czerwonych krwinek (Singh i in., 2024; Abdelazim i in., 2025). Choć przykład CASGEVY pokazuje realne zastosowanie CRISPR-Cas9 w leczeniu chorób, system ten wymaga nadal dalszej optymalizacji pod względem precyzji działania oraz wypracowania jasnych ram prawno-etycznych, zanim stanie się rutynowym narzędziem w praktyce medycznej (Morshedzadeh i in., 2024).

Genetyczne wsparcie dla rolnictwa XXI wieku

Technologie oparte na CRISPR-Cas są wykorzystywane także do edycji genomów roślin w celu wzmocnienia cech użytkowych roślin. CRISPR-

-Cas zastosowano już do edycji genów m.in. ryżu, soi, kukurydzy, ziemniaka, pszenicy czy jęczmienia w celu zwiększania odporności roślin na stres biotyczny i abiotyczny. Dodatkowo systemy CRISPR-Cas wykorzystywane są jako narzędzie do zwiększenia wydajności i jakości plonów. Różnorodność zastosowań tych systemów w modyfikacji genomów roślin pokazuje, jak istotnie technika ta usprawniła edycję genów i ułatwiła wdrażanie uzyskanych zmian. Aby w pełni wykorzystać potencjał tej technologii, konieczne jest jednak ograniczenie efektów *off-target*, oraz dalszy rozwój metod dostarczania. Istotne jest także uporządkowanie aspektów prawnych i etycznych związanych z modyfikowaniem DNA (Chen i in., 2024).

Badania Charpentier i Doudny nie zakończyły się jedynie Nagrodą Nobla w 2020 roku, ale zapoczątkowały wciąż niezwykle dynamicznie rozwijającą się technikę edycji genomu opartą na systemie CRISPR-Cas9. Poszczególne elementy tego systemu są stale modyfikowane, co pozwala na rozszerzanie możliwości jego zastosowania oraz opracowywanie rozwiązań dla istniejących ograniczeń.

NAGRODA NOBLA W UJĘCIU SOCJOLOGICZNYM

Analiza omówionych przez nas w artykule Nagród Nobla z lat 2005–2024 pozwala na sformułowanie stwierdzenia o jej roli jako centralnego mechanizmu strukturalnego współczesnej nauki, zdecydowanie wykraczającego swoim znaczeniem i wpływem poza „jedynie” najbardziej prestiżowe potwierdzenie jakości badań. Poprzez selektywne sankcjonowanie określonych odkryć, metod i interpretacji teoretycznych, Nagroda Nobla współtworzy trajektorie badawcze, kierunki alokacji zasobów oraz hierarchie instytucjonalne w globalnym systemie wiedzy.

PARADYGMATY, MARGINALIZACJA WIEDZY I SPOŁECZNA LEGITYMIZACJA FAKTÓW NAUKOWYCH

Historia odkrycia *H. pylori* stanowi modelowy przykład zależności między innowacyjnością

a społeczną legitymizacją odkrycia w ramach globalnego systemu nauki. Już w 1886 roku profesor Walery Jaworski opisał spiralne bakterie (*Vibrio rugula*) obecne w soku żołądkowym oraz wysunął hipotezę o ich roli patogennej w chorobie wrzodowej. Trafność tej obserwacji została potwierdzona dopiero sto lat później, jednak przez dekady pozostawała ona poza głównym nurtem dyskusji naukowej.

Marginalizacja ta wynikała z dwóch czynników. Po pierwsze, publikowanie prac w języku polskim ograniczało ich oddziaływanie do lokalnego środowiska akademickiego i utrudniało włączenie do międzynarodowego obiegu naukowego (Wallerstein, 2004). Po drugie, hipoteza Jaworskiego pozostawała w sprzeczności z dominującym paradygmatem „*no acid, no ulcer*”, zgodnie z którym żołądek uznawano za środowisko sterylne. Dopiero badania Marshalla i Warrena, uhonorowane Nagrodą Nobla w 2005 roku, doprowadziły do uznania choroby wrzodowej za schorzenie zakaźne, a sama nagroda odegrała rolę mechanizmu legitymizującego tę zmianę.

NOBEL JAKO MECHANIZM STABILIZACJI NOWYCH PARADYGMATÓW BADAWCZYCH

Podobną funkcję stabilizującą można zaobserwować w innych przypadkach. W 2012 roku John Gurdon i Shinya Yamanaka wykazali odwracalność różnicowania komórek, zapoczątkowując rozwój medycyny regeneracyjnej i personalizowanej. W 2024 roku Victor Ambros i Gary Ruvkun zostali uhonorowani za badania nad miRNA, które dostarczyły informacji na temat nowego sposobu regulacji ekspresji genów wykraczającego poza klasyczne spojrzenie na przepływ informacji genetycznej opisany przez centralny dogmat biologii molekularnej. Z kolei przełamanie limitu dyfrakcji Abbego przez Stefana Hella, Erica Betziga i Williama E. Moerner w 2014 roku przekształciło mikroskopię w nanoskopię, redefiniując granice obserwowalności. W każdym z tych przypadków Nagroda Nobla pełniła funkcję systemowego mechanizmu stabilizującego, utrwalając nowe interpretacje oraz ukierunkowując rozwój badań.

TECHNONAUKA I TEORIA AKTORA-SIECI

Znaczna część współczesnych nauk biologicznych funkcjonuje w logice tak zwanej „technonauki”, tworząc złożone socjotechniczne asambláže, w których instrumenty technologiczne, interesy ekonomiczne i praktyki instytucjonalne są ze sobą nierozzerwalnie splecione w procesie produkcji wiedzy i technologii (Latour, 2005; Kitchin i Lauriault, 2014). Osiągnięcia takie jak rozwój metod opartych na GFP w mikroskopii superrozdzielczej czy wykorzystanie systemu CRISPR-Cas9 ilustrują zacieranie granicy między faktem przyrodniczym a artefaktem technologicznym. Zgodnie z teorią ANT, rozwijaną m.in. przez Bruno Latoura, elementami sprawczymi (mediatorami) w procesie naukowym są nie tylko badacze, lecz także artefakty technologiczne, infrastruktura oraz procedury eksperymentalne (Latour, 1996). „Aktor nieludzki” (aktant) nie posiada intencji, lecz jego obecność jako obowiązkowego punktu przejścia (ang. *obligatory passage point*), strukturalnie warunkuje możliwości badawcze (Callon, 1986). W tym sensie CRISPR-Cas9 czy GFP współorganizują pole naukowe, determinując zakres pytań badawczych i tempo postępu.

Nagroda Nobla, wyróżniając przełomy technologiczne, promuje określoną wizję nauki – skoncentrowaną na zaawansowanej infrastrukturze biomedycznej oraz zespołowym modelu produkcji wiedzy. Laureat w takim przypadku, przestaje być figurą indywidualnego geniusza zamieniając się raczej w widocznego menedżera” zarządzającego „fabryką wiedzy” – skomplikowanym asamblażem ludzi, grantów i aparatury (Zuckerman, 1967; Zwart, 2010).

EFEKT MATEUSZA, TEORIA SYGNAŁÓW I KONCENTRACJA ZASOBÓW

Konsekwencje prestiżu noblowskiego wykraczają poza wymiar epistemologiczny. Zgodnie z koncepcją efektu Mateusza (Merton, 1968), uznanie i zasoby kumulują się wokół już uprzywilejowanych badaczy i instytucji, co w przypadku Nagrody Nobla przekłada się na ponadproporcjonalne finansowanie, większą widoczność

i łatwiejszy dostęp do grantów, pogłębiając nierówności między centrami a peryferiami nauki (Neikirk i in., 2024). Mechanizm ten można również interpretować w świetle teorii sygnałów (Spence, 1973), zgodnie z którą Nagroda Nobla działa jako silny wskaźnik jakości w warunkach asymetrii informacji, kierując zasoby do „atestowanych” obszarów badań. W efekcie dochodzi do konwersji kapitału symbolicznego w ekonomiczny i społeczny (Bourdieu, 1986).

Zjawisku temu towarzyszy także proces określany mianem „Noblowskiej Dumy”, polegający na strategicznym wykorzystywaniu „odbitego blasku” prestiżu laureatów przez uniwersytety i państwa w celu wzmacniania swoich pozycji rankingowych oraz przyciągania partnerstw przemysłowych (von Zedtwitz i in., 2025). Nobel w ten sposób oprócz opisywania (poprzez „weryfikację jakości”) struktury globalnej nauki, aktywnie ją współtworzy, niejednokrotnie przy tym reprodukując geopolityczne i ekonomiczne hierarchie w polu nauki¹.

PODSUMOWANIE

Na podstawie opisanych przypadków można stwierdzić, że Nagroda Nobla działa jako katalizator innowacji, lecz jej wpływ jest selektywny i strukturalny. Przykłady, od Walerego Jaworskiego poczynając, na systemie CRISPR-Cas9 kończąc, wskazują, że nauka funkcjonuje jako proces społeczny, w którym kapitał symboliczny – skoncentrowany w instytucjonalnych mechanizmach nagradzania takich jak Nagroda Nobla – ulega konwersji w kapitał finansowy, infrastrukturalny i polityczny. Nagroda Nobla nie ogranicza się więc do retrospektywnego uhonorowania odkryć, lecz pełni rolę mechanizmu dyscyplinującego przyszłość badań, wskazując, które metody i obszary powinny dominować w globalnym systemie wiedzy.

¹ Do 2024 roku zaledwie pięć krajów odpowiada za ponad 80% nagród Nobla w dziedzinach medycyny, fizyki i chemii, a co trzecia instytucja chlubiąca się nagrodą nigdy nie była miejscem, w którym te przełomowe odkrycia faktycznie zostały dokonane (von Zedtwitz i in., 2025)

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają serdeczne podziękowania za wsparcie oraz pomoc merytoryczną dr Zuzannie Michalskiej z Uniwersytetu Warszawskiego. Dodatkowo, dziękujemy serdecznie za wsparcie mentorskie oraz wszelką serdeczność i życzliwość przewodniczącym Warszawskiego Oddziału PTBK: dr hab. Edycie Brzósce-Wójtowicz oraz dr hab. Karolinie Archackiej z Uniwersytetu Warszawskiego.

OŚWIADCZENIA AUTORÓW

Wszyscy autorzy deklarują wkład w powstanie artykułu, zaakceptowali kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu.

Konceptualizacja: Oliwia Woźniak, Dominika Kulma

Analiza literatury: Zuzanna Szumska, Agata Wikarska, Dominika Kulma, Jakub Ostrowski, Paulina Lipska, Jakub Kaczyński;

Redagowanie – przygotowanie pierwszego szkicu: Jakub Ostrowski, Oliwia Woźniak; Redagowanie – weryfikacja i edycja: Jakub Kaczyński, Jakub Ostrowski;

Grafiki: Dominika Kulma, Anna Szewczyk-Chycka;

Nadzór: Oliwia Woźniak, Jakub Ostrowski

Administracja projektem: Oliwia Woźniak, Anna Szewczyk-Chycka

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

Abbe, E., 1873. Beiträge zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 9, 413–468.
<https://doi.org/10.1007/BF02956173>

Abdelazim, O.T.F., Sharafeldin, A.K., Kawari, M., Hasan, Z.A.I.Y., i Toorani, Z.A., 2025. Advances in sickle cell disease treatment: a comparative review of hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy (Casgevy and Lyfgenia). *Stem Cells and Development* 34(17–18), 363–373.
<https://doi.org/10.1177/15473287251362882>

Ahmed, N., 2005. 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*: Is the debate over? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 4(1), 17.
<https://doi.org/10.1186/1476-0711-4-17>

Bergmann, T., Liu, Y., Skov, J., Mogus, L., Lee, J., i in., 2022. Production of human entorhinal stellate cell-like cells by forward programming shows an important role of Foxp1 in reprogramming. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10, 976549.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.976549>

Betzig, E., Patterson, G.H., Sougrat, R., Lindwasser, O.W., Olenych, S., Bonifacio, J.S., Davidson, M.W., Lippincott-Schwartz, J., Hess, H.F., 2006. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science* 313(5793), 1642–1645.
<https://doi.org/10.1126/science.1127344>

Bhaskaran, M., Mohan, M., 2014. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Veterinary Pathology* 51(4), 759–774.
<https://doi.org/10.1177/0300985813502820>

Bhattacharya, S., Satpati, P., 2022. Insights into the mechanism of CRISPR/Cas9-based genome editing from molecular dynamics simulations. *ACS Omega* 8(2), 1817–1837.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05583>

Bourdieu, P., 1986. The forms of capital, w: Richardson, J.G. (red.), *Handbook of Theory and Research for the Sociology of Education*. Greenwood Press, New York, s. 241–258.

Callon, M., 1986. Some elements of a sociology of translation: Domestication of the scallops and the fishermen of St. Brieuc Bay, w: Law, J. (red.), *Power, Action and Belief: A New Sociology of Knowledge?* Routledge and Kegan Paul, London, s. 196–229.

Chen, F., Chen, L., Yan, Z., Xu, J., Feng, L., i in., 2024. Recent advances of CRISPR-based genome editing for enhancing staple crops. *Frontiers in Plant Science* 15, 1478398.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1478398>

Choi, J., Jang, E., Jeong, H., Hwang, J., Cho, H. i in., 2025. Novel miRNAs, miR-937-3p, miR-4536-3p, and miR-4650-5p, can modulate neuronal differentiation via the Wnt/MAPK pathway in SH-SY5Y cells. *Molecular Neurobiology* 62(9), 11681–11695.
<https://doi.org/10.1007/s12035-025-05002-4>

Choquet, D., 2014. The 2014 Nobel Prize in Chemistry: a large-scale prize for achievements on the nanoscale. *Neuron* 84(6), 1116–1119.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.002>

- Condrat, C.E., Thompson, D.C., Barbu, M.G., Bugnar, O.L., Boboc, A., i in., 2020. miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. *Cells* 9(2), 276.
<https://doi.org/10.3390/cells9020276>
- DeVeale, B., Swindlehurst-Chan, J., Belloch, R., 2021. The roles of microRNAs in mouse development. *Nature Reviews Genetics* 22(5), 307–323.
<https://doi.org/10.1038/s41576-020-00309-5>
- Dhaiban, S., Chandran, S., Noshi, M., Sajini, A.A., 2025. Clinical translation of human iPSC technologies: advances, safety concerns, and future directions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 13, 1627149.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1627149>
- Dickson, R.M., Cubitt, A.B., Tsien, R.Y., Moerner, W.E., 1997. On/off blinking and switching behaviour of single molecules of green fluorescent protein. *Nature* 388(6640), 355–358.
<https://doi.org/10.1038/41048>
- García de Abajo, F.J., 2010. Optical excitations in electron microscopy. *Reviews of Modern Physics* 82(1), 209–275.
<https://doi.org/10.1103/RevModPhys.82.209>
- Godin, A.G., Lounis, B., Cognet, L., 2014. Super-resolution microscopy approaches for live cell imaging. *Biophysical Journal* 107(8), 1777–1784.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.08.028>
- Goel, H., Goel, A., 2024. MicroRNA and rare human diseases. *Genes* 15(10), 1243.
<https://doi.org/10.3390/genes15101243>
- Gupta, A.K., Krasnoslobodtsev, A.V., 2025. Nucleic-acid-based approaches for detection of microRNA. *RNA NanoMed* 2(1).
<https://doi.org/10.59566/ISRNN.2025.0201A>
- Hashmi, F., 2025. The Easter Discovery That Transformed Medicine: Marshall, Warren, and *Helicobacter pylori*. OncoDaily.
<https://oncodaily.com/blog/marshall-278741> (dostęp 6 marca 2026)
- Hell, S.W., Wichmann, J., 1994. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy. *Optics Letters* 19(11), 780–782.
<https://doi.org/10.1364/OL.19.000780>
- Jang, D., Kim, C.J., Shin, B.H., Lim, D.H., 2024. The biological roles of microRNAs in *Drosophila* development. *Insects* 15(7), 491.
<https://doi.org/10.3390/insects15070491>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A., i in., 2012. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096), 816–821.
<https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kim, T.Y., Lee, B.D., 2025. Current therapeutic strategies in Parkinson's disease: future perspectives. *Molecules and Cells* 48, 100274.
<https://doi.org/10.1016/j.mocell.2025.100274>
- Kitchin, R., Lauriault, T.P., 2014. Towards critical data studies: Charting and unpacking data assemblages and their work. *Programmable City Working Paper* 2.
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2474112 (dostęp 3 marca 2026).
- Klar, T.A., Jakobs, S., Dyba, M., Egner, A., Hell, S.W., 2000. Fluorescence microscopy with diffraction resolution barrier broken by stimulated emission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(15), 8206–8210.
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.15.8206>
- Konturek, J.W., 2003. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *Journal of Physiology and Pharmacology* 54(Suppl. 3), 23–41.
- Kreysing, J.P., Heidari, M., Zila, V., Cruz-León, S., Obaraska-Kosinska, A., i in., 2025. Passage of the HIV capsid cracks the nuclear pore. *Cell* 188(4), 930–943.e21.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.008>
- Kusters, J.G., Van Vliet, A. H. M., Kuipers, E.J., 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews* 19(3), 449–490.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
- Latour, B., 1996. On actor-network theory: A few clarifications. *Soziale Welt* 47, 369–381.
<https://www.jstor.org/stable/40878163>
- Latour, B., 2005. *Reassembling the Social: An Introduction to Actor-Network-Theory*. Oxford University Press.
- Lee, H., Yoon, D.E., Kim, K., 2020. Genome editing methods in animal models. *Animal Cells and Systems* 24(1), 8–16.
<https://doi.org/10.1080/19768354.2020.1726462>
- Li, Y., Choi, C.W., Leung, K., Jiang, F., Graham, D. i in., 2023. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 8(6), 553–564.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)

- Lin, Y., Li, J., Li, C., Tu, Z., Li, S., i in., 2022. Application of CRISPR/Cas9 system in establishing large animal models. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10, 919155.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.919155>
- Liu, S., Dong, H., 2025. RNA signaling in skeletal muscle: the central role of microRNAs and exosomal microRNAs. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 13:1639123.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1639123>
- Ma, C.P., Lo, S.J., Tan, B.C.M., 2025. Good things come in small packages: the discovery of small RNAs in the smallest animal model. *Biomedical Journal* 48(1), 100832.
<https://doi.org/10.1016/j.bj.2025.100832>
- Marshall, B.J., Armstrong, J.A., McGeachie, D.B., Glancy, R.J., 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *The Medical journal of Australia*, 142(8), 436–439.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x>
- Merton, R.K., 1968. The Matthew effect in science. *Science* 159, 56–63.
<https://doi.org/10.1126/science.159.3810.56>
- Marshall, B.J., Armstrong, J.A., McGeachie, D.B., Clancy, R.J., 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Medical Journal of Australia* 142(8), 436–439.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x>
- Meuler D.A., 2011. *Helicobacter pylori* and the Bacterial Theory of Ulcers. National Center for Case Study Teaching in Science. National Science Teaching Association.
<https://www.nsta.org/ncss-case-study/helicobacter-pylori-and-bacterial-theory-ulcers> (dostęp: 7 marca 2026).
- Moerner, W.E., Kador, L., 1989. Optical detection and spectroscopy of single molecules in a solid. *Physical Review Letters* 62(21), 2535–2538.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.62.2535>
- Morshedzadeh, F., Ghanei, M., Lotfi, M., Ghasemi, M., Ahmadi, M., i in., 2024. An update on the application of CRISPR technology in clinical practice. *Molecular Biotechnology* 66(2), 179–197.
<https://doi.org/10.1007/s12033-023-00724-z>
- Müller, T., Schumann, C., Kraegeloh, A., 2012. STED microscopy and its applications: new insights into cellular processes on the nanoscale. *ChemPhysChem* 13(8), 1986–2000.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201100986>
- Neikirk, K., Vue, Z., Vue, N., Barongan, T., Vang, C., i in., 2024. Disparities in funding for Nobel Prize awards in medicine and physiology across nationalities, races, and gender. *Journal of Cellular Physiology* 239, e31157.
<https://doi.org/10.1002/jcp.31157>
- Ni, M., Zhuo, S., So, P.T.C., Yu, H., 2017. Fluorescent probes for nanoscopy: four categories and multiple possibilities. *Journal of Biophotonics* 10(1), 11–23.
<https://doi.org/10.1002/jbio.201600042>
- NobelPrize.org, 2005a
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/marshall/lecture/> (dostęp 5 marca 2026)
- NobelPrize.org, 2005b.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/press-release/> (dostęp 6 marca 2026)
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., Peng, C., 2018. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 9: 402.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Okano, H., Morimoto, S., 2022. iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell* 29, 189–208.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.01.007>
- Osborn, T.M., Hallett, P.J., Schumacher, J.M., Isacson, O., 2020. Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinson's disease patients. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 14, 58.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00058>
- Peng, Y., Croce, C.M., 2016. The role of microRNAs in human cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 1, 15004.
<https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>
- Pinch, T.J., Bijker, W.E., 1984. The social construction of facts and artefacts: Or how the sociology of science and the sociology of technology might benefit each other. *Social Studies of Science*, 14(3), 399–441.
<https://doi.org/10.1177/030631284014003004>
- Pincock, S., 2005. Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. *The Lancet* 366(9495), 1429.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67651-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67651-)
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A., i Lundgren, M., 2015. The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. *Biochimie* 117, 119–128.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.025>

- Saviana, M., Le, P., Micalo, L., Del Valle-Morales, D., Romano, G. i in., 2023. Crosstalk between miRNAs and DNA Methylation in Cancer. *Genes* 14: 1075.
<https://doi.org/10.3390/genes14051075>
- Sawamoto, N., Doi, D., Nakanishi, E., Sawamura, M., Kikuchi, T. i in., 2025. Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease. *Nature* 641, 971–977.
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08700-0>
- Singh, A., Irfan, H., Fatima, E., Nazir, Z., Verma, A., i Akilimali, A., 2024. Revolutionary breakthrough: FDA approves CASGEVY, the first CRISPR/Cas9 gene therapy for sickle cell disease. *Annals of Medicine and Surgery* 86(8), 4555–4559.
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002146>
- Song, S.J., Nam, Y., Rim, Y.A., Ju, J.H., Sohn, Y., 2024. Comparative analysis of regulations and studies on stem cell therapies: focusing on induced pluripotent stem cell (iPSC)-based treatments. *Stem Cell Research and Therapy* 15, 447.
<https://doi.org/10.1186/s13287-024-04065-9>
- Spence, M., 1973. Job Market Signaling. *The Quarterly Journal of Economics* 87, 355–374.
<https://doi.org/10.2307/1882010>
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., i in., 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145–1147.
<https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>
- Varshney, G.K., Burgess, S.M., 2025. CRISPR-based functional genomics tools in vertebrate models. *Experimental and Molecular Medicine* 57(7), 1355–1372.
<https://doi.org/10.1038/s12276-025-01514-0>
- von Zedtwitz, M., Gutmann, T., Engelmann, P., 2025. The Nobel “pride” phenomenon: An analysis of Nobel Prize discoveries and their recognition. *Research Policy* 54, 105150.
<https://doi.org/10.1016/j.respol.2024.105150>
- Wallerstein, I., 2004. *World-Systems Analysis: An Introduction*. Duke University Press.
- Wang, Z., Peng, Y., Zhou, H., Zhang, M., Ju, D. i in., 2025. miRNA-based drugs: challenges and delivery strategies. *Applied Microbiology and Biotechnology* 109(1), 247.
<https://doi.org/10.1007/s00253-025-13620-0>
- Werner, C., Sauer, M., Geis, C., 2021. Super-resolving microscopy in neuroscience. *Chemical Reviews* 121(19), 11971–12015.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01174>
- Wightman, B., 2024. It's about time: the heterochronic background for the 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Disease Models and Mechanisms* 17(11), dmm052187.
<https://doi.org/10.1242/dmm.052187>
- Xu, P., Deng, H., Hong, Z., Zhong, S., Chen, F., i in., 2023. Superresolution fluorescence microscopy of platelet subcellular structures as a potential tumor liquid biopsy. *Small Methods* 7(10).
<https://doi.org/10.1002/smt.202300445>
- Xu, S.J., Hu, H.T., Li, H.L., Chang, S., 2019. The role of miRNAs in immune cell development, immune cell activation, and tumor immunity: with a focus on macrophages and natural killer cells. *Cells* 8(10), 1140.
<https://doi.org/10.3390/cells8101140>
- Yang, P., Khoshandam, M., Bhia, I., Raji, S., Soltaninejad, H., i in., 2025. Integrating CRISPR/Cas technology with clinical trials: principles, progress and challenges. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 20(6), Article 101068.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2025.101068>
- Yao, X., Zhang, K., Na, T., Wang, Y., Guo, Y. i in., 2025. Human iPSC-derived spinal neural progenitors enhance sensorimotor recovery in spinal cord-injured NOD-SCID mice via differentiation and microenvironment regulation. *Cell Death and Disease* 16, 637.
<https://doi.org/10.1038/s41419-025-07961-x>
- Zeng, X., Couture, L.A., 2013. Pluripotent stem cells for Parkinson's disease: progress and challenges. *Stem Cell Research and Therapy* 4, 25.
<https://doi.org/10.1186/scrt173>
- Zuckerman, H., 1967. Nobel laureates in science: Patterns of productivity, collaboration, and authorship. *American Sociological Review* 32, 391–403.
<https://doi.org/10.2307/2091086>
- Zuckerman, H., 1978. The Sociology of the Nobel Prize: Further Notes and Queries. *American Scientist* 66(4), 420–425.
- Zwart, H., 2010. The Nobel Prize as a reward mechanism in the genomics era: Anonymous researchers, visible managers and the ethics of excellence. *Bioethical Inquiry* 7, 299–312.
<https://doi.org/10.1007/s11673-010-9248-3>