


wprost

WT.

POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCyny
I ZDROWIA POLAKÓW



JAK POLSCY NAUKOWCY
TWORZĄ INNOWACYJNE LEKI:
ORYGINALNE, GENERYCZNE,
BIOLOGICZNE I BIOPODOBNE

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA, PRYZNANYCH PRZEZ
MINISTRA NAUKI W RAMACH PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



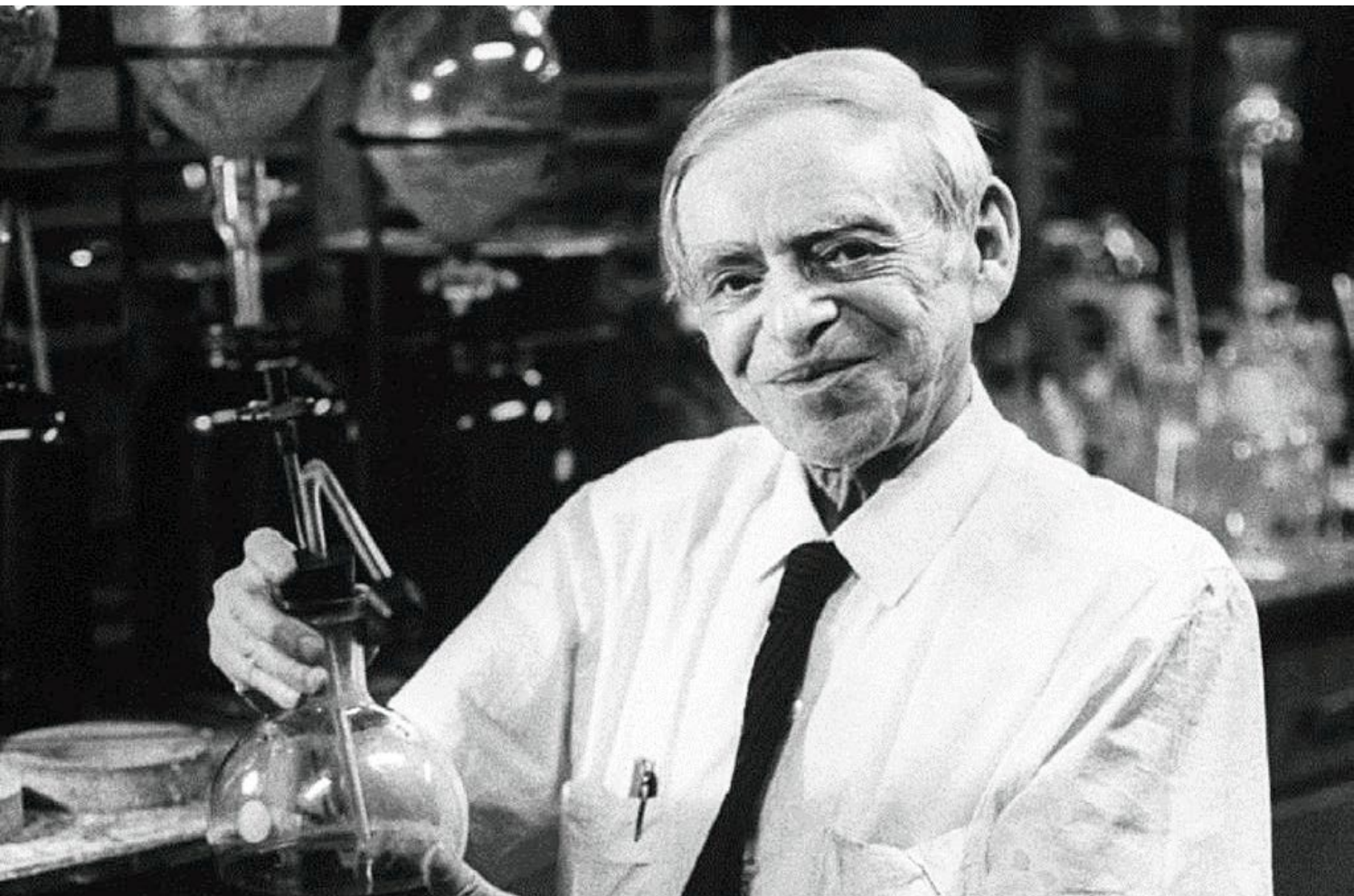
Nauka dla rozwoju medycyny

Spis treści

Jako pierwsi opracowali lek ratujący życie	3
Prof. Jacek Jemielity: mRNA to naukowy przełom	13
Prof. Marcin Kołaczkowski: Tworzenie nowych leków to bieg sztafetowy	29
Prof. Piotr Trzonkowski: Przełom na miarę odkrycia insuliny	58
Dr Adriana Kiędzierska-Mencfeld: Mamy już pierwsze leki biopodobne	73
Naukowcy z UW: Sztuczna inteligencja pomaga odkryć nowe leki	89
Quiz o lekach, które są tworzone w Polsce	105
Leki polskich naukowców: Quiz	110
Prof. Jakub Fichna: Odkrywamy leki w przyrodzie	116
Prof. Jarosław Biliński: Chcemy stworzyć biosyntetyczny lek z mikrobiomu	123

Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



JAKO PIERWSI OPRACOWALI LEK RATUJĄCY ŻYCIE

Fot. Facebook

Kazimierz Funk (1884-1967), polski biochemik

Nauka dla rozwoju medycyny

*Funk za własne pieniądze kupował nowoczesny sprzęt do laboratorium, jeździł do podwarszawskich rzeźni i skupował trzustki, z których produkowano insulinę. Spasowicz opracował własną metodę przedłużania czasu działania insulinę: **DZIĘKI ZAANGAŻOWANIU POLSKICH NAUKOWCÓW BYLIŚMY PRZED WOJNĄ NIE TYLKO JEDNYM Z PIERWSZYCH KRAJÓW PRODUKUJĄCYCH LEK RATUJĄCY ŻYCIE CHORYCH NA CUKRZYCĘ, ale też jednym z największych jej eksporterów.***



Tekst: **Anna Rogala**

Cukrzyca – przed erą insulinoterapii – była chorobą nieuleczalną i śmiertelną. Na początku lat 20. XX wieku odsetek pacjentów chorych na cukrzycę w państwach uprzemysłowionych wynosił od 0,5 do 2 procent populacji. Niewiele wiadano

Nauka dla rozwoju medycyny

o tej chorobie, ani jaka jest jej etiologia, ani jak ją leczyć. Terapia polegała głównie na drakońskiej diecie, które doprowadzała do skrajnego wycieńczenia organizmu. Wynalezienie leku na chorobę, która pustoszy organizm i powoduje tak poważne konsekwencje, jak retinopatia cukrzycowa czy nefropatia, było jednym z największych wyzwań dla naukowców na całym świecie.

Banting, Best, Macleod - odkrycie na miarę Nobla

Przełom w historii medycyny nastąpił w listopadzie 1921 roku. Dr Frederick Banting (1891-1941), chirurg oraz student medycyny Charles Best (1899-1978), którzy pracowali w laboratorium kierowanym przez Jamesa Richarda Macleod'a (1876-1935) na Uniwersytecie w Toronto w Kanadzie, odkryli insulinę. Na początku 1922 roku po raz pierwszy podano ten lek choremu na cukrzycę 14-letniemu Leonardowi Thomsonowi. Chłopcu w stanie śpiączki, wywołanej ketozą cukrzycową, insulina uratowała życie. To wydarzenie wywołało wielkie poruszenie

Nauka dla rozwoju medycyny

w medycznym świecie. Amerykańscy lekarze początkowo sceptycznie nastawieni do wynalazku, zmienili zdanie, gdy nowatorska terapia pomogła 14-letniej Elizabeth Hughes, córce sekretarza stanu USA, chorej na cukrzycę typu 1. Szwedzka Akademia Nauk postanowiła docenić niezwykle odkrycie i już rok później przyznano Nagrodę Nobla Bantingowi i Macleod’owi. Komitet pominał jednak wkład pracy młodego Besta, ale dr Frederick Banting w uznaniu zasług asystenta, podzielił się z nim nagrodą pieniężną.

Nowym lekiem, na który czekali pacjenci, szybko zainteresował się amerykański przemysł farmaceutyczny
i W 1923 ROKU POJAWIŁY SIĘ PIERWSZE INSULINY NA RYNKU. *Wkrótce lek zaczęto produkować również w Europie: w Danii, Anglii, Holandii. W styczniu 1924 roku do tych krajów dołączyła Polska.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Inicjatywa Kazimierza Funka - produkcja insuliny w Polsce

Państwowy Zakład Higieny (PZH), który powstał w 1918 roku (jako Centralny Zakład Epidemiologiczny), miał za zadanie m.in. kształtować zdrowie publiczne, zapobiegać chorobom przewlekłym. Ludwik Rajchman (1881-1965), bakteriolog i działacz społeczny, pierwszy dyrektor PZH, zaproponował stanowisko kierownika Zakładu Biochemii światowej sławy polskiemu biochemikowi, odkrywcy witaminy B1 i twórcy terminu „witamina” Kazimierzowi Funkowi (1884-1967). Fundacja Rockefellera zgodziła się pokrywać pensję i naukowiec w 1923 roku podpisał kontrakt na cztery lata.

Funk prowadził prace badawcze nad witaminami z grupy B, zajmował się biochemią białek, hormonów, enzymów trawiennych. Zdawał sobie sprawę, że zapotrzebowanie na insulinę było duże, a sprowadzanie jej z zagranicy kosztowne, dlatego postanowił zająć się wytwarzaniem tego leku. W 1924 roku, na podstawie opublikowanych prac dr. Bantinga i Besta, dotyczących me-

Nauka dla rozwoju medycyny

tody pozyskania insuliny, rozpoczęto produkcję. Lek był podawany pacjentom w jednej z klinik szpitala w Warszawie. Niestety pierwsze insuliny nie były dobrze oczyszczone i szybko ulegały dezaktywacji. Kazimierz Funk prowadził więc badania nad poprawą jej jakości. Jego zaangażowanie w produkcję insuliny było tak duże, że nie tylko za własne pieniądze kupił nowoczesny sprzęt do laboratorium, ale też jeździł do podwarszawskich rzeźni i skupował wieprzowe i wołowe trzustki.

”*Wyniki swoich badań, m.in. dotyczących wpływu insuliny na gospodarkę fosforanową, PUBLIKOWAŁ W MIĘDZYNARODOWYCH CZASOPISMACH NAUKOWYCH. Jako jeden z pierwszych naukowców interesował się doustnym stosowaniem insuliny.*

W 1924 roku w Państwowym Zakładzie Higieny wyprodukowano 315 000 j.m. insuliny, dwa lata później

Nauka dla rozwoju medycyny

produkowano już prawie 1 mln jednostek insuliny, a w 1929 roku aż 1 390 000 j.m.

Tomasz Spasowicz - produkcja insuliny na skalę światową

W 1926 roku Kazimierz Funk, rozczarowany, że został pominięty w wyborach na kierownika Katedry Biochemii na Uniwersytecie Warszawskim, ponadto kończył mu się kontakt, zdecydował się wyjechać z Polski. Ludwik Rajchman potrzebował jego następcy w Państwowym Zakładzie Higieny, aby kontynuować produkcję insuliny. Wybrał doskonale wykształconego chemika, Tomasza Spasowicza (1890-1970) z lubelskiego oddziału PZH, który prowadził tam badania nad otrzymywaniem insuliny w skali laboratoryjnej. Spasowicz, dzięki stypendium Fundacji Rockefellera, jesienią 1927 roku odbył zagraniczne szkolenia w Zakładzie Fizjologii Uniwersytetu w Toronto, w laboratoriach uniwersyteckich w Waszyngtonie, Bostonie, Londynie. Tam miał możliwość zapoznania się z metodami otrzy-

Nauka dla rozwoju medycyny

wania insuliny oraz jej kontroli farmakologicznej. Rok później wrócił do Polski i rozpoczął pracę w Dziale Surowic i Szczepionek w PZH w Warszawie. W utworzonym przez siebie Oddziale Organopreparatów rozpoczął zmodyfikowaną metodę produkcji insuliny z trzustek bydlęcych. Okazało się, że otrzymane przez niego preparaty insulinowe były tak dobrej jakości, że nie traciły aktywności podczas przechowywania.

Leczenie insuliną nie było jednak takie łatwe: poprawa czystości preparatów skróciła czas ich działania, pacjenci musieli wykonywać zastrzyki nawet 2-3 razy dziennie. Do wydłużenia czasu działania wykorzystano odkrycie duńskiego lekarza Hansa Christiana Hagedorna (1888-1971), który do insuliny dodał protaminę, czyli białko otrzymywane z nasienia łososi lub pstrągów. Wyniki innych badań wykazały, że dłuższy czas działania insuliny można było uzyskać za pomocą dodania małych ilości cynku. W ten sposób w 1935 roku uzyskano insulinę cynkowo-protaminową o przedłużonym czasie działania.


Nauka dla rozwoju medycyny

*Tomasz Spasowicz opracował swoją metodę produkcji takiej insuliny, **WYKORZYSTUJĄC PROTAMINĘ Z TZW. MLECZKA RYB ŁOSOSIOWATYCH, PSTRAĞÓW I TROCI.** W 1938 roku uruchomił produkcję insuliny o przedłużonym działaniu hipoglikemicznym.*

Wkrótce Polska stała się czwartym krajem w Europie, po Wielkiej Brytanii, Danii i Niemczech, produkującym insulinę. Produkcja cały czas się zwiększała: w 1934 roku produkowano 8 846 800 j.m., a w 1938 roku – 25 220 250 j.m. Od 1935 roku nadwyżki insuliny eksportowano, najpierw do Czechosłowacji, a następnie do Estonii i Jugosławii. W 1938 roku ponad 30 proc. polskiej insuliny sprzedawano za granicę.

Wybuch II wojny światowej w 1939 roku nie zastopował produkcji insuliny w Warszawie. Nazistowskie Niemcy bardzo potrzebowały tego leku, dlatego PZH zajmował się jego wytwarzaniem aż do końca wojny.

Nauka dla rozwoju medycyny

Według prof. Józefa W. Grotta (1894-1973), specjalisty w zakresie cukrzycy, Spasowicz zapisał się w kartach historii medycyny jako uznany naukowiec, który nie tylko „dał krajowi pierwszy preparat insuliny o przedłużonym działaniu w postaci insuliny cynkowo-protaminowej”, ale też zadbał o „dostateczny zapas insuliny na okres wojny oraz bezpośrednio na najbliższy okres powojenny”. Tomasz Spasowicz pracował nad wytwarzaniem insuliny aż do 1966 roku. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



mRNA TO NAUKOWY PRZEŁOM

Fot. Materiały prasowe

Prof. dr hab. Jacek Jemielity z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, założyciel i prezes ExplorNA Therapeutics.

Nauka dla rozwoju medycyny

Nasz wynalazek został wylicencjonowany przez BioNTech i żyje swoim życiem. W tej chwili jest w 12 różnych badaniach klinicznych dotyczących leczniczych szczepionek przeciwnowotworowych. CAŁY CZAS PRACUJEMY NAD ROZWOJEM TECHNOLOGII mRNA, SZUKAJĄC TAKICH ROZWIĄZAŃ, KTÓRE Z mRNA UCZYNIĄ JESZCZE LEPSZY TERAPEUTYK – MÓWI PROF. DR HAB. JACEK JEMIELITY z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, założyciel i prezes ExploRNA Therapeutics.



Tekst: **Anna Koprzas-Fijołek**

Zarówno w akademickim zespole, jak również w spółce spin-off ExploRNA Therapeutics zajmuje się Pan Profesor technologią mRNA do zastosowań terapeutycznych. Jaką rolę odgrywa mRNA?

Nauka dla rozwoju medycyny

mRNA to nasz komórkowy przepis na białko. Wszystkie białka w naszym organizmie powstają według tego mechanizmu. Białka są odpowiedzialne za większość procesów zachodzących w naszych komórkach, w naszych organizmach. mRNA pozwala na wytworzenie w organizmie człowieka dowolnego białka, w tym takich, które mają potencjał terapeutyczny.

Technologia mRNA została wykorzystana w szczepionkach antycovidowych...

To było spektakularne wykorzystanie tej technologii. Szczepionki powstały w rekordowo krótkim czasie i okazały się niezwykle skuteczne. Rekordowo krótki czas wynika z tego, że ta technologia była opracowywana już ponad 30 lat wcześniej. Po prostu była gotowa do użycia w momencie, kiedy powstała taka potrzeba, związana z pandemią.

Modyfikowaniem mRNA zajmuje się Pan Profesor już od ponad 20 lat. Jakie osiągnięcia przez ten czas były najważniejsze?

Nauka dla rozwoju medycyny

Jednym z ważniejszych osiągnięć była praca dotycząca stabilizacji mRNA. mRNA ze swej natury jest cząsteczką nietrwałą. Żeby wykorzystać ją terapeutycznie, trzeba zwiększyć jej stabilność w warunkach komórkowych. Nam to się udało. W 2007/2008 roku opublikowaliśmy prace pokazujące, jak – przy użyciu subtelnych modyfikacji chemicznych – można mRNA stabilizować i dzięki temu powstaje, z tak modyfikowanego mRNA, więcej terapeutycznego białka. Wynalazkiem zainteresowała się firma BioNTech – ta sama, która kilkanaście lat później stworzyła pierwszą szczepionkę antycovidową wraz z Pfizerem.

Wynalazek został wylicencjonowany przez BioNTech i żyje swoim życiem.

W TEJ CHWILI JEST W 12 RÓŻNYCH BADANIACH KLINICZNYCH *dotyczących leczniczych szczepionek przeciwnowotworowych.*

Nauka dla rozwoju medycyny

To dla nas jest duża satysfakcja i duży sukces. Nie zostało to, niestety, wykorzystane w szczepionkach antycovidowych. Mamy pewne przypuszczenia, dlaczego tak się stało, ale to już inna historia. Cały czas pracujemy nad rozwojem technologii mRNA, szukając takich rozwiązań, które z mRNA uczynią jeszcze lepszy terapeutyk.

Potencjał mRNA jest bowiem znacznie większy niż tylko zastosowania antywirusowe.

To mogą być również zastosowania przeciwnowotworowe, w leczeniu chorób rzadkich, w medycynie regeneracyjnej, terapiach komórkowych i precyzyjnej modyfikacji genomu przy użyciu takich technologii, jak CRISPR-Cas9, za którą kilka lat temu przyznana została Nagroda Nobla.

Na czym polega najnowsze odkrycie Waszego zespołu?

Ten wynalazek również dotyczy modyfikacji końca 5' mRNA, zwanej AvantCapem. Zaproponowaliśmy taką modyfikację, która jest wykonana w miejscu na-

Nauka dla rozwoju medycyny

turalnych modyfikacji posttranskrypcyjnych mRNA. mRNA ulega modyfikacjom posttranskrypcyjnym. Kiedy już w komórce powstaje przepis na konkretne białko, mRNA może ulec pewnym naturalnym modyfikacjom.

Te modyfikacje są odwracalne i nie zawsze wiadomo jeszcze, jaka jest ich biologiczna funkcja, ale należy przypuszczać, że regulują one procesy związane z metabolizmem mRNA. My wybraliśmy konkretną pozycję, w której zachodzi taka modyfikacja, tylko że wprowadziliśmy tam grupę, która jest nieusuwalna, czyli modyfikacja jest nieodwracalna. Nam się wydaje, że tak oznaczone są te mRNA, które muszą ulegać ekspresji, czyli z tych mRNA muszą powstawać białka w sytuacji pewnego rodzaju stresu komórkowego. Nawet wtedy kiedy komórka wysyła sygnał, że ze względu na ten stres powinno się ograniczyć pewne funkcje komórkowe, m.in. syntezę białek w komórkach, ale pewne białka muszą być wytwarzane.

Nauka dla rozwoju medycyny

Nam się wydaje, że modyfikacja właśnie temu służy - żeby oznaczyć mRNA, które mają ulegać translacji, nawet w warunkach stresu.

„*Ten stres komórkowy może mieć różne przyczyny - **MOŻE TO BYĆ STAN CHOROBY KOMÓRKI CZY WŁAŚNIE INFEKCJA WIRUSOWA**, czy to, że my chcemy podać z zewnątrz coś np. terapeutyczne mRNA.*

Niezależnie od tego modyfikacja, którą my wprowadzamy, daje znacznie większą produkcję białka z tej samej ilości mRNA. To jest niezwykle ważne, dlatego że jest w tej chwili pewien limit podawania z zewnątrz mRNA jako terapeutyku. Limit jest wystarczająco wysoki, żeby rozważać mRNA do zastosowań przeciwwirusowych, ale już właśnie do leczenia nowotworów czy genetycznych chorób rzadkich, gdzie to białko musi powstawać przez bardzo długi czas i są konieczne wielokrotne podania takiego mRNA, może być zbyt niski. Dla-

Nauka dla rozwoju medycyny

tego bardzo ważne jest, by ciągle poprawiać tę technologię. Nam się to udało - dzięki naszej modyfikacji w badaniach na organizmach modelowych - myszach, obserwujemy kilkukrotne, a czasami nawet kilkudziesięciokrotne zwiększenie takiej produktywności. Z danej ilości RNA z modyfikacją powstaje kilka, kilkadziesiąt razy białka niż gdyby tej modyfikacji to RNA nie posiadało.

Można uzyskać efekt terapeutyczny przy znacznie niższej dawce?

Tak, a niższa dawka zawsze oznacza potencjalnie mniej skutków ubocznych, większe bezpieczeństwo takiego terapeutyku.

Nowa modyfikacja mRNA może być przełomowa dla współczesnej medycyny. Wasze odkrycie to dla naukowców ogromna satysfakcja. Dla pacjentów ogromna nadzieja...

Dla nas to ogromna satysfakcja. Naukowcy są silnie związani ze swoimi badaniami. Natomiast, rzeczywiście, ta propozycja udoskonalenia technologii mRNA otwiera nowe możliwości, jeśli chodzi o zastosowania

Nauka dla rozwoju medycyny

terapeutyczne. Oczywiście, droga od przedstawienia tej modyfikacji do wdrożenia jej i zastosowania w konkretnych terapiach jest bardzo długa i kosztowna.

Badania przeprowadzono na myszach. Co dalej?

Prowadzimy współpracę z wieloma firmami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, umożliwiając im skorzystanie z tej technologii. Te, które uda nam się przekonać, że rzeczywiście ta technologia również w ich rękach działa dużo lepiej niż to, co jest dostępne na rynku, będą planowały nowe terapie, wykorzystując ją.

*Sami też mamy ambicję, żeby tę technologię tworzyć we własnych projektach terapeutycznych, choć **KOSZT TYCH BADAŃ KLINICZNYCH W PIERWSZEJ I W DRUGIEJ FAZIE JEST OLBRZYMI,** a trzecia faza jest dostępna właściwie dla największych firm farmaceutycznych. Z uwagi właśnie na koszty.*

Nauka dla rozwoju medycyny

To odkrycie to także jedno z najważniejszych dokonań w karierze Pana Profesora... To również najbardziej skomplikowany i najbardziej kosztowny projekt w karierze naukowej Pana Profesora.

Z całą pewnością można tak powiedzieć. Obok wynalazku, który wylicencjonował BioNTech, ten jest dla mnie, w mojej ocenie, nawet bardziej wartościowy - ten efekt związany z ilością wytwarzanego białka jest bowiem jeszcze większy. Mamy też satysfakcję, że tym razem kolejny etap - pokazanie potencjału tej technologii na poziomie modeli zwierzęcych - wykonaliśmy sami, dzięki stworzeniu spółki spin-off ExploRNA. Dzięki temu spółce udało się zdobyć inwestora, co przełożyło się na umożliwienie przeprowadzenia niezwykle kosztownych badań.

Samo utworzenie spółki ma niebagatelne znaczenie...

Oczywiście, badania realizowane na uniwersytecie są prowadzone do pewnego momentu. Później to jest przestrzeń bardziej odpowiednia dla spółek technolo-

Nauka dla rozwoju medycyny

gicznych, które muszą wykonać szereg różnych działań, jak opracowanie produkcji w odpowiedniej skali, jakości, a także pokazanie w różnych układach modelowych, jak funkcjonuje ta technologia. Bez współpracy ze spółką badania nie mogłyby być przeprowadzone.

Odkrycie tej rangi nie byłoby możliwe bez współpracy zespołów - akademickiego i spółki oraz wzajemnego uzupełniania kompetencji...

Zespół badawczy na uniwersytecie jest interdyscyplinarny. Składa się z chemików, biofizyków, biochemików, biologów. To i tak dość szerokie kompetencje, jak na jeden zespół, ale brakowało nam jeszcze innych, związanych właśnie z badaniami na zwierzętach czy z pewnymi procesami pozwalającymi na wytwarzanie tego materiału, pakowanie w odpowiednie otoczki zapewniające wnikanie do komórek mRNA.

Dzięki współpracy akademickiej i spółki udało nam się wszystkie niezbędne kompetencje zgromadzić i wykorzystać właśnie w tym celu, aby pokazać użyteczność tej technologii do zastosowań terapeutycznych.

Nauka dla rozwoju medycyny

Podczas rozmów z polskimi naukowcami mówimy o wkładzie polskiej nauki dla rozwoju medycyny. Jak ocenia Pan Profesor ten wkład?

Zarówno technologia mRNA, jak i to nasze rozwiązanie poprawiające ją, ma duży potencjał. Natomiast jaki to będzie miało końcowo efekt, w ilu badaniach klinicznych zostanie wykorzystane, do ilu terapeutyków doprowadzi, to kwestia kilku lat, żeby poznać odpowiedź. My, dzięki stworzeniu spółki, mamy możliwość zwiększania prawdopodobieństwa, żeby to się wydarzyło. Rozwijając tę technologię, czynimy ją bardziej dostępną dla firm farmaceutycznych, które są zainteresowane jej wykorzystaniem. Potencjał jest bardzo duży, natomiast na efekty przyjdzie nam jeszcze trochę poczekać.

Biotechnologia odgrywa coraz większą rolę m.in. w rozwoju medycyny. O najważniejszych wyzwaniach dla jego rozwoju rozmawiano niedawno podczas międzynarodowej konferencji Central European BioForum 2024. Dyskutowano m.in.

Nauka dla rozwoju medycyny

o kwestiach wykorzystania terapii komórkowych i genetycznych w leczeniu chorób. Omawiano również zagadnienia dotyczące tworzenia innowacji biotechnologicznych wspierających pacjentów z rzadkimi chorobami lub takimi, które są obecnie nieuleczalne. Wręczono zostały także nagrody CEBioForum Awards. Jedną z nich otrzymał Pan Profesor - za największy wpływ na rzecz rozwoju sektora biotechnologicznego w Polsce...

Każdy lubi dostawać nagrody, ale staram się mieć do tego dystans. Oczywiście, bardzo się cieszę, że środowisko i jury doceniło mój wkład, staram się budować pomost między nauką akademicką a innowacjami biotechnologicznymi. Biotechnologia w Polsce znajduje się trochę w trudnym momencie: z jednej strony wszyscy podkreślają wagę tego, bo to jest istotne z punktu widzenia tworzenia nowych innowacji, postępu, co ma prowadzić do lepszej jakości życia społeczeństwa. Z drugiej strony mamy aktualnie pewną lukę w finansowaniu spółek biotechnologicznych. Restrukturyzo-

Nauka dla rozwoju medycyny

wane są różne agencje finansujące tego typu przedsięwzięcia.

To stawia w bardzo trudnej sytuacji innowacyjne spółki biotechnologiczne w Polsce.

*Z jednej strony cieszę się więc, że tego typu działania, które również my podejmujemy, są dostrzegane, z drugiej strony **POLSKA POTRZEBUJE STABILNEGO SYSTEMU, KTÓRY WSPIERA INNOWACYJNĄ BIOTECHNOLOGIĘ**, wspiera działania innowacyjnych firm biotechnologicznych i farmaceutycznych.*


To jest niezbędne, żebyśmy w przyszłości byli lepiej przygotowani na nadchodzące wyzwania. Na szereg chorób, które ciągle są trudno wyleczalne lub nieuleczalne. I tego typu wyzwania, jak kolejne pandemie, których zaistnienia nie możemy wykluczyć.

Nauka dla rozwoju medycyny

Specjaliści od epidemiologii są wręcz przekonani, że w mniej lub bardziej odległej przyszłości z pewnością czeka nas kolejna pandemia...

Miejmy nadzieję, że nie o takim zasięgu, jak ta ostatnia. Niestety, wirusy podlegają ciągłej ewolucji. „Starają się” być lepiej przygotowane na zaatakowanie nas, dlatego my też musimy być lepiej przygotowani na odpiernie tego ataku.

Jakie kolejne wyzwania przed Panem Profesorem, przed Waszym zespołem?

Mam nadzieję, że już wkrótce będę mógł powiedzieć o pewnych badaniach, które robimy na uniwersytecie. W tej chwili ze względu na ochronę własności intelektualnej nie mogę o tym mówić. Te badania związane są również z technologią mRNA. Nowe rozwiązanie ma na celu przede wszystkim lepsze przystosowanie technologii mRNA do leczenia genetycznych chorób, chorób rzadkich. Celujemy w to, żeby ekspresja RNA zachodziła w komórkach jak najdłużej. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



*Prof. Marcin
Kołaczkowski*

TWORZENIE NOWYCH LEKÓW TO BIEG SZTAFETOWY

Nauka dla rozwoju medycyny

*Dziś nie jest już tak, że naukowiec w laboratorium opracowuje lek, a potem sam wprowadza go na rynek. Rozwój leku bardziej przypomina sztafetę. Jedne firmy specjalizują się w projektowaniu cząsteczek biologicznie aktywnych, inne wyszukują takie nowości i próbują zainteresować nimi globalne koncerny – **O TYM, JAK TWORZY SIĘ LEK, DLACZEGO TRWA TO NAWET 20 LAT – MÓWI PROF. MARCIN KOŁACZKOWSKI**, prodziekan Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum ds. nauki i rozwoju, a jednocześnie jeden z głównych naukowców w Departamencie Innowacyjnym Adamed Pharma.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Mówił Pan, że marzeniem każdego naukowca zajmującego się poszukiwaniem nowych leków jest to, żeby zrobić coś wartościowego dla ludzkości. Czy

Nauka dla rozwoju medycyny

naukowiec pracujący w Polsce ma dziś szansę przyczynić się do powstania nowego leku?

Oczywiście, na wiele sposobów. Po pierwsze, biorąc udział w badaniach podstawowych, które służą wyjaśnieniu różnego rodzaju zjawisk, np. patomechanizmu chorób, poszukiwaniu nowych tzw. celów biologicznych dla leków, czyli np. receptorów lub enzymów związanych z regulacją pewnych zaburzonych funkcji w organizmie. Wiele badań podstawowych służy budowaniu wiedzy na temat tego, jak funkcjonuje organizm, w jaki sposób „psuje się”, jakie działania terapeutyczne warto w związku z tym podjąć. To bardzo ważne badania bez których nie będzie nowych leków.

Istotną rolę pełnią też naukowcy opracowujący nowe modele badawcze stosowane w poszukiwaniu leków, a także różnego rodzaju technologie, które są wykorzystywane w badaniach nad nowymi lekami i opracowywaniu produktów leczniczych.

Kolejna kwestia to poszukiwanie już konkretnych rozwiązań farmakoterapeutycznych, czyli samych leków.

Nauka dla rozwoju medycyny

”*Mogą to być substancje chemiczne tzw. małocząsteczkowe lub leki biologiczne - makromolekuły, które **MOGĄ DZIAŁAĆ W ODPOWIEDNI SPOSÓB NA ORGANIZM, PRZECIWDZIAŁAJĄC PROCESOM CHORO- BOWYM.***

W tych pracach również biorą udział naukowcy zarówno z uniwersytetów, jak z firm farmaceutycznych, także tych mniejszych (zwanymi w dzisiejszej nomenklaturze biotechnologicznymi). Stało się to możliwe przede wszystkim dzięki temu, że ok. 20 lat temu nastąpiła duża zmiana, jeśli chodzi o sposób poszukiwania nowych leków.

Na czym ta zmiana polega?

Wcześniej poszukiwanie nowych leków to była domena dużych firm farmaceutycznych, które prowadziły badania – od pomysłu do wdrożenia leku na rynek. Nie mogły tego robić mniejsze firmy, ze względu na duży poziom złożoności procesu, jak i wysokie koszty. W XXI wieku na-

Nauka dla rozwoju medycyny

stąpiła zmiana: okazało się, że duże firmy farmaceutyczne są bardzo sprawne w procesach rozwojowych – czyli w przeprowadzaniu dużych, skomplikowanych badań umożliwiających wprowadzenie leku na rynek – natomiast są często mniej kreatywne i mniej efektywne, jeśli chodzi o same pomysły na nowe terapie i nowe cząsteczki.

„*Dziś funkcjonuje taki – można powiedzieć: **SZTAFETOWY MODEL POSZUKIWANIA NOWYCH LEKÓW, GDZIE „WIĘKSZA RYBKA ZJADA MNIEJSZĄ”**. Pomysły, pierwsze cząsteczki aktywne są opracowywane przez mniejsze firmy farmaceutyczne, biotechnologiczne lub ośrodki naukowe.*

Często współpracują one z dużymi firmami farmaceutycznymi lub z firmami stworzonymi specjalnie w celu „wyłapywania” ciekawych projektów i pomocy w ich dalszym rozwoju, który wymaga zarówno kom-

Nauka dla rozwoju medycyny

petencji, jak i przede wszystkim środków, których te małe podmioty nie mają. Takie firmy mogą potem oferować już bardziej rozwinięte projekty dużym koncernom, a one same zajmują się wyłącznie transferem innowacji z etapu early discovery do early development. Na etap końcowego rozwoju leku najczęściej wchodzi duże firmy farmaceutyczne, które są w stanie prowadzić badania kliniczne fazy 2B i fazy 3, by wprowadzić lek na rynek. No i oczywiście ostatecznie mają możliwości sprzedaży produktu w skali globalnej. Poszukiwanie leków innowacyjnych ma sens bowiem tylko wtedy gdy myśli się o innowacji w skali globalnej.

Czy jest szansa, że w Polsce powstaną polskie leki innowacyjne, oryginalne? Wciąż na to czekamy...

Krótką odpowiedź brzmi - tak. Choć trzeba jasno powiedzieć, że jest to ogromne wyzwanie. Polska na pewno jest dziś przygotowana do tego, by prowadzić produkcję leków innowacyjnych czy opracowywanie leków tzw. leków biopodobnych; jest też w pełni gotowa, by prowadzić badania kliniczne dalszych faz (2B, 3) –

Nauka dla rozwoju medycyny

jesteśmy w czołówce światowej, jeśli chodzi o tego typu badania. Mamy też dosyć dobry poziom nauk podstawowych, o dużym potencjale, ale relatywnie małym doświadczeniu w *drug discovery*. W ciągu 30 lat nie da się bowiem nadrobić lat zaniedbań wynikających z historii Polski, zaborów, wojny, okresu PRL. Ten okres jest nadrabiany bardzo intensywnie: ostatnie 20 lat, od czasów wejścia Polski do UE, to naprawdę przełom.

Obecnie **MAMY W POLSCE BARDZO DYNAMICZNIE ROZWIJAJĄCY SIĘ INNOWACYJNY SEKTOR FARMACEUTYCZNO-BIOTCHNOLOGICZNY**, jednak tego typu firmy zaczęły powstawać dopiero ok. 20 lat temu. W niektórych przypadkach działy innowacyjne powstawały wewnątrz, wewnątrz już istniejącej firmy, jak np. w Adamed, Polpharma, Celon.

Nauka dla rozwoju medycyny

Inne firmy, jak np. Selvita, Ryvu, Molecure startowały od zera. W Polsce proces rozwoju innowacji przebiega dobrze, a na tle innych krajów Europy Wschodniej – nawet bardzo dobrze. Jesteśmy w czołówce, obok Słowenii, Węgier.

A wracając do pytania: czy w Polsce mogą powstawać innowacyjne, oryginalne leki „od pomysłu do apteki”: moim zdaniem to jest możliwe, choć ekstremalnie trudne. Nie wiem zresztą, czy to jest dziś najważniejsze.

W Danii dzięki przemysłowi farmaceutycznemu PKB został podwojony. Czy to jest możliwe w Polsce?

Na pewno nasze firmy będą miały coraz większy wpływ na PKB. Warunkiem nie jest jednak to, by w Polsce powstawały leki od fazy pomysłu do realizacji. Tak jak już wspomniałem wcześniej, innowacje farmaceutyczne mają charakter globalny. Kluczowe jest abyśmy mieli w tym procesie coraz większy, znaczący udział. Nie oznacza to jednak, że musimy sami robić wszystko od A do Z. Cały świat się specjalizuje, firmy się specjalizują, niektóre w generowaniu nowych pomysłów, inne we wprowadzaniu

Nauka dla rozwoju medycyny

ich na rynek. To nie są te same ekipy naukowców. Jedne prowadzą badania nad nowymi receptorami, enzymami, cząsteczkami, inne prowadzą badania prowadzące do stwierdzenia, czy dana cząsteczka jest bezpieczna, czy ma szansę być skuteczna i czy w związku z tym można ją podać ludziom, a jeszcze inne prowadzą badania kliniczne, potwierdzające ostatecznie użyteczność terapeutyczną. W niektórych przypadkach, głównie największych firm, te zespoły są częścią jednego przedsiębiorstwa; w innych przypadkach pracują one w różnych organizacjach, mniejszych firmach, uczelniach, firmach świadczących usługi badawcze, czy też wreszcie w dużych koncernach, często pochodzących z różnych krajów.

Uważam, że jeśli Polska stałaby się kuźnią pomysłów wczesnych kandydatów na leki, które wychodzą z fazy badawczej do fazy rozwojowej, to byłby to bardzo dobry scenariusz. Nawet jeśli rozwój tych cząsteczek byłby prowadzony potem we współpracy z zespołami w innych krajach, czy nawet koordynowany i finansowany przez inne firmy. Oczywiście z zachowaniem umów li-

Nauka dla rozwoju medycyny

cencyjnych, odpowiednich praw dla podmiotów polskich. Do wprowadzenia na rynek leku oryginalnego potrzebne są ogromne fundusze, szacunki są różne – od kilkuset milionów USD do nawet 2-3 mld USD. Wiąże się to z ogromnym ryzykiem.

*Dlatego moim zdaniem na razie **KO-**
NIECZNE SĄ DZIAŁANIA „SZTAFETOWE”,
we współpracy z zagranicznymi centra-
mi finansowymi, centrami kompetencji.*

Przecieramy szlaki, ale nie możemy wywazać otwartych drzwi; specjaliści z zagranicy robili to wiele razy, my dopiero zaczynamy, więc początkowo musimy to robić we współpracy, również po to, by kolejny projekt realizować już w większym stopniu samodzielnie.

To jest kwestia kompetencji, możliwości laboratoryjnych, ale też potencjału finansowego. Innowacje farmaceutyczne powstają w dużym, dojrzałym ekosystemie, którego my stajemy się dopiero częścią. Do nie-

Nauka dla rozwoju medycyny

dawna Polska niestety nie kojarzyła się w ogóle z innowacją farmaceutyczną, ale to się na szczęście dynamicznie zmienia w ostatnich latach i bardzo ważne jest aby ten trend kontynuować.

Na co dzień zajmuje się Pan poszukiwaniem nowych substancji biologicznie aktywnych, kandydatów na leki. Skąd biorą się pomysły na nowe leki?

Zawsze na początku musimy zidentyfikować potrzebę medyczną. Wydaje się oczywiste, że potrzebny jest lek na daną chorobę, musimy jednak wiedzieć konkretnie: jakie są szczegółowe potrzeby, jakie rozwiązania terapeutyczne mogłyby pomóc. Trzeba zdefiniować, dla kogo lek powinien być opracowany, dla jakiej grupy pacjentów i jakie konkretnie cechy posiadać, aby tę potrzebę medyczną realnie zaspokajać.

Czyli przykładowo lek na konkretny nowotwór, chorobę kardiologiczną, czy np. obszar, którym Pan się szczególnie zajmuje, to znaczy neuropsychiatria?

Tak, ale jeszcze znacznie bardziej szczegółowo. Trzeba jasno określić, co jest wyzwaniem, bo wiele

Nauka dla rozwoju medycyny

leków już mamy dziś do dyspozycji. Musimy ustalić, co jednak wciąż jest dziś jest problemem. Na przykład w leczeniu depresji – opóźniony początek działania leków przeciwdepresyjnych, czy brak odpowiedzi albo słaba odpowiedź na leczenie u ok. 30 proc. pacjentów. Trzeba więc stwierdzić, że chcemy przyspieszyć początek działania leku, zrozumieć mechanizmy lekooporności. Następnie wchodzi już czysta nauka – musimy ustalić jak osiągnąć cel, który sobie założyliśmy. Zadać sobie pytanie, co musimy zmodyfikować z działania organizmu i jak to zrobić, aby stworzyć szansę na poprawę. Wciąż istnieje wiele tzw. nisz terapeutycznych, które trzeba odpowiednio zidentyfikować.

W Adamed **SZUKALIŚMY M.IN. SPOSOBU LECZENIA SYMPTOMÓW PSYCHOTYCZNYCH W OTĘPIENIU**, głównie typu *alzheimerowskiego*.

Nauka dla rozwoju medycyny

Nie ma obecnie leków, które byłyby zaprojektowane w celu leczenia psychoz u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Są leki, których celem jest leczenie psychoz w schizofrenii, ale to nie jest to samo. Nie są one wystarczająco skuteczne, a ich stosowanie może wręcz niejednokrotnie pogorszyć stan pacjenta z otępieniem. Definiując to wskazanie, jak również poszukując rozwiązań terapeutycznych, współpracowaliśmy intensywnie z naukowcami o silnym zapleczu klinicznym, głównie z Instytutu Psychiatri i Neurologii w Warszawie. Wspominam o tym, ponieważ istnieje coś takiego, co można nazwać „rzeczywistością przeglądową” – często naukowcy zajmujący się wyłącznie badaniami podstawowymi budują narracje rozwiązań medycznych, które nie zawsze są realnie związane z kliniką. Następnie, inne zespoły to powielają (czytając rzeczony prace przeglądowe, które tamci napisali), a ich projekty „grzęzną” w oderwaniu od rzeczywistości medycznej, co jest przyczyną frustra-

Nauka dla rozwoju medycyny

cji. Prawidłowe powiązanie projektu naukowego z kliniką jest kluczowe.

Wspomniał Pan o kandydacie na lek, w którego opracowaniu brał Pan udział: polscy naukowcy w laboratoriach Adamed opracowali molekułę, która może pomóc chorym cierpiącym na zaburzenia psychiczne m.in. w przebiegu choroby Alzheimera. Adamed zawarł umowę licencyjną na dalszy rozwój innowacyjnej cząsteczki z firmą amerykańską. To element tej „sztafety”, o której Pan wspominał?

Tak jest. Adamed, wraz z partnerami naukowymi z Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum i Instytutu Psychiatrii i Neurologii, opracował kandydata na lek, od pomysłu do ukończenia fazy badawczej (fazy drug discovery). Zrobiliśmy więc to, w czym się specjalizujemy i na czym się najlepiej znamy, czyli wyłoniliśmy cząsteczkę o optymalnych, naszym zdaniem, parametrach w badaniach przedklinicznych.

Nasz partner amerykański jest zaś liderem w transferze tego typu rozwiązań do badań klinicznych, a na-

Nauka dla rozwoju medycyny

stępnie w prowadzeniu takich badań. Jest także pionierem, który jako pierwszy na świecie wprowadził do terapii lek na psychozy w chorobie Parkinsona (nie w schizofrenii).

Trudno więc o bardziej kompetentnego partnera branżowego dla takiego projektu jak nasz. To rozwiązanie z pewnością zwiększa szanse na powodzenie projektu i zaistnienie leku w skali globalnej. Oczywiście, pełnia praw do rynku polskiego została przez Adamed zachowana.

Gdy już wiemy, jaka jest nisza terapeutyczna: do dalej?

Jeśli zdefiniujemy, że chcemy, aby np. lek przeciwdepresyjny działał szybciej, to musimy mieć pomysł, jak to zrobić, na poziomie naukowym, biochemicznym. Jeśli taki pomysł mamy, to przystępujemy do poszukania konkretnego rozwiązania, czyli szukamy cząsteczki, związku chemicznego, który będzie w stanie w dany zaburzony proces pozytywnie ingerować. Gdy mamy zdefiniowany konkretny receptor

Nauka dla rozwoju medycyny

lub enzym, szlak metaboliczny, który chcemy modyfikować – nazywamy to naszym celem biologicznym – wtedy dopasowujemy do niego terapię. Jeśli dobrze znamy strukturę, budowę tego celu biologicznego, to projektujemy cząsteczkę aktywną, trochę na zasadzie dopasowywania klucza do zamka. Dziś coraz częściej wspomagamy się w tym procesie komputerowo.

Opracowujemy cząsteczkę, która jest w stanie np. dany enzym czy receptor zablokować, albo też pobudzić, w zależności od tego, jaka jest potrzeba medyczna. Kiedy cząsteczka jest zaprojektowana, a tak naprawdę to wiele cząsteczek, nawet tysiące, muszą być one otrzymane metodami syntezy organicznej, rzadziej pozyskiwane ze źródeł naturalnych. Wreszcie, czeka nas żmudna i niewdzięczna praca polegająca na wykonaniu szeregu badań, sprawdzających właściwości otrzymanych cząsteczek innowacyjnych.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Sprawdzamy skuteczność, selektywność, rozpuszczalność, stabilność. **OKREŚLAMY CZY SIĘ WCHŁANIA, CZY DOCIERA DO MIEJSCA DZIAŁANIA W ORGANIZMIE, czy jest odpowiednio szybko wydalana (czy nie za szybko, a może czy się nie kumuluje). Kluczowym etapem badań są testy bezpieczeństwa.***

To przede wszystkim od ich wyników zależy, czy lek będzie mógł być podany ludziom. Powiedziałem, że te badania są niewdzięczne, bo tak naprawdę są one jak pułapki, które zastawiamy na tego swojego zawodnika (innowacyjną cząsteczkę, kandydata na lek). I w istocie, większość z tych badanych cząsteczek „pada w boju”. Sukcesem jest jeśli choć jedna z nich dotrze do fazy klinicznej.

Widać, że opracowywanie nowych leków to proces w którym nauka i to z wielu dyscyplin ma ogromne znaczenie.

Nauka dla rozwoju medycyny

Tak, wiele osób nie zdaje sobie z tego sprawy. Leki niestety „nie rosną na drzewach”, jak można by żartobliwie powiedzieć. To bardzo skomplikowane produkty, zaliczane do wysokich technologii. Nauka jednak to nie wszystko i o tym też trzeba pamiętać. Myśląc o projekcie lekowym, musimy też myśleć o kontekście rynkowym. Krótko mówiąc skąd weźmiemy środki, szczególnie na badania bardziej zaawansowanych faz. Mogą pomóc pieniądze z grantów, jednak tylko do pewnego momentu. W którymś momencie musi pojawić się partner biznesowy. W zasadzie od początku trzeba myśleć, w jaką niszę rynkową ma trafić projekt, w jaki sposób będziemy rozwijać ten projekt na rynku innowacji farmaceutycznej. Jaką korzyść „obieca” on potencjalnemu inwestorowi. O tym musimy myśleć niemal od początku i w to muszą być zaangażowani już naukowcy.

Niestety, dziś konkurencja o pieniądź jest bardzo duża, a z uwagi na ogromny koszt badań nad nowymi lekami, szacowany na od kilkuset milionów, do na-

Nauka dla rozwoju medycyny

wet kilku miliardów dolarów, połączony z ogromnym ryzykiem, znalezienie finansowania na projekty rozwoju farmaceutycznego jest bardzo dużym wyzwaniem.

Czyli: sztafetowy rozwój?

Jest to to dziś absolutny standard. Wiele podmiotów kompetentnych w kreowaniu rozwiązań farmakoterapeutycznych nie jest dziś w stanie samodzielnie ponieść ryzyka rozwoju leku od A do Z. To jest też związane z odpowiedzialnością za stabilność biznesową organizacji. Symptodem dzisiejszych czasów są więc liczne umowy licencyjne. W ich zawieraniu pomagają tzw. targi biofarmaceutyczne, takie jak BIOInternational, czy BIOEurope, a także wiele innych, gdzie spotykają się głównie brokerzy innowacji, ale też naukowcy, oferujący sobie nawzajem projekty związane z dalszym rozwojem współpracy w kierunku opracowania leku. Dziś cały rynek nie jest nastawiony na to, że ktoś będzie rozwijał lek od A do Z, tylko na nawiązywanie współpracy, aliansów, umów licencyjnych. To jest

Nauka dla rozwoju medycyny

główny sposób działania. Spotykają się setki, a nawet tysiące ludzi z całego świata; bardziej aktywne firmy jeżdżą na takie targi kilka razy do roku, cały czas poszukując współpracy: jedne oferują usługi, inne projekty; mniejsze firmy oferują swoje produkty większym etc. To nie są jeszcze leki, tylko kandydaci na leki na różnym etapie rozwoju, ale to jest właśnie rynek innowacji farmaceutycznych. Aby mieć szansę w tym środowisku, musimy też zastanawiać się ciągle jak wyglądamy na tle konkurencji.

Trzeba orientować się w planach innych firm, czy nie wyprzedzą nas z lepszym, tańszym lekiem?

Tego nigdy nie wiemy, choć oczywiście firmy częściowo informują, nad czym prowadzą badania; trzeba śledzić strony internetowe tych firm, publikacje naukowe i prasowe, informacje giełdowe, specjalistyczne bazy danych. Ważne aby być w pełni świadomym otoczenia konkurencyjnego. Co ciekawe, nie zawsze z firmami robiącymi podobne rzeczy jak my musimy konkurować. Czasami, to właśnie takie firmy mogą się stać

Nauka dla rozwoju medycyny

naszymi partnerami. Tak było między innymi w naszym przypadku.

Aby zainteresować potencjalnego partnera/inwestora naszym projektem musimy pokazać, że mamy cząsteczkę, która rozwiązuje dany problem medyczny, robi coś, czego aktualnie dostępne leki nie potrafią.

*Musimy pokazać nowość, **MUSIMY POKAZAĆ PRZEWAGĘ I TO JUŻ WE WCZESNYCH BADANIACH.** Przekonać inwestora, że te duże i ryzykowne inwestycje, które będzie musiał ponieść na dalszy rozwój, mają szansę zapewnić sukces.*

Bardzo ważnym naszym zadaniem jest też pokazanie inwestorowi (czy to potencjalnemu partnerowi, czy własnemu zarządowi), że wykonaliśmy określone działania, aby wyeliminować pewne ryzyka związane z dalszym rozwojem. Np. że wykluczyliśmy wstępowanie określonych działań niepożądanych, czy niebezpiecz-

Nauka dla rozwoju medycyny

nych interakcji z innymi lekami. Przykładem jest jeden z kanałów potasowych w sercu (tzw. kanał hERG); wiele leków blokuje ten kanał i może wywołać potencjalnie śmiertelną arytmie. Trzeba wykazać, że ryzyko takiego działania niepożądanego zostało wykluczone. Tak więc kolejne etapy dotyczą tzw. de-riskingu, czyli obniżania ryzyka dalszego rozwoju. To ważne dla firmy, która będzie później wykonywała badania kliniczne: wie, że już ryzyko ich niepowodzenia jest mniejsze (a jest to bardzo ważne, ze względu na ogromne koszty badań klinicznych).

Musimy więc o projekcie myśleć całościowo. Trzeba też dbać o własność intelektualną: od początku cząsteczka musi być patentowalna, nie można ujawnić jej struktury. To jest duży problem dla naukowców pracujących na uniwersytetach, ponieważ celem nauki akademickiej jest rozwój wiedzy i informowanie o tym społeczeństwa. Z kolei firma farmaceutyczna ma na celu budować wartość swojego portfela produktowego. Konieczne jest patentowanie

Nauka dla rozwoju medycyny

swoich rozwiązań, ponieważ jeśli nie będzie patentu, to nikt nie zainwestuje dużych pieniędzy w badania. A tylko wyłączność rynkowa na dłuższy czas gwarantuje firmom innowacyjnym zarobek, który pozwala wydatkować kolejne środki na badania nad kolejnymi nowymi lekami. Naukowcy muszą uczyć się godzić ze sobą te działania.

Łączy Pan pracę naukową z biznesem. Jest ona konieczna, jeśli chcemy, by powstawały nowe leki?

Tak. A właściwie, konieczna jest współpraca naukowców akademickich z naukowcami pracującymi w firmach. Bo należy pamiętać, że w firmach nad innowacjami też pracują naukowcy. Sektor pharma-biotech to gałąź gospodarki typowo opartej na wiedzy. Lek to nie jest po prostu coś, co się zrywa drzewa i tabletkuje, a następnie zamyka w ładnej buteleczce. To substancje lub kombinacje substancji, które są ściśle przemyślane, poznane, i bardzo dogłębnie przebadane metodami naukowymi – zarówno pod kątem sposobu produkcji, oczyszczania, zapewnienia jakości, jak i wpływu na or-

Nauka dla rozwoju medycyny

ganizm – w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Do tego potrzebne są bardzo szerokie badania, mądrze prowadzone przez naukowców i finansowane przez sektor gospodarczy.

**”DZIŚ NIKT NIE JEST W STANIE SAM WY-
NALEŻĆ LEKU.** Nawet jeśli dziś zaprojektuję cząsteczkę, i okaże się za 15-20 lat, że ona wejdzie na rynek, to nie oznacza, że to ja „wymyśliłem lek”. **TO PRACA ZESPOŁOWA I ETAPOWA.**

Pracuje nad tym duża grupa ludzi. Co więcej, aby coś stało się lekiem, musi być dopuszczone do leczenia przez agencje regulacyjne, na podstawie wielu badań. Jeśli tych badań się nie wykona (z sukcesem), nie można mówić o leku. To co dziś wymyślamy i otrzymujemy to nie leki. To co najwyżej kandydaci na leki i czy lekami się staną nie dowiemy się bez bardzo dogłębnych, długich i niestety drogich badań.

Nauka dla rozwoju medycyny

Taki lek - jak insulina wynaleziona w laboratorium przez Buntinga i współpracowników - już nie powstanie?

Można powiedzieć żartobliwie, że wszystkie „łatwe do odkrycia” rzeczy już zostały odkryte. Nawet jednak jeśli przypadkiem odkryta zostałaby substancja, która miałaby wyjątkowe działanie we wczesnych badaniach i nie trzeba byłoby jej istotnie modyfikować, to i tak konieczne jest przeprowadzenie szeregu bardziej zaawansowanych badań przedklinicznych klinicznych. A na ich wykonanie, potrzeba czasu i pieniędzy. Bez nich nie będzie leku.

Wspomniał Pan, że Polska dokonała skoku, jeśli chodzi o rozwój innowacji farmaceutycznych w ostatnich latach. Jakie działania należałoby jeszcze podjąć, by wzmocnić potencjał powstawania w Polsce innowacyjnych leków?

Współpraca między naukowcami w sektorze akademickim i firmach cały czas istnieje i będzie się rozwijać. Wiele udało się zrobić w ciągu ostatnich 20 lat,

Nauka dla rozwoju medycyny

otrzymaliśmy ogromne wsparcie ze środków krajowych oraz unijnych, poprzez różne agendy rządowe. To było i jest nieocenione wsparcie.

”*Moim zdaniem, nie ustępujemy już dziś innym krajom na przykład jeśli chodzi o wyposażenie najlepszych laboratoriów. **DZIŚ DO POLSKI PRZYJEŹDZAJĄ PRACOWAĆ BADACZE Z INNYCH KRAJÓW, również z zachodu.***

Jesteśmy w wielu aspektach naszej działalności innowacyjnej już na zbliżonym poziomie do liderów, choć oczywiście, wiele rzeczy można i trzeba zrobić lepiej. Co można by ewentualnie dziś doradzić decydentom? Najważniejsze jest wsłuchiwanie się w to, co mówią przedstawiciele największych instytucji/ firm, które są zaangażowane w innowacje i odnoszą pewne sukcesy. A jedną z kwestii, na które zwraca się dziś uwagę, to dostosowanie zasad konkursów wspierających innowacje do re-


Nauka dla rozwoju medycyny

aliów opracowywania kandydatów na leki. Jak wspominałem wcześniej, proces opracowania leków jest bardzo długi, drogi i przede wszystkim etapowy. Bardzo ważne jest aby to zrozumieć i nie oczekiwać na przykład w każdym projekcie uzyskania na koniec zarejestrowanego leku, bo jest to nierealne. Dziś nie jest to w pełni optymalne i niekiedy projektom opracowania nowych leków stawia się podobne wymagania i horyzonty czasowe jak innowacjom znacznie prostszym. To może grozić zniechęceniem do podejmowania działań innowacyjnych w Polsce w tym sektorze i obniżeniem naszej konkurencyjności, z takim trudem wywalczanej. Mam nadzieję, że zostanie to zrozumiane i będzie implementowane na poziomie krajowym, we współpracy z ludźmi z naszej polskiej branży pharma-biotech. Nikt nie ma bowiem większej wiedzy na ten temat niż osoby, które przez ostatnie kilkanaście lat pracowały w tym tworzącym się ekosystemie. Warto rozmawiać z kluczowymi firmami i organizacjami; jeśli to się uda, to moim zdaniem, pójdziemy w dobrą stronę.

Nauka dla rozwoju medycyny

Kolejną istotną kwestią jest dbanie o rozwój kadr, dobrze przygotowanych do pracy w sektorze innowacji lekowych. Jak mam nadzieję wybrzmiało to już w tej rozmowie, opracowywanie nowych leków to nie tylko silna nauka, ale przede wszystkim coś co można by nazwać optymalizacją wielowątkową. Obejmuje ona nie tylko cechy chemiczne i farmakologiczne leku, ale także aspekty prawne (patentowanie) czy rynkowe (konkurencyjność, pozyskiwanie środków) i inne. Aby wyjść naprzeciw potrzebie kształcenia młodych badaczy posiadających takie kompetencje, kilka lat temu, na Wydziale Farmaceutycznym UJCM uruchomiliśmy studia Drug Discovery and Development. Są to anglojęzyczne studia magisterskie, poświęcone w całości wyłącznie aspektom poszukiwania i opracowywania nowych leków. W tworzenie kierunku i wykładanie na nim zaangażowali się nasi naukowcy, którzy mają doświadczenie w innowacyjnych projektach farmaceutycznych, a także mamy wsparcie strategicznych partnerów branżowych. Adamed Pharma i Ryvu Therapeu-

Nauka dla rozwoju medycyny

tics konsultowali nasz program studiów, a aktualnie angażują się w prowadzenie wybranych zajęć dla studentów oraz przyjmują stażystów. Współpraca akademicko-przemysłowa rozwija się więc nie tylko w sferze samych badań, ale także kształcenia, co jest bardzo ważne dla rozwoju branży w przyszłości. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



*Prof. Piotr
Trzonkowski*

**PRZEŁOM NA MIARĘ
ODKRYCIA INSULINY**

Nauka dla rozwoju medycyny

*Gdybyśmy mieli więcej rąk do pracy, to pewnie jutro **ZACZĘLIBYŚMY WYTWARZAĆ NIE TYLKO LEKI PRZECIW CUKRZYCY I STWARDNIENIU ROZSIANEMU**, ale też przeciw reumatoidalnemu zapaleniu stawów, chorobom zapalnym jelit, ciężkiej astmie, odrzucaniu przeszczepów – **MÓWI PROF. PIOTR TRZONKOWSKI**, jeden z pomysłodawców leczenia chorób autoimmunologicznych komórkami T-reg, pochodzącymi z naszego organizmu.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Opracowana przez Pana zespół i firmę Poltreg szczepionka przeciw cukrzycy typu 1, niedawno otrzymała amerykański patent. Czy jesteśmy coraz bliżej przełomu w cukrzycy typu 1? Co więcej: będziemy mieć „polską szczepionkę” przeciw cukrzycy?

Nauka dla rozwoju medycyny

Szczepionka już jest, tylko jeszcze w badaniach klinicznych. Częściowo możemy ją podawać, w ograniczony sposób, w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku w ramach tzw. wyjątku szpitalnego. Patent, o którym Pani wspomina, to jeden z naszych kilku patentów w tym wskazaniu, w samych Stanach Zjednoczonych już drugi. Cały czas projekt się rozwija, przechodzi kolejne fazy.

To już prosta droga do rejestracji?

Postępowanie patentowe toczyło się przez kilka lat. Jeśli będziemy już po autoryzacji, to znaczy uzyskamy zgodę na szerokie oferowanie naszej

Prof. Piotr Trzonkowski

kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, prezes zarządu firmy Poltreg SA. Jego zespół jako pierwszy na świecie wprowadził do leczenia terapię komórkową opartą o immunosupresyjne limfocyty T-regulatorowe.

Nauka dla rozwoju medycyny

szczepionki, to będziemy mieć pierwszeństwo, jeśli chodzi o rejestrację. Robimy wszystko, by stało się to jak najszybciej. Realna perspektywa to dla nas 4-5 lat. Nasza szczepionka przeciw cukrzycy ewoluuje.

Co to znaczy?

Zaczynaliśmy od podawania jej pacjentom mającym wczesne objawy cukrzycy typu 1. Z punktu widzenia choroby są to pacjenci bardzo zaawansowani: większa część komórek trzustkowych jest już u nich zniszczona. Teraz na całym świecie jest już trend, by poszukiwać pacjentów jak najwcześniej: można ich zdiagnozować nawet 5-6 lat przed wystąpieniem objawów cukrzycy typu 1. Wtedy zastosowanie takiej szczepionki jest znacznie bardziej efektywne: większość trzustki nie jest jeszcze zniszczona, jesteśmy w stanie ochronić ją prawie w całości. Być może takie osoby nigdy nie będą pacjentami, to znaczy: nigdy nie będą mieli objawów choroby.

Nauka dla rozwoju medycyny

Obecnie rozpoczynamy badanie polegające na **PODAWANIU SZCZEPIONKI DZIECIOM, KTÓRE ZACHOROWAŁYBY NA CUKRZYCĘ ZA 5-10 LAT.** *Być może dzięki podaniu szczepionki – nie zachorują nigdy.*

Mówimy o „szczepionce” jednak tak naprawdę są to komórki T-regulatorowe. Jak one działają?

Komórki T-regulatorowe (TREG) to niewielka populacja limfocytów w naszym organizmie, która pilnuje, żeby układ odpornościowy prawidłowo odróżniał nasze własne tkanki od obcych i niszczył te ostatnie. Komórki T-reg ma każdy z nas. Chronią przed chorobami autoimmunologicznymi. Nasz układ odpornościowy jest taką „armią”, która musi być pilnowana, bo jeśli nie jest, to zamiast walczyć z infekcjami, zaczyna walczyć z naszymi własnymi tkankami.

Gdy atakuje trzustkę, to dochodzi do choroby autoimmunologicznej – cukrzycy typu 1; gdy atakuje

Nauka dla rozwoju medycyny

układ nerwowy – pojawia się stwardnienie rozsiane; gdy stawy – reumatoidalne zapalenie stawów. Jest ok. 70-80 schorzeń powstających w mechanizmie autoimmunologicznym. Komórki T-regulatorowe są takim żandarmem pilnującym, by nasz układ odpornościowy walczył z wrogiem, z bakteriami, wirusami, ale nie niszczył naszych własnych tkanek.

*„Idea naszej szczepionki polega na tym, że u pacjentów chorujących na choroby autoimmunologiczne – **GDY Z JAKIEGOŚ POWODU NIE MAJĄ KOMÓREK T-REGULATOROWYCH, ALBO MAJĄ ICH ZA MAŁO** – pobieramy je, namnażamy, a potem podajemy, by „okiełznać” układ odpornościowy.*

Tak działa nasza szczepionka. Gdy w cukrzycy typu 1 układ odpornościowy niszczy trzustkę, podanie ko-

Nauka dla rozwoju medycyny

mórek odpornościowych powoduje, że układ odpornościowy przestaje tak działać.

Ajak wygląda efekt stosowania komórek T-reg?

Efekt jest uzależniony od tego, kiedy je podamy. Jeśli u pacjenta są już objawy, to większość trzustki jest już zniszczona (ok. 70 proc.), możemy tylko osłabić narastanie objawów. Jeśli jest jeszcze w okresie przedobjawowym, 5-10 lat przed wystąpieniem objawów, to układ odpornościowy jeszcze nie zniszczył trzustki; jest o co walczyć.

Trzeba jednak stwierdzić, kto zachoruje na cukrzycę?

W niektórych krajach są już programy wczesnego wykrywania cukrzycy typu 1. W ubiegłym roku we Włoszech parlament przegłosował ustawę, że wszystkie dzieci w szkole mają przeprowadzane badania skryningowe, by przekonać się, czy mają ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1.

W Polsce współpracujemy z prof. Arturem Bossowskim z UM w Białymstoku, który przeprowadza takie badania pilotażowe na Podlasiu.

Nauka dla rozwoju medycyny

Okazuje się, że **3,5 PROC. UCZNIÓW SZKÓŁ PODSTAWOWYCH JEST W GRUPIE RYZYKA**, czyli potencjalnie zachorują na cukrzycę typu 1. Przebadano już ponad 3000 uczniów.

3,5 proc. dzieci zagrożonych cukrzycą typu 1 to bardzo dużo. Kiedy w takim razie takie badania należałoby przeprowadzić? Część dzieci choruje już w pierwszych latach życia.

To trudna kwestia. We Włoszech badania odbywają się w wieku szkolnym, ale np. w Stanach dziecko co pewien czas może się zbadać. Tak naprawdę dopiero zaczynamy programy epidemiologiczne, jeszcze do końca nie wiemy, kiedy najlepiej takie badania przeprowadzić.

Komórki T-reg to komórki pacjenta - czyli dla każdego ten lek trzeba będzie zrobić indywidualnie?

Jak na razie tak, jednak w przyszłości – niekoniecznie. W dossier firmy, która wytwarza komórki T-reg,

Nauka dla rozwoju medycyny

mamy też podejście allogeniczne: pobieramy komórki od zdrowego dawcy i przygotowujemy je tak, by można było je stosować u innych pacjentów. To znacznie trudniejsze, jesteśmy jeszcze na etapie przedklinicznym, ale być może w przyszłości również takie leczenie uda się stworzyć.

” **Obecnie MAMY WIELE RÓŻNYCH PRODUKTÓW OPARTYCH O KOMÓRKI T-REGULATOROWE.** *W dwóch wskazaniach jesteśmy w badaniach klinicznych; trzech kolejnych kandydatów na leki mamy w badaniach przedklinicznych, a zapewne niedługo wejdziemy z nimi do badań klinicznych.*

Oprócz cukrzycy typu 1 - w jakich jeszcze chorobach komórki T-reg będą mogły być stosowane?

Mamy ok. 70-80 różnych chorób autoimmunologicznych. właściwie w każdej moglibyśmy znaleźć miej-

Nauka dla rozwoju medycyny

sce dla takiego leczenia. Prowadzimy badania kliniczne w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz w stwardnieniu rozsianym: te dwie choroby są naszym priorytetem, ponieważ są jednymi z najczęstszych chorób autoimmunologicznych. To duże wyzwanie.

Nie jesteście jedynym zespołem na świecie, który pracuje nad takim rozwiązaniem. Jakie są szanse, że to właśnie terapia wymyślona w Polsce zostanie wprowadzona?

Mamy najdłużej prowadzone badania kliniczne i najdłuższe doświadczenia. Gdy przygotowaliśmy się do badań klinicznych prowadzących do autoryzacji, to otrzymaliśmy od Europejskiej Agencji Leków informację, że możemy o tym myśleć, jeśli będziemy w stanie dostarczyć wyniki badania bezpieczeństwa tej terapii przynajmniej 5 lat po podaniu. Niedawno ogłosiliśmy wyniki u pacjentów w 7-12 lat po podaniu komórek: nadal wydzielają insulinę, a terapia jest bezpieczna. Nikt inny nie ma wyników tak długoletnich obserwacji.

Nauka dla rozwoju medycyny

Jak to się stało, że wpadł Pan na pomysł, by wykorzystać komórki T-reg do leczenia?

Robiłem doktorat ze skuteczności szczepień u osób starszych. Zauważyłem, że jeśli u osób starszych dochodzi do akumulacji komórek T-regulatorowych, to szczepienia są znacznie mniej skuteczne. Zaobserwowaliśmy efekt hamowania odporności przy pomocy komórek T-regulatorowych. W trakcie badań *in vitro* potwierdziliśmy, że komórki regulatorowe mają taki potencjał. W tym samym czasie badaliśmy też chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi – u pacjentów po przeszczepie szpiku przeszczepiony szpik zaczyna rozpoznawać pacjenta jako kogoś obcego i go niszczyć; choroba bardzo często jest śmiertelna.

Zauważyliśmy, że u tych pacjentów jest
SYTUACJA ODWROTNA NIŻ W SZCZEPIENIACH - *oni często nie ma komórek T-regulatorowych.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Dostrzyknęliśmy im je: powodowało to ustąpienie choroby: wycofywały się objawy, można było wycofać inne leki. To było potwierdzenie że komórki T-regulatorowe mogą mieć potencjał terapeutyczny.

Ok. 2008-9 roku spotkałem się z prof. Małgorzatą Myśliwiec, oraz z panią doktor – dziś jest moją żoną i już profesorem – Natalią Marek-Trzonkowską, które zajmowały się badaniem cukrzycy typu 1. W badaniach zauważyły, że w cukrzycy wystąpienie choroby także koreluje z brakiem limfocytów T-regulatorowych. Spróbowaliśmy wykorzystać te komórki T-regulatorowe także w cukrzycy. Od tego zaczęły się kolejne badania.

Ważna jest współpraca naukowca i klinicystów?

To wręcz konieczne. Słuchanie drugiej osoby, która ma inny bagaż doświadczeń i wiedzy, rodzi tego typu odkrycia.

Na początku było to badanie akademickie, chcieliśmy komórki T-reg produkować sami, kierowaliśmy się naukową ciekawością. Obecnie rozmawiamy o part-

Nauka dla rozwoju medycyny

nerstwie, część naszego portfolio powstała we współpracy z amerykańską firmą.

*Rozmawiamy o tym, by komercjalizować szczepionkę nie tylko w Polsce, ale na całym świecie. **ŻEBY MIEĆ SZANSĘ NA KOMERCJALIZACJĘ, MUSIMY ROZMAWIAĆ Z POTENTATAMI ŚWIATOWYMI.** Zaczęliśmy od jednego leku, teraz jest już ich więcej, kształci się u nas zespół, dzięki temu tworzy się delikatna siatka powiązań, która powoduje, że przemysł biotechnologiczny w Polsce zaczyna coraz lepiej funkcjonować.*

Komórki T-reg to właściwie lek czy szczepionka?

Lek – a właściwie produkt terapii zaawansowanej. Polska powinna inwestować w takie technologie; na pewno będą wtedy tańsze, gdyż nie będzie trzeba będzie kupować licencji z zagranicy.

Nauka dla rozwoju medycyny

Te komórki to szansa nie tylko dla chorych na cukrzycę ale też dla innych chorych na choroby autoimmunologiczne?


Gdybyśmy mieli pieniądze i ręce do pracy, to pewnie jutro zaczęlibyśmy wytwarzać nie tylko leki przeciw cukrzycy i stwardnieniu rozsianemu, ale też przeciw reumatoidalnemu zapaleniu stawów, chorobom zapalnym jelit, chorobom autozapalnym skóry, ciężkiej astmie, odrzucaniu przeszczepów narządów czy chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi.

2024 rok został ogłoszony rokiem chorób autoimmunologicznych. Można powiedzieć, że to ostatnia niezaspokojona potrzeba medyczna.

Bardzo często w nowotworach jesteśmy w stanie zaoferować skuteczne leki, a w chorobach autoimmunologicznych – tylko terapie łagodzące objawy, ale niespecjalnie modyfikujące sam przebieg choroby.

Nauka dla rozwoju medycyny

”*Terapie komórkowe **SĄ NADZIEJĄ DLA PACJENTÓW.** Bardzo chcielibyśmy te nadzieje spełnić.*

Komórki T-reg mogą być skuteczne także w chorobach neurozwyrodnieniowych, jak stwardnienie zanikowe boczne. Mają też właściwości regeneracyjne, tak więc możliwości ich wykorzystania są naprawdę bardzo duże. Obyśmy mieli tylko tyle rąk i możliwości, żeby spróbować zastosować je w każdym z tych wskazań. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



*Dr Adriana
Kiędzińska-
-Mencfeld*

MAMY JUŻ PIERWSZE POLSKIE LEKI BIOPODOBNE

Nauka dla rozwoju medycyny

– LEKI BIOPODOBNE TO LEKI BIOLOGICZNE. RÓŻNICA W NAZEWNICTWIE TO KWESTIA RYNKOWA, KTÓRA POZWALA ZROZUMIEĆ, KTÓRY LEK BYŁ DOSTĘPNY JAKO PIERWSZY. *Dlatego powszechnie przyjęło się, że na lek oryginalny biologiczny mówi się po prostu lek biologiczny, a na kolejne leki biologiczne powstałe w oparciu o tę samą substancję aktywną przeznaczone do leczenia tego samego schorzenia nazywa się lekami biopodobnymi –* **MÓWI DR ADRIANA KIĘDZIERSKA-MENCFELD,** *dyrektor Polpharma Biologics w Warszawie-Duchnicach.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Wciąż czekamy na to, żeby w Polsce powstawały innowacyjne nowe leki, zaprojektowane przez polskich naukowców. Czy Polpharma Biologics wytworzy takie leki? Już dwa opracowane przez firmę leki biopodobne są na rynku.

Nauka dla rozwoju medycyny

W Polpharma Biologics zajmujemy się opracowywaniem i produkcją leków biopodobnych. Nie opracowujemy jednak leków innowacyjnych, czyli oryginalnych biologicznych. Być może w przyszłości ta strategia się zmieni. Jednak teraz to leki biopodobne są naszym priorytetem. W ten sposób chcemy zwiększać dostępność terapii biologicznych dla pacjentów. Rozwojem innowacyjnych leków biologicznych zajmuje się inna spółka z naszej grupy właścicielskiej – JJP Biologics.

Zarówno leki oryginalne, jak i generyczne czy biopodobne są potrzebne pacjentom. Najpierw jednak wyjaśnijmy, co to znaczy lek biologiczny, czym różni się od „chemicznego” i co to jest lek biopodobny?

Adriana Kiędzierska-Mencfeld

jest dyrektorem Polpharma Biologics w Warszawie-Duchnicach,
członkiem zarządu Polpharma Biologics S.A.

Nauka dla rozwoju medycyny

Najczęstszym rodzajem leków, które są podawane pacjentom, są obecnie leki tradycyjne, czyli chemiczne. Inaczej niż leki biologiczne, mają prostszą strukturę chemiczną, przewidywalne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Co więcej, są stabilne, stosunkowo niedrogie i łatwo dostępne. Leki biologiczne działają z dużą precyzją. Powstają w żywych komórkach, które hoduje się w laboratorium. Podobnie, jak terapie genowe czy komórkowe, zalicza się je do leków przyszłości, które zrewolucjonizują medycynę, bo dają nadzieję na wyleczenie lub zahamowanie nieuleczalnych dotąd chorób.

”*Jednym z rodzajów leków biologicznych są przeciwciała monoklonalne, które* **UMOŻLIWIAJĄ PRZEPROWADZENIE PRECYZYJNYCH TERAPII NIEKTÓRYCH CHORÓB PRZEWLEKŁYCH.** *W Polpharma Biologics zajmujemy się lekami biopodobnymi.*

Nauka dla rozwoju medycyny

One również są lekami biologicznymi. Leki biopodobne to leki biologiczne. Różnica w nazewnictwie to kwestia rynkowa, która pozwala zrozumieć, który lek był dostępny jako pierwszy. Dlatego powszechnie przyjęło się, że na lek oryginalny biologiczny mówi się po prostu lek biologiczny, a na kolejne leki biologiczne powstałe w oparciu o tę samą substancję aktywną przeznaczone do leczenia tego samego schorzenia nazywa się lekami biopodobnymi.

Czyli z punktu widzenia pacjenta, nie mniej niż wytworzenie leku biologicznego, ważne jest wytworzenie leku biopodobnego, bo po prostu więcej osób ma szansę na leczenie.

Potrzebujemy zarówno leków biopodobnych, jak i innowacyjnych. Leki biopodobne to nadzieja dla nas wszystkich, że nowoczesne leki będą bardziej dostępne. Są one zdecydowanie tańsze i tak skuteczne jak leki referencyjne (nazywane *innowacyjnymi*). Pacjenci często nie mają dostępu do terapii ze względu na jej wysokie koszty. Leki biopodobne obniżają tę

Nauka dla rozwoju medycyny

barriere cenową. Leków innowacyjnych natomiast potrzebujemy, choćby po to, aby zwiększać skuteczność leczenia, również chorób, które są dzisiaj niewyleczalne.

Dobrze, a skąd wybór, że chcemy opracowywać i wytwarzać tę a nie inną cząsteczkę? Jak rodzi się koncepcja, że akurat ten lek warto wytworzyć?

Cały proces wyboru cząsteczki jest bardzo skomplikowany i obejmuje szereg zmiennych. Jedną z nich jest to jakie choroby lub grupy chorób chcemy objąć wyborem, ale również dopasowanie do technologii, którą opracowaliśmy. Jest kilka sposobów wytwarzania leków biologicznych. Można je m.in. produkować w komórkach bakteryjnych lub w komórkach ssaczy. My korzystamy z obu opcji. Dzięki metodom inżynierii genetycznej komórki te można zmienić tak, aby produkowały duże ilości konkretnego produktu. W naszym przypadku są to przeciwciała monoklonalne lub ich fragmenty. Możemy więc korzystać ze sposobów, które bazują na naszej technologii, którą już dysponujemy

Nauka dla rozwoju medycyny



Fot. Materiały prasowe

Fabryka Polpharma Biologics: reaktor biologiczny

Nauka dla rozwoju medycyny

lub takiej, którą będzie trzeba tylko nieznacznie zmodyfikować. Muszę też dodać, że czas rozwoju i produkcji leku biopodobnego to 10-12 lat. Decyzja musi być więc dobrze przemyślana.

Wybór jest więc bardzo ważny?

Tak, część mniejszych firm po takim niezbyt trafionym wyborze może nawet zniknąć z rynku.

*Wiele leków biologicznych jest **WYKORZYSTYWANYCH W CHOROBYCH ONKOLOGICZNYCH**. Zainteresowanie firm tymi cząsteczkami jest dużo większe.*

Nasze dotychczasowe zainteresowanie było skierowane na choroby autoimmunologiczne, które również są dużym wyzwaniem cywilizacyjnym. Jedną z takich chorób jest stwardnienie rozsiane.

Dlaczego aż 10-12 lat trwa rozwój leku biopodobnego, skoro - można powiedzieć - mamy już pewien wzór (lek referencyjny), który wystarczy odtworzyć?

Nauka dla rozwoju medycyny

Wybierając produkt, wiemy jaka cząsteczka (tzw. substancja aktywna) tworzy lek oryginalny (tzw. referencyjny). W kolejnych etapach musimy przeprowadzić analizę, jakie komórki mogą ten lek produkować. Wybór nie jest łatwy. Musimy znaleźć takie, które wytwarzają duże ilości substancji aktywnej, jak najbardziej podobnej do pierwowzoru (leku referencyjnego). Patrzymy, jak zmienia się specyfikacja produktu na rynku, żeby ustalić zakres zmienności produktu. Wybór linii komórkowej jest kluczowy, a następnie procesy wyboru konkretnej komórki, tzw. klonu.

Następnie sprawdzamy warunki, w jakich komórka jest hodowana.. Ważny jest też wybór medium komórkowego, które dostarcza komórkom niezbędnych składników odżywczych. Potocznie możemy powiedzieć, że jest to “pokarm” dla komórek. On determinuje nie tylko wzrost komórki, ale też mechanizmy w niej uruchamiane. To skomplikowany, długotrwały i ważny proces. Potem musimy ustalić temperaturę, czas hodowli, pH, natlenienie – wiele czynników jest tu istotnych.

Nauka dla rozwoju medycyny

Równolegle są rozwijane metody analityczne (np. określenie stężenia lub aktywności). Jest ich powyżej czterdziestu. Pozwalają one coraz lepiej charakteryzować (opisać i określić) cechy cząsteczki i upewniać się, że faktycznie jest ona biopodobna. Kolejnym procesem jest jej oczyszczanie.

Kończymy ten proces, mając substancję czynną. Bardzo ważnym etapem jest też rozwój formulacji, czyli tego roztworu, w którym produkt jest stabilny i można podać go pacjentowi. Mogą to być np. napełnione strzykawki z igłami, fiolki z lekiem bądź proszek do przygotowania roztworu. Opatentowanie formulacji często prowadzone jest równolegle z opatentowaniem cząsteczki. To jest etap, w którym możemy różnić się od leku oryginalnego – tak dobrać formulację, by na przykład lek biopodobny był bardziej stabilny niż oryginalny.

W przypadku leków biologicznych nie jesteśmy w stanie w ciągu jednego dnia wytworzyć kilku serii leków. Ten czas jest wydłużony ze względu na to, że

Nauka dla rozwoju medycyny

potrzebujemy więcej czasu na wzrost komórek, aby były w stanie wyprodukować odpowiednią ilość produktu.

Tylko **DO PEWNEGO MOMENTU MOŻEMY PRZYSPIESZAĆ PRODUKCJĘ LEKU, POTEM TRZEBA CZEKAĆ, AŻ DOKONAJĄ SIĘ PODZIAŁY KOMÓRKOWE.** *Skomplikowanie procesu wytwarzania i czas tego procesu też powoduje, że koszty leków biopodobnych są wyższe niż chemicznych.*

Nad tym wszystkim pracują naukowcy?

Tak. Trzeba dokładnie zaprojektować gen, odpowiednio dobrać linie komórkowe, zmodyfikować je, wytypować komórki z puli tych, które wytwarzają ten lek. To wszystko brzmi bardzo prosto, jednak w praktyce czas od opracowania cząsteczki po otrzymanie zgody na dystrybucję przez najważniejsze międzyna-

Nauka dla rozwoju medycyny

rodowe agencje regulacyjne, to około 10-12 lat. Na każdym z tych etapów pracują naukowcy, inżynierowie i kadra specjalistów.

Dlaczego lek biopodobny nie może mieć lepszego działania niż lek oryginalny?

Jeśli byłby to lek o lepszym działaniu, nie byłby biopodobny. To byłby po prostu nowy lek. Naszym celem jest zwiększenie dostępności do leczenia najbardziej potrzebującym pacjentom. W przypadku leków biopodobnych proces badań klinicznych jest krótszy, bo działanie leku jest już dobrze znane. Można powiedzieć, że lek oryginalny przeciera szlaki w tym zakresie i nie ma potrzeby przechodzić przez drugi etap badań klinicznych. Wymagany jest tylko pierwszy i trzeci. To zdecydowanie skraca czas i obniża koszty a tym samym więcej pacjentów ma szansę na ten lek.

Ustaliliśmy, że proces powstania leku biologicznego jest skomplikowany. Stąd cena wyższa niż w przypadku leków chemicznych. Ratunkiem w tym zakresie są leki biopodobne. Wciąż jednak pokutuje pewna

Nauka dla rozwoju medycyny

obawa, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących oryginalne leki biologiczne, związana z przejściem na leki biopodobne. Czy jest powód do takich obaw?

Przepisy, od których zależy to, czy lek zostanie dopuszczony do sprzedaży, są niezwykle restrykcyjne. Częsteczka aktywna leku biopodobnego musi być opisana dużo bardziej precyzyjnie i dużo bardziej scharakteryzowana niż częsteczka leku oryginalnego. Zanim w ogóle przejdziemy do badań klinicznych, musimy udowodnić, że nasza częsteczka faktycznie jest podobna do leku oryginalnego, a zmienność pomiędzy partiami minimalna. Instytucje regulacyjne stawiają dużo wyższe wymagania w stosunku do leków biopodobnych, gdyż dużo więcej już wiadomo na przykład o działaniach niepożądanych leku oryginalnego. Pokuśiłabym się nawet o stwierdzenie, że leki biopodobne są dużo bezpieczniejsze, bo ich zmienność jest dużo mniejsza.

Czyli - jednak w pewnym zakresie leki biopodobne mogą być nieco lepsze?

Nauka dla rozwoju medycyny

W zakresie działania, nie. Jednak w zakresie zmienności pomiędzy partiami, tak.


Dwie cząsteczki Polpharma Biologics już są wytwarzane. Będą kolejne?

*W ubiegłym roku **UZYSKALIŚMY ZGODĘ NA DYSTRYBUCJĘ EUROPEJSKIEJ AGENCJI LEKÓW (EMA) I AMERYKAŃSKIEJ AGENCJI DS. ŻYWNOSCI I LEKÓW (FDA)** naszego pierwszego leku biopodobnego od postaw opracowanego i wyprodukowanego w laboratoriach w Polsce - w Polpharma Biologics.*

Chodzi o biopodobny natalizumab stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Z kolei dwa lata temu te same instytucje wydały zgodę na dystrybucję dla biopodobnego ranibizumabu, stosowanego w terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem.

Nauka dla rozwoju medycyny

Intensywnie pracujemy nad kolejnymi lekami biopodobnymi. Są na różnym etapie rozwoju. Najbardziej zaawansowane prace trwają nad biopodobnym vedolizumabem, który stosowany jest w leczeniu nieswoistych stanów zapalnych jelit, np. w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest już po pierwszej fazie badań klinicznych.

Te osiągnięcia nie byłyby możliwe, gdyby nie znakomity zespół, który tworzymy w Polpharma Biologics. To zasługa polskich i zagranicznych naukowców. Wspólnie gromadzimy wiedzę i rozwijamy krajowy sektor biotechnologiczny. Dzisiaj możemy pochwalić się świetnym zespołem, wykwalifikowaną kadrą naukowców i osiągnięciami na globalnym rynku. Wszystko zbudowaliśmy od podstaw. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



*Marcin
Możejko*

NAUKOWCY Z UW: SZTUCZNA INTELIGENCJA POMAGA ODKRYĆ NOWE LEKI

Nauka dla rozwoju medycyny

PEPTYDY AMP MAJĄ DZIAŁANIE PODOBNE DO ANTYBIOTYKÓW. *Do znalezienia peptydów o największym potencjale przeciwdrobnoustrojowym wykorzystaliśmy sztuczną inteligencję – **MÓWI MARCIN MOŻEJKO** z Uniwersytetu Warszawskiego.*



Tekst: **Dorota Bardzińska**

Jest pan członkiem zespołu, który zajmuje się odkrywaniem peptydów, które działają przeciw różnym drobnoustrojom. W skład zespołu wchodzi naukowcy z różnych dyscyplin. Robicie to z wykorzystaniem sztucznej inteligencji - za pomocą głębokiego modelu generatywnego HydrAMP. Zaczniemy od początku: czym są peptydy rodziny AMP, którymi się zajmujecie?

Peptydy antydrobnoustrojowe – mówiąc w wielkim skrócie – należą do rodziny bardzo krótkich białek. Geneza ich odkrycia jest ciekawa: pochodzą od żab. A żaby – jak wiadomo – żyją w środowisku obfitującym w bak-

Nauka dla rozwoju medycyny

terie i przez to muszą mieć przed nimi naturalną obronę. Tę obronę stanowią właśnie peptydy antydrobnoustrojowe. Klasa peptydów obecnych u żab ma bardzo interesujący mechanizm działania. Najczęściej polega on na tym, że mają one – z jednej strony – zdolność wczepiania się w błonę komórkową drobnoustroju, ale z drugiej strony jednocześnie chciałyby się od niej oddalić. Można je więc porównać do odrywającego się rzepu: ten rzep chce wniknąć do bakterii, rozedrzeć błonę komórkową, ale druga strona chce się od tej bakterii oderwać. W ten sposób błona komórkowa bakterii jest rozrywana, przez co dochodzi do śmierci bakterii.

Peptydy - jeśli powstaną takie leki - mogą więc stanowić wsparcie czy też uzupełnienie dla antybiotyków. Zapewne z czasem pojawi się oporność również na peptydy, tak jak się to stało w przypadku antybiotyków...

Szansa na to, że bakterie będą mogły stać się odporne na peptydy jest mała – właśnie z uwagi na mechanizm działania peptydów. Peptydy niszczą błonę komórkową bakterii. Tak więc pojawienie się oporności bakterii na

Nauka dla rozwoju medycyny

peptydy wymagałoby modyfikacji jej błony komórkowej, a to jest ewolucyjnie bardzo trudne. Bakteriom będzie trudniej niż w przypadku antybiotyków dopasować się do takiego mechanizmu działania peptydów.

Antybiotykooporność staje się coraz większym problemem...

Rzeczywiście, jak się szacuje w 2050 r. oporność na antybiotyki będzie przyczyną większej liczby zgonów niż choroby onkologiczne.

Dlaczego tak może się stać?

”*Stosujemy zbyt dużo antybiotyków, m.in. w szpitalach. To właśnie **SZPI-TALE STAJĄ SIĘ WYLĘGARNIĄ BAKTERII ANTYBIOTYKOOPORNYCH**, bakterie zyskują tam naturalne środowisko do pojawienia się mechanizmu oporności.*

Drobnoustroje w naturalny sposób ewoluują i modyfikują się genetycznie. Może tak się zdarzyć, że jedna

Nauka dla rozwoju medycyny

z modyfikacji spowoduje, że dana bakteria nabędzie oporność na dany antybiotyk. A potem będzie się rozprzestrzeniać, zarażając kolejnych pacjentów. Im więcej będzie podawanych antybiotyków, tam większa szansa, że jakaś bakteria stanie się oporna. A jeśli nie mamy leków na daną klasę bakterii, to te drobnoustroje zaczynają siać spustoszenie wśród pacjentów w szpitalach. Jak wiadomo, w szpitalach przebywają ludzie, których układ odpornościowy jest osłabiony. A więc te bakterie drastycznie obniżają naszą szansę na wyzdrowienie.

Potwierdzają to badania, np. przeprowadzone na Northwestern University w Chicago podczas pandemii COVID-19. Pokazały, że w szpitalach wielu pacjentów chorych na COVID było zakażonych bakteriami antybiotykoopornymi i często umierali nie tyle z powodu COVID, ile właśnie z powodu zakażenia tymi bakteriami.

Obecnie z bardzo wielu powodów rozwój nowych klas antybiotyków się zatrzymał. Większość firm farmaceutycznych nie podejmuje tego wyzwania nie tylko

Nauka dla rozwoju medycyny

z powodu trudności badań naukowych, ale także kosztów rozwoju tego rodzaju antybiotyków oraz stosunkowo niewielkiego zwrotu z inwestycji. W ten sposób powstało pole do popisu dla środowiska akademickiego i... peptydów.

Czym jest model generatywny, za którego pomocą poszukiwaliście peptydów?

Najprościej można to opisać w ten sposób: dostępna jest duża liczba przykładów i chcemy za pomocą sztucznej inteligencji wygenerować nowe – np. obrazy w określonym stylu lub teksty na zadany temat. Tak samo jest, gdy mamy dostęp do ogromnej ilości peptydów i tylko część z nich jest dla nas interesująca do rozwiązania danego problemu. I tu właśnie wchodzą algorytmy sztucznej inteligencji, które mają na celu wygenerowanie nowych obiektów.

W ostatnim czasie nastąpił olbrzymi rozwój tych metod, przede wszystkim, jeśli chodzi o generowanie obrazów czy tekstów. Jednak w środowiskach biologicznych, chemicznych te metody nie radzą sobie tak

Nauka dla rozwoju medycyny

dobrze jak w przypadku obrazu czy tekstu. Wynika to przede wszystkim z tego, że w naukach przyrodniczych są wykorzystywane zupełnie inne dane, jest inny paradygmat pracy.

Jaka jest pańska rola w zespole prof. Ewy Szczurek, który odkrywa peptydy? Czym się Pan w nim zajmuje?

Jestem matematykiem, zajmuję się sieciami neuronowymi oraz analizą danych. Dla mnie peptyd to sekwencja, mówiąc obrazowo – napis.

*Mamy litery, czyli aminokwasy,
Z TYCH LITER UKŁADAMY NAPISY, CZYLI
PEPTYDY. Przyjeliśmy, że w naszej pracy będziemy generować napisy będące zbiorami aminokwasów, nie dłuższe niż 26 liter.*

Peptydów krótkich, tych literek, jest dużo?

Samych krótkich peptydów jest bardzo, bardzo dużo (co najmniej setki tysięcy). Po odpowiednim przygo-

Nauka dla rozwoju medycyny

towaniu danych okazało się, że jest co najmniej 11 tys. peptydów, o których wiemy, że są aktywne, czyli „zabijają” bakterie. Nam udało nam się wyodrębnić mniejszy podzbiór: kilka tysięcy peptydów bardzo aktywnych. Takich, których wcale nie potrzeba dużo w okolicach bakterii, żeby te „zabić”.

Jak zabraliście się do poszukiwania tych peptydów, które potencjalnie nadawałyby się na leki przeciwdrobnoustrojowe?

Jak mówiłem, z technicznego punktu widzenia każdy z peptydów jest sekwencją aminokwasów, napisem złożonym z liter; ale nie każdy taki napis jest dobrym peptydem. Tak jak w języku – każdy napis jest sekwencją liter, ale nie każda sekwencja liter ma jakiś sens.

Skonstruowaliśmy model, który bierze te napisy oraz buduje ich mapę. Unikatowe w naszym rozwiązaniu jest właśnie to, że my skonstruowaliśmy mapę wszystkich peptydów – zarówno aktywnych, jak nieaktywnych, bo w większości modeli, jakie istnieją, buduje się mapę tylko tych kilkunastu tysięcy aktywnych pepty-

Nauka dla rozwoju medycyny

dów. Z tego powodu ogromne obszary kandydatów nie są eksplorowane, bo aby można było je przeszukiwać, ktoś musiałby je wcześniej znaleźć.

Udało nam się w bardzo efektywny sposób zamodelować język tych peptydów. Wszystkie peptydy, które zamodelowaliśmy, „miały sens”, zostały wysyntetyzowane. Czyli nasza mapa peptydów faktycznie nie pokazywała tych sekwencji, które nie miały sensu.

Powstała mapa peptydów. Co działo się dalej?

W drugim kroku w celu zidentyfikowania tych nowych peptydów wykorzystywaliśmy mapę. Interesowały nas peptydy, które same w sobie są aktywne bądź mają pewne własności. Najpierw znajdowaliśmy miejsce danego peptydu na naszej mapie, lokalizowaliśmy go. Następnie przeszukiwaliśmy otoczenie tego peptydu, czyli wykorzystywaliśmy mapę do poszukiwania wokół naszego peptydu „skarbów”, czyli bardzo aktywnych peptydów, które mogłyby być kandydatami na nowe leki.

Nauka dla rozwoju medycyny

”*W ten sposób osiągnęliśmy z naszej perspektywy najbardziej istotny sukces – MIELIŚMY NIEAKTYWNY PEPTYD I ZAMIENILIŚMY GO W PEPTYD, KTÓRY JEST AKTYWNY – bo znajdowaliśmy sześć jego modyfikacji, z których wszystkie były bardzo aktywne.*

To otworzyło nam drogę do poszukiwania peptydów o takich własnościach, których wcześniej nie mieliśmy okazji znaleźć, bo byliśmy ograniczeni do przeszukiwania peptydów podobnych wyłącznie do tych znanych i działających.

Co dalej działo się z kandydatami? Dalej ich odsiewaliście?

Ta maszyna matematyczna, ta mapa generowała ogromną liczbę kandydatów. Synteza peptydów jest droga, więc musieliśmy wybrać spośród tych wszystkich kandydatów takich, którzy rokują najlepiej. Znowu zrobiliśmy to w kilku krokach, korzystając z ogromnej

Nauka dla rozwoju medycyny

wiedzy biologicznej w naszym zespole, szczególnie mgr Pauliny Szymczak.

Najpierw wyrzuciliśmy tych kandydatów, którzy mogliby sprawić problem. W kolejnym kroku poddaliśmy te peptydy filtracji, uwzględniając modele innych naukowców dotyczące przewidywania ich aktywności. W trzecim kroku stworzyliśmy ogromny system rankingowy, żeby wybrać absolutnie najlepszych kandydatów, bo eksplorując tę mapę byliśmy w stanie wygenerować ich nawet 60 tys.

*Tak więc podobnie jak Google sortuje swoje wyniki, **STWORZYLIŚMY SYSTEM, KTÓRY PORZĄDKOWAŁ NAM PEPTYDY** od tych najbardziej prawdopodobnych do bycia bardzo aktywnymi do tych mniej prawdopodobnych.*

W ostatnim kroku zastosowaliśmy wyniki z innego laboratorium działającego na Uniwersytecie Warszaw-

Nauka dla rozwoju medycyny

skim – z laboratorium Piotra Setnego, który rozwija symulacje molekularne właśnie służące do oceny, czy dany peptyd wejdzie w błonę komórkową, czy będzie ją perforował, czy też nie. Tu chciałem serdecznie podziękować firmie NVIDIA. Ponieważ jedna symulacja trwa kilka dni, a ocena kilkuset naszych kandydatów trwałaby miesiące – swój czas poświęciła grupa programistów, żeby te symulacje przyspieszyć.

W rezultacie wyselekcjonowaliśmy grupę ok. 30 peptydów, które wysłaliśmy do ewaluacji w laboratorium prof. Wojciecha Kamysza w Gdańsku. Tam te peptydy zostały zsyntetyzowane i testowane na prawdziwych bakteriach. Te wyniki dały nam ostateczne potwierdzenie, że peptydy są aktywne i mają zdolność zabijania bakterii. Siedem peptydów ma te zdolności bardzo, bardzo obiecujące.

Nadaliście im nawet nazwy...

Tak, ja nazwałem jeden na część mojej ukochanej cioci, Zofii, dzięki której zostałem naukowcem. Kupowała mi encyklopedie, klocki Lego, które składałem.

Nauka dla rozwoju medycyny

Dziś też „składam klocki” – no może trochę bardziej skomplikowane.

Czyli nie metoda zmudnych poszukiwań w laboratoriach, prób i błędów, ale teraz matematyka pomaga w wynajdywaniu nowych leków. Co dalej z tym pomysłem, jaka jest szansa na badania kliniczne, komercjalizację?

Nasza metoda to tylko pokaz tego, co można zrobić. Proponujemy ją wykorzystać do wygenerowania znacznie większej liczby kandydatów.

*Chcielibyśmy, żeby te peptydy były tak bardzo aktywne, by można było ich podawać stosunkowo niewiele. **ŻEBY MOŻNA BYŁO NIMI LECZYĆ PACJENTÓW, KONIECZNE JEST RÓWNIEŻ SPRAWDZENIE ICH TOKSYCZNOŚCI, CO RÓWNIEŻ TESTOWALIŚMY.** Sprawdzaliśmy, czy peptydy zabijają tylko bakterie, a nie komórki pacjentów.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Trzeba podkreślić, że leków w tej kategorii jeszcze nie ma. Podanie naszego leku bakteriom jest bardzo proste: możemy dodać nasz lek do szalki i sprawdzić, czy bakterie umierają, czy nie, ale podanie tych leków pacjentom to zupełnie inna sprawa. Jest to o wiele bardziej skomplikowane. My zajmujemy się pierwszym krokiem – wyłonieniem kandydatów. Wykonanie dalszych kroków jest niemożliwe bez pomocy partnerów z firm farmaceutycznych. Jeżeli uda nam się dostarczyć odpowiednich kandydatów, postaramy się zainteresować firmy farmaceutyczne i będziemy w stanie stworzyć nowe leki.


Widzi pan szansę na to, aby tego rodzaju modele były wykorzystywane przy projektowania innych nowych leków?

Tak. Jestem osobą, która patrzy na ten problem z perspektywy matematycznej, modelowania matematycznego. To, czego potrzebowaliśmy, żeby ten model konstruował aktywne peptydy, to przede wszystkim informacji, czy są one aktywne, czy nie. Nasz model został

Nauka dla rozwoju medycyny

skonstruowany, aby peptydy były aktywne przeciwko jednemu szczepowi bakterii, natomiast obecnie pracujemy nad rozszerzeniem tego modelu na wiele szczepów bakterii.

Mogę sobie łatwo wyobrazić zastosowanie tego modelu do uzyskania informacji, czy dany peptyd będzie np. zabijał komórki rakowe albo leczył inne choroby. Z perspektywy modelu matematycznego wygląda to dokładnie tak samo. Matematyka daje nam tak abstrakcyjny opis, a kolejne zastosowania są proste do wchłonięcia przez ten model.

Byłem autorem matematycznym metod sztucznej inteligencji, ale sukces naszego algorytmu miał wielu ojców, chciałbym podziękować całemu zespołowi. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



SKĄD SIĘ BIORĄ POMYSŁY NA NOWE LEKI? QUIZ

Nauka dla rozwoju medycyny

Jak tworzy się nowe leki i dlaczego trwa to nawet 20 lat, SKĄD SIĘ BIORĄ POMYSŁY NA NOWE LEKI, KTO W POLSCE PRACUJE NAD MRNA I JAKIE WŁAŚCIWOŚCI MA SREBRNA ŁUSKA KAWY – NA TE PYTANIA ODPOWIADAMY W CZERWCOWYM CYKLU „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW”. Sprawdź, czy wiesz, kto w Polsce rozpoczął produkcję insuliny i jakie substancje hamują proces starzenia się komórek.



Tekst: **Maciej Pinkosz**

Na łamach „Wprost” w czerwcu rozmawialiśmy m.in. z wybitnymi naukowcami na temat procesu tworzenia leków. Prof. Marcin Kołaczkowski, kierujący Katedrą Chemii Farmaceutycznej UJ, a jednocześnie jeden z głównych naukowców w firmie Adamed twierdzi, że Pol-

Nauka dla rozwoju medycyny

ska jest dziś przygotowana do tego, by prowadzić produkcję leków innowacyjnych oraz badania kliniczne dalszych faz. Konieczna jest jednak współpraca, działania „sztafetowe” we współpracy z zagranicznymi centrami. Dziś nikt nie jest w stanie sam wynaleźć leku. Każdy nowy lek to kombinacja substancji, które są ściśle przebadane – zarówno pod kątem sposobu produkcji, oczyszczania, zapewnienia jakości, jak i jej wpływu na organizm.

Polscy naukowcy mogą poszczycić się naprawdę piękną historią. W latach międzywojennych, kiedy cukrzyca była chorobą nieuleczalną i śmiertelną, dwóch Polaków – Kazimierz Funk i Tomasz Spasowicz – mieli ogromny wkład w rozwój produkcji insuliny, która ratowała życie pacjentom. Dzięki niezwykłemu zaangażowaniu Kazimierza Funka produkcja jednostek insuliny w Państwowym Zakładzie Higieny w ciągu kilku lat wzrosła ponad czterokrotnie, natomiast Tomasz Spasowicz udoskonalił jej produkcję wykorzystując protaminę z mleczka ryb łososiowatych, pstrągów


Nauka dla rozwoju medycyny

i troci, dzięki czemu wyprodukował insulinę o przedłużonym działaniu hipoglikemicznym.

Prof. Jacek Jemielity z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, założyciel i prezes ExploRNA Therapeutics, zwraca uwagę na ogromne możliwości technologii mRNA. Może być ona stosowana przeciwnowotworowo, w leczeniu chorób rzadkich, w medycynie regeneracyjnej, terapiach komórkowych i precyzyjnej modyfikacji genomu przy użyciu takich technologii, jak CRISPR-Cas9, za którą kilka lat temu przyznana została Nagroda Nobla. Nowa modyfikacja mRNA odkryta przez zespół prof. Jemielitego otwiera nowe możliwości zastosowań terapeutycznych. Obecnie prowadzona jest współpraca z wieloma firmami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, umożliwiając im skorzystanie z tej technologii. Może być również wykorzystana we własnych projektach, realizowanych w przyszłości przez zespół prof. Jemielitego.

Prof. Jakub Fichna, kierownik Katedry Biochemii i Chemii UM w Łodzi, prowadzi badania koncentru-

Nauka dla rozwoju medycyny

jące się przede wszystkim na odkrywaniu i potencjalizacji substancji naturalnych, które można wykorzystać w poprawie stanu zdrowia i leczeniu osób z chorobami jelit oraz mogącymi przyczynić się do zatrzymania procesów starzenia komórek. Jego zespół skupia się na substancjach pochodzenia naturalnego (roślinnego oraz zwierzęcego), aby korzystać z nich oraz włączać je w bardziej skomplikowane struktury. 

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



LEKI POLSKICH NAUKOWCÓW – ROZWIĄŻ QUIZ

Nauka dla rozwoju medycyny

*Czym są leki biopodobne i jakie są ich zalety w stosunku do leków biologicznych, jaką rolę w naszym organizmie pełnią komórki T-reg, w jaki sposób peptydy pomogą nam w walce z bakteriami oraz jak walczyć z antybiotykoopornością: na te pytania **ODPOWIADAMY W CZERWCOWYM CYKLU „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW”.***



Tekst: **Maciej Pinkosz**

Na łamach „Wprost” w czerwcu rozmawialiśmy m.in. z wybitnymi naukowcami na temat procesu tworzenia leków.

Prof. Piotr Trzonkowski, jeden z pomysłodawców leczenia chorób autoimmunologicznych komórkami T-reg pochodzącymi z naszego organizmu, w rozmowie z „Wprost” opowiada o szczepionce na cukrzycę typu I. Tą szczepionkę stanowią komórki T-regulatorowe,

Nauka dla rozwoju medycyny

które po podaniu uniemożliwiają atakowanie trzustki pacjenta przez jego własny układ odpornościowy. Obecnie terapia T-reg jest na etapie badań klinicznych w terapii cukrzycy typu I oraz stwardnienia rozsianego, ale w przyszłości może być wykorzystana w leczeniu niemal każdej choroby autoimmunologicznej.

Dr hab. n. med. Jarosław Biliński z Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UCK WUM od 10 lat bada mikrobiom, czyli pulę genów mikroorganizmów bytujących w ludzkim ciele.

*Każdy z nas ma ok. 2 kg bakterii a mikriobota jelitowa to potężny narząd immunologiczny. **SKUTECZNOŚĆ PRZESZCZEPU MIKROBIOTY OD ZDROWYCH DAWCÓW DLA CHORYCH CIERPIĄCYCH NA ZAPALENIE JELITA GRUBEGO WYNOŚI 90%**, czyli około trzykrotnie więcej niż w przypadku najczęściej stosowanego antybiotyku na tą chorobę.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Obecnie Human Biome Institute jest w trakcie opracowywania biosyntetycznego leku zawierającego zdrowy mikrobiom. Ma on usuwać bakterie antybio-tykooporne z przewodu pokarmowego. Inny lek ma leczyć chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, jeszcze inny wspomagać leczenie raka.

Dr Adriana Kiędzierska-Mencfeld, dyrektor Polpharma Biologics w Warszawie-Duchnicach podkreśla, jak ważne jest rozwijanie leków biopodobnych. Są to leki biologiczne, wytworzone w żywych komórkach, a ich działanie nie odbiega od leku oryginalnego. Równocześnie badania kliniczne dla takich leków są znacznie uproszczone, co przekłada się na krótszy czas do momentu wprowadzenia na rynek i obniża koszty, dzięki czemu terapia jest bardziej dostępna dla pacjentów. Proces powstania leku biopodobnego również jest skomplikowany i wymaga pracy wielu naukowców, jednak niedawno udało się wprowadzić na rynek lek, który w Europie oraz w USA został zarejestrowany w leczeniu stwardnienia rozsianego.


Nauka dla rozwoju medycyny

*Część ekspertów przewiduje, że **WKRÓTCE LUDZKOŚĆ STANIE SIĘ BEZBRONNA WOBEC BAKTERII Z UWAGI NA POSTĘPUJĄCĄ LEKOOPORNOŚĆ.** Zespół prof. Ewy Szczurek z Uniwersytetu Warszawskiego opracował nowe sekwencje peptydów o silnym działaniu antybakteryjnym.*

Wykorzystana została do tego sztuczna inteligencja, której podano dane dotyczące istniejących ciągów aminokwasów. Na tej podstawie zostały opracowane zupełnie nowe, nieznane wcześniej sekwencje peptydów. Co więcej, sztuczna inteligencja potrafi również „ulepszać” peptydy wcześniej znane, dzięki czemu nabywają one właściwości antybakteryjnych.

Leki biopodobne, skuteczna walka z chorobami autoimmunologicznymi, rozwiązanie problemu antybiotykoodporności, leczenie raka – to cztery bardzo

Nauka dla rozwoju medycyny

ważne kwestie, z którymi chcą się zmierzyć polscy naukowcy. Co o nich wiesz? Odpowiedzi na wszystkie pytania znajdziesz w artykułach, które ukazały się w cyklu Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków. 

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



PROF. FICHNA: ODKRYWAMY LEKI W PRZYRODZIE

Fot. Wprost.pl

Prof. Jakub Fichna w rozmowie z red. Krzysztofem Michalskim opowiada o tym, jak jego zespół szuka nowych substancji terapeutycznych, m.in. dla pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Nauka dla rozwoju medycyny

Przyroda to NIEOGRANICZONE ŹRÓDŁO CZĄSTECZEK, KTÓRE MOŻNA WYKORZYSTAĆ JAKO LEKI, A DZIĘKI CHEMII MOŻEMY ZWIĘKSZYĆ ICH POTENCJAŁ – MÓWI PROF. JAKUB FICHNA, kierownik Katedry Biochemii i Chemii na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Jego zespół prowadzi badania m.in. nad terapiami pochodzenia naturalnego, które można będzie wykorzystać w leczeniu chorób zapalnych jelit, a także hamowania procesów starzenia się.

Tekst: **Redakcja**

Prof. Jakub Fichna jest kierownikiem Zakładu Biochemii oraz kierownikiem Katedry Biochemii i Chemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W 2016 roku został laureatem prestiżowej nagrody Rising Star Award przyznawanej przez Europejską Unię Gastroenterologii (United European

Nauka dla rozwoju medycyny

Gastroenterology, UEG). Jego badania koncentrują się przede wszystkim nad odkrywaniem i potencjalizacją substancji naturalnych, które można wykorzystać w poprawie stanu zdrowia i leczeniu osób z chorobami jelit oraz mogące przyczynić się do zatrzymania procesów starzenia komórek.

– Przede wszystkim skupiamy się nad substancjami terapeutycznymi pochodzenia naturalnego; wiele z nich było znanych i wykorzystywanych już wcześniej przez ludzkość, my badamy ich właściwości, sprawdzamy, które z tych substancji faktycznie działają.

”*Przyroda to nieograniczone źródło cząsteczek. Chcemy korzystać ze źródeł naturalnych, zarówno pochodzenia roślinnego, jak zwierzęcego, ale też **CZĘSTO STARAMY SIĘ „POPRAWIĆ” WŁAŚCIWOŚCI CZĄSTECZEK, WŁĄCZYĆ JE W BARDZIEJ SKOMPLIKOWANE STRUKTURY** – mówi prof. Fichna.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Pomoc dla pacjentów z chorobami jelit

Nieswoiste choroby zapalne jelit, jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego, są coraz większym problemem, zwłaszcza w krajach cywilizowanych. – Badaliśmy wiele substancji pochodzenia roślinnego, m.in. wyciągi z ziaren kawy, wiesiołka, które dzięki dużej zawartości flawonoidów mają właściwości przeciwzapalne. Testujemy wiele nowych preparatów, myślę, że będziemy mieć wiele ciekawych odkryć – zaznacza prof. Fichna.

Jednym z takich naturalnych źródeł flawonoidów może być np. srebrna łuska kawy. – Przez wiele lat była ona uznawana jako odpad powstający przy przerobieniu ziaren kawy; odkryliśmy, że ma ona silne działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie będzie można stworzyć suplement, a być może nawet podawać razem z żywnością. Może mieć to działanie wspomagające w przypadku osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Mamy już patent – podkreśla prof. Fichna.

Nauka dla rozwoju medycyny

„*Jego zespół prowadzi również **BADANIA NAD SUBSTANCJAMI POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO**, które mogą pomóc pacjentom: to np. preparaty pochodzące z siary (pierwszych frakcji kobiecego mleka).*

Innym obszarem badań są badania nad dietą, która może być pomocna (lub może szkodzić) osobom z zapaleniami jelit.

– Jedno z pierwszych badań ankietowych, które przeprowadzaliśmy wśród pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit dotyczyło tego, jakie produkty chętnie spożywają, a jakich unikają. Okazało się, że jednym z najczęściej unikanych produktów było mleko, ale co ciekawe kawa z mlekiem była jednym z najczęściej spożywanych napojów. Wynika z tego, że pacjenci muszą siebie obserwować; u niektórych osób faktycznie mleko może powodować nasilenie objawów, ale z drugiej strony nie można z niego pochopnie rezygno-

Nauka dla rozwoju medycyny


wać, gdyż zawiera ono substancje o działaniu przeciwzapalnym, np. laktoferynę – podkreśla prof. Fichna.

Zahamować procesy starzenia

Niektóre substancje pochodzenia naturalnego mogą hamować stan zapalny towarzyszący procesom starzenia się. – Prowadzimy badania w celu opracowania produktów żywieniowych, tzw. nutraceutyków, które mogłyby hamować ten proces, pomóc w osiągnięciu tzw. zdrowego starzenia. Chodzi o produkty z dużą zawartością antyoksydantów, współpracujemy z kilkoma firmami, by tego typu produkty mogły znaleźć się na rynku.

BĘDZIEMY ROZWIJAĆ SUBSTANCJE POC
CHODZENIA ROŚLINNEGO, *we współpracy z chemikami będziemy starali się modyfikować te cząsteczki – zaznacza prof. Fichna.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Jakie substancje mogą być pomocne w zatrzymaniu procesów starzenia się, jakie cząsteczki mogą pomóc w chorobach jelit i łagodzeniu bólu – posłuchaj całej rozmowy red. Krzysztofa Michalskiego z prof. Jakubem Fichną. 

ZOBACZ WIDEO

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

POLSKIE LEKI



CHCEMY STWORZYĆ BIOSYNTETYCZNY LEK Z MIKROBIOMU

Fot. Wprost.pl

*Dr hab. Jarosław Biliński z Kliniki Hematologii,
Transplantologii WUM, prezes Human Biome Institute
w rozmowie z red. Katarzyną Pinkosz*

Nauka dla rozwoju medycyny

- *Dziś bardzo dokładnie badamy dawców i powiem, że trudniej zostać dawcą kału niż krwi czy szpiku. Nasze preparaty już leczą pacjentów. **Z IDEALNEGO MIKROBIOMU CHCEMY JEDNAK STWORZYĆ BIOSYNTETYCZNE, W PEŁNI SKALOWALNE LEKI, KTÓRE POMOGĄ W CIĘŻKICH, ŚMIERTELNYCH ZAKAŻENIACH, WSPOMOGĄ LECZENIE NOWOTWORÓW, A BYĆ MOŻE TEŻ WYDŁUŻĄ ŻYCIE.** Jesteśmy liderami na świecie pod tym względem. Polska może stać się liderem biotechnologii, ale firmy potrzebują dziś wsparcia ze strony państwa – **MÓWI DR HAB. JAROSŁAW BILIŃSKI** z Kliniki Hematologii, Transplantologii WUM, prezes Human Biome Institute.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Nauka dla rozwoju medycyny

Od początku pracował pan na oddziale hematologii, gdzie było wielu pacjentów z nowotworami hematologicznymi, część miała przeszczepienie szpiku. Jak to się stało, że zainteresował się Pan mikrobiomem, bakteriami jelitowymi?

To było na początku mojej specjalizacji z hematologii: zajmując się pacjentami z nowotworami hematologicznymi, po przeszczepieniu szpiku, zdałem sobie sprawę, że w XXI wieku wielu pacjentów nadal umiera z powodu infekcji. Głównym problemem była oporność na antybiotyki: chorzy, którym niszczymy szpik stosując chemioterapię, by w ten sposób przygotować ich do przeszczepienia szpiku od dawcy, mają przejściowo zerową odporność. Zagrażają im infekcje.

Są leczeni z sukcesem, mają przeszczepiony szpik, a umierają nie tyle z powodu nowotworu, co często błahiej infekcji?

Tak; 100 lat temu pojawił się pierwszy antybiotyk (penicylina), a chorzy nadal (albo znów) umierają z po-

Nauka dla rozwoju medycyny

wodu chorób bakteryjnych. Druga rzecz, która mnie interesowała, to immunologia. W 2013 roku ukazały się wyniki pierwszego randomizowanego badania dotyczącego chorych z infekcją *Clostridium difficile*, czyli z ciężką biegunką, która może zabijać. Przeszczepiono im mikrobiom jelitowy, czyli bakterie kałowe. Okazało się, że powodowało to wyleczenie ponad 80-90 proc. chorych, podczas gdy standardowy antybiotyk pomagał 30 proc. chorym.

Przeszczep mikrobiomu okazał się skuteczniejszy niż antybiotyk?

Dr hab. n. med. Jarosław Biliński

pracuje w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UCK WUM, jest założycielem, pomysłodawcą, współwłaścicielem i prezesem zarządu Human Biome Institute. W pracy naukowej zajmuje się tematyką z dziedzin hematologii, transplantologii klinicznej, immunologii, metagenomiki, genetyki i odpowiedzi przeciwnowotworowej, mikrobiomu jelitowego i jego oddziaływań z gospodarzem.

Nauka dla rozwoju medycyny

Dokładnie tak. Widząc problem z antybiotykoopornością u pacjentów hematoloogicznych, wraz z prof. Basakiem pomyśleliśmy, że być może mikrobiom spowoduje też usuwanie antybiotykoopornych bakterii z przewodu pokarmowego. Przewód pokarmowy to główny rezerwuar bakterii: 99 proc. wszystkich bakterii, jakie mamy w sobie i na sobie, znajduje się właśnie w jelitach. Główną przyczyną poważnych infekcji u chorych jest przedostawanie się bakterii ze światła jelita do krwi, a potem np. do płuc, co powoduje np. zapalenie płuc lub sepsę.

Weszliśmy w sferę mikrobiomu, która okazała się fascynująca. Kontynuujemy nasze prace od 10 lat, powołaliśmy spółkę Human Biome Institute,

CHCEMY STWORZYĆ PIERWSZY BIOSYNTETYCZNY LEK OPARTY NA MIKROBIOMIE.

Nauka dla rozwoju medycyny

Co to właściwie jest mikrobiom i dlaczego jest tak ważny dla odporności?

Mikrobiom i mikrobiota: te pojęcia są często używane wymiennie, choć mikrobiota to raczej zespół wszystkich mikroorganizmów, które bytują w naszym ciele i na nim, a mikrobiom to bardziej pula genów tych mikroorganizmów. Najwięcej mikroorganizmów jest w przewodzie pokarmowym: 10^{14} na 1 g treści jelitowej. Każdy z nas ma ok. 2 kg bakterii. W toku ewolucji „pozbyliśmy się” części genów po to, by organizm nie był obciążony np. produkcją wszystkich witamin i innych związków odżywczych, czy trawienia – przejęły to bakterie. Można powiedzieć, że w toku ewolucji nasz organizm „zbratał się z mikroorganizmami”, żyjemy z nimi w symbiozie. To jest też potężny rezerwuar antygenów, czyli cząsteczek, które komunikują się z naszym układem odpornościowym.

Mikrobiota jelitowa to potężny narząd immunologiczny: w jelitach znajduje się 70 proc. wszystkich limfocytów, jakie mamy. To największa platforma immu-

Nauka dla rozwoju medycyny

nologiczna w organizmie stymulująca w odpowiedni lub nieodpowiedni sposób nasz układ odpornościowy. Dzięki rozwojowi technik genetycznych i molekularnych wiemy, że wszystko to ma ogromny wpływ na nasze zdrowie.

Mikrobiom każdej osoby jest inny? Osoba zdrowa i chora ma inny mikrobiom?

Różnią się, chociaż ostatnie badania w tym nasze wewnętrzne obliczenia na tzw. „big data”, pokazują, że na świecie jest 5 rodzajów zdrowego mikrobiomu: nazywano to enterosygnaturami. Wcześniej wydawało się, że jest np. mikrobiom europejski, azjatycki, amerykański, okazało się jednak, że jest 5 tzw. enterosygnatur: zależą one w większym stopniu od tego, co jemy i jak żyjemy. Nie jeden pokarm, tylko cały „zestaw, wahlarz” wpływa na skład mikrobiomu; czyli np. Azjata może mieć taką samą enterosygnaturę jak Europejczyk. Osoba, która źle się odżywia, stosowała wiele antybiotyków i innych leków, jest chora, ma mikrobiom uszkodzony.

Nauka dla rozwoju medycyny

”*Dziś wydaje się, że w wielu chorobach, o których mówimy: „idiopatyczne” (czyli nie wiadomo, z jakiego powodu powstają), **NIEPRAWIDŁOWY MIKROBIOM JEST TZW. CZYNNIKIEM „X”, CZYNNIKIEM SPRAWCZYM.** Przyczyną wielu chorób idiopatycznych może być nieprawidłowy mikrobiom.*

Na przykład chorób zapalnych jelit?

A także np. cukrzycy, chorób metabolicznych, autoimmunologicznych, nadciśnienia tętniczego, niektórych nowotworów. Pewne składniki mikrobiomu mogą predysponować do tych stanów.

W aptekach można kupić probiotyki zawierające tzw. dobre bakterie. Ale skąd pomysł na przeszczep bakterii jelitowych, kałowych? Wspomniał Pan o leku, który chcecie tworzyć; na razie leku jeszcze nie ma, ale już można zastosować preparaty bakterii kałowych, które stworzyliście. Czy to jest bezpieczne dla biorcy?

Nauka dla rozwoju medycyny

Bezpieczeństwo zależy przede wszystkim od tego, czy dobrze wybierzemy dawcę, czyli osobę, która wchodzi do programu donacji kału.

Można być dawcą krwi, szpiku, a można zostać też dawcą kału?

Tak; może to nawet wydać się dziwne, ale o wiele trudniej zostać dawcą kału niż dawcą krwi lub szpiku. W kale możemy przenieść różne patogeny, komórki ludzkie ze złuszczonego nabłonka, czynniki, o których nawet nie wiemy, że budują predyspozycje do konkretnych schorzeń. Im lepiej zbadamy dawcę, tym zabieg przeszczepienia mikrobiomu jest bezpieczniejszy, bo wykluczamy maksymalnie dużo potencjalnych nieprawidłowości.

Pracując w klinice hematologii i transplantologii, mając do czynienia z pacjentami z upośledzoną odpornością, wiedziałem, że firma, którą stworzyliśmy, musi przede wszystkim jako priorytet mieć bezpieczeństwo. A preparaty powinny mieć skład maksymalnie odzwierciedlający mikrobiom. Kwalifikacja dawców do pro-

Nauka dla rozwoju medycyny

gramu jest trzyetapowa, wykluczone są osoby, które mają jakąkolwiek chorobę, jak również osoby, u których w rodzinie u krewnych pierwszego stopnia występują choroby.

*Upotencjalnych dawców **WYKONUJEMY 70 BADAŃ Z KAŁU I 70 Z KRWI, W TYM BADANIA GENETYCZNE.** Wszystkie osoby są dokładnie badane: tylko 0,5 proc. osób, które zgłasza się, by zostać dawcą, wchodzi do programu.*

Na ponad 1400 preparatów, które już zastosowano u pacjentów, nie było zareportowanych żadnych powikłań.

Dawca przechodzi badania: co dalej?

Jest szkolony, co ma robić, dostaje zestaw narzędzi, nasz prototypowy pojemnik do pobrania kału, w którym wytwarzają się w ciągu 5 minut warunki beztlenowe. Po oddaniu kału dawca dzwoni do naszego ku-

Nauka dla rozwoju medycyny

riera; śmiejemy się wtedy, że karetka na sygnale wiezie ten materiał do laboratorium. Jest on badany przez naszych diagnostów. Potem przechodzi cykl przetwarzania i oczyszczania w naszej autorskiej linii technologicznej, by wytworzyć preparaty mikrobioty: w zawieszynie lub w kapsułkach. W kapsułkach są to zamrożone „kostki” lodu z mikrobiomem, które pacjent połyka.

Nie mają specjalnego zapachu?

Preparaty są tak przetworzone, że nie mają zapachu, smaku, nic nie widać – w pełni cywilizowana forma i design. Pacjent popija je wodą, jeśli przyjmuje kapsułki i nie stanowi to problemu. Można też podać zawiesinę kolonoskopowo, za pomocą wlewek, sond czy innych metod, jeśli pacjent nie może przyjąć kapsułek.

Zakażenie *Clostridium difficile* może być chorobą śmiertelną, pacjenci często są na oddziałach intensywnej terapii. Mieliśmy przypadki, gdy rodzina – wiedząc o skuteczności preparatów – całą noc jechała do nas po preparat, by podać go mamie w szpitalu, bo było tak

Nauka dla rozwoju medycyny

źle. Chora po kilku dniach stawiała na nogi. Takich przykładów mamy wiele na co dzień.

Antybiotyk nie zadziałał?

Antybiotyk, który stosuje się w nawrotach *Clostridium difficile*, ma 30-35 proc skuteczności. Najlepszy antybiotyk, który jest obecnie na rynku, ma 50 proc. skuteczności w nawrotach i kosztuje kilka tys. zł. Nasza mikrobiota ma 90 proc. skuteczności; to zdecydowanie najlepsze lekarstwo. Szczepy *Clostridium difficile* są wypierane; jelito goi się w tempie ekspresowym. Nieraz kolonoskopiści wysyłają nam zdjęcia, na których widać, że po tygodniu od podania mikrobioty tam, gdzie wcześniej całe jelito było w stanie zapalnym – białe, pokryte błonami zapalnymi – dziś widać różową śluzówkę.

Pacjent nie może sam kupić sobie takiego preparatu do przeszczepu, można go tylko otrzymać w szpitalu? Czy szpitale są tym zainteresowane?

Ze względów bezpieczeństwa nie udostępniamy pacjentom preparatu; może go zamówić gabinet lekarski,

Nauka dla rozwoju medycyny

szpital, przychodnia – tylko profesjonaliści medyczni. Już ponad połowa szpitali w Polsce co najmniej raz zastosowała nasz preparat mikrobioty. Problem polega na tym, że nie jest to refundowane: szpital nie dostaje za to dodatkowych pieniędzy, ma płacone po prostu za leczenie pacjenta. Gdyby było refundowane, to na pewno preparat byłby częściej stosowany. Skończyliśmy z tematem nawracających zakażeń *Clostridium difficile*. Staramy się zachęcić Ministerstwo Zdrowia, a także NFZ, by rozważyło to jako procedurę refundowaną. Leczymy tym, co jest najlepsze. Szczególnie gdy jest kosztoszczędne – a tutaj mamy jaskrawy przykład, że jest – wszystkie badania to mówią.

A dziś państwo płaci za nieskuteczne terapie. Potrzeba jest szybszego wprowadzania innowacji z dobrze ugruntowanymi wynikami badań.

Takie preparaty są wytwarzane dla konkretnego pacjenta?

Nie. Dzięki ścisłemu skriningowi dawców – a mieliśmy ich już ponad 150 – widzimy, że skład zdrowego

Nauka dla rozwoju medycyny

mikrobiomu jest bardzo podobny. Nasi Superdawcy mają enterosygnaturę 1 lub 2, czyli te dwie najlepsze. Skrining pozwala zidentyfikować właśnie superdawcę.

Wytwarzamy preparaty, badamy je technikami molekularnymi. Po to jednak, by nie było konieczności poszukiwania dawców, chcemy stworzyć lek biosyntetyczny.

Biosyntetyczny lek zawierający zdrowy mikrobiom. Za ile lat taki lek mógłby powstać i w jakich chorobach mógłby być stosowany?

Zespół Human Biome Institute liczy już 50 osób; ponad połowa ma co najmniej doktoraty; to wybitni specjaliści m.in. w hodowlach komórkowych, biotechnologii, biologii molekularnej, biofizyce, bioinformatyce. Stworzyliśmy biobank, kolekcjonujemy próbki przed przeszczepieniem mikrobioty, po przeszczepieniu, mamy już ponad 20 tys. próbek, robimy bardzo dokładne badania molekularne, są one analizowane. Zespół bioinformatyków pracuje nad tym,

Nauka dla rozwoju medycyny

by stwierdzić, jaki powinien być skład leku, by wyleczyć daną chorobę.

*Pierwszym lekiem, który chcielibyśmy wytworzyć, naszym „flagowcem”, jest **LEK NA ANTYBIOTYKOOPORNOSĆ, BY USUWAĆ BAKTERIE ANTYBIOTYKOOPORNE Z PRZEWODU POKARMOWEGO**, czyli ich największego rezerwuaru, z którego – jak mówiłem – przenoszą się do krwi i narządów, wywołując inwazyjne infekcje.*

W naszym pierwszym badaniu wykazaliśmy, że w miesiąc po podaniu takiej terapii, 60 proc. pacjentów pozbyło się bakterii lekoopornych; a są to bakterie najgroźniejsze na świecie. Chcielibyśmy, by taki lek mógł być stosować u każdego pacjenta hematologicznego, onkologicznego, chirurgicznego – by działać profilaktycznie, a docelowo: u każdego człowieka, który

Nauka dla rozwoju medycyny

będzie skolonizowany bakterią lekooporną. Nasze badania pokazują, że zmniejsza to ryzyko infekcji tą bakterią o 50 proc.

Drugi lek, który chcemy stworzyć, to
LEK NA ZAKAŻENIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE: *zespół bioinformatyczny ma już przewidziane składy tych leków, aktualizujemy patenty. Jesteśmy gotowi, by zacząć syntezę pierwszej dawki leku.*

Jesteśmy w procesie inwestycyjnym, chcemy zbudować wysoko specjalistyczne laboratorium, dzięki czemu będziemy mogli te bakterie wyizolować, utrzymać przy życiu i stworzyć lek, złożony z kilkuset bakterii, które mają określone geny; hodować go w bioreaktorach. Liczymy, że uda nam się zsyntetyzować pierwszą pełną, zwalidowaną dawkę w ciągu 2 lat. Jako pierwsza firma na świecie ogłosiliśmy, że chcemy stworzyć taki biosyntetyczny lek.

Nauka dla rozwoju medycyny

Nie jesteście jednak jedyną firmą na świecie, która prowadzi tego typu badania?

Kilka firm ogłosiło, że chce taki lek stworzyć, prace toczą się też na niektórych uniwersytetach, są też firmy mikrobiomowe, które już wprowadziły swoje preparaty. Są to jednak preparaty zależne od dawców; a jeśli niezależne, to złożone z kilku, kilkudziesięciu bakterii, ale nie tych, które były badane na pacjentach, a jedynie in vitro. Nasza koncepcja jest inna. Mamy szansę być w czołówce światowej i stworzyć lek, który odbuduje cały mikrobiom, a dzięki stosowaniu sztucznej inteligencji w obliczeniach składu leku, dodatkowo będzie on wywierał konkretne działanie biologiczne. To przewaga rynkowa jeszcze niespotkana przeze mnie gdziekolwiek indziej.

Już 10 proc. populacji świata – ok. 800 mln osób – jest skolonizowanych co najmniej jedną bakterią antybiotykooporną istotną klinicznie. Ta kolonizacja postępuje w zastraszającym tempie. WHO alarmuje, że jeśli nic się nie zmieni, to w 2050 roku antybiotyko-

Nauka dla rozwoju medycyny

oporność będzie pierwszą przyczyną zgonów na świecie. Dążymy do tego, by znaleźć lek na pandemię antybiotykoodporności.

Za 2 lata będzie więc fizycznie kandydat na lek.

A kiedy jest szansa na lek?

Musi przejść badania kliniczne – najpierw na sztucznym przewodzie pokarmowym i modelu zwierzęcym. Za 3 lata chcielibyśmy wejść do badań klinicznych. Jednak do tego niezbędne są ogromne nakłady finansowe.

To nie jedyne leki, nad którymi pracujecie?

Kolejny lek to tzw. „immunobuster” – lek, który ma „zresetować” nasz układ odpornościowy, dostarczyć mu prawidłową stymulację, żeby nie był nadreaktywny ani hiporeaktywny. Chcemy go zastosować u chorych, którzy mają przeszczepiony szpik, by nie dopuścić do powikłań immunologicznych, takich jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, kiedy to po przeszczepie szpik zaczyna atakować organizm pacjenta.

Pacjent jest wyleczony z białaczki, ale zabija go przeszczepiony szpik?

Nauka dla rozwoju medycyny

Zbadaliśmy, że w dużym stopniu odpowiada za to mikrobiom jelitowy. Jesteśmy jednymi z liderów na świecie w tym temacie, opublikowaliśmy już kilka badań pokazujących, że przeszczepienie mikrobioty pacjentom z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, którzy już nie reagowali na żadne leki, spowodowało, że 50 proc. z nich uzyskało remisję. Ten lek ma też wspomagać układ odpornościowy w zwalczaniu nowotworów.

”*Wiadomo już dziś, że na nowoczesne leki z zakresu immunoterapii bardzo dobrze działają u ok. ok. 30 proc. pacjentów. Zastanawiano się, **DLACZEGO U 70 PROC. CHORYCH TE TERAPIE NIE DZIAŁAJĄ;** okazało się, że w dużej mierze może za to odpowiadać mikrobiom.*

Sprawdzaliśmy, które konkretnie bakterie i geny mogą stymulować odporność: taki lek chcemy stwo-

Nauka dla rozwoju medycyny

rzyć. Nie mówię, że wyleczymy w ten sposób raka, ale możemy w tym pomóc.

Przeszczep mikrobioty może też pomóc w tym, że będziemy żyć dłużej? To sposób na długowieczność?

Długowieczność to nasza ostatnia część, jeśli chodzi o priorytetową listę czterech leków, nad którymi pracujemy. Mikrobiom jest jedną z cegiełek, która sprawia, że nasze życie jest długie i dobre – obok genetyki, epigenetyki, itp. Zaczynamy badać mikrobiom stulatków i całych ich rodzin, chcemy ustalić ich rdzenny mikrobiom, by np. wyselekcjonować bakterie, które mogłyby wejść np. w skład suplementu, który można byłoby przyjmować i „odświeżać” mikrobiom długowieczności.

W Polsce bardzo czekamy na „polskie” leki, wymyślone i stworzone przez polskich naukowców. Pomysły są, ale co jest potrzebne, by taki lek powstał? Czy biosyntetyczny lek z mikrobiomu ma szansę stać się lekiem stworzonym w Polsce?

Marzę o tym. Wszystko zależy od pieniędzy. W Polsce jest coraz więcej dobrych firm biotechnologicz-

Nauka dla rozwoju medycyny

nych; polscy naukowcy zawsze byli cenieni, mają ogromny potencjał. Brakuje jednak większego wsparcia państwa. Jako duży kraj możemy być liderem w biotechnologii.

Takie deklaracje już pojawiają się od lat, że postawimy na biotechnologię?

Ale nie idą za tym czyny. Dziś polska biotechnologia jest w złym stanie, co najmniej od 4 lat nie ma wsparcia państwa w postaci grantów dedykowanych biotechnologicznym firmom.

*Jeśli nie dostajemy wsparcia grantowego, to oddajemy część firmy inwestorom. To jest normalne, jednak **POWINNA BYĆ JAKAŚ PROPORCJA: CZĘŚĆ PIENIĘDZY POWINNA POCHODZIĆ Z GRANTÓW.** Większość takich firm jak nasza, wychodzi do międzynarodowych inwestorów.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Tam zainteresowanie jest, czyli - widzą, że może się to opłacać?

Zainteresowanie jest bardzo duże. Inwestorzy analizują, oceniają, uznają, że to jest przyszłość. Byłem niedawno w San Diego, na największej konferencji biotechnologicznej na świecie. To inny świat, inny poziom rozmów; przykro mi to powiedzieć, ale w Polsce nie możemy przebić się przez nasz system grantowy, gdyż jest jakiś „ban” na biotechnologię. Dostawaliśmy np. recenzję, że nasz lek nie jest innowacyjny; co jest absurdem.

Widzimy jeden klucz przyznawania grantów: małe ryzyko. Dziś finansowane są z grantów projekty mało ryzykowne. To jednak nie rozwinię nas na arenie międzynarodowej. Litwa, Łotwa, Estonia stawiają dziś na biotechnologię, w Polsce na razie tego nie widać. Liczę, że to się zmieni. Zainwestujmy jako kraj w biotechnologię; to jest mój apel. Potencjał mamy.


Szkoda, gdyby ten potencjał został - może nie tyle zmarnowany, bo leki powstaną, ale jeśli nie będą

Nauka dla rozwoju medycyny

wytwarzane przez polskie firmy, to więcej za nie potem zapłacimy?

Musimy potem kupować licencje od podmiotów zagranicznych, podczas gdy to my moglibyśmy te licencje sprzedawać innym. Musimy to zmienić. Jako kraj mamy szansę stać się liderami biotechnologii.

Pracuje Pan dziś naukowo, rozwija firmę. Czy nie żał było jednak „odejść” od łóżka pacjenta?

Odejście od łóżka pacjenta było dla mnie trudne, leczenie to moja pasja. Przez pół roku przestawiałem psychologicznie umysł, że nie leczę, ale nie było możliwe połączenie wszystkich działań. Kocham naukę, ona jest dla mnie na pierwszym miejscu. Chcę wrócić do leczenia, jednak wiem, że przez naukę mogę pomóc milionom ludzi, jeśli wynajdziemy lek, który wejdzie na rynek. Wytłumaczyłem sobie, że nie leczę dziś jednego, kilku, kilkunastu pacjentów dziennie, dzięki czemu mogę swój czas przeznaczyć na naukę, a w ten sposób pomóc wielu innym. Mam nadzieję, że to się uda. 

Nauka dla rozwoju medycyny

Posłuchaj całej rozmowy z dr. hab. Jarosławem Bilińskim:

ZOBACZ WIDEO

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**

