

2012-11-27



Grupa Adamed wygra z nowotworami? O projekcie 3-CLA rozmawiamy z dr. Jerzym Pieczykolanem

Pamiętaj, że możesz skomentować ten artykuł! PRZEJDŹ>

Grupa Adamed to polska firma farmaceutyczno-biotechnologiczna skupiająca swe działania wokół opracowywania i produkcji leków nowej generacji. Od ponad 25 lat firma udostępnia pacjentom produkty lecznicze w takich obszarach jak kardiologia, pulmonologia, gastroenterologia, ginekologia, choroby ośrodkowego układu nerwowego, czy okulistyka. Grupa Adamed posiada prężnie prosperującą działalność badawczo-rozwojową, w której prowadzone są prace badawcze nad innowacyjnymi terapiami onkologicznymi i neuropsychiatrycznymi.

Dr Jerzy Pieczykolan, Kierownik Laboratorium Badawczego w Grupie Adamed w rozmowie z naszym portalem opowiada o przełomowym dla firmy projekcie 3-CLA. Dotychczasowe badania, a przede wszystkim ich wyniki wskazują na to, że preparat opracowany w ramach projektu 3-CLA stanowi potencjalnie bardzo silny oręż w walce z nowotworami.

Biotechnologia.pl: Czym jest projekt 3-CLA?

Dr Jerzy Pieczykolan: Projekt 3-CLA jest przede wszystkim projektem naukowo - badawczym. Patrząc na jego ideę można podzielić go na kilka składowych, choć najważniejszą z nich jest część biotechnologiczna. W ramach projektu 3-CLA poszukujemy białek rekombinowanych, zgodnie z najnowszymi trendami współczesnej onkologii molekularnej. Opracowane przez nas białka potencjalnie znajdują zastosowanie jako terapie celowane przeciwko nowotworom o charakterystyce guzów litych.

Dlaczego terapie celowane?

Już na początku mojej kariery naukowej zafascynowała mnie idea tzw. "złotej kuli" Paula Elricha, XIX-wiecznego niemieckiego badacza, który stworzył m.in. podstawy współczesnej chemioterapii. Jego koncepcja odnosi się do cząsteczki terapeutycznej trafiającej precyzyjnie w cel, np. w komórki transformowane nowotworowo. Obecnie terapie

celowana można analizować na kilka różnych sposobów. Na przykład, gdy dana molekula pełni rolę inhibitora kinazy w jakimś konkretnym szlaku sygnałowym w komórce, możemy już mówić o terapii celowanej. Jednak zazwyczaj mamy tu na myśli cząsteczki, które wykorzystując powinowactwo do danych epitopów czy też receptorów, są w stanie selektywnie rozpoznawać chore komórki np. te transformowane nowotworowo, a następnie łączyć się z nimi i niszczyć je. Tak właśnie jest w przypadku terapeutycznego opracowywanego w ramach projektu 3-CLA. Opracowana przez nas cząsteczka celowana została zaprojektowana w taki sposób, aby mogła rozpoznawać jedynie komórki nowotworowe, nie oddziałując w żaden sposób na zdrowe komórki organizmu. Nasza cząsteczka jest biwalentnym białkiem fuzyjnym, co oznacza, że jest fuzją dwóch lub trzech różnych elementów genetycznych, pełniących fizjologicznie zupełnie odmienne funkcje. Wykorzystując narzędzia inżynierii genetycznej, biologii molekularnej oraz modelowania in silico, udało nam się stworzyć cząsteczkę, która - łącząc w sobie trzy różne funkcje - finalnie jest w stanie pełnić zupełnie nową rolę.

Czyli nie do końca "złota kula" ale idea ta sama.

Opracowana przez nas molekula jest białkiem fuzyjnym. Jest to zupełnie nowy trend, który został zapoczątkowany w latach 90. w oparciu o szeroki rozwój metod in silico, biotechnologii oraz bioinżynierii białek. Nasza cząsteczka składa się z trzech elementów składowych, dlatego też została nazwana 3-CLA - potrójnie celowana terapia. Jej pierwszym komponentem jest element nakierowujący, rozpoznający komórki nowotworowe i odróżniający je od komórek zdrowych. Jego funkcja polega na odnajdywaniu na komórkach transformowanych nowotworowo specyficznych receptorów, do których następnie się przyłącza. Charakterystyczną cechą tej cząsteczki nośnikowej jest to, że sama w naturalny sposób jest w stanie eliminować komórki rakowe. Dzieje się tak, ponieważ jest ona właściwie elementem zdrowego układu immunologicznego. W przypadku chorób nowotworowych, działanie układu immunologicznego ulega upośledzeniu, co w rezultacie uniemożliwia prawidłowe działanie cząsteczki. Nasz zespół wykorzystał naturalną jej zdolność do niszczenia komórek nowotworowych. Naszym celem było opracowanie cząsteczki, która nie tylko będzie w stanie rozpoznać epitop na powierzchni komórki zmienionej nowotworowo, ale będzie również wywoływać wobec niej efekt toksyczny i w ten sposób wprowadzić ją na szlak apoptozy.

Obecnie wraz z kilkoma ośrodkami naukowymi w Polsce i za granicą pracujemy nad wyjaśnieniem mechanizmu, który umożliwi naszej cząsteczce rozpoznanie i zniszczenie komórki nowotworowej, nie niszcząc przy tym zdrowej komórki. Właściwość ta stanowi fenomen fizjologiczny tego białka.

Czyli białko fuzyjne opracowane w Adamedzie jest w stanie rozpoznać i zniszczyć kilka typów nowotworów?

Zdecydowanie tak. To z resztą był kierunek, w którym chcieliśmy, aby nasze badania podążały. Zależało nam, aby opracowana przez nas cząsteczka była możliwie uniwersalna. Należy jednak pamiętać, że prawdopodobieństwo odnalezienia "złotej tabletki" likwidującej wszystkie schorzenia jest niewielkie. Terapie celowane są z reguły dedykowane pewnym konkretnym typom nowotworów. Wyjątkowość naszej cząsteczki polega na tym, że jest ona w stanie oddziaływać z kilkoma typami guzów.

Jakie są pozostałe elementy budujące antynowotworowe białko fuzyjne?

Drugim komponentem naszego białka fuzyjnego jest element aktywujący. Także i w tym przypadku udało nam się wykorzystać występujący naturalnie mechanizm. Rolę elementu aktywującego pełni sekwencja aminokwasowa, która jest rozpoznawana przez enzymy z rodziny metaloproteaz. Cząsteczki te umożliwiają komórkom metastazowanie, czyli tworzenie przerzutów i neowaskularyzację, czyli tworzenie naczyń krwionośnych w środowisku guza. Ta sekwencja, obecna również w wielu białkach macierzy podstawowej, jest zdolna do aktywacji wyłącznie w środowisku guza, ze względu na występującą tam bardzo silną ekspresję metaloproteaz (w szczególności w guzach silnie metastazujących, charakterystycznych dla większości nowotworów złośliwych).

Trzecim elementem naszego białka fuzyjnego jest efektor, dzięki któremu możemy dostrzec piękno tej cząsteczki. Do tej pory zgłosiliśmy 8 zgłoszeń patentowych, przy czym 4 z nich są już w fazie publicznej, w procedurze PCT (procedura postępowania w zgłoszeniach międzynarodowych - przyp. red.). Opracowaliśmy wiele efektorów, które charakteryzują się różnymi właściwościami fizycznymi i biologicznymi. Dysponujemy cząsteczkami działającymi proapoptotycznie, stymulującą na układ immunologiczny, a także molekułami, które działają poprzez hamowanie procesu angiogenezy, czy też poprzez wspieranie efektu antyproliferacyjnego. Nasze ostatnie zgłoszenie dotyczy także idei biokoniuatów. Jest to pomysł dotyczący połączenia naszego nośnika białkowego z cząsteczką chemiczną wzmagającą jego efekt terapeutyczny, a przy tym także podnoszący margines bezpieczeństwa samej terapii.

Brzmi imponująco. A w czym takie białko fuzyjne jest lepsze od przeciwciał monoklonalnych obecnie powszechnie stosowanych w terapiach antynowotworowych?

Przewaga opracowanej przez nas cząsteczki nad przeciwciałami oraz koniuatami przeciwciał z substancjami cytotoksycznymi polega na posiadaniu przez nią pierwotnej aktywności przeciwnowotworowej. Jeżeli do ww. białka fuzyjnego dołożymy coś co także ma aktywność przeciwnowotworową, w efekcie otrzymamy aktywność podwojoną - czyli tzw. synergizm. Powszechnie stosowane przeciwciała są nośnikami biernymi. Ich funkcją jest jedynie dostarczenie cytostatyków w odpowiednie miejsce lub blokowanie przyłączania się ligandów do receptorów poprzez interakcję z nimi, co skutkuje hamowaniem silnej proliferacji i rozrostu guzów. W projekcie 3-CLA mamy dwa elementy działające synergistycznie. Dodatkową wadą przeciwciał jest także ich wielkość. Ze względu na duży rozmiar cząsteczki, penetracja poszczególnych komórek guza - który jest strukturą przestrzenną- jest utrudniona. Nasza cząsteczka jest mała i naturalnie przystosowana do tego, aby penetrować wszystkie tkanki organizmu, łącznie z tymi zmienionymi nowotworowo.

Podsumujmy. Mamy białko fuzyjne złożone z trzech elementów, wprowadzamy je do organizmu i co po kolei się dzieje?

Przede wszystkim cząsteczka wraz z krwią wędruje do nowotworów. Tam wykorzystując efekt EPR, (efekt zwiększonej przepuszczalności naczyń i zatrzymywania małych i dużych cząsteczek w tkance guza nowotworowego - enhanced vascular permeability and retention - EPR - przyp. red), który wykorzystują też inne cząsteczki pasywne (tj. przeciwciała), penetruje do środowiska guza nowotworowego. Następnie rozpoznaje tam specyficznie występujące na

powierzchni komórek nowotworowych receptory, do których dokuje i inicjuje w ten sposób sygnał apoptozy. Jednocześnie będąc w pobliżu komórki nowotworowej nasza cząsteczka ulega aktywacji. Jest to związane z obecnością metaloproteaz, które odcinają element efektorowy celujący w najbardziej konserwatywne szlaki metaboliczne, czy te odpowiedzialne za podziały i wzrost komórek nowotworowych. Podobnym mechanizmem działania charakteryzują się klasyczne cząsteczki cytostatyczne, jednakże poza ogromną efektywnością (toksycznością) charakteryzują się one również brakiem specyficzności wobec komórek nowotworowych. Podając pacjentowi klasyczne cytostatyki liczymy na to, że większość dawki uderzy w komórki nowotworowe, a nie w zdrowe komórki organizmu, czego efektem mogą być dodatkowe efekty uboczne.

Czy problem cytotoksyczności wobec zdrowych komórek organizmu zupełnie nie występuje?

Dla wstępnego oszacowania okna terapeutycznego przeprowadziliśmy inkubację pozyskanych od niemieckiej firmy CRO ludzkich zdrowych hepatocytów, komórek endotelialnych, a także keratynocytów w obecności bardzo wysokich stężeń naszych białek, nie odnotowując żadnych efektów toksycznych. Nasze cząsteczki podajemy także myszom w celu wyznaczenia MTD, czyli maksymalnej tolerowanej dawki, bądź też innych parametrów farmakologicznych, które mówią o tym czy dana cząsteczka ma jakiegokolwiek potencjał toksyczny wobec zdrowych organów czy tkanek. W ostatnich doświadczeniach, podaliśmy zwierzętom dożylnie ogromne ilości białek, nie obserwując żadnego efektu toksycznego. Te badania nadal trwają, jednakże uzyskane do tej pory wyniki dają nam nadzieję na opracowanie efektywnej, a jednocześnie bezpiecznej terapii.

Ten projekt jest przykładem success story, gdzie nie ma obcego kapitału, nie doszło do przejęcia projektu przez wielki koncern farmaceutyczny, nie ma fuzji z innymi firmami, a jest efektywna współpraca ze środowiskiem akademickim. Jak udało się nawiązać dialog? Jak udaje się to koordynować?

Gdy zaczynał się projekt 3CLA udaliśmy się w podróż po Polsce, w celu nawiązania współpracy z jak największą liczbą instytucji akademickich. Do realizacji projektu jako zespół badawczy ruszaliśmy dysponując doświadczeniem wyniesionym z wcześniej prowadzonych prac w Polsce i za granicą w strukturach publicznych, jednostkach naukowych. Wydaje mi się, że dzięki właśnie temu od początku udało nam się w świetny sposób uregulować stosunki ze środowiskiem akademickim. Wierzymy, że udana współpraca bierze się z dobrego porozumienia między naukowcami skupionymi na konkretnych zadaniach badawczych. Gdy istnieje porozumienie i obustronna wola współpracy, zawsze uda się ją uregulować na poziomie formalnym.

Jak wygląda finansowanie projektu? Całość szacowana jest na 88 mln złotych.

Projekt w ponad połowie finansowany jest przez Adamed, a w pozostałej części przez środki dziś będące w dyspozycji NCBIr. Na te 88 mln sumują się wkłady obu stron oraz podatek VAT stanowiący koszt niekwalifikowany. W przybliżeniu połowa z kwoty dofinansowania, wynoszącej łącznie 31 mln złotych, przeznaczona jest na rozwój przedkliniczny sensu stricto tj. produkcja cząsteczki w odpowiednim standardzie, wykonanie badań toksykologicznych, oraz na przygotowanie dokumentacji umożliwiającej rozpoczęcie prób klinicznych i wykonanie badania klinicznego fazy I/II. Oznacza to, że na całą działalność badawczą, na którą składają się projektowanie i produkcja białek oraz ich charakterystyka in-vitro i in-vivo mieliśmy do dyspozycji ok. 15 mln zł dofinansowania.

Na jakim etapie znajduje się obecnie projekt?

Możemy mówić o dwóch etapach rozwoju cząsteczki, mianowicie etapie przedklinicznym non GLP i ten został u nas już zakończony dla wybranych cząsteczek. Projekt jednak cały czas trwa, ponieważ udało nam się opracować szereg bardzo efektywnych cząsteczek, których pomimo rozbudowanej współpracy nie zdążyliśmy w pełni w pożądanym zakresie przetestować. Jednak dzięki zgodzie NCBIr na przedłużenie zadań laboratoryjnych o rok, mamy szansę te badania dokończyć. Jesteśmy przekonani, że prace te zaowocują złożeniem kolejnych zgłoszeń patentowych, chroniących nowe być może jeszcze bardziej efektywne cząsteczki.

Co obejmuje rozwój prekliniczny w standardzie GLP?

Przed wszystkim produkcje tych cząsteczek w odpowiednim standardzie. Niestety w Polsce nie ma zakładu, który byłby w stanie wyprodukować tego typu cząsteczki w odpowiedniej skali i standardzie. Musieliśmy więc udać się za granicę. W tej chwili kończymy rozmowy dotyczące transferu technologii produkcyjnych do partnera. Przekazujemy wiedzę firmie, która będzie je produkować. Jednocześnie z kilkoma firmami opracowujemy, zgodnie z wytycznymi EMEA i EMA, zestaw procedur analitycznych umożliwiających tzw. zwalnianie tych cząsteczek. Trudność polega na tym, że nasze białko fuzyjne to nowa cząsteczka w swojej klasie - nie jest to ani przeciwciało, ani hormon wzrostu. To jest zupełnie nieznaną cząsteczką, dlatego też opracowanie odpowiedniej metodologii, tak żeby spełnić wymagania rejestracyjne jest bardzo trudne. Gdy tylko zakończymy proces produkcji i opracowywania metod analitycznych, uzyskamy wtedy pierwsze szarże do badań toksykologicznych. Powinno to nastąpić w pierwszej połowie 2013 roku. Jak tylko je otrzymamy rozpoczniemy badania toksykologiczne i w zależności od tego czy uda nam się z powodzeniem przejść panel tych badań zaczniemy przygotowywać dokumentację rejestracyjną. Wtedy w zależności od szybkości analizy tej dokumentacji przez urząd rejestracyjny będziemy mogli rozpocząć pierwszą fazę badań klinicznych.

Kto sfinansuje badania kliniczne?

Dofinansowanie, które uzyskaliśmy będzie w stanie pokryć realizację pierwszej fazy badań klinicznych. Nie obejmuje ono drugiej i trzeciej fazy badań klinicznych, a tu koszty rosną wykładniczo. Dlatego też szanse na dalszy rozwój upatrujemy we współpracy z większymi koncernami farmaceutycznymi, które dysponują zasobami niezbędnymi na ukończenie rozwoju klinicznego i wprowadzenie leku na rynek.

Czy wiadomo już kto będzie licencjobiorcą?

Lista potencjalnie zainteresowanych partnerów jest już zdefiniowana. Nasze rozmowy weszły jednak w fazę objętą klauzulą poufności, dlatego nie mogę zdradzić o jakie firmy chodzi i na jakim etapie rozmów się znajdujemy.

Genentech też próbował swoich sił w rozwoju podobnie działającej cząsteczki.

Cząsteczka, o której mówimy to białko TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand - przyp. red). Genentech rozwijał od roku 2000 rekombinowany wariant tej cząsteczki. Należy ona do elementów składowych kaskady apoptozy.

Punktem wyjścia projektu 3-CLA było założenie, że TRAIL jako pojedynczy czynnik indukujący apoptozę nie będzie wystarczający. Już wtedy istniała duża liczba publikacji, twierdzących że nowotwory są odporne na działanie białka TRAIL. W 2010 roku, po wielu badaniach klinicznych drugiej fazy, wobec braku efektywności firma Genentech zrezygnowała z dalszego rozwoju białka TRAIL.

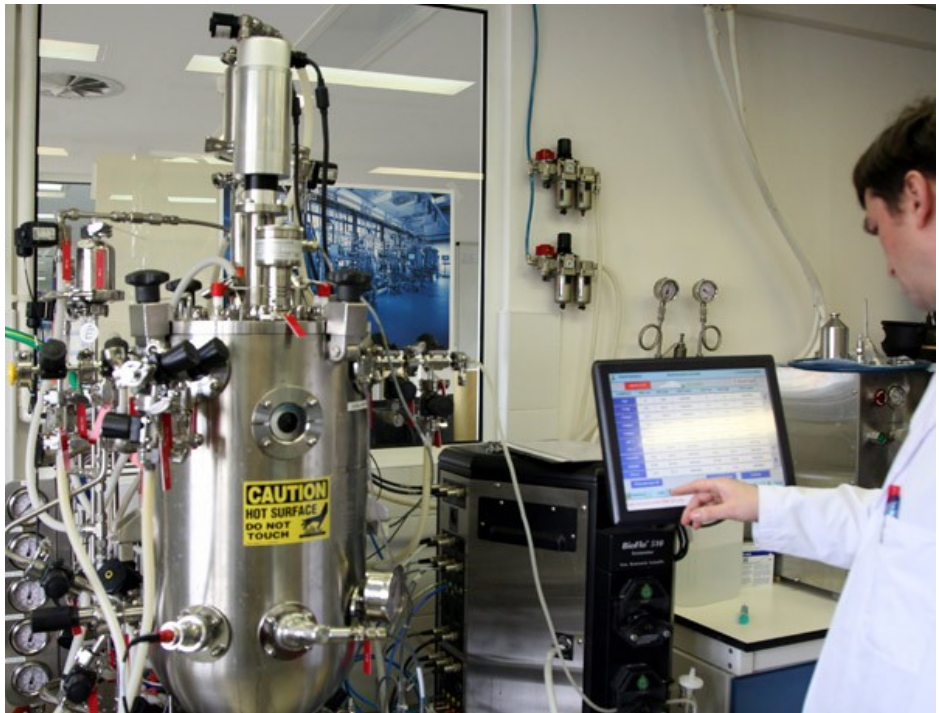
Gdyby jednak nie badania firmy Genentech i wielu innych naukowców, z których osiągnięć my też korzystaliśmy, być może nasz projekt nie byłby dziś w tym miejscu.

Opowiadał Pan o współpracy między Adamedem, a uczelniami i zagranicznymi instytutami, firmami. Jak Pan ocenia ideę targów BioForum konsolidujących sektor biotechnologii i biofarmacji w rejonie Europy Środkowowschodniej?

Uważam, że BioForum to bardzo cenna inicjatywa. Adamed od samego początku bierze udział w tym wydarzeniu. Polskim firmom, w pojedynkę, trudno jest przykuć uwagę dużych koncernów i zainteresować ich badaniami prowadzonymi w naszym regionie. BioForum konsoliduje te działania i tworzy masę krytyczną niezbędną do zaistnienia na międzynarodowym rynku innowacji biofarmaceutycznej.

Dziękuję za rozmowę

Rozmawiał Tomasz Sznerch





zdjęcia przedstawiające laboratoria Grupy Adamed. źródło: <http://www.adamed.com.pl>



Wasze komentarze

1

Aby móc dodawać komentarze musisz się zalogować →

Nikt nie zamieścił jeszcze komentarza, bądź pierwszy!

Newsletter

Najnowsze wiadomości z głównych sektorów branżowych

Zapisz się

Imię, Nazwisko

Instytucja

Email



Biotechnologia



Farmacja



Kosmetologia



BioForum



Zgadzam się na zasady prywatności portalu biotechnologia.pl

Zobacz również

1 | 2 | 3 | 4

Tytuł	Data utworzenia	
Przemysł weterynaryjny - dlaczego wciąż mało innowacyjny?	2012-11-26	czytaj więcej
Komisja bioetyczna zgodna w sprawie MabionCD20	2012-11-23	czytaj więcej
iGEM 2012 dobiegł końca	2012-11-22	czytaj więcej
295,6 miliona złotych dla naukowców od Narodowego Centrum Nauki	2012-11-22	czytaj więcej
Analiza rynku biopaliw w Polsce - czy gra jest warta świeczki?	2012-11-21	czytaj więcej

Doniesienia naukowe

1 | 2 | 3 | 4



Wspinasz się? Łykaj ibuprofen! [więcej](#)

- Naukowcy otrzymali czysty wodór na drodze fotogeneracji [więcej](#)
- Odkryto nowy mechanizm przeciwnowotworowy u gryzoni! [więcej](#)
- Zastrzyk z kriożelu receptą na odbudowę tkanek? [więcej](#)
- Przełom w badaniach nad patogenezą Alzheimera! [więcej](#)

Artykuły

1 | 2 | 3 | 4



Wybrane zagadnienia dotyczące prawnych aspektów przygotowywania i identyfikacji danych z dokumentacji medycznej [więcej](#)

- Quorum Sensing - pogawędki bakterii [więcej](#)
- Testosteron jako skuteczne lekarstwo dla mężczyzn w okresie andropauzy [więcej](#)
- Przyszłość w terapii urazów mózgu - aminokwasy rozgałęzione [więcej](#)
- Biocon - globalna siła biofarmaceutyczna w rękach wpływowej kobiety [więcej](#)

Nowe firmy

- I.E.S. International Polska Sp. z o.o.
- Bayer Sp. z o.o.
- ELPHARMA
- SGplus
- MAXIMUS - POLSKIE AGAROZY
- Krakchemia S.A. Dział Surowców i Odczynników Chemicznych
- BGI Europe-Health Division



Współpracujemy z: **ALAB**

