

Zmodyfikowane mRNA kluczem do nowatorskich terapii antynowotworowych

2011-03-17



Dr Joanna Kowalska w laboratorium Zakładu Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. (Źródło: FUW, Grzegorz Krzyżewski)

Terapie genowe mogą pomóc w skutecznym leczeniu wielu chorób, w tym najbardziej złośliwych nowotworów. Obecnie metody te koncentrują się na zmienianiu DNA. Manipulowanie genomem jest jednak ryzykowne. Naukowcy z Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego (FUW) od lat pracują nad bezpieczniejszym sposobem: modyfikowaniem informacyjnego RNA. „We współpracy z Louisiana State University opracowaliśmy i opatentowaliśmy metody wydłużania trwałości mRNA i zwiększania jego wydajności w produkcji terapeutycznych białek. Dajemy biologom uniwersalne narzędzie, które potencjalnie umożliwia opracowanie skutecznych szczepionek przeciwko każdej chorobie nowotworowej” – mówi dr Jacek Jemielity, FUW. 16 marca została podpisana umowa między Uniwersytetem Warszawskim, LSU i niemiecką firmą BioNTech, przekazująca tej ostatniej licencję na produkcję zmodyfikowanego mRNA. Dzięki niej jeszcze w tym roku Ribological – oddział firmy BioNTech zajmujący się produkcją antyrakowych immunofarmaceutyków opartych o RNA, rozpocznie pierwszą fazę badań klinicznych nad szczepionką antynowotworową nowego typu.

Większość zadań w komórce, niezbędnych do jej poprawnego funkcjonowania, wykonują białka. Informacja o budowie białek jest zapisana w DNA znajdującym się w jądrze każdej komórki. Aby na podstawie tych danych wyprodukować potrzebne białko, w jądrze musi powstać łańcuch kwasu mRNA z kopią genu opisującego budowę danego białka. Produkcja takiego mRNA jest nazywana transkrypcją. Utworzone mRNA jest transportowane przez błonę jądra komórkowego do cytoplazmy i dopiero tutaj, w procesie translacji, białko może być wreszcie zsyntetyzowane.

Tradycyjna medycyna skupia się na walce z chorobami głównie poprzez regulowanie aktywności białek

w komórkach dostarczanych z zewnątrz środkami farmakologicznymi. Od lat 70. ubiegłego wieku trwają próby opracowania innych terapii – genowych. Ingerują one w transkrypcję lub translację w taki sposób, że białka o określonym działaniu terapeutycznym są produkowane bezpośrednio w komórkach.

Czas życia łańcuchów mRNA jest krótki: zazwyczaj są to godziny, nierzadko minuty. Zanim wstrzyknięte do organizmu terapeutyczne mRNA dotarłoby do komórek i wyprodukowało zbawienne dla pacjenta białko, zostałyby rozłożone przez enzymy. Z tego powodu dotychczas interesowano się głównie modyfikacjami DNA. Ingerencje w schowane w jądrze komórkowym DNA są jednak trudne, drogie i niebezpieczne. „Wprowadzona w celach terapeutycznych zmiana zostaje utrwalona w genomie na zawsze, a jej konsekwencje mogą być trudne do przewidzenia. Wyleczymy jedną chorobę, może pojawić się inna. Dlatego już wiele lat temu zainteresowaliśmy się mRNA, a szczególnie tym, co znajduje się na jednym z końców jego łańcucha” – mówi prof. dr hab. Edward Darzynkiewicz (FUW).

Dla chemika mRNA jest długim i monotonnym polimerem, zawierającym ok. 2000 nukleotydów – cegiełek występujących w zaledwie czterech odmianach. Jednak na jednym z końców mRNA znajduje się nietypowa struktura: specyficzny związek chemiczny, dołączony do reszty łańcucha za pomocą mostka trifosforanowego. Struktura ta, nazywana czapeczką lub kapem, zabezpiecza łańcuch mRNA przed działaniem destrukcyjnych enzymów także rozpoznawana przez białko eIF4e, inicjujące produkcję białek w cytoplazmie.

Dzięki własnym metodom chemicznym, naukowcy z Zakładu Biofizyki FUW stworzyli i zbadali wiele sztucznych odmian kapu. Kilka grup tak znalezionych struktur zgłoszono do opatentowania. Szczególnie ważne okazały się związki, w których atom tlenu w mostku trifosforanowym podmieniono na atom siarki. „Przeciętna cząsteczka mRNA składa się z 80 tysięcy atomów, my zmieniliśmy tylko jeden. Ta drobna modyfikacja miała fascynujące konsekwencje” – mówi dr Joanna Kowalska (FUW). Przeprowadzone przez grupę prof. Roberta E. Rhoadsa (LSU) badania mRNA z nową końcówką dowiodły, że udało się trzykrotnie wydłużyć czas życia mRNA w komórce i pięciokrotnie zwiększyć jego wydajność w produkcji białek. Z kolei testy na myszach, wykonane w Mainz przez firmę BioNTech i tamtejszy uniwersytet, wykazały, że układ odpornościowy myszy reagował na wskazane białko trzykrotnie silniej niż po wstrzyknięciu niezmodyfikowanego mRNA. „Są to bardzo ekscytujące rezultaty. Postęp osiągnięty dzięki użyciu sztucznych kapów opracowanych na Uniwersytecie Warszawskim może okazać się kluczem do skutecznej immunoterapii opartej o RNA” ocenia profesor Ugur Sahin, dyrektor generalny BioNTech i wykładowca na Uniwersytecie Medycznym w Mainz.

Wynalazek polskich naukowców otwiera drogę do stosowania w celach leczniczych mechanizmu translacji zachodzącego w cytoplazmie. Leki nowego typu będą miały wiele zalet. Wprowadzony do organizmu związek nie musi wnikać do jądra komórkowego. Brak ingerencji w genom likwiduje ryzyko mutacji, a ograniczony czas życia łańcuchów mRNA pozwala lekarzowi wywołać określoną reakcję organizmu tylko wtedy, gdy jest potrzebna. Co więcej, reakcja obronna organizmu na obce mRNA jest znacznie bardziej specyficzna niż w przypadku dostarczania DNA. „Nasze metody modyfikowania i wytwarzania kapów świetnie działają w próbkach, co jest istotne dla każdego, kto myśli o przemysłowej produkcji leków” – podkreśla dr Jemielity.

Licencję na zastosowanie patentów dotyczących modyfikacji zakończenia mRNA właśnie wykupiła niemiecka firma BioNTech z Mainz. Jeszcze w tym roku zamierza ona rozpocząć pierwszą fazę badań klinicznych nowego leku antynowotworowego, w którym terapeutyczne sekwencje nukleotydów w mRNA są zakończone kapem zmodyfikowanym według przepisu polskich naukowców. Lek będzie wstrzykiwany do węzłów chłonnych pacjentów. Przedostanie się tam do komórek dendrytycznych, gdzie główne elementy naszego układu odpornościowego, limfocyty T, będą mogły wyspecjalizować się w niszczeniu wskazanego przez naukowców białka. Zgodnie z podpisaną umową, Wydział Fizyki UW wyprodukuje zmodyfikowane zakończenia mRNA w ilościach gwarantujących przeprowadzenie badań klinicznych.

Umowa licencyjna z firmą BioNTech jest pierwszą tego typu zawartą przez Uniwersytet Warszawski. Autorzy zgodnie podkreślają, że sukces nie byłby możliwy bez wcześniejszego opatentowania wynalazków, w czym istotny udział miała Maria Tomczak-Płanik, ówczesny rzecznik patentowy UW.

Fizyka i astronomia na Uniwersytecie Warszawskim pojawiły się w 1816 roku w ramach ówczesnego Wydziału Filozofii. W roku 1825 powstało Obserwatorium Astronomiczne. Obecnie w skład Wydziału Fizyki UW wchodzi Instytuty: Fizyki Doświadczalnej, Fizyki Teoretycznej, Geofizyki, Katedra Metod Matematycznych oraz Obserwatorium Astronomiczne. Badania pokrywają niemal wszystkie dziedziny współczesnej fizyki, w skalach od kwantowej do kosmologicznej. Kadra naukowo-dydaktyczna Wydziału składa się z ponad 200 nauczycieli akademickich, wśród których jest 70 pracowników z tytułem profesora. Na Wydziale Fizyki UW studiuje prawie 700 studentów i ok. 150 doktorantów.

INFORMACJE DODATKOWE

BioNTech (Biopharmaceutical New Technology) AG powstała jako spółka spin off niemieckiego Uniwersytetu Jana Gutenberga w Moguncji. Działa jako spółka holdingowa skupiająca siedem spółek biotechnologicznych. Stałym elementem działalności jest doskonalenie metod diagnostycznych i terapeutycznych w leczeniu nowotworów i innych zagrażających życiu chorób. BioNTech AG ma wyłączny dostęp do wielu markerów molekularnych umożliwiających opracowanie terapii immunologicznej dostosowanej do potrzeb konkretnego pacjenta.

Ribological GmbH jest spółką podległą holdingu BioNTech działającą w Moguncji. Ribological koncentruje się na badaniach i komercjalizacji innowacyjnych metod immunoterapii przeciwrakowej opartych o własność intelektualną w dziedzinie technologii RNA. W roku 2011 Ribological rozpocznie fazę testów klinicznych terapii czerniaka złośliwego. Kolejne badania mają dotyczyć raka piersi i innych nowotworów.

UWAGI DLA REDAKTORÓW

Skróconą wersję informacji prasowej można otrzymać usuwając akapity zaczynające się od wyrazów „Większość zadań...” i „Tradycyjna medycyna...”.

MATERIAŁY GRAFICZNE

HR: [Dr Joanna Kowalska w laboratorium Zakładu Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego](#). (Źródło: FUW, Grzegorz Krzyżewski)

UZNANIE AUTORSTWA

(ang. [Creative Commons Attribution](#))

Wolno kopiować, rozprowadzać, przedstawiać i wykonywać objęty prawem autorskim utwór oraz opracowane na jego podstawie utwory zależne pod warunkiem, że zostanie przywołane źródło pierwowzoru: Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego - w przypadku tekstu informacji prasowej nazwisko autora - w przypadku załączonych materiałów graficznych.

KONTAKTY DO NAUKOWCÓW

- dr Jacek Jemielity, Zakład Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego
- dr Joanna Kowalska, Zakład Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki

Uniwersytetu Warszawskiego

- prof. dr hab. Edward Darżynkiewicz, Zakład Biofizyki Instytutu Fizyki Doświadczalnej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego

POWIĄZANE STRONY

- [Biofizyka molekularna na Uniwersytecie Warszawskim](#)
- [Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego](#)
- [Serwis prasowy Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego](#)

WYSYŁAJĄCY INFORMACJĘ

dr Marek Pawłowski

Pełnomocnik Dziekana Wydziału Fizyki UW d/s upowszechniania wyników badań