

NAUKA NIE MA GRANIC

O terapiach onkologicznych szytych na miarę i o tym, co ma wspólnego szczepionka na koronawirusa z leczeniem nowotworów, opowiada **prof. Jacek Jemielity** z Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Na czym polega odkrycie, za które został pan uhonorowany Nagrodą Fundacji na rzecz Nauki Polskiej w 2021 roku?

JACEK JEMIELITY: Trudno mówić o pojedynczym odkryciu, za które zostaliśmy nagrodzeni. To raczej rezultat konsekwentnych działań, wielu lat badań nad

właściwościami mRNA (skrót od „messenger RNA”, czyli RNA informacyjnego – przyp. red.) jako czynnika terapeutycznego. Należy zacząć od tego, że wszystkie białka w organizmie powstają w ten sam sposób, a mRNA jest naturalnym przepisem na każde z nich. Białka odgrywają niezwykle ważną rolę w ciele czło-

wieka, są jednym z podstawowych budulców tkanek. Właściwie każda funkcja w ludzkiej komórce, a tym samym w całym organizmie, zależy od funkcjonowania białek. Zmieniając sekwencję mRNA, można poprawić jego właściwości, co może być wykorzystywane w nowoczesnych terapiach.

Razem z moim zespołem pracowaliśmy nad zwiększeniem stabilności mRNA. Robimy to, blokując jego końce przez tzw. czapki, co pozwoliło uchronić je przed przedwczesnym zniszczeniem. Nadal jednak istnieją enzymy, które mogą te czapki rozpuścić, przez co mRNA ulegnie degradacji. Zmieniając dosłownie jeden atom w ich strukturze, zwiększyliśmy odporność na niszczenie mRNA w komórkach przez enzymy. W tym samym procesie poprawiliśmy również jego zgodność z maszyną komórkową odpowiedzialną za powstawanie białek. W ten sposób ma szansę powstać mRNA bardziej konkurencyjne od tego już istniejącego w komórkach.

Jako wynik tych badań powstał pierwszy wynalazek, do którego licencję nabył BioNTech, wówczas mało znana firma, dziś słynna dzięki wyprodukowaniu pierwszej szczepionki na koronawirusa. Opracowane przez nas terapeutyczne mRNA zostało przekazane firmom farmaceutycznym i obecnie jest w fazie badań na pacjentach onkologicznych. W międzyczasie pracowaliśmy i pracujemy dalej, szukając cech, które jeszcze bardziej poprawią właściwości lecznicze mRNA. Udało nam się m.in. uzyskać podobny efekt jak poprzednio, ale łatwiejszy do powtórzenia na dużą skalę, co ma ogromne znaczenie w praktycznej produkcji terapeutyków. Obecnie rozwijamy tę technologię we współpracy z Uniwersytetem Warszawskim oraz onkologami z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Z jednej strony cały czas staramy się poprawiać właściwości lecznicze mRNA, a z drugiej opracowujemy oparte na nim terapie.

Jak wykorzystać te odkrycia w praktyce?

Można ich użyć na różne sposoby, zarówno do zapobiegania rozwojowi chorób, jak i ich leczenia. Pierwszy to wspomniane szczepionki. Produkujemy mRNA, żeby w konkretny sposób pobudzić nasz układ immunologiczny do zwalczania nowotworów i zapobiegania im. Tak jak w przypadku koronawirusa tego typu szczepionki mają zapobiec rozwojowi choroby. Innym sposobem wykorzystania naszych odkryć wokół mRNA są szczepionki terapeutyczne, czyli służące do leczenia nowotworów. Polega to na tym, że podaje się szczepionkę (np. z koronawirusem), ucząc w ten sposób układ immunologiczny rozpoznawać wszystko, co pojawia się w organizmie i ma dokładnie takie białko. Dzięki temu wirus jest neutralizowany, nie dochodzi do infekcji i rozwinięcia się choroby.

Chcemy, żeby podobnie zadziałało to z komórkami nowotworowymi.

Można zatem wykorzystać mRNA do leczenia chorób, które już się rozwinęły. W takim przypadku trzeba znaleźć różnicę genetyczną między zdrowymi i nowotworowymi komórkami danego pacjenta. Jeśli uda się zidentyfikować białko charakterystyczne dla nowotworów, możemy nauczyć układ immunologiczny rozpoznawać je i niszczyć. Oczywiście cała trudność w przypadku nowotworów polega na tym, że wykształciły one wiele mechanizmów obronnych. Obecnie prowadzi się kilkaset badań klinicznych na całym świecie, które zajmują się wynalezieniem metody na zwalczanie nowotworów. Pośród nich najsukcesowniej wydaje się podejście spersonalizowane, czyli tworzenie szczepionki szytej na miarę, dopasowanej do konkretnych mutacji w nowotworze danego pacjenta. Istnieje też podejście uniwersalne, ale u jakiegoś procenta populacji ono po prostu nie wywoła żadnego efektu. Podejście spersonalizowane jest bardzo efektywne.

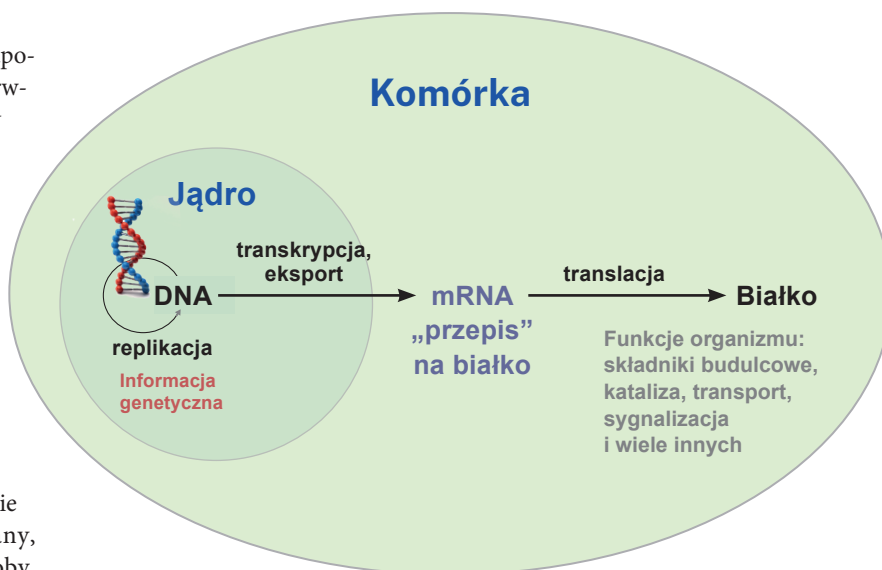
Są też choroby mające swoją genezę w tym, że jakieś białko, ważne dla konkretnego procesu, nie powstaje w ogóle lub powstaje w formie zdeformowanej. Wówczas mRNA może być produkowane jako suplementacja takiego brakującego lub wadliwego białka. Jest mnóstwo rzadkich chorób genetycznych i metabolicznych, np. mukowiscydoza czy fenyloketonuria, w których leczeniu taka terapia może być skuteczna. Obecnie jest już testowana klinicznie medycyna regeneracyjna z wykorzystaniem mRNA, która wspiera różnicowanie się komórek macierzystych lub wykorzystanie mRNA do precyzyjnej edycji genomów, co jest ostatnio bardzo popularną techniką



prof. Jacek Jemielity

Pracuje w Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego specjalizującym się w chemii organicznej i biochemii. Laureat Nagrody Fundacji na rzecz Nauki Polskiej za 2021 rok za opracowanie chemicznych modyfikacji mRNA jako narzędzi do zastosowań terapeutycznych i badań procesów komórkowych.
j.jemielity@cent.uw.edu.pl

mRNA jako genetyczny przepis na dane białko



(tzw. CRISPR-Cas9). Żeby ona działała, kluczowe jest białko bakteryjne (tzw. Cas9), którego nie ma w naszych komórkach. Dostarczenie go z mRNA jest najlepszym rozwiązaniem i pozwala na leczenie chorób genetycznych przez bardzo precyzyjną manipulację genomem. Wiąże się to z wieloma problemami natury etycznej, bo tę samą technologię można również stosować w tzw. inżynierii genetycznej człowieka, czyli do modyfikowania genomu człowieka, by uzyskać pożądane cechy (np. kolor oczu).

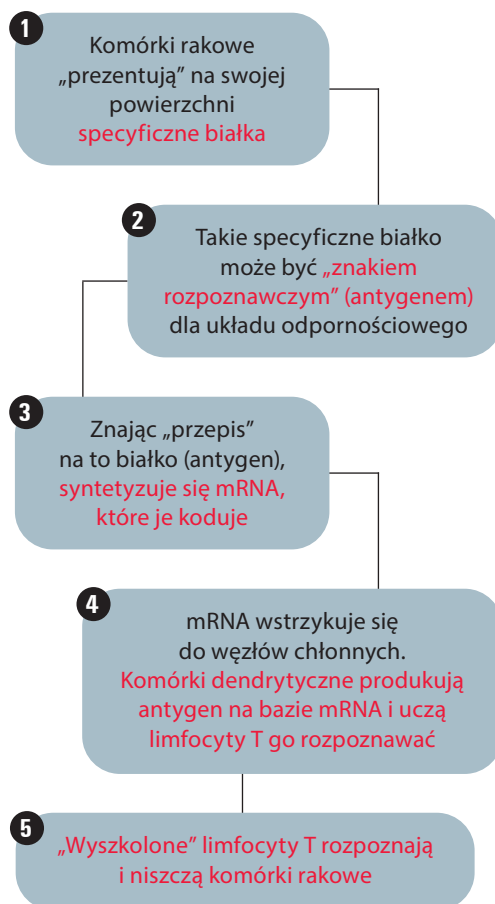
Czym jeszcze zajmuje się Centrum Nowych Technologii UW?

To jest interdyscyplinarna jednostka naukowa, w której przenikają się prace biologów, fizyków, chemików i ekspertów od technologii informacyjnych. Idea, która przyświeca temu miejscu, to otwartość na nowe pomysły, tworzenie środowiska otwartego na rozwój nauki i gospodarki. W Centrum Nowych Technologii UW pracuje obecnie około 25 zespołów badawczych. Tematyka, którą się zajmują, jest bardzo zróżnicowana: od fizyki kwantowej po nowe materiały, konwersje energii słonecznej czy chociażby nasze badania na pograniczu chemii, biologii i biologii molekularnej. Zespoły współpracują z sobą spontanicznie. Zasięgamy języka u kolegów i koleżanek – naukowców z innych dziedzin, żeby się skonsultować czy poradzić. To sąsiedztwo różnych dziedzin i tematyczne przenikanie się mają swój duży walor.

A na jakie przełomy pan czeka w swojej dziedzinie? Co jest dziś Świętym Graalem biochemii?

To, nad czym obecnie pracujemy, czyli zastosowanie terapeutyczne mRNA, nadal jest w sferze marzeń. Ta dziedzina nauki wciąż raczkuje, a szczepionki na koronawirusa były pierwszymi opartymi

Idea szczepionek przeciwnowotworowych



na mRNA. Moim marzeniem jest, by w ciągu najbliższych 2–3 lat technologia opracowywana przez nas została dopuszczona do leczenia nowotworów. Badania kliniczne są obiecujące, ale to nadal badania eksperymentalne. Celem jest to, żeby zostały zaaprobowane kolejne terapie, i byłoby wspaniale, gdyby bazowały one na naszych wynalazkach. Mam nadzieję, że badania oparte na mRNA będą się rozwijały w różnych kierunkach, tak żeby to miało realny wpływ na poprawę zdrowia wielu ludzi na świecie. Jeśli chodzi o niektóre choroby, w pewnym sensie dochodzimy do ściany, na szczęście nowatorskie technologie dają tu nową nadzieję na ich leczenie w bezpieczny i bardziej efektywny sposób. Kolejny obszar to terapie komórkowe, w których działania prowadzi się na komórkach wyizolowanych od pacjenta, odpowiednim ich przekształcaniu, a następnie wszczepianiu ich do jego organizmu. To jeszcze lata badań, zanim tego typu terapie będą w powszechnym użyciu. Ale nauka nie zna granic.

ROZMAWIAŁA DR JUSTYNA ORŁOWSKA

Różne zastosowania terapii mRNA



Dostarczanie antygenów

Choroby nowotworowe: immunoterapie oparte na komórkach dendrytycznych
Szczepionki przeciw chorobom zakaźnym



Dostarczanie nukleaz

Edycja genów metodą CRISPR/Cas9



Medycyna regeneracyjna

Dostarczanie czynników wzrostu (m.in. w chorobach sercowo-naczyniowych)
Generowanie i modyfikacje komórek macierzystych



Suplementacja białek i peptydów

Choroby genetyczne, zaburzenia metaboliczne