



Spotkanie edukacyjne

Wrocław, 11 czerwca 2019

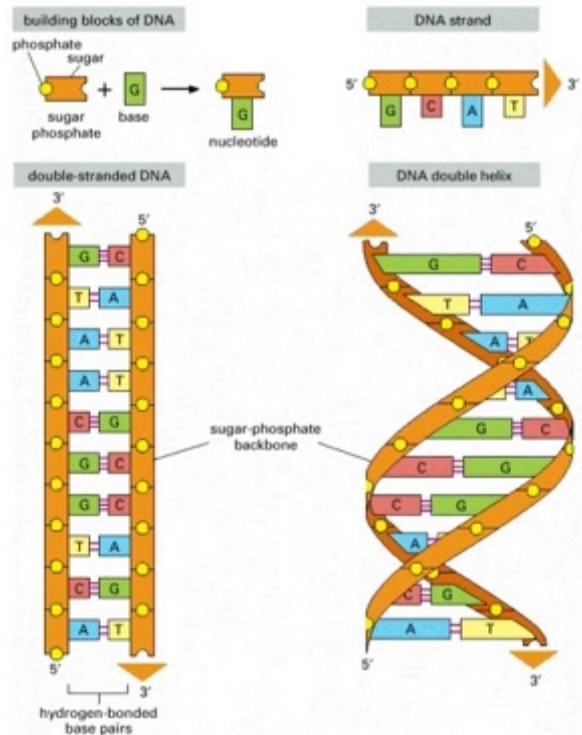




Biologia nowotworów, biologia przeciwciał

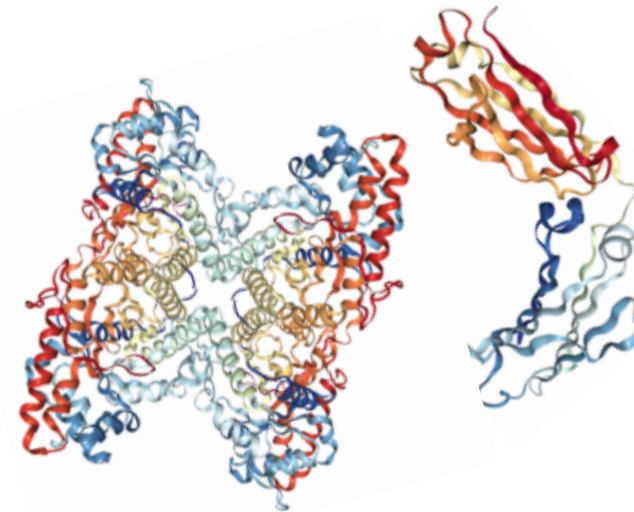


DNA polimer nukleotydów



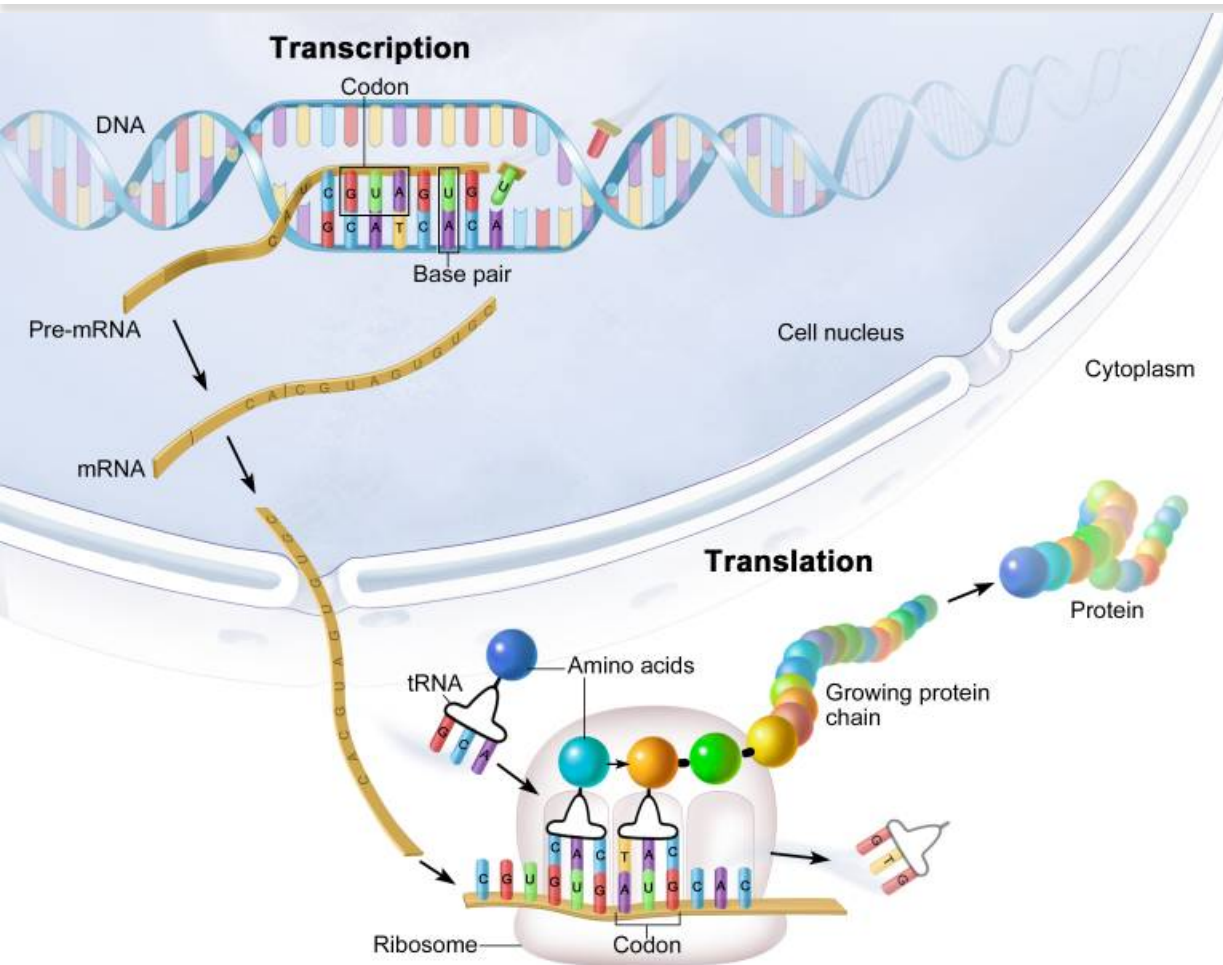
Molecular Biology of the Cell. 4th edition. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. New York: Garland Science; 2002.

BIAŁKO polimer aminokwasów



PDB ID: 1ALD, PubMed: 2056525
PDB ID: 4BYH, PubMed: 23929778
AS Rose et al. (2018) NGL viewer: web-based molecular graphics for large complexes. Bioinformatics doi:10.1093/bioinformatics/bty419

Proces ekspresji białka

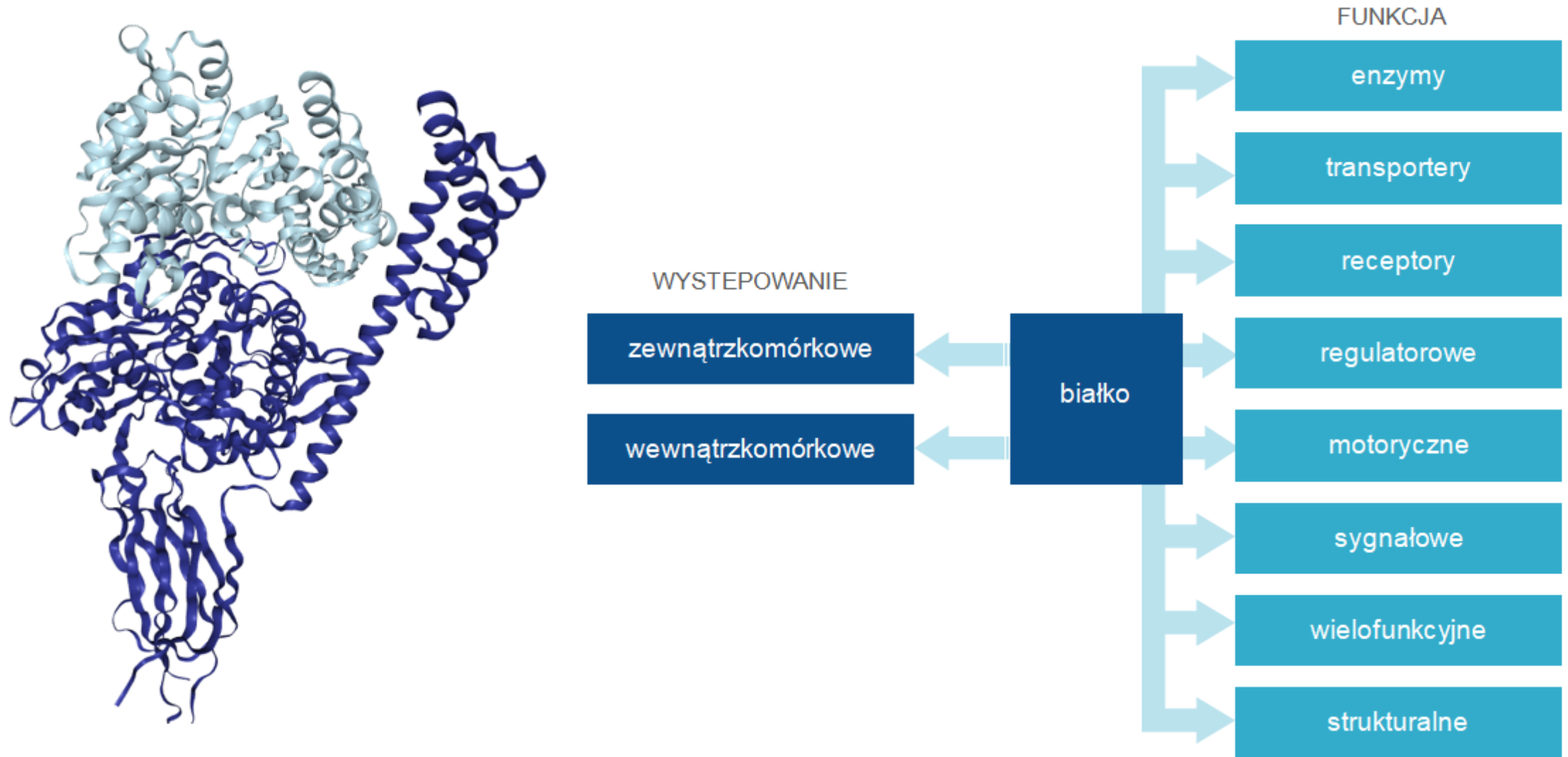


Ekspresja białka w komórce:

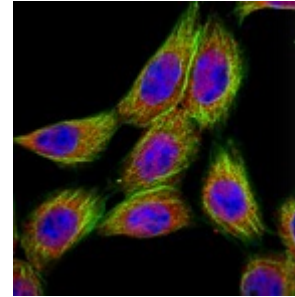
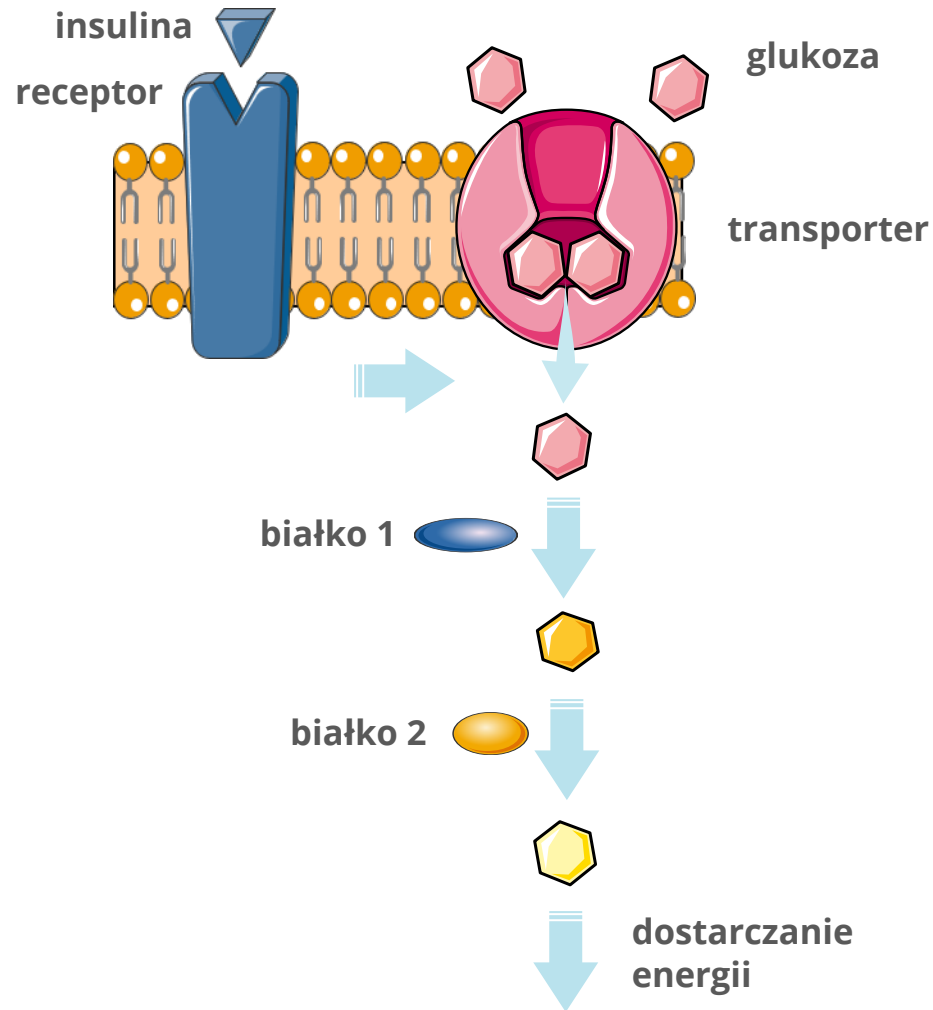
- Poszczególne etapy są precyzyjnie kontrolowane
- Etapy są przestrzennie rozdzielone
- Powstające białko podlega dalszym modyfikacjom, które nadają mu określone właściwości

Zaburzenia na którymkolwiek z etapów prowadzą do rozwoju procesu chorobowego lub do śmierci komórki

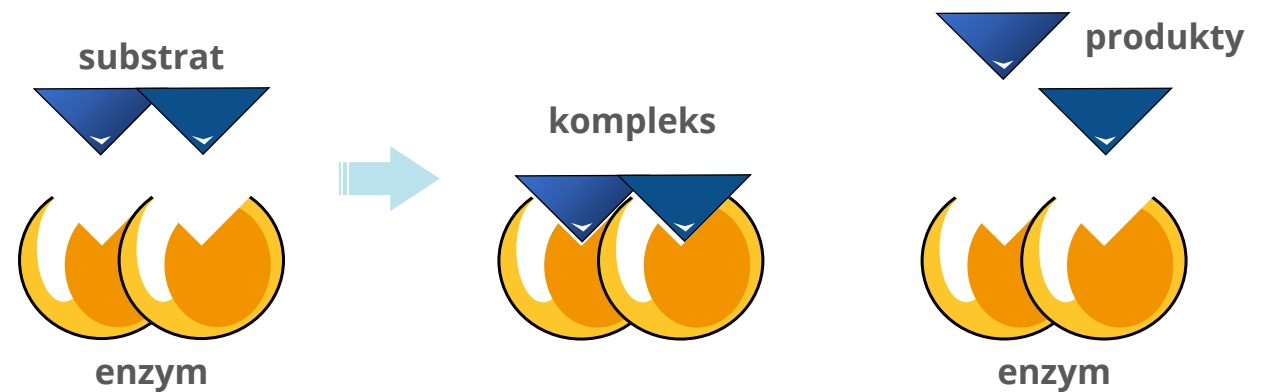
Rodzaje białek



Przykład organizacji białek w komórkach



Enzymy – białka o właściwościach katalitycznych tj. białka, które przeprowadzają reakcje chemiczne.





Białka stanowią integralny element każdej żywej komórki



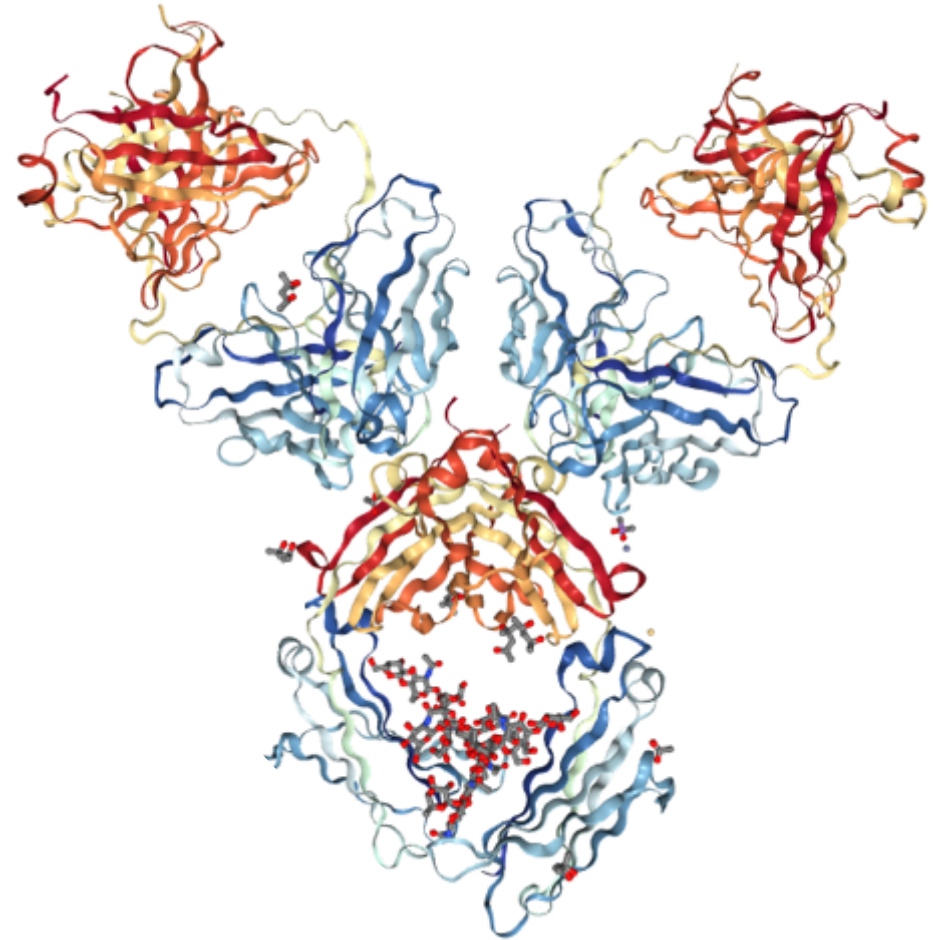
Warunkują prawidłowy przebieg każdego procesu w żywym organizmie



Kontrolują poprawność procesów komórkowych oraz reagują na zmienne warunki

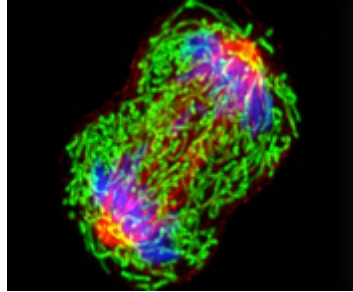


Dysfunkcje białek stanowią podłoże wielu jednostek chorobowych



Duquerroy S, Stura EA, et al. (2007) Crystal structure of a human autoimmune complex between IgM rheumatoid factorRF61 and IgG1 Fc reveals a novel epitope and evidence for affinity maturation. J Mol Biol. 368(5):1321-31.

- Nieprawidłowa tkanka, rozrastająca się w nadmiarze i w sposób nieskoordynowany z tkankami prawidłowymi
- Oo usunięciu czynnika indukującego nadmierna proliferacja nadal się utrzymuje



Nowotwór – (łac. neoplasma) w wolnym tłumaczeniu „nowy twór



Czynniki ryzyka

środowiskowe

reprodukcyjne i hormonalne

styl życia

wiek

genetyczne

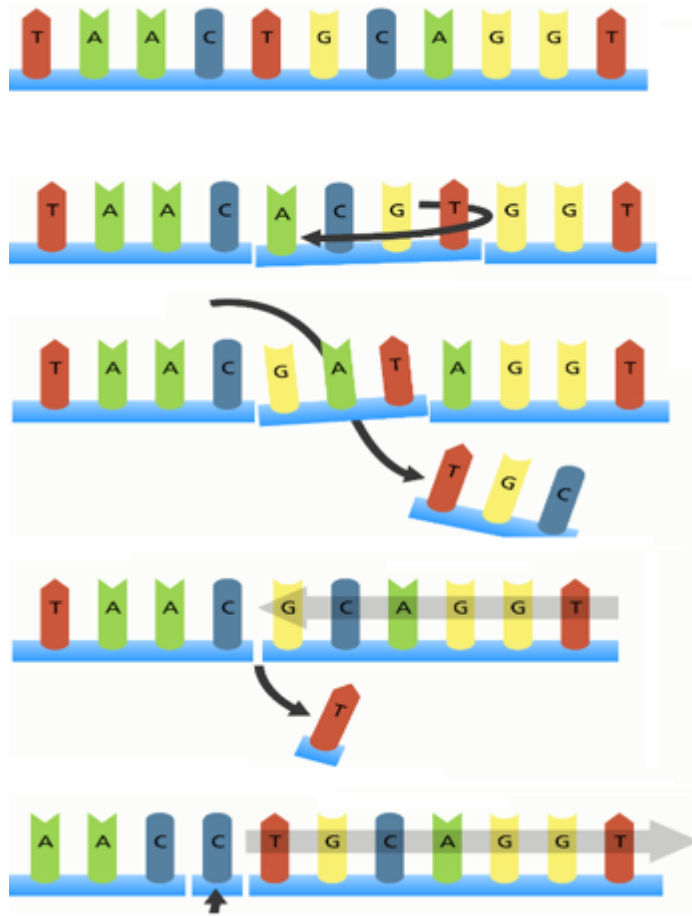
fizyczne

chemiczne

wirusowe i bakteryjne

Genetyczne aspekty powstawania nowotworów

Mutacje genowe



Sekwencja oryginalna

THE CAT ATE THE RAT

Inwersja

THE TAC ATE THE RAT

Substytucja

THE HAT ATE THE RAT

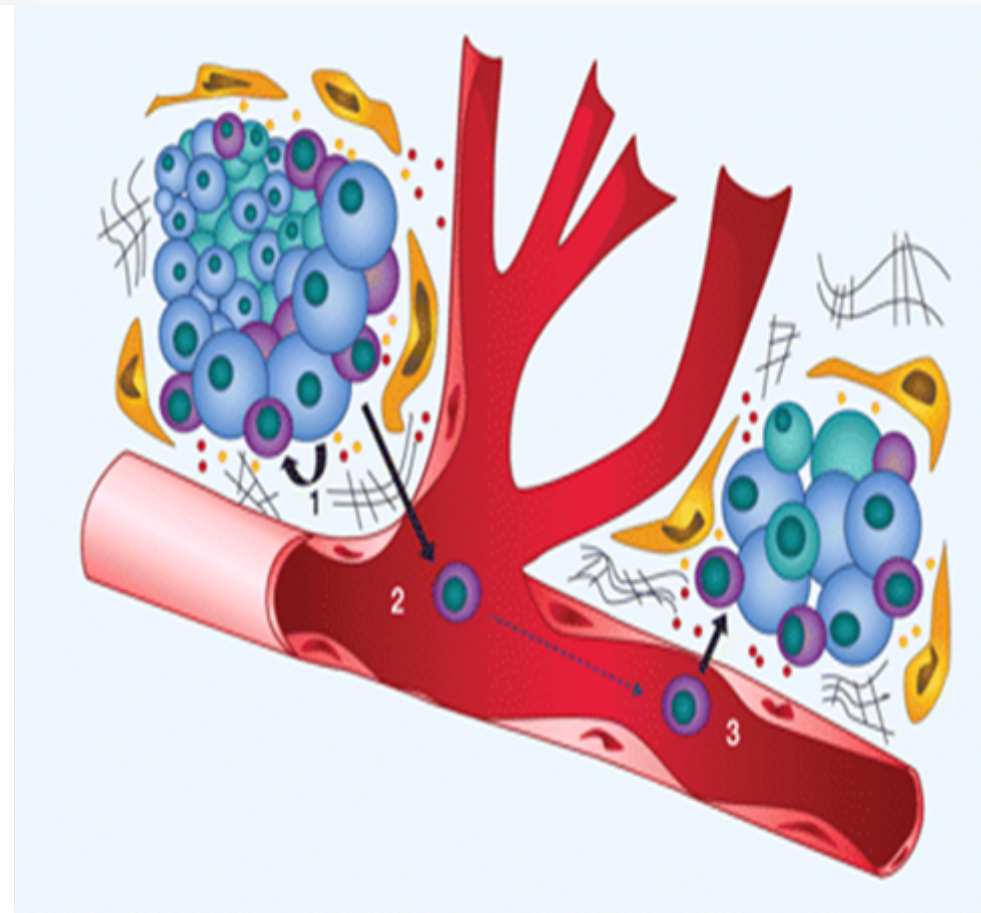
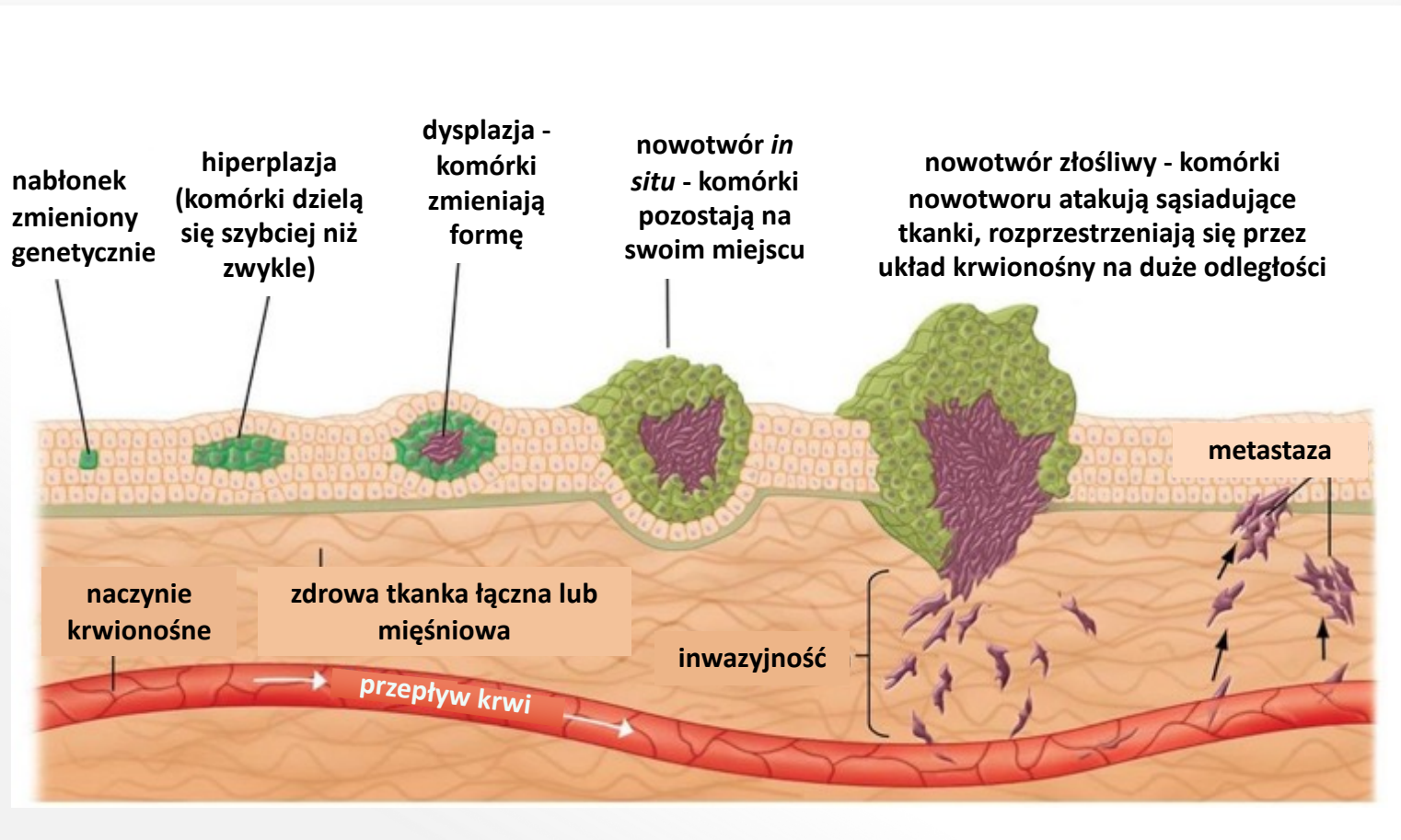
Delecja

THE ATA TET HER T

Insercja

THE CCA TAT ETH ERA T

Poziom zmian narządowych



systemowe

chemioterapia

hormonoterapia

terapia genowa

leczenie celowane

IMMUNOTERAPIA

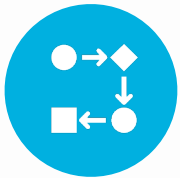
miejscowe

leczenie chirurgiczne

radioterapia



Nowotworzenie polega na uniewrażliwieniu komórki na mechanizmy kontrolne



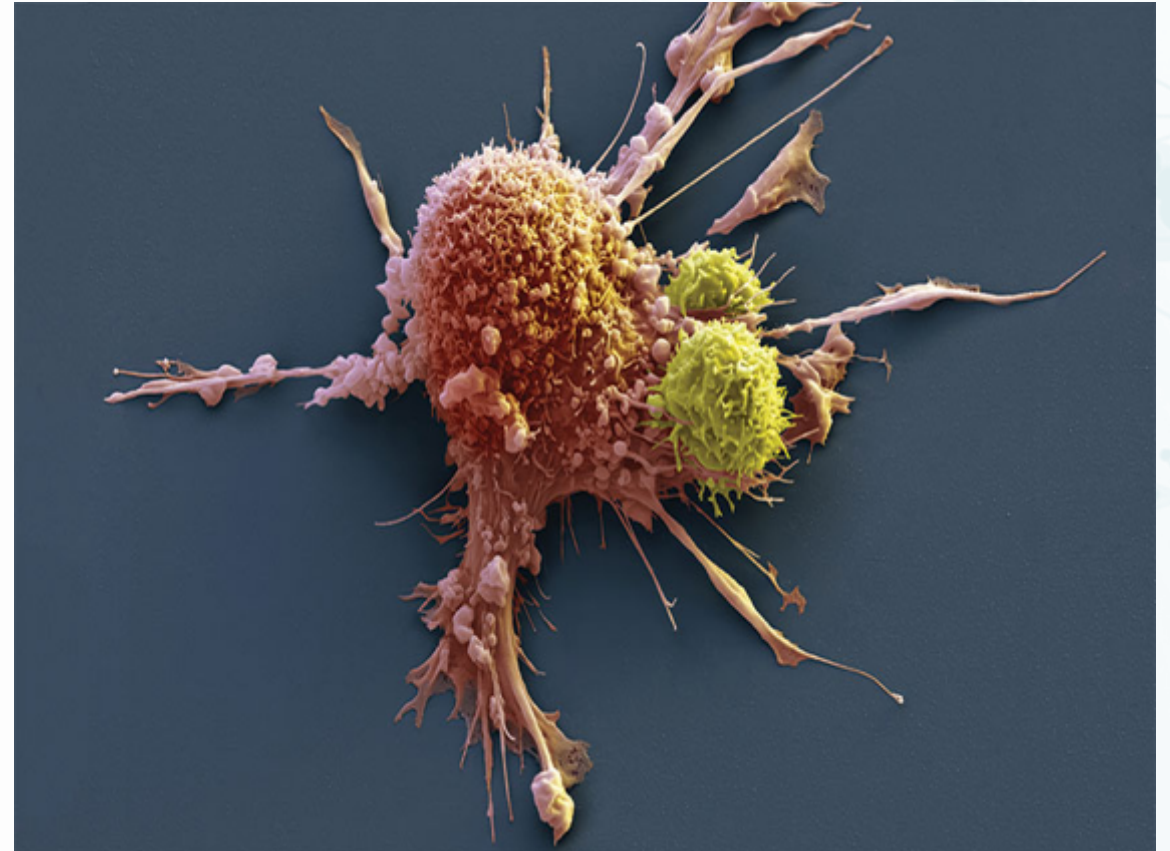
Nowotworzenie jest złożonym procesem wieloetapowym



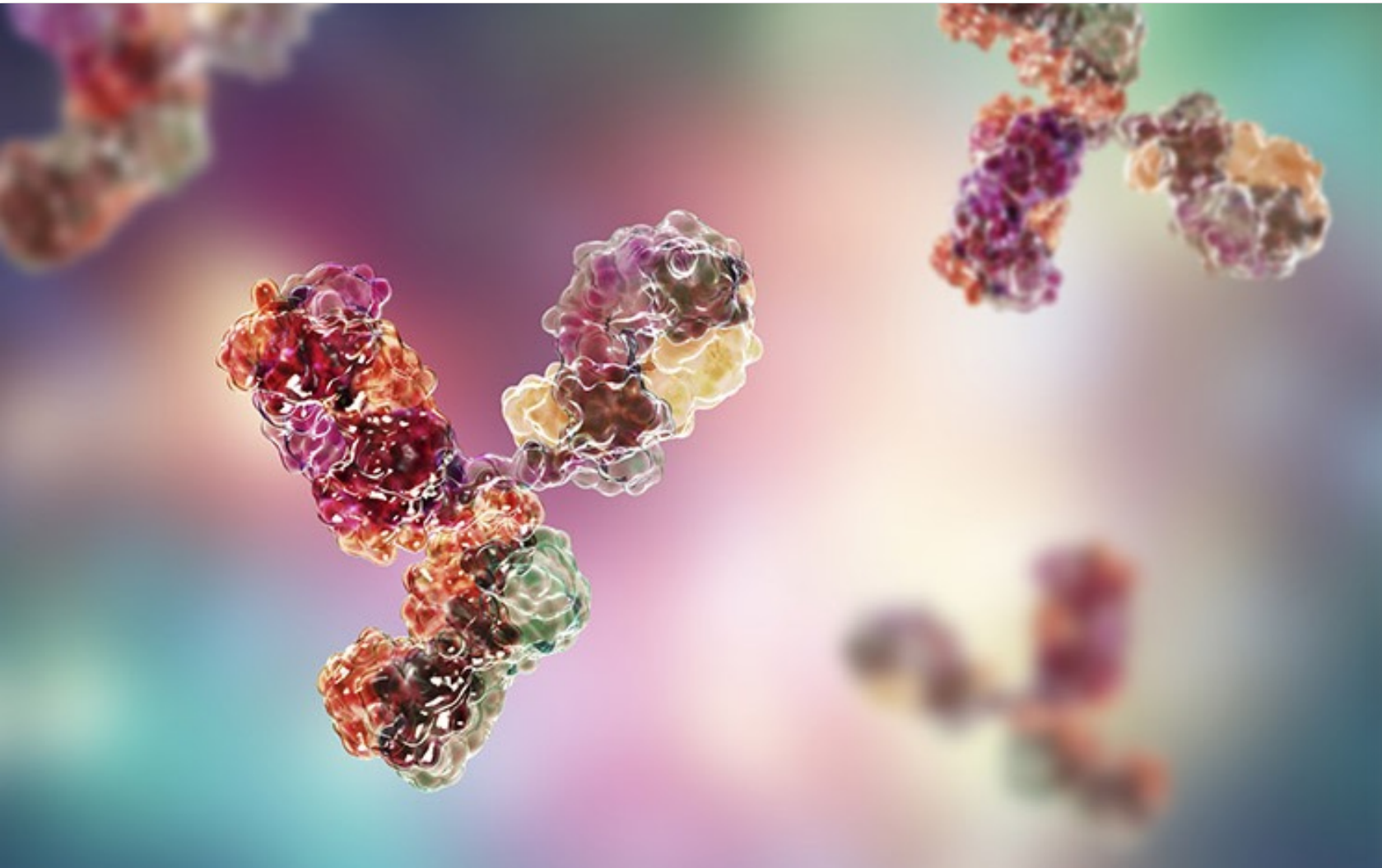
Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wzrasta



Nowe strategie leczenia zwiększają przeżywalności wśród pacjentów



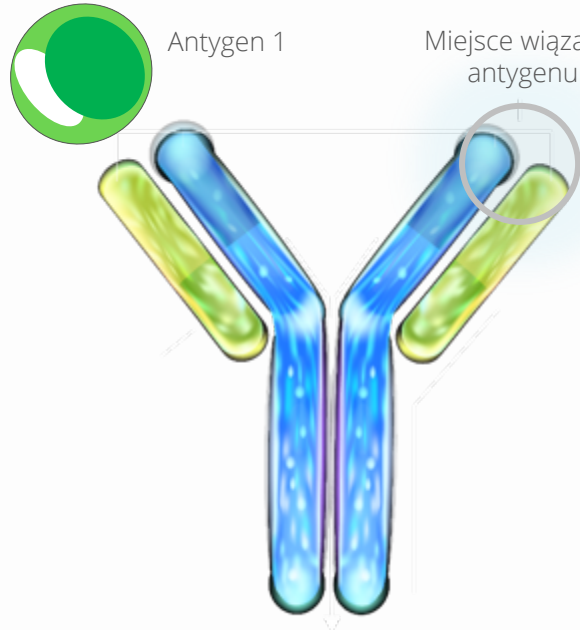
Czym są przeciwciała? Jaka jest ich funkcja?



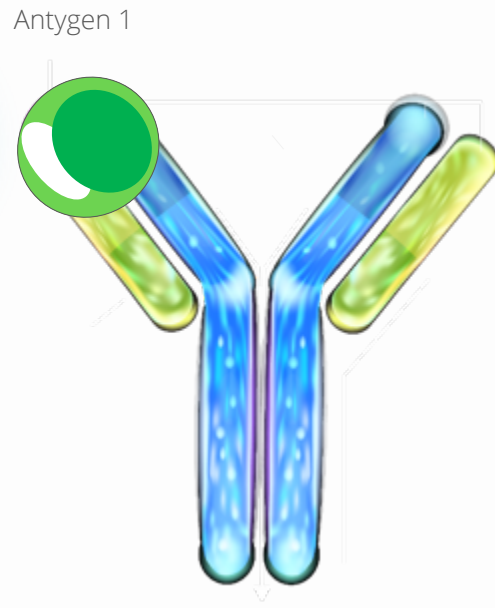
Przeciwciała

- produkowane są przez komórki układu odpornościowego
- chronią nasz organizm

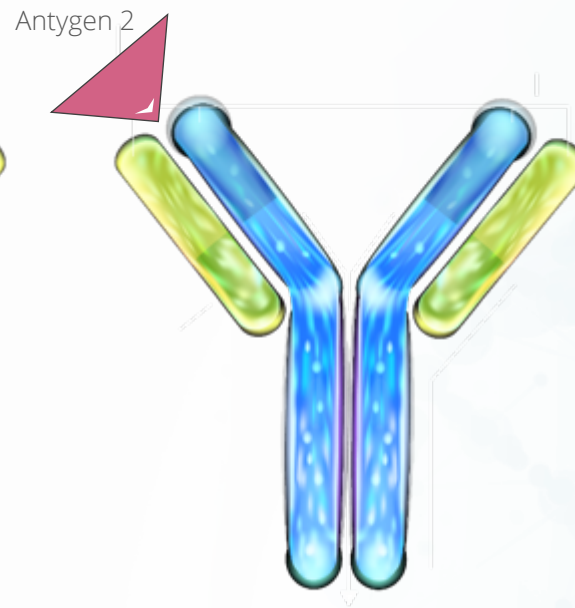
Przeciwciała rozpoznają cel molekularny



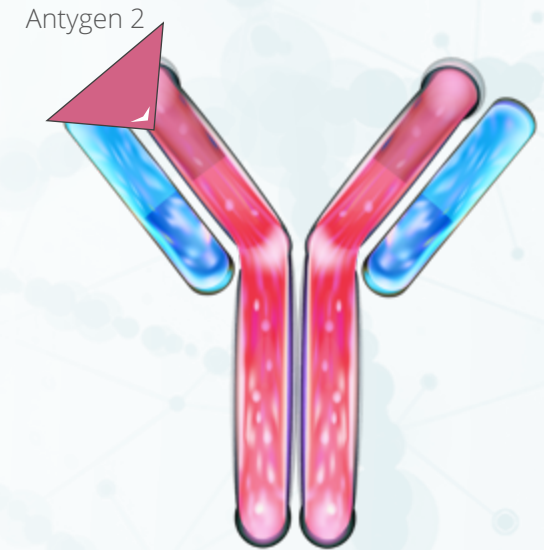
Przeciwciało 1
(Immunoglobulina, IgG)



Przeciwciało 1
oddziaływanie z Antygenem 1

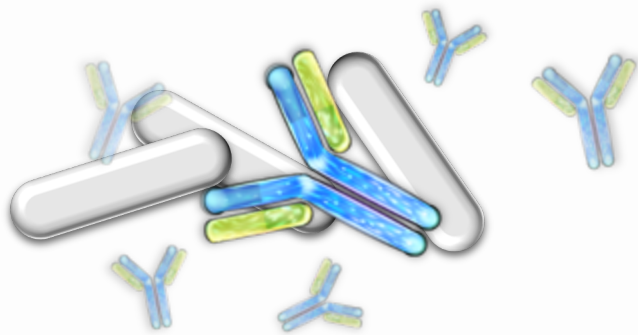


Przeciwciało 1
brak oddziaływania
z Antygenem 2



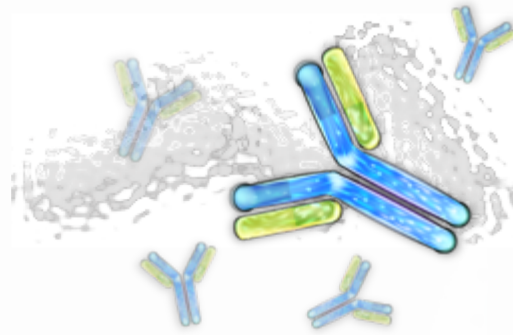
Przeciwciało 2
oddziaływanie z Antygenem 2

Przeciwciała chronią przed chorobą



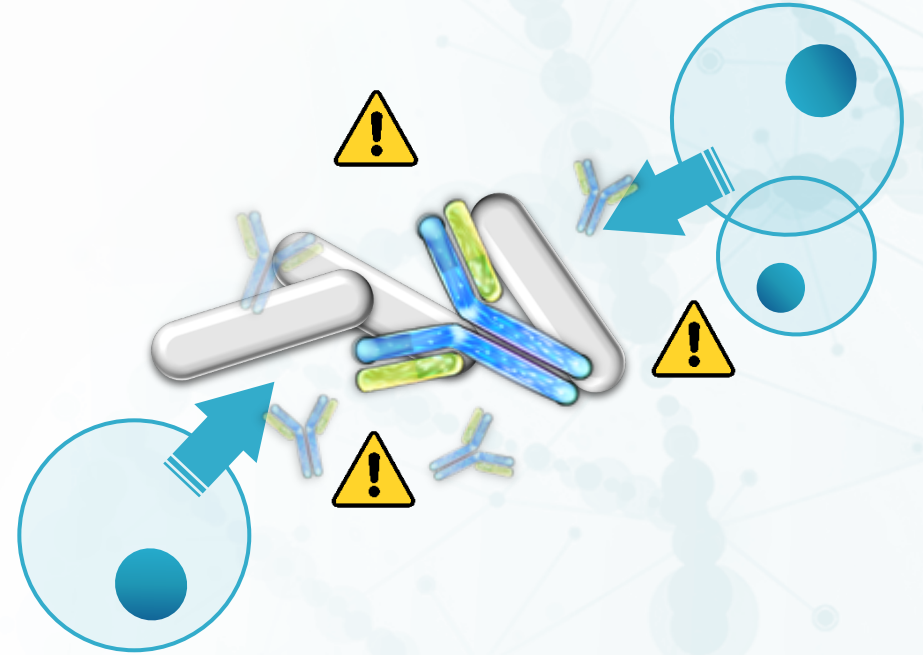
01

Blokują zagrożenia



02

Niszczą zagrożenia



03

Wabiają komórki odpornościowe

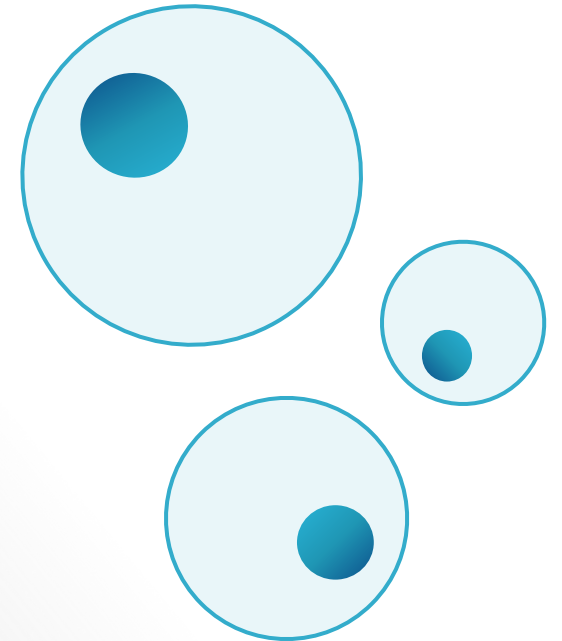
Jak nowotwór unika reakcji układu odpornościowego?



Złośliwe komórki

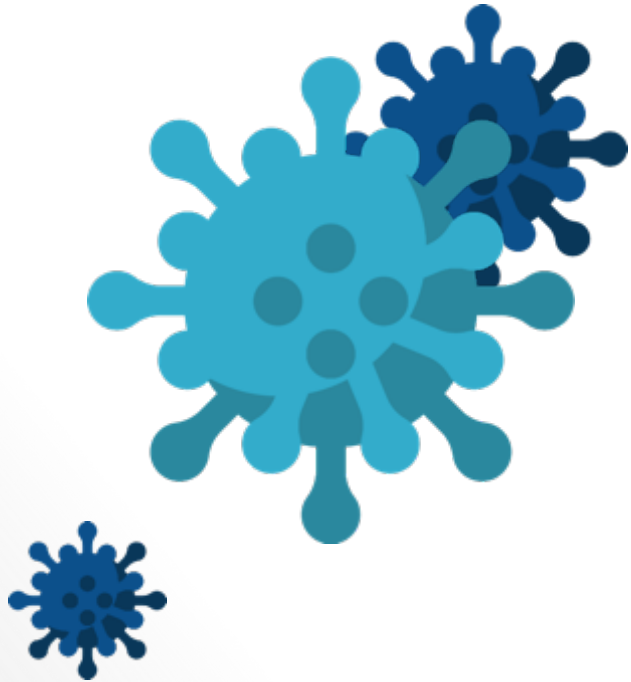


Czynniki hamujące reakcję układu odpornościowego

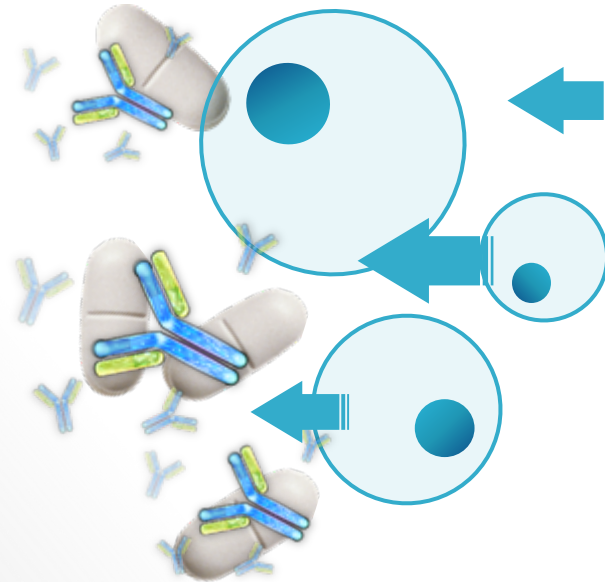


Komórki odpornościowe zahamowane / uśpione

Jak nowotwór unika reakcji układu odpornościowego?



Złośliwe komórki



Działanie przeciwciał



Przeciwciała mogą obudzić
uśpione komórki odpornościowe

Pozyskiwanie przeciwciał

01

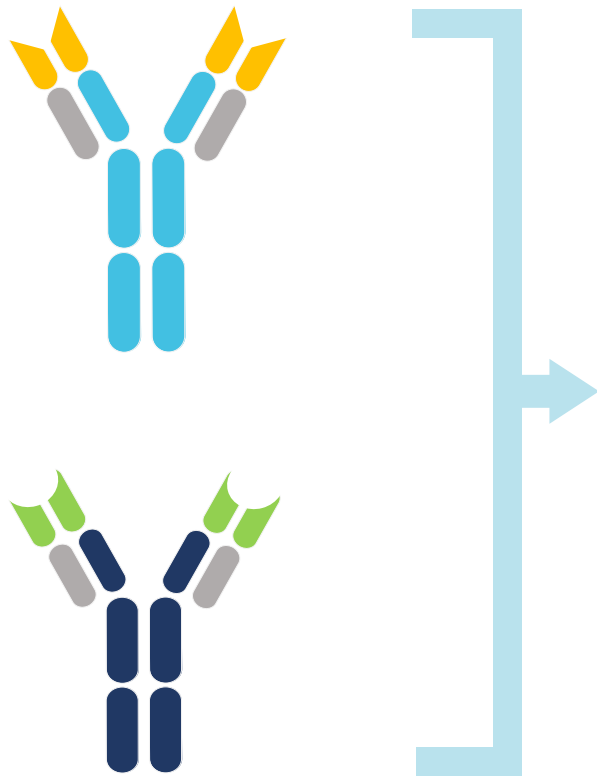
Immunizacja zwierząt

02

Biblioteki przeciwciał,
selekcja w laboratorium
(przesiewanie)



Uzyskiwanie przeciwciał bispecyficznych

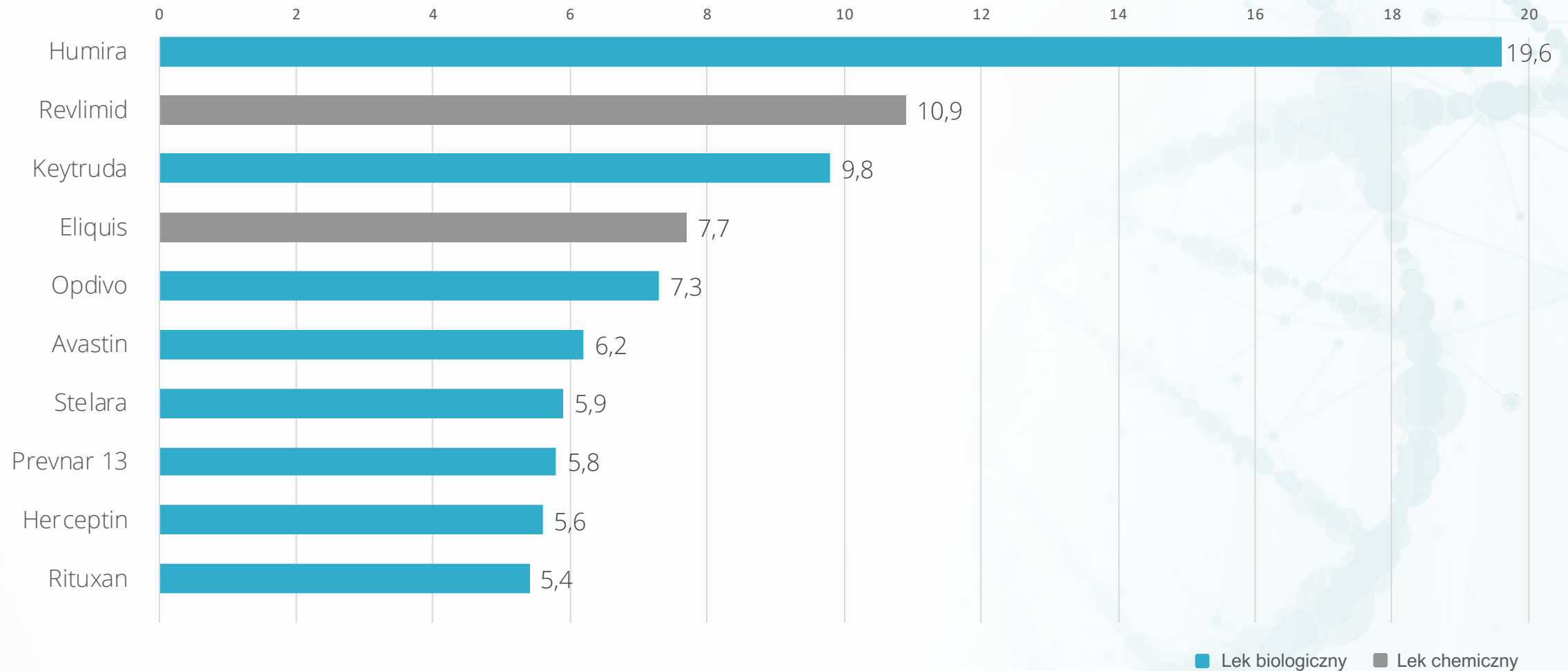


Dozbrajanie przeciwciał



Najlepiej sprzedające się leki to leki biologiczne

Leki o najwyższej sprzedaży – dane globalne, prognoza 2019 [mld USD]



Przeciwciała w Pure Biologics



Własne biblioteki przeciwciał



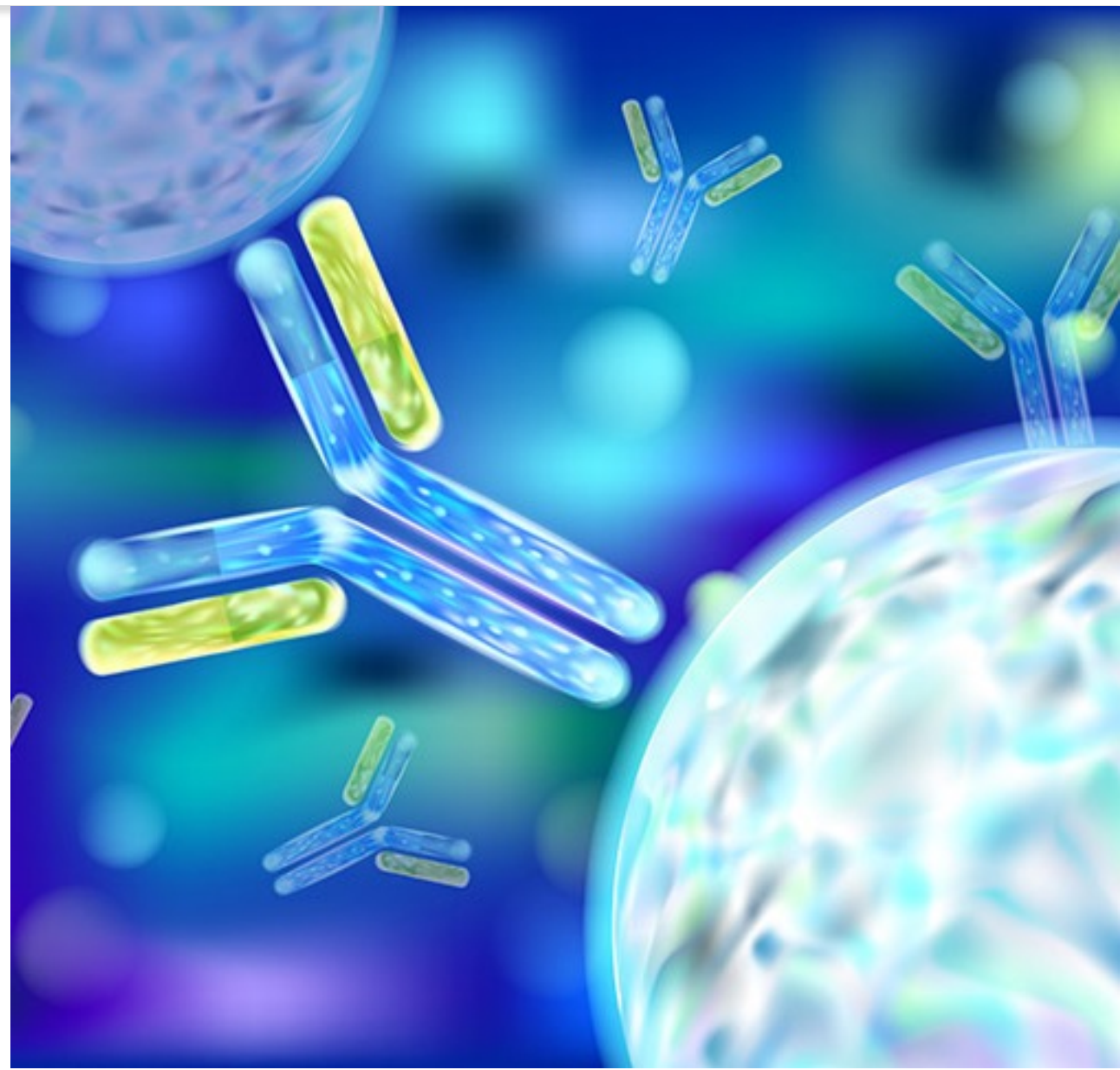
Zespół ekspertów



Autorskie pomysły
na nowoczesne terapie



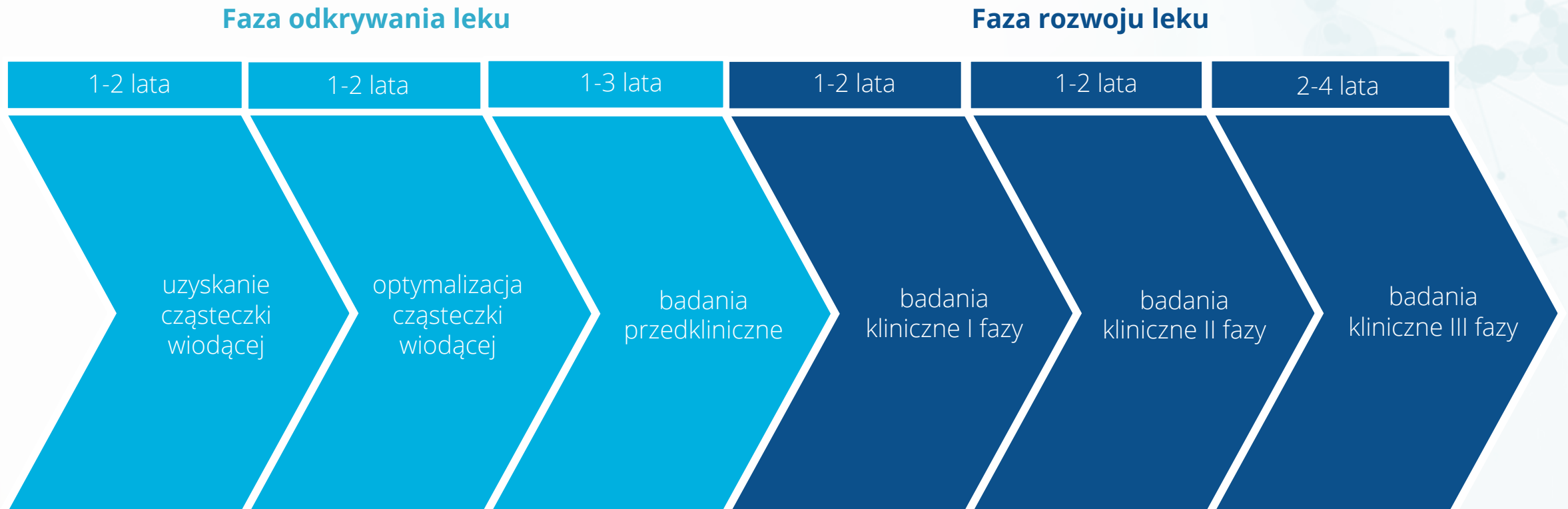
Inżynieria przeciwciał
– bispecyficzne, dozbrajane





Projekty rozwoju leków w Pure Biologics

Proces rozwoju leku



1) Koszt rozwoju leku

Odkrywanie leku	4-10 mln USD
Badania przedkliniczne	1-5 mln USD
Badania kliniczne	> 200 mln USD (4-9 lat)

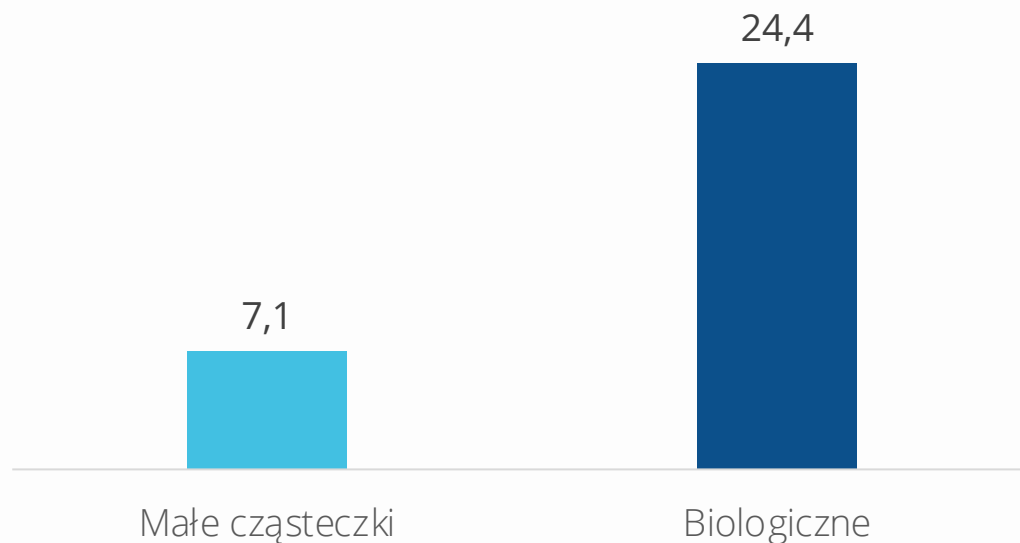
2) Koszt czasu i kapitału

3) Koszt nieudanych projektów

Różne szacunki: 1-3 mld USD na 1 nowy lek na rynku
Wyłączne prawo (patenty) do leku przez 25 lat



Szansa projektu na dojście do rynku w momencie rozpoczęcia badań przedklinicznych [%]



Kluczowe przewagi leków biologicznych

- Niższa toksyczność
- Niższe ryzyko w trakcie rozwoju
- Większa szansa na skuteczne terapie kombinowane z innymi lekami
- Wysoka zyskowność dla właściciela IP
- Mniejsze potencjalne straty w wyniku wygaśnięcia patentów (→ leki biopodobne)

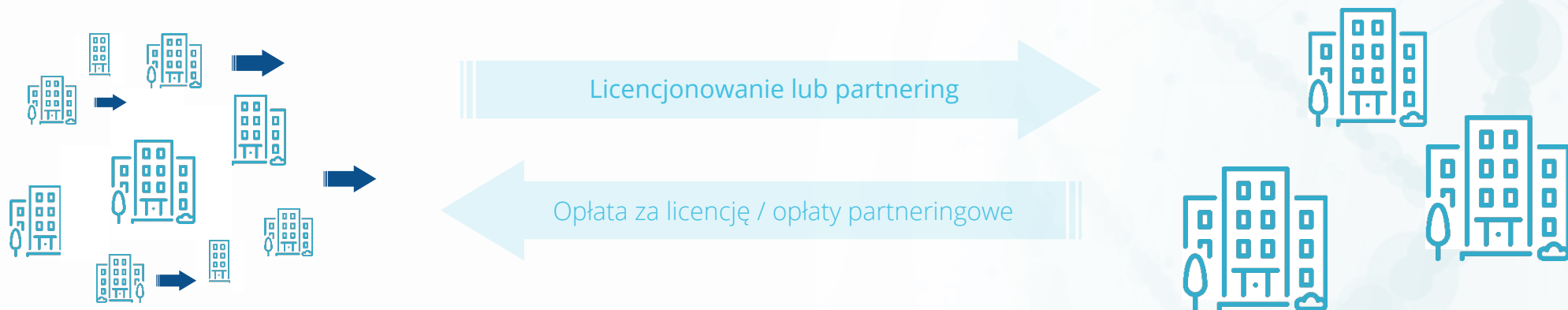
Model biznesowy na rynku farmaceutycznym

01 Liczne małe biotechy, start-upy, spin-offy – odkrywanie leków

02 Nieliczne *big pharma* – rozwój, wdrożenie, sprzedaż

03 Licencja lub partnering

- Najczęściej na etapie przedklinicznym i badań klinicznych
- Płatność początkowa (*upfront*) i za kamienie milowe
- Tantiemy ze sprzedaży



Immunoonkologia w latach 2011-2015

229

liczba zawartych umów
dot. projektów
immunoonkologicznych



239,7
mln USD

średnia wartość umowy

IMMUNOONKOLOGIA

82%

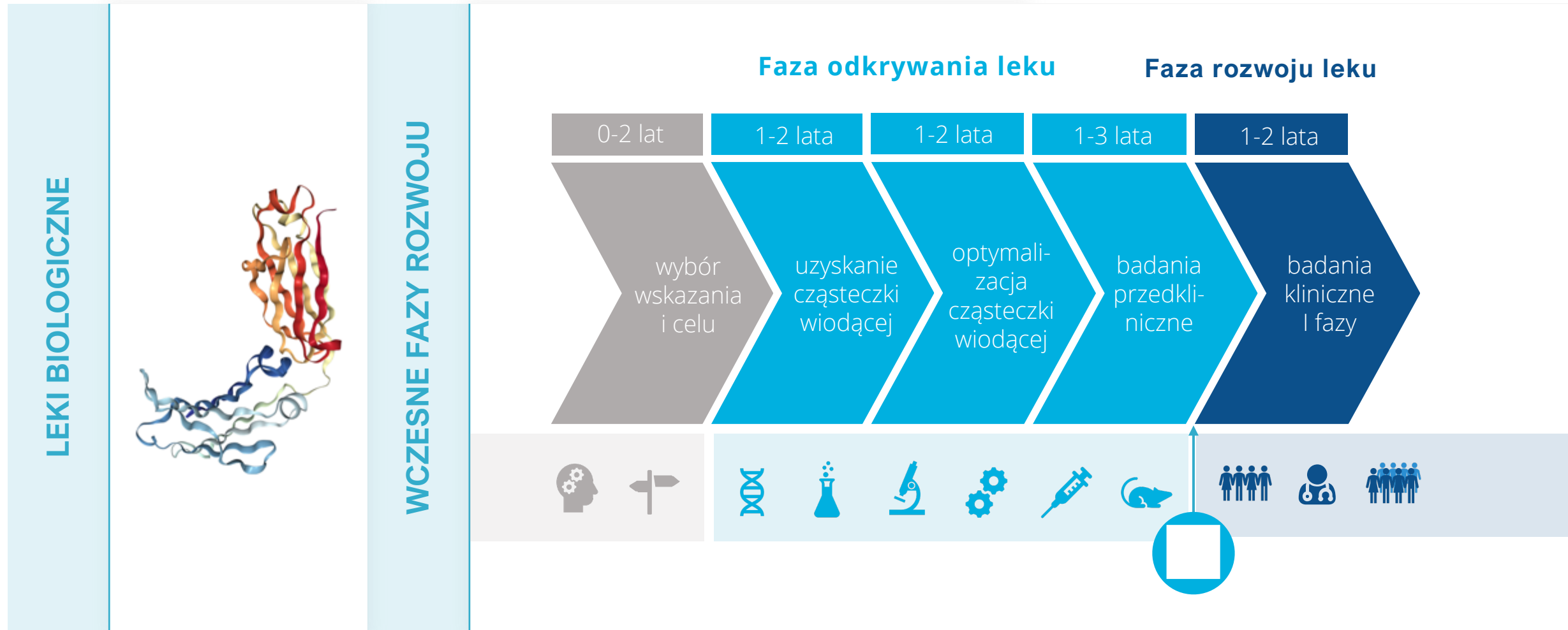
odsetek projektów
immunoonkologicznych
posiadających partnera

215,7
mln USD

średnia wartość umowy

ONKOLOGIA

Jak pracujemy nad lekami w Pure Biologics?





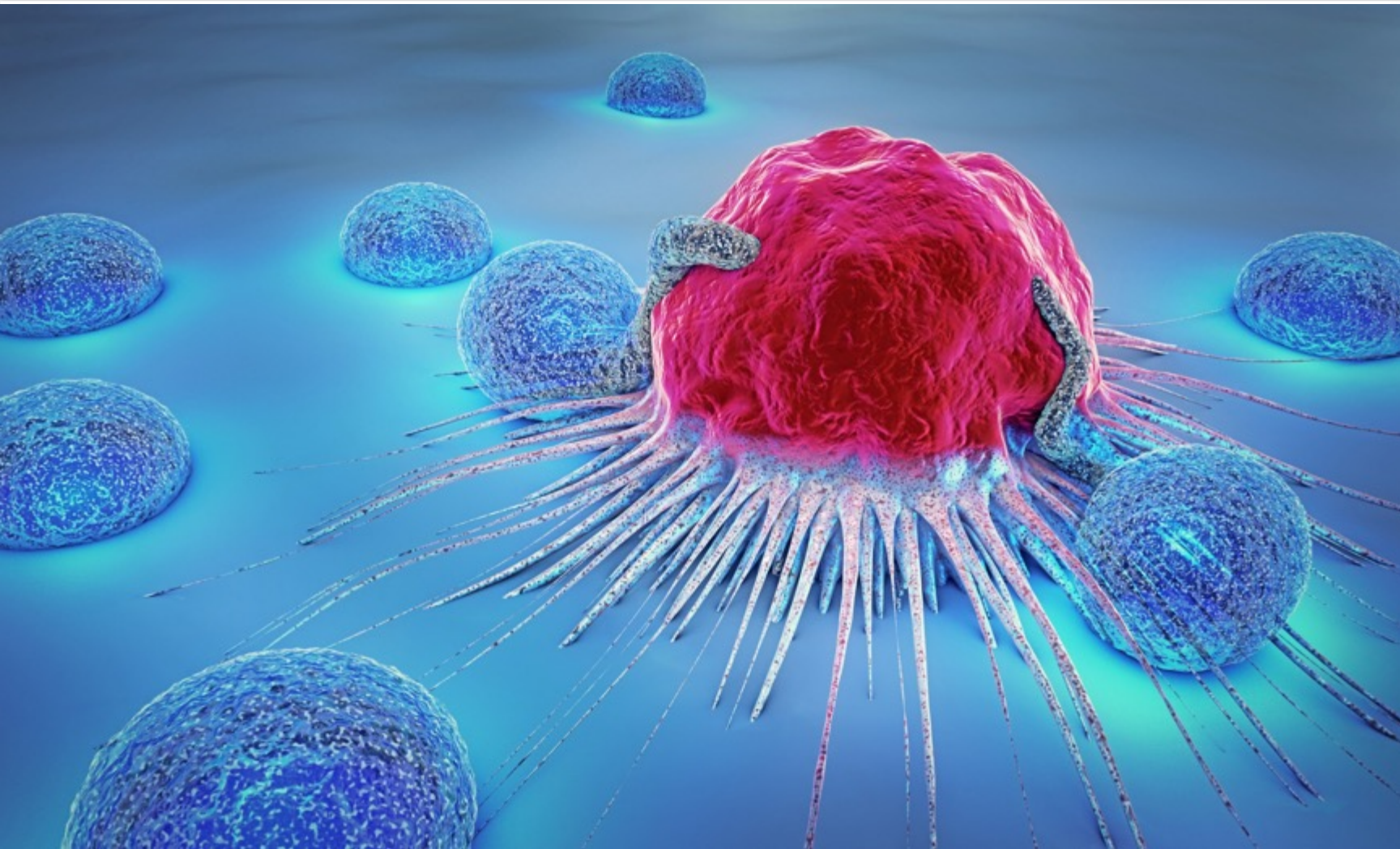
Dlaczego immunoonkologia?

- „naturalne” zasoby organizmu
- mniejsza inwazyjność
- precyzja w działaniu
- szerokie spektrum działania (różne nowotwory)

Jak to działa?

- Komórki układu odpornościowego eliminują komórki nowotworowe
- Nowotwór próbuje oszukać układ odpornościowy
- Naukowcy uczą komórki, jak „nie dać się oszukać”

PB001 MultiBody



Bispecyficzne
przeciwciało
do aktywacji
limfocytów

CEL

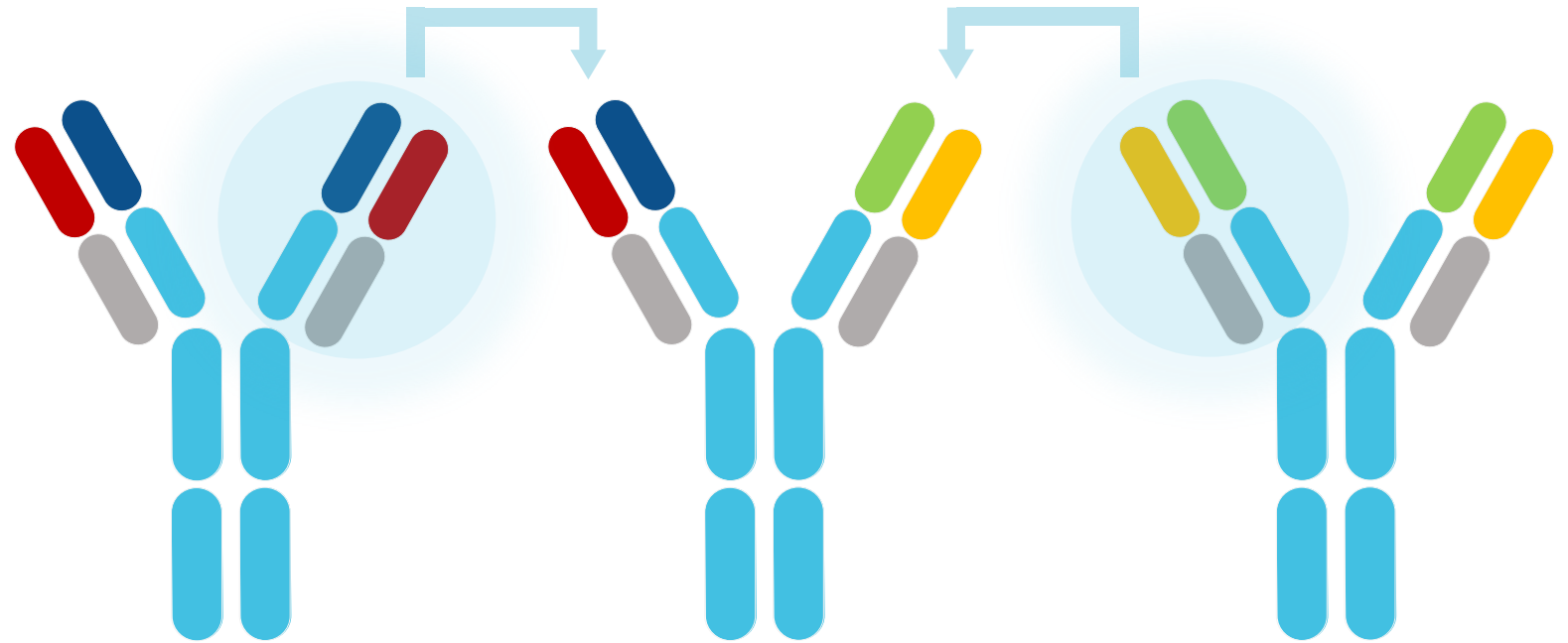
zdjęcie hamulców
blokujących limfocyty

CZĄSTECZKA AKYWNA

przeciwciało bispecyficzne

WSKAZANIE

rak jelita grubego i odbytu



CEL

zdjęcie hamulców
blokujących limfocyty

CZĄSTECZKA AKYWNA

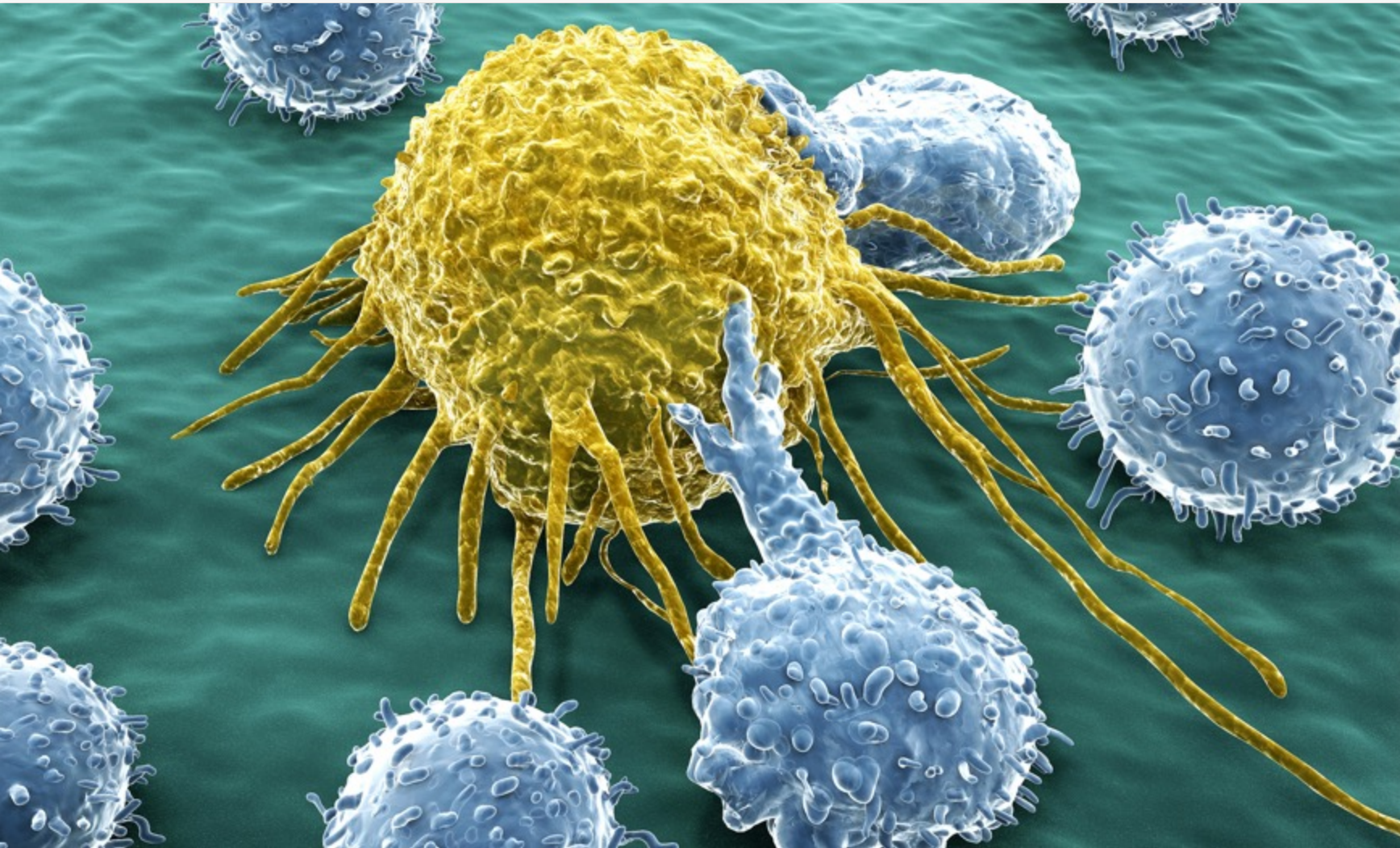
przeciwciało bispecyficzne

WSKAZANIE

rak jelita grubego i odbytu

NOWOTWÓR JELITA GRUBEGO I ODBYTU (CRC)

- trzeci najczęściej diagnozowany nowotwór u kobiet, drugi u mężczyzn
- 1 mln nowych przypadków na świecie co roku
- czwarta najczęstsza przyczyna zgonów (wśród nowotworów)
- trudne leczenie w późnych stadiach
- podatny na immunoterapię, ale na anty-PD-1 odpowiada tylko 20% pacjentów – **inne strategie?**



Przeciwciało
uzbrojone
w immunoligand

CEL

aktywacja NK, regulacja sygnałów w nowotworze

CZĄSTECZKA AKTYWNA

przeciwciało z immunoligandem

WSKAZANIE

nie drobnokomórkowy rak płuc

rozpoznanie komórek nowotworowych

regulacja szlaków odpowiadających m.in. za metastazę

wyciszenie Tregs i pobudzenie DCs

Pierwsza taka cząsteczka na świecie (ang. **first-in-class**)



aktywacja komórek NK

CEL

aktywacja NK, regulacja sygnałów w nowotworze

CZĄSTECZKA AKTYWNA

przeciwciało z immunoligandem

WSKAZANIE

nie drobnokomórkowy rak płuc

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUC (NSCLC)

- 1,76 mln przypadków raka płuc na świecie (2018)
- 80% przypadków raka płuc – NSCLC
- trudna diagnostyka, późne rozpoznanie
- różne strategie leczenia, umiarkowana skuteczność
- nowotwór immunosupresyjny – **potencjał immunoterapii!**



Aptamery nowa klasa biocząstek





Biologiczne cząsteczki
działające jak przeciwciała



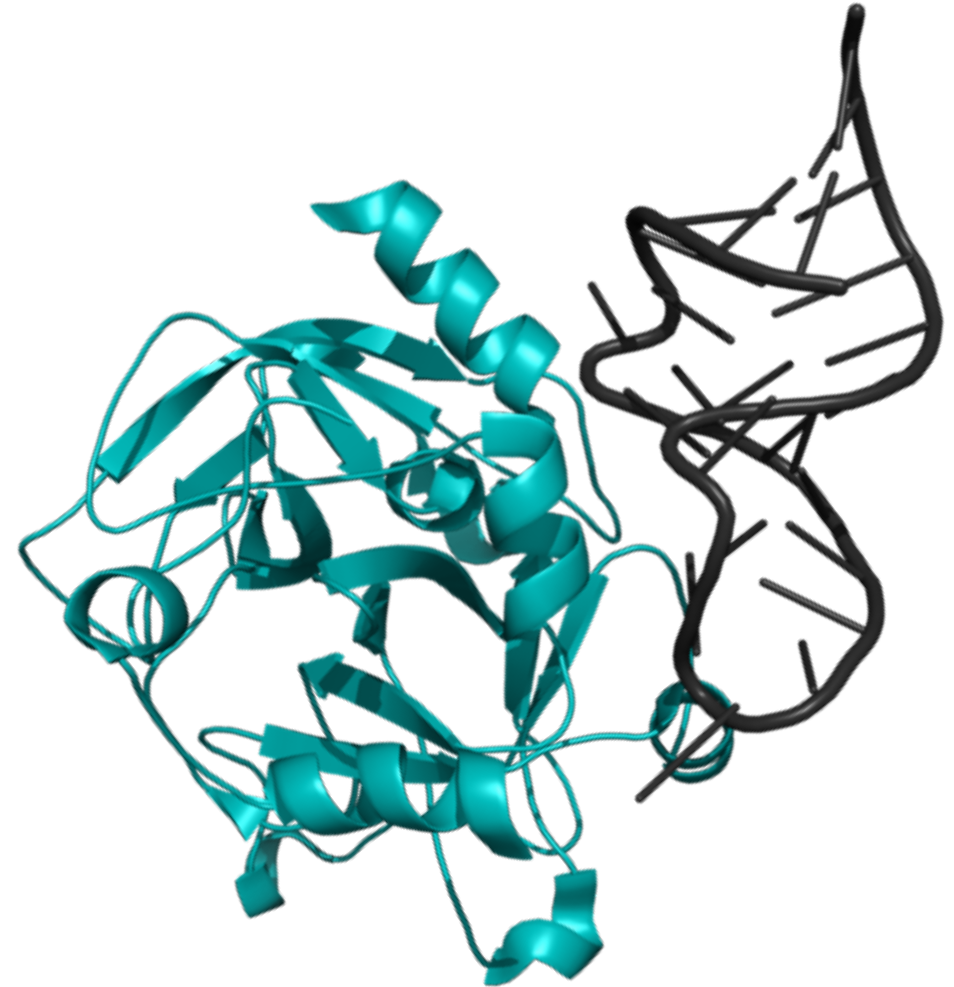
Tania i powtarzalna
synteza chemiczna



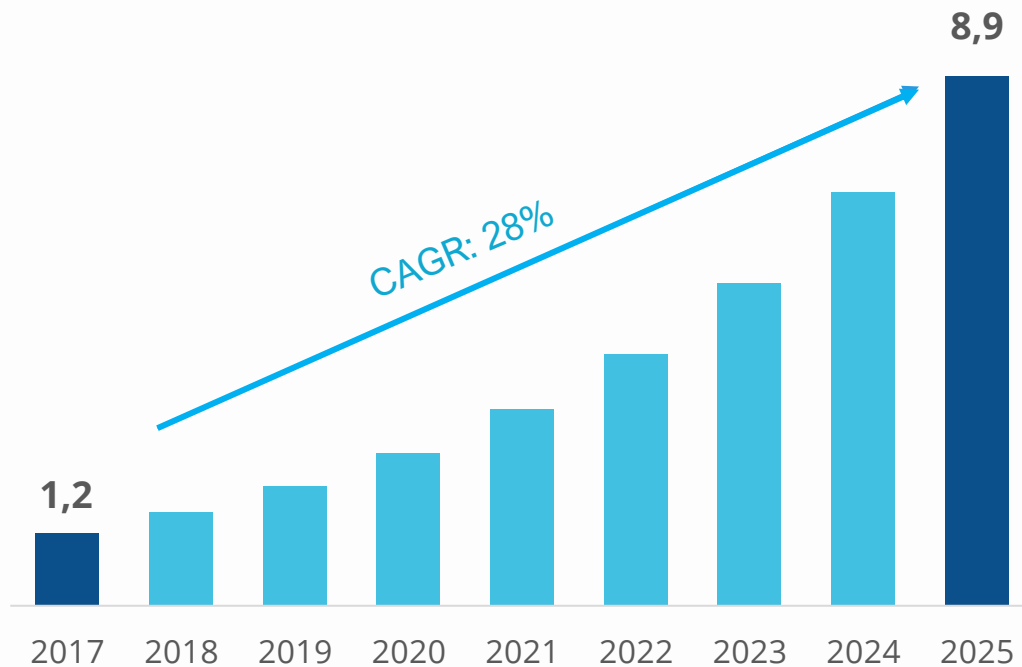
Diagnostyka i medyczne urządzenia
pozaustrojowe



Ograniczona konkurencja, wysoki
potencjał terapeutyczny i komercyjny



Globalny rynek aptamerów
[mld USD]



01

Nowe firmy,
zainteresowanie *pharmy*

02

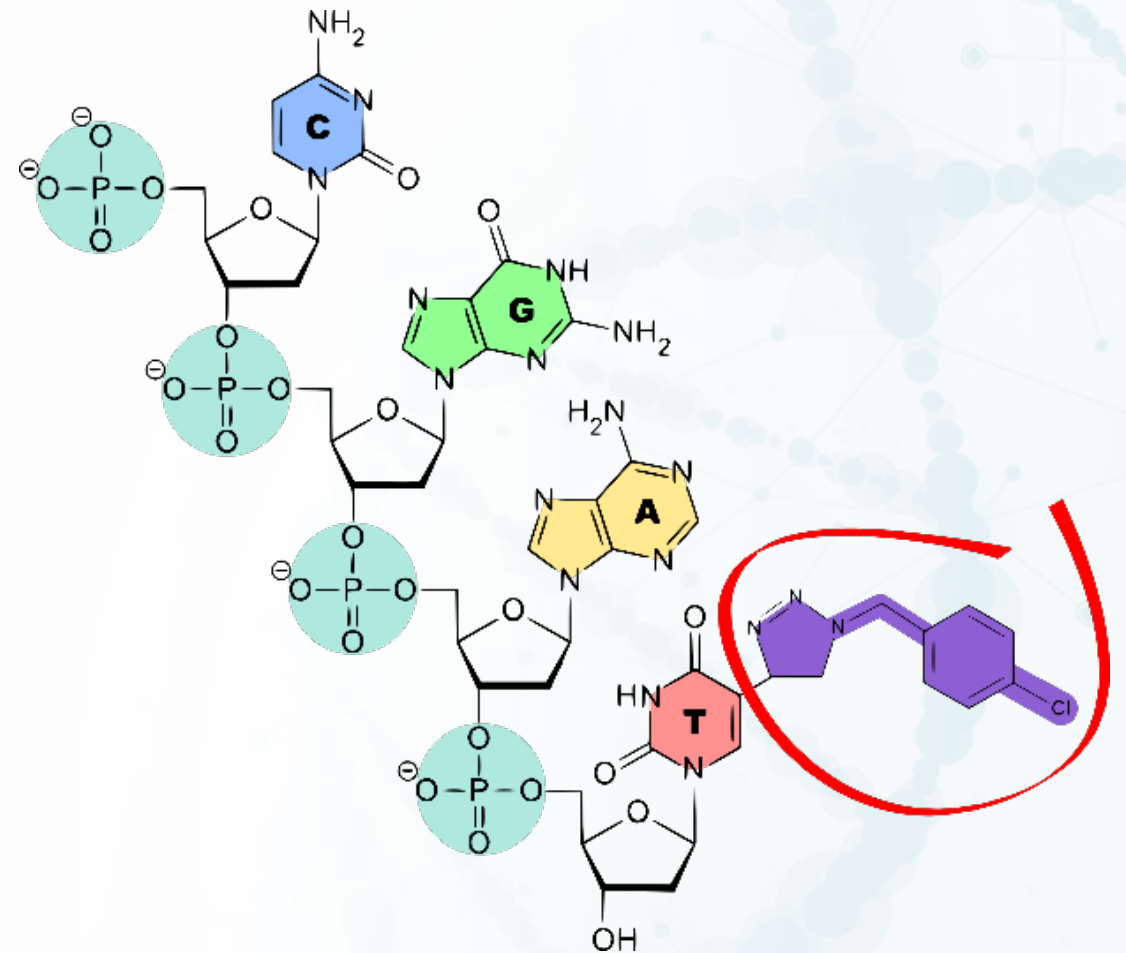
Wygaśnięcie portfela patentów

03

Rozwój diagnostyki biomedycznej,
identyfikacji biomarkerów oraz
obrazowania molekularnego

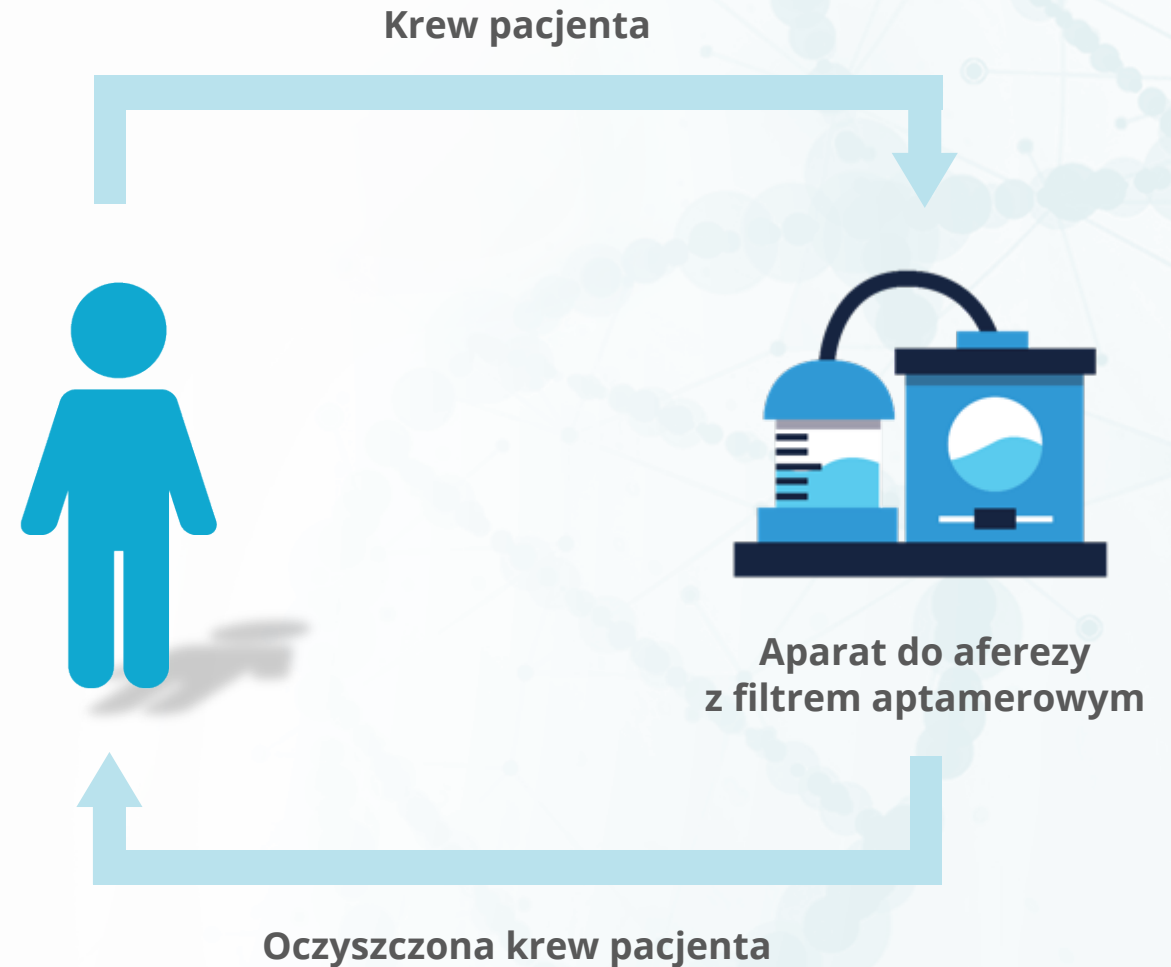
KLUCZOWE INFORMACJE

- **Potwierdzona wysoka skuteczność** selekcji
- Modyfikacje poprawiające siłę wiązania i funkcjonalność aptamerów
- Modyfikacje wydłużają czas przebywania w organizmie
- Projekt dofinansowany przez NCBR, **zakończony sukcesem (III 2019)**
- Zgłoszenie patentowe w UE i USA



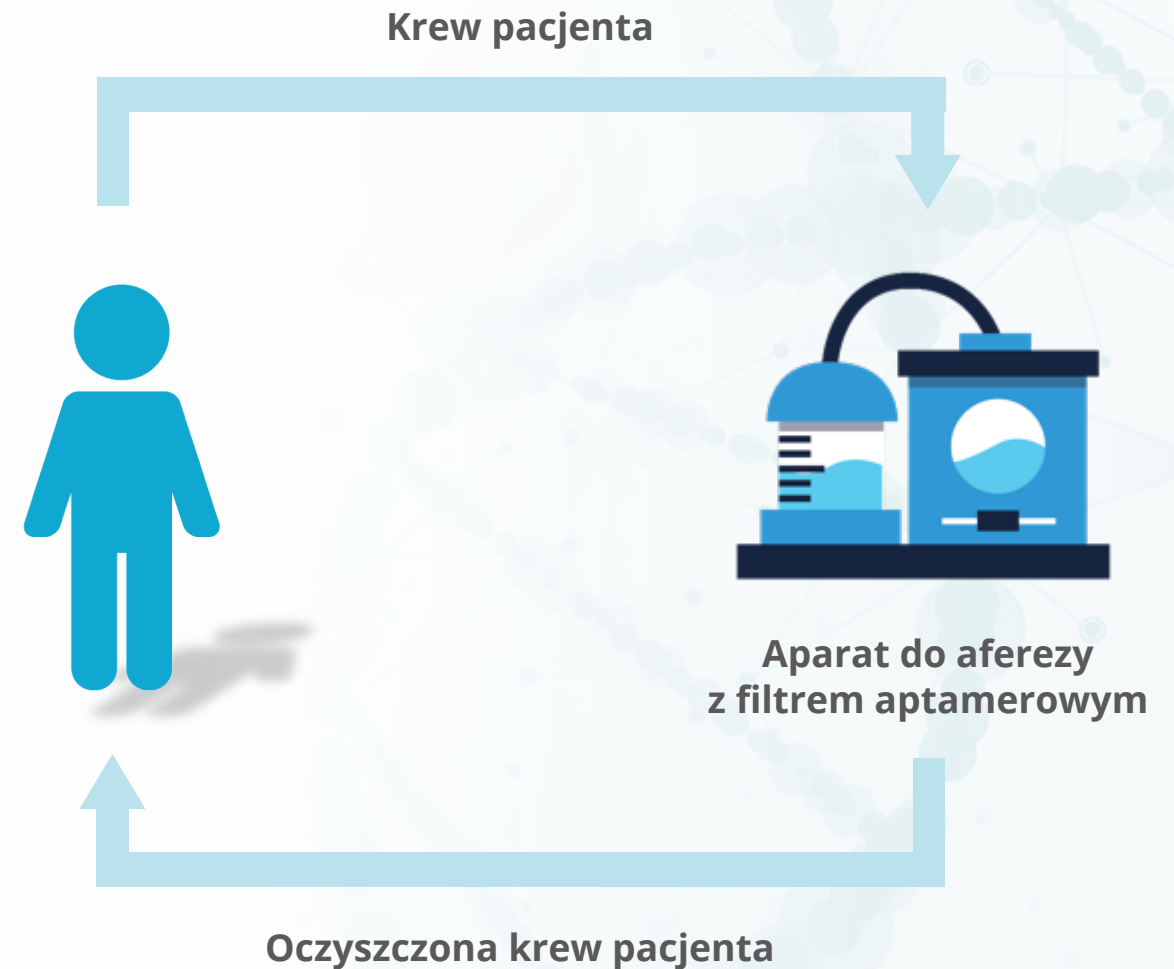
MECHANIZM DZIAŁANIA

Filtr do aparatu do aferezy zawierający złożę z przywiązanym swoistym aptamerem (wykorzystanie **platformy PureApta**): celowana bezpieczniejsza afereza



PLATFORMA MEDYCZNA

Aptamery specyficzne wobec nowych celów molekularnych – [kolejne wskazania](#)



Eyetech Pharmaceuticals i **Pfizer**

2002

**100 mln USD up-front
+ 650 mln USD milestones**

- Współpraca w zakresie rozwoju aptamerów do leczenia choroby oczu AMD (w momencie podpisania umowy projekt w 2 fazie badań klinicznych)

DJO Global i **Colfax**

2018

3,15 mld USD zakup spółki

- Przejęcie przez Colfax całej spółki, zajmującej się wyrobami medycznymi w ortopedii

Harpoon Medical i **Edwards Lifesciences**

2017

**100 mln USD zakup spółki
+ 150 mln USD milestones**

- Zakup technologii naprawy niedomykających się zastawek serca
- Projekty w obszarze kardiologii

Merit Medical Systems i **Beckton-Dickinson (BD)**

2018

100 mln USD za technologię

- Przejęcie całości praw do produkcji i sprzedaży technologii wyrobów medycznych do biopsji tkanek miękkich od BD

CEL

usuwanie czynnika patogennego przez celowaną aferezę

CZĄSTECZKA AKTYWNA

aptamer immobilizowany w filtrze

WSKAZANIE

zespół Devica (Neuromyelitis Optica)

NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)

Zespół Devica

- Napadowe autoimmunologiczne zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych
- **Rzadka ciężka choroba neurodegeneracyjna**, autoimmunologiczna; przebieg napadowy
- **Brak zarejestrowanej terapii** dla leczenia w Polsce
- U pacjentów stosowana plazmafereza

CEL

usuwanie czynnika patogennego przez celowaną aferezę

CZĄSTECZKA AKTYWNA

aptamer immobilizowany w filtrze

WSKAZANIE

zespół Devica (Neuromyelitis Optica)

WSPÓŁPRACA Z OŚRODKAMI KLINICZNYMI

- Duże zainteresowanie neurologów
- Czołowe jednostki neurologiczne w Polsce
- Zgoda komisji bioetycznej na pobór próbek od pacjentów
- Pierwsze próbki już w Pure Biologics

CEL

usuwanie czynnika odpowiedzialnego za kaskadę zapalną przez celowaną aferezę

CZĄSTECZKA AKYWNA

aptamer immobilizowany w filtrze

WSKAZANIE

miastenia rzekomoporaźna (Myasthenia gravis, MG) – przełom miasteniczny

MIASTENIA RZEKOMOPORAŻNA (Myasthenia Gravis, MG)

- Rzadka ciężka choroba układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym
- Charakteryzuje się nużliwością (szybkim zmęczeniem i osłabieniem) mięśni szkieletowych
- Przy pogorszeniu objawów (**przełom miasteniczny**) u pacjentów stosowana plazmafereza



Kontakt

Pure Biologics S.A.

ul. Duńska 11
54-427 Wrocław

info@purebiologics.com
tel. +48 570 00 28 29