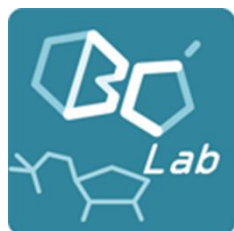


Technologia mRNA do różnorodnych zastosowań terapeutycznych

Jacek Jemielity



LABORATORIUM CHEMII BIOLOGICZNEJ I BIOFIZYKI CHEMICZNEJ

CoNT CENTRE
OF NEW
TECHNOLOGIES



Centrum Nowych Technologii

Zakład Biofizyki, Wydział Fizyki

Uniwersytet Warszawski

„Pod znakiem medycyny”
Uniwersytet Warszawski, 17 marca 2023 r.

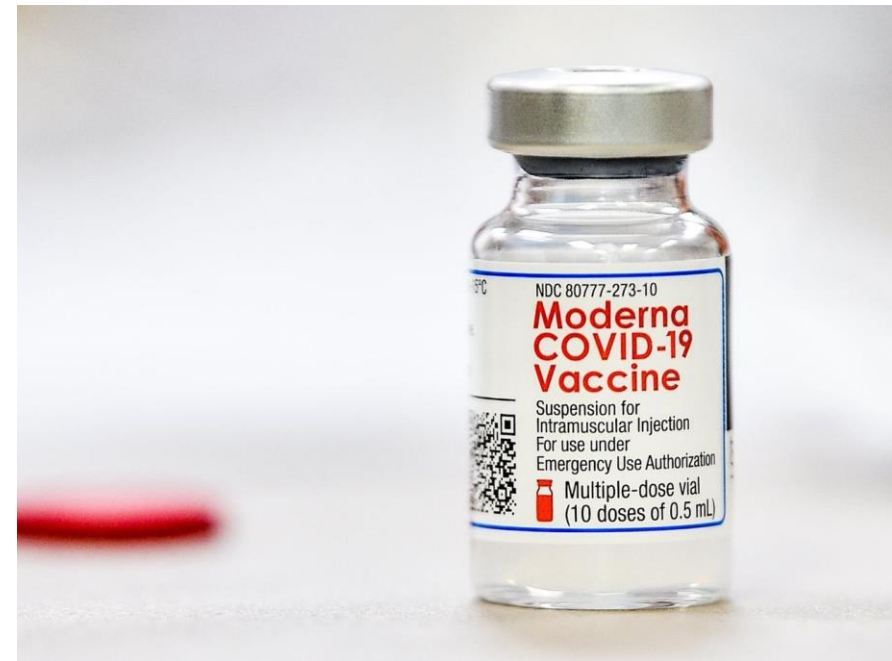
Szczepionki mRNA przeciwko SARS-CoV-2

Pierwsze szczepionki mRNA zaakceptowane do publicznego użycia

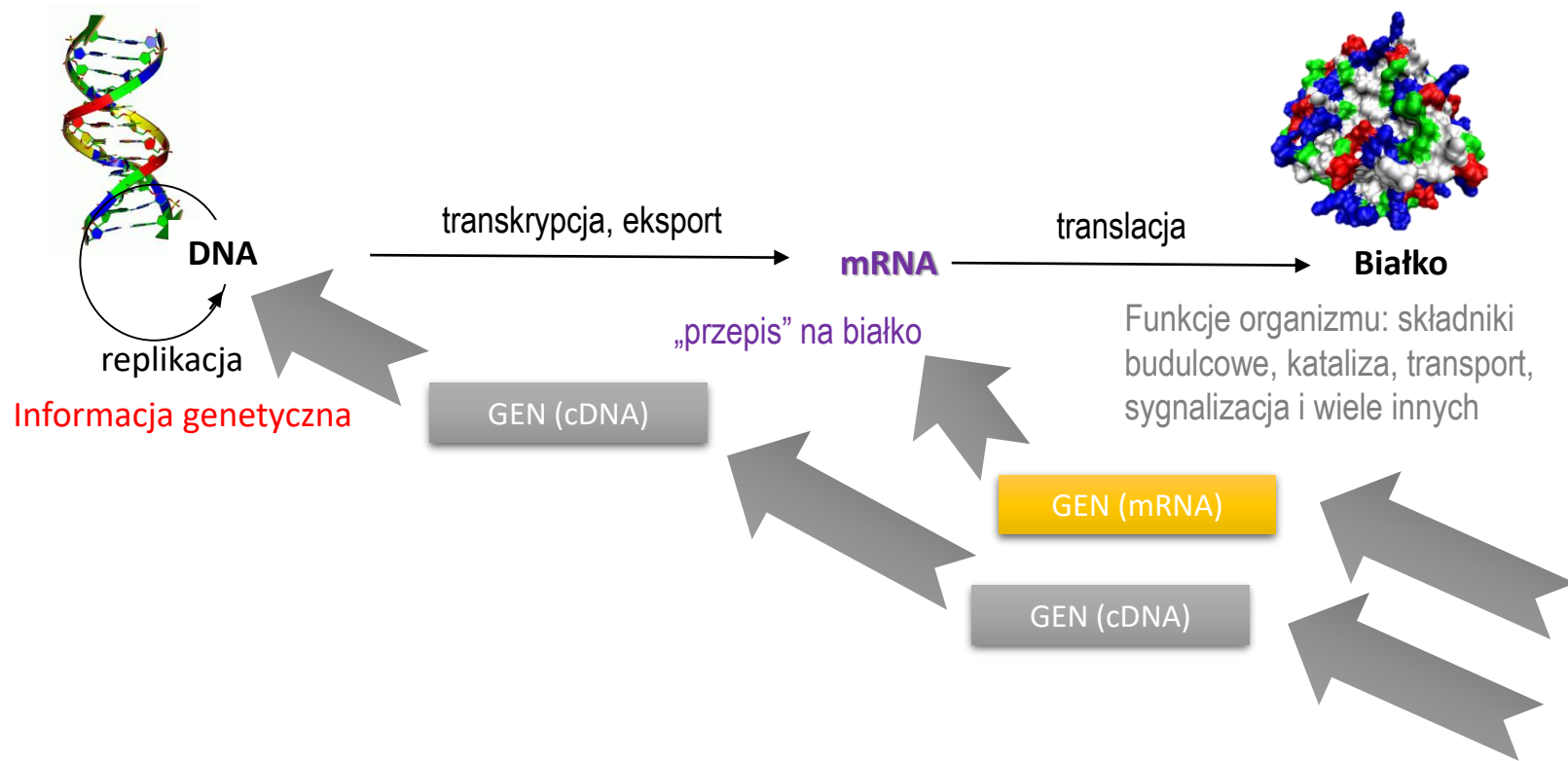
BioNTech-Pfizer
Comirnaty (BNT162b2)



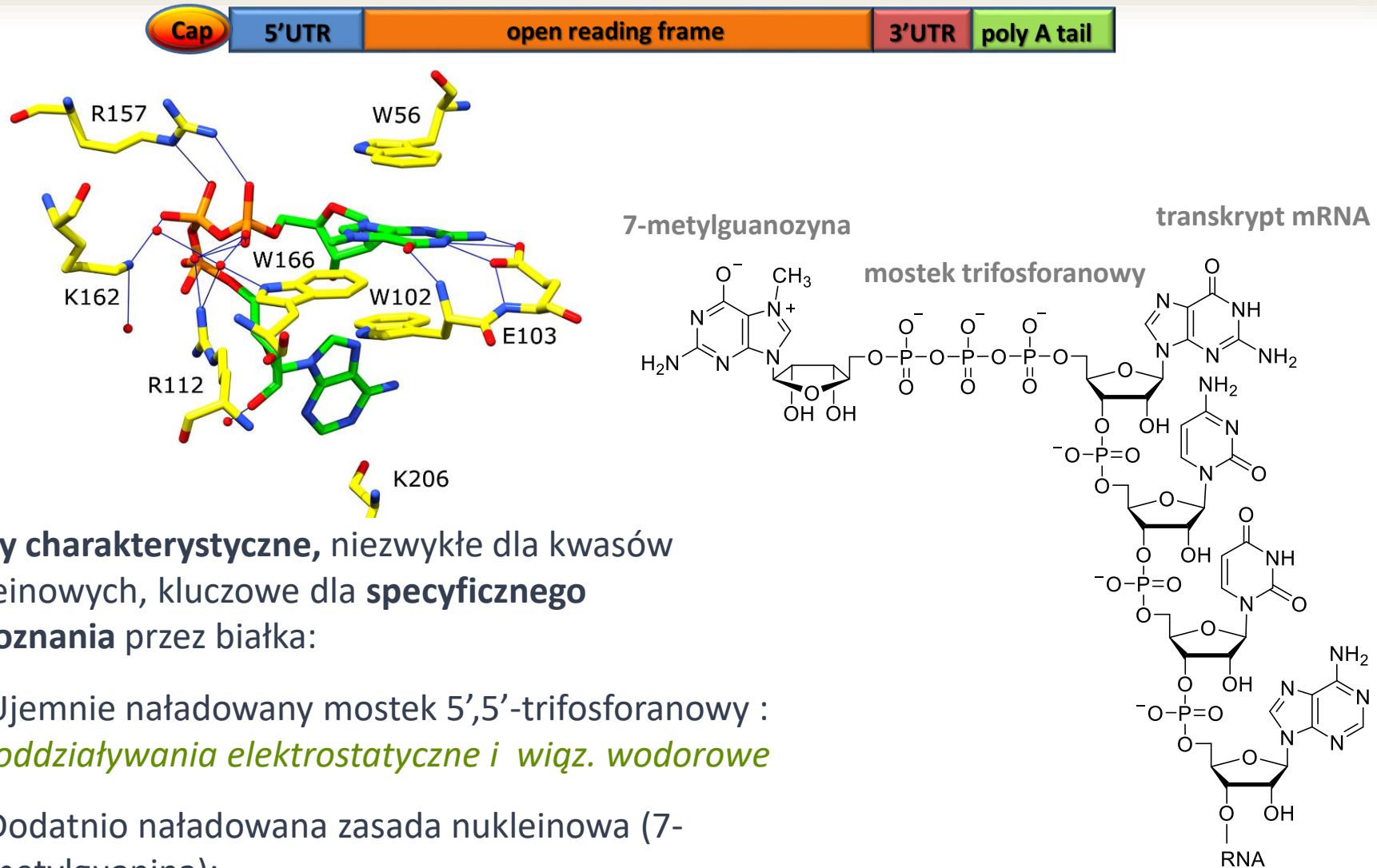
Moderna
Vaccine mRNA 1273



mRNA w terapii genowej



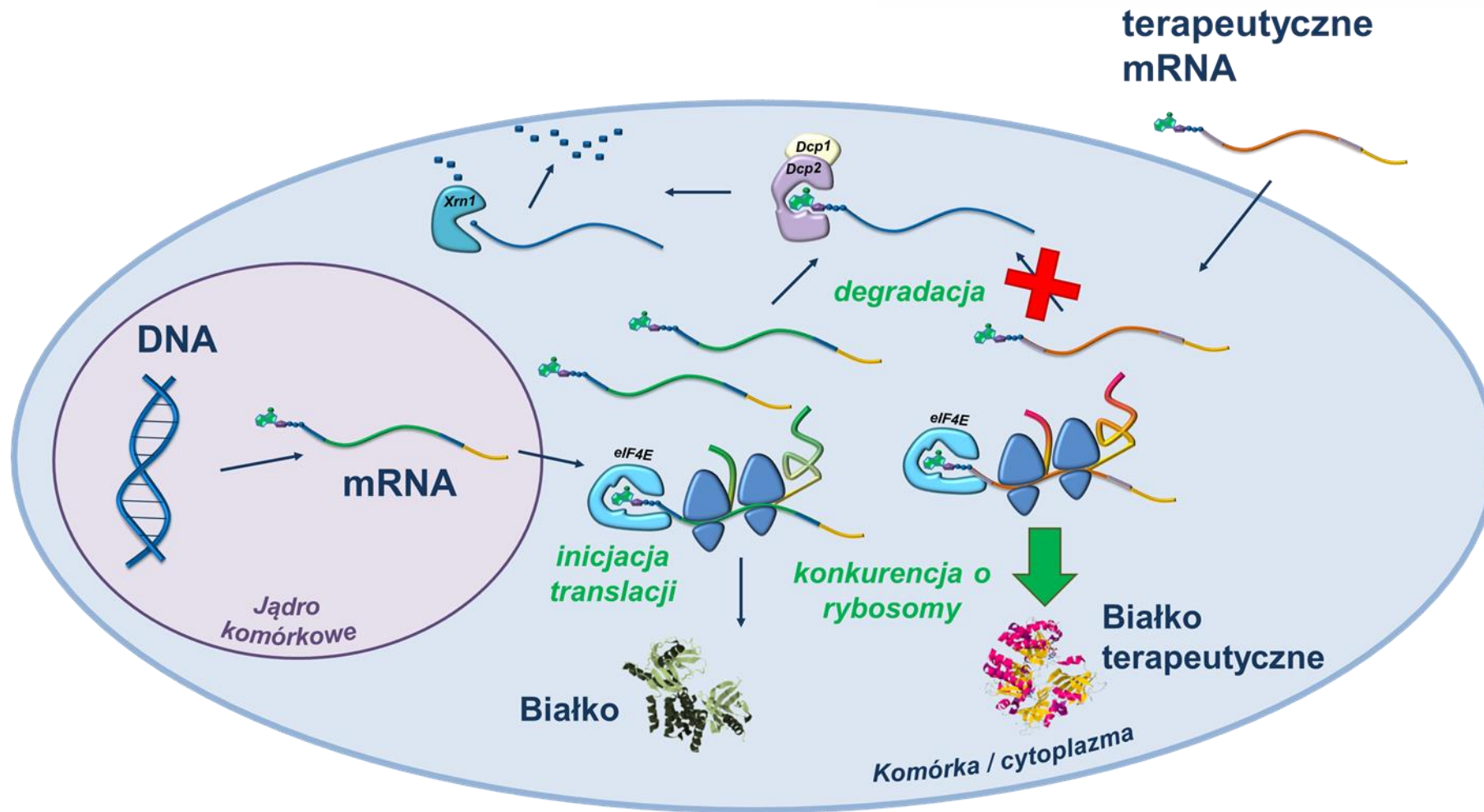
Kap na końcu 5' mRNA



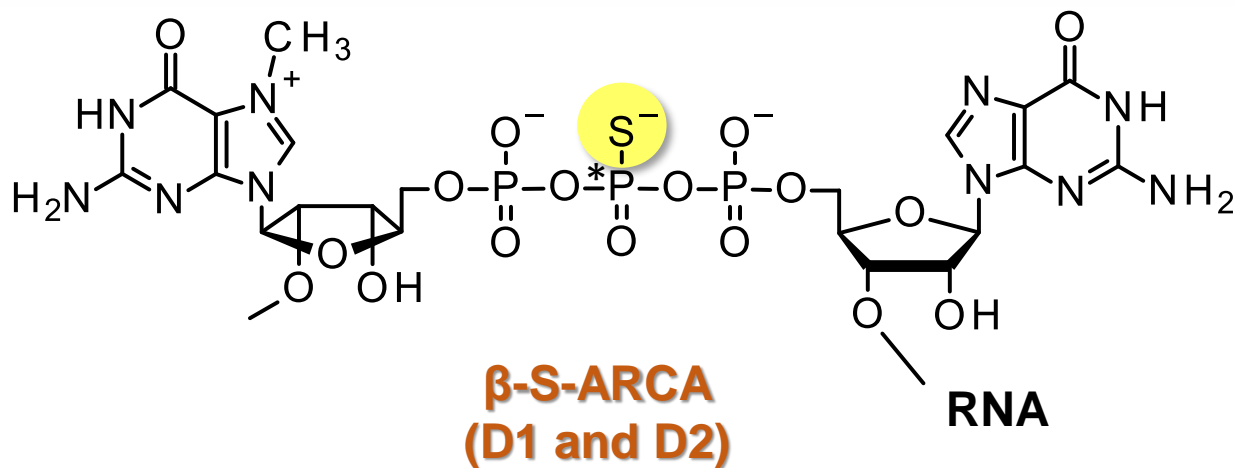
Cechy charakterystyczne, niezwykle dla kwasów nukleinowych, kluczowe dla **specyficznego rozpoznania przez białka:**

- Ujemnie naładowany mostek 5',5'-trifosforanowy :
oddziaływania elektrostatyczne i wiąz. wodorowe
- Dodatnio naładowana zasada nukleinowa (7-metylguanina):
kation- π staking

Jak zmienić właściwości mRNA



Najbardziej zaawansowany analog na drodze do zastosowań terapeutycznych



Poprawa właściwości biologicznych:

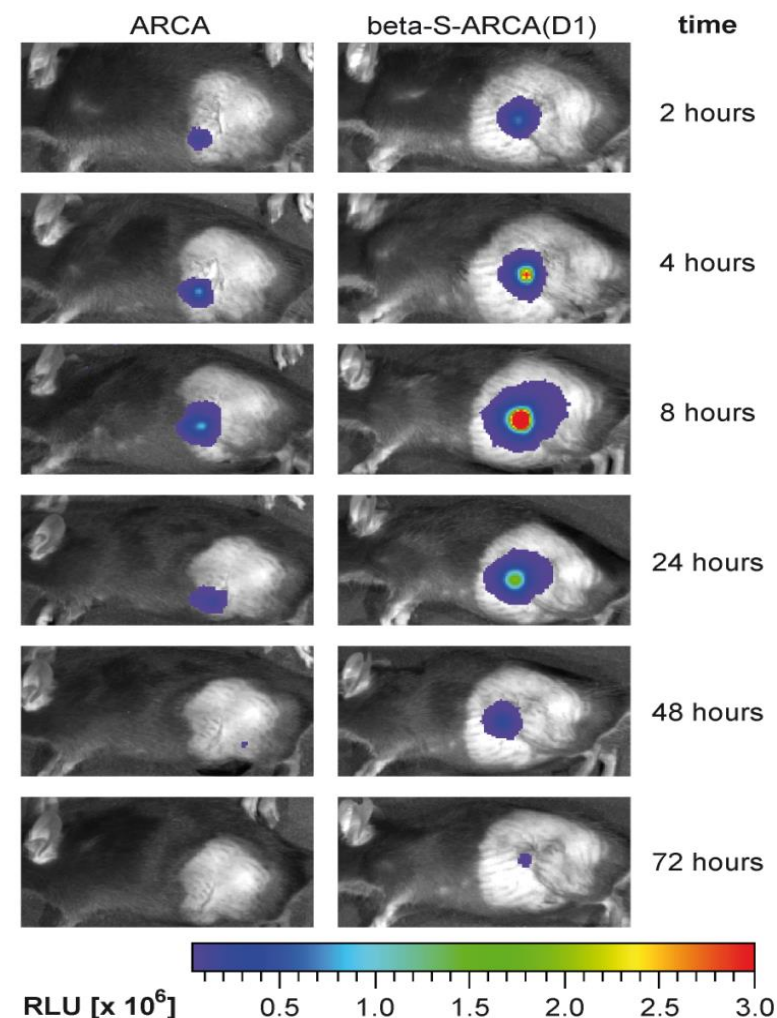
- Zwiększone powinowactwo do czynnika inicjującego translację, eIF4E (2-4x)
- Odporność na enzym Dcp2 odpowiedzialny za odcinanie kapu z końca 5' mRNA
- Zwiększony czas półtrwania mRNA *in vivo* (3x)
- Zwiększona efektywność translacji w komórkach (5x)

= Wysoka wydajność biosyntezy białka *in vivo*

Kowalska J., et al. *RNA* **14**, 1119-1131 (2008)

Grudzień-Nogalska et al. *RNA* **13**, 1745 - 1755 (2007)

Jemielity et al. US Patent 2012, Kowalska et al. US Patent 2013 i patenty w innych krajach



Zastosowania technologii w badaniach klinicznych

2011: Technology licensed to BioNTech, Mainz, Germany

2012-2022: 11 clinical trials on anti-cancer vaccine (BioNTech, Mainz, Germany)

- malignant melanoma - RB_0001-01/MERIT
- individual “mutanome” profile of a tumor - RB_0004-01/IVAC
- malignant melanoma - RB_0003-01/Lipo-MERIT
- HPV-positive head- and neck cancer - RB_0005-01/IACT/HARE-40
- triple-negative breast cancer (TNBC) - BN_0002/TNBC-MERIT
- Two further clinical studies with patients with prostate cancer and ovarian cancer - PRO-MERIT and OLIVIA

β-S-ARCA technology was sublicensed by BioNTech to:

SANOFI (XII 2015)

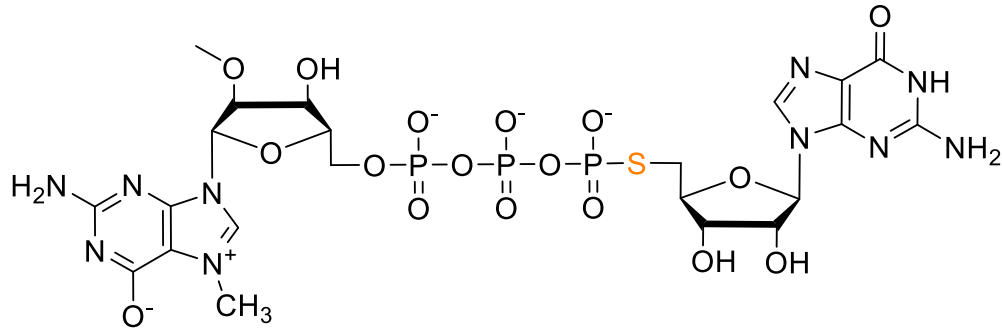
Genentech (IX 2016)

- Personalized Cancer Vaccine, 10 various solid tumors

Pfizer (VIII 2018)

Druga generacja analogów do terapeutycznego mRNA

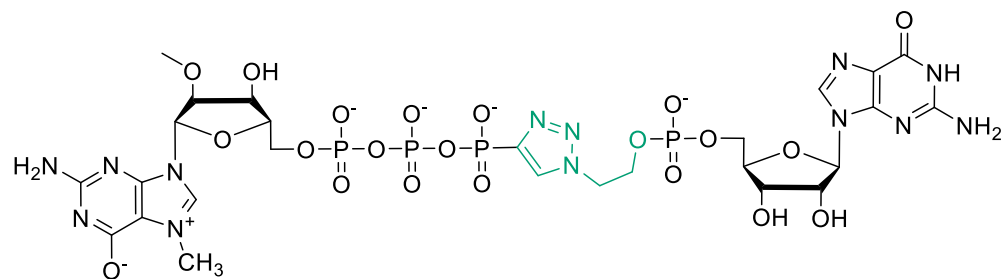
Phosphorothiolate (PSL)



Wojtczak et al. JACS 2018

- 1) **PCT/IB2017/054221** Walczak S., Kowalska J., Jemielity J. “Novel phosphotriazole mRNA 5'-end cap analogs, composition comprising the same, RNA molecule incorporating the same, uses thereof and method of synthesizing RNA molecule, protein or peptide”

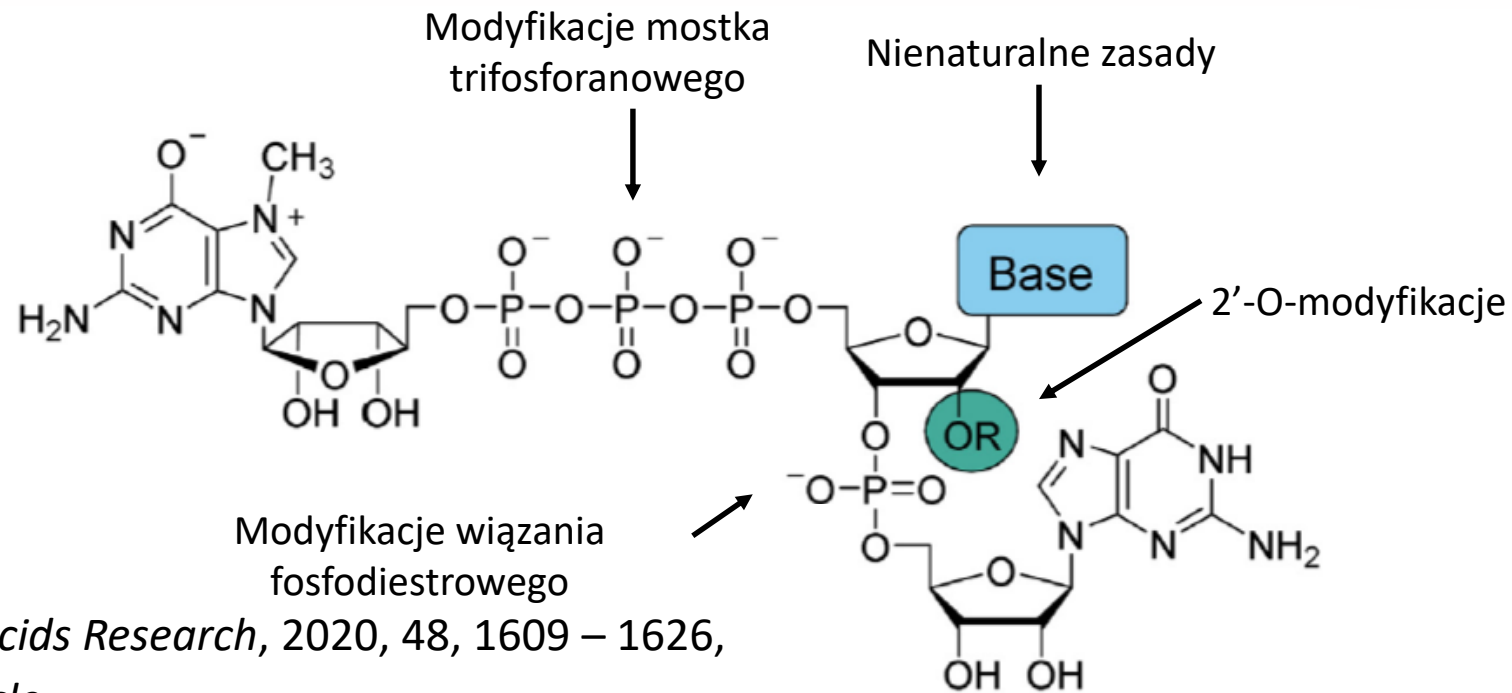
Phosphotriazole (PTA)



Walczak et al. Chem. Sci 2017

- 2) **PCT/IB2017/050447** Jemielity J., Fac-Dabrowska K., Wojtczak B., Baranowski M., Nowicka A., Kowalska J., Sikorski P., Warminski M. “5'-phosphorothiolate mRNA 5'-end (cap) analogs, mRNA comprising the same, method of obtaining and uses thereof”

Trzecia generacja analogów kapu do zastosowań terapeutycznych



Sikorski et al. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48, 1609 – 1626,
NAR Breakthrough Article

P.432884 (priority) and **LU 101652** - 20 Feb. 2020: Warminski M., Sikorski P., Kowalska J., Jemielity J. Novel phosphate-modified mRNA 5'-end cap analogs, RNA molecule incorporating the same, uses thereof and method of synthesizing RNA molecule or peptide" Converted into PCT application Feb. 2021.

P.432883 (priority) and **LU 101651** - 20 Feb. 2020 Warminski M., Sikorski P., Kowalska J., Jemielity J. „Novel mRNA 5'-end cap analogs, RNA molecule incorporating the same, uses thereof and method of synthesizing RNA molecule or peptide,, Converted into PCT application Feb. 2021.

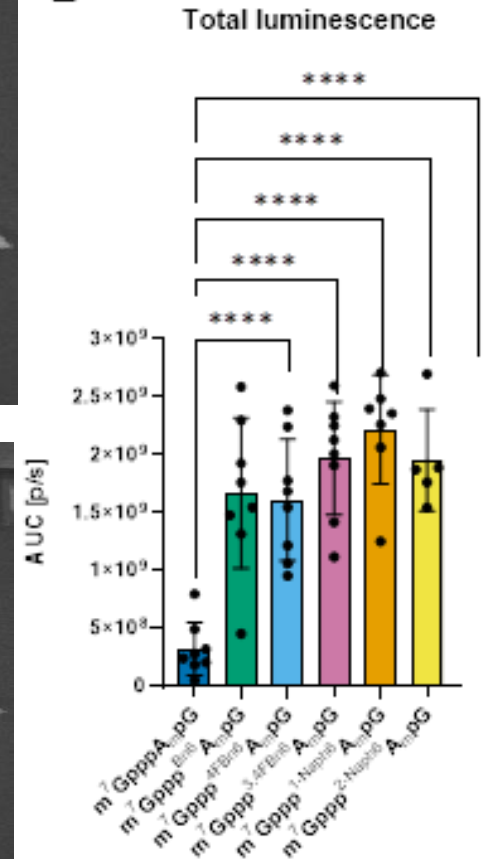
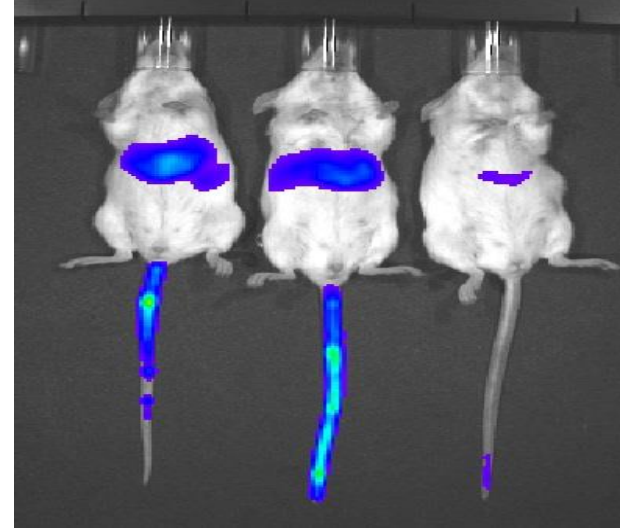
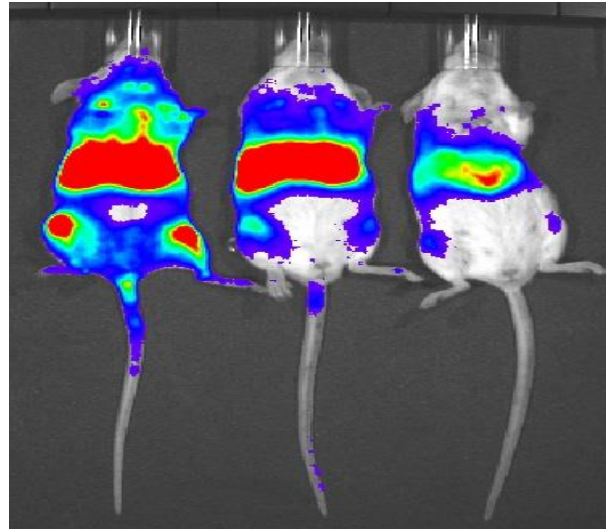
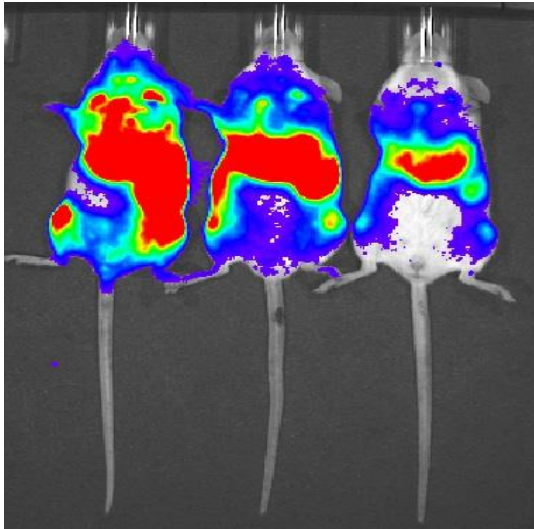
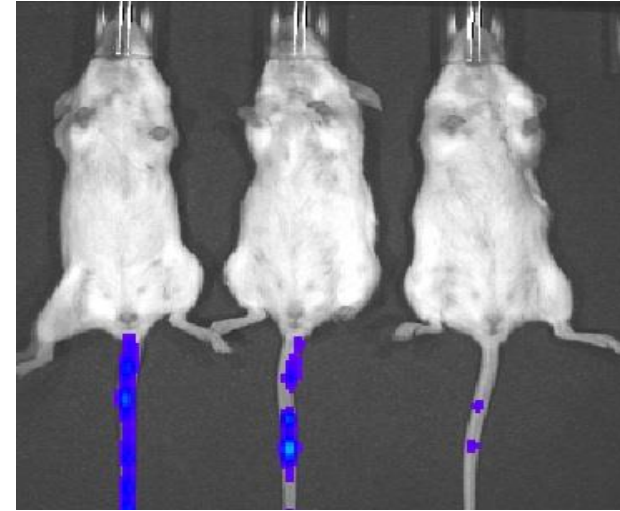
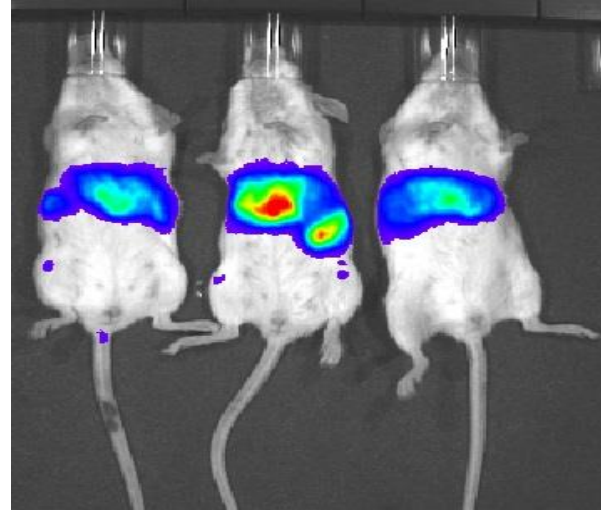
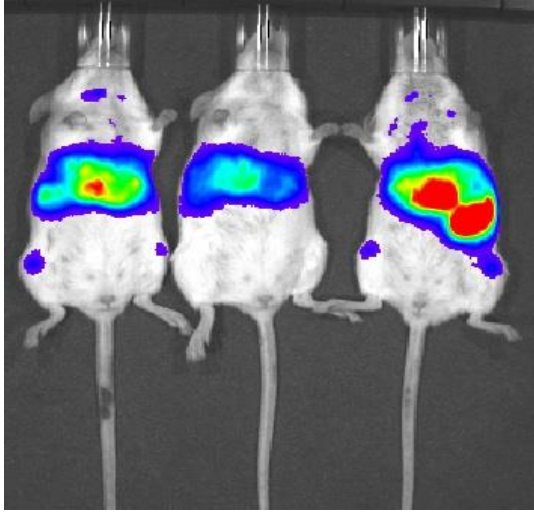
Ekspresja in vivo

6 h

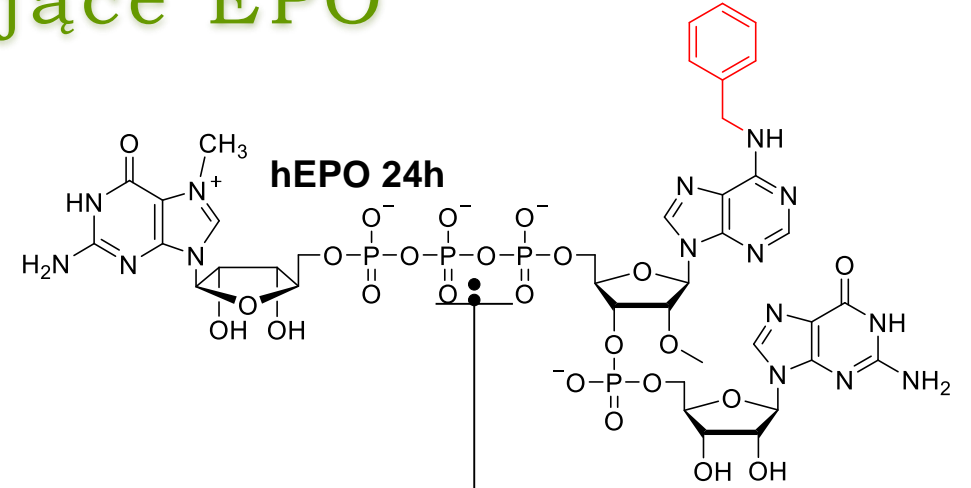
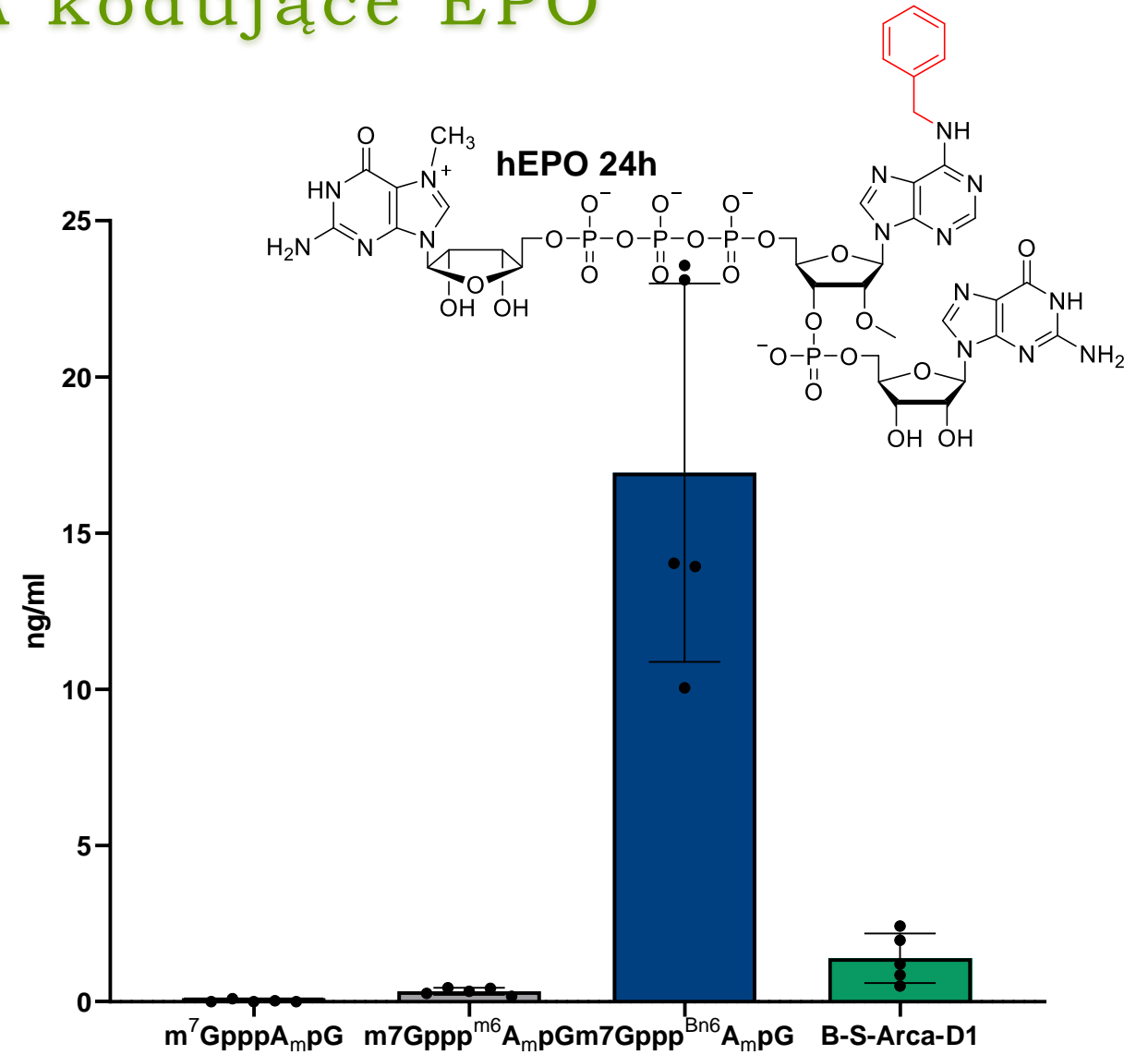
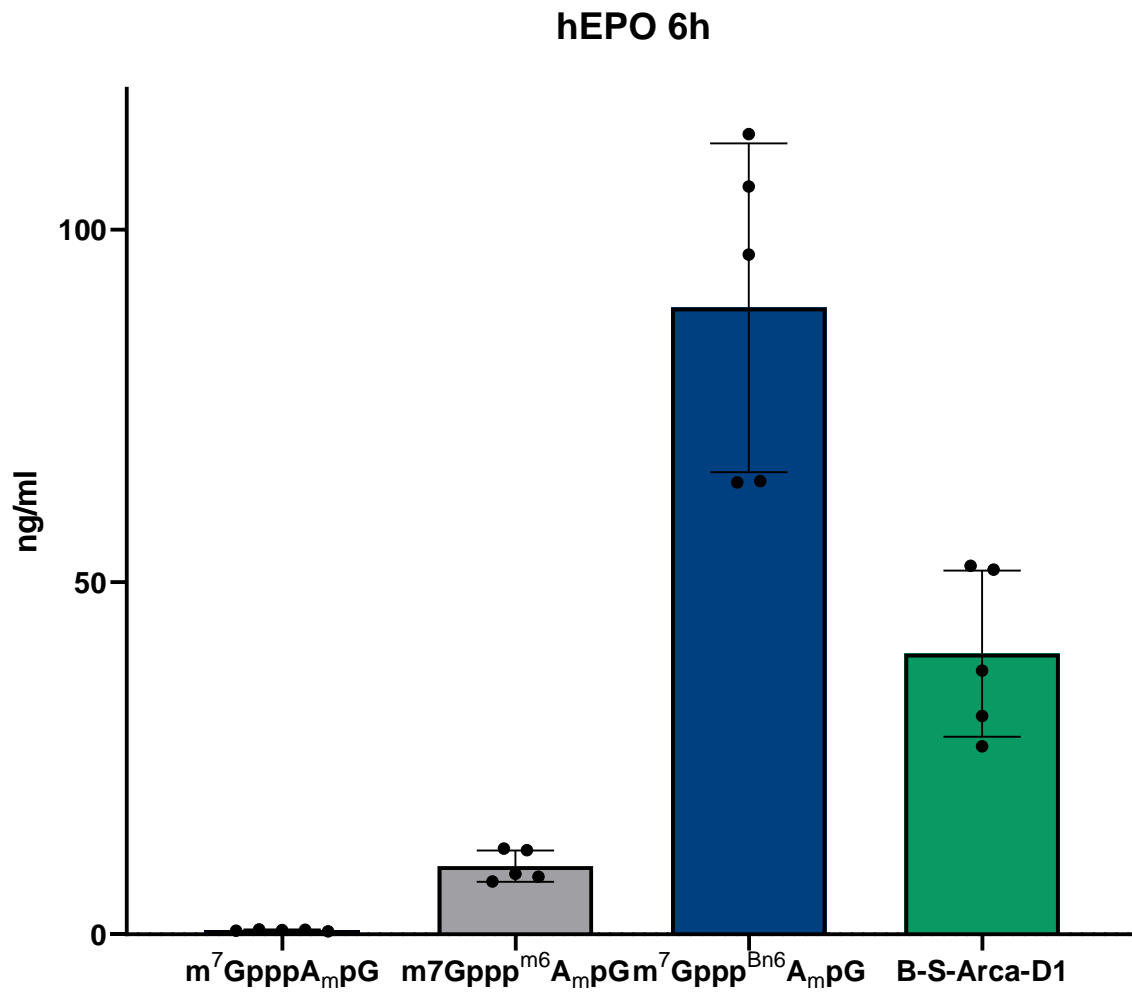
12 h

24 h

Clean Cap



In vivo mRNA kodujące EPO



Plany: zwiększenie dostępności technologii mRNA do badań klinicznych – GMP facility



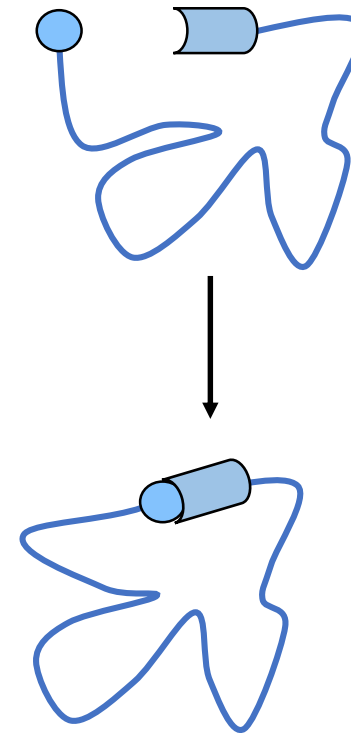
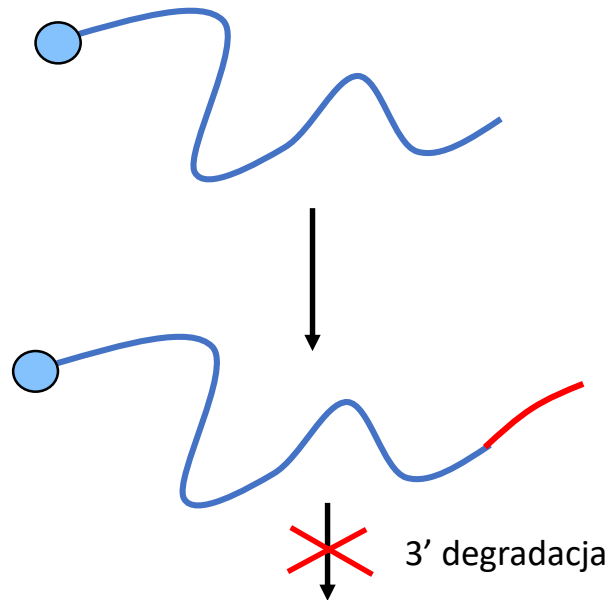
„HERO: Horizon for Excellence in Messenger mRNA Application in ImmunoOncology”



Wirtualny Instytut Badawczy

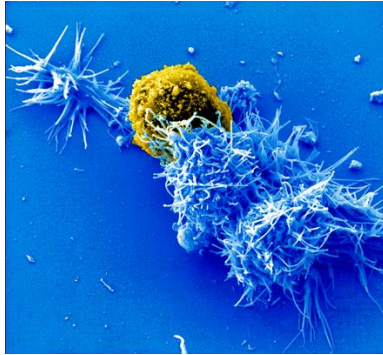
Modyfikacje końca 3' (ogon PoliA)

chemiczna cyrkularyzacja

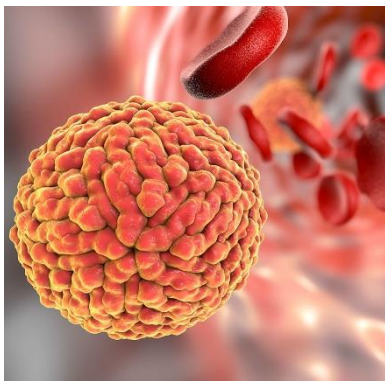


Terapie mRNA

Dostarczanie antygenów

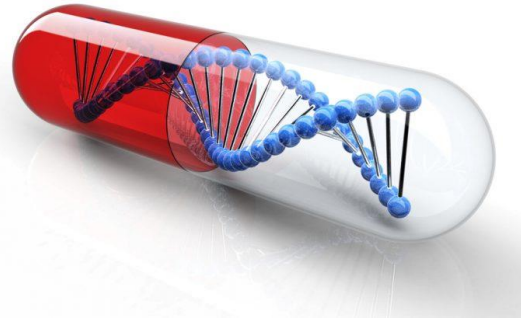


*Choroby nowotworowe:
immunoterapie oparte na
komórkach dendrytycznych*



*Szczepionki przeciw
chorobom zakaźnym*

Suplementacja białek i peptydów



*Choroby genetyczne,
zaburzenia metaboliczne*

Medycyna regeneracyjna

*-dostarczanie czynników
wzrostu
(m.in. w chorobach sercowo
naczyniowych)
-generowanie i modyfikacje
komórek macierzystych*

Edycja genomu

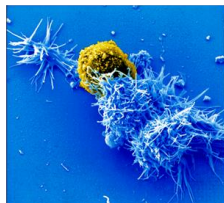


*Edycja genów metodą
CRISPR/Cas9*

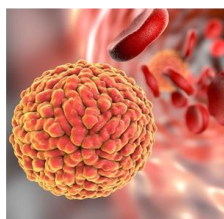


Terapie mRNA

Dostarczanie antygenów

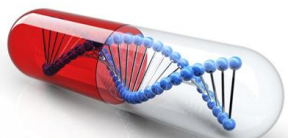


Choroby nowotworowe:
immunoterapie oparte na
komórkach dendrytycznych



Szczepionki przeciw
chorobom zakaźnym

Suplementacja białek i peptydów



Choroby genetyczne,
zaburzenia metaboliczne

Medycyna regeneracyjna

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

Dostarczanie nukleaz



Edycja genów metodą
CRISPR/Cas9



- *Terapeutyk mRNA można opracować w ciągu kilku tygodni, a w ciągu roku doprowadzić do badań na pacjentach*
- *Wszystkie terapeutyki mRNA są produkowane z takich samych reagentów, w bezkomórkowej produkcji co pozwala na w szybką i efektywną kosztowo produkcję GMP.*
- *Różnica między terapeutykami wynika z sekwencji mRNA*

„The global market for mRNA therapeutics should grow from \$46.7 billion in 2021 to \$101.3 billion by 2026, at compound annual growth rate (CAGR) of 16.8% for the period of 2021-2026.”

Source: <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/mrna-vaccines-and-therapeutics-market.html>



**Laboratory of Chemical Biology
and Biophysical Chemistry:**

Dr hab. Joanna KOWALSKA

Dr Marcin WARMIŃSKI

Dr Mikołaj CHROMIŃSKI

Dr Anaix DUPAIX

Dr Małgorzata WAŚIŃSKA-KALWA

Dr Bogna BOROWIEC

Dr Ewa GREALA

Mgr Sebastian CHMIELIŃSKI

Mgr Sebastian TASAK

Mgr Tomasz ŚPIEWLA

Mgr Agnieszka MŁYNARSKA-CIEŚLAK

Mgr Marcelina BEDNARCZYK

Mgr Adam MAMOT

Mgr Mateusz KOZARSKI

Mgr Olga PERZANOWSKA

Mgr Piotr SURYNT

Mgr Katarzyna GRAB

Mgr Kamil ZIEMKIEWICZ

Mgr Van Hai NGUYEN

Julia SZKÓP

Antek RZAÇA

Aleksandra RADZISZEWSKA



Collaboration:

John D. GROSS (University of California San Francisco, USA)

Marcin NOWOTNY (IIMCB Warsaw)

Jakub GOLAB (Medical University of Warsaw)

Andrzej DZIEMBOWSKI (IIMCB Warsaw)

Dominika NOWIS (Medical University of Warsaw)

Robert HOLYST (IChF PAN)

Edward DARŻYNKIEWICZ (University of Warsaw)

Robert E. RHOADS (Louisiana State University, Shreveport, USA)

Ugur SAHIN (Gutenberg University of Mainz, GERMANY)

Phil BARAN (Scripps Research, La Jolla, USA)

Vigo HEISSMEYER (LMU, Munchen, GERMANY)

Victoria H. COWLING (University of Dundee, UK)



Finansowane przez:

NCN, FNP i NCBiR



**BILL & MELINDA
GATES foundation**

<http://www.jemielitygroup.pl/>

<http://www.explorna.com>



Laboratorium Chemii Biologicznej (CeNT) i Biofizyki Chemicznej (FUW)

