



Przestawiony w nr 2/2004 „Biotechnologii” tekst w sprawie rozwoju biotechnologii w Polsce będący stanowiskiem Prezydium Komitetu Biotechnologii wymaga w naszym głębokim przekonaniu uzupełnień natury finansowej. Podajemy zatem konkretne przykłady wsparte szacunkowym przedstawieniem wartości rynkowej proponowanych rozwiązań. Mamy świadomość, że te wartości finansowe obarczone są dużym błędem, jednakże rząd ich wielkości i zakres zastosowań proponowanych rozwiązań z pewnością jest wiarygodny. Zakres niezbędnych uzupełnień przedstawić można następująco:

1. Przesłanki wstępne

Rozwój nowoczesnej gospodarki w dużym stopniu zależy od wykorzystania osiągnięć naukowych, co podkreśla się w przyjętej przez Polskę strategii lizbońskiej. Jednym z szybko i ciągle rozwijających się obszarów nauki, techniki i gospodarki jest biotechnologia. Przewiduje się, że w tym stuleciu produkty wytworzone dzięki biotechnologii zdominują rynki światowe.

W Polsce istnieje znaczący potencjał badawczy w zakresie biotechnologii i powinien on zostać optymalnie wykorzystany dla rozwoju gospodarki. Według szacunkowych ocen polski przemysł biotechnologiczny zajmujący się głównie konfekcjonowaniem i dystrybucją obcych produktów końcowych, pozostaje na bardzo wstępnym etapie rozwoju. Niestety, mechanizmy gospodarcze sprzyjające wykorzystaniu własnych nowoczesnych technologii są wysoce niewystarczające. Nasz kraj ma jednak szansę, aby nie być wyłącznie odbiorcą bioproduktów, ale także **wykreować własne technologie, produkty i miejsca pracy.**

W tym celu potrzebna jest jednak intensyfikacja działań zmierzających do utworzenia **SYSTEMU KOMERCJALIZACJI** osiągnięć biotechnologii oraz wykorzystania najbardziej zaawansowanych przedsięwzięć badawczo-wdrożeniowych.

Obecnie brak jest spójnych rozwiązań praktycznych. **Zadaniem głównym, warunkującym perspektywę rozwoju biotechnologii** w Polsce jest utworzenie jasnego i przejrzystego systemu. Winien być on utworzony przez profesjonalistów – makroekonomistów. Winien być logiczny, wyzwalający inicjatywę środowiska, uwzględniający specyfikę biotechnologii i zapewniający koordynację oraz współdziałanie wszystkich organizacji biorących udział w tym procesie. Dodatkowo w otoczeniu tego systemu nie mogą funkcjonować (zawsze znacznie sprawniejsze) mechanizmy preferencji pozamerytorycznych, partykularnych lub korupcyjnych, jak ma to miejsce w zastraszającym stopniu między innymi w dystrybucji leków i materiałów medycznych. System ten powinien objąć sferę wdrożeń osiągnięć wszystkich nauk, niemniej jednak celowe jest rozpoczęcie od biotechnologii ze względu na jej wagę w rozwoju nowoczesnej gospodarki.

2. Możliwości szybkich wdrożeń produktów biotechnologicznych w dziedzinie leków, diagnostyki medycznej i weterynaryjnej i odczynników dla biologii molekularnej

Największe szanse na szybkie w miarę możliwości wdrożenia, mają, jak się wydaje, opracowania biotechnologiczne dotyczące leków, szczepionek i testów diagnostyczno-medycznych i weterynaryjnych do wykrywania różnych patogenów oraz odczynników dla biologii molekularnej (przyjmuje się, że nastąpi to w perspektywie pięciu lat).

2.1. Leki białkowe

Zasadnicze znaczenie dla dalszego rozwoju tej gałęzi biotechnologii w Polsce ma wdrożenie do produkcji i sprzedaży rekombinowanej insuliny ludzkiej. Zdobyte doświadczenie powinno procentować w nowych opracowaniach. Doświadczenia te są już wykorzystywane przez Instytut Biotechnologii i Antybiotyków (IBA) i firmę Bioton przy wdrożeniach do produkcji ludzkiego hormonu wzrostu i interferonów alfa i gamma. Białka te, tak jak produkowana obecnie insulina ludzka, mają być wytwarzane przez bakterie *Escherichia coli* (*E. coli*) transformowane wektorami ekspresyjnymi zawierającymi odpowiednio zmodyfikowane geny ludzkich białek. Wdrożenie do produkcji wymienionych białek powinno uniezależnić polski rynek farmaceutyczny od obcych dostaw i doprowadzić do oszczędności rzędu kilkudziesięciu milionów złotych rocznie. W myśl tych ocen przypuszcza się, że dzięki własnej produkcji za tę samą cenę będzie można leczyć większą liczbę pacjentów. Można też będzie stworzyć kilkadziesiąt nowych miejsc pracy.

Wdrożenie do produkcji ludzkiego hormonu wzrostu i interferonów alfa i gamma sprawi, że zostaną w miarę dogłębnie opanowane problemy związane z otrzymywaniem różnych ludzkich białek w *E. coli* na skalę przemysłową (skala do setek ki-

logramów rocznie, którą w miarę potrzeby można rozszerzyć nawet do kilku ton) (1). Umiejętności polskich biotechnologów, jak się wydaje, są całkowicie wystarczające do wyprodukowania rekombinowanego interferonu beta (2). Wdrożenie tego leku białkowego do produkcji i sprzedaży jest bardzo ważne dla kilkudziesięciu tysięcy pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Także i w tym przypadku powinny wystarczyć umiejętności otrzymywania obcych białek w *E. coli*.

2.2. Szczepionki

Jednym z następnych możliwych wdrożeń jest szczepionka przeciw wirusowi żółtaczkii zakaźnej typu B (HBV). W kilku polskich laboratoriach można otrzymać szczepy drożdży lub inne organizmy wytwarzające w dużej ilości antygen powierzchniowy HBV, który jest używany jako szczepionka (3).

2.3. Testy diagnostyczne

Przynajmniej w kilku laboratoriach w Polsce można wytwarzać testy immunodiagnostyczne typu ELISA, które mogą być wykorzystywane do wykrywania różnych patogenów wirusowych i bakteryjnych. Testy takie są wykorzystywane w przesiewowych badaniach epidemiologicznych, medycznych i weterynaryjnych. Wdrożenia tego rodzaju wymagałyby współpracy kilku instytucji (4).

W wielu polskich laboratoriach możliwe jest opracowanie testów opierające się na specyficznej amplifikacji DNA (tzw. reakcja PCR), wykrywając za pomocą tego testu najgroźniejsze patogeny człowieka i zwierząt.

2.4. Odczynniki dla biologii molekularnej

Ceny odczynników determinują znaczną część kosztów wielu projektów badawczych i wdrożeniowych. Zmniejszenie tych kosztów jest możliwe poprzez rodzimą produkcję odczynników. Jest kilka firm, które skutecznie konkurują z zagranicznymi producentami (5). Można wprowadzić na polski rynek, jak się wydaje, wiele enzymów wykorzystywanych w biologii molekularnej produkowanych przez krajowych producentów, takich jak nukleazy restrykcyjne i termostabilne polimerazy DNA (6).

2.5. Niebezpieczeństwa

Każda próba wprowadzenia nowej polityki subsydiowania badań naukowych spotka się z mniej lub bardziej skutecznymi działaniami, które będą prowadziły do

zmniejszenia jej efektywności. Zmiana już na samym początku grozi wyrównaniem szans, wyzerowaniem, zapomnieniem dotychczasowych wyników słabych i mocnych placówek. Wiele placówek zmieni tylko szyldy i tytuły grantów. Dotychczasowa tendencja polegająca z jednej strony na zachwalaniu aplikacyjnych walorów grantów i z drugiej na ich rozliczaniu przede wszystkim za pomocą publikacji i doniesień zjazdowych, będzie bardzo trudna do przełamania, szczególnie przy istniejącym systemie oceny placówek badawczych i badawczo-rozwojowych.

Z historii komercjalizacji polskiej insuliny wnioskujemy, że pozytywny wynik badawczo-wdrożeniowy niekoniecznie oznacza sukces handlowy w kraju, mimo istnienia wszelkich racjonalnych przesłanek, w tym także ekonomicznych. Okazuje się, że trzeba brać pod uwagę czynniki „innego rodzaju”; zapewne nie można ich nazwać irracjonalnymi, skoro dość często bazują na opiniach profesorów czy posłów wyraźnie utrudniających drogę polskiego produktu z laboratorium na rynek. Wynika stąd, że przed wprowadzeniem nowych produktów na polski rynek trzeba ustalić możliwość wystąpienia argumentów drugiego rodzaju. Drogą do celu może być np. analiza warunków poprzednich przetargów na konkretny produkt. O ile występowanie czynników „innego rodzaju” można uznać mimo wszystko za racjonalne choć haniebne, to całkowicie neutralne lub kontrujące zachowanie się organizacji rządowych takich jak ministerstwa, które wydawałoby się mają działać na korzyść budżetu państwa, jest niezrozumiałe.

3. Konkluzje

Podstawowe znaczenie dla perspektyw rozwoju biotechnologii w Polsce ma utworzenie **systemu komercjalizacji** osiągnięć biotechnologii. System oparty na zasadach makroekonomicznych powinien uwzględniać specyfikę branży, a w szczególności:

– Honorować zalecenia zawarte w „Raporcie diagnostycznym biotechnologii w Polsce” opracowanym przez zespół pod kierunkiem prof. A. Podhajskiej; należy dążyć do podjęcia działań, w wyniku których opracowana zostanie długoterminowa strategia rozwoju biotechnologii w Polsce. W tym celu konieczne jest utworzenie „**platformy biotechnologicznej**”, jako miejsca aktywnego dialogu wszystkich zainteresowanych stron: grup badawczych, małych i dużych firm (także zagranicznych), kierownictw właściwych ministerstw, inwestorów i organizacji pozarządowych. Utworzenie takiej struktury będzie miało pozytywny wpływ na rozwój biotechnologii w Polsce, a przez to na rozwój polskiej gospodarki. „**Platforma**” ta będzie zgodna z europejskimi standardami i umożliwi pełną i aktywną partycypację w powstającej obecnie platformie białej biotechnologii w Unii Europejskiej.

– W Unii Europejskiej dąży się obecnie do intensywnego wykorzystania potencjału biotechnologii przemysłowej. Następuje silna koncentracja zespołów badawczych i przemysłu biotechnologicznego w celu przygotowania i stworzenia warun-

ków do jej rozwoju. Szczególną rolę przypisuje się krajom akcesyjnym, a przede wszystkim Polsce, ze względu na zasobność w odnawialne surowce oparte na zielonej biotechnologii, wykorzystywane do wytwarzania produktów biotechnologii przemysłowej.

– Ze względu na rolę, jaką będzie odgrywać Polska konieczne jest zorganizowanie pod auspicjami Ministerstwa Nauki i Informatyzacji dyskusji okrągłego stołu na temat specyfiki biotechnologii przemysłowej w naszym kraju. Prezydium Komitetu Biotechnologii deklaruje gotowość przygotowania tego przedsięwzięcia.

Przypisy

1. Dzięki tym nowym wdrożeniom powstaną lub już powstały nowe wektory ekspresyjne, oparte na własnych plazmidach izolowanych z dzikich szczepów bakteryjnych z użyciem oryginalnych [autorskich] elementów regulacyjnych (promotorów transkrypcji), zostaną lub zostały opracowane autorskie warianty renaturacji białek otrzymany w bakteriach, tak samo jak i metody ich oczyszczania uwzględniające uwarunkowania przemysłu farmaceutycznego. Opracowane lub opracowywane technologie stanowią zwykle zwartą całość w tym sensie, że ich stosowanie nie wymaga dostarczenia z zewnątrz zasadniczych odczynników (np. podstawowych dla technologii, specyficznych enzymów produkowanych przez obce firmy, których brak mógłby zatrzymać produkcję specyfiku). Opracowania te pozwolą w znacznym stopniu uniezależnić dalszy rozwój tej gałęzi przemysłu farmaceutycznego od obcych patentów i licencji. Trzeba tutaj podkreślić, że doprowadzenie technologii do takiego stanu wymagało i nadal potrzebuje ukierunkowanych badań podstawowych szczególnie dotyczących nowych systemów ekspresji w *E. coli*. Badania te były, są, i, mamy nadzieję, będą prowadzone w ramach badań statutowych lub własnych IBA, niezależnie od zewnętrznych systemów ocen i finansowania. W naszej wizji rozwoju biotechnologii tego rodzaju badania są konieczne. Celem tych badań są raczej nowe technologie lub patenty niż publikacje.

2. Stwardnienie rozsiane (SM) stanowi bardzo poważny problem zarówno epidemiologiczny jak i terapeutyczny. Na SM cierpi w Polsce, wg różnych szacunków, 40 000-60 000 osób. Nie ma skutecznej terapii – leczenie stwardnienia rozsianego interferonem beta daje jednak największą poprawę u chorych na nawracająco-postępujące i wtórnie ustępujące SM. Z przeprowadzonych kontrolowanych prób, u jednej z pacjentek z rzutami i reemisjami (RR) i dwóch chorych z postacią powoli postępującą (PP) wynika, że IFN beta 1-b zmniejsza częstość rzutów o około 30% w okresie pięciu lat. Częstość silnych ataków zmalała do 50%. Dane z badań MRI (Magnetyczny Rezonans Jądrowy) dały podobne rezultaty – zmniejszenie nowych zmian wskazujących na aktywność choroby o 70-85% oraz mniejszą akumulację wszystkich zmian. Stwierdzono także, że im większa dawka była podana tym korzystniejszy był efekt.

Roczny koszt terapii interferonem beta wynosi około 50 000 PLN. Leczenie trwa minimum 2 lata, zaś wielu specjalistów uważa, że powinno być kontynuowane do końca życia. Dramatyczny przebieg choroby sprawia, że środowiska związane z chorymi na SM wszelkimi możliwymi kanałami starają się pozyskać pieniądze na pokrycie kosztów terapii. W 1999 r. na polskim rynku pojawił się pierwszy preparat interferonu beta. Pomimo wielu nacisków lek ten nie został włączony przez Ministerstwo Zdrowia do refundacji w ramach procedur wysokospecjalistycznych. Powody były następujące: niska skuteczność terapeutyczna leku oraz wysoki koszt terapii. Obliczono wówczas, że jeżeli leczeniem zostaliby objęci wszyscy chorzy na SM, budżet państwa poniósłby wydatek rządu 2 mld PLN. Tymczasem, cały budżet przeznaczony na pokrycie kosztów procedur wysokospecjalistycznych wynosił wówczas 679 mln PLN.

SM jest dramatem dla chorych i ich rodzin. Interferon beta daje pewną nadzieję na zatrzymanie progresji choroby. Barierą przed zastosowaniem interferonu jest cena. Niższa cena interferonu

beta zwiększy farmakoekonomiczną wartość leku, pozwoli na refundację kosztów tego leku i w znaczący sposób poprawi sytuację pacjentów, zwiększy możliwości prowadzenia terapii, a w efekcie zdrowie społeczeństwa.

Z dotychczasowych doświadczeń IBA i Biotonu przy uruchamianiu produkcji zaawansowanych technologicznie leków wynika, że całkowicie realne jest znaczące (o 40-65%) obniżenie ceny krajowego leku w stosunku do preparatów zagranicznych. Dotyczy to także leków biotechnologicznych – z uruchomienia produkcji rekombinowanej insuliny ludzkiej Gensulin budżet państwa czerpie przeszło 100 mln zł rocznie oszczędności z tytułu obniżonych kosztów refundacji tego leku.

3. Minimalne zapotrzebowanie na szczepionkę przeciw HBV można ocenić znając liczbę nowo narodzonych dzieci w Polsce, która wynosi około 350 tys. rocznie. Cena jednej szczepionki to około 50 zł. Daje to 18 mln PLN, jako minimalny koszt roczny szczepionki.
4. Do produkcji testów diagnostycznych potrzebne są zwykle antygeny białkowe patogenów i przeciwciała monoklonalne. Przynajmniej kilka laboratoriów w Polsce jest w stanie wyprodukować części składowe testów, jak również skonstruować kompletny, funkcjonalny test, np. Zakład Bioinżynierii IBA i Zakład Wirusologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego, kierownik prof. B. Szewczyk).
5. Niewątpliwie przewodzi tutaj umiejscowiona w Gdyni firma A&A Biotechnology (www.aabiot.com), której właścicielem jest pan Burkiewicz. Firma specjalizuje się w produkcji odczynników używanych do izolowania i oczyszczania DNA i RNA.
6. Nieśmiało próby zostały już zrobione. Spółką oferującą 60 nukleaz restrykcyjnych i innych podstawowych enzymów do prowadzenia badań metodami biologii molekularnej jest gdańska firma EURx-Enzymes (www.eurx.com.pl). Ceny oferowanych enzymów są niższe niż takich samych preparatów z firm zagranicznych, np. Amersham czy Roche.

Przedstawione informacje oparte są na pracach, doświadczeniach i danych zebranych przez autorów.

Piotr Borowicz i Andrzej Plucienniczak