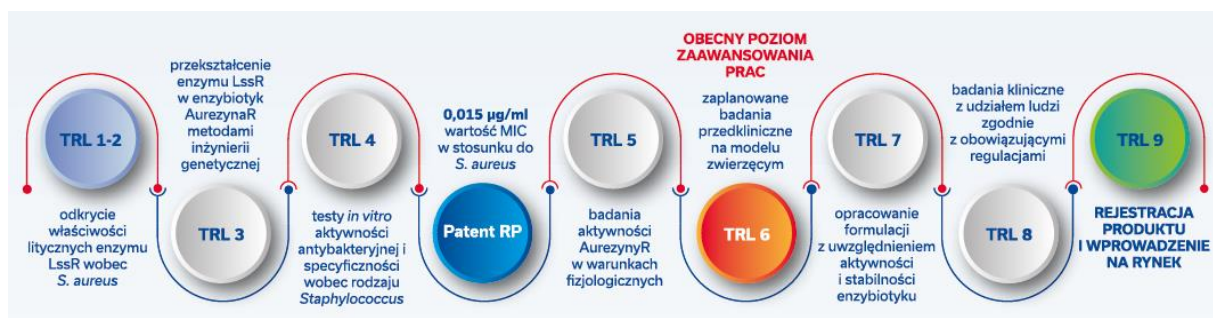


AurezynaR – ratunek dla ran i skóry problematycznej

Zostań współtwórcą innowacyjnego produktu

Enzybiotyki **AurezynaR**, może stać się jedną z najskuteczniejszych metod leczenia trudno gojących się ran (stopa cukrzycowa, odleżyny, oparzenia) oraz problemów dermatologicznych, takich jak atopowe zapalenie skóry, liszajec, łuszczyca czy świerzbączka guzkowata. Enzybiotyki to nowa grupa biologicznych substancji antybakteryjnych, które doprowadzają do natychmiastowej lizy komórek bakteryjnych nie uszkadzając naturalnego mikrobiomu. Eliminują także szczepy odporne na antybiotyki, co jest niezwykle ważne przy narastającym problemie antybiotykooporności. Białko jest opatentowane (UP RP- 243304) i działa wyłącznie na bakterie z rodzaju *Staphylococcus*.

Dzięki wsparciu publicznemu zespół Pracowni Inżynierii Białek IMDiK PAN rozwinął wynalazek do 5. poziomu TRL (*Technology Readiness Level*). Złożono wniosek grantowy do Agencji Badań Medycznych na wykonanie badań przedklinicznych zastosowania enzybiotyku w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Możliwe są również dalsze badania nad zastosowaniem AurezynyR do eliminacji gronkowców z trudno gojących się ran.



Twórcy wynalazku


Dr hab. Izabela Sabała oraz **dr Elżbieta Jagielska** z Pracowni Inżynierii Białek IMDiK PAN od lat zajmują się badaniem białek i ich właściwości antybakteryjnych. Działalność naukowa dotyczy zarówno badań podstawowych, takich jak charakterystyka strukturalna białek, ich oddziaływanie ze ścianami komórkowymi czy fizjologiczna rola w bakteriach, jak również badań rozwojowych i przemysłowych nad wykorzystaniem właściwości litycznych enzymów bakteriolitycznych. Dr hab. Izabela Sabała oraz dr Elżbieta Jagielska są współautorkami wielu publikacji, patentów i zgłoszeń patentowych dotyczących nowych enzybiotyków.

Globalny problem

Staphylococcus aureus (*S. aureus*, gronkowiec złocisty) jest najczęstszym patogenem wywołującym zakażenia skóry na całym świecie, niezależnie od wieku pacjenta, klimatu lub obszaru geograficznego. Zakażenia *S. aureus* mogą być bardzo niebezpieczne i prowadzić do śmierci. W 2019 r. *S. aureus*, wraz z *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*,

stanowiły 30,9% z 7,7 mln zgonów związanych z zakażeniami na świecie. Sam *S. aureus* był główną bakteryjną przyczyną śmierci w 135 krajach i spowodował 1 105 000 zgonów w 2019 r.¹ Obecnie ponad 90% *S. aureus* wytwarza penicylinazę i jest opornych na penicylinę. Oporność szpitalnych szczepów *S. aureus* na metycylinę również pozostaje globalnym problemem.² Niewłaściwe stosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych (zwłaszcza antybiotyków) stwarza środowisko sprzyjające selekcji szczepów opornych na dostępne obecnie środki przeciwdrobnoustrojowe, co w konsekwencji może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia pacjenta. *Staphylococcus aureus* związany jest z zakażeniami trudno gojących się ran oraz wieloma problemami dermatologicznymi. Największy odsetek (43%) wśród wszystkich cierpiących z powodu ran przewlekłych i ich zakażeń stanowią pacjenci ze stopą cukrzycową i odleżynami.³

WSKAZANIA DO STOSOWANIA




TRUDNO GOJĄCE SIĘ RANY

S. aureus stanowi ponad 90% bakterii wyizolowanych z **odleżyn** i ponad 40% bakterii wyizolowanych ze **stopy cukrzycowej**, przy czym 40% populacji izolowanych gronkowców to szczepy oporne na metycylinę (MRSA)



ZAINFEKOWANE OPARZENIA

Oparzenia są zakażane przez *S. aureus* w 30% przypadków. Jeżeli oparzenie przekracza 40% powierzchni ciała, zakażenie rany jest jednym z głównych powikłań i może spowodować śmierć nawet w 75% przypadków



PROBLEMY DERMATOLOGICZNE

Wiele problemów dermatologicznych, takich jak **atopowe zapalenie skóry (AZS), liszajec, łuszczyca czy świerzb** i **guzkowata**, związanych jest z nadreprezentacją *S. aureus*. Kolonizacja skóry przez *S. aureus* została zaobserwowana u około 90% pacjentów z AZS, z czego 50% wyizolowanych szczepów wytwarzała toksyny, które pogłębiały stan zapalny

4

Zespół stopy cukrzycowej

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej liczba osób chorych na cukrzycę miała wzrosnąć z 366 mln w 2011 r. do 552 mln w 2030 r. Niestety, prognozy te okazały

¹ M. S. Linz, A. Mattappallil, D. Finkel, D. Parker, *Clinical Impact of Staphylococcus aureus Skin and Soft Tissue Infections*, *Antibiotics* (Basel). 2023 Mar 11;12(3):557.

² R. Bagdonas, A. Tamelis, R. Rimdeika, *Staphylococcus aureus infection in the surgery of burns*, *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(11):1078-81.

³ *Chronic Wound Care Market Size, Share & Industry Analysis, By Type (Diabetic Ulcers, Pressure Ulcers, Venous Leg Ulcers, and Others), By Product (Advanced Wound Dressings, Wound Care Devices, Active Therapy, and Others), By End User (Hospitals & Wound Clinics and Homecare Settings & Others), and Regional Forecast, 2024-2032*, Source:

<https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/chronic-wound-care-market-100222>

⁴ R. Serra et al., *Chronic wound infections: the role of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus*, *Expert Review of Anti-infective Therapy* Volume 13, 2015 - Issue 5; *MRSA infection*, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mrsa/symptoms-causes/syc-20375336>;

R. D. Wolcott, *Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing*, *Wound Repair Regen*. 2016 Jan-Feb;24(1):163-74;

R. Bagdonas, A. Tamelis, R. Rimdeika, *Staphylococcus aureus infection in the surgery of burns*, *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(11):1078-81.

się niedoszacowane, ponieważ już w 2021 r. liczba osób chorych na cukrzycę przekroczyła pół miliarda.⁵ Ponadto prawie 183 mln osób z cukrzycą nie jest zdiagnozowana, a u około 4 mln osób rozwija się zespół stopy cukrzycowej, stanowiący najczęstszą przyczynę nieurazowych amputacji na świecie- w skali globalnej co 20 sekund 1 osoba traci kończynę w wyniku powikłań cukrzycy.⁶ Dane Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków wskazują, że w Polsce z powodu powikłań cukrzycy rocznie wykonywanych jest około 7 tys. tzw. "dużych amputacji"- powyżej kostki, co oznacza, że średnio co 2 godziny jedna osoba traci stopę lub część nogi.

Atopowe zapalenie skóry - AZS

Wyniki badania przedstawione na 30. kongresie European Academy of Dermatology and Venerology wskazują, że 200 mln dorosłych mieszkańców Europy miało w ostatnim roku zaburzenie w obrębie skóry, a wśród najczęściej występujących znalazło się AZS. Choroba w 80% dotyczy dzieci, ale nawraca u osób dorosłych i stanowi problem na całym świecie.⁷ Uważa się, że AZS to stan zapalny skóry wywołany nieprawidłowym funkcjonowaniem naturalnej ochronnej bariery skóry z jednoczesnym wystąpieniem dysbiozy, czyli braku równowagi w składzie mikroorganizmów bytujących na skórze, tzw. mikrobiocie skóry. Nieleczony stan AZS może prowadzić do rozwoju chorób płuc.⁸ Skład mikrobioty skóry u pacjentów z AZS może się zmieniać w różnych stadiach nasilenia choroby, ale generalnie obserwuje się znaczne zubożenie różnorodności gatunkowej wśród wykrywanych mikroorganizmów z jednoczesną nadreprezentacją *S. aureus*, którego poziom wzrasta w czasie nasilenia objawów skórnych.⁹ Co ciekawe, efektywność działania AurezynyR różni się pomiędzy samymi gatunkami gronkowców: enzym jest najbardziej aktywny w stosunku do gronkowca złocistego, natomiast dużo mniej w stosunku do gronkowca skórniego (*S. epidermidis*), jednego z głównych gatunków bakterii budujących naturalną mikrobiotę skóry.

Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Trudno gojące się rany to poważny problem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie- 1-1,5% populacji doświadcza problemów z raną. Szacuje się, że tylko w USA z powodu trudno gojących się przewlekłych ran cierpi 6,7 mln pacjentów, głównie w podeszłym wieku, co wygenerowało koszty 533 mld \$ dla amerykańskiego

⁵ J. Janik, *Cukrzycowe tsunami*, <https://www.termedia.pl/diabetologia/Cukrzycowe-tsunami,54568.html>.

⁶ R. Strohal et al., *EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement.*, J Wound Care 2013; 22: 5.

⁷ A. Wollenberg et al., *ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children*, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020 Dec;34(12):2717-2744.

⁸ L. Maintz, *From Skin Barrier Dysfunction to Systemic Impact of Atopic Dermatitis: Implications for a Precision Approach in Dermocosmetics and Medicine*, J Pers Med. 2022 Jun; 12(6): 893.

⁹ H. Kong, *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*, Genome Res. 2012 May;22(5):850-9.

systemu zdrowotnego w 2014 r. Globalnie koszty leczenia ran to 2-4% budżetów przeznaczonych na opiekę zdrowotną, przy czym są one niedoszacowane ze względu na brak odpowiednich danych z wielu krajów oraz rosnącą populację osób starszych i chorych na cukrzycę.¹⁰ 25-50% szpitalnych łóżek w Europie dedykowanych na stany ostre jest zajmowana przez pacjentów z ranami, z czego 60% stanowią przypadki trudno gojących się ran. Leczenie ran jest kosztowną procedurą. Średnie koszty leczenia w Europie wynoszą 6650 – 10 000 €. W przypadku owrzodzeń cukrzycowych, koszty leczenia uzależnione są od stopnia zaawansowania choroby, istniejących infekcji oraz współistniejących chorób naczyniowych. Roczne koszty w Europie szacowane są nawet na 10 mld €. Bezpośrednie koszty leczenia bez amputacji szacowane są na 2157 – 7169 €, natomiast z amputacją- 14409 – 58700 €.¹¹

W 2018 r. w Polsce na amputacje spowodowane zespołem stopy cukrzycowej przeznaczono 78,2 mln PLN.¹² Są to koszty publicznej służby zdrowia, ponoszone przez nas wszystkich. Nie należy jednak zapominać o pozostałych kosztach NFZ związanych z hospitalizacją oraz kosztach pośrednich, na które składają się wypłacane świadczenia, koszty protez, opieki i rehabilitacji oraz obniżenie lub utrata produktywności pacjenta.

Zgodnie z raportem European Federation of Allergy and Airways (EFA) z 2018 roku, średni koszt ponoszony przez pacjenta z AZS wynosi 927 € na rok. W Polsce, według Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA), szacuje się, że na AZS, w roku 2018 chorowało blisko 800 tys. osób, a średni roczny koszty poniesione przez polskiego pacjenta wynosił 9 717 PLN, a u pacjentów z ciężką postacią AZS, nawet na 13 tys. PLN rocznie. Prawie połowa tych kosztów to zakup produktów pielęgnacyjnych i leczniczych. Według szacunków prezesa PTCA, osoby z ciężkim przebiegiem AZS wydają na leczenie choroby około 40 % całego swojego rocznego budżetu konsumpcyjnego na leczenie. Koszty choroby obciążają nie tylko samych pacjentów czy NFZ, ale także ZUS i pracodawców. Według danych ZUS dotyczących absencji chorobowej związanej z AZS w 2018 r. wynosiła prawie 69 tysięcy i rośnie z roku na rok. Tylko w II kwartale 2024 r. liczba dni absencji chorobowej, której powodem było AZS, wyniosła 20. Natomiast według dostępnych raportów światowy rynek produktów związanych z AZS, który w 2020 roku był wyceniany na około 15 mld \$ do 2030 roku ma wzrosnąć do 20 mld \$, co daje roczny wzrost o około 10%. Według innych przewidywań dynamika wzrostu może przekroczyć nawet 15%.¹³

¹⁰ C. K. Sen, *Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates*, Adv Wound Care (New Rochelle), 2021 May;10(5):281-292.

¹¹ R. Strohal et al., *EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement.*, J Wound Care 2013; 22: 5.

¹² *Cukrzyca w liczbach*, <https://pacjent.gov.pl/artykul/cukrzyca-w-liczbach>.

¹³ *Global Atopic Dermatitis Market Size, Share, and COVID-19 Impact Analysis, By Drug Class (Biologics, PDE4 Inhibitors), By Route Of Administration (Topical, Injectable, Oral), By Region (North America, Europe, Asia-Pacific, Latin America, Middle East, and Africa), Analysis and Forecast 2021 – 2030* Global Atopic Dermatitis Market Insights Forecasts to 2030, <https://www.sphericalinsights.com/reports/atopic-dermatitis-market>.

Grupa docelowa

Potencjalnym odbiorcą produktu są pacjenci zmagający się z problemem zakażonych ran i schorzeniami dermatologicznymi, personel medyczny, jak również producenci opatrunków i preparatów oczyszczających i przyspieszających gojenie się ran oraz środków przeciwdrobnoustrojowych. Według prognoz GUS, w 2060 roku ponad 10 mln osób w Polsce będą stanowiły osoby 65+, a wraz ze wzrostem ich odsetka wzrośnie częstość występowania chorób naczyniowych, cukrzycy czy odleżyn. Również częstość występowania owrzodzeń wzrasta wraz z wiekiem. Rany przewlekłe dotyczą niemal 15% populacji w podeszłym wieku. W Polsce około 3 mln osób ma zdiagnozowaną cukrzycę, natomiast u około 5 mln występuje stan przedcukrzycowy. W konsekwencji problem trudno gojących, zakażonych ran będzie narastał.

Rozwiązanie problemu

Jak zatem skutecznie leczyć zainfekowane rany? Czy można uniknąć tysięcy amputacji? Rozwiązaniem może być terapia personalizowana i zastosowanie selektywnych środków antybakteryjnych, które nie naruszają naturalnego mikrobiomu i nie wywołują oporności. To właśnie mamy do zaoferowania – enzybiotyk AurezynaR, działający wyłącznie na bakterie z rodzaju *Staphylococcus*! Produkt umożliwi fundamentalną zmianę w procesie leczenia ran i schorzeń dermatologicznych. Samo zastosowanie może mieć różny charakter- produkty lecznicze, opatrunki, dermokosmetyki. Obecne metody leczenia opierają się głównie na stosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania, co zaburza komensalną florę bakteryjną oraz może sprzyjać rozwojowi antybiotykooporności. Oporność na antybiotyki skutkuje wzrostem zachorowalności i przedłużeniem leczenia, wywołując niekorzystne efekty społeczne i ekonomiczne.

Nasz produkt to diametralna zmiana w podejściu do leczenia zainfekowanych ran i schorzeń dermatologicznych. Na podstawie przeprowadzonych naszych dalszych badań, powstanie ostateczna wersja enzybiotyku, którą zamierzamy wdrożyć poprzez komercjalizację z zainteresowanym partnerem biznesowym lub inwestorem. W ramach naszego projektu powstanie produkt, który będzie mógł być składnikiem preparatów wspomagających leczenie ran, opatrunków czy dermokosmetyków.

Aby odnieść sukces, potrzebujemy przeprowadzić badania przedkliniczne na szerokiej grupie pacjentów. Wymaga to czasu, współpracy z klinikami i lekarzami oraz wysokich nakładów finansowych. Zespół badawczy Pracowni Inżynierii Białek IMDiK PAN dysponuje unikalnym know-how i przeprowadził szereg badań potwierdzających skuteczność opracowanej substancji. Wykazano wyższą aktywność antybakteryjną oraz specyficzność AurezynyR w porównaniu do znanych substancji antybakteryjnych. Do rozpoczęcia procedury wdrożenia enzybiotyku w praktyce klinicznej, konieczne jest wykonanie dodatkowych badań dotyczących stabilności substancji, indukowania oporności, formulacji, czy bezpieczeństwa pacjentów. Jest to osiągalne w perspektywie 48 miesięcy, jednak niezbędny jest budżet i partnerzy do projektu.

- **AurezynaR w leczeniu ran**

kwota	kamień milowy	ramy czasowe	TRL upgrade
550 000 \$	badania przedkliniczne na modelu zwierzęcym	12 miesięcy	6
550 000 \$	integracja enzymu z technologią produkcji opatrunków	12 miesięcy	7
1 000 000 \$	pierwsze badania kliniczne z udziałem ludzi zgodnie z obowiązującymi regulacjami	24 miesiące	8

- **AurezynaR w leczeniu schorzeń dermatologicznych**

kwota	kamień milowy	ramy czasowe	TRL upgrade
280 000 \$	opracowanie formułacji	6 miesięcy	6
400 000 \$	skalowanie	12 miesięcy	7
550 000 \$	testy produktów	24 miesiące	8

Chcesz mieć wpływ na zdrowie milionów pacjentów cierpiących z powodu zainfekowanych ran i schorzeń dermatologicznych?

Zapraszamy do partnerstwa i wdrożenia innowacyjnego produktu opartego na opatentowanym enzybiotyku:

Dział Transferu Technologii IMDiK PAN

e-mail: transfertechnologii@imdik.pan.pl

tel.: 22 60 86 544 lub 22 60 86 628