Enantis

Růstový faktor FGF2-STAB v hojení chronických ran

Jan Herudek

Enantis s.r.o.

- Biotechnologická firma založená v roce 2006
- Spin-off Masarykovy univerzity

- Proteinové inženýrství a proteinový design
  - Zvyšování stability proteinů
  - Zvyšování biologické aktivity proteinů

- Hlavním zaměřením jsou růstové faktory

Růstový faktor FGF2

- Fibroblastový růstový faktor (Fibroblast Growth Factor 2)
- Klíčová role v proliferaci a diferenciaci buněk
- Podpora migrace fibroblastů a angiogeneze
- Účastní se hojení ran a re-epitelizace tkání

- FGF2 je málo stabilní

FGF2-STAB

- Je stabilizovaná forma FGF2
- 50x delší poločas života proteinu oproti FGF2 divokého typu
- Rekombinantní protein vyráběný expresí v *E. coli*

FGF2 wt

T_m = 54°C

Teplota tání
zvýšená o 19°C

FGF2-STAB®

T_m = 73°C

FGF2-STAB

- Je stabilizovaná forma FGF2
- 50x delší poločas života proteinu oproti FGF2 divokého typu
- Rekombinantní protein vyráběný expresí v *E. coli*

FGF2-STAB
$t_{1/2}$ > 20 dní

FGF2-wt
$t_{1/2}$ = 10 hodin

Využití FGF2-STAB

Výzkum a vývoj
Kultivace kmenových buněk

Kultivované maso
Náhrada živočišné produkce masa

Kosmetika
Regenerace kůže

Farmacie
Léčba špatně se hojících ran

Léčba špatně se hojících ran

Chronické rány, které se špatně hojí

- Diabetická noha, popáleniny
- Pooperační rány, amputace

Komplexní léčba

- Chirurgické odstranění neživé tkáně
- Hydratující a tlaková krytí
- Antibiotika k potlačení infekce
- Růstové faktory

Proč růstové faktory?

Snížená proliferace buněk a angiogeneze v chronických ranách

- Podání exogenních růstových faktorů

Zvýšená proteolytická aktivita v chronických hranách

- Růstové faktory divokého typu jsou málo stabilní

  - FGF2-STAB jako kandidátní léčivo
  - Stabilnější než současně dostupné růstové faktory

FGF2-STAB Sprej

- Stimuluje přirozený proces hojení
- Vyšší stabilita proteinu v ráně
- Méně častá administrace a převazy
- Bezbolestná, topická aplikace pomocí spreje
- Neobsahuje toxická aditiva

Legislativní specifika FGF2-STAB

- Rekombinantní terapeutický protein (Biotechnology-derived pharmaceutical)
- Modifikovaný protein mutagenezí
- Růstový faktor (karcinogenicita)
- Pacienti s chronickou ránou

CZECRIN
CZECH CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK

Vývoj kandidátního léčiva FGF2-STAB

- Formulace FGF2-STAB
- SUKL konzultace
- Preklinické testy efektivity – zvířecí část — Q4 2022
- Preklinické testy efektivity - histologie — Q1/Q2 2023
- Vstup investora
- GMP produkce FGF2-STAB
- Preklinické testy bezpečnosti
- EMA scientific advice
- Klinická fáze I+II
- Klinická fáze III
- Vstup na trh

I. Preklinické hodnocení účinnosti

- Diabetický potkan, chirurgicky vytvořená rána (5 cm^2)
- Aplikace FGF2-STAB sprejem na ránu
- Nalezení efektivní dávky (0.25 / 0.5 / 1 / 2.5 $\mu g/cm^2$ + kontrola)
- Délka studie 29 dnů (polovina zvířat usmrcena po 15 dnech)

I. Preklinické hodnocení účinnosti

Sledované parametry

1. Rychlost uzavírání rány v čase

2. Histologie

3. Exprese pro-hojivých genů (RT-qPCR)

Vyhodnocení studie Q1/Q2 2023

II. Preklinické hodnocení bezpečnosti

- 2 zvířecí modely (potkan + prase/pes)
- FGF2-STAB v GMP kvalitě

- Range finding study
- Testy chronické toxicity (opakované podání)
- Toxikokinetika
- Farmakokinetika

Vývoj kandidátního léčiva FGF2-STAB

- Formulace FGF2-STAB
- SUKL konzultace
- Preklinické testy efektivity – zvířecí část — Q4 2022
- Preklinické testy efektivity - histologie — Q1/Q2 2023
- Vstup investora
- GMP produkce FGF2-STAB
- Preklinické testy bezpečnosti
- EMA scientific advice
- Klinická fáze I+II
- Klinická fáze III
- Vstup na trh

FGF2-STAB v terapeutickém krytí

- Komplexnější formulace, FGF2-STAB inkorporován v terapeutickém krytí

1. Celulóza/kolagen (pasivní uvolnění FGF2-STAB, Holzbecher, CEITEC VUT) - probíhá
2. iDress „chytré“ krytí (aktivní uvolnění FGF2-STAB)
3. Hydroheal (injektovaný hydrogel, uvolnění FGF2-STAB změnou pH v ráně)

Poděkování

CZECRIN

CZECH CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK

MUDr. Jiří Deml

MUDr. Jana Vinklerová, Ph.D., MBA

Mgr. Edita Plevová

FGF2-STAB® stimulates migration of primary human dermal fibroblasts with higher efficiency than wild-type FGF2 (wt). Black areas represent wounded area and grey areas represent healed tissue.