

listopad 2017r.



Biogospodarka, biotechnologia i nowe techniki inżynierii genetycznej

NOWOCZESNA BIOTECHNOLOGIA PODSTAWĄ BIOGOSPODARKI

EKSPERTYZA

Zespół autorów:

prof. Ewa Bartnik, Uniwersytet Warszawski, Warszawa; <ebartnik@igib.uw.edu.pl>,

prof. Stanisław Bielecki; Politechnika Łódzka, Łódź; <stanislaw.bielecki@p.lodz.pl>,

prof. Józef Dulak, Uniwersytet Jagielloński, Kraków; <jozef.dulak@uj.edu.pl>,

dr Małgorzata Kęsik-Brodacka, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, Warszawa;
<kesikm@iba.waw.pl>,

prof. Małgorzata Łobocka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa
<Malgorzata_Lobocka@sggw.pl>, oraz IBB PAN Warszawa;

dr Aleksandra Małyska, European Technology Platform, Bruksela;
<aleksandra.malyska@wp.pl>,

dr hab. Anna Sip, Uniwersytet Przyrodniczy, Poznań; <aniasip@up.poznan.pl>,

dr hab. Wojciech Białas, Uniwersytet Przyrodniczy, Poznań, <wbialas@up.poznan.pl>;,

dr Sławomir Sowa, Instytut Hodowli i Aklimatyzacji Roślin PIB, Błonie;
<s.sowa@ihar.edu.pl>,

prof. Joanna Surmacz-Górska, Politechnika Śląska, Gliwice <Joanna.S.Gorska@polsl.pl>,

prof. Tomasz Twardowski, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań;
<twardows@ibch.poznan.pl>, **koordynator**

dr Ewa Waszkowska, Urząd Patentowy RP, Warszawa; ewaszkowska@uprp.gov.pl

Spis treści

1. Abstrakt i streszczenia (opr. Zespół)	5
1.1. Abstrakt.....	5
1.2. Streszczenie	5
1.3. Syntetyczne omówienie	8
1.3.1. Wprowadzenie	8
1.3.2. Przemysł i surowce oraz środowisko	11
1.3.3. Rolnictwo i przemysł spożywczy	11
1.3.4. Medycyna (z weterynarią i farmacją).....	13
1.3.5. Potencjał krajowy	13
1.3.6. Perspektywy i koncepcje stymulacji dalszego rozwoju	17
2. Abstract and executive summary (Ed. by Team)	19
2.1. Abstract.....	19
2.2. Executive summary	19
3. Wprowadzenie (opr. Zespół)	22
3.1. Komitet Biotechnologii a biogospodarka	22
3.2. Perspektywy rozwoju biotechnologii w kontekście biogospodarki.....	24
4. Zielona biotechnologia - innowacje w zakresie agrobiotechnologii Aleksandra Małyska, Sławomir Sowa	26
4.1. Nowe techniki hodowlane – innowacje dla zielonej biotechnologii	27
4.2. Rola innowacji z zakresu zielonej biotechnologii w budowaniu gospodarki opartej na wiedzy.....	27
4.2.1. Ekonomiczne korzyści wynikające z innowacji w hodowli roślin.....	27
4.2.2. Znaczenie regulacji prawnych dla wdrażania innowacyjnych rozwiązań przez firmy hodowlane.....	28
4.2.3. Społeczne uwarunkowania wdrażania osiągnięć zielonej biotechnologii.....	30

4.3. Literatura.....	31
5. Biotechnologia w przemyśle Anna Sip, Wojciech Białas	32
5.1. Biogospodarka w przemyśle spożywczym.....	32
5.2. Perspektywy produkcji wybranych związków chemicznych metodami biotechnologicznymi - „biała biotechnologia”	42
5.3. Literatura.....	46
6. Biotechnologia środowiskowa Małgorzata Łobocka	47
6.1. Stan obecny i perspektywy	47
6.2. Problemy biobankowania i eksploracji mikroorganizmów różnych środowisk.....	53
6.3. Konkurencja w badaniach bioróżnorodności oraz efekty opóźnień	54
6.4. Zadania dla świata nauki i przemysłu biotechnologicznego	55
6.5. Bariery w procesie komercjalizacji wiedzy w zakresie produktów na bazie mikroorganizmów służących do ochrony roślin, poprawy produktywności roślinnej i zwierzęcej oraz ochrony środowiska.	55
6.6. Możliwości poprawy sytuacji widziane przez naukowców.....	57
6.7. Podziękowania.....	59
7. Biotechnologia dla gospodarki o obiegu zamkniętym (<i>circular economy</i>) Joanna Surmacz-Górska	60
7.1. Stan obecny	60
7.2. Odzysk energii	62
7.3. Kwasy karboksylowe i wodór	64
7.4. Biodegradowalne polimery.....	65
7.5. Oczyszczalnia ścieków jako biorafineria	66
7.6. Literatura.....	67
8. Biofarmaceutyki i biotechnologia farmaceutyczna Małgorzata Kęsik-Brodacka	69
8.1. Znaczenie biotechnologii w farmacji.....	69
8.2. Znaczenie gospodarcze biofarmaceutyków – ujęcie globalne.....	71
8.3. Prognozy rynkowe i tendencje rozwojowe	72

8.4. Zmiany demograficzne i epidemiologiczne.....	73
8.5. Wygasanie patentów a leki biopodobne	74
8.6. Etapy komercjalizacji biofarmaceutyków	74
8.7. Sektor biotechnologiczny i biofarmaceutyczny w Polsce	76
8.8. Literatura.....	77
9. Biotechnologia medyczna Józef Dulak	79
9.1. Produkcja leków z wykorzystaniem komórek i organizmów	80
9.2. Testy genetyczne	80
9.3. Komórki macierzyste.....	81
9.4. Terapia genowa i techniki edycji genów, w tym metody leczenia niepłodności i wczesnego zapobiegania chorobom	85
9.5. Metody leczenia niepłodności i chorób dziedzicznych z wykorzystaniem techniki zapłodnienia <i>in vitro</i>	87
9.6. Inżynieria tkankowa i biomateriały	89
9.7. Sytuacja w Polsce	90
9.8. Prawa własności intelektualnej a możliwości zastosowania biotechnologii medycznej.....	93
9.9. Podsumowanie.....	93
9.10. Literatura.....	95
10. Bioekonomia i biopatenty Ewa Waszkowska	96
9.1. Literatura.....	103
11. Nauczanie biotechnologii i jej odbiór społeczny	104
12. Perspektywy rozwoju biotechnologii w kontekście bioekonomii (opr. Zespół).....	108
13. Rekomendacje, konkluzje i zalecenia (opr. Zespół)	112
13.1. Literatura	113
14. Podziękowania	115
15. Aneksy [nr 1, nr 2, nr 3, nr 4].....	116

1. Abstrakt i streszczenia

opr. Zespół

1.1. Abstrakt

Bioekonomia stanowi istotny element polskiej gospodarki, a podstawą jest innowacyjna biotechnologia. Rozwój biogospodarki [zwłaszcza w obiegu zamkniętym] wymaga nowoczesnych technologii „bio”. Rezygnacja z takich elementów w gospodarce jak GMO - aczkolwiek jest możliwe - związane jest ze znacznym wzrostem kosztów rozwoju oraz utratą dostępu do innowacyjnych technologii, które mają zasadnicze znaczenie dla aktualnej i przyszłej gospodarki kraju. Niezbędne jest pozyskanie akceptacji społecznej na powstający rynek bioproduktów, biosług i bioprocessów. Konieczna jest modyfikacja ustawodawstwa wspierająca innowacyjność generalnie, a dziedzin „bio” w szczególności.

Aktualny stan polskiej biotechnologii jest przedstawiony na podstawie szczegółowych opracowań opublikowanych na stronie Komitetu Biotechnologii Polskiej Akademii Nauk (www.kbiotech.pan.pl) pt. „ Ośrodki biotechnologiczne w Polsce - Mapa Polskiej Biotechnologii”.

Słowa kluczowe:

biotechnologia, biogospodarka, biogospodarka o obiegu zamkniętym

1.2. Streszczenie

Postępy nauki, technologii i biotechnologii będą prawdopodobnie niezwykle istotne dla dalszego rozwoju biogospodarki. Zebraliśmy już ogromną ilość danych [najlepiej znanym przykładem jest sekwencjonowanie genomów]. Nie jesteśmy jednak w stanie wyodrębnić najważniejszych informacji, zasadniczych dla dalszego postępu. Rozwój informatyki i programów umożliwiających znalezienie krytycznie ważnych danych "uniwersalnych" zapewne zmieni nasz świat.

Zasadnicze znaczenie ma korelacja między podstawowymi badaniami a naukami stosowanymi. Innymi słowy funkcjonowanie ekspertów biznesu i administracji na skrzyżowaniu „dróg rozwoju i postępu” z naukami przyrodniczymi. Jak przekształcić naukę podstawową w produkty komercyjne i kto powinien to robić w sposób systematyczny i opłacalny? Obserwujemy rosnącą lukę między wyspecjalizowanymi badaniami

a wykorzystaniem nowych odkryć dla wytwarzania produktów komercyjnych. Jest to efekt nakładania się i kolizji różnych aspektów nauk podstawowych i aplikacyjnych z prawodawstwem i naukami społecznymi.

W przypadku podstawowych osiągnięć w dziedzinie biotechnologii podkreślić należy znaczenie następujących sukcesów w przeszłości i w perspektywie dziesięciu lat:

- Bioinformatyka w zastosowaniach w odniesieniu do przedstawionych zagadnień.
- Wykorzystanie danych o sekwencji ludzkich genomów i gromadzenie genomów różnych organizmów.
- Edytowanie genów (podkreślając pozycję technologii CRISPR/Cas z kilkoma modyfikacjami). Zdolność do zastępowania/aktywowania/hamowania wadliwych genów.
- Precyzyjna [„adresowana”] i molekularna medycyna, czyli medycyna spersonalizowana.
- Zastosowanie danych genomowych w celu ochrony środowiska.
- Wymiana procesów chemicznych opartych na paliwach kopalnych na procesy przyjazne dla środowiska wykorzystujące źródła odnawialne [najbardziej praktyczne rozwiązanie: konwersja biomasy na energię].
- Holistyczne rozumienie metabolizmu i szlaków metabolicznych w celu zagwarantowania żywności, nowych materiałów i energii.

W odniesieniu do przyszłego rozwoju możemy zaakceptować trzy zasadnicze kwestie jako podstawę dalszego rozwoju biotechnologii w odniesieniu do bioekonomii:

- Holistyczne podejście do rozwiązywania problemów. Konieczne jest funkcjonalne połączenie takich pozornie odległych zagadnień, jak socjologia, akceptacja społeczna czy poglądy religijne z innowacyjnymi technologiami chemii i biologii [ekspresja genów, bioinformatyka lub fenotypowanie molekularne].
- Wzajemne interakcje: bioekonomii z biotechnologią, jak również odwrotnie - wpływ biotechnologii na bioekonomię (może to być rozciągnięte na interakcje kilku dyscyplin inżynierskich i nauk przyrodniczych lub molekularnych z bioekonomią i biotechnologią).
- Bioekonomia nie będzie jednorodna w swoich pojęciach, nie będzie jednej, uniwersalnej bioekonomii, a będą istnieć różne poglądy i trendy: inna bioekonomia w Meksyku, inna w Hiszpanii i w Polsce - specyficzna dla każdego kraju. Rozbieżność

w kierunkach rozwoju będziemy obserwować w analizie makroekonomii: w Indiach, w Chinach, w Unii Europejskiej lub w Stanach Zjednoczonych.

Wnioski i rekomendacje

W świetle tak sformułowanych uwarunkowań stosunkowo proste, jak się wydaje, jest przedstawienie wniosków i zaleceń dotyczących przyszłego rozwoju biotechnologii w ramach bioekonomii w naszym kraju:

- Finansowanie rozwoju badań podstawowych i inżynierskich w ściślejszej korelacji z planowaniem potencjalnych zastosowań wyników badań molekularnych.
- Współtworzenie dyscyplin związanych z biotechnologią, takich jak nauki prawne, w szczególności prawo własności intelektualnej, zarządzanie i organizacja, socjologia i akceptacja społeczna.
- Stworzenie warunków stymulujących popularyzację nauki i technologii.

Rozwój naszego kraju musi być ukierunkowany na zbudowanie efektywnie działającej gospodarki korzystającej z zasobów naturalnych w sposób zrównoważony. Celem jest gospodarka bardziej innowacyjna i nisko emisyjna, gwarantująca Polakom bezpieczeństwo żywnościowe i zrównoważone wykorzystanie biologicznych zasobów odnawialnych do celów przemysłowych, przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony różnorodności biologicznej i środowiska.

Aktualny stan polskiej biotechnologii jest przedstawiony na podstawie szczegółowych opracowań opublikowanych na stronie Komitetu Biotechnologii Polskiej Akademii Nauk (<http://kbiotech.pan.pl/>) pt. „Ośrodki biotechnologiczne w Polsce - Mapa Polskiej Biotechnologii”.

1.3 Syntetyczne omówienie

Ekspertyza Komitetu Biotechnologii PAN

Listopad, 2017 r.

Tytuł:

Biogospodarka, biotechnologia i nowe techniki inżynierii genetycznej

Autorzy:

prof. Ewa Bartnik, UW/IBB Warszawa; prof. Stanisław Bielecki, PŁ, Łódź; prof. Józef Dulak, UJ Kraków; dr Małgorzata Kęsik-Brodacka, IBA, Warszawa; prof. Małgorzata Łobocka, SGGW i IBB PAN, Warszawa; dr A. Małyska, ETP, Bruksela; dr hab. Anna Sip, UP Poznań; dr hab. Wojciech Białas, UP Poznań; dr Sławomir Sowa, IHAR Błonie; prof. Joanna Surmacz-Górska, Pol. Śl.; prof. Tomasz Twardowski ICHB PAN [**koordynator**], Poznań; dr Ewa Waszkowska, UP RP, Warszawa

Słowa kluczowe: biotechnologia, biogospodarka, biogospodarka w obiegu zamkniętym

1.3.1. Wprowadzenie

Wyczerpujące się na całym świecie zasoby naturalne i nasilające się negatywne tendencje zmian w środowisku wywołane procesami gospodarczymi wskazują od dłuższego czasu, że aktualnie obowiązujący model gospodarki liniowej, opartej na pobieraniu ze środowiska surowców, wytwarzaniu w dużych ilościach produktów o niskiej trwałości oraz odpadów wprowadzanych z powrotem do środowiska, stanowi poważne zagrożenie dla Ziemi i bezpiecznego życia jej mieszkańców. Liczne analizy i opracowania specjalistów różnych dyscyplin naukowych stały się podstawą do stworzenia nowego modelu gospodarki zwanego gospodarką o obiegu zamkniętym (ang. *circular economy*). Idea gospodarki o obiegu zamkniętym sprowadza się w uproszczeniu do możliwie jak najdłuższego wykorzystywania wytworzonych produktów i zwracania w maksymalnym stopniu do procesów produkcyjnych wytworzonych odpadów. Wdrażanie tego nowego modelu gospodarczego wiąże się zatem z koniecznością rozwijania nowych technologii produkcyjnych, wykorzystujących odpady

i zużyte materiały do tworzenia nowych dóbr materialnych z jednej strony, a z drugiej - pozwalających na wytwarzanie produktów o jak najdłuższej trwałości.

Naukowcy muszą odpowiedzieć na następujące podstawowe pytania: Czy wystarczy żywności, energii, materiałów, farmaceutyków dla ciągle wzrastającej liczby ludności na świecie? Czy wystarczy surowców? Polska musi mieć wypracowane stanowisko w sprawie nowych technik inżynierii molekularnej na podstawie najnowszych danych naukowych z zakresu genetyki i hodowli roślin, biologii molekularnej oraz oceny ryzyka stosowania nowoczesnych technologii; należy również uwzględnić potrzeby polskiej i europejskiej biogospodarki opartej na surowcach odnawialnych.

Sprostanie aktualnym wyzwaniom związanym z rosnącą populacją na świecie, szybkim wyczerpywaniem zasobów, coraz większą ekspansją człowieka i jego presją na środowisko, jak również zmianami klimatycznymi, wymaga podejmowania racjonalnych i kompleksowych działań. Czynniki te zagrażają stabilności ekosystemów, od których Europa jest uzależniona. Prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 30. lat liczba ludności na świecie wzrośnie o 20% - z 7,5 mld w 2017 r. do ok. 9 mld w 2050 r. Biorąc pod uwagę podwojenie spożycia mięsa, taki wzrost populacji na świecie doprowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na żywność o około 70%. Zapewnienie bezpieczeństwa żywnościowego oraz produkcja wysokiej jakości żywności jest dziś ogromnym wyzwaniem; podobnie jak zabezpieczenie biofarmaceutyków, biomateriałów i bioenergii, co także związane jest ze wzrostem populacji. Jednocześnie zaznaczyć należy, że ma miejsce dynamiczny rozwój nowych metod leczenia, także w zakresie diagnostyki i innowacyjnych leków, takich jak komórki macierzyste czy też leki hormonalne, jak również wytwarzanie zupełnie nowych materiałów, jak np. biopolimery. Europa musi radykalnie zmienić podejście do produkcji, konsumpcji, przetwarzania, przechowywania, recyklingu i unieszkodliwiania zasobów biologicznych. W strategii „Europa 2020” biogospodarka jest ważnym elementem inteligentnego i ekologicznego wzrostu w Europie. Osiągnięcie tego celu będzie jednak uzależnione od upowszechniania wyników badań naukowych i innowacji, które umożliwią Europie zwiększenie efektywności zarządzania zasobami biologicznymi oraz stworzenie nowych, zróżnicowanych rynków żywności i różnego rodzaju bioproduktów. Rozwój biogospodarki zmniejszy jednocześnie uzależnienie od paliw kopalnych, pobudzi wzrost gospodarczy oraz w założeniu utworzy nowe miejsca pracy. Znaczenie różnych sektorów biogospodarki w UE stale rośnie. Zachowanie konkurencyjności biogospodarki i miejsc pracy, szczególnie w odniesieniu do szybkiego rozwoju krajów

rozwijających się wymaga innowacyjności, która winna być efektem podejmowania działań z zakresu badań i rozwoju.

(The bioeconomy in the EU-28 employed around 18.6 million people in 2014 (or 19.5 million people on a 2008-2014 average). This represented 8.5 % of the total EU workforce: https://biobs.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/files/JRC_Bioeconomy_Report2016.pdf).

1.3.2. Przemysł i surowce oraz środowisko

Obserwowany w ostatnich latach wzrost zapotrzebowania na surowce kopalne, takie jak ropa naftowa czy gaz ziemny stanowi pochodną wzrostu gospodarczego. Głównym odbiorcą tych surowców jest przemysł chemiczny. Wykorzystuje on przede wszystkim węglowodory, takie jak ciężka benzyna, gaz LPG, gaz ziemny, benzen oraz propylen. Zwiększone zapotrzebowanie oraz kurczące się zasoby tych surowców powodują, że coraz większe nakłady przeznaczane są na rozwój nowych technologii eksploracyjnych oraz wydobywczych. Przerób surowców kopalnych jest nierozzerwalnie związany z emisją zanieczyszczeń oraz relatywnie wysokim zużyciem energii, wynikającym często z ekstremalnych warunków prowadzenia danej syntezy chemicznej (wysoka temperatura oraz ciśnienie). Światowi liderzy w branży chemicznej dostrzegają problemy związane z wykorzystaniem wymienionych surowców i zgadzają się z tezą, według której dalsza intensywna eksploatacja zasobów naturalnych dla potrzeb rynku nie stanowi racjonalnego rozwiązania. Dlatego też wskazują oni na pilną potrzebę rozwoju innowacyjnych technologii pozwalających na zastąpienie tradycyjnych procesów syntezy chemicznej biokatalizą i fermentacją (tzw. biała biotechnologia).

Postęp w technikach badań bioróżnorodności mikroorganizmów różnych środowisk, w tym tzw. środowisk zrównoważonych (zdrowych) oraz środowisk o zaburzonej równowadze mikroorganizmów (chorych) umożliwił w ostatnim dziesięcioleciu dużo pełniejsze niż w poprzednich okresach zrozumienie wzajemnych zależności mikroorganizmów oraz ich wpływu na organizmy roślin, zwierząt i człowieka. Znajomość tych zależności umożliwia manipulacje wpływające korzystnie na przywracanie równowagi środowisk chorych, czy też uzyskiwanie pożądaných efektów ekonomicznych w produkcji roślinnej i zwierzęcej przy zminimalizowaniu efektów ubocznych tych postępowań, zgodnie z polityką zrównoważonego rolnictwa. Przykładami mogą być preparaty zawierające mikroorganizmy poprawiające wzrost roślin, antagonistyczne w stosunku do patogenów lub też poprawiające stan zdrowotny zwierząt poprzez ich zastosowanie jako dodatków do pasz. Podobnym przykładem i ogromnym

sukcesem biotechnologii jest produkcja leków i przeciwciał w mikroorganizmach, roślinach, a także zwierzętach.

Stwierdzenia, że można biopolimery produkować ze ścieków jest daleko idącym uproszczeniem, które doskonale ilustruje złożoność pozornie prostego problemu. W większości syntez chemicznych (reakcji polimeryzacji czy kondensacji) zakłada się wykorzystanie monomerów o bardzo wysokiej czystości (pozbawionych wody oraz wszelkiego rodzaju zanieczyszczeń organicznych czy nieorganicznych, np. jony soli obecne w odpadowym glicerolu, serwatce, melasie itp.). Tym samym czystość substratu ma bardzo duże znaczenie w odniesieniu do ostatecznych kosztów oczyszczania produktu biosyntezy. Zakładanie *a priori*, że „ściek” (w założeniu tani lub wręcz dostępny za darmo) będzie doskonałym surowcem do produkcji biopolimerów może okazać się złudne. Przy aktualnej cenie ropy naftowej oraz kosztach związanych z oczyszczaniem, technologie bazujące na odpadach okazują się w wielu przypadkach nieopłacalne ekonomicznie. Nie oznacza to, że nie należy podejmować tego rodzaju badań, stanowią one źródło wiedzy oraz doświadczenia, które można z powodzeniem wykorzystać w innych procesach. Wątpliwa jest natomiast ich komercjalizacja, gdyż to rachunek ekonomiczny ma decydujący wpływ na decyzje biznesowe. Podejmując realizację ekonomii w obiegu zamkniętym wprowadzamy cały szereg nowych parametrów do terminu „komercjalizacja” i „opłacalność”. Holistyczne podejście do zagadnienia raz jeszcze okazuje się niezbędne w interdyscyplinarnej analizie wyników i podejmowania decyzji.

1.3.3. Rolnictwo i przemysł spożywczy

Zasadnicze znaczenie ma tworzenie nowych odmian roślin uprawnych, szczególnie wobec zmieniającego się klimatu, rosnącej presji ze strony szkodników i patogenów oraz wymagań jakościowych produktów. Należy podkreślić, że produkcja rolnicza [obok przetwórstwa rolno-spożywczego] jest z jednej strony najważniejszym elementem zielonej biotechnologii i bardzo ważnym działem gospodarki UE, znacznie wykraczającym poza produkcję żywnościową; a z drugiej - rolnictwo w największym stopniu obciąża zasoby, do których zaliczamy wodę, glebę, atmosferę, różnorodność biologiczną i środowisko. Efektywne wykorzystanie zasobów stało się największym wyzwaniem dla zapewnienia dostępu do żywności, której produkcja musi radykalnie wzrosnąć (FAO). Produkcja wysokiej jakości żywności wymaga prowadzenia hodowli roślin w kierunku odporności na stropy biotyczne i abiotyczne oraz podnoszenia ich wartości żywieniowej. Innowacje w hodowli nazywane

również nowymi technikami hodowlanymi (ang. *new breeding techniques*, NBT) można określić jako innowacje procesowe, ponieważ usprawniają tworzenie postępu biologicznego. Należy podkreślić, że zastosowanie NBT nie jest ograniczone do zastosowań w agrobiotechnologii. Techniki te w pełni są wykorzystywane również w białej jak i czerwonej [czyli medycynie z weterynarią i farmacją] biotechnologii. Zastosowanie nowych innowacyjnych technik hodowli roślin w praktycznej hodowli staje się dziś konieczne również z perspektywy podnoszenia konkurencyjności europejskiego rolnictwa i realizowania Wspólnej Polityki Rolnej. Unia Europejska poniosła duże koszty inwestycji w badania, czego efektem są między innymi NBT. Wykorzystanie i rozpowszechnianie innowacji w sektorach biogospodarki nie jest jednak możliwe bez jasnych regulacji prawnych oraz zaangażowania środków politycznych w promowanie technologii, które służą inteligentnemu i zrównoważonemu rozwojowi.

Doskonałym przykładem świetnie ilustrującym przemiany zachodzące wśród konsumentów jest świadomość rolników, co można zaobserwować między innymi na rynku preparatów zawierających mikroorganizmy. Na te produkty jest duży popyt, a rolnicy potrafią bardzo szybko dokonać oceny, czy dany produkt jest rzeczywiście skuteczny. Istotnym problemem tego rynku jest natomiast panujący na nim bałagan i dopuszczanie do obrotu preparatów, które powinny być inaczej sklasyfikowane i podlegać certyfikacji przez uprawnione do tego jednostki (dbałość o uczciwą konkurencję oraz jakość). Warto podkreślić, że polskie firmy chemiczne także dostrzegają wysoki potencjał drzemący w tego rodzaju preparatach. Zainteresowanie tych firm dotyczy między innymi produkcji biopestycydów. W tym zakresie nasze ośrodki badawcze, jak się wydaje, powinny znacznie zwiększyć swoją aktywność. Koncerny zachodnie również nad tym intensywnie pracują; istnieje uzasadniona obawa, że ten kto pierwszy opracuje preparaty w pełni konkurencyjne względem stosowanych dotychczas substancji chemicznych, będzie poprzez działania lobbingowe, dążył do zmiany unijnych regulacji. Dojdzie wówczas do marginalizacji firm, które tego rodzaju rozwiązań nie posiadają w swojej ofercie. Warto zauważyć, że jest to dobry obszar rozwoju dla rodzimych firm biotechnologicznych. Produkcja tych preparatów nie wymaga bowiem aż tak wysokich nakładów inwestycyjnych jak produkcja biofarmaceutyków. Istnieje realna szansa, że ta gałąź biotechnologii zacznie się w kolejnych latach dynamicznie rozwijać.

1.3.4. Medycyna (z weterynarią i farmacją)

Innowacyjne leki [jak np. hormony] oraz nowe metody diagnostyczne [np. z wykorzystaniem przeciwciał, jak również sekwencjonowanie DNA] dobitnie ilustrują efekty innowacyjnych produktów biotechnologii. Znaczenie świadomości konsumenta, a zatem rola powszechnej edukacji jest ewidentna w odniesieniu do wykorzystywania komórek macierzystych do celów terapeutycznych czy też w niejednokrotnie pochopnym i nieuzasadnionym wyciąganiu wniosków z analiz sekwencjonowania genomu. Ten ostatni przypadek doskonale ilustruje konieczność interdyscyplinarnego podejścia do zastosowań biotechnologii: w przypadku wykorzystywania wyników sekwencjonowania konieczna jest biologia molekularna, bioinformatyka, medycyna, jak i psychologia, jako konieczna pomoc dla pacjenta.

Zarówno lekarze, jak i koncerny farmaceutyczne, mają świadomość nasilającego się w ostatnich latach problemu związanego z antybiotykoopornością (co także ma swoje odbicie w raportach WHO i działaniach KE). Jednym z aspektów jest ograniczenie nadużywania antybiotyków w rolnictwie i weterynarii. Odrębną kwestią jest pozyskanie nowych szybkich testów diagnostycznych, szczepionek oraz leków (m. in. takich które mogłyby być alternatywą dla antybiotyków), jak również stworzą nową jakość w medycynie i weterynarii. Sukcesem takim z pewnością jest masowe wprowadzenie na rynek leków białkowych, głównie hormonów, oraz rozwój diagnostyki molekularnej włącznie z powszechnym stosowaniem sekwencjonowania DNA. Warto zwrócić uwagę na potencjalną rolę biologii syntetycznej w opracowaniu struktury nowych leków, a biotechnologii w ich produkcji. Koncerny nie zamierzają chwalić się osiągnięciami finansowymi, ale w swoich laboratoriach cały czas pracują nad nowymi preparatami i technikami diagnostycznymi, przeznaczając znaczną część swoich zysków na badania i rozwój .

1.3.5. Potencjał krajowy

Potencjał jakim dysponują działy badawczo-rozwojowe koncernów zachodnich i polskich uczelni jest trudny do porównania. Podobnie niekorzystnie wygląda kwestia zaangażowania środków krajowego przemysłu. Musimy pamiętać, że największe korporacje międzynarodowe przeznaczają na własne badania (np. wyłącznie na wąski zakres nauk przyrodniczych) więcej środków finansowych niż łączne nakłady na całą polską naukę. Należy podkreślić, że krajowi decydenci oczekują wręcz natychmiastowych efektów ekonomicznych. W wyjątkowych przypadkach udaje się opracować kompletną technologię w czasie krótszym

niż dwa lata. Zwykle jest to kilka lub kilkanaście lat intensywnej pracy, prowadzonej przez rozbudowany, interdyscyplinarny zespół ludzi. Jedynie projekty wdrożeniowe w ich ostatniej fazie rozwoju (wysoki poziom dojrzałości) charakteryzują się krótkim terminem realizacji. Dla efektywności prowadzonych prac badawczo-rozwojowych zasadnicze znaczenie ma nie kontrola sposobu wydatkowania środków (zgodnie z założonym harmonogramem), a ocena postępów w realizacji i szansa osiągnięcia założonego celu. Zmiana podejścia do sposobu finansowania badań stanowi jeden z podstawowych elementów decydujących o sukcesie rodzimej biotechnologii w przyszłości (większa elastyczność w wydatkowaniu środków, zniesienie blokad administracyjnych itp.). Powstawanie firm prowadzących transfer technologii od placówek akademickich do komercjalizacji ma zasadnicze znaczenie. Podkreślić należy, że biowynalazki w ogromnym stopniu oparte na wiedzy są dużym wyzwaniem dla bioprzemysłu. Ogromne korzyści dla społeczeństwa płynące z wykorzystania takich rozwiązań stawiają te gałęzie gospodarki na wyjątkowej pozycji. Przyznanie praw ochrony własności intelektualnej przekształca wynalazek w dobro prawne i tym samym ustanawia własność intelektualną, która zasługuje na ochronę. Przyznanie patentu staje się zachętą do dalszych badań i rozwoju. Osiągane w efekcie sprzedaży licencji środki finansowe sprawiają, że badania i rozwój stają się atrakcyjne jako strategia rozwoju zarówno firmy, jak i bodźcem w rozwoju uczelni.

Bez pewności posiadania skutecznej wyłączności na rynku badacze i przedsiębiorcy nie będą mieli zachęt niezbędnych do prowadzenia kosztownych, ryzykownych i czasochłonnych prac w celu opracowania i wprowadzenia na rynek nowych biowynalazków. Wspieranie innowacji i postępu, to także przewidywalne i konsekwentne stosowanie prawa patentowego. Prawo patentowe jest ważnym filarem polityki regulacyjnej, jak również pomaga w realizacji celu jakim jest wysoki poziom innowacyjności.

Powaznym problemem jest jednak właściwa ocena potencjału komercjalizacyjnego każdego zgłoszonego do ochrony patentowej rozwiązania. Brak zgłoszenia z obawy o koszt to pewna strata praw własności intelektualnej i przemysłowej. Gdy dotyczy to rozwiązań o rzeczywistym potencjale komercjalizacyjnym jest to strata dla gospodarki. Z kolei zgłoszenie rozpoczyna ciąg procedur, które wiążą się z koniecznością terminowego ponoszenia rosnących opłat – niewniesienie opłat na czas powoduje stratę wszystkich wysiłków związanych ze zgłoszeniem. Tymczasem instytucje finansowane z budżetu zwykle mogą sobie pozwolić tylko na sfinansowanie zgłoszenia krajowego, a brak doświadczeń w ocenie potencjału komercyjnego zgłoszeń, w negocjacjach z potencjalnie zainteresowanymi firmami oraz

w analizie rynku wydłuża czas potrzebny na wiarygodną ocenę przydatności gospodarczej zgłoszenia i na podpisanie stosownych umów o współfinansowaniu z firmami. Powoduje to brak kontynuacji ochrony patentowej wielu zgłoszeń, które mogłyby w bardziej sprzyjających warunkach doprowadzić do wdrożeń.

Należy jednocześnie zauważyć, że biopatenty mogą ograniczać dostęp do podstawowych narzędzi badawczych. W przeciwieństwie do większości patentów, które mogą być opracowywane wokół analogicznych mechanizmów, biopatenty obejmują i dotyczą często fundamentalnych rozwiązań, które ich właścicielom umożliwiają kontrolę dalszego rozwoju całej dziedziny. Tym ważniejsze staje się zadanie państwa (instytucji) w zagwarantowaniu praw własności w takim stopniu, aby utrzymać konkurencję w celu zwiększenia efektywności na rynku, z jednej i z drugiej strony, umożliwienia korzystania z patentów wszystkim „graczom” rynku.

Spoleczne i gospodarcze korzyści generowane przez białą, zieloną i czerwoną biotechnologię nie są powszechnie znane, a konsumenci często zakładają, że postęp w tym sektorze generuje zyski finansowe wyłącznie dla międzynarodowych korporacji. Taka sytuacja jest przyczyną licznych obiekcji i wątpliwości obywateli, co do zasadności prowadzenia i wdrażania prac badawczo-rozwojowych z zakresu biotechnologii. Dotychczas podejmowane próby kształtowania opinii publicznej poprzez sporadyczne przekazywanie wiedzy i informacji, tak aby obywatele prezentowali bardziej „racjonalne” poglądy nie odniosły sukcesu. W ostatnich latach nastąpiła ewolucja w postrzeganiu roli społeczeństwa i sposobów interakcji z obywatelami. Badacze nauk społecznych postulują, że jednostronny transfer informacji od naukowców do obywateli powinien zostać zastąpiony włączeniem społeczeństwa do uczestnictwa w rozumieniu i pogłębianiu zdobytej wiedzy, zakładając jego pełne zaangażowanie. Prowadzenie działań partycypacyjnych w zakresie badań i innowacji promowane jest również przez Komisję Europejską w ramach „Horyzontu 2020”. Jednak pełna realizacja takiego podejścia w sektorze prywatnym jest, jak się wydaje, mało prawdopodobna, ponieważ wymagałaby zaangażowania obywateli na bardzo wczesnym etapie rozwoju technologii i uwzględnienia ich opinii i przekonań w planowaniu oraz realizacji prac badawczych i wdrożeniowych. Budowanie wiarygodności firm biotechnologicznych wymaga zwiększenia zaufania do sektora poprzez dobrze zaplanowaną i sprawną komunikację społeczną.

Zarówno w Polsce jak i za granicą, biowynalazki są opracowywane w większości w środowisku nauki – uczelni, instytutów naukowych. Jest to zdeterminowane specyfiką tej

dziedziny. Jednakże w wielu krajach, zwłaszcza np. w Stanach Zjednoczonych AP, naukowcy i uczelnie bardzo ściśle współpracują z firmami, dzięki czemu to przemysł dba o prawa własności intelektualnej. Przykładowo: 1. Jeśli uczelnia w USA ma wspólny projekt z firmą to na samym początku jest określone kto ile płaci i kto w jakim zakresie staje się właścicielem wynalazku. Koszty patentowania muszą być poniesione adekwatnie do udziału w wynalazku. 2. Na uczelniach są jednostki określające zdolność do patentowania i potencjalną opłacalność takich wydatków. 3. Uczelnie mają pieniądze na patentowanie wynalazków, które mogą być sprzedane albo rozwijane, ale nie mają pieniędzy na inwestowanie w dalszy rozwój wynalazków i ich komercjalizację. Dlatego najczęściej sprzedają prawa do wynalazków na wstępnym etapie ich rozwoju. 4. Firmy, które dysponują dużymi środkami finansowymi są w stanie podjąć ryzyko inwestowania w wynalazki i ich dalszego rozwoju. Obciążenia muszą być proporcjonalne do praw własności lub udziału w potencjalnych zyskach i są ustalane na drodze negocjacji.

Korzystanie ze sprawdzonych i działających z sukcesem od lat wzorców w innych krajach, ma szansę sprawdzenia się w naszych polskich warunkach, w szczególności biorąc pod uwagę liczne i dobrze wykształcone kadry naukowe, które powinny być motywowane do takiej współpracy.

Naukowcy dysponują ogromną wiedzą w wielu interesujących nas dziedzinach; najlepiej znanym przykładem ilustrującym tę kwestię jest poznanie genomu człowieka [utworzenie wielu baz danych], jak i sekwencjonowanie innych organizmów. Jednakże, nie potrafimy wyekstrahować konkluzji ze zgromadzonych informacji, mimo rozwoju bioinformatyki i technologii komputerowych, które tak bardzo zmieniają nasz świat. Problemem jest także korelacja pomiędzy badaniami podstawowymi a wdrożeniami przemysłowymi, innymi słowy istnieje duże zapotrzebowanie na funkcjonowanie ekspertów w dziedzinie biznesu i administracji na skrzyżowaniu dróg z naukami podstawowymi. Jak przekształcać rewelacyjne wyniki nauk podstawowych do produktów komercyjnych i kto powinien to robić w sposób systematyczny i zyskowy, jednocześnie w pełni honorując prawa badaczy i zapewniając uczciwy zysk dla biznesu? Jest to krzyżowanie się nauk podstawowych i aplikacyjnych z ustawodawstwem (nauki prawne) i z naukami społecznymi, ekonomicznymi i odczuciami społeczeństwa.

Obecnie ma miejsce dysonans między nauką a oczekiwaniami przemysłu. Pytanie bez odpowiedzi brzmi: czy winę ponosi nauka, czyli naukowcy, zajmujący się problemami

podstawowymi, akademickimi? Przemysł natomiast oczekuje projektów gotowych do wdrożenia, w pełni aplikacyjnych. Nauka polska nie jest przygotowana do spełnienia oczekiwań liderów przemysłu. Podkreślić należy kwestie sporów i niejasności związanych z legislacją, a w szczególności dotyczących innowacyjnych technologii i własności intelektualnej. Generalnie wszyscy się zgadzają, że język nauki winien być zrozumiały dla społeczeństwa, nie tylko dla ekspertów, naukowców i przemysłowców. Z pewnością kluczem jest „sprzedaż” nauki, czyli jej osiągnięć. Elementami niezbędnymi są poufność działań (w przeciwieństwie do sukcesów naukowców, które muszą być publikowane) oraz własność intelektualna jako „produkt” do nabycia.

1.3.6. Perspektywy i koncepcje stymulacji dalszego rozwoju

W Polsce mamy także sukcesy we wdrażaniu biotechnologii, przykładowo: nanobiocelulozę pochodzenia bakteryjnego, opatrunki z lnu genetycznie zmodyfikowanego [produkcja nie została wdrożona z powodu formalnego/prawnego zakazu uprawy lnu GM], gensulinę, wiele dokonanych modyfikacji roślin, masową produkcję roślin *in vitro*, rozwinięty system sekwencjonowania DNA, nowoczesny przemysł rolno-spożywczy i fermentacyjny, jak również kształcimy ok. 13 000 studentów biotechnologii. Podstawą dalszego rozwoju w naszym kraju będą:

- kadry naukowe;
- zatrudnienie w szeroko rozumianej biogospodarce, rzędu 3 mln osób;
- znaczący udział prac badawczych w dochodzie narodowym (głównie poprzez rolnictwo i przemysł przetwórczy);
- udział w biogospodarce o obiegu zamkniętym;
- trzy filary niezbędne dla dalszego rozwoju: „nauka + biznes + administracja” są gotowe i otwarte na nowe idee.

Natomiast bezwzględnie potrzebujemy dla rozwoju biogospodarki w Polsce:

- programu narodowego;
- legislacji oraz znajomości praw własności intelektualnej;
- akceptacji społecznej;
- środków finansowych.

Wypracowanie strategii rozwoju biogospodarki – to sprawa zasadnicza. Za koordynację strategii i legislacji winny odpowiadać władze państwowe. Komisja Europejska opracowała strategię dotyczącą biogospodarki i plan działania, który skupia się na trzech głównych obszarach:

- rozwój nowych technologii i procesów dla biogospodarki;
- rozwijanie nowych rynków i konkurencyjności w sektorach biogospodarki;
- wpływanie na decydentów i zainteresowane strony, aby ściślej ze sobą współpracowały.

W świetle tak opisanych uwarunkowań relatywnie proste jest, jak się wydaje, sformułowanie konkluzji i zaleceń warunkujących perspektywiczny rozwój biotechnologii w ramach biogospodarki w naszym kraju:

- Kompleksowe i długofalowe finansowanie rozwoju badań podstawowych i inżynierskich; w ścisłej korelacji z planowaniem wdrożeń niezbędne jest przewidywanie osiągnięć i wyników prac badawczych w bezpośredniej relacji do potrzeb krajowego przemysłu. Pomoc w transferze koncepcji i technologii ze świata akademickiego do biznesu i przemysłu.
- Współpraca oraz wzajemne przenikanie dyscyplin skupionych wokół biotechnologii; mamy tu na uwadze w szczególności: nauki prawne [w tym zwłaszcza własność intelektualna, zarządzanie i organizację]; nauki społeczne [jak etyka i socjologia]; pełne uwzględnienie roli i znaczenia akceptacji społecznej.
- Rozbudowa zaplecza kompetentnego w zakresie oceny potencjału komercjalizacyjnego wyników badań naukowych.
- Stworzenie warunków popularyzacji nauki i techniki; pozyskanie zaufania społecznego dla innowacji.

Rozwój naszego kraju musi być ukierunkowany na zbudowanie efektywnie działającej gospodarki korzystającej z zasobów naturalnych w sposób zrównoważony. Celem jest gospodarka bardziej innowacyjna i nisko emisyjna, gwarantująca bezpieczeństwo społeczeństwa (żywnościowe, materiałowe, energetyczne, medyczne) i zrównoważone wykorzystanie biologicznych zasobów odnawialnych do celów przemysłowych, przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony różnorodności biologicznej i środowiska.

2. Abstract and executive summary

(ed. by Team)

2.1. Abstract

Report of the Committee of Biotechnology PAS

Title:

**Bioeconomy, biotechnology and new genetic engineering techniques.
Modern biotechnology-based bioeconomy in circular economy**

Key words:

biotechnology, bioeconomy, circular bioeconomy

Bioeconomy is an important element of the Polish economy and the basis of bioeconomy is innovative biotechnology. The development of bioeconomy [especially in closed circuit] requires modern "bio" technology. The resignation in economy of such elements as achievements of modern biotechnology - although possible - is associated with significant increase in development costs and a loss of access to innovative technologies that are essential for the today and future economy of the country. It is necessary to gain public acceptance for the emerging market of bioproducts, bioservice and bioprocesses. Legislation amendment supporting innovation in general and bio domains in particular, is a necessity.

The current state of Polish biotechnology is presented on the basis of detailed studies and published on the website of the Biotechnology Committee of the Polish Academy of Sciences [www.kbiotech.pan.pl]. "Biotechnological centers in Poland - MAP OF POLISH BIOTECHNOLOGY".

2.2. Executive summary

Several advances in science, technology and biotechnology will be critically important for further development of bioeconomy. In our opinion, we have already collected tremendous volume of data [the best known example is genome sequencing]. However, we are not able to extract the most important message(s) from the collected data. The development

of informatics [bioinformatics] and programs to find crucially important “universal” data shall change our world. The organization of metadata in order to, primarily, select actual most important information and, next, to avoid duplication of research are most significant functions of informatics.

Another issue is the correlation between basic research and application science. In another words, the functioning of business and administration experts in crossroads with natural sciences. How to convert basic science into commercial products and who should do it in a systematic, profitable way? The growing gap between specialised research [basic study of fundamental processes] and exploitation of new discoveries for new commercial products and an overlap of basic and application sciences with legislation and social science appear to be critical issues.

In case of basic developments in biotechnology [like molecular biology in general], we would like to stress the significance of the following advances in the past and in the perspective of ten years:

- Bioinformatics in applications of the issues presented below.
- Utilizations of human genome sequence data and collections of genomes of different organisms; application of genomic data to protect environment.
- Gene editing (including and stressing the leading position of CRISPR/Cas technology with several modifications). An ability to replace/activate/inhibit defective genes.
- Precision and molecular [= personalised] medicine.
- Replacement of fossil-fuel based chemical processes with environmentally friendly processes [at first and most practical: biomass conversion to energy].
- Holistic understanding of metabolism and metabolic pathways in order to guarantee food, biopharmaceuticals, new materials and energy.

Briefly, in the case of prospective development, we can accept three fundamental issues for the further development of bioeconomy in relation to biotechnology:

- Holistic approaches to problem solving. It is essential to combine such seemingly distant issues as sociology, social acceptance or religious views with innovative technologies of chemistry and biology [gene expression, bioinformatics or molecular phenotyping, synthetic biology, etc.].

- Mutual influence of: bioeconomy on biotechnology, as well as biotechnology on bioeconomy [this could be extended to interactions of several engineering disciplines and natural or molecular sciences with bioeconomy and back-to or reverse – bioeconomy with scientific disciplines on bio-engineering].
- Bioeconomy will not be homogeneous in its concepts; there will be no single, universal bioeconomy and there should be different views and trends: different bioeconomies in Mexico, different in Spain, and in Poland - specific for each country. More divergent may be observed in the analysis of macroeconomics [e.g. India, China, the European Union or the United States]. The presented issues are also essential for the analysis and understanding of the development of bioeconomics, as well as in the prediction of future development tendencies.

Conclusions and recommendations

In light of the above formulated conditions, it seems relatively simple to provide conclusions and recommendations for future biotech development within the framework of bioeconomy in our country:

- Financing the development of basic and engineering research in closer correlation with the prospects of molecular research application.
- Co-development of biotechnology-related disciplines such as legal science, especially intellectual property rights, management and organization, sociology and social acceptance.
- Creating conditions to stimulate the popularization of science and technology.

The development of our country must be directed towards building sustainable economy that uses natural resources in a sustainable way. The aim is to achieve a more innovative and low-emission economy that guarantees food security and sustainable use of biological renewable resources for industrial purposes, while protecting biodiversity and protecting the environment.

The current state of Polish biotechnology is presented on the basis of detailed studies and is published on the website of the Biotechnology Committee of the Polish Academy of Sciences [www.kbiotech.pan.pl]. "Biotechnological centers in Poland - MAP OF POLISH BIOTECHNOLOGY".

3. Wprowadzenie

opr. Zespół

3.1. Komitet Biotechnologii a biogospodarka

Ekspertyza jest naturalną konsekwencją poprzedniej aktywności Komitetu Biotechnologii PAN. W minionych latach KB PAN prezentował członkom Rządu i Parlamentu, jak również Prezydentowi, swe opinie i stanowisko w sprawach rozwoju biotechnologii. Uważamy za swój obowiązek przedstawianie aktualnych poglądów w zakresie szeroko rozumianej biogospodarki, a zwłaszcza nowoczesnej, innowacyjnej biotechnologii, ze względu na jej znaczenie gospodarcze i społeczne oraz dynamiczny rozwój. W tej ekspertyzie zawarte jest merytoryczne wsparcie inicjatyw i prac legislacyjnych związanych z wypracowaniem stanowiska Polski w sprawie nowych technik inżynierii genetycznej. Ekspertyza obejmuje najnowsze dane z zakresu genetyki, medycyny, przemysłu, hodowli roślin, biokontroli, biologii molekularnej, oceny ryzyka, własności intelektualnej i szeregu innych, uwzględniając potrzeby polskiej i europejskiej biogospodarki.

Wiedza naukowa jest fundamentem biogospodarki, a szeroko rozumiane techniki inżynierii genetycznej stały się niezbędnym i powszechnym narzędziem w tworzeniu i testowaniu bioproduktów. W ostatnich latach postęp w inżynierii genetycznej umożliwił opracowanie nowych technik, które w porównaniu do technik konwencjonalnych, pozwalają na bardziej precyzyjne i dużo szybsze wprowadzanie zmian w genomach organizmów i tym samym uzyskiwanie odmian roślin, jak i leków czy technik diagnostycznych o pożądanych cechach w krótszym czasie. Jednocześnie niemal wykładniczy postęp w tempie poznawania zasobów bioróżnorodności różnych środowisk z wykorzystaniem m. in. metagenomiki, a także w poznawaniu wzajemnych interakcji pomiędzy organizmami w środowisku, m. in. dzięki metabolomice, pozwala na coraz lepsze zrozumienie naturalnych mechanizmów wspomagania wzrostu roślin i biokontroli chorób w rolnictwie, weterynarii i medycynie, umożliwiając ich wykorzystanie w gospodarce, a także w szczególności w przemyśle przetwórczym i ochronie środowiska. Obowiązujące definicje i regulacje prawne nie są adekwatne do wytworzonych technik i powstałych produktów. W ostatnich latach ukazały się również dane weryfikujące wiele też będących podstawą oceny ryzyka bioproduktów, w tym powstałych z wykorzystaniem GMO. Stąd też potrzeba aktualizacji poglądów dotyczących niektórych aspektów biogospodarki, zarówno w kręgach władzy ustawodawczej, jak i wykonawczej. Wielu Europejczyków potwierdza, że nauka i technologia oferują aktualnym i przyszłym

pokoleniom większe możliwości. Niestety, w wielu przypadkach luka informacyjna między nauką a społeczeństwem utrudnia akceptację innowacyjnych technologii. Zmiana tej sytuacji wymaga świadomego dialogu w całym procesie badań i innowacji oraz dostarczenia wiarygodnych, opartych na danych naukowych informacji dotyczących korzyści i zagrożeń związanych z innowacyjnymi technologiami. Stąd też potrzeba aktualizacji poglądów dotyczących niektórych aspektów biogospodarki, na wszystkich szczeblach władzy oraz w całym społeczeństwie.

Zgodnie z celami strategii „Europa 2020” oraz wspólnej polityki w zakresie bioekonomii należy rozwijać badania w obszarze wykorzystania surowców odnawialnych z wykorzystaniem metod biotechnologicznych na cele żywnościowe (żywność, pasze) i nieżywnościowe (poczynając od biofarmaceutyków poprzez biomasę, biodiesel, biogaz i biomateriały) wspierając rozwój przemysłu przyjaznego dla środowiska. W tym kontekście obok rozwoju technik mikrobiologicznych i przemysłowych, na potrzeby medycyny i farmacji szczególne znaczenie ma hodowla roślin. Biogospodarka i agrobiotechnologia są wzajemnie powiązane, a w ocenie wielu ekspertów nierozdzielnie połączone. Należy jasno sprecyzować, że w tym kontekście przyjmujemy pewną tożsamość biotechnologii z szeroko rozumianymi technikami inżynierii genetycznej. Liczne produkty dostępne na rynku konsumenta jednoznacznie potwierdzają znaczenie rynkowe biotechnologii: żywność i pasze zawierające lub wytworzone z wykorzystaniem GMO; biomateriały, jak bawełna GM; biofarmaceutyki [przede wszystkim leki białkowe] jako produkty mikroorganizmów GM; liczne produkty, jak np. sery i soki, w których wytworzeniu wykorzystano enzymy produkowane z zastosowaniem mikroorganizmów GM, jak również usługi związane z diagnostyką z wykorzystaniem przeciwciał i sekwencjonowaniem DNA. Poza tym obserwujemy na rynku znaczącą grupę produktów charakteryzowanych jako nie związane z inżynierią genetyczną, np. w dziale żywności są liczne produkty opisane jako „wolne od GMO”, głównie w ramach produktów określanych jako „organiczne”, „bio” i „naturalne”. Natomiast wśród kosmetyków obserwujemy liczne preparaty reklamowane właśnie jako „produkty DNA” czy też rzekomo zawierające „komórki macierzyste”.

Naukowcy muszą odpowiedzieć na następujące krytyczne pytania: czy wystarczy dla ciągle wzrastającej na świecie liczby ludności żywności, energii, materiałów, farmaceutyków? Czy wystarczy surowców i produktów? Polska musi mieć wypracowane stanowisko w sprawie nowych technik inżynierii genetycznej opartych na najnowszych danych naukowych z zakresu genetyki i hodowli roślin, biologii molekularnej,

oceny ryzyka oraz uwzględniając potrzeby polskiej i europejskiej biogospodarki o obiegu zamkniętym [ang. *bioeconomy and circular economy*], czyli opartej na surowcach odnawialnych.

Ważnym aspektem tego stanowiska jest rezygnacja z uogólnień prowadzących do odrzucenia wszystkiego co wiąże się z GMO i narażających nasz kraj na nieuzasadnione straty. Tymczasem każdy produkt GM, tak jak każdy lek, należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę wyniki badań nad tym konkretnym produktem. W tym kontekście rozwój badań nad GMO i legalizacja tych produktów GM, które pozytywnie przejdą testy weryfikacyjne, przyniesie gospodarce wymierne korzyści.

3.2. Perspektywy rozwoju biotechnologii w kontekście biogospodarki

Sprostanie aktualnym wyzwaniom związanym z rosnącą populacją, szybkim wyczerpywaniem zasobów, presją człowieka na środowisko i zmianami klimatycznymi wymaga racjonalnych i kompleksowych działań. Czynniki te zagrażają stabilności ekosystemów, od których Europa jest uzależniona. Tak jak wspomniano prognozy wskazują, że w ciągu najbliższych 30. lat liczba ludności wzrośnie o 20% - z 7,5 mld w 2017 r. do ok. 9 mld w 2050 r. Biorąc pod uwagę podwojenie spożycia mięsa taki wzrost populacji na świecie doprowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na żywność o ok. 70%. Odpowiednio wzrośnie konsumpcja leków, energii, materiałów. Zapewnienie bezpieczeństwa żywnościowego oraz produkcja wysokiej jakości żywności i wszystkich pozostałych produktów, jest dziś ogromnym wyzwaniem. Dlatego Europa musi radykalnie zmienić podejście do produkcji, konsumpcji, przetwarzania, przechowywania, recyklingu i unieszkodliwiania zasobów biologicznych. W strategii „Europa 2020” biogospodarka jest ważnym elementem inteligentnego i ekologicznego wzrostu w Europie. Osiągnięcie tego celu będzie jednak uzależnione od upowszechniania wyników badań naukowych i innowacji, które umożliwią Europie zwiększenie efektywności zarządzania zasobami biologicznymi oraz stworzenie nowych rynków żywności i różnego rodzaju bioproduktów. Rozwój biogospodarki zmniejszy również uzależnienie od paliw kopalnych, pobudzi wzrost gospodarczy oraz utworzy nowe miejsca pracy. Znaczenie różnych sektorów biogospodarki w UE stale rośnie (wartość obrotu 2 bln €, 18,6 mln miejsc pracy, ok. 8,5 % pracowników w 2014r.) [(https://biobs.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/files/JRC_Bioeconomy_Report2016.pdf).]. Zachowanie konkurencyjności biogospodarki i miejsc pracy, szczególnie w odniesieniu

do szybkiego rozwoju w krajach rozwijających się wymaga innowacji, które są efektem podejmowania działań z zakresu badań i rozwoju. W naszym kraju obserwujemy w pierwszym półroczu 2017r. wzrost gospodarczy o 4%, jednakże nie jest on spowodowany nowymi inwestycjami ani tym bardziej transferem efektów badań naukowych do gospodarki.

Aktualna strategia rozwoju Unii Europejskiej „Europa 2020”, która jest długookresowym programem rozwoju społeczno-gospodarczego zakłada, że należy go budować w trzech wzajemnie wzmacniających się obszarach:

- wzrostu inteligentnego – rozwoju opartego na wiedzy i innowacjach (ang. *smart growth*);
- wzrostu zrównoważonego - transformacji w kierunku gospodarki niskoemisyjnej, efektywnie korzystającej z zasobów (ang. *sustainable growth*);
- wzrostu sprzyjającego włączeniu społecznemu - wspieranie gospodarki charakteryzującej się wysokim poziomem zatrudnienia i zapewniającej spójność gospodarczą, społeczną i terytorialną (ang. *inclusive growth*).

Obszary te wymagają opracowywania i wykorzystywania nowych innowacyjnych technologii, które stają się ważnym elementem budowania gospodarki opartej na wiedzy (GOW). Biogospodarka jest zasadniczym elementem rozwiązywania tak podstawowych problemów jak zapewnienie wystarczającej ilości wyżywienia, energii, materiałów i farmaceutyków, wobec potrzeb wzrastającej populacji ludzkiej. Innowacyjne techniki biotechnologiczne nie tylko generują nowe miejsca pracy przyczyniając się do rozwoju gospodarki, ale również umożliwiają efektywne wykorzystywanie zasobów. Nauka i technologia oferują aktualnym i przyszłym pokoleniom większe możliwości. Aby społeczeństwo w pełni mogło korzystać z nowoczesnych, innowacyjnych technologii musi je chociaż w podstawowym zakresie zrozumieć i zaakceptować. Wymaga to świadomego dialogu w całym procesie badań i innowacji oraz dostarczenia wiarygodnych, opartych na danych naukowych informacji dotyczących korzyści i zagrożeń związanych z innowacyjnymi technologiami, takimi jak: nowe rozwiązania i technologie służące do pozyskiwania energii i wartościowych surowców oraz produktów ze strumieni odpadowych (ścieki, odpady stałe), czyli biotechnologie dla środowiska i gospodarki o obiegu zamkniętym (ang. *circular economy*), a także zagadnienia dotyczące farmacji i biofarmaceutyków. Warto podkreślić, że produkcja farmaceutyczna jest bardzo zyskowna i nie wzbudza tak negatywnych emocji [negacji] jak żywność GM, natomiast wymaga długofalowej strategii rozwoju i dużych

nakładów inwestycyjnych. W konsekwencji przeciwstawienie „akceptacji” i „braku akceptacji” w kontekście potencjalnych i przyszłych zysków ma zasadnicze znaczenie.

4. Zielona biotechnologia - innowacje w zakresie agrobiotechnologii

Aleksandra Małyska, Sławomir Sowa

Zasadnicze znaczenie dla wzrostu produkcji żywności i biosurowców ma tworzenie nowych odmian roślin uprawnych, szczególnie wobec zmieniającego się klimatu, rosnącej presji ze strony szkodników i patogenów oraz wymagań jakościowych produktów. Należy podkreślić, że produkcja rolnicza jest najważniejszym elementem zielonej biotechnologii i bardzo ważnym działem gospodarki UE, znacznie wykraczającym poza produkcję żywnościową. Jednocześnie rolnictwo, w największym stopniu obciąża zasoby, do których zaliczamy wodę, glebę, atmosferę, różnorodność biologiczną i środowisko. Efektywne wykorzystanie zasobów stało się największym wyzwaniem dla zapewnienia dostępu do żywności, której produkcja musi radykalnie wzrosnąć. Produkcja wysokiej jakości żywności wymaga prowadzenia hodowli roślin w kierunku odporności na stresy biotyczne i abiotyczne oraz podnoszenia ich wartości żywieniowej. Innowacje w hodowli nazywane również nowymi technikami hodowlanymi (ang. *new breeding techniques*, NBT) można określić jako innowacje procesowe, ponieważ usprawniają tworzenie postępu biologicznego. Zastosowanie nowych innowacyjnych technik hodowli roślin w praktycznej hodowli staje się koniecznością również z perspektywy podnoszenia konkurencyjności europejskiego rolnictwa i realizowania Wspólnej Polityki Rolnej. Unia Europejska poniosła duże koszty inwestycji w badania, czego efektem są między innymi NBT. Wykorzystanie i rozpowszechnianie innowacji w sektorach biogospodarki nie jest jednak możliwe bez jasnych regulacji prawnych oraz zaangażowania środków politycznych w promowanie technologii, które służą inteligentnemu i zrównoważonemu rozwojowi. [por. aneks nr 3, aktualne stanowisko Komisji Europejskiej]

4.1. Nowe techniki hodowlane – innowacje dla zielonej biotechnologii

Nowe techniki hodowlane to zespół metod, w których modyfikacje genetyczne wykorzystuje się w innowacyjny sposób. Nie zawsze są to innowacje *per se* ponieważ mogą to być nowe zastosowania istniejących już technologii. Ważnym aspektem wdrażania tych innowacji do praktyki są odpowiednie regulacje prawne, które powinny pozwalać na racjonalne budowanie GOW. Charakterystyka metod związanych z NBT tj. wykorzystanie cisgenezy i transgenezy, mutagenezy sterowanej oligonukleotydami, miejscowo specyficznych nukleaz, metylacji zależnej od RNA, szczepienia roślin na podkładce GM, hodowli odwróconej, agroinfiltracji i biologii syntetycznej znajduje się w aneksie nr 1.

4.2. Rola innowacji z zakresu zielonej biotechnologii w budowaniu gospodarki opartej na wiedzy

4.2.1. Ekonomiczne korzyści wynikające z innowacji w hodowli roślin

Podstawą rozwoju i funkcjonowania biogospodarki jest zrównoważona produkcja odpowiedniej ilości biomasy. Rosnące zapotrzebowanie na odnawialne surowce rolnictwa w różnych sektorach gospodarki wymaga kompleksowego i zrównoważonego podejścia, szczególnie w kontekście nadmiernej eksploatacji ekosystemów. Gwałtowne zmiany klimatyczne dodatkowo pogłębiają problem przyczyniając się do spadku wydajności i stabilności produkcji rolnej w wielu regionach świata. W związku ze zmniejszającą się powierzchnią użytków rolnych i związanego z nim spadku powierzchni zasiewów Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa szacuje, że zaledwie 10% niezbędnego wzrostu produkcji rolnej powinno być wynikiem zwiększenia areału upraw, podczas gdy pozostałe 90% będzie uwarunkowane wzrostem wydajności produkcji [1]. Postęp w dziedzinie biotechnologii jest obok rolnictwa precyzyjnego najważniejszym czynnikiem warunkującym potencjał wykorzystania biomasy [1,2]. Warto podkreślić, że szeroko rozumiane innowacje w zakresie hodowli roślin (obejmujące osiągnięcia zielonej biotechnologii) umożliwiły otrzymanie wielu nowych odmian roślin o ulepszonych cechach warunkujących wzrost produkcji rolnej. Szacuje się, że to właśnie postęp w zakresie doskonalenia genetycznego roślin (m.in. wzrost zdolności adaptacyjnych i wydajności plonowania) jest w decydującej mierze odpowiedzialny za ogólny wzrost produktywności rolnej, odpowiadając za przyrost planów zbóż o średnio 16% w latach 2000-2015 na terenach Unii Europejskiej [1]. Badacze określili, że wzrost produktywności rolnej o jeden punkt

procentowy generuje zysk ekonomiczny o wartości 500 mln E [1]. W ciągu ostatnich 15. lat innowacje w zakresie hodowli roślin umożliwiły dodatkową produkcję 47 mln ton zbóż i 7 mln ton nasion oleistych na terenie UE, przyczyniając się tym samym do stabilizacji rynków i cen produktów rolnych [4]. Ponadto zwiększenie plonowania ograniczyło konieczność ekspansji areалу upraw i wzmocniło pozycje krajów UE jako głównych producentów rolnych na świecie. Na uwagę zasługuje również fakt, że w latach 2000 – 2015 innowacje w zakresie hodowli roślin (w tym techniki biotechnologii) pozwoliły zmniejszyć zużycie wody o 55 mln m³, które byłyby niezbędne do osiągnięcia tych samych wskaźników produktywności bez postępu technologicznego. Pomimo tych udokumentowanych osiągnięć firmy hodowlane w Unii Europejskiej muszą mierzyć się z trudną sytuacją wynikającą w dużej mierze z brakiem przewidywalności decyzji politycznych określających ramy prawne dalszego rozwoju i innowacji w sektorze rolniczym. Analiza inwestycji w badania i rozwój w tym sektorze w ciągu ostatnich 50. lat wykazała, że UE traci pozycję lidera. Po raz pierwszy we współczesnej historii kraje rozwijające się inwestują więcej w publiczne badania i rozwój niż kraje rozwinięte [1]. Ponieważ innowacje są jednym z czynników mających decydujący wpływ na podniesienie wydajności konieczne jest stworzenie takich bodźców, które istotnie zintensyfikują inwestycje w tym zakresie.

4.2.2. Znaczenie regulacji prawnych dla wdrażania innowacyjnych rozwiązań przez firmy hodowlane

Zrównoważony rozwój biosektora może być jednym z zasadniczych czynników wzmacniających budowę silnej gospodarki, zakładając odpowiednie warunki do inwestowania w innowacyjne rozwiązania. W przypadku hodowli roślin proces uzyskania nowej odmiany trwa najczęściej kilkanaście lat. W momencie podejmowania decyzji dotyczących inwestycji w innowacyjne rozwiązania decydujące znaczenie ma ich rzeczywisty potencjał komercyjny uwarunkowany zarówno wysoką jakością rozwiązania jak też możliwością stosowania go w praktyce. W tym kontekście zasadniczą rolę odgrywają przejrzyste i jednoznaczne przepisy prawne. W przypadku zielonej biotechnologii to właśnie nowe techniki hodowlane (NBTs) budzą największe nadzieje naukowców i przedsiębiorców przy jednoczesnej bardzo wysokiej niepewności, co do regulacji prawnych, które określą zasady ich wykorzystania. Obecnie zasadniczą kwestią jest rozstrzygnięcie, czy produkty powstałe z użyciem nowych technik [NBT] powinny być regulowane tak, jak produkty otrzymane konwencjonalnie, czy też zgodnie z restrykcyjną legislacją - jak GMO [1,2]. Konieczność odpowiedzialnego, opartego

na przesłankach naukowych, podejścia władz europejskich i krajowych do nowych metod hodowlanych jest zgodnie postulowana przez środowiska naukowców, badaczy i przedsiębiorców. Szczególnie, że konsekwencje nadregulacji nowych technik hodowlanych powiązane są bezpośrednio z wykorzystaniem potencjału prac badawczych. Należy podkreślić, że wykorzystanie NBTs, polegających na edycji genów, może prowadzić do otrzymania zasadniczo takich samych produktów, jak te uzyskane przez klasyczne techniki hodowli. W takich przypadkach, identyfikacja przyczyny modyfikacji jest w praktyce niemożliwa. Jeśli takie produkty zostaną włączone do regulacji GMO będzie to jednoznaczne z koniecznością udzielania zezwoleń na ich wprowadzenie do obrotu (włącznie z żywnością i paszą zawierającymi w swoim składzie takie produkty). Ponadto brak możliwości detekcji przyczyny modyfikacji w praktyce uniemożliwi uzyskanie informacji na temat sposobu produkcji dóbr importowanych z krajów, w których dodatkowe regulacje nie obowiązują. Ekonomiczne konsekwencje zastosowania dyrektywy 2001/18/WE (regulującej umyślne uwalnianie GMO do środowiska) będą następujące:

- Kosztowna, skomplikowana i czasochłonna procedura udzielania zezwoleń na wprowadzanie produktu do obrotu w praktyce uniemożliwi dostęp do wykorzystania nowych technik hodowlanych małym i średnim firmom; tym samym zmniejszy ich konkurencyjność na rynku oraz różnorodność w sektorze hodowli roślin.
- Wykorzystanie najnowszych technik hodowlanych wyłącznie w przypadku najbardziej komercyjnych upraw generujących zyski, które pozwalają na pokrycie kosztów uzyskania zezwoleń na wprowadzenie do obrotu. Bariera finansowa uniemożliwi w praktyce wykorzystanie tych innowacji dla polepszenia upraw niszowych, często bardzo istotnych dla rolnictwa, ale generujących ograniczone zyski ze względu na wielkość rynku zbytu.
- Nadmiernie rozbudowane i niejednoznaczne regulacje prawne dotyczące autoryzacji nowych produktów będą sprzyjać prowadzeniu prac badawczo-rozwojowych (np. prób polowych) poza granicami UE. Pogłębi to istniejący już problem odpływu środków finansowych i naukowców z Europy do innych części świata i związanych z tym miejsc pracy.
- Drastyczne ograniczenie zachęt do inwestowania w innowacje przez europejskich hodowców, a zatem kondensacja potencjału rozwoju nowych technologii poza granicami UE.

- Ograniczenie możliwości prowadzenia hodowli nowych odmian roślin przystosowanych do regionalnych warunków specyficznych dla konkretnych regionów UE. W efekcie, zmniejszy się asortyment produktów przeznaczonych specjalnie do potrzeb europejskich rolników, hodowców, przemysłu przetwórczego i konsumentów.
- Obniżenie dynamiki zrównoważonego rozwoju, a w szczególności biogospodarki opartej na biopaliwach.

Szczególnie dużym wyzwaniem w przypadku jednostronnych wymogów unijnych dotyczących autoryzacji produktów wytworzonych z wykorzystaniem nowych technik hodowlanych będzie konkurencyjność europejskiego rynku rolno-spożywczego na arenie międzynarodowej. Poza granicami Europy nowe techniki są wykorzystywane do tworzenia produktów takich jak żywność (np. pieczarki, które nie brązowieją) czy pasza. Ponieważ aktualnie jest to obszar bardzo intensywnych prac badawczo-rozwojowych z dużym prawdopodobieństwem można oczekiwać, że wkrótce pojawi się wiele nowych produktów zastosowania NBTs w rolnictwie. Uzyskanie roślin odpornych na szkodniki i abiotyczne czynniki środowiska otworzy duże możliwości zwiększenia wydajności produkcji roślinnej, bez dodatkowych nakładów energetycznych i powiększania areалу upraw, co bezpośrednio zwiększy potencjał wykorzystania biomasy.

4.2.3. Społeczne uwarunkowania wdrażania osiągnięć zielonej biotechnologii

Społeczne i gospodarcze korzyści generowane przez zieloną biotechnologię nie są powszechnie znane, a konsumenci często zakładają, że postęp w tym sektorze generuje zyski finansowe wyłącznie dla międzynarodowych korporacji. Taka sytuacja jest przyczyną licznych obiekcji i wątpliwości obywateli, co do zasadności prowadzenia i wdrażania prac badawczo-rozwojowych z zakresu biotechnologii w sektorze rolniczym. Dotychczas podejmowane próby kształtowania opinii publicznej poprzez sporadyczne przekazywanie wiedzy i informacji, tak aby obywatele prezentowali bardziej „racjonalne” poglądy nie odniosły sukcesu. W ostatnich latach nastąpiła ewolucja w postrzeganiu roli społeczeństwa i sposobów interakcji z obywatelami. Badacze nauk społecznych postulują, że jednostronny transfer informacji od naukowców do obywateli powinien zostać zastąpiony podejściem partycypacyjnym, zakładającym pełne zaangażowanie społeczeństwa [1,2]. Prowadzenie działań partycypacyjnych w zakresie badań i innowacji promowane jest również przez Komisję Europejską w ramach „Horyzontu 2020” [1]. Jednak pełna realizacja takiego podejścia

w sektorze prywatnym jest, jak się wydaje, mało prawdopodobna, ponieważ wymagałaby zaangażowania obywateli na bardzo wczesnym etapie rozwoju technologii i uwzględnienia ich opinii i przekonań w planowaniu i realizacji prac badawczych i wdrożeniowych. Bardziej pragmatyczne podejście zakłada zwiększenie współpracy z obywatelami na etapie przedkonkurencyjnych działań rozwojowych. Takie interakcje mogą nie tylko zweryfikować działania na stosunkowo wczesnym etapie prac, ale również zwiększyć transfer wiedzy, poprzez wykorzystanie bardziej interaktywnej formy oddziaływania. Budowanie wiarygodności firm hodowlanych wymaga zwiększenia zaufania do sektora poprzez dobrze zaplanowaną i sprawną komunikację. Znakomitym sposobem na podniesienia społecznej świadomości korzyści płynących z innowacji bezpośrednio dla konsumentów jest pokazanie, w jaki sposób zielona biotechnologia pozwala rozwiązać konkretne problemy rolników danego regionu. Dobrze zaplanowana wizyta w gospodarstwie rolnym pozwoli zobaczyć i zrozumieć trudności, z jakimi borykają się producenci rolni oraz zidentyfikować korzyści jakie oferują innowacje dla społeczności lokalnej. Dodatkową korzyścią takich interakcji jest weryfikacja „romantycznej”, ale często nie przystającej do rzeczywistości wizji produkcji rolniczej. Wzrost zaufania społecznego wymaga również od samych firm większej przejrzystości działań, na przykład poprzez organizację „dni otwartych”. W trakcie takich wydarzeń obywatele mogą zapoznać się z codzienną pracą hodowców w laboratoriach i szklarniach. Takie interakcje mogą przełożyć się z kolei na wzrost świadomości konkretnych korzyści, jakie stwarza zielona biotechnologia dla danego regionu, a w dłuższej perspektywie pobudzić oddolne inicjatywy na rzecz regulacji przyjaznych innowacjom.

4.3. Literatura

1. FAO Food Price Index | FAO | Food and Agriculture Organization of the United Nations, <http://www.fao.org/worldfoodsituation/foodpricesindex/en>; 2015 [accessed 13.06.17].
2. T. Ronzon et al., Bioeconomy Report 2016. JRC Scientific and Policy Report. EUR 28468 EN, 2017.
3. Mathijs et al., ‘Sustainable agriculture, forestry and fisheries in the bioeconomy – A challenge for Europe’, report for the 4th SCAR foresight exercise, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2015.
4. Noleppa S. The social, economic and environmental value of agricultural. An ex-post evaluation and ex-ante assessment Berlin: GmbH; 2016.

5. Noleppa, S, von Witzke, H, Carlsburg M, The social, economic and environmental value of agricultural productivity in the European Union. Berlin: HFFA e.V; 2013
6. Pardey PG, Chan-Kang C, Dehmer SP, Beddow JM, Agricultural R&D is on the move. *Nature* 2016; 537; 301–3.
7. EASAC Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the EU. 2017.
http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing/EASAC_Report_31_on_Genome_Editing.pdf
8. Stanowisko Komitetu Biotechnologii Polskiej Akademii Nauk w sprawie nowych technik inżynierii genetycznej. 2015
http://www.kbiotech.pan.pl/images/pdf/stanowisko_Komitetu_Biotechnologii_PAN_w_sprawie_nowych_teknik_inzynierii_genetycznej_17-07-2015.pdf
9. Marris C, Rose N. Open Engagement: Exploring Public Participation in the Biosciences. *PLOS Biol* 2010; 8, e1000549.
10. Davies S, Macnaghten P, Kearnes M. Reconfiguring Responsibility: Lessons for Public Policy (Part 1 of the report on Deepening Debate on Nanotechnology). Durham: Durham University; 2009.
11. European Commission,
<http://ec.europa.eu/research/swafs/index.cfm?pg=policy&lib=engagement> [accessed 09.05.17].

5. Biotechnologia w przemyśle

Anna Sip, Wojciech Białas

Produkcja żywności, leków, materiałów i energii to najstarsze obszary biogospodarki. Głównym celem jest pozyskanie surowców, a następnie gotowych produktów o możliwie jak najwyższej jakości, przy spełnieniu wymogów środowiskowych określanych dzisiaj terminem zrównoważonej gospodarki. O kształcie przemysłu, a zwłaszcza nowoczesnego przetwórstwa i przemysłu rolno-spożywczego w dużej mierze decyduje biotechnologia. To ona właściwe jest źródłem wielu innowacyjnych rozwiązań technologicznych i nowych produktów.

5.1. Biogospodarka w przemyśle spożywczym

Narzędzia i metody biotechnologiczne są wykorzystywane w kilku obszarach przemysłu rolno-spożywczego. Postęp dokonujący się w zakresie produkcji surowców roślinnych i zwierzęcych jest przede wszystkim wypadkową zastosowania technologii DNA do modyfikacji genomów roślin i zwierząt. Dzięki temu, już dziś możliwe jest otrzymywanie surowców o wyższej wartości żywieniowej oraz lepszych cechach przetwórczych, np. wysokokrobiowych ziemniaków absorbujących mniej tłuszczu przy smażeniu, orzeszków ziemnych i roślin oleistych o lepszym profilu kwasów tłuszczowych, czy bezpestkowych pomidorów, papryki, truskawek, melonów. Dodatkowo dzięki dokonanym modyfikacjom, produkcja tych surowców jest bardziej wydajna i opłacalna (bardziej ekonomiczna) niż surowców konwencjonalnych.

W procesach przetwórczych wykorzystuje się natomiast dwa główne czynniki biotyczne, a mianowicie mikroorganizmy oraz ich metabolity. Wyselekcjonowane ze środowiska naturalnego i dokładnie przebadane pod kątem bezpieczeństwa oraz właściwości technologicznych szczepy mikroorganizmów, są składnikami wielu preparatów nazywanych kulturami starterowymi. Preparaty te są narzędziem do produkcji żywności fermentowanej. Bez nich nie możliwe jest zatem funkcjonowanie większości branży przemysłu spożywczego. Kultury starterowe warunkują m.in. możliwość produkcji serów, masła, śmietany, mlecznych napojów fermentowanych, pieczywa i wielu wyrobów cukierniczych, fermentowanych wędlin (salami, kiełbasy polskiej, bydgoskiej, metki), kiszonek oraz napojów alkoholowych. Są one również punktem wyjścia do opracowywania nowych wyrobów fermentowanych. Produkty żywnościowe można też dodatkowo zabezpieczać przed rozwojem drobnoustrojów chorobotwórczych wykorzystując potencjał przeciwdrobnoustrojowy kultur ochronnych. Mianem tym określa preparaty, których aktywnym czynnikiem są mikroorganizmy, zwykle bakterie fermentacji mlekowej, zdolne do syntezy związków o działaniu bójczym lub statycznym wobec drobnoustrojów niepożądanych w żywności. Związki te traktuje się jako naturalne konserwanty żywności, a proces utrwalania żywności za ich pośrednictwem nazywa się bioutrwaleniem żywności. Z uwagi na naturalny charakter tego procesu, jego dużą skuteczność oraz niskie koszty, coraz częściej jest on rekomendowany do utrwalania żywności, zwłaszcza mało przetworzonej. Preparaty mikrobiologiczne mogą być też złożone z drobnoustrojów probiotycznych, czyli mikroorganizmów korzystnie wpływających na nasze zdrowie. Preparaty takie cieszą się obecnie olbrzymim zainteresowaniem producentów żywności, którzy dzięki nim rozszerzają asortyment swoich wyrobów o nowy segment

żywności, nazywanej żywnością funkcjonalną, prozdrowotną lub bioaktywną. Wielu wytwórców żywności np. Danone, Nestle, Craft, Yacult Honsha, Kellogg, na tym segmencie buduje też swoje marki. Wszystkie produkty żywnościowe wytwarzane za pomocą drobnoustrojów (kultur starterowych, ochronnych czy probiotycznych) zaliczane są jednocześnie do kategorii produktów „bio”, co dodatkowo zwiększa ich atrakcyjność rynkową.

Kolejnym czynnikiem biotycznym powszechnie wykorzystywanym w przemyśle spożywczym są preparaty złożone z metabolitów drobnoustrojów, wśród których najważniejszą grupę stanowią enzymy. Obecnie ponad 90% preparatów enzymatycznych wykorzystywanych do celów przetwórczych (tj. do przekształcania składników żywności) jest otrzymywanych właśnie na drodze syntez mikrobiologicznych. Ich producentami są zarówno dzikie, jak i genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy (GMM). Te ostatnie od ponad dwudziestu lat są wykorzystywane w praktyce przemysłowej. Przykładami enzymów produkowanych przez GMM, których odbiorcą jest przemysł spożywczy, są: α -amylaza wykorzystywana w piekarstwie, chymozyna stosowana do produkcji serów czy pektynaza niezbędna przy produkcji soków. Preparaty te są dostępne pod nazwami handlowymi Maxiren®, NovoShape™, Pectinex® SMASH. Obecnie prawie każda licząca się firma biotechnologiczna (np. Gist-brocades, Novozymes, DSM) ma w swojej ofercie enzymy GMM. Co więcej stale rozszerza ich asortyment, a działania takie motywuje korzyściami natury zarówno ekonomicznej i jakościowej. Produkcja enzymów za pomocą GMM odbywa się w układzie zamkniętym z zachowaniem najwyższych standardów bezpieczeństwa i prawdopodobnie dlatego nie budzi tylu obaw, co produkcja innych materiałów zmodyfikowanych genetycznie. Ponadto, mimo sceptycznego podejścia społeczeństwa do żywności GM, enzymy GMM, z uwagi na wysoką jakość, dobre działanie i korzystną cenę, są chętnie stosowane w przetwórstwie żywności, również w naszym kraju.

Procesy biosyntezy mikrobiologicznej dostarczają też wielu dodatków do żywności, tj. witaminy (np. B2, B12, ergosterol), aminokwasy (np. L-lizyna, L-treonina, kwas L-asparaginowy, kwas-L-glutaminowy), lipidy (np. triacyloglicerole, kwasy tłuszczowe o krótkich łańcuchach C), polisacharydy (np. pululan, ksantan, dekstran, kurdlan), kwasy organiczne (np. kwas mlekowy, octowy, propionowy) czy substancje konserwujące (np. bakteriocyny). Wymienione substancje wzbogacają żywność pod względem żywieniowym, kształtują jej teksturę, właściwości organoleptyczne i sensoryczne oraz służą poprawie jej bezpieczeństwa mikrobiologicznego.

Biotechnologia przynosi jednak korzyści przede wszystkim konsumentom. To właśnie z myślą o ich zdrowiu wprowadza się nowe technologie i inwestuje w produkcję żywności o medycznym (profilaktyczno-zdrowotnym) działaniu, a także rozbudowuje się sektor żywności mało przetworzonej, naturalnej i ekologicznej. Przy produkcji wszystkich wymienionych rodzajów żywności kładzie się nacisk na unikanie drastycznej obróbki technologicznej prowadzącej do utraty cennych składników odżywczych. Ogranicza się też ilość wprowadzanych do nich chemicznych dodatków, które jeśli istnieje taka możliwość i potrzeba zastępuje się składnikami lub preparatami otrzymanymi metodami biotechnologicznymi. Działania takie dodatkowo wpisują się w powszechny na świecie nurt, zwany „czyszczeniem etykiet”. Nurt ten promuje produkcję żywności bez „E”, coraz częściej oznaczanej symbolem „E0”. Żywność celowo suplementuje się też związkami bioaktywnymi. Niejednokrotnie i one są produkowane z wykorzystaniem narzędzi biotechnologicznych, np. enzymów pochodzenia mikrobiologicznego (przekształcających związki neutralne w bioaktywne).

Zapotrzebowanie na preparaty mikrobiologiczne wytwarzane metodami biotechnologicznymi jest zatem ogromne. W praktyce nie ma branży żywnościowej, w której nie są one wykorzystywane. Zasadniczym czynnikiem decydującym o intensyfikacji stosowania preparatów biologicznych będących wytworem biotechnologii w przetwórstwie żywności jest fakt, że dzięki nim możliwe jest uzyskanie wielu korzystnych efektów żywieniowych jednocześnie. Przykładowo, użycie mikroorganizmów w przetwórstwie prowadzi często nie tylko do poprawy strawności i przyswajalności składników żywności, ale i wzbogaca produkt pod względem sensorycznym (nadaje mu charakterystyczny, często unikatowy profil smakowo-zapachowy), zamienia jego wygląd, podnosi bezpieczeństwo mikrobiologiczne, przyczynia się do obniżenia zawartości substancji niepożądanych (alergennych i antyżywniowych), oraz dodatkowo daje efekt fizjologiczny, np. probiotyczny, czy nutraceutyczny.

Narzędzia biotechnologiczne wykorzystuje się także w procesach kontroli jakości produktów spożywczych, a zwłaszcza w monitorowaniu ich szeroko rozumianego bezpieczeństwa. Przykładowo, testy molekularne są powszechnie stosowane do wykrywania drobnoustrojów chorobotwórczych w żywności i środowisku produkcyjnym, enzymy w nowoczesnej analizie żywności, a techniki kultur komórkowych *in vitro* do oceny aktywności biologicznej składników żywności, oraz badania ich rakotwórczości, cytotoksyczności i genotoksyczności. Procesy produkcji surowców spożywczych i ich przetwórstwa, a także

kontroli jakości gotowej żywności są zatem przesycone elementami nowoczesnej biotechnologii.

W rozwoju światowego przemysłu rolno-spożywczego można zaobserwować kilka wyraźnych trendów, związanych ze stosowaniem biotechnologii. Po pierwsze, widoczny jest bardzo intensywny rozwój prac w zakresie ulepszania cech użytkowych surowców do produkcji żywności. Postęp ten w dużej mierze jest skutkiem rozwoju metod badawczych oraz opracowania nowych technik modyfikowania struktur kwasów nukleinowych. Po drugie następuje powolny, ale systematyczny wzrost upraw roślin genetycznie zmodyfikowanych. Niestety, ciągły sceptycyzm społeczny wobec GMO jest poważnym hamulcem w rozwoju tej dziedziny, szczególnie w Europie. W konsekwencji tego żadna znacząca firma spożywcza nie chce wprowadzić na rynek europejski pod swoją marką produktu, który należałoby uznać za GMO, lub który zawiera taką ilość składników pochodzenia GMO (czyli większą niż 0,9%), która wymagałaby adnotacji na opakowaniu. Pozornie błahe, choć zgodne z prawdą, deklaracje producentów żywności, że „nie gwarantują, iż ich produkty są wolne od składników genetycznie zmodyfikowanych” od razu negatywnie odbijają się na wynikach sprzedaży, skazując tym samym wytwórców na duże straty. Obecnie szacuje się, że nawet 60% żywności przetworzonej może zawierać GMO, głównie w postaci produktów otrzymywanych z soi, kukurydzy i rzepaku GM. Bez zmiany nastawienia do GMO rozbudowywanie sektora żywności GM jest bardzo trudne, a według niektórych nawet bezcelowe. Odpowiedzią nauki na obawy społeczeństw dotyczące GMO jest rozwój takich technik jak cisgeneza, tasowanie genomowe, a przede wszystkim techniki CRISPR-Cas9 [por. aneks 1]. Prognozuje się, że dzięki wykorzystaniu tych technik już niebawem pojawi się duża oferta GMO *food grade*, która zostanie zaakceptowana przez konsumentów.

Drugim wyraźnym trendem w rozwoju światowego przemysłu spożywczego jest bardziej kompleksowe spojrzenie na żywność, a zwłaszcza dostrzeżenie jej dodatkowych fizjologicznych funkcji. Coraz więcej producentów wykorzystuje już wiedzę dotyczącą wpływu poszczególnych składników żywności na regulację ekspresji genów do projektowania żywności nutrigenomicznej. Ten kierunek jest szczególnie atrakcyjny i przyszłościowy. Kluczem do jego dalszego rozwoju jest jednak intensyfikacja badań z zakresu epigenetyki. Na rynku żywnościowym pojawiła się już ogromna gama produktów funkcjonalnych o dokładnie zdefiniowanym i udokumentowanym działaniu fizjologicznym. Przykładowo, silne miejsce na sklepowej półce mają funkcjonalne napoje (woda i napoje energetyczne), produkty mleczne, płatki śniadaniowe, wyroby piekarskie, produkty do smarowania pieczywa, koncentraty

obiadowe, odżywki dla dzieci czy nawet jaja. Produktom tym przypisuje się profilaktyczno-lecznicze działanie w odniesieniu do chorób cywilizacyjnych takich jak nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, nieswoiste zapalenie jelit, osteoporoza czy alergie. Ich korzystny wpływ na zdrowie jest zwykle skutkiem obecności składników bioaktywnych, m.in. takich jak: błonnik, oligosacharydy, polifenole, flawonoidy, niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, fitosterole, karotenoidy, sole mineralne lub są efektem działania probiotycznych bakterii fermentacji mlekowej. W związku z rosnącym zainteresowaniem konsumentów żywnością funkcjonalną jej asortyment stale się rozszerza. Wyraźnie rozbudowuje się również segment żywności fermentowanej. Dodatkowo coraz więcej produktów fermentowanych, przede wszystkim mlecznych, uzyskuje status produktów funkcjonalnych. Produkcja żywności funkcjonalnej staje się zatem jednym z najbardziej dochodowych sektorów przemysłu spożywczego. Już w 1999r. wartość światowego rynku żywności funkcjonalnej wynosiła 33 mld USD. W 2010 r. natomiast tylko w USA osiągnęła poziom 37,4 mld USD. W najbliższych latach prognozowany jest dalszy wzrost wartości tego rynku, nawet o 30-50%. Trzeba też podkreślić, że w budowaniu rynku żywności funkcjonalnej szczególną rolę odgrywa biotechnologia. Regulacja zawartości bioaktywnych składników w surowcach roślinnych i zwierzęcych za pomocą metod genetycznych, przemiany składników żywności z neutralnych w związki bioaktywne za pomocą enzymów, czy biosynteza mikrobiologiczna aktywnych składników są działaniami *sensu stricto* biotechnologicznymi.

W światowej gospodarce żywnościowej wyjątkowo dużą wagę przywiązuje się do działań zmierzających do poprawy biobezpieczeństwa żywności. Firmy, których produkty nie spełniają standardów mikrobiologicznych, antygenowych i toksykologicznych stają się nieatrakcyjne i szybko tracą pozycję na rynku. Dużym wyzwaniem, przed którym stoi obecnie przemysł spożywczy i nauka, jest opracowanie skutecznych metod zwalczania drobnoustrojów chorobotwórczych przenoszonych drogą pokarmową, zwłaszcza szczepów opornych na stosowane dotychczas środki dezynfekcyjne i konserwujące. Proponowane obecnie nowe rozwiązania w zakresie dezynfekcji i utrwalania żywności, coraz częściej opierają się na wykorzystaniu naturalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej bakterii, zwłaszcza mających status GRAS bakterii fermentacji mlekowej. W tym kontekście preparaty biologiczne zawierające bakteriocynogenne bakterie fermentacji mlekowej, oraz ich białkowe metabolity zwane bakteriocynami, zyskują coraz większe znaczenie praktyczne.

Intensywnie rozwijają się też prace związane z tworzeniem nowych systemów pakowania żywności. Prace nad opakowaniami aktywnie oddziałującymi na otoczenie

produktu, zwanymi opakowaniami aktywnymi, oraz opakowaniami kontrolującymi zamiany zachodzące wewnątrz opakowania, czyli tzw. opakowaniami inteligentnymi, są obecnie bardzo zaawansowane (pod względem zarówno naukowym, technologicznym jak i komercjalizacyjnym). Wiele nowatorskich rozwiązań z zakresu opakowalnictwa opracowanych z wykorzystaniem narzędzi biotechnologicznych jest już wykorzystywanych w praktyce. Przykładowo, w obrocie handlowym dostępne są opakowania aktywne o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, a także opakowania z sondami monitorującymi stan świeżości produktu.

Do światowych trendów związanych z wytwarzaniem żywności należy też zaliczyć dążenie do produkcji „zero odpadowej”. Już dzisiaj trudno znaleźć odpady przemysłu rolno-spożywczego, które nie są zagospodarowane, choćby częściowo. Wiele bioodpadów takich jak np. serwatka, melasa, wyciągi owocowe czy wywar gorzelniczny, jest z powodzeniem wykorzystywanych do produkcji enzymów, kwasów organicznych czy witamin. Bioodpady często są też dobrymi podłożami do hodowli mikroorganizmów, których biomasa jest następnie podstawą kultur starterowych, ochronnych i probiotycznych. Na tej płaszczyźnie szczególnie silnie widać związek przetwórstwa żywności z biotechnologią oraz ich wzajemnie oddziaływanie na siebie. Komisja Europejska zwraca jednak uwagę na potrzebę podejmowania dalszych działań mających na celu zwiększenie zarówno efektywności, jak i stopnia zagospodarowania odpadów przemysłu spożywczego, a co za tym idzie konieczność tworzenia „przemysłu przyjaznego dla środowiska”.

5.1.1. Polski przemysł spożywczy

Za trendami światowymi podąża również polski przemysł spożywczy. Przemysł ten zatrudnia ponad 410 tys. osób, a jego udział w ogólnej sprzedaży przemysłu (tzw. wartość sprzedana) wynosi ok. 20%. W 2016 r. eksport produktów rolno-spożywczych stanowił 12,5% całego polskiego eksportu towarów. Pod tym względem Polska zajmuje ósmą pozycję wśród sektorów żywności państw UE. Przemysł spożywczy, obok przemysłu meblarskiego, jest zatem jedną z dziedzin gospodarczych o największym potencjale eksportowym. Według danych GUS z 2010 r. w branży spożywczej w naszym kraju działalność produkcyjną prowadziło 18 700 zakładów. Obecnie mogą być już dziesiątki tysięcy firm przemysłu spożywczego. Branża spożywcza jest przy tym bardzo zróżnicowana pod względem wielkości przedsiębiorstw i ich zaawansowania technologicznego. Na rynku produkcji i sprzedaży żywności pierwszoplanową

rolę odgrywają silne, międzynarodowe koncerny. Jest to skutek polityki lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, kiedy to masowo sprzedawano im polskie zakłady branży spożywczej. Aktualnie obok dużych koncernów z kapitałem zagranicznym, intensywnie rozwijają się polskie małe i średnie firmy produkujące żywność i dodatki do żywności, często z wykorzystaniem narzędzi biotechnologicznych. Są to przedsiębiorstwa niezwykle prężne, otwarte na nowości i chętnie współpracujące z ośrodkami naukowymi. Wiele z nich osiągnęło już silną pozycję rynkową i odznacza się nowoczesnym wyposażeniem. W tym kontekście jako przykład można podać takie przedsiębiorstwa, jak Grupa BZK, SM Mlekoop, Grupa Mlekovita, Maspex, Krajowa Spółka Cukrowa, Polski Koncern Mięsny Duda, Indykpol, Komagra, Akwawit. Słabą stroną wielu mniejszych firm jest na ogół brak kapitału na dalszy rozwój i udział w dużych projektach badawczych. Do najszybciej rozwijających się branż przemysłu spożywczego w Polsce należą mleczarstwo, przemysł drobiarski, mięsny, owocowo-warzywny i piwowarski. Wymienione branże są jednocześnie tymi, w których najczęściej stosowane są procesy biotechnologiczne i surowce [np. enzymy i pasze GM].

Mocną stroną polskiej gospodarki żywnościowej jest duża produkcja surowców spożywczych. W wielu dziedzinach, a zwłaszcza w zakresie produkcji owoców, mleka i drobiu, Polska należy do potentatów surowcowych w skali Europy, a nawet świata. Silne podstawy surowcowe, rosnąca wielkość gospodarstw rolnych, dostęp od relatywnie taniej siły roboczej oraz widoczne sukcesy eksportowe wskazują, że polska gospodarka żywnościowa ma silne podstawy ekonomiczne do dalszego rozwoju i dalszej ekspansji. Polski przemysł spożywczy jest jednocześnie przemysłem innowacyjnym i łatwo wchłaniającym postęp naukowo-techniczny. Wiele bioproduktów wytworzonych w wyniku polskiej myśli naukowej zostało już wprowadzonych do obrotu handlowego. Przykładem takich produktów jest linia smakowych jogurtów wzbogaconych w białka i składniki funkcjonalne produkowana przez firmę Bakoma, bezlaktozowe mleko spożywcze czy linia serów pleśniowych Lazurek. Na rynku napojów prawdziwą furorę w ostatnich latach robią małe, regionalne, a nawet rodzinne browary. Są ich dziesiątki, a ich produkty są rozchwytywane przez konsumentów. Intensywnie rozwija się też produkcja polskich win i cydru, który pod względem jakości może już dziś konkurować z zagranicznymi markami. Analizując polską gospodarkę żywnościową można dostrzec w niej te same trendy rozwojowe, co w całej gospodarce światowej. W pierwszej kolejności widoczna jest poprawa jakości surowców. Jest ona przede wszystkim skutkiem doskonalenia tradycyjnych metod hodowlanych. Polska gospodarka żywnościowa jest w zasadzie wolna od produkcji GMO, co na pewno ułatwia sprzedaż żywności wytworzonej z rodzimych surowców,

na rynku zarówno krajowym jak i zagranicznym. W tej dziedzinie podstawowe jest jednak utrzymywanie potencjału naukowego, zdolnego do wytwarzania organizmów genetycznie zmodyfikowanych z zastosowaniem najnowszych technik molekularnych tak, aby w momencie otwarcia rynku europejskiego na GMO, mieć własną ofertę. Władze państwowe powinny zatem wspierać i finansować programy badań genetycznych, by nie dopuścić w przyszłości do utraty konkurencyjności polskiego rolnictwa, a w konsekwencji tego także i silnie związanego z nim przemysłu spożywczego.

Polskie firmy spożywcze przywiązują dużą wagę do jakości wytwarzanych produktów, dlatego też bardzo zaangażowały się w produkcję żywności funkcjonalnej. Coraz więcej produktów spożywczych wytwarzanych w naszym kraju zawiera dodatki funkcjonalne (przeciwutleniacze, nienasycone kwasy tłuszczowe, bakterie probiotyczne, preparaty błonnikowe, substancje mineralne). Produkty takie bez trudu można znaleźć na niemalże każdej sklepowej półce. Znaczący udział w rozbudowie segmentu żywności funkcjonalnej w Polsce miała realizacja dwóch dużych projektów badawczych pod akronimami „Ovocura” oraz „Bioaktywna Żywność”. Projekty te były finansowane z funduszy UE, a sposób popularyzacji ich wyników zasługuje na wyróżnienie. W ramach tych projektów opracowano szereg nowych bioaktywnych preparatów, m.in. preparat OVOBIOVITA® Initium, który otrzymał już wiele prestiżowych nagród, scharakteryzowano ich aktywność biologiczną, a następnie wskazano kierunki i sposoby ich praktycznego wykorzystania. Dodatkowo zaprojektowano całą linię nowych produktów funkcjonalnych i rozpoczęto proces ich komercjalizacji (oferta skierowanych do komercjalizacji produktów jest dostępna na stronie Centrum Innowacji i Transferu Technologii, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu).

W ostatnich latach w naszym kraju radykalnie wzrosło także zainteresowanie firm spożywczych poprawą standardów higienicznych, zarówno wytwarzanych produktów jak i otoczenia produkcyjnego. Polskie firmy chętnie sięgają po preparaty biologiczne przeznaczone do zwalczania drobnoustrojów patogennych; niestety, ich producentami są, jak dotąd, głównie zagraniczne firmy biotechnologiczne. Podobnie sytuacja wygląda na rynku paszowym. Rynek ten jest jednak znacznie chłonniejszy dla takich preparatów niż rynek żywnościowy, co w dużej mierze wynika z mniejszych wymagań rejestracyjnych. W dziedzinie produkcji probiotycznych dodatków paszowych, polska biotechnologia ma już pierwsze sukcesy. Naukowcom z Instytutu Technologii Fermentacji i Mikrobiologii Politechniki Łódzkiej, Katedry Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu oraz Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie, udało się opracować i

przebadac, a wielkopolskiej firmie JHJ zarejestrowac i wdrozyc do praktyki gospodarczej preparat probiotyczny dla trzody chlewnej i drobiu o nazwie Lavipan®. Jest on jednak - jak dotad - jedynym polskim probiotykiem z certyfikatem EFSA.

Coraz lepsze rezultaty osiaga sie rowniez w bezodpadowej produkcji zywnosci. W praktyce trudno jest juz mowic o istnieniu takich odpadow jak serwatka, czy melasa, albo bowiem materialy te stanowia surowiec dla wtornego przetworstwa. Na polaszczyznie naukowej dobrze poradzono sobie z odpadem z produkcji biopaliw, jakim jest gliceryna. W krótkim czasie opracowano w kraju szereg nowych biotechnologii przetworzenia tego odpadu na kwasy dikarboksylowe, 1,3-pronaodiol, erytrytol i inne polioli o szerokim zastosowaniu w produkcji chemicznej, spozywczej i kosmetycznej. Podjeto tez probe ich komercjalizacji.

Na krajowym rynku pojawily sie tez bioaktywne opakowania z substancjami o dzialaniu przeciwdrobnoustrojowym, np. nizyną oraz wiele opakowan biodegradowalnych opracowanych przez polskie firmy we wspolpracy z jednostkami naukowo-badawczymi. Trzeba jednak silnie podkreslid, ze istnieje jeszcze wiele innych ciekawych bioproduktow wytwarzanych w naszym kraju metodami biotechnologicznymi przez, lub dla przemyslu spozywczego.

W produkcji zywnosci dogonilismy Europe Zachodnia i nie powinniismy miec zadnych kompleksow, zwlaszcza jesli chodzi o jakoosc, technologie i wydajnosc. Jest to w duzej mierze zaslugą wprowadzania do przemyslu spozywczego rozwiazan o charakterze biotechnologicznym. Polski przemysl spozywczy nie moze jednak stac w miejscu. Musi on nieustannie dazyc do poprawy parametrów jakościowych i ekonomicznych oraz wychodzic naprzeciw oczekiwaniom spolecznym; musi miec wlasna, oryginalna ofertę. Potrzebuje on zatem nowych produktow i technologii. W ich tworzeniu zasadnicza role mogą odegrac opracowane juz w kraju technologie i materialy biologiczne. W trakcie dotychczasowej pracy badawczej wiele jednostek naukowych związanych z biotechnologia zywnosci, stworzylo unikatowe kolekcje mikroorganizmow, czesto o ogromnym potencjale aplikacyjnym. Kolekcje takie posiada m.in. Instytut Przemyslu Rolno-Spozywczego w Warszawie, Politechnika Lodzka (kolekcja LOCK), Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski czy Uniwersytet Przyrodniczy we Wroclawiu. Na bazie tych kolekcji opracowano juz wiele, np. nowych kultur starterowych i ochronnych czy nowych kompozycji probiotycznych. Niestety, wieksznosc z nich, nawet mimo ogromnego zapotrzebowania przemyslu spozywczego, nadal nie jest wdrozona do praktyki przemyslowej. Fakt ten jest bardzo niepokojacy i nalezy

go jak najszybciej zmienić. W tym zakresie przede wszystkim niezbędne, jak się wydaje, jest opracowanie klarownej strategii rozwoju przemysłu spożywczego promującej wykorzystanie rodzimych narzędzi biotechnologicznych. Instytucje rządowe powinny też dostrzec konieczność tworzenia w Polsce zakładów biotechnologicznych. Bez wprowadzenia rozwiązań o charakterze systemowym nadal, choćby na rynku dodatków do żywności, będą dominować biopreparaty wytwarzane przez zagraniczne, np. bardzo dobrze prosperujące i dochodowe, firmy biotechnologiczne. Należy też już dziś zdać sobie z tego sprawę, że zaniechania w tej dziedzinie mogą w przyszłości ograniczyć innowacyjność polskich produktów spożywczych i przez to mieć wpływ na efekty gospodarcze.

5.2. Perspektywy produkcji wybranych związków chemicznych metodami biotechnologicznymi – „biała” biotechnologia

Obserwowany w ostatnich latach wzrost zapotrzebowania na surowce kopalne, takie jak ropa naftowa czy gaz ziemny, stanowi pochodną wzrostu gospodarczego. Głównym odbiorcą tych surowców jest przemysł chemiczny. Wykorzystuje on przede wszystkim węglowodory, takie jak ciężka benzyna, gaz LPG, gaz ziemny, benzen oraz propylen. Zwiększone zapotrzebowanie oraz kurczące się zasoby tych surowców powodują, że coraz większe nakłady przeznaczane są na rozwój nowych technologii eksploracyjnych oraz wydobywczych. Przerób surowców kopalnych jest nierozdzielnie związany z emisją zanieczyszczeń oraz relatywnie wysokim zużyciem energii, wynikającym często z ekstremalnych warunków prowadzenia danej syntezy chemicznej (wysoka temperatura oraz ciśnienie). Światowi liderzy w branży chemicznej dostrzegają problemy związane z wykorzystaniem wymienionych surowców i zgadzają się z tezą, według której dalsza intensywna eksploatacja zasobów naturalnych dla potrzeb rynku nie stanowi racjonalnego rozwiązania. Dlatego też wskazują na pilną potrzebę rozwoju innowacyjnych technologii pozwalających na zastąpienie tradycyjnych procesów syntezy chemicznej biokatalizą i fermentacją (tzw. biała biotechnologia). Przyszłe strategie rozwoju większości koncernów chemicznych są ukierunkowane na innowacyjne rozwiązania bazujące na procesach biotechnologicznych. Biotechnologiczna produkcja związków chemicznych jawi się bowiem jako atrakcyjne rozwiązanie dla zaspokojenia rosnącego popytu oraz ograniczenia emisji substancji przyczyniających się do pogłębiania efektu cieplarnianego. Zgodnie z danymi Amerykańskiego Departamentu Rolnictwa roczny wzrost w światowym przemyśle chemicznym powinien osiągnąć do 2025 r. poziom 3-6%. Natomiast udział w rynku substancji

produkowanych z zastosowaniem metod biotechnologicznych powinien w tym samym okresie przekroczyć poziom 22%. Wzrost ten jest szczególnie istotny, gdy uwzględnimy fakt, że w 2008r. produkty białej biotechnologii stanowiły około 2% globalnego rynku [1]. W 2004r. Amerykański Departament Energii przedstawił obszerny raport, na podstawie którego wytypowano dwanaście substancji chemicznych, podstawowych z punktu widzenia przemysłu chemicznego, produkowanych głównie na drodze biokonwersji węglowodorów. Na liście tej znalazły się między innymi kwasy organiczne (bursztynowy, fumarowy, jabłkowy, 2,5 - furanodikarboksyłowy, 3-hydroksypropionowy, glukarowy, itakonowy, lewulinowy), aminokwasy (kwas asparaginowy, glutaminowy), laktony (3-hydroksybutyrylolakton) oraz poliole (glicerol, sorbitol, ksylitol, arabitol). Ich struktura oraz właściwości pozwalają, przy zachowaniu odpowiednich warunków procesu, na uzyskanie wielu, całkowicie nowych produktów, o nie spotykanych dotąd właściwościach funkcjonalnych [2]. Dla części spośród wymienionych związków chemicznych udało się opracować nowoczesne i opłacalne ekonomicznie technologie produkcji, które doczekały się pełnej komercjalizacji (kwas bursztynowy produkowany przez firmę BioAmber czy 1,3-propandiol produkowany przez DuPont Tate & Lyle Bio Products). Inne natomiast ciągle stanowią przedmiot intensywnych badań naukowych, realizowanych przez duże konsorcja składające się z kilku firm lub jednostek naukowych.

Wprowadzenie do obrotu tych substancji oraz ich pochodnych uwarunkowane jest nie tylko kosztami procesu produkcji; duży wpływ ma także otoczenie rynkowe związane np. z bieżącą ceną ropy naftowej oraz wysokością obciążeń podatkowych. Efektywność ekonomiczna danego procesu jest uzależniona od jego wydajności oraz produktywności, będącej miarą szybkości wytwarzania produktu i decydującej w ostatecznym rozrachunku o wielkości instalacji produkcyjnej. W wielu przypadkach firmy biotechnologiczne, często o relatywnie krótkim stażu na rynku, zmuszone są konkurować pod względem wymienionych parametrów ilościowych z firmami chemicznymi, które miały wiele lat na zbudowanie odpowiedniego zaplecza oraz doskonalenie swoich rozwiązań. Dlatego też, tak istotne dla rozwoju nowych biotechnologii w Polsce jest wsparcie, zarówno społeczne, jak i legislacyjne oraz finansowe, szczególnie w początkowej fazie rozwoju danego projektu, związanej z poszukiwaniem oraz ulepszaniem szczepów mikroorganizmów, które wykorzystywane są do produkcji wybranego związku chemicznego. W wielu przypadkach ten etap jest najbardziej czasochłonny oraz kosztochłonny. Szacuje się, że otrzymanie stabilnego szczepu przemysłowego wymaga kilku osobo-lat intensywnej pracy oraz nakładów finansowych przekraczających kilka milionów USD [3]. Jeżeli nasz kraj ma budować silną pozycję związaną

z praktycznym wykorzystaniem biotechnologii konieczna jest współpraca pomiędzy małymi firmami biotechnologicznymi lub ośrodkami naukowymi mającymi innowacyjne pomysły, a dużymi koncernami chemicznymi, posiadającymi odpowiednie zasoby finansowe, niezbędne do realizacji tego rodzaju przedsięwzięć. Polskie koncerny, w ślad za światowymi liderami z branży chemicznej, powinny także zmodyfikować swoje długoterminowe strategie rozwoju, uwzględniając w nich zwiększenie nakładów na opracowywanie rozwiązań opartych na procesach biotechnologicznych. W tej kwestii widać już pewien postęp. Praktycznie każda z dużych polskich firm chemicznych podjęła starania zmierzające do nawiązania bliższej współpracy z jednostkami naukowymi realizującymi prace związane z biotechnologią. W rezultacie przygotowano kilka interdyscyplinarnych projektów, które podlegają aktualnie ewaluacji w ramach konkursu INNOCHEM. Także firmy z kapitałem prywatnym podjęły próby rozszerzenia swojej działalności na obszary związane z biotechnologią. Doskonałym przykładem tego jest spółka Synthos S.A., która wspólnie z Narodowym Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR) stworzyła platformę mającą na celu wspólne i odpowiedzialne inwestowanie przez partnerów środków prywatnych i publicznych w prace badawczo-rozwojowe. Dzięki wspólnemu zaangażowaniu kapitałowemu (w stosunku 1:1) partnerzy podjęli się również podziału ryzyka wynikającego z charakteru prowadzonych prac. Jednym z priorytetów wskazywanych przez Synthos S.A. jest opracowanie technologii produkcji erytrytoli z odpadowego glicerolu z wykorzystaniem wyselekcjonowanych szczepów mikroorganizmów. Warto zauważyć, że dodatkowym impulsem zmuszającym rodzime firmy do weryfikacji swojej długoterminowej polityki są przepisy wspólnotowe dotyczące ograniczenia emisji gazów cieplarnianych. Przyjęte regulacje wspólnotowe zakładają redukcję emisji o 80% w stosunku do jej poziomu z roku 1990. Poziomy redukcji emisji są na tyle drastyczne, że zmuszają firmy do poszukiwania alternatywnych technologii charakteryzujących się znacznie mniejszym obciążeniem dla środowiska naturalnego.

Kluczem do sukcesu w przypadku projektów biotechnologicznych ukierunkowanych na opracowanie technologii produkcji różnego rodzaju substancji chemicznych jest, poza dostępem do funduszy na badania, także odpowiednia strategia. Prace zmierzające do opracowania procesu biotechnologicznego należy rozpocząć od analizy wszystkich uwarunkowań technicznych, ekonomicznych oraz prawnych. Te ostatnie są szczególnie istotne w przypadku komercjalizacji stworzonych rozwiązań oraz zabezpieczenia praw związanych z własnością intelektualną. Mają także istotne znaczenie, w przypadku gdy wyjściowy szczep produkcyjny został poddany modyfikacji z użyciem np. inżynierii genetycznej. Wówczas mamy do czynienia z mikroorganizmem zmodyfikowanym genetycznie (GMM), co wiąże się

z konkretnymi regulacjami prawnymi określającymi warunki, w jakich może on być wykorzystywany. Tu nasuwa się pytanie: czy modyfikacje genetyczne prowadzące do powstania GMM są zawsze nieodzownym atrybutem procesów biotechnologicznych? Odpowiedź na postawione w ten sposób pytanie nie jest tak oczywista, jak się z pozoru wydaje. Znamy szereg procesów wykorzystywanych na skalę przemysłową, w których stosowane są dzikie szczepy mikroorganizmów, pozyskane ze środowiska naturalnego. Produkcja etanolu przez drożdże *Saccharomyces cerevisiae* czy kwasu cytrynowego przez *Aspergillus niger* to procesy doskonale poznane i stosowane powszechnie na skalę przemysłową. Szczepy w nich stosowane charakteryzują się doskonałymi właściwościami związanymi z:

- bezpieczeństwem,
- zdolnością do wydajnej biokonwersji przy wysokim początkowym stężeniu substratu,
- zdolnością do szybkiego wzrostu na tanich podłożach, wzbogaconych w produkty odpadowe,
- stabilnością genetyczną,
- niskim poziomem produktów ubocznych, które są zwykle łatwe do separacji po procesie hodowli,
- produkcją metabolitów, które ograniczają ryzyko kontaminacji niepożądaną mikrobiotą lub wzrost w unikatowych warunkach (niskie pH),
- odpornością na stresy środowiskowe w warunkach hodowlanych (mieszanie, napowietrzanie, wysoka gęstość komórek),
- odpornością na wysokie stężenia docelowego produktu,
- odpornością na infekcje fagowe.

Możemy wskazać szereg przykładów, w których modyfikacje genetyczne okazały się elementem niezbędnym, warunkującym opłacalność ekonomiczną przedsięwzięcia. Jednym z takich procesów jest produkcja L-argininy, aminokwasu, który jest prekursorem w syntezie białek i innych związków o podstawowym znaczeniu w przemianach biochemicznych. [por. aneks nr 2].

Rozmowy jakie prowadzono z przedstawicielami branży chemicznej przy realizacji projektów oraz komercjalizacji wyników zaowocowały współpracą przy opracowywaniu kolejnych koncepcji mających na celu wdrożenie innowacyjnych rozwiązań bazujących na procesach biotechnologicznych.

5.3. Literatura

Literatura uzupełniająca

- [1] J.C. Philp, R.J. Ritchie, J.E.M. Allan, Biobased chemicals: the convergence of green chemistry with industrial biotechnology, *Trends in Biotechnology*, 31 (2013) 219-222.
- [2] T. Werpy, G. Petersen, A. Aden, J. Bozell, J. Holladay, J. White, A. Manheim, D. Eliot, L. Lasure, S. Jones, Top value added chemicals from biomass. Volume 1-Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas, in, DTIC Document, 2004.
- [3] S.Y. Lee, H.U. Kim, Systems strategies for developing industrial microbial strains, *Nat Biotech*, 33 (2015) 1061-1072.
- [4] D. Scibior, H. Czczot, Arginine-metabolism and functions in the human organism, *Postepy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*, 58 (2004) 321-332.
- [5] J. Xia, N. Yamaji, J.F. Ma, An appropriate concentration of arginine is required for normal root growth in rice, *Plant Signaling & Behavior*, 9 (2014) e28717.
- [6] S.H. Park, H.U. Kim, T.Y. Kim, J.S. Park, S.-S. Kim, S.Y. Lee, Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for L-arginine production, 5 (2014) 4618.
- [7] H. Yim, R. Haselbeck, W. Niu, C. Pujol-Baxley, A. Burgard, J. Boldt, J. Khandurina, J.D. Trawick, R.E. Osterhout, R. Stephen, J. Estadilla, S. Teisan, H.B. Schreyer, S. Andrae, T.H. Yang, S.Y. Lee, M.J. Burk, S. Van Dien, Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol, *Nat Chem Biol*, 7 (2011) 445-452.
- [8] J. Becker, O. Zelder, S. Häfner, H. Schröder, C. Wittmann, From zero to hero—Design-based systems metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for l-lysine production, *Metabolic Engineering*, 13 (2011) 159-168.
- [9] S. Kind, S. Neubauer, J. Becker, M. Yamamoto, M. Völkert, G.v. Abendroth, O. Zelder, C. Wittmann, From zero to hero – Production of bio-based nylon from renewable resources using engineered *Corynebacterium glutamicum*, *Metabolic Engineering*, 25 (2014) 113-123.

6. Biotechnologia środowiskowa

Małgorzata Łobocka

6.1. Stan obecny i perspektywy

Postęp w technikach badań bioróżnorodności mikroorganizmów różnych środowisk, w tym tzw. środowisk zrównoważonych, czyli zdrowych, oraz środowisk o zaburzonej równowadze mikroorganizmów, czyli chorych, umożliwił w ostatnim dziesięcioleciu dużo pełniejsze niż w poprzednich okresach zrozumienie wzajemnych zależności mikroorganizmów oraz ich wpływu na organizmy roślin, zwierząt i człowieka. Znajomość tych zależności umożliwia manipulacje wpływające korzystnie na przywracanie równowagi środowisk chorych, czy też uzyskiwanie pożądanych efektów ekonomicznych w produkcji roślinnej i zwierzęcej przy zminimalizowaniu efektów ubocznych tych postępowań, zgodnie z polityką zrównoważonego rolnictwa. Przykładami mogą być preparaty zawierające mikroorganizmy poprawiające wzrost roślin, antagonistyczne w stosunku do patogenów lub też poprawiające stan zdrowotny zwierząt poprzez ich zastosowanie jako dodatków do pasz.

W ostatnich latach ze względu na wzrost świadomości społecznej oraz na wprowadzone w wielu krajach, w tym w UE, przepisy ograniczające wykorzystanie w rolnictwie i hodowli zwierząt antybiotyków oraz szeregu szkodliwych dla środowiska środków chemicznych notuje się nieustanny rozwój rynku na stosowane w ochronie roślin oraz dla poprawy produktywności roślinnej i zwierzęcej preparaty na bazie żywych mikroorganizmów lub też produkowanych przez nie substancji bioaktywnych. Dodatkowym powodem tego wzrostu jest opracowanie środków opartych na naukowych podstawach, pozwalających zrozumieć mechanizm ich działania. Wynika z tego także ich skuteczność oraz brak niepożądanych efektów związanych ze szkodliwością dla środowiska oraz fauny i flory. Zalety biologicznych środków ochrony roślin, a także mikroorganizmów poprawiających stan zdrowotny gleb i dobrostan zwierząt gospodarskich trudno przecenić. Przed 1990r. działanie tego typu środków było często zawodne z powodu niskich wymagań w stosunku do kontroli produkcji, braku zrozumienia mechanizmów działania oraz nieoptymalnie opracowanego składu. Obecnie dostępne środki są dużo skuteczniejsze dzięki poznaniu mechanizmów molekularnych ich działania, wystandardyzowanym procedurom produkcji i jej kontroli zapewniającym powtarzalny skład i wymaganą trwałość, oraz zoptymalizowanym metodom stosowania. Nowoczesne preparaty zawierają mikroorganizmy w pełni scharakteryzowane genetycznie, obecne w preparacie

w zadeklarowanej liczbie i proporcjach. Dostępne metody transkrypomiczne i proteomiczne oraz metody analizy fenotypów pozwalają określić ich aktywność metaboliczną w różnych warunkach wzrostu, w powiązaniu z aktywnością innych przedstawicieli konsorcjów mikroorganizmów. Umożliwia to osiąganie zauważalnych efektów ekonomicznych w produkcji roślinnej i zwierzęcej poprzez wykorzystanie naturalnych mechanizmów stymulacji wzrostu roślin lub ograniczania rozwoju patogenów, tak by działały one selektywnie i bez szkodliwego wpływu na środowisko. Co więcej, pozyskiwanie mikroorganizmów o pożądanym właściwościach jest dużo szybsze i tańsze niż opracowywanie podobnie działających preparatów chemicznych. Proces pozyskiwania skraca się w porównaniu z procesem prowadzącym do odkrycia formuły środka chemicznego, który wymaga wielu podejść typu prób i błędów zanim pozyska się gotowy do dalszych badań prototyp substancji potencjalnie aktywnej.

Z uwagi na ogromne koszty badań nad nowymi środkami chemicznymi i zyski płynące ze sprzedaży środków, już wprowadzonych do obrotu, przemysł agrochemiczny od wielu lat zmniejsza wydatki na prace odkrywcze i badawcze w tym zakresie. Efektem nadużywania środków chemicznych jest uodpornienie się na nie wielu szkodników roślin, w tym patogennych grzybów i bakterii. Związek przemysłowców CropLife International z siedzibą w Brukseli skatalogował 586 gatunków stawonogów, 235 gatunków grzybów i 252 gatunki chwastów, u których wykształciła się oporność na przynajmniej jeden typ syntetycznych pestycydów, a katalog ten uwzględnia tylko wykryte przypadki oporności. Sytuacja zaczyna zatem przypominać kryzys antybiotykoterapii w medycynie i weterynarii, kiedy to odporne bakterie są coraz częstszą przyczyną nieuleczalnych zakażeń, a badania nad nowymi antybiotykami ze względu na brak opłacalności niemal nie są prowadzone. Z tego też powodu prace nad wykorzystaniem naturalnego potencjału mikroorganizmów w ochronie oraz stymulacji wzrostu roślin i zwierząt można traktować jako priorytetowe dla przemysłu biotechnologicznego XXI w. w ramach współdziałania z rolnictwem w sprostaniu potrzebom żywieniowym rosnącej populacji ludzkiej.

Sukces w komercjalizacji zawierających żywe mikroorganizmy preparatów biokontrolnych lub wspomagających wzrost roślin czy zwierząt zależy od współpracy między instytucjami naukowymi i przemysłem. Główne zadania w opracowaniu, wdrożeniu do produkcji, wprowadzeniu do obrotu i zyskowej sprzedaży takich preparatów można podzielić na kilka etapów:

- badania potencjału mikrobiologicznego i zasad funkcjonowania różnych mikrobiomów,
- identyfikacja pojedynczych mikroorganizmów o pożądanym właściwościach oraz genów kodujących ich pożądaną funkcję,
- opracowanie optymalnego składu preparatów mikroorganizmów, na podstawie wyników badań laboratoryjnych oraz eksperymentów terenowych,
- opracowanie formuły preparatu zapewniającej stabilność i możliwość przechowywania,
- opracowanie receptury stosowania,
- optymalizacja i skalowanie produkcji,
- ewaluacja skuteczności w warunkach odpowiadającym warunkom planowanego stosowania,
- badania wymagane dla uzyskania pożądanym certyfikatów i wprowadzenia do obrotu,
- przeprowadzenie skutecznych kampanii informacyjnych i reklamowych dla zapewnienia zbytu na produkt.

Badania bioróżnorodności i potencjału metabolicznego mikroorganizmów różnych środowisk można zaliczyć do badań podstawowych z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod genomiki, transkryptomiki, proteomiki, czy metabolomiki; natomiast opracowanie składu tych preparatów, [kompozycji nadających się do sprzedaży produktów] opiera się na zastosowaniu innowacyjnych metod rekombinatoryki i nanotechnologii. Wśród ponad setki dostępnych komercyjnie produktów biokontrolnych lub promujących wzrost roślin na bazie mikroorganizmów dominują pojedyncze izolaty środowiskowe lub ich mieszanki. Jednak rozwój nowych technologii edytowania genomów stwarza coraz szersze możliwości modyfikacji genomów mikroorganizmów środowiskowych – procedury trudnej poprzednio do przeprowadzenia. Stwarza to otwarte pole dla inżynierii genetycznej mikroorganizmów wchodzących w skład preparatów pod kątem np. optymalizacji ich właściwości biokontrolnych. Optymalizacja nie musi polegać na wprowadzaniu obcych genów i pozyskiwaniu mikroorganizmów z definicji uznawanych za zmodyfikowane genetycznie, a jedynie na wspomaganie procesu selekcji naturalnie możliwych do zajścia mutacji w genomie, pozwalających np. na zwiększenie ekspresji już obecnych tam genów.

Oddzielnym wyzwaniem jest dobór dodatkowych składników preparatów zawierających żywe mikroorganizmy, w celu zapewnienia stabilności, trwałości i biologicznej dostępności składników aktywnych. Wyniki najnowszych badań wskazują, że w tej roli dobrze sprawdzają się nanocząstki, jednak ich dobór zależy od właściwości aktywnych biologicznie składników preparatów.

Kraje Unii Europejskiej, obu Ameryk, a także Australia wprowadziły na rynek szereg produktów na bazie żywych mikroorganizmów. W ich produkcji na dużą skalę dominują wielkie koncerny, takie jak m. in. Monsanto i Bayer [te dwie firmy w 2016r. połączyły się], Syngenta, BASF, DuPont. Niektóre z polecanych środków oprócz szczepów wyselekcjonowanych spośród naturalnie występujących mikroorganizmów pod kątem posiadania jakiejś szczególnej cech zawierają mikroorganizmy zmodyfikowane genetycznie w sposób, który nie niesie zagrożeń dla środowiska, np. poprzez poprawę poziomu ekspresji pożądanego genu. Preparaty tego typu niekoniecznie muszą znajdować zbyt na rynku globalnym. Szereg z nich znajduje zastosowanie na rynkach lokalnych, ze względu na różnice warunków środowiskowych oraz repertuaru naturalnej fauny i flory w różnych rejonach geograficznych lub też różnice w metodach produkcji zwierzęcej lub roślinnej.

Mikroorganizmy użyteczne dla człowieka w zrównoważonej produkcji roślinnej lub zwierzęcej można podzielić na promujące wzrost roślin, biokontrolne oraz mikroorganizmy poprawiające stan zdrowotny zwierząt, w tym probiotyki, które mogą być dodawane do pasz. Światowy rynek tych produktów ocenia się na wiele miliardów E. Przykładowo: rynek na biopestycydy na bazie bakterii rodzaju *Bacillus* i *Pseudomonas* w 2014r. oceniono na blisko 1,5 mld E (Global Biopesticides Market Report, 2014-2019).

W kategorii produkowanych na świecie środków biokontrolnych preparaty na bazie żywych mikroorganizmów stanowią 16%. Ich aktywnymi składnikami są bakterie antagonistyczne w stosunku do patogenów, grzyby pasożytujące na innych patogenach (tzw. nadpasożyty), wirusy infekujące wybrane roślinne patogeny (w tym bakulowirusy infekujące określone owady szkodniki i bakteriofagi infekujące określone bakterie patogenne).

W Niemczech i w Wielkiej Brytanii, a także innych krajach zachodniej Europy powszechnie stosowane są metody ograniczania populacji określonych owadów szkodników roślin poprzez rozpylanie bakterii z rodzaju *Bacillus* naturalnie żerujących w ciałach tych owadów i produkujących śmiertelne dla nich toksyny. W Stanach Zjednoczonych AP w 2006r. zarejestrowano preparat AgriPhage, mieszankę żywych bakteriofagów przeciwko szczepom *Pseudomonas syringae* i *Xantomonas campestris*, do ochrony szklarniowych upraw papryki i pomidorów przed tymi patogenami, a także AgriPhage-CMM mieszankę żywych bakteriofagów przeciwko *Clavibacter michiganensis* – bakterii atakującej uprawy pomidorów. Z danych zwrotnych od farmerów wynika, że stosowanie preparatu zmniejsza straty w uprawach od 20 do nawet 80%. Również w Stanach Zjednoczonych w ochronie roślin przed

Erwinia amylovora stosuje się szczep innej bakterii *Pantoea agglomerans* zakażony bakteriofagiem infekującym też *E. amylovora* i działającym jak „koń trojański” poprzez uwalnianie tego bakteriofaga na plantacjach zakażonych *E. amylovora*. Prace nad preparatem AgriPhage prowadzące do jego powstania były długoletnim, przemyślanym przedsięwzięciem, w którym zespół naukowców dostał za zadanie opracowanie takiego preparatu i był finansowany przez firmę, widzącą potrzebę jego stworzenia.

Proces odkrywania składników preparatów na bazie żywych mikroorganizmów lub ich bioaktywnych produktów jest mniej kosztochłonny niż odkrywanie związków chemicznych o pożądanych właściwościach, ale nie jest on bezkosztowy. Na etapie początkowym wymaga nakładów na badanie zasobów bioróżnorodności mikroorganizmów, spośród których można dopiero wybrać te poszukiwane. Firma Marrone Bio Innovations z Kaliforni, która wprowadziła ostatnio na rynek 5 produktów biokontrolnych zawierających żywe bakterie, zapoczątkowała badania nad wyborem bakterii do tych produktów poprzez zsekwencjonowanie i analizę 18 tys. różnych genomów bakteryjnych.

Polska jest w Unii Europejskiej krajem o stosunkowo mało zniszczonych zasobach środowiska naturalnego i stosunkowo niedawno wprowadzonych metodach intensywnej produkcji rolnej, opartej głównie na stosowaniu środków chemicznych. Jednak już teraz widać niekorzystne skutki tych działań, a konieczność dostosowania np. metod poprawy produktywności lub ochrony przed chorobami w hodowli roślin i zwierząt do nowych przepisów UE, wynikających z doświadczeń krajów rozwiniętych, nakazuje intensyfikację badań nad naturalnymi sposobami ochrony środowiska oraz poprawy efektów ekonomicznych w produkcji roślinnej i zwierzęcej. Akty prawne UE wprowadzone w 2009r. nakładają na państwa członkowskie, obowiązek wspierania zintegrowanej ochrony roślin i rolnictwa ekologicznego.

Obecny rynek biologicznych produktów ochrony roślin w Polsce działa wyłącznie na bazie środków sprowadzanych z zagranicy, takie jak np. CONTANS XX (zawierający żywe organizmy preparat do ochrony korzeni i pędu roślin przed zgnilizną twardzinową) oraz POLYVERSUM WP (zawierający niepatogennego grzyba preparat do ochrony strefy korzeniowej roślin przed patogennymi grzybami), CEDOMON EO (zawiesina komórek bakterii *Pseudomonas chlororaphis* o działaniu przeciwgrzybiczym). Na 41 preparatów dopuszczonych do ochrony roślin w rolnictwie ekologicznym wymienionych w wykazie z 2017r., 11 to preparaty produkowane na bazie żywych mikroorganizmów. Niestety, wszystkie

są wytworem firm zagranicznych, głównie niemieckich i francuskich. Jedną z głównych przyczyn takiego stanu rzeczy, podkreślaną przez prezesów małych i średnich przedsiębiorstw są wymogi związane z uzyskaniem zezwoleń na dopuszczenie biologicznych środków ochrony roślin do obrotu, równie rygorystyczne jak wymogi związane z dopuszczeniem do obrotu środków chemicznych. Wymogom tym Polska podlega jako członek Unii Europejskiej. Koszty badań związane z pozyskaniem koniecznych certyfikatów są jednak ogromne, możliwe do udźwignięcia jedynie przez duże koncerny biotechnologiczne. Małe i średnie firmy nie są w stanie sprostać tym wymogom, bez pomocy ze strony państwa. Podobnie przedstawia się sytuacja z certyfikowanymi dodatkami do pasz zawierającymi żywe mikroorganizmy. W tym przypadku koszty wdrożenia do produkcji zwiększa wymóg wytwarzania takich środków zgodnie z procedurą GMP i GLP. W konsekwencji jedynym certyfikowanym polskim produktem tego typu jest LAVIPAN – probiotyk dla trzody chlewnej i kur firmy JHJ Sp. z.o.o.

Nieco lepiej wygląda sytuacja z wprowadzaniem do obrotu preparatów biologicznych stymulujących wzrost roślin lub poprawiających właściwości gleby, które wg prawa stanowią jedną z kategorii nawozów, przez co wymogi związane z uzyskaniem pozwolenia na wprowadzenie ich do obrotu są mniejsze, a procedury mniej kosztowne. Jednak preparaty te nie mogą w nazwie ani w opisie zawierać żadnej informacji, że posiadają również właściwości ochronne i mogą działać jako biopestycydy. Wtedy wymagałyby oddzielnego procesu certyfikacji. Tymczasem wiele bakterii promujących wzrost roślin działa również antagonistycznie lub bójczo w stosunku do roślinnych patogenów. Brak informacji o ochronnych właściwościach zawierających je preparatów jest przyczyną małego zainteresowania nimi wśród potencjalnych odbiorców. Rozwiązaniem byłoby wprowadzenie mniej rygorystycznych wymagań dotyczących certyfikacji tego typu preparatów, a to wymagałoby zmiany prawa UE. Jednakże, jak już wspomniano, koszty badań związane z opracowaniem skutecznych preparatów tego typu przewyższają możliwości małych i średnich firm.

6.2. Problemy biobankowania i eksploracji mikroorganizmów różnych środowisk

Początkiem tworzenia preparatów zawierających żywe mikroorganizmy lub produkowane przez nie substancje bioaktywne jest najczęściej tworzenie kolekcji mikroorganizmów izolowanych ze środowiska. Takie kolekcje, jeśli są dobrze prowadzone i grupują mikroorganizmy o określonych właściwościach są cennym zasobem w skali nie tylko

kraju, ale i świata. Co więcej izolaty z takich kolekcji mogą lepiej sprawdzać się w warunkach lokalnych, zbliżonych do warunków środowiska, z którego zostały wyizolowane. Dlatego zwykle są lepszym materiałem wyjściowym do tworzenia na ich bazie preparatów do stosowania w określonych rejonach geograficznych. Prace dyplomowe z zakresu mikrobiologii na wielu wydziałach biologii, czy biotechnologii polskich uczelni polegają często na izolacji i charakterystyce mikroorganizmów o określonych właściwościach. W związku z brakiem w wielu ośrodkach akademickich centralnych kolekcji mikroorganizmów takie izolaty często przepadają, zamiast stanowić cenny wkład do banku bioróżnorodności. Tymczasem w wielu krajach potencjał młodzieży akademickiej w zbieraniu i wstępnej charakterystyce określonych rodzajów mikroorganizmów jest systemowo wykorzystywany, Przykładem może być zainicjowany przez Instytut Bakteriofagowy w Pittsburgu, w Stanach Zjednoczonych, program izolacji [przez studentów współpracujących z uczelnią] bakteriofagów przeciwko *Mycobacterium avium* – nieinfekcyjnego dla człowieka rodzaju *Mycobacterium*. Ze względu na podobieństwo genetyczne *M. avium* i *M. tuberculosis* wiele wyizolowanych bakteriofagów infekowało również szczepy *M. tuberculosis* – sprawcy gruźlicy ludzi i zwierząt. Dzięki zainicjowaniu przed kilku laty tego programu obecnie Instytut w Pittsburgu posiada kolekcję kilkuset scharakteryzowanych na poziomie genomu bakteriofagów przeciwko *Mycobacterium*. Posłużyły one do izolacji genów kodujących białka toksyczne dla *M. tuberculosis* i mogące pomóc w zwalczaniu zakażeń tą bakterią. Wprowadzenie centralnego programu dofinansowywania banków bioróżnorodności mikroorganizmów w polskich uczelniach i innych instytucjach badających zasoby bioróżnorodności, a także banków informacji i takich zasobach byłoby istotnym krokiem naprzód w stymulacji współpracy pomiędzy przemysłem i instytucjami naukowymi w celu tworzenia, na bazie lokalnych mikroorganizmów, naturalnych produktów wspomagających wzrost roślin lub chroniących rośliny przed patogenami.

6.3. Konkurencja w badaniach bioróżnorodności oraz efekty opóźnień

Od momentu wprowadzenia wysoko wydajnych metod sekwencjonowania nowej generacji w światowych bankach danych notuje się coraz więcej zdeponowanych sekwencji genomów mikroorganizmów. Liczba nowych sekwencji pozyskiwanych dziennie na świecie idzie w setki i tysiące, choć często są to sekwencje obejmujące nie 100, a 90% genomu. Umożliwia to prowadzenie na szeroką skalę badań porównawczych, pozwalających określić

jakie geny, czy zespoły genów odpowiadają za określone przystosowania do środowiska. Wyniki tych badań wskazują, że wiele rozwiązań ewolucyjnych ma charakter globalny. Na przykład wiele szczepów określonych gatunków bakterii hamujących wzrost określonych grzybów patogennych koduje identyczne lub prawie identyczne białka odpowiedzialne za ten efekt, niezależnie czy szczepy te zostały wyizolowane w Polsce, w Korei, czy też w Stanach Zjednoczonych AP. Ochrona patentowa związana z wykorzystaniem produktu takiego genu przypada zatem zgodnie z regułą pierwszeństwa temu, kto pierwszy dokona zgłoszenia patentowego, dysponując odpowiednią sekwencją i jej powiązaniem z funkcją. Kraje opóźnione w eksploracji zasobów bioróżnorodności na swoich terenach, w tym Polska, mogą zostać daleko w tyle w tym wyścigu. Wraz ze wzrostem pozyskanych na świecie sekwencji genomów mikroorganizmów, prawdopodobieństwo znalezienia zupełnie nowych genów lub szczepów bakterii, czy grzybów, kodujących pożądaną cechę maleje. Tymczasem potencjał sprzętowy, umożliwiający charakterystykę krajowych zasobów bioróżnorodności jest olbrzymi. W programach strukturalnych współfinansowanych z funduszy Unii Europejskiej Polska pozyskała duże środki na zakup sprzętu nowej generacji do sekwencjonowania genomowego i metagenomowego, zarówno w ramach doposażania istniejących już jednostek naukowych, jak i przede wszystkim tworzenia nowych jednostek, w tym parków technologicznych. W myśl zasady maksymalnie ekonomicznego wykorzystania zasobów, sprzęt ten powinien pracować w sposób ciągły, tak by mógł zostać zamortyzowany i by przyniósł spodziewane korzyści naukowe lub aplikacyjne przed jego zestarzeniem się technologicznym, co obecnie następuje bardzo szybko. Kosztuje jednak nie tylko zakup sprzętu, ale przygotowanie materiału wyjściowego do badań, a także odczynniki, wysoko wykwalifikowana obsługa i serwis. Bez dofinansowania tego typu wydatków z budżetu państwa wkrótce wiele z tych świetnie wyposażonych ośrodków stanie się składnicą złomu.

6.4. Zadania dla świata nauki i przemysłu biotechnologicznego

Możliwości opracowywania preparatów na bazie mikroorganizmów służących biokontroli lub promujących wzrost roślin i zwierząt hodowanych na potrzeby żywienia są ogromne. Bogactwo naturalnie występujących mikroorganizmów o właściwościach poświadczonych w takich preparatach jest nie do ogarnięcia, nawet z wykorzystaniem współczesnych metod badawczych. Wiadomo jednak, że każdy organizm w przyrodzie ma swoich naturalnych wrogów, sprzymierzeńców lub konkurentów. Tylko kwestią czasu i

środków jest ich poznanie, a w interesie społeczeństwa leży wykorzystanie ich wybranych właściwości. Co więcej, w świetle obecnej wiedzy o współzależnościach organizmów w środowisku, poprawa warunków zrównoważonej gospodarki roślinnej i zwierzęcej nie będzie możliwa, bez wprowadzenia do powszechnego użytku preparatów na bazie mikroorganizmów, które zastąpią lub wspomogą w działaniu preparaty chemiczne dominujące obecnie w rolnictwie i hodowli zwierząt. Realizacja założeń UE w tym zakresie wymaga promocji rozwoju polskich firm, które będą chciały inwestować w badania i komercjalizację takich preparatów w oparciu o współpracę z instytucjami naukowymi i korzystając z zasobów banków bioróżnorodności. Mimo złożonych przyczyn opóźnień, działania w kierunku promocji współpracy nauki z przemysłem poparte dofinansowaniem na tworzenie banków bioróżnorodności, oraz ułatwiona rejestracja preparatów biokontrolnych lub promujących wzrost roślin przełożą się w przyszłości nie tylko na powstanie takich preparatów i wzrost konkurencyjności polskiej biotechnologii, ale też na stworzenie nowych stanowisk pracy dla mikrobiologów i biotechnologów, którzy dysponując współczesnymi narzędziami badawczymi takie preparaty tworzą.

6.5. Bariery w procesie komercjalizacji wiedzy w zakresie produktów na bazie mikroorganizmów służących do ochrony roślin, poprawy produktywności roślinnej i zwierzęcej oraz ochrony środowiska

Możliwości poprawy sytuacji proponowane przez przedsiębiorców mają określone uwarunkowania. Biorąc je pod uwagę trzeba pamiętać, że interesem przedsiębiorcy jest przede wszystkim osiągnięcie zysku, niezależnie od tego czy będzie on współpracował z jednostką naukową na terenie kraju, czy też kupi prawa do dystrybucji produktu od firmy zagranicznej. Stymulowanie rodzimego przemysłu biotechnologicznego tak, aby jego udział w tworzeniu dochodu narodowego przynajmniej zbliżył się do tego, który np. obserwujemy w Niemczech, wymaga istotnej pomocy finansowej państwa i odpowiedniej polityki informacyjnej. W szczególności:

1. Z punktu widzenia małych i średnich przedsiębiorstw proces komercjalizacji nie powinien trwać dłużej niż dwa lata. Małe i średnie firmy nie są w stanie wytrzymać długotrwałych obciążeń wynikających ze zobowiązań finansowych na badania i prace wdrożeniowe, bez osiągnięcia przychodów ze sprzedaży produktu.

2. Koszty związane z uzyskaniem potrzebnych certyfikatów i dopuszczeniem do obrotu produktów na bazie mikroorganizmów, wraz z obsługą prawną pozyskiwania tej dokumentacji przekraczają możliwości finansowe małych i średnich firm. Pomoc finansowa ze strony państwa zwiększyłaby możliwości firm w tym zakresie.
3. Małe i średnie firmy nie dysponują infrastrukturą badawczą potrzebną do opracowywania takich preparatów. Powszechna dostępność informacji o możliwościach metodycznych, zasobach biologicznych i zapleczu sprzętowym jednostek naukowych ułatwiłaby poszukiwania jednostek odpowiednich do nawiązania współpracy.
4. Wszelkie formy współpracy firm z jednostkami naukowymi, które są finansowane ze środków budżetowych lub funduszy strukturalnych wiążą się z tak dużą liczbą dodatkowych formalności administracyjnych, że wiele firm nie podejmuje tej współpracy. Ograniczenie formalności zlikwidowałoby ten czynnik demotywuujący.
5. Możliwości zwolnień z podatku dla firm, które prowadzą innowacyjne badania są za małe, żeby mogły działać motywująco. Należałoby zwiększyć te możliwości.
6. Świadomość społeczna w Polsce dotycząca korzyści ze stosowania naturalnych preparatów na bazie mikroorganizmów w rolnictwie i hodowli zwierząt jest tak niska, że bez szerokiej kampanii informacyjnej i edukacyjnej nie uda się przełamać tendencji rolników do zakupu głównie lub wyłącznie środków chemicznych. Bez wsparcia finansowego państwa małe i średnie firmy nie są w stanie ponieść kosztów szeroko zakrojonych działań marketingowych. Wprowadzenie możliwości wsparcia dałoby im taką szansę.
7. Niska świadomość społeczna w zakresie korzyści wynikających ze stosowania naturalnych preparatów na bazie mikroorganizmów wynika przynajmniej w części z braku dużego wyboru takich preparatów na polskim rynku. Ułatwienie procedur administracyjnych związanych z rejestracją środków zagranicznych powinno zwiększyć ich liczbę na rynku i tym samym przyzwyczaić społeczeństwo do zakupu i stosowania takich preparatów, w tym w przyszłości preparatów polskiej produkcji.
8. Budowanie świadomości społecznej w zakresie zrównoważonej biogospodarki przez media pokazujące korzyści płynące z takich działań.

6.6. Możliwości poprawy sytuacji widziane przez naukowców

1. Budowanie zaufania na linii nauka - przemysł poprzez możliwości wsparcia finansowego małych konferencji naukowo-przemysłowych, pozwalających na wymianę myśli oraz informacji o przedsięwzięciach lub osiągnięciach z zakresu wybranej tematyki, relacje osobiste, poddawanie ogólnych zarysów pomysłów naukowych na wdrożenia ewaluacji partnera przemysłowego.
2. Finansowanie tylko takich projektów komercjalizacyjnych, których wdrożenie w czasie akceptowalnym dla partnera przemysłowego, czyli nie więcej niż 2 lata, jest dobrze uargumentowane.
3. Zwiększenie finansowania na badania podstawowe o charakterze aplikacyjnym, bez konieczności udziału przedsiębiorcy, dla którego podejmowanie ryzyka finansowego na tym etapie jest zbyt wczesne.
4. Zapewnienie finansowania niezbędnego do tworzenia, utrzymania i rozwoju kolekcji mikroorganizmów na poziomie dużych jednostek. Wprowadzenie obowiązku deponowania najbardziej wartościowych szczepów w kolekcjach, np. szczepów wyizolowanych, czy skonstruowanych w ramach pracy dyplomowej lub doktorskiej, przed obroną pracy. Dobrym przykładem jest kolekcja mikroorganizmów Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, która działa na tej zasadzie. Dzięki temu zgromadzono np. dużą liczbę różnych izolatów bakterii mlekowych, które już wielokrotnie służyły i nadal służą do wyodrębnienia interesujących z punktu widzenia naukowego lub przemysłowego genów.
5. Zwiększenie środków budżetowych na utrzymanie infrastruktury instytutów naukowych i uczelni niezależnie od poziomu finansowania przyznawanego w ramach grantów; pozwoliłoby to na zapewnienie ciągłości badań, nawet na małą skalę, nad innowacyjnymi projektami, które często nie są kontynuowane z powodu braku środków.
6. Przesunięcie części środków grantowych z dużych projektów aplikacyjnych na niewielkie projekty typu „*proof of the concept*” służące potwierdzeniu słuszności założeń wstępnej koncepcji lub innowacyjnego pomysłu. Środki takie mogłyby być przyznawane np. w ramach programu „Projekty Biotechnologiczne Przyszłości”; udział w takim programie z pozytywnym wynikiem mógłby upoważniać do pozyskania również niewielkich, ale niezbędnych funduszy na analizę rynku, żeby można było przed ubieganiem się o finansowanie na dalsze, szerszej zakrojone badania aplikacyjne dokonać analizy, czy komercjalizacja pomysłu przyniesie

oczekiwane rezultaty finansowe. Brak ograniczeń wiekowych przy ubieganiu się o środki na tego typu badania.

7. Zmiana systemu przyznawania środków na badania aplikacyjne z systemu konkursowego na system ciągły oraz bardziej elastyczne warunki przystępowania do projektów, związane wyłącznie z możliwością ich realizacji. O konkurencyjności przemysłu decyduje innowacyjność rozwiązań i szybkość ich wprowadzania. Ścisłe limity, np. liczby konsorcjantów, liczby przedsiębiorstw itd., mogących przystąpić do konkursu są zwykle barierą powodującą koncentrację na tym jak je obejść, żeby móc projekt mimo wszystko zrealizować. Spowalnia to cały proces aplikowania i potem zmusza często do realizacji badań w warunkach nieoptymalnych.

8. Wprowadzenie wymogu aplikowania o finansowanie dużych projektów aplikacyjnych w systemie dwuetapowym: wstępna ocena pomysłu i strategii realizacji na pierwszym etapie i dopiero po pozytywnej ocenie zasadności projektu możliwość przystąpienia do drugiego etapu wymagającego dokładnego rozpisania projektu. Przy ograniczeniach budżetowych umożliwiających finansowanie niewielkiego procentu projektów, system dwuetapowy pozwoliłby na uniknięcie angażowania czasu wielu osób, przed oceną, czy proponowane przedsięwzięcie jest uzasadnione.

9. Wprowadzenie obowiązku niewielkiego wkładu twórców, np. 1-5%, w finansowanie ochrony intelektualnej ich wynalazków. Pozwoliłoby to zmniejszyć liczbę zgłoszeń patentowych, których komercjalizacja jest mało prawdopodobna.

10. Zmniejszenie biurokracji i poprawa systemu motywacyjnego pracowników administracyjnych uczelni, tak aby osoby aktywne w obsłudze projektów grantowych i pomocy w komercjalizacji badań były wynagradzane finansowo lepiej niż osoby bierne w tym zakresie.

11. Niedocenianym problemem w procesie komercjalizacji wyników badań naukowych przez przemysł jest problem wyceny rezultatów badań lub know-how w procesie sprzedaży licencji lub podejmowania umów o współpracy w zakresie rozwoju produktu. O ile wycena np. budynków czy mieszkań wymaga specjalnych uprawnień i opiera się na określonych regułach, w wycenie badań lub know-how panuje duża dowolność. Stwarza to bardzo poważne sprzeczności. Dyrektorzy instytutów i rektorzy uczelni ustalają wygórowane, jak na możliwości przedsiębiorców, wymogi finansowe przy podpisywaniu umów na udzielenie licencji, określających też często udział jednostek państwowych w przychodach ze sprzedaży.

We wszystkich tych przypadkach wisi nad nimi groźba, że kontrola skarbową przyjmując inną wycenę, obwini ich o działanie na szkodę skarbu państwa, co grozi poważnymi konsekwencjami. Przedsiębiorcy, kierując się zasadami czysto ekonomicznymi nie mogą zgadzać się na warunki zbyt wysokich wycen, ponieważ grozi im to brakiem zysków lub nawet upadłością przedsiębiorstw, a przecież weryfikacją trafności ryzyka inwestycyjnego są dopiero wymierne zyski ze sprzedaży. Kryterium uzyskania wzrostu produkcji i wytworzenia nowych miejsc pracy, a więc pobudzenia wzrostu gospodarczego, powinno być dobrem nadrzędnym. Dlatego niezbędne jest ustalenie reguł wycen i wyłonienie grona osób, które po uzyskaniu określonych uprawnień mogłyby takich wycen uwzględniając zarówno interes jednostek państwowych, jak i ryzyko przedsiębiorcy. Brak podjęcia takich działań grozi nam utratą możliwości komercjalizacji rezultatów prac naukowych albo ich wpływ zagranicę.

6.7. Podziękowania:

Rozdział 6 przygotowano na podstawie źródeł literaturowych, obserwacji własnych oraz informacji i opinii uzyskanych w rozmowach z:

- prof. dr hab. Aleksandrem Lisowskim – pełnomocnikiem rektora SGGW, Warszawa, do spraw współpracy z gospodarką;
- dr Michałem Borowym – członkiem zespołu ds. Współpracy z Gospodarką Centrum Innowacji i Transferu Technologii SGGW, Warszawa;
- prof. dr hab. Piotrem Zielenkiewiczem – dyrektorem Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa;
- prof. dr hab. Jackiem Bardowskim – prowadzącym badania nad bakteriami mlekowymi, autorem wielu patentów i kierownikiem zespołu Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa, współpracującego z firmami produkującymi wyroby mleczarskie na bazie najnowszych technologii;
- dr Michałem Pniakiem – prezesem firmy BIOCONT Polska Sp. z o. o. (małe przedsiębiorstwo specjalizujące się w obrocie biologicznymi środkami ochrony roślin);
- mgr Hieronimem Burchardtem – prezesem firmy JHJ Sp. z o. o. (małe przedsiębiorstwo specjalizujące się m. in. w produkcji probiotyków dla zwierząt i dodatków paszowych, uczestniczące w innowacyjnych projektach badawczych, m. in. w Programie Badań Stosowanych Narodowego Centrum Nauki; członek klastra żywnościowo-biomedyczo-biotechnologicznego NUTRIBIOMED);

7. Biotechnologia dla gospodarki o obiegu zamkniętym (*circular economy*)

Joanna Surmacz-Górska

7.1. Stan obecny

Wyczerpujące się na całym świecie zasoby naturalne i nasilające się negatywne tendencje zmian w środowisku wywołane procesami gospodarczymi wskazują od dłuższego czasu, że aktualnie obowiązujący model gospodarki liniowej, opartej na pobieraniu ze środowiska surowców, wytwarzaniu w dużych ilościach produktów o niskiej trwałości oraz odpadów wprowadzanych z powrotem do środowiska, stanowi poważne zagrożenie dla Ziemi i bezpiecznego życia jej mieszkańców. Liczne analizy i opracowania specjalistów różnych dyscyplin naukowych stały się podstawą do stworzenia nowego modelu gospodarki zwanego gospodarką o obiegu zamkniętym (GOZ, ang. *circular economy*). Idea gospodarki o obiegu zamkniętym sprowadza się w uproszczeniu do możliwie jak najdłuższego wykorzystywania wytworzonych produktów i zwracania w maksymalnym stopniu do procesów produkcyjnych wytworzonych odpadów. Wdrażanie tego nowego modelu gospodarczego wiąże się zatem z koniecznością rozwijania nowych technologii produkcyjnych, wykorzystujących odpady i zużyte materiały do tworzenia nowych dóbr materialnych z jednej strony, a z drugiej pozwalających na wytwarzanie produktów o jak najdłuższej trwałości. Komisja Europejska, która pod koniec 2015r. ogłosiła komunikat *Zamknięcie obiegu – plan działania UE dotyczący gospodarki o obiegu zamkniętym* stoi na stanowisku, że wdrożenie modelu gospodarki o obiegu zamkniętym powinno przyczynić się do wzrostu konkurencyjności europejskich przedsiębiorstw na światowym rynku i powstania około 2 milionów nowych miejsc pracy w perspektywie do 2030r. [1].

W celu wdrożenia gospodarki o obiegu zamkniętym Komisja Europejska zaleca państwom członkowskim przede wszystkim wzmocnienie istniejącego prawa w tym Ramowej Dyrektywy Odpadowej. Jako działania o znaczeniu priorytetowym wskazuje:

- determinację w realizacji celów związanych z ograniczeniem składowania bioodpadów na składowiskach odpadów;
- wdrażanie zasad hierarchii postępowania z odpadami zawartej w Ramowej Dyrektywie Odpadowej;
- wdrażanie systemów selektywnej zbiórki odpadów.

Te działania już przynoszą skutek, czego przykładem mogą być dane Eurostatu pokazujące, że procent odpadów komunalnych poddawanych recyklingowi lub kompostowaniu wzrósł z 31% w 2004r. do 44% w 2014r. Niemniej jednak potrzebne są dalsze kroki i stąd w Parlamencie Europejskim cały czas trwają prace nad regulacjami prawnymi i nowymi celami, które mają stymulować kraje członkowskie do wdrażania nowego modelu gospodarki. Przykładem takich działań może być przyjęte 14 marca 2017r. stanowisko europosłów prezentujące nowe cele [2]. Mówi ono o tym, że 70% odpadów powinno trafiać do recyklingu. Składowanie odpadów komunalnych powinno być zredukowane do 50% w 2020r. Jednocześnie znaczny nacisk aktualnie jest kładziony na ograniczenie powstawania odpadów żywnościowych. Obecnie w UE marnuje się około 89 mln ton rocznie – 180 kg/osobę/rok. Ich ilość, według europosłów, powinna być zmniejszona o połowę w 2030 r.

Przedstawione stanowisko europarlamentarzystów stanowi podstawę aktualnie opracowywanych nowych przepisów europejskich określających nowe pułapy docelowe. Zakładają one, że do 2020r. ponad 50%, a w 2030r. co najmniej 70% masy odpadów komunalnych powinno podlegać recyklingowi i ponownemu użyciu. Opakowania (papier, tektura, tworzywa sztuczne, szkło, metal, drewno) powinny podlegać recyklingowi na poziomie 80% do 2030r. Jedynie do 10% masy odpadów komunalnych będzie mogło być składowanych na składowiskach najpóźniej do 2030r. Ilość odpadów żywnościowych powinna być zredukowana o 30% do 2025r. i o 50% do 2030r.

Przedstawione nowe cele będą stanowiły dla Polski poważne wyzwanie; mimo że 32% odpadów komunalnych było w Polsce w 2014r. poddawanych recyklingowi lub kompostowaniu, co daje wartość zbliżoną do średniej unijnej (44%), to nadal kierowaliśmy na składowiska 53% odpadów. Średnia unijna w tym przypadku wynosiła już tylko 28% [2]. Szczególną uwagę Komisja Europejska zwraca na bioodpady, których rocznie powstaje w Unii Europejskiej 88 milionów ton. Komisja zwraca uwagę, że poprawa w zagospodarowaniu bioodpadów, bazując na już istniejących regulacjach prawnych, powinna być źródłem środowiskowych i ekonomicznych korzyści określanych między 1,5 a 7 mld E.

Wdrożenie gospodarki o obiegu zamkniętym w Polsce będzie wymagało wielu długofalowych zmian w krajowej ekonomii, wprowadzenia nowych technologii, nowego stylu konsumpcji dóbr i usług. Przy czym szczególny wysiłek modernizacyjny powinien dotyczyć nie tylko gospodarki odpadami, ale również gospodarki wodno-ściekowej w celu dalszego ograniczania i odzysku zużycia wody, energii i cennych substancji ze ścieków, zwiększenia

udziału energii produkowanej z odnawialnych źródeł, racjonalnego gospodarowania przestrzenią oraz poszanowania środowiska naturalnego [1].

Analiza założeń gospodarki o obiegu zamkniętym, jak i cele wyznaczone w tym zakresie przez Komisję Europejską wskazują, że ważnym elementem GOZ jest biogospodarka, dla której surowcem jest między innymi szeroko pojęta biomasa, a podstawę działania stanowią procesy biologiczne będące składowymi różnorodnych biotechnologii. Biogospodarka w służbie GOZ umożliwia ponowne wykorzystanie odpadów organicznych pochodzących głównie z rolnictwa, przemysłu przetwórstwa rolno-spożywczego, leśnictwa, rybactwa, gospodarstw domowych, oczyszczalni ścieków. Pozwala w ten sposób nie tylko ograniczać ilość odpadów organicznych składowanych na składowiskach lub spalanych, ale ogranicza w znacznym stopniu skażenie środowiska, a w tym degradację gleb i wód.

7.2. Odzysk energii

Pozyskiwanie energii metodami biologicznymi realizowane w ramach gospodarki o obiegu zamkniętym odbywa się z wykorzystaniem odpadów organicznych pochodzących z wielu gałęzi przemysłu, głównie z upraw roślin spożywczych i przemysłowych, hodowli zwierząt, przetwórstwa rolno-spożywczego, leśnictwa itp. Wykorzystywane są w tym celu również odpady komunalne, zwłaszcza wyselekcjonowana frakcja biologiczna, a także związki organiczne znajdujące się w ściekach miejskich i przemysłowych oraz osadach ściekowych. Prowadzone są także specjalne uprawy roślin energetycznych przeznaczonych wyłącznie do produkcji energii. Głównym sposobem wykorzystywanym do pozyskiwania energii z wymienionych odpadów jest fermentacja metanowa składająca się z kilku faz, w których bez dostępu tlenu różne grupy bakterii współdziałając ze sobą przekształcają związki organiczne w biogaz zawierający w swym składzie około 65% metanu i 35% dwutlenku węgla. Biogaz po osuszeniu i oczyszczeniu może być wykorzystywany do produkcji energii elektrycznej i ciepła na miejscu w agregatach kogeneracyjnych, może też być uszlachetniony przez usunięcie z niego dwutlenku węgla i po sprężeniu potraktowany podobnie jak gaz ziemny (CNG lub LNG). Przykładem wykorzystania takiego gazu oprócz zatłoczenia do sieci jest zasilanie nim np. autobusów transportu miejskiego lub taksówek w takich krajach jak Szwecja czy Szwajcaria. Również Hiszpanie planują wykorzystywać biometan do zasilania samochodów. W październiku 2016r. firmy SEAT i Aqualia rozpoczęły projekt wraz z kilkoma uniwersytetami w celu wykorzystania osadów ściekowych do produkcji biometanu. Posłuży on

do zasilania aut przystosowanych do tankowania CNG. Biometan wyprodukowany z dziennej produkcji osadów ściekowych powstałych w wyniku oczyszczenia około 1 mln litrów ścieków ma wystarczyć dla 300 pojazdów [3]. W Polsce starania, aby biometan mógł być podobnie wykorzystywany jak w innych krajach czyni Unia Producentów i Pracodawców Przemysłu Biogazowego (UPEBI).

Fermentacja metanowa może być realizowana pod postacią wielu technologii dostępnych na rynku, dostosowanych do różnych rodzajów bioodpadów. Znane i dostępne od wielu lat są technologie pozwalające przetwarzać w biogaz związki organiczne obecne w ściekach przemysłowych powstających w zakładach przemysłu spożywczego, odpady z upraw i hodowli zwierząt (biogazownie rolnicze), osady ściekowe itd. Technologie te różnią się od siebie przede wszystkim stężeniem suchej masy w reaktorach, temperaturą, budową reaktora, sposobem jego zasilania i mieszania, liczbą stopni, na które fermentacja została podzielona itd. Coraz większym zainteresowaniem gospodarki o obiegu zamkniętym cieszą się rozwiązania pozwalające na prowadzenie kofermentacji bioodpadów, biomasy różnego pochodzenia oraz ścieków i osadów ściekowych w instalacjach zwanych biorafineriami, gdyż pozwalają ze zgromadzonych z różnych źródeł bioodpadów produkować biometan w dużych ilościach i jednocześnie pozyskiwać inne wartościowe substancje z odpadów i ścieków [4]. Przykład biorafinerii zostanie omówiony w końcowej części rozdziału.

Innym rozwiązaniem pozwalającym pozyskać energię elektryczną z organicznych substancji odpadowych są mikrobiologiczne ogniwa paliwowe MFCs (ang. *microbial fuel cells*), w których mikroorganizmy wykorzystują związki organiczne i przekształcają energię chemiczną w nich zawartą w energię elektryczną. Działanie mikrobiologicznych ogniw paliwowych wykorzystuje mikroorganizmy ulokowane w części zawierającej anodę, zwykle tworzące na niej biofilm. Elektryony pochodzące z utleniania związków organicznych przez mikroorganizmy są przekazywane na anodę, a protony z tej części ogniwa przepływają przez membranę do części katodowej. Przemieszczające się od anody do katody elektrony dzięki różnicy potencjałów wytwarzają prąd, natomiast na katodzie dzięki redukcji tlenu i połączeniu z protonami powstają cząsteczki wody [4,5]. Prąd z MFC może być wykorzystywany do zasilania niewielkich urządzeń elektrycznych, ale też inteligentnych maszyn pozyskujących energię z rozkładu materii organicznej lub implantowanych urządzeń medycznych zastępując w ten sposób baterie, w oczyszczalniach ścieków może zasilać różnego rodzaju sensory monitorujące przebieg procesów oczyszczania. Natomiast zmodyfikowane MFC mogą być

wykorzystywane w wielu innych rozwiązaniach, jak choćby przy odsalaniu wody morskiej lub do pozyskiwania wodoru [5].

7.3. Kwasy karboksylowe i wodór

Fermentacja metanowa wykorzystywana do produkcji biometanu jest wielofazowa. Tworzenie metanu w fazie zwanej metanogenną poprzedzają fazy, w których zachodzi najpierw hydroliza wielkocząsteczkowych polimerów organicznych i powstawanie kwasów organicznych, w tym lotnych kwasów tłuszczowych, a następnie octanów. Towarzyszy im wydzielanie wodoru. Produkcja tych produktów pośrednich fermentacji metanowej jest wykorzystywana do tworzenia technologii pozyskiwania ze ścieków i odpadów organicznych biowodoru i kwasów organicznych zamiast końcowego produktu jakim jest biometan. Powstające w wyniku fazy kwaśnej lotne kwasy tłuszczowe nie są jako takie najlepszym paliwem dlatego rozwijane są technologie ich dalszego wykorzystania do produkcji bioplastików, energii elektrycznej w mikrobiologicznych ogniwach paliwowych lub wytwarzania z nich średniołańcuchowych kwasów (C6 lub C8) poprzez wydłużenie łańcucha karboksylowego. Średniołańcuchowe kwasy organiczne mogą być dalej wykorzystane jako prekursory biopaliw lub innych cennych produktów chemicznych. Spośród średniołańcuchowych kwasów organicznych aktualnie najwięcej uwagi poświęca się badaniom nad pozyskiwaniem przez mieszane populacje mikroorganizmów w procesach fermentacyjnych kwasu kapronowego (C6) [4,6]. Wynika to przede wszystkim z korzyści ekonomicznych jakie niesie za sobą produkcja kwasu kapronowego. Cena kwasu kapronowego w sprzedaży w zależności od wielkości zamówienia dochodzi do nawet 12 000 zł za tonę [12], a cena 1 kilograma waha się między 2 a 10 USD [13]. Ceny te przekraczają znacznie wartość innych produktów fermentacji beztlenowej. Szacunkowa wartość metanu określona przez przeliczenie wartości energetycznej wynosi około 700 zł/tonę, a etanolu ok. 1200 zł/tonę. Dodatkowo kwas ten jest łatwo separowany z mieszaniny pofermentacyjnej ponieważ jego rozpuszczalność wynosi ok. 1% i powyżej tego stężenia łatwo można go separować w sposób ciągły [11]. Instalacją do produkcji kwasów średniołańcuchowych w skali co najmniej demonstracyjnej dysponuje aktualnie np. firma Chaincraft z Holandii [14].

7.4. Biodegradowalne polimery

Zawarte w ściekach związki organiczne mogą być wykorzystane nie tylko do produkcji energii, ale dają możliwość produkowania biodegradowalnych termoplastycznych polimerów zwanych potocznie bioplastikami. Są to polihydroksyalkanoiany PHA (ang. polyhydroxyalkanoates) lub inaczej polihydroksykwas alkanowe - substancje syntezowane przez bakterie jako zapasowe źródło węgla, energii i równoważników redukcyjnych w odpowiedzi na zmienne, okresowo niekorzystne warunki wzrostu. Bakterie syntezują PHA gdy mają do dyspozycji dużo łatwo przyswajalnych związków organicznych w naprzemiennych warunkach beztlenowo-tlenowych lub tlenowych charakteryzujących się okresowym niedoborem związków biogennych. Skład syntezowanych PHA zależy od wykorzystywanych przez bakterie substratów, a produkcja może być prowadzona zarówno przez czyste kultury bakterii, jak i mieszane populacje mikroorganizmów, na przykład przez mikroorganizmy osadu czynnego szeroko stosowanego do oczyszczania ścieków w miejskich i przemysłowych oczyszczalniach ścieków [7,15].

Substancje te jako łatwo biodegradowalne z powodzeniem zastępują odpowiedniki produkowane z ropy naftowej ograniczając wykorzystanie paliw kopalnych. Wykorzystywane jako żywice, kompozyty, laminaty, folie, substancje klejące, włókna i tkaniny nietkane ulegając łatwo biodegradacji przysługują się ochronie środowiska [4,7,15]. Nad technologiami i opłacalnością produkcji bioplastików z wykorzystaniem ścieków aktualnie pracuje wiele jednostek badawczych i badawczo-rozwojowych na całym świecie, jak również w Polsce [7,15]

Wdrażanie gospodarki o obiegu zamkniętym, a w konsekwencji coraz większe zainteresowanie związkami organicznymi zawartymi w ściekach jako substratami do produkcji energii i cennych substancji, spowodował powstanie nowego paradygmatu oczyszczalni ścieków. Obok konieczności oczyszczania ścieków - zgodnie z coraz to bardziej zaostrzonymi normami jakości ścieków oczyszczonych - stawia się przed oczyszczalnią nowe zadania, które przekształcają ją w biorafinerię. Wprowadzane do oczyszczalni nowe procesy związane z produkcją energii i cennych substancji powodują wyprowadzenie związków organicznych z głównego strumienia ścieków pozostawiając w nim mineralne związki fosforu i azotu. Spowodowało to konieczność rozwijania i wprowadzania nowych metod oczyszczania ścieków ubogich w związki organiczne i bogatych w azot i fosfor. Ze względu na ograniczone światowe zasoby fosforu bardzo intensywnie rozwijane są w ostatnich latach metody odzysku fosforu w postaci różnych związków umożliwiających ich dalsze wykorzystanie jako substancji

nawozowych. Są to metody oparte głównie na procesach strącania i krystalizacji pozwalające odzyskać fosfor w postaci fosforanu wapnia, żelaza bądź fosforanu amonowo-magnezowego MAP (ang. *magnesium ammonium phosphate*) popularnie zwanego struwitem. Podobnie, wykorzystując metody fizyczno-chemiczne, można odzyskiwać azot ze ścieków, jednak metody te nie cieszą się tak dużą popularnością w nowo rozwijanej idei oczyszczalni ścieków jako biorafinerii, jak biologiczna metoda usuwania azotu z wykorzystaniem częściowej nitryfikacji i procesu anammox. Metoda ta wykorzystuje dwie grupy bakterii autotroficznych – utleniające amoniak do azotanów (III) bakterie nitryfikacyjne i bakterie anammox utleniające beztlenowo amoniak do azotu gazowego z wykorzystaniem azotanów (III) jako ostatniego akceptora elektronów. Choć opracowane w ostatnich latach technologie wykorzystujące tę metodę nie dają możliwości odzysku azotu, to pozwalają na jego usuwanie przy bardzo ograniczonych nakładach energetycznych i znikomej emisji dwutlenku węgla, co czyni je bardzo atrakcyjnymi. Aktualnie ten sposób usuwania azotu jest stosowany na skalę techniczną w bocznych ciągach oczyszczalni ścieków do usuwania azotu z wód pochodzących z odwadniania przefermentowanych osadów ściekowych, jednak w związku z zapotrzebowaniem na związki organiczne ze ścieków do produkcji energii i cennych substancji chemicznych trwają intensywne prace w wielu laboratoriach na całym świecie nad jego wprowadzeniem do głównego ciągu oczyszczalni ścieków, gdzie oczyszczane będą ścieki pozbawione związków organicznych [4,8,9].

7.5. Oczyszczalnia ścieków jako biorafineria

Wdrażanie założeń gospodarki o obiegu zamkniętym spowodowało wykreowanie idei przekształcenia oczyszczalni ścieków w biorafinerie zagospodarowujące różnego rodzaju odpady (odpady stałe i ścieki) bogate w substancje organiczne. Jednym z przykładów wdrażania tej idei jest koncepcja biorafinerii w Billund w Danii. Jest to projekt demonstracyjny o tytule *Oczyszczalnia ścieków przyszłości (Wastewater Treatment Plant of the Future)*. Sercem biorafinerii jest instalacja fermentacji metanowej, w której wytwarzany jest biogaz z osadów ściekowych pochodzących z oczyszczalni ścieków, organicznych odpadów pochodzących z przemysłu i z wysegregowanych z odpadów z gospodarstw domowych, odpadów z ferm hodowlanych i rolnictwa. Produkcji biogazu towarzyszy wytwarzanie bioplastików. Azot ze ścieków jest usuwany z wykorzystaniem procesu anammox, a fosfor jest odzyskiwany. Natomiast z pozostałej po fermentacji materii organicznej produkowany jest nawóz organiczny dla rolnictwa [4,10].

Przykładem wdrażania w Polsce zasad gospodarki o obiegu zamkniętym w oczyszczalniach ścieków może być Regionalne Centrum Gospodarki Wodnej w Tychach zarządzające oczyszczalnią miejską i będące inwestorem oraz przyszłym eksploatatorem Parku Wodnego w Tychach. Park Wodny w Tychach to olbrzymi kompleks sportowo-rekreacyjny o powierzchni 16 tys. m² z czego baseny zajmują 1700 m². Obiekt ten będzie zasilany biogazem wytwarzanym w Oczyszczalni Ścieków Tychy-Urbanowice, gdzie do komór fermentacyjnych trafiają nie tylko osady ściekowe powstające w oczyszczalni, ale także odpady z różnych zakładów przemysłowych. Dzięki temu energia elektryczna i ciepło wytwarzane z biogazu w dwóch agregatach kogeneracyjnych o mocy energetycznej/ciepłej 400/400 kW każdy ma szansę zgodnie z projektem inwestora pokryć całościowe zapotrzebowanie na ciepło i energię elektryczną powstającego obiektu. Na oczyszczalni ma powstać także instalacja uszlachetniania biogazu, dzięki czemu specjalnym rurociągiem do Parku Wodnego będzie trafiał oczyszczony biometan [16].

7.6. Literatura

1. Bachorz M. Polska droga do gospodarki o obiegu zamkniętym. Opis sytuacji i rekomendacje. IGOZ, 2017 ISBN 978-83-947616-0-8 (Publikacja elektroniczna do ściągnięcia w formacie PDF, dostępna na stronie internetowej www.igoz.org w dziale Baza Wiedzy).
2. Zmiany w zarządzaniu odpadami: zamiast na wysypisko, do recyklingu. Strona Parlamentu Europejskiego, Społeczeństwo 14.03.2017.
3. <http://www.seat.com/corporate/news/corporate/smart-green-gas-project.html> z dn. 17.06.2017.
4. Holmgren K.E., Li H., Verstraete W., Cornel P. State of the art compendium report on resource recovery from water. IWA Resources Recovery Cluster, IWA, 2015.
5. Markowska K., Grudniak A. M., Wolska K. I. (2013). Mikrobiologiczne ogniwa paliwowe: podstawy technologii, jej ograniczenia i potencjalne zastosowania. *Postępy Mikrobiologii*, 52 (1), 29-40.
6. Oleśkiewicz-Popiel P. Koncepcje biorafinerii przetwarzających surowce odpadowe. Wydawnictwo Politechniki Poznańskiej, Poznań, 2015.
7. Klimiuk E. (red.) Polihydroksykwas syntezowane przez mikroorganizmy: właściwości, metody wytwarzania i zastosowanie. Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, 2011.
8. Cema G., Surmacz-Górska J., Gutwiński P., Ziemińska-Buczyńska A., Płonka L., Tomaszewski M. (2016). Wykorzystanie procesu częściowej nitrifikacji Anammox

w oczyszczaniu ścieków – doświadczenia w Politechnice Śląskiej. *Gaz, Woda i Technika Sanitarna*, 90 (12), 472-475.

9. Cema G., Szatkowska B., Plaza E., Trela J., Surmacz-Górska J. (2006) Nitrogen removal rates at a technical-scale pilot plant with the one-stage partial nitrification/Anammox process. *Water Science Technology* 54 (8), 209-217.

10. <http://www.billundbiorefinery.dk/en/> z 17.06.2017 r.

11. Produkcja kwasu kapronowego za pomocą mikrobiomu, NCBR Lider V, LIDER/013/261/L-5/13/NCBR/2014

12. http://www.molbase.com/en/search.html?search_keyword=hexanoic%20acid&?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=hexanoic%20acid&gclid=CjwKCAjwk4vMBRAgEiwA4ftLs_bcu_eVLZONP2IYZkCQWaqAzHjj2sfkE2mRorhKH-78o-JuXI_j1xoCbicQAvD_BwE z dn. 02.08.2017r.

13. https://www.alibaba.com/product-detail/Best-price-for-hexanoic-acid-142_60454708492.html?spm=a2700.7724857.main07.55.37462e99mc2ysy z 02.08.2017r.

14. <http://www.chaincraft.nl/home-en/> z 02.08.2017.

15. Ciesielski S., Możejko J., Pisutpaisal N. (2015). Plant oils as promising substrates for polyhydroxyalkanoates production. *Journal of Cleaner Production*, 106, 408-421.

16. <http://www.rcgw.pl/pl/park-wodny> z 02.08.2017.

8. Biofarmaceutyki i biotechnologia farmaceutyczna

Małgorzata Kęsik-Brodacka

Substancje farmaceutyczne tworzą podstawę nowoczesnych terapii leczniczych. Wśród leków tradycyjnych, otrzymywanych na drodze procesów chemicznych, stosowane są również biofarmaceutyki. Są to preparaty wytwarzane w procesach biotechnologicznych z wykorzystaniem technik inżynierii genetycznej, zawierające białka lub kwasy nukleinowe o właściwościach terapeutycznych. Termin biofarmaceutyki powstał w latach 80. ubiegłego wieku by wyodrębnić tę grupę leków spośród szerokiej kategorii bioleków czyli farmaceutyków wytwarzanych tradycyjnymi metodami biologicznymi.

Biofarmaceutyki są coraz częściej stosowane w niemal wszystkich dziedzinach medycyny. Stały się jednymi z najbardziej efektywnych metod klinicznych leczenia szerokiego spektrum chorób: od nowotworów po zaburzenia metaboliczne.

8.1. Znaczenie biotechnologii w farmacji

Biofarmaceutyki stanowią niezwykle cenną grupę leków obejmującą: rekombinowane hormony, interleukiny, interferony, przeciwciała monoklonalne, hematopoetyczne czynniki wzrostu, czynnik martwicy nowotworów, czynniki krzepnięcia krwi, preparaty trombolityczne, enzymy terapeutyczne oraz szczepionki. Rynek leków biologicznych jest obecnie jednym z najprężniej rozwijających się segmentów przemysłu farmaceutycznego. Spośród wszystkich dostępnych produktów medycznych ponad 20% stanowią leki biotechnologiczne. Wynika to z zalet biofarmaceutyków. Jedną z nich jest to, że działają tylko na określony cel terapeutyczny, rzadko powodując skutki uboczne, które są spotykane przy stosowaniu konwencjonalnych leków drobnocząsteczkowych. Biofarmaceutyki w porównaniu do tradycyjnych leków, odznaczają się wysoką swoistością i aktywnością [1]. Zastosowanie biofarmaceutyków pozwoliło na leczenie chorych, dla których tradycyjne leki chemiczne były nieskuteczne (np. chorych na cukrzycę).

Białka stanowiące substancję aktywną biofarmaceutyków mogą być produkowane w systemach prokariotycznych (głównie w *Escherichia coli*), lub eukariotycznych. Eukariotyczne systemy produkcji białek rekombinowanych mogą być oparte na grzybach (*Saccharomyces cerevisiae* i *Pichia pastoris*), ssakach (gł. system oparty na linii komórkowej

Chinese hamster ovary-CHO) oraz owadzych liniach komórkowych. Do produkcji mogą być również wykorzystane zwierzęta transgeniczne. Produkowane przez te zwierzęta białka rekombinowane wydzielane są do ich mleka. W 2006r. w UE (natomiast w 2009r. w USA) pojawił się pierwszy zarejestrowany biofarmaceutyk ATryn (podawany pacjentom z wrodzonym niedoborem antytrombiny), którego substancja czynna produkowana jest w transgenicznych zwierzętach (kozach).

Możliwość produkcji substancji aktywnych z wykorzystaniem technologii rekombinowanego DNA, których pozyskiwanie z naturalnych źródeł było trudne lub kosztowne, spowodowała przełom w biotechnologii. Możliwość ta uniezależniła produkcję leku od problemu ograniczonej ilości odpowiednich surowców, jak również wyeliminowała zagrożenie zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B czy HIV spowodowane możliwym zanieczyszczeniem białek izolowanych z naturalnych źródeł. Przykładem uniezależnienia od substancji aktywnych pozyskiwanych z naturalnych źródeł jest prowadzona wspólnie terapia cukrzycy.

Pierwotnie leczenie cukrzycy z zastosowaniem insuliny było mniej skuteczne i łączyło się z wieloma efektami ubocznymi. Wynikało to z faktu, że insulina stosowana w celach leczniczych była pochodzenia zwierzęcego. Izolowano ją z trzustki świni. Insulina świńska różni się od ludzkiej zaledwie jednym aminokwasem, niemniej jednak ta niezgodność była przyczyną reakcji obronnych ludzkiego układu odpornościowego powodując miejscowe i/lub ogólne odczyny uczuleniowe. Przełomem w dziedzinie leczenia cukrzycy było zastosowanie opracowanej w 1982r. przez firmę Genentech insuliny wytwarzanej metodami biotechnologicznymi w komórkach bakterii niosących gen hormonu ludzkiego. Opracowana insulina była tożsama z naturalną insuliną ludzką. Pozwoliło to na wyeliminowanie niekorzystnych efektów ubocznych stosowania świńskiej insuliny, jak również pozwoliło na pozyskiwanie ilości leku wystarczającej do terapii wzrastającej populacji chorych. Kolejno opracowywane biofarmaceutyki zaczęły zastępować farmaceutyki wytworzone przy użyciu tradycyjnych metod, które obejmowały np. ekstrahowanie białek terapeutycznych z ludzkich narządów, pobieranych od osób zmarłych, narządów zwierząt lub odseparowywanych frakcji krwi ludzkiej.

Pierwszymi biofarmaceutykami były białka rekombinowane odpowiadające naturalnym białkom człowieka. Stanowią one pierwszą generację tych leków. Opracowane zostały z myślą o uzupełnieniu lub zastąpieniu naturalnych białek. Szybko dostrzeżono ogromny potencjał

terapeutyczny tkwiący w lekach opartych na białkach wytworzonych z udziałem rozwijających się metod inżynierii genetycznej. Umożliwiają one produkcję na dużą skalę właściwie każdego białka, którego sekwencja aminokwasowa jest poznana.

Kolejnym etapem rozwoju w opracowywaniu biofarmaceutyków było wytworzenie białek, które były celowo zmodyfikowanymi odpowiednikami naturalnie istniejących polipeptydów. Wprowadzone zmiany miały na celu uczynienie ich „lepszymi”, tzn. wywołującymi silniejszy efekt kliniczny w odniesieniu do naturalnie występujących odpowiedników. W tym celu białka te zostały zoptymalizowane pod względem ich biodystrybucji, farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Wprowadzone modyfikacje obejmują m. in. zmiany sekwencji aminokwasowej czy wzoru glikozylacji danego białka. Stanowią one drugą generację biofarmaceutyków. Pierwszym tego typu biofarmaceutykiem gdzie wprowadzono zmiany na poziomie sekwencji aminokwasowej, był szybko działający analog insuliny Humalog/Lisprolog zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 1996r.

Do drugiej generacji biofarmaceutyków należą również białka fuzyjne, stanowiące jedne z najbardziej innowacyjnych produktów inżynierii genetycznej. Składają się one z dwóch (lub potencjalnie więcej) naturalnych białek czy fragmentów białek połączonych ze sobą bezpośrednio lub za pomocą krótkiego linkera. Łączenie białek terapeutycznych z fragmentami przeciwciał lub całymi przeciwciałami, ma na celu uzyskanie białek fuzyjnych o ulepszonych właściwościach, takich jak: wydłużenie biologicznego okresu półtrwania czy wyższa aktywność formy dimerycznej w porównaniu z monomeryczną.

Powstawanie nowych leków, w innowacyjnych obszarach terapii i o poprawionych właściwościach ich nowych postaci farmaceutycznych, wiąże się z postępowaniem w nauce obejmującym poznanie mechanizmów działania aktywnych biologicznie związków chemicznych na poziomie komórkowym oraz z rozwojem technologii „omikowych“. Dziś nowe biofarmaceutyki spełniają specyficzne kryteria kliniczne i przewyższają natywne białka właściwościami farmakokinetycznymi, stabilnością, bezpieczeństwem, selektywnością, zmniejszoną immunogennością, czy podwyższoną specyficznością substratową. W ten sposób nauka zniosła ograniczenie biofarmaceutyków do prostego naśladowania fizjologicznej roli białka. Tworzone w ten sposób biofarmaceutyki o stale rosnących zastosowaniach terapeutycznych zdobywają coraz bardziej znaczącą pozycję na światowym rynku leków.

Oprócz białek rekombinowanych substancją aktywną biofarmaceutyków może być również kwas nukleinowy. Przełomem w sektorze biofarmaceutyków była rejestracja w 2012r.

pierwszej terapii genowej dopuszczonej do użytku na terenie Unii Europejskiej. Terapia opracowanym lekiem opartym na DNA (Alipogene tiparvovec, nazwa handlowa: Glybera) polega na kompensacji niedoboru lipazy lipoproteinowej (LPLD), występującego w rzadkich dziedzicznych zaburzeniach, które mogą prowadzić do ciężkich zapaleń trzustki.

8.2. Znaczenie gospodarcze biofarmaceutyków – ujęcie globalne

Sektor farmaceutyczny jest niezmiennie jedną z najlepiej rozwijających się gałęzi przemysłu na całym świecie. Rynek sprzedaży rekombinowanych białek terapeutycznych i przeciwciał osiągnął w 2016r. poziom 163 mld USD i wzrósł o 5,8% w stosunku do 2015r. [2]. Szacuje się, że rynek ten do 2020r. może osiągnąć poziom 208 mld USD.

Za większość zysków ze sprzedaży biofarmaceutyków odpowiada jedna grupa tych leków, a mianowicie terapeutyczne przeciwciała monoklonalne. Stanowią one jeden z najszybciej rozwijających się segmentów światowego rynku biofarmaceutycznego. Od momentu rejestracji pierwszego przeciwciała monoklonalnego w 1986r. rynek sprzedaży przeciwciał monoklonalnych stale rośnie i w 2016r. osiągnął poziom blisko 107 mld USD [2]. Stanowiło to blisko 66% całkowitej sprzedaży biofarmaceutyków.

W 2016r. główną grupę stanowiły przeciwciała należące do grupy leków modyfikujących przebieg choroby skierowane przeciwko białkom związanym z procesem zapalnym (anty-TNF). Grupa ta obejmowała 23,7% całej sprzedaży biofarmaceutyków. Przy czym najlepiej sprzedającym się produktem w tej grupie był adalimumab (Humira Pen) będący inhibitorem TNF- α , wykorzystywanym w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i stanów pokrewnych. Sprzedaż tego leku osiągnęła w 2016r. poziom blisko 16,5 mln USD [2] co stanowi 42,6% sprzedaży całej grupy.

Drugą największą grupą były przeciwciała wykorzystywane w leczeniu chorób onkologicznych. Stanowiły one blisko 22% całej sprzedaży. Najlepiej sprzedającym się lekiem z tej grupy był rituximab (Rituxan/MabThera) będący ludzko-mysim chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20. Sprzedaż tego leku osiągnęła w 2016r. poziom 7,3 mld USD [2], co stanowiło 20,5% sprzedaży całej grupy.

Insuliny i analogi insulin to trzecia największa grupa biofarmaceutyków stanowiąca 12,6% całej sprzedaży w 2016r. Najlepiej sprzedającą się insuliną była insulina glargine (Lantus/Toujeo) będąca rekombinowanym długo działającym analogiem insuliny ludzkiej.

Uzyskała ona sprzedaż w 2016r. na poziomie 20,6 mld USD [2], co stanowiło 33% sprzedaży całej grupy. Przychody ze sprzedaży ludzkiej rekombinowanej insuliny opracowanej i wytwarzanej w Polsce, sprzedawanej pod nazwą handlową Gensulin® w 2016r. wynosiły 142 427 000 PLN.

8.3. Prognozy rynkowe i tendencje rozwojowe

Branża farmaceutyczna jest jednym z najszybciej rozwijających się sektorów produkcyjnych zarówno na świecie, jak i w Polsce. Przy czym ocenia się, że w długofalowej perspektywie zauważalny będzie stopniowy wzrost udziału biofarmaceutyków kosztem leków małowycząsteczkowych [3].

Według prognoz rynkowych udział leków biotechnologicznych w ogólnym rynku biotechnologii w 2020r. będzie wynosić ponad 208 mld USD [4]. Ocenia się, że rynek leków biologicznych w Polsce jest warty obecnie 830 mln EUR i przez ostatnie 3 lata rósł w tempie niemal 10% rocznie [5]. Czynnikiem, które będą przyczyniały się do rozwoju rynku biofarmaceutyków są: zmiany demograficzne, zmiany epidemiologiczne, opracowywanie nowych leków z tej grupy i ich wysoka terapeutyczna skuteczność, wygasanie ochrony patentowej oraz związany z tym rozwój rynku leków biopodobnych. Do czynników utrudniających rozwój rynku zaliczyć natomiast można: skomplikowany, mocno regulowany i kosztowny proces opracowywania nowych biofarmaceutyków, potwierdzania ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz wprowadzania na rynek.

8.4. Zmiany demograficzne i epidemiologiczne

Wzrost populacji oraz starzenie się społeczeństw przekłada się na zwiększenie zapotrzebowania na usługi lecznicze, w tym na innowacyjne terapie będące efektem prac sektora biotechnologicznego. Proces starzenia się społeczeństw w Europie, w tym również w Polsce, już się rozpoczął, co widoczne jest wyraźnie w strukturze wiekowej. Jednocześnie wraz ze wzrostem długości życia i starzeniem się społeczeństwa wzrasta zachorowalność na choroby przewlekłe, których częstość występowania zależy od wieku pacjenta.

Na podstawie obserwowanych trendów demograficzno-epidemiologicznych prognozuje się, że do 2020r. za połowę wartości rynku farmaceutycznego odpowiadać będzie 10 głównych obszarów terapeutycznych, obejmujących terapie z zakresu onkologii, cukrzycy,

astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, chorób sercowo-naczyniowych, neurologicznych, nadciśnienia oraz terapii przeciwbakteryjnych. W związku z tym to wokół tych wymienionych jednostek chorobowych skupiać się będzie aktywność badawczo-rozwojowa. Rosnące zapotrzebowanie na leki, w szczególności obejmujące innowacyjne rozwiązania biotechnologiczne, w krajach rozwiniętych będzie silnie związane z globalnymi trendami epidemiologicznymi.

8.5. Wygasanie patentów a leki biopodobne

Leczenie z zastosowaniem biofarmaceutyków jest kosztowne, w związku z czym niezwykle istotna była podjęta przez EMEA w 2006r. decyzja o możliwości rejestracji leków biopodobnych. Otworzyła ona drogę do obniżenia kosztów terapii biofarmaceutykami, a przez to poszerzenia dostępu do tych terapii. Biologiczne produkty medyczne zawierające wersję substancji aktywnej występującej w uprzednio zarejestrowanym oryginalnym biologicznym produkcie EMEA nazwała lekami biopodobnymi. Po wygaśnięciu danego preparatu do leczenia może być wprowadzony lek biopodobny. Uznaje się, że substancje aktywne leków biopodobnych nie są identyczne, a tylko tożsame z substancją aktywną leku oryginalnego. Stąd procedura ich wprowadzenia do obrotu, mimo że uproszczona względem wymaganej dla leków oryginalnych, nadal jest wieloetapowa i wymaga znacznych nakładów, sięgających 75-250 mln USD [5]. Niemniej jednak leki biopodobne charakteryzują się niższą ceną w porównaniu z oryginalnymi biofarmaceutykami na których są oparte, co wynika częściowo z redukcji kosztów dzięki nowocześniejszym metodom wytwarzania oraz ze skróconej ścieżki rozwoju preparatu w porównaniu do leku referencyjnego. Jak wynika z przeprowadzonych analiz skumulowane oszczędności osiągnęte przy obniżce cen wywołanej wprowadzeniem leków biopodobnych w Polsce okresie 2016-2020, mogą wynieść od 100 do 200 mln EUR [5]. Stąd wygasające patenty i związane z tym pojawianie się leków biopodobnych jest i będzie czynnikiem powodującym wzrost konkurencyjności, a tym samym wpłynie stymulująco na rozwój sektora biofarmaceutyków.

Dzięki temu do ekskluzywnego grona producentów biofarmaceutyków obok wielkich firm dołączają nowi gracze – mniejsi przedsiębiorcy, wytwarzający leki biopodobne lub niszowe dla medycyny spersonalizowanej. Szacuje się, że w 2014r. na świecie zarejestrowanych było około 450 leków biopodobnych, a około 250 znajdowało się w fazie opracowywania [7]. W krajach Unii Europejskiej zarejestrowane są obecnie 33 leki biopodobne [8].

8.6. Etapy komercjalizacji biofarmaceutyków

Proces wprowadzania biofarmaceutyków na rynek, składa się z ciągu operacji jednostkowych, które muszą zostać przeprowadzone zgodnie z niezwykle rygorystycznymi przepisami. Proces ten jest niezwykle złożonym przedsięwzięciem, w którym wyróżnić możemy dwie główne fazy: odkrycie oraz rozwój potencjalnego leku. Odkrycie, będące rezultatem badań naukowych, obejmuje wszystkie badania podstawowe prowadzące do opracowania nowego leku czy metody jego wytwarzania, a także badanie chemii medycznej, badanie aktywności *in vitro* i *in vivo*, czy wstępne badania wchłaniania, dystrybucji w organizmie oraz metabolizmu leku, jego eliminacji i toksyczności (ADMET). Po tym etapie następuje faza rozwoju, obejmująca badania przedkliniczne, na które składa się wytworzenie substancji aktywnej leku w powiększonej skali, wraz z opracowaniem procesu wytwórczego, opracowanie formy farmaceutycznej, charakterystyka analityczna, badania farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i ADMET oraz badania toksyczności. Badania przedkliniczne muszą być wykonane zgodnie z wymogami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. Na tym etapie najważniejsze jest określenie wszystkich struktur związku, profilu zanieczyszczeń, stabilności oraz metabolitów. W ten sposób określa się newralgiczne miejsca procesu oraz bada się jakość produktów sprawdzonymi metodami. Dopiero sprostanie tym wszystkim wyzwaniom pozwala na otrzymanie materiału odpowiedniego do wykorzystania w badaniach klinicznych. Jest nim substancja aktywna oraz forma leku wytworzonego zgodnie z wymaganiami prawa farmaceutycznego, czyli Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ostatnią fazą rozwoju jest faza badań klinicznych oraz proces rejestracji leku.

Opisany proces komercjalizacji jest procesem długotrwałym: od odkrycia do wprowadzenia leku na rynek medyczny może upłynąć kilkanaście lat, w tym co najmniej dwa lata badań przedklinicznych, 5-7 lat badań klinicznych oraz trwający co najmniej rok proces rejestracji. Dodatkowo szacuje się, że z badanych związków jedynie niewielki ułamek staje się lekami. Według danych FDA mniej niż 12% leków wchodzących w fazy badań klinicznych zostaje zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu [9].

Opracowanie leku jest procesem długotrwałym i obciążonym znaczącym ryzykiem niepowodzenia. Kumulacja tych czynników powoduje, że koszt wdrożenia innowacyjnego leku jest wysoki. Przy czym najwięcej, bo aż 70% nakładów na całość komercjalizacji, to koszt ostatnich etapów wprowadzania leku na rynek, czyli zaawansowane fazy badań klinicznych

i rejestracja. 25% kosztów pochłaniają badania przedkliniczne i pierwsze fazy badań klinicznych, natomiast technologiczny rozwój leku stanowi zaledwie 5% kosztów całej procedury.

Szacuje się, że koszt bezpośredni opracowania oryginalnego leku w 2014r. wynosił blisko 1,4 mld USD, a koszt całkowity wynosił aż 2,5 mld USD [10]. Co więcej, na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się gwałtowny wzrost tych kosztów, który można przypisać między innymi rosnącemu zaawansowaniu rozwiązań stosowanych w innowacyjnych biofarmaceutykach.

8.7. Sektor biotechnologiczny i biofarmaceutyczny w Polsce

Powszechnie używanym wskaźnikiem zaangażowania danego kraju w stosowanie biotechnologii jest liczba funkcjonujących przedsiębiorstw biotechnologicznych. Według danych GUS w 2015r. w obszarze biotechnologii funkcjonowało w Polsce 160 przedsiębiorstw. Przy czym w porównaniu z 2014r. ich liczba wzrosła o 27%. W działalność badawczo-rozwojową w dziedzinie biotechnologii zaangażowane było 230 podmiotów. Ocenia się, że potencjał rozwoju biotechnologii w Polsce jest duży i liczba jednostek w sektorze biotechnologii ma szansę się zwiększyć dzięki, między innymi, zapleczu naukowemu jakie ma w kraju biotechnologia oraz nauki o życiu [ang. *life sciences*]. Zaplecze badawcze dla tego sektora tworzy sieć przeszło 110 instytucji naukowych, 2,8 tys. naukowców zajmujących się biotechnologią oraz 6 klastrów biotechnologicznych [11].

Ogromnym sukcesem Polskiej biotechnologii jest opracowanie i skomercjalizowanie rodzimego biofarmaceutyku. Jest to rekombinowana insulina ludzka sprzedawana pod nazwą handlową Gensulin[®]. Powstała ona w ramach prac w projekcie mającym na celu opracowanie technologii otrzymywania i uruchomienia innowacyjnej produkcji rekombinowanej insuliny ludzkiej. Organizatorem i współwykonawcą tego projektu badawczego był Instytut Biotechnologii i Antybiotyków. Gensulin[®] jest produkowany od 2001r. przez utworzoną przez Instytut spółkę Bioton SA. Uruchomienie produkcji polskiej insuliny zmniejszyło koszt refundacji leków przez budżet państwa o około 200 mln zł rocznie. Tak jak widać, opracowanie rodzimych biofarmaceutyków może generować duże oszczędności dla skarbu państwa. Zastosowanie innowacyjnych leków ma również skutki społeczne takie jak między innymi: zwiększony dostęp do nowoczesnych leków, rozwój terapii i ochrony zdrowia, postęp

techniczny w innowacyjnej gospodarce, rozwój krajowej biotechnologii, stworzenie miejsc pracy dla wykwalifikowanej kadry czy integracja środowiska naukowego z przemysłem mogąca skutkować rozwojem nowych innowacyjnych technologii. Polską biotechnologię charakteryzuje wysoki potencjał intelektualny pracowników naukowych, a także prowadzą oni z sukcesem badania nad innowacyjnymi lekami, to jak do tej pory Gensulin® jest jedynym biofarmaceutykiem jaki opracowano i wdrożono w naszym kraju. Pokazuje to, że możliwości polskiej biotechnologii w dziedzinie biofarmacji są bez wątpienia jeszcze nie wykorzystane.

Barierą dla rozwoju sektora biofarmaceutycznego w Polsce jest w głównej mierze konieczność ponoszenia znaczących i obciążonych dużym ryzykiem nakładów inwestycyjnych przy wdrażaniu nowych leków biotechnologicznych. Trudno jest znaleźć partnera z przemysłu, który mógłby udźwignąć finansowanie procesu badawczego ukierunkowanego na wytworzenie oryginalnych biofarmaceutyków i podjąć się ryzyka komercjalizacji potencjalnego leku. Polskie ośrodki badawcze są w stanie doprowadzić badania do etapu, po którym wzrost wymaganych nakładów finansowych jest zbyt duży, by mógł zostać udźwignięty przez budżet jednostki badawczej. W 2015r. całkowite nakłady na badania i rozwój w biotechnologii wyniosły w Polsce 850,1 mln zł podczas gdy koszt samych prób przedklinicznych innowacyjnego leku może sięgać 50 mln zł.

Dodatkowo, poza przypadkiem dużych grup farmaceutycznych, ośrodki naukowo-badawcze wyspecjalizowane w badaniach nowych leków inwestują swoje środki w laboratoryjną działalność eksperymentalną i nie dysponują infrastrukturą techniczną i technologiczną do wytwarzania nowych leków spełniającą wymagania systemu zarządzania jakością Dobrej Praktyki Wytwórczej. W związku z tym, w najlepszym przypadku, powierzają rozwój swoich osiągnięć przedsiębiorstwom trzecim; jednak oferta światowa usług wytwarzania substancji aktywnej biofarmaceutyków na rzecz nauki i badań jest znacznie niższa niż poziom zapotrzebowania. Stąd wynika potrzeba budowy infrastruktury pozwalającej na przeniesienie odkryć naukowych na płaszczyznę przemysłową. W Polsce brak jest ośrodków, które mogłyby zorganizować i przeprowadzić badania kliniczne opracowywanego leku biotechnologicznego. Badania tego typu są u nas prowadzone jedynie przez zagraniczne koncerny. Ta sytuacja przyczynia się do tego, że większość farmaceutyków wytwarzanych jest przez silne, międzynarodowe koncerny mające swoje filie w wielu państwach. Dysponują one budżetem pozwalającym na prowadzenie zaawansowanych badań naukowych oraz na implementowanie ich w innowacyjnych lekach wprowadzanych na rynek.

8.8. Literatura

1. Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:655–72.
2. 2016 Sales of Recombinant Therapeutic Antibodies & Proteins, La Merie Publishing, March 16, 2017.
3. DTTL Life Sciences and Health Care Industry Group analysis of World Preview 2015, Outlook to 2020, EvaluatePharma, June 2015.
4. Global Protein Therapeutics Market Outlook 2020. In: Research and Market. 2015. http://www.researchandmarkets.com/reports/2729030/global_protein_therapeutics_market_outlook_2020.
5. Potencjał leków biopodobnych dla systemów ochrony zdrowia. Raport przygotowany przez QuintilesIMSInstitute, listopad 2016.
6. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals.* 2012; 5:1393–408.
7. 2017 global life sciences outlook Thriving in today's uncertain market, Deloitte.
8. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericKeywordSearch=Submit
9. US Food and Drug Administration. 2014 biological license application approvals. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/BiologicalApprovalsbyYear/ucm385847.htm>. Published January 20, 2015.
10. Tufts Center for the Study of Drug Development.
11. Polska Agencja Informacji i Inwestycji Zagranicznych <http://www.paih.gov.pl/sektory/biotechnologia>

9. Biotechnologia medyczna

Józef Dulak

Postępy współczesnej medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*) i wprowadzanie nowych metod leczenia są ściśle związane z osiągnięciami biotechnologii. Jej dział - biotechnologia medyczna, zwana także biotechnologią czerwoną, obejmuje zastosowania komórek, organizmów i procesów biologicznych dla celów prewencji, diagnostyki i leczenia chorób. Chociaż biotechnologia medyczna jest wyraźnie wyodrębnioną częścią biotechnologii, to należy pamiętać o silnych związkach biotechnologii medycznej z tzw. biotechnologią białą, czyli biotechnologią przemysłową (w zakresie produkcji leków oraz innych substancji chemicznych stosowanych dla celów poprawy zdrowia) oraz biotechnologią rolniczą, w szczególności w zakresie wykorzystania roślin GMO do produkcji leków (np. szczepionek).

W opracowaniu tym skupię się na przedstawieniu wybranych zagadnień biotechnologii medycznej wpływających na postęp w badaniach naukowych oraz w medycynie. Świadomość tych zagadnień, rozumienie ich istoty i stworzenie możliwości ich właściwego rozwoju w Polsce są podstawowe zarówno dla poprawy jakości badań naukowych w naszym kraju jak i dla zapewnienia społeczeństwu dostępu do najnowocześniejszych osiągnięć medycyny. Dla właściwego i bezpiecznego dla pacjentów zastosowania niektórych wzbudzających olbrzymie zainteresowanie i nadzieje metod, jak np. terapie komórkami macierzystymi, konieczne jest jednak dogłębne zrozumienie tych zagadnień. Nieprofesjonalne podejście do stosowania w leczeniu metod o niepotwierdzonej skuteczności stanowi zagrożenie zarówno dla pacjentów jak i dla rozwoju badań naukowych. Należy już w tym miejscu podkreślić, że wbrew pozorom istotne zagrożenia nie są związane z wyrafinowanymi i w wymagającymi dużej wiedzy oraz umiejętności technikami edycji genów, ale z bezkrytycznym wprowadzaniem tzw. terapii komórkowej, któremu bardzo szerokiemu i niewystarczająco kontrolowanemu stosowaniu w Polsce (ale także na świecie) towarzyszy brak zrozumienia procesów biologicznych oraz nonszalancja metodologiczna, dotycząca niestety zarówno niektórych lekarzy jak i naukowców (1-3). Z drugiej strony poważnym zagrożeniem dla rozwoju biotechnologii medycznej w Polsce, a w konsekwencji dla pacjentów, jest ograniczanie dostępu do uznanych i skutecznych metod leczenia z powodów ideologicznych, wynikających z dominacji jednego światopoglądu religijnego.

Podobnie jak w każdej dziedzinie nauki, w której instytucje finansujące badania oraz społeczeństwo oczekują szybkich praktycznych zastosowań, również w zakresie biotechnologii medycznej nastawienie na komercjalizację stwarza ryzyko podejmowania działań pospiesznych, oferowania zastosowań bez przeprowadzenia właściwych badań wstępnych i potwierdzenia rzeczywistej skuteczności. Ten problem powinien być szczególnie brany pod uwagę w sytuacji, gdy pochojne zastosowania i komercjalizacja dotyczą procedur wpływających na zdrowie i potencjalnie życie pacjentów.

Wśród zastosowań biotechnologii medycznej wiążących się z wykorzystaniem technik biologii molekularnej, w tym inżynierii genetycznej można wydzielić następujące zagadnienia:

1. Produkcja leków z wykorzystaniem komórek i organizmów.
2. Testy genetyczne.
3. Komórki macierzyste.
4. Terapia genowa i techniki edycji genów, w tym metody leczenia niepłodności i wczesnego zapobiegania chorobom.
5. Inżynieria tkankowa.

9.1. Produkcja leków z wykorzystaniem komórek i organizmów

Wytwarzanie leków jest zwyczajowo związane z biotechnologią białą, czyli przemysłową. We współczesnej medycynie kluczowe znaczenie odgrywiają jednak substancje lecznicze produkowane przez organizmy żywe: prokariotyczne i eukariotyczne organizmy jednokomórkowe, jak również przez modyfikowane genetycznie zwierzęta i rośliny. Zagadnienia te zostały omówione szerzej w rozdziale poświęconym biofarmaceutyce. W tym miejscu należy jednak wspomnieć o wytwarzaniu leków przez zwierzęta transgeniczne. Dotychczas zarejestrowano trzy takie substancje – a tym samym trzy transgeniczne zwierzęta. W roku 2009 FDA dopuściła do stosowania Atryn (antytrombinę alfa), wydzielaną w mleku transgenicznej kozy i stosowaną u pacjentów z dziedzicznym niedoborem antytrombiny w sytuacjach zagrażających życiu, np. w trakcie porodu. W roku 2014 dopuszczono do sprzedaży rekombinowany inhibitor C1-esterazy z mleka transgenicznych królików i używany do leczenia dziedzicznych obrzęków naczynioruchowych (*angioedema*), a w roku 2015 zarejestrowano sebelipasę alpha, izolowaną z białek jaj kur i stosowaną w leczeniu choroby Wolmana (niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy) (4).

9.2. Testy genetyczne

Firmy oferujące rozmaite testy genetyczne są coraz liczniejsze także w Polsce. Oferta tych przedsiębiorstw (czasem związanych z instytutami naukowymi lub instytutami medycyny sądowej) dotyczy nie tylko ustalania pokrewieństwa (ojcostwa) przy wykorzystaniu analizy DNA, ale także testów diagnostycznych, oceniające predyspozycje do rozwoju chorób, w szczególności nowotworowych. Komercjalizacja testów genetycznych jest często przedmiotem licznych kontrowersji, na które zwracają uwagę polscy genetycy, wskazując zarówno na wątpliwą jakość wielu wykonywanych testów, jak i brak przygotowania naukowego osób wykonujących tego rodzaju analizy (5). Problemy dotyczą nie tylko miarodajności naukowej i medycznej oferowanych testów, ale także niezapewnienia pacjentom właściwego wsparcia psychologów. Na ten istotny problem zwrócił ostatnio uwagę rzecznik praw obywatelskich (31 lipca, wiadomość w prasie codziennej, np. Rzeczpospolita).

9.3. Komórki macierzyste

Regeneracja niektórych tkanek i narządów jest możliwa dzięki komórkom macierzystym – niezróżnicowanym komórkom zdolnym do samoodnowy i w określonych warunkach różnicującym do komórek wyspecjalizowanych. Potencjał różnych komórek macierzystych jest odmienny i tylko niektóre komórki są **pluripotencjalne**, czyli zdolne do tworzenia praktycznie wszystkich komórek organizmu (z wyjątkiem łożyska). Komórki **multipotencjalne** mogą różnicować do wielu typów komórek wywodzących się z jednego listka zarodkowego, jak np., komórki krwiotwórcze (hematopoetyczne) szpiku tworzą komórki krwi. Komórki **unipotencjalne** różnicują natomiast do jednego typu komórek, np. komórki satelitarne mięśni tworzą włókna mięśniowe.

Skuteczność terapii komórkami macierzystymi została potwierdzona w leczeniu chorób krwi (niedobory odporności, białaczki, niedokrwistości), ciężkich uszkodzeń skóry czy utraty wzroku. W każdym z tych przypadków wykorzystuje się komórki tkankowo-specyficzne, w oparciu na uzasadnionych badaniach i wiedzę naukową dane: komórki hematopoetyczne znajdujące się w szpiku różnicują do komórek krwi, komórki macierzyste skóry odtwarzają naskórek, komórki rąbkowe (limbalne) oka regenerują uszkodzoną rogówkę (1,6).

Przeszczepy szpiku stosowane są skutecznie w praktyce lekarskiej od ponad 30. lat. Obecnie istotnym elementem biotechnologii medycznej jest połączenie terapii komórkami macierzystymi z terapią genową (poniżej). W roku 2015 została zarejestrowana przez EMEA (European Medicines Agency) metoda Holoclar, polegająca na wykorzystaniu autologicznych (własnych) komórek rąbkowych, regenerujących uszkodzoną rogówkę (5). W roku 2016 zarejestrowano metodę STRIMVELIS, polegającą na wykorzystaniu w terapii ciężkiego złożonego niedoboru odporności typu ADA (deaminazy adenozynowej) własnych komórek hematopoetycznych dziecka modyfikowanych wektorem retrowirusowym z prawidłowym genem ADA (7).

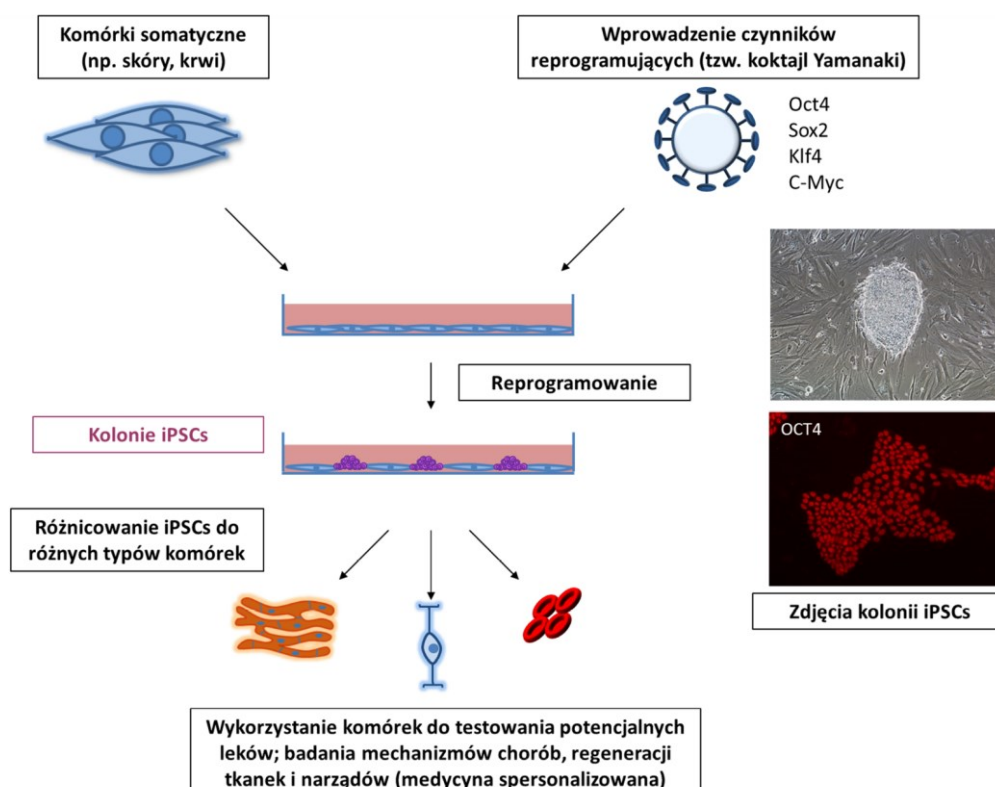
Największy potencjał różnicowania mają komórki pluripotencjalne. Są nimi zarodkowe (embrionalne) komórki macierzyste (ESC) oraz uzyskane w roku 2006 indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC). Komórki te, w określonych warunkach, są zdolne do różnicowania do praktycznie każdego typu komórek dorosłego organizmu. Zarodkowe komórki macierzyste uzyskuje się z wewnętrznej masy komórkowej wężła zarodkowego blastocysty – kilkudniowego zarodka. Ludzkie ESC po raz pierwszy otrzymał James Thomson w roku 1998, izolując je z nadliczbowych blastocyst uzyskanych w wyniku zapłodnienia *in vitro* (1). Komórki te wzbudziły nadzieję na terapię nieuleczalnych chorób a zarazem wywołały duże kontrowersje, ze względu na sposób ich uzyskiwania. Chęć uniknięcia stosowania ESC i skojarzone z tym niejako automatyczne, nieuzasadnione przeniesienie potencjału ESC na komórki macierzyste z dorosłego organizmu stało się przyczyną szerokich, najczęściej pozbawionych przekonującego uzasadnienia biologicznego, zastosowań komórek izolowanych ze szpiku kostnego, krwi pępowinowej, tłuszczu czy łożyska.

Mimo trudności, spotęgowanych decyzją prezydenta George W. Busha, ograniczającego finansowania eksperymentów nad ESC z funduszy federalnych, prowadzone [głównie przy wsparciu dotacjami prywatnymi] badania pozwoliły na rozpoczęcie prób terapii z wykorzystaniem komórek różnicowanych z ESC. Należy do nich terapia ciężkich uszkodzeń rdzenia kręgowego, polegająca na podawaniu pacjentom w krótkim okresie po wypadku prekursorów oligodendrocytów uzyskanych poprzez różnicowanie ECS oraz terapia chorób oczu (ślepoty Lebera oraz Stargardta; zwyrodnienie plamki żółtej), polegająca na podawaniu pacjentom komórek barwnikowych otrzymywanych z ESC. Próby te są prowadzone na

wstępnym etapie (I faza) w USA, niemniej uzyskane wyniki uzasadniają ich dalsze kontynuowanie.

W 2006r. Shinya Yamanaka i Kazuhiro Takahasi opracowali metodę otrzymywania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. *induced pluripotent stem cells* – iPSCs) (1). W ten sposób z komórek zróżnicowanych dowolnej osoby (np. komórek skóry czy krwi) można uzyskać iPSC, które następnie można różnicować do dowolnych komórek wyspecjalizowanych, np. kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego), komórek nerwowych, śródbłonna naczyń krwionośnych, komórek wątroby i trzustki (ryc.). Za odkrycie to Shinya Yamanaka otrzymał w 2012r. Nagrodę Nobla, a technologia iPSC stała się przełomem w badaniach biomedycznych.

Oprócz potencjalnych zastosowań w medycynie regeneracyjnej komórki iPSC są doskonałym narzędziem w badaniach nad nowymi lekami. Wykorzystanie iPSC staje się podstawą medycyny spersonalizowanej i precyzyjnej, a iPSC zaczynają być stosowane przez firmy farmaceutyczne do badania skuteczności, bezpieczeństwa i toksyczności leków.



Rycina 1. Schemat uzyskiwania indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC) oraz ich różnicowania do komórek wyspecjalizowanych

Możliwość uzyskania iPSC poprzez reprogramowanie komórek pacjentów z określonymi chorobami, np. kardiomiopatiami (chorobami mięśnia sercowego), a następnie różnicowanie iPSCs do kardiomiocytów, pozwala na specyficzne, bezpieczniejsze i przynoszące korzyści ekonomiczne testowanie nowych substancji pod kątem kardiotoxyczności. Takich możliwości nie dają badania na zwierzętach, a wykorzystanie komórek ludzkich jest dodatkowo korzystne z punktu widzenia nie tylko ograniczenia liczby zwierząt używanych do badań, ale pozwala na uniknięcie problemów związanych z odmienną reakcją komórek zwierząt laboratoryjnych i ludzi. Unikatowe możliwości iPSC sprawiły, że duże firmy farmaceutyczne zaangażowały się w utworzenie konsorcjów z partnerami akademickimi dla stworzenia banków komórek iPSC pochodzących od różnych osób, które mogą być wykorzystywane m.in. do badania nowych leków (8).

Na zakończenie tego rozdziału należy zwrócić uwagę na istotne zagrożenia, związane z niewłaściwym rozumieniem i stosowaniem komórek macierzystych. Wbrew pozorom zagrożenia te nie dotyczą wykorzystania ESC. Niebezpieczeństwa te wynikają natomiast z nieporozumienia, powielanego nie tylko przez laików, ale także niestety przez lekarzy i naukowców, a wynikającego z przekonania, że „komórka macierzysta” pobrana z dowolnego miejsca i podana do chorego narządu jest w stanie zareagować na jego potrzeby i odtworzyć jego funkcjonowanie. To błędne przekonanie, mające swoje źródło w dużej mierze w etycznym (oraz ideologicznym) oporze przeciw zastosowaniom ESC, jest podstawą szerokiego wykorzystywania komórek szpiku kostnego, czy krwi pępowinowej w leczeniu nie tylko chorób krwi, ale wielu innych, nie mających podłoża uzasadniającego takie ich stosowanie. W ten sposób lista chorób, które mają rzekomo być skutecznie leczone za pomocą „komórek macierzystych” (w tym także arbitralnie uznawanych za takie komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej czy galarety Whartona) liczy co najmniej kilkadziesiąt pozycji (www.clinicaltrials.gov). Na te poważne problemy zwraca uwagę International Society for Stem Cell Research (ISSCR) przestrzegając przed niebezpieczeństwem takich nieuprawnionych naukowo i medycznie strategii (9,10).

Sugestie, że komórki szpiku, łożyska czy tkanki tłuszczowej są zdolne do przekształcania się do komórek np. nerwowych czy kardiomiocytów nie znajdują potwierdzenia w świetle obecnej wiedzy (1,11). Jeżeli występuje jakiś efekt (przejściowa poprawa), to jest on prawdopodobnie spowodowany substancjami wydzielanymi przez komórki macierzyste (albo nawet samym zabiegiem wstrzyknięcia). Równie dobrze takie substancje mogą jednak produkować także inne komórki – wcale nie macierzyste. Liczne

badania kliniczne, w których wskazuje się na skuteczność takiego niekonwencjonalnego stosowania komórek macierzystych są przeprowadzane w sposób, który nie pozwala na wyciągnięcie tak daleko idących wniosków o skuteczności podejmowanych prób. Są to badania nierandomizowane, bez podwójnej ślepej próby i bez placebo, a często wręcz stosowane wraz z innymi zabiegami, np. rehabilitacją. Bez właściwie zaplanowanych i wykonanych badań nie można stwierdzić, że stan zdrowia chorego poprawił się dzięki zastosowanym komórkom. Odczucia pacjentów i rodziców są ważne dla nich i mogą być pomocne dla choć trochę lepszego samopoczucia w dramatycznej sytuacji – ale nie mogą być przyjmowane bezkrytycznie przez lekarzy i badaczy.

9.4. Terapia genowa i techniki edycji genów, w tym metody leczenia niepłodności i wczesnego zapobiegania chorobom

Terapia genowa uderza w istotę choroby i w klasycznej postaci polega na zastąpieniu zmutowanej, nieaktywnej formy genu przez jego właściwą postać. Z tego powodu jednogenowe choroby dziedziczne, takie jak złożone niedobory odporności, mukowiscydoza, dystrofia mięśniowa Duchenne’a czy hemofilia są oczywistymi kandydatami do tego rodzaju terapii. Terapia genowa obejmuje jednak nie tylko zastępowanie zmutowanych genów, ale także wprowadzanie dodatkowych kopii genów w przypadku obniżonej ekspresji genów związanych z daną chorobą, stosowanie tzw. terapii genami samobójczymi, czy różnych immunoterapii genetycznych, jak również wykorzystanie sekwencji niekodujących białek (oligonukleotydów antysensowych, siRNA, mikroRNA), używanych w celu hamowania ekspresji genów nadmiernie aktywnych w danej chorobie.

Do wprowadzania terapeutycznych sekwencji kwasów nukleinowych stosuje się nośniki zwane wektorami. Są to odpowiednio zmodyfikowane naturalnie występujące cząsteczki kwasów nukleinowych - plazmidy i wirusy, które dodatkowo mogą być wprowadzone (w szczególności plazmidy) do komórek za pomocą nośników chemicznych, takich jak liposomy czy dendrymery. Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzania genów do komórek najwięcej zastosowań dotyczy wektorów wirusowych, które w zależności do rodzaju tworzącego je kwasu nukleinowego zaliczane są do wektorów typu RNA lub DNA. Wśród wektorów RNA znane są wektory integrujące z genomem komórki, takie jak wektory retrowirusowe i zaliczane do nich wektory lentiwirusowe, oraz wektory nieintegrujące typu Sendai (używane coraz częściej do reprogramowania komórek somatycznych do iPSC).

Najczęściej stosowane wektory DNA to adenowirusy oraz AAV (*adeno-associated viral vectors*). Mimo że te drugie wywodzą się z wirusów mających zdolność do integracji z genomem infekowanej komórki, to jednak modyfikacje dokonywane podczas konstrukcji wektorów, sprawiają że wektory AAV praktycznie tracą zdolność integracji.

Od roku 1991, kiedy została przeprowadzona pierwsza kontrolowana próba genu zarejestrowanych dotychczas zostało niemal 2500 prób klinicznych (<http://www.abedia.com/wiley/>). (12). Najwięcej prób klinicznych terapii genowej dotyczy jednak obecnie chorób nowotworowych. W ostatnich latach olbrzymie nadzieje i zainteresowanie budzą próby immunoterapii, polegające na takiej modyfikacji komórek nowotworowych lub komórek układu immunologicznego, by w jej wyniku doszło do zwiększonej aktywacji komórek odpornościowych, efektywniejszego rozpoznania komórek nowotworowych i w konsekwencji ich eliminacji.

Pierwszy oficjalnie zarejestrowany lek działający na zasadzie terapii genowej to Gendicine – wektor adenowirusowy z genem p53, stosowany w terapii nowotworów i zwiększający skuteczność radioterapii, zarejestrowany w Chinach w roku 2003 (1). Istnieją jednak znaczne wątpliwości co do skuteczności i mechanizmu działania tego leku, tym bardziej, że analogiczny wektor mimo wieloletnich prób w USA nie uzyskał ostatecznie akceptacji FDA.

W 2012r. Europejska Agencja Medyczna (EMA) zarejestrowała lek o nazwie Glybera – wektor AAV zawierający prawidłową sekwencję genu lipazy lipoproteinowej, której mutacja jest przyczyną bardzo rzadkiej choroby (jeden przypadek na milion osób), objawiającej się ciężkimi i nawracającymi zapaleniami trzustki (13). Zastosowanie Glybera polega na domięśniowym podawaniu wektora AAV, co prowadzi do ekspresji lipazy lipoproteinowej.

Pierwsze oficjalnie rejestrowane próby terapii genowej zostały wykonane w roku 1991 w NIH w Bethesda u dzieci z ciężkim złożonym niedoborem odporności typu ADA, spowodowanym brakiem deaminazy adenozykowej (ADA). Próby te polegały na modyfikacji limfocytów izolowanych z krwi za pomocą wektora retrowirusowego zawierającego prawidłowy gen ADA. Zmodyfikowane komórki wykrywane były we krwi tych dzieci w wiele lat po ich podaniu, to jednak przywrócenie funkcji układu immunologicznego u tych pacjentów nastąpiło dzięki regularnemu podawaniu gotowego enzymu ADA w postaci sprzężonej z glikolem polietylenowym (1). Dopiero rozpoczęte kilkanaście lat temu badania w szpitalu San Raffaele w Mediolanie polegające na modyfikacji hematopoetycznych komórek macierzystych pacjentów za pomocą wektora z genem ADA i podawanie z powrotem takich

komórek pacjentom, u których niemożliwe było zastosowanie przeszczepu szpiku lub terapii ADA-PEG wykazało bardzo wysoką skuteczność tej metody, która doprowadziła do trwałej rekonstrukcji układu immunologicznego u niemal 100% pacjentów (6). W roku 2016 terapia ta została oficjalnie zarejestrowana przez EMEA pod nazwą STRIMVELIS (6,14).

Innym bardzo obiecującym połączeniem terapii genowej z komórkową jest leczenie złożonego niedoboru odporności typu X-SCID, występującego tylko u chłopców, a spowodowanego brakiem prawidłowego genu receptora γ c cytokin. W roku 2001 zespół badaczy francuskich pokazał skuteczność modyfikacji hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku za pomocą wektora retrowirusowego z genem receptora γ c. Metoda ta mogła być stosowana u chłopców, dla których nie można było znaleźć allogenicznego dawcy szpiku kostnego i jej efektywność była porównywalna lub większa aniżeli przeszczepu szpiku. Podobny pozytywny wynik uzyskali lekarze brytyjscy. Po kilku latach próby zostały jednak wstrzymane, ze względu na wystąpienie u 25% leczonych chłopców efektu ubocznego w postaci rozwoju białaczki. Nowe wektory stwarzają nadzieję na wyeliminowanie tego ryzyka, a o skuteczności podejmowanych działań świadczy zielone światło udzielone ostatnio przez FDA próbom prowadzonym w USA.

W Polsce badania z zakresu terapii genowej dotyczą w zasadzie prób eksperymentalnych polegających na stosowaniu wektorów do transferu genów w różnych modelach zwierzęcych. Próby kliniczne tzw. szczepionki przeciwnowotworowej podejmowane są w Wielkopolskim Centrum Onkologii (15).

9.5. Metody leczenia niepłodności i chorób dziedzicznych z wykorzystaniem techniki zapłodnienia *in vitro*

Zapłodnienie *in vitro*, opracowane przez Roberta Edwardsa i Patricka Steptoe w 1978r. umożliwiło urodzenie się ponad 5 milionów zdrowych dzieci, co przez środowisko naukowe zostało docenione najwyższym wyróżnieniem zbyt późno - w 2010r., gdy Robert Edwards otrzymał Nagrodę Nobla (Patrick Steptoe zmarł w 1988r.). Ta jedna z najbardziej rewolucyjnych, niezwykle poprawiających także jakość życia metod terapeutycznych napotyka jednak na sprzeciw ze strony radykalnych zwolenników ideologii religijnej, w szczególności katolickiej. Nie będziemy się tutaj odnosić do dyskusji, które nie powinny być brane pod uwagę, gdy chodzi o stosowanie i finansowanie bardzo skutecznych metod leczenia problemów

zdrowotnych. Choć samo zapłodnienie *in vitro* można uznać za techniczne ułatwienie naturalnego procesu zapłodnienia, to jego sukces wymagał jednak dopracowania odpowiednich metod hodowlanych dla komórek rozrodczych i wczesnych zarodków i z tego punktu widzenia wpisuje się jak najbardziej w biotechnologię medyczną. Ponadto dzięki zapłodnieniu *in vitro* możliwe stało się uzyskiwanie zarodkowych komórek macierzystych, a także opracowanie metod diagnostyki prenatalnej, pozwalających na rozwój zdrowych zarodków i rodzenie zdrowych dzieci. Zapłodnienie *in vitro* umożliwia lub może umożliwić stosowanie nowoczesnych metod leczenia chorób, takich jak zastąpienie mitochondriów (ang. *mitochondrial replacement therapy*) w celu przeciwdziałania rozwojowi ciężkich i śmiertelnych chorób mitochondrialnych oraz być może w przyszłości, wykorzystanie technik edycji genów do naprawy ciężkich, zagrażających zdrowiu i życiu mutacji.

To drugie zagadnienie jest obecnie obiektem bardzo intensywnych dyskusji i rozważań o charakterze bioetycznym, często wchodzących w zakres swoistego science-fiction (tworzenie „dzieci o cechach „na zamówienie”). Nie będziemy się nim zatem tutaj zajmować, chociaż potencjalna możliwość leczenia tak ciężkich chorób, jak np. dystrofia mięśniowa Duchenne’a za pomocą edycji genów została już potwierdzona w badaniach na modelach zwierzęcych. Chcemy natomiast zwrócić uwagę na dopuszczoną w 2015r. przez parlament brytyjski metodę leczenia ciężkich, śmiertelnych schorzeń mitochondrialnych, poprzez wspomniane tzw. zastąpienie mitochondriów. Polega ono na przeniesieniu jądra z komórki jajowej matki, której poprzednie dzieci zachorowały na skutek mutacji w genach mitochondrialnych, do pozbawionej jądra komórki jajowej dawczyni ze zdrowymi mitochondriami i zapłodnienie takiej komórki, względnie na przeniesieniu przedjądrzy z zapłodnionej komórki jajowej do pozbawionej jądra komórki innej dawczyni ze zdrowymi mitochondriami. Chociaż dopuszczenie tej metody wzbudza kontrowersje, to informacja o narodzeniu się w roku 2017 w Meksyku pierwszego dziecka będącego wynikiem takiego zabiegu jest podstawą do dalszych rozważań nad zasadnością i bezpieczeństwem stosowania tej techniki.

Zapłodnienie *in vitro* umożliwia także rodzicom ciężko chorych dzieci narodzenie kolejnych zdrowych dzieci, dzięki wykorzystaniu diagnostyki przedimplantacyjnej. Przy wykorzystaniu techniki reakcji łańcuchowej polimerazy możliwe jest obecnie namnożenie DNA uzyskanego z jednego blastomeru pobranego z kilkukomórkowego zarodka i sprawdzenie, czy zarodek ten odziedziczył zdrowy czy zmutowany gen(y). Przeprowadzana jest także analiza chromosomów w celu wykrywania aneuploidii. Po takim badaniu możliwa

jest implantacja tylko zdrowych zarodków i urodzenie zdrowego dziecka. Diagnostykę przedimplantacyjną wykorzystuje się np. do zapobiegania takim ciężkim chorobom jak DMD, zespół Lescha-Nyhana czy choroba Tay-Sachsa.

9.6. Inżynieria tkankowa i biomateriały

Inżynieria tkankowa jest połączeniem rozwiązań inżynierskich z procesami biologicznymi, stosowanym w celu przywrócenia funkcji albo odtworzenia całego organu. Z biotechnologicznego punktu widzenia, w świetle przedstawionych rozważań, współczesna inżynieria tkankowa w znacznym stopniu opiera się na wykorzystaniu terapii komórkowych, w tym komórek macierzystych. Głównym, dodatkowym elementem staje się jednak stosowanie biomateriałów, których zadaniem jest umożliwienie wzrostu i różnicowania komórek mających przywrócić funkcje organu lub odtworzyć organ zniszczony lub usunięty. Pierwotnie używanymi biomateriałami są naturalne rusztowania organów, jak pozbawiona komórek macierz pozakomórkowa. Wykorzystuje się także materiały syntetyczne – w tym zarejestrowane i dopuszczone do użycia przez FDA PLA (*polylactic acid*), PGA (*polyglycolic acid*) czy PCA (*polycarolactone*). Obecnie coraz większe zainteresowanie wzbudza drukowanie przestrzenne (druk 3D), wykorzystywane np. do odtwarzania fragmentów naczynia krwionośnego. Istnieje nadzieja, że wykorzystanie komórek macierzystych, w szczególności komórek pluripotencjalnych w połączeniu z biomateriałami pozwoli na zwiększenie skuteczności terapii komórkowej.

Ciekawym zagadnieniem inżynierii tkankowej są badania zmierzające do stworzenia tzw. narządów na czipach oraz organoidów. Te pierwsze wykorzystują przede wszystkim komórki, w tym komórki macierzyste, które w połączeniu z odpowiednio skonstruowanymi systemami czipów pozwalają na naśladowanie np. przepływu krwi i badanie interakcji między różnymi komórkami, np. komórkami śródbłonna i kardiomiocytami dla badania funkcji serca. Organoidy to z kolei odtwarzane *in vitro* struktury przypominające narządy (mini-narządy), które otrzymuje się w trakcie przestrzennego różnicowania samoorganizujących się komórek macierzystych. Przykładem organoidów jest np. przypominająca mózg struktura powstała w trakcie różnicowania neuronalnego indukowanych komórek pluripotencjalnych. W ten sposób udało się w pewnym stopniu odtworzyć *in vitro* zmiany typowe dla mózgu dzieci

z małogłowiem. Komórki macierzyste jelita lub iPSC są wykorzystywane także do uzyskiwania organoidów, które służą do badania leków działających na kanały jonowe, w szczególności CFTR. Wykorzystanie takich organoidów umożliwiło dobranie odpowiednich leków dla niektórych pacjentów z mukowiscydozą (16).

9.7. Sytuacja w Polsce

W Polsce prowadzone są badania w zakresie każdego z wymienionych obszarów. Podejmowane są także próby komercyjnych zastosowania biotechnologii medycznej. Działające na polskim rynku firmy biotechnologiczne podejmują się opracowania metod produkcji biofarmaceutyków, w stosunku do których wygasają ograniczenia patentowe. Są to działania ważne i stwarzające szanse na podniesienie przede wszystkim gotowości technologicznej polskiego przemysłu biotechnologicznego do produkcji substancji wymagających wysokiego poziomu wiedzy i umiejętności z zakresu biotechnologii, w tym inżynierii genetycznej. Aktywność tego rodzaju jest niewątpliwie niezbędna. Dla jakościowego podniesienia poziomu polskiej biotechnologii medycznej konieczne jest jednak podejmowanie badań stosowanych, które wynikać będą z wprowadzanych do praktyki odkryć naukowych polskich badaczy. Dlatego dla rozwoju biotechnologii medycznej w Polsce niezbędne jest nie tylko wspieranie zastosowań praktycznych, ale skuteczne finansowanie badań podstawowych, które są kluczowe dla innowacyjnych, a nie odtwórczych zastosowań. Procesy opracowywania nowych, oryginalnych polskich rozwiązań biotechnologicznych, podejmowane przez niektóre firmy są długotrwałe i powinny być oceniane w perspektywie kilkunastoletniej, typowej dla czasu niezbędnego od rozpoczęcia badań podstawowych do wdrożenia produktu. Oczekiwanie, że wszystkie, z reguły 3-letnie projekty aplikacyjne z zakresu biotechnologii medycznej zakończą się wdrożeniami osiąganymi dodatkowo w bardzo krótkim okresie od rozpoczęcia badań jest nieuzasadnione i stwarza niebezpieczeństwo dla jakości i rzetelności prowadzonych badań.

Ryzyko związane z wprowadzaniem do praktyki metod niepotwierdzonych towarzyszy szczególnie terapii komórkowej. Jest to problem nie tylko Polski, i osiąga bardzo niepokojące rozmiary na całym świecie. Tak jak wspomniano, wiąże się z przypisywaniem cech komórek macierzystych dowolnym komórkom, a także z nie mającym uzasadnienia w świetle obecnej

wiedzy przekonaniem, że dowolne komórki macierzyste mają wszechstronne zdolności regeneracji dowolnych narządów i leczenia chorób, także takich, w których zastosowanie komórek macierzystych nie ma uzasadnienia naukowego i medycznego. Niepokojące jest nie tylko oferowanie przez prywatne gabinety lekarskie metod określanych jako terapia komórkami macierzystymi, ale także i podejmowanie takich działań w ramach jednostek klinicznych. Należy tutaj oczywiście odróżnić uprawnione próby eksperymentów medycznych w ramach uzasadnionych biologicznie i medycznie sytuacji od nagannego reklamowania takich badań jako metod leczenia, a tym bardziej pobierania jakichkolwiek opłat od pacjentów za tego rodzaju „eksperymenty medyczne”. Dotyczy to np. szeroko nagłaśnianych prób leczenia ciężkich chorób, jak autyzm, dystrofie mięśniowe, porażenie mózgowe czy stwardnienie zanikowe boczne za pomocą komórek izolowanych z krwi pępowinowej czy łożyska (tzw. galarety Whartona). Badania takie nie mają przekonującego uzasadnienia biologicznego i medycznego, i tym bardziej nie powinny być komercjalizowane, wzbudzając nieuzasadnioną nadzieję. Wątpliwości budzi działalność banków krwi pępowinowej, oferujących rodzicom odpłatne gromadzenie komórek dziecka, gdy tymczasem nie ma uzasadnienia do przyszłego wykorzystania takiej krwi u dziecka, w sytuacji gdy rozwinię się u niego choroba mogąca być potencjalnie celem terapii takimi komórkami. W przypadku wystąpienia białaczki działaniem z wyboru jest bowiem zastosowanie krwi od innych dawców, dla wyeliminowania ryzyka podania krwi zawierającej zmutowane komórki macierzyste. Banki krwi pępowinowej mają jak najbardziej uzasadnienie, gdyż taka krew może być wykorzystana do leczenia wielu chorób, ale nie powinny być to banki komercyjne. Takie są m.in. zalecenia Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej, która odradza przechowywanie krwi pępowinowej do ewentualnego wykorzystania przez właściciela.

Wątpliwości budzi niezwykle wysokie finansowanie badań w tym zakresie przez niektóre projekty w ramach NCBiR. Za niewłaściwe należy uznać wspieranie działań o znikomej lub wręcz żadnej wartości naukowej, jak np. tzw. komórek macierzystych z rogów jelenia (Projekt Biocervin – grant w wysokości 57 008 401 zł przyznany przez NCBiR spółce Stem Cell Spin w 2013r. - http://www.ncbr.gov.pl/gfx/ncbir/userfiles/_public/programy_krajowe/demonstrator/lista_wnioskow_rekomendowanych_do_dofinansowania.pdf).

Działania takie związane są z chęcią szybkiej komercjalizacji wyników badań. Niestety, problem ten dotyczy także ofert dla pacjentów, którym stwarza się złudną nadzieją oferując metody o niepotwierdzonej skuteczności, np. zastosowanie komórek galarety Whartona

w terapii stwardnienia zanikowego bocznego. Wysoce niepokojące jest pobieranie bardzo wysokich opłat za tego rodzaju usługi (sięgających ponad 50 tys. zł), oraz stwarzanie pozorów pomocy poprzez oferowanie możliwości zaciągnięcia kredytu (zob. <https://www.itkmed.pl/>). Zaniepokojenie budzi działalność Polskiego Banku Komórek Macierzystych (<https://www.pbkm.pl/o-nas/partnerzy/terapije-komorkami-macierzystymi/>), oferującego szerokie zastosowanie takich komórek.

W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera stanowisko ISSCR z maja 2016 roku, ostrzegające przed nieuprawnionym i niekontrolowanym stosowaniem terapii komórkowej. W dokumencie tym (9) znajdują się bardzo istotne stwierdzenia, które powinny być przytoczone w tym miejscu:

„ISSCR potępia stosowanie niepotwierdzonych terapii opartych na komórkach macierzystych poza próbami klinicznymi zgodnymi z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych zaleceniach ISSCR oraz z odpowiednimi przepisami prawa, szczególnie, wtedy gdy takie próby związane są z działalnością biznesową. Naukowcy i lekarze nie powinni uczestniczyć w takich działaniach ze względu na etykę zawodową. Dla większości schorzeń, dla których reklamowane i komercjalizowane są domniemane „terapije komórkami macierzystymi”, nie ma wystarczających dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność takich strategii, uzasadniających ich rutynowe lub handlowe stosowanie. W wyniku stosowania takich strategii miały miejsce poważne niepożądane efekty uboczne, brak także danych na temat bezpieczeństwa długoterminowego stosowania większości interwencji opartych na komórkach macierzystych. Przedwczesna komercjalizacja niesprawdzonych terapii komórkami macierzystymi i innych interwencji wykorzystujących komórki, niepoprawnie reklamowanych jako zawierające lub działające jako komórki macierzyste, nie tylko naraża pacjentów na ryzyko, ale stanowi także jedno z najpoważniejszych niebezpieczeństw dla badań nad komórkami macierzystymi, stwarzając zagrożenie dla reputacji tej dziedziny nauki i powodując zamieszanie na temat aktualnego stanu rozwoju badań naukowych i klinicznych. Zachęca się usilnie przedstawicieli rządów i organizacji zawodowych do ustanowienia i ścisłego egzekwowania przepisów dotyczących komercjalizacji interwencji medycznych opartych na komórkach macierzystych”

(cyt. za: ISSCR Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation, 12 May 2016; www.isscr.org; tłumaczenie własne).

9.8. Prawa własności intelektualnej a możliwości zastosowania biotechnologii medycznej

Biotechnologia medyczna jest obszarem bardzo dużej aktywności związanej z prawami własności intelektualnej. Najnowsze techniki modyfikacji genów, jak np. edytowanie genów za pomocą CRISPR/Cas-9 są przedmiotem ostrych sporów patentowych między Berkeley University oraz Broad Institute. Rozstrzygnięcia sądu amerykańskiego przyznającego patent Broad Institute z Cambridge, USA, są dalekie od powszechnej akceptacji i są obecnie przedmiotem apelacji (zob. także 17). Instytucje europejskie skłaniają się do przyznania praw Uniwersytetowi w Berkeley. Sytuacja ta może wpływać na przyszłe zastosowania tej techniki w celach komercyjnych, w tym leczniczych. Nie ogranicza jednak prowadzenia badań naukowych.

Koszty wprowadzania innowacyjnych metod leczenia, w tym terapii genowej i terapii komórkami macierzystymi są bardzo wysokie. Wiąże się to zarówno z długotrwałym okresem badań jak i z często bardzo ograniczonym zakresem odbiorców. Z dwóch zarejestrowanych w Europie leków opartych na terapii genowej koszt terapii za pomocą STRIMVELIS oceniany jest ponad 600 tys. €, a koszt terapii Glybera na ponad 1 mln € (7,14,18). Tak wysokie ceny budzą niepokój i obecnie możemy obserwować już pierwsze konsekwencje. Firma UniQure, właściciel praw do Glybera, oznajmiła ostatnio o rezygnacji z wprowadzania tego leku na rynek, ze względu na brak chęci ubezpieczycieli do pokrywania kosztów leczenia (19). W ciągu 5 lat od rejestracji lek ten został zastosowany tylko u jednego pacjenta.

Zarejestrowanie w ubiegłym roku STRIVELIS po kilkunastu latach prób i obserwacji wskazujących na bardzo wysoką skuteczność tej metody leczenia niedoboru odporności wywołało podobne obawy. Firma GlaxoSmithkline posiadająca prawo do tej terapii oznajmiła jednak, że opłata za zastosowane leczenie będzie wnoszona dopiero po potwierdzeniu zadziałania leku, czyli odtworzeniu prawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego.

9.9. Podsumowanie

Biotechnologia medyczna staje się coraz istotniejszym składnikiem biogospodarki i należy się spodziewać, że będzie jej podstawowym składnikiem. Już obecnie wartość rynku biotechnologii w 2020r. szacuje się na niemal 605 mld. USD, z czego rynek biofarmaceutyków to około 180 mld. USD, a medycyna regeneracyjna stanowić ma około 1/3 globalnej wartości (20).

Postęp zastosowań biotechnologii medycznej jest nieodłącznie związany z badaniami podstawowymi. Przekonuje o tym historia Programu Poznania Genomu Człowieka. Rozpoczęty przede wszystkim jako zadanie poznawcze, w które zainwestowano 3,8 mld USD, przyniósł jak się ocenia do 2010r. zyski w wysokości niemal 800 mld USD, przyczyniając się do powstania 310 tysięcy nowych miejsc pracy (21). Byłyby one nieosiągalne bez odważnych decyzji i zrozumienia, że niemożliwe jest stworzenie rzeczywiście innowacyjnych zastosowań badań naukowych bez właściwej i dogłębnej znajomości procesów biologicznych.

Podjęmowane w Polsce działania z zakresu biotechnologii medycznej stoją obecnie na niewątpliwie znacznie wyższym poziomie dzięki inwestycjom w infrastrukturę i badania naukowe zrealizowanym dzięki programom strukturalnym Unii Europejskiej. Należy jednak zwrócić uwagę, że mają one w znacznej mierze charakter odtwórczy. Finansowane przez wysokonakładowe projekty badania nad biofarmaceutykami dotyczą przede wszystkim opracowania metod produkcji leków biopodobnych, na które wygasły patenty międzynarodowe. Nadzieję budzą podejmowane przez niektóre (nieliczne) firmy biotechnologiczne projekty zmierzające do opracowania oryginalnych rozwiązań w postaci nowych leków. Ze względu na charakter i stopień zaawansowania tych prac nie należy jednak oczekiwać, że przyniosą one duże zyski w krótkim, kilkuletnim okresie. Dla rozwoju biogospodarki niezbędne jest odpowiednie finansowanie badań podstawowych, przy równoczesnym wsparciu racjonalnych zastosowań, bez oczekiwania dużych zysków finansowych w krótkiej perspektywie.

Dla utrzymania wysokiego poziomu badań, a zarazem zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów konieczna jest także racjonalna ocena szeroko reklamowanych możliwości, jakie mają stwarzać komórki macierzyste. Świadomość tego stanu jest zasadnicza w świetle ostrzeżeń i stanowisk odpowiedzialnych instytucji naukowych, takich jak ISSCR i FDA, przestrzegających przed bezkrytycznym akceptowaniem zastosowań niepoprawnie określanych mianem terapii komórkami macierzystymi. Bardzo niepokojący jest brak zrozumienia tego stanu rzeczy w Polsce zarówno przez instytucje finansujące badania (NCBiR) jak i przez naukowców i lekarzy bezkrytycznie powielających wątpliwej jakości badania i co najgorsze, oferujących niesprawdzone terapie pacjentom. Duże niebezpieczeństwo w tym zakresie spowodowane jest konstrukcją programów badawczych, które wymagają zaangażowania jednostek naukowych i partnerów przemysłowych, i uzależniają przyznanie finansowania od obietnicy uzyskania szybkich wdrożeń z perspektywą zysku w krótkim okresie. Stwarza to ryzyko wprowadzania zastosowań niesprawdzonych, wątpliwych i w najgorszym przypadku niebezpiecznych dla pacjentów.

9.10. Literatura

Uwaga: cytowane piśmiennictwo najczęściej nie odnosi się do oryginalnych badań omawianych w tekście, ale stanowi przykład publikacji/stron internetowych omawiających dyskusowane w opracowaniu zagadnienia.

1. J. Dulak. Biotechnologia medyczna na początku XXI wieku – możliwości, nadzieje, złudzenia. Nauka Polska: jej potrzeby, organizacja i rozwój. 25: 13-24, 2016
2. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Jozkowicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol* 62: 329-337, 2015.
3. Turner L, Knoepfler P. Selling stem cells in the USA: assessing the direct to consumer industry. *Cell Stem Cell* 19: 1-4, 2016.
4. Mullard A. FDA approves drug from transgenic chicken. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15: 7: 2016.
5. P. Walewski – Ceny na geny (jak wygląda rynek prywatnych badań genetycznych). *Polityka* 26 lipca 2016
6. Dolgin E. Next-generation stem cell therapy poised to enter EU market. *Nature Biotech* 33: 224-225, 2015
7. Aiuti, MG Roncarolo, L Naldini. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal product. *EMBO Mol Med*, 9: 737-740, 2017
8. European Bank for induced pluripotent Stem Cells (EBiSC) - <http://www.ebisc.org/>
9. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. <http://www.isscr.org/home/publications/2016-guidelines>
10. Kimmelman J, Hyun I, Benvenisty N, Caulfield T, Heslop HE, Murry CE, Sipp D, Studer L, Sugarman J, Daley GQ. Policy: Global standards for stem-cell research. *Nature*. 533(7603):311–13, 2016
11. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy’s Benefits and Risks. *N. Engl. J. Med.* 376(11):1007–9, 2017
12. Gene therapy clinical trials worldwide. Provided by the Journal of Gene Medicine. <http://www.abedia.com/wiley/>
13. Büning H. Gene therapy enters the pharma market: The short story of a long journey. *EMBo Mol Med* 5: 1-3; 2012
14. Hoggatt J. Gene therapy for “bubble boy” disease. *Cell*, 166, July 14, 2016
15. Mackiewicz J i wsp. Whole Cell Therapeutic Vaccine Modified With Hyper-IL6 for Combinational Treatment of Nonresected Advanced Melanoma. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e853. doi: 10.1097/MD.0000000000000853.
16. D. Dutta, I. Heo, H. Clevers. Disease modelling in stem cell-derived 3D organoid systems. *Trends in Molecular Medicine* 23: 393-410, 2017.
17. <http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,415299,trwa-zacieta-bitwa-o-prawa-do-technologie-edycji-genow-crispr.html>
18. C. Morrison - \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nature Biotechnology*, 33: 217-218; 2015
19. M. Senior. After Glybera’s withdrawal, what’s next for gene therapy. *Nature Biotechnology* 35: 491-492, 2017

20. Biotechnology market size to reach \$ 604.40 billion y 2020: Grand View Research, Inc. <http://www.grandviewresearch.com/press-release/global-biotechnology-market>
21. https://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/era-communication-towards-better-access-to-scientific-information_en.pdf

10. Bioekonomia i biopatenty

Ewa Waszkowska

Biowynalazki w ogromnym stopniu oparte na wiedzy są dużym wyzwaniem dla bioprzemysłu. Ogromne korzyści dla społeczeństwa płynące z wykorzystania takich rozwiązań stawiają te gałęzie gospodarki na wyjątkowej pozycji. Przyznanie patentu przekształca wynalazek w dobro prawne i tym samym ustanawia własność intelektualną, która zasługuje na ochronę. Przyznanie praw własności intelektualnej staje się zachętą do dalszych badań i rozwoju. Osiągane w efekcie, na przykład sprzedaży licencji, środki finansowe sprawiają, że badania i rozwój stają się atrakcyjne jako strategia rozwoju firmy. Bez pewności posiadania skutecznej wyłączności na rynku badacze i przedsiębiorcy nie będą mieli zachęt niezbędnych do prowadzenia kosztownych, ryzykownych i czasochłonnych prac w celu opracowania i wprowadzenia na rynek nowych biowynalazków. Wspieranie innowacji i postępu, to także przewidywalne i konsekwentne stosowanie prawa w zakresie ochrony własności intelektualnej. Prawo patentowe jest ważnym filarem polityki regulacyjnej, pomaga w realizacji celu jakim jest wysoki poziom innowacyjności.

Należy jednocześnie zauważyć, że biopatenty mogą powodować powstanie monopolu podstawowych narzędzi badawczych. W przeciwieństwie do większości patentów, które mogą być opracowywane wokół analogicznych mechanizmów, biopatenty obejmują i dotyczą często fundamentalnych zasad, które ich właścicielom umożliwiają kontrolę dalszego rozwoju całej dziedziny. Tym ważniejsze staje się zadanie organów państwa zagwarantowania praw własności w takim stopniu i formie, aby utrzymać konkurencję w celu zwiększenia efektywności na rynku, z jednej strony i z drugiej, umożliwienia korzystania z patentów wszystkim graczom rynku.

Równowaga między możliwościami gospodarczymi biosektora a ograniczeniami regulacyjnymi w Europie jest gwarantowana przepisami dyrektywy w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych (98/44/WE). Wieloletnie prace specjalistów z różnych dziedzin doprowadziły do ustalenia w dyrektywie zbioru przepisów i regulacji, które w wyważony sposób umożliwiają uzyskanie ochrony patentowej. Jeżeli z powodów prawnych i etycznych patentowanie nie może mieć miejsca – to jest to wykazane. Normy dyrektywy dotyczące udzielania biopatentów zostały włączone do ram prawnych Konwencji o patencie europejskim, a także do polskiej ustawy „Prawo własności przemysłowej”.

Istotne jest zachowanie równowagi między ochroną patentową i jej skutkami, a istniejącymi innymi rodzajami prawa i regulacji. Niespełnienie tego wymogu może mieć ogromne skutki ekonomiczne. Jeden patent w statystyce urzędów patentowych niewiele znaczy, ale dla gospodarki może przynieść ogromne skutki. Przykładem jest sprawa orzeczeń Europejskiego Urzędu Patentowego z 2015r. dotyczących patentów nazywanych w skrócie *brokuły i pomidory II*, które spowodowały interwencję Komisji Europejskiej. Powszechnie znany jako *pomidory* patent EP1211926 został przyznany 26 listopada 2003r. Ministerstwu Rolnictwa Izraela. Firma Unilever złożyła do niego sprzeciw. Drugi patent EP1069819 znany jako *brokuły* został przyznany firmie Bioscience tego samego dnia 2003r., po czym dwie firmy biotechnologiczne Syngenta i Limagrain, również złożyły do niego sprzeciw. Oba patenty dotyczyły biologicznych metod otrzymywania roślin opartych na krzyżowaniu i selekcji, a także produktów uzyskiwanych tymi metodami.

W decyzjach Rozszerzonej Izby Odwoławczej Europejskiego Urzędu Patentowego – G 2/12 tzw. *pomidory II* i G 2/13 - *brokuły II* stwierdzono, że wyłączenie spod patentowania metod czysto biologicznych hodowli roślin nie rozszerza się na zastrzeżenia patentowe dotyczące produktu, który jest bezpośrednio taką metodą otrzymywany. Produkty roślinne, takie jak owoce, nasiona i części roślin mogą być zatem patentowane na podstawie „Konwencji o patencie europejskim”, nawet jeśli są otrzymywane zasadniczo biologicznymi metodami opartymi na krzyżowaniu i selekcji.

Pomidory II i *brokuły II* odbiły się szerokim echem wśród hodowców roślin, szczególnie tych, którzy otrzymują nowe odmiany roślin w tradycyjny, konwencjonalny sposób. Patenty udzielane przez Europejski Urząd Patentowy na takie rozwiązania w sposób oczywisty ograniczyły (do tej pory istniejący) swobodny dostęp do materiału roślinnego otrzymywanego tradycyjnymi metodami, naruszając prawa hodowców. Wiele organizacji i stowarzyszeń

hodowców podjęło działania, które w rezultacie wielomiesięcznych działań wymusiły na odpowiednich instytucjach, przede wszystkim Unii Europejskiej, zajęcie się tym problemem. Sytuację dodatkowo komplikowała niespójność prawna w krajach europejskich odnośnie do możliwości uzyskiwania ochrony patentowej na takie rośliny (produkty). Na przykład Niemcy, Holandia i Francja wprowadziły do swoich przepisów stosowne regulacje, zgodnie z którymi nie można w tych państwach uzyskać ochrony patentowej na rośliny (produkty) otrzymywane w czysto biologiczny sposób.

3 listopada 2016r. Komisja Europejska w nocie prawnej przedstawiła odmienną od stanowiska Europejskiego Urzędu Patentowego interpretację stosownych przepisów dyrektywy 98/44/WE, co w konsekwencji doprowadziło do zmiany stanowiska Europejskiego Urzędu Patentowego (w związku z zasadą 26 Regulaminu wykonawczego do „Konwencji o patencie europejskim”). 24 listopada 2016r. Urząd Europejski zawiesił udzielanie patentów na rozwiązania dotyczące roślin otrzymywanych czysto biologicznymi metodami, a w swojej decyzji z 29 czerwca 2017r. wprowadził zmiany w zasadzie 27 i 28 Regulaminu wykonawczego do „Konwencji” o udzielaniu patentów europejskich. Zgodnie z nimi patenty europejskie nie będą udzielane na rośliny i zwierzęta otrzymane wyłącznie czysto biologicznymi sposobami.

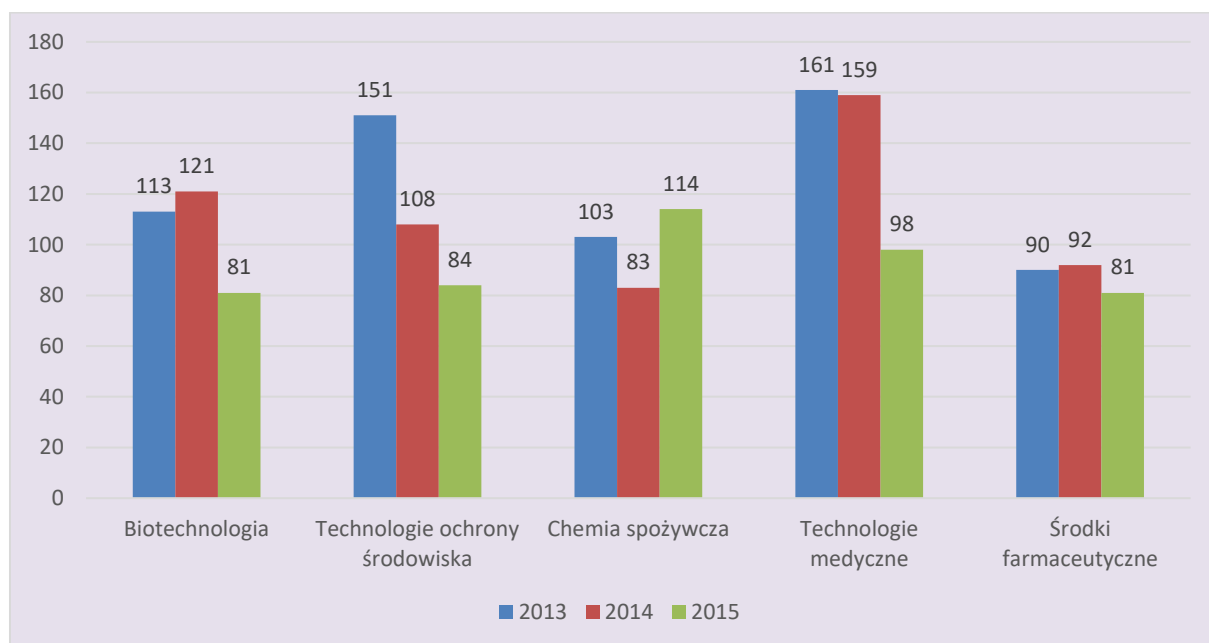
Te działania są rezultatem prawie dwuletniej walki hodowców roślin o rozwiązanie problemu, który powstał po opublikowaniu orzeczeń *brokuły II* i *pomidory II*. W planowanej nowelizacji ustawy „Prawo własności przemysłowej” przewidziana jest zmiana wprowadzająca wyłączenie spod patentowania produktów otrzymywanych w czysto biologiczny sposób. Przykład *brokułów II* i *pomidorów II* pokazuje jak ważne są jasne i rygorystycznie stosowane kryteria patentowe.

Biopatenty, z racji m.in. konwergencji technologii odpowiedzialnej za postęp techniczny w wielu sektorach, odgrywają szczególnie ważną rolę. Liczba otrzymanych patentów, jak i zgłoszeń patentowych, jest istotnym wskaźnikiem aplikacyjności prowadzonych prac naukowych oraz kooperacji przemysłu z nauką, w szczególności w naszym kraju, gdzie ogromna większość wynalazków jest dokonywana w pracowniach akademickich. Należy zwrócić uwagę, że polskie uczelnie i instytuty naukowe - jak wynika na przykład z danych z 2013r. - zgłaszają wynalazki głównie w Polsce: Liczba zgłoszeń wynalazków ze wszystkich dziedzin zgłaszanych w 2013r. (brak specyficznych danych dla biowynalazków) do Urzędu Patentowego RP - 4237, w trybie europejskim (do Europejskiego Urzędu Patentowego) - 371,

w trybie międzynarodowym – 330. Biorąc pod uwagę liczbę zgłoszeń biowynalazków (dane poniżej) i uwzględniając proporcje, sytuacja nie napawa optymizmem.

Udzielony krajowy patent, ponieważ jest prawem terytorialnym, obowiązuje wyłącznie na terytorium kraju, w którym został udzielony. Po 12-18 miesiącach wiedza o wynalazku staje się powszechna (publikacja wynalazku) i każdy może to rozwiązanie wykorzystać. W związku z tym, w erze globalizacji, polski patent powinien być rozszerzany na inne kraje.

Analiza liczby biowynalazków i wzorów użytkowych zgłoszonych w latach 2013 – 2015 do polskiego Urzędu Patentowego dotycząca wybranych dziedzin odnoszących się do: biotechnologii, technologii ochrony środowiska, chemii spożywczej i technologii medycznych oraz dla porównania środków farmaceutycznych, wskazuje na bardzo niepokojący trend spadkowy zgłaszanych do ochrony wynalazków w branży, o której od wielu lat mówi się jako przyszłościowa i bardzo obiecująca (ryc. 1).

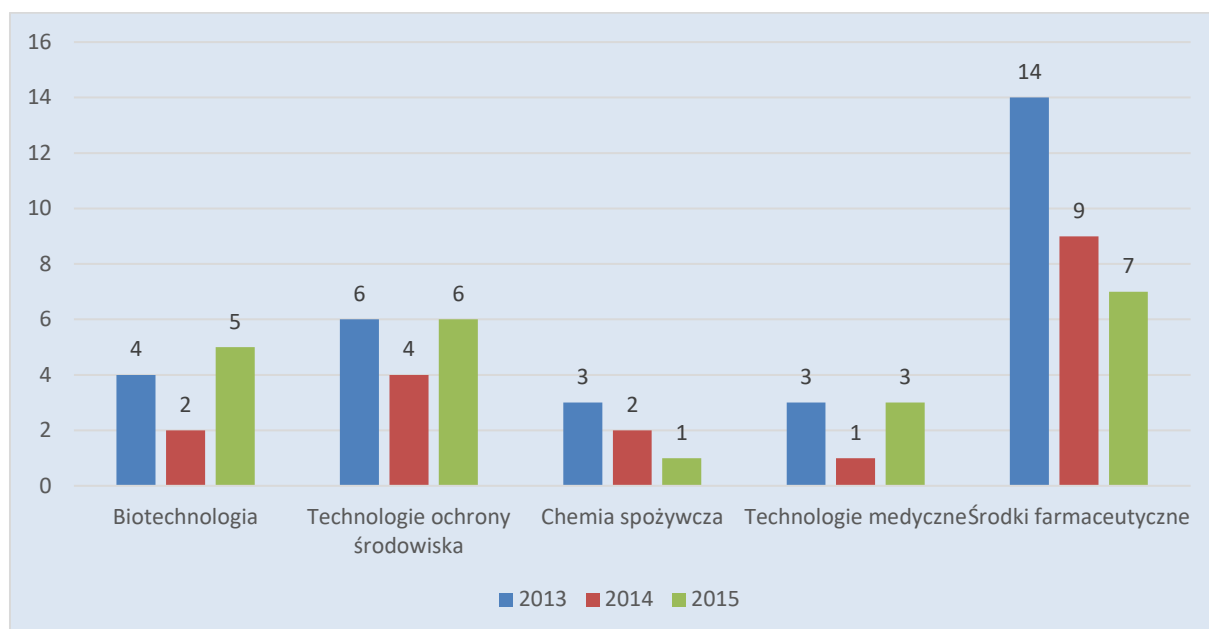


Ryc. 1. Liczba zgłoszeń wynalazków i wzorów użytkowych dokonanych w UPRP przez podmioty krajowe w trybie krajowym i międzynarodowym.

Przyczyny tej sytuacji, jak zwykle w przypadku skomplikowanych uwarunkowań zarówno prac badawczych, jak i związanych z własnością intelektualną, są na pewno złożone

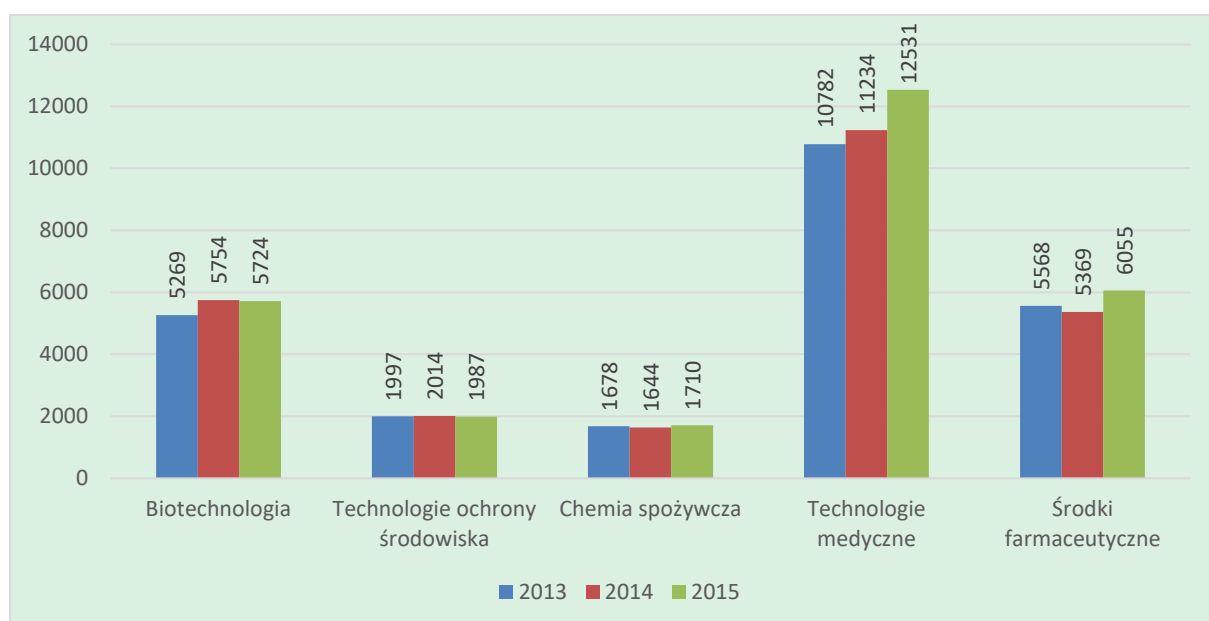
i zwłaszcza w przypadku biowynalazków, wielorakiej natury. Należy na pewno wśród nich wymienić nową perspektywę finansowania badań ze środków unijnych 2014 – 2020 i oczekiwanie na to wsparcie. A może jest to związane z zapowiadany zmianami odejścia od premiowania punktowego samych twórców wynalazków (naukowców) i przesunięcia wsparcia finansowego na firmy, które wprost zajmują się wdrażaniem wynalazków do przemysłu i okresem przejściowym z tym związanym?

Liczba zgłoszeń biowynalazków dokonywanych w polskim Urzędzie Patentowym przez podmioty zagraniczne wskazuje na to, że Polska [niestety!] nie jest krajem atrakcyjnym z punktu widzenia ochrony patentowej w tych dziedzinach (ryc. 2). Niewiele firm jest zainteresowanych ochroną biowynalazków, co wynika prawdopodobnie z wątpliwości samej polskiej biogospodarki, a także być może i co gorsze, z braku perspektyw zmiany tej sytuacji.



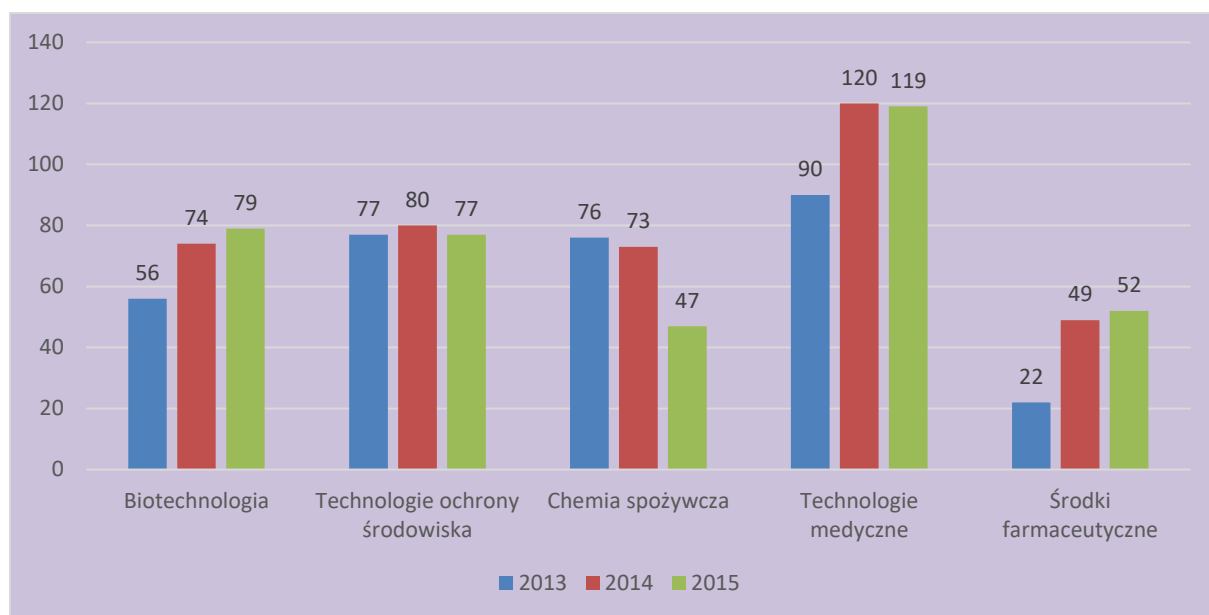
Ryc. 2. Liczba zgłoszeń wynalazków i wzorów użytkowych dokonanych w UPRP przez podmioty zagraniczne w trybie krajowym i międzynarodowym.

Dla porównania, warto prześledzić liczby wynalazków w tych samych dziedzinach, które zgłaszane są do Europejskiego Urzędu Patentowego (ryc. 3). Biorąc pod uwagę, że zgłaszane tam wynalazki pochodzą praktycznie z całego świata, nie można jednak oprzeć się wrażeniu, że Polskę – kraj z prawie trzydziestoma ośmioma milionami mieszkańców, z wieloma uczelniami biologicznymi, medycznymi, rolniczymi stać zdecydowanie na więcej.

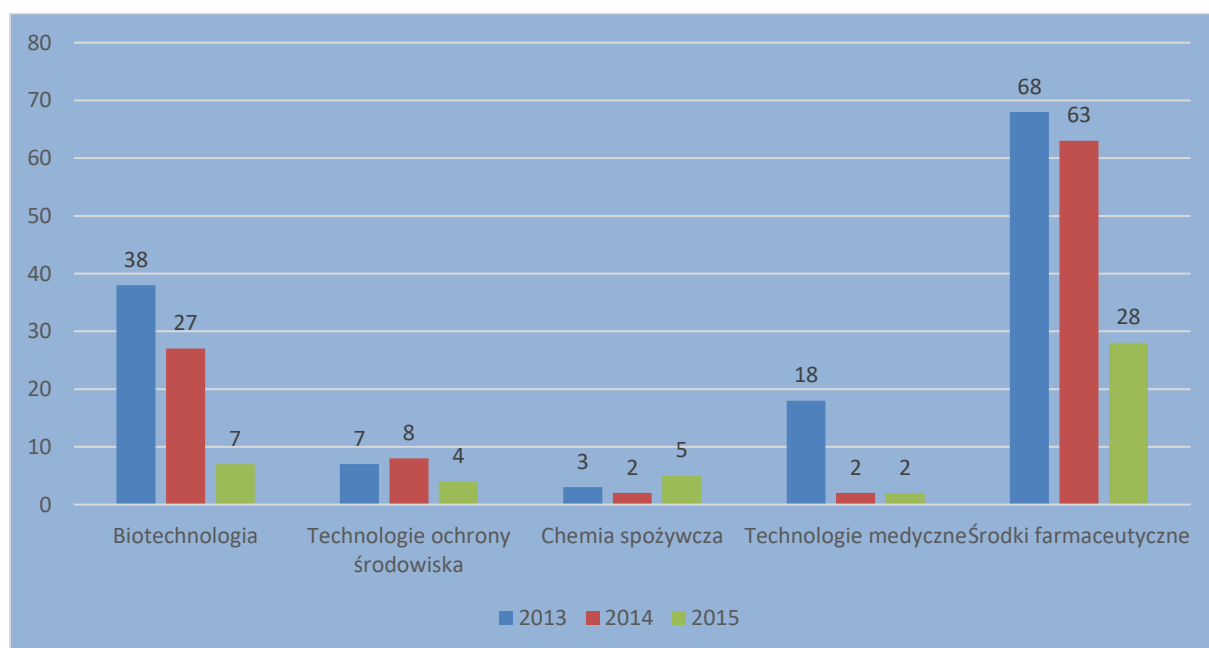


Ryc. 3. Liczba zgłoszeń wynalazków dokonanych w Europejskim Urzędzie Patentowym.

Analiza liczby patentów przyznanych przez polski Urząd Patentowy zarówno podmiotom krajowym jak i zagranicznym wymaga uwzględnienia podstawowej informacji. Nie można porównywać liczby zgłoszeń wynalazków w danym roku do udzielonych patentów w tym samym okresie. Wynalazek zanim otrzyma patent przechodzi procedurę obejmującą m.in. osiemnastomiesięczny okres oczekiwania na publikację, a także niezbędny czas poświęcony rozpatrywaniu merytorycznemu, podczas którego sprawdzana jest przez urzędy patentowe zdolność patentowa, weryfikowane są ustawowe kryteria - nowość, poziom wynalazczy, stosowność przemysłowa. Każdy wynalazek sprawdzany jest indywidualnie i nie każdy uzyskuje ochronę patentową. Rozpatrywanie każdego z nich zajmuje różny czas. W rezultacie dwa wynalazki zgłoszone w tym samym roku mogą uzyskać patenty w różnych terminach.



Ryc. 4. Patenty i prawa ochronne (na wzory użytkowe) udzielone przez UPRP podmiotom krajowym.



Ryc. 5. Patenty i prawa ochronne (na wzory użytkowe) udzielone przez UPRP podmiotom zagranicznym.

Utrzymywanie się na zbliżonym poziomie i spadki to główny wniosek z analizy zestawionych danych (ryc. 4, 5). Nie są one zaskakujące, biorąc pod uwagę liczbę zgłoszeń wynalazków wpływających do polskiego Urzędu Patentowego.

Z przedstawionych statystyk wynika, że liczba biopatentów przyznawanych przez Urząd Patentowy RP spada. Jakie mogą być tego przyczyny?

Zarówno w Polsce, jak i za granicą, biowynalazki pochodzą głównie ze świata nauki – uczelni i instytutów naukowych. Jest to zdeterminowane specyfiką tej dziedziny. Jednak na świecie, a zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, naukowcy i uczelnie bardzo ściśle współpracują z firmami, dzięki czemu to one dbają o patenty. Uzyskanie i utrzymywanie patentu za granicą to kwoty często przekraczające możliwości uczelni w naszym kraju. Przesunięcie obciążeń związanych z komercjalizacją wynalazków właśnie na firmy i przedsiębiorstwa jest, jak się wydaje, słusznym kierunkiem. Korzystanie ze sprawdzonych i działających z sukcesem od lat wzorców w innych krajach, ma szansę sprawdzenia się w naszych polskich warunkach, biorąc pod uwagę liczne i dobrze wykształcone kadry naukowe, które powinny być motywowane do takiej współpracy, jak również przy istniejących firmach sektora biogospodarki.

10. 1. Literatura

Źródła danych: raporty roczne UPRP, Annual reports - European Patent Office.

11. Nauczanie biotechnologii i jej odbiór społeczny

Ewa Bartnik

Otoczający nas świat zmienia się szybko: rzeczy niemożliwe kilkadziesiąt lat temu stają się realne; ale nie rozumiemy, jak działa większość z codziennych przedmiotów; akceptujemy, że to co nas otacza ma być wygodne i przydatne, ale niekoniecznie latając samolotem musimy wiedzieć, dlaczego nie spada, kupując kolbę kukurydzy w sklepie wiedzieć, jak wyglądał jej „przodek”, i rozumieć, że jamnik to prawie wilk. Problem polega na tym, że musimy też podejmować decyzje - czy jesteśmy za, czy przeciw, importowaniu pasz GM? Czy chcemy wykonać testy genetyczne proponowane nam przez witrynę internetową? Czy zagłosujemy na partię zielonych czy na jakąś inną? Niestety te decyzje są raczej podejmowane na podstawie uczuć i emocji, a nie wiedzy.

Postęp biologii i medycyny jest tak szybki, że nawet specjalista ma kłopoty z nadążaniem, ale kilkuletnia edukacja na odpowiedniej uczelni dała mu przynajmniej podstawy do zrozumienia wielu otaczających nas rzeczy. Większość ludzi nie jest specjalistami, a obowiązkowa edukacja kończy się około 15. roku życia. W Polsce ostatni rok obowiązkowego programu biologii [w obecnie już nieaktualnej i powoli wypieranej przez nową podstawę programową] obejmował jeden punkt - w elementach genetyki było: „Zasady inżynierii genetycznej, zastosowanie biotechnologii” dla 1. klasy edukacji ponadgimnazjalnej. Nie jest jeszcze dostępna nowa podstawa programowa biologii dla liceum, w podstawie dla nowej szkoły podstawowej jest wprawdzie genetyka, choć mocno okrojona, ale nie pada słowo biotechnologia. Ponieważ obowiązkowa edukacja kończy się po szkole podstawowej przy obecnie wprowadzanym układzie 8-letniej szkoły, warto by biotechnologia była jednak w programie, który będą mieli wszyscy uczniowie, czyli najlepiej w 8 klasie.

Niestety parę lat po szkole większość osób nie pamięta już wiele z podstaw genetyki i bardzo łatwo wierzy w niesprawdzone informacje. Przykładem jest choćby to, że parę lat temu badania Eurobarometr wykazały, że ponad 60% mieszkańców Europy uważa, że DNA jest obecny tylko w organizmach genetycznie zmodyfikowanych; w Stanach Zjednoczonych ankieta przeprowadzona w jednym z miast [w których znajdowała się wyższa uczelnia] wykazała, że ponad 70% respondentów żąda znakowania wszystkiego, co zawiera DNA. Faktycznie DNA jest w każdym żywym organizmie i etykieta np. na ogórku małosolnym

"zawiera DNA" byłaby zarówno trudna do przymocowania jak i całkowicie zbędna. Etykiety takie byłyby konieczne na każdym artykule sprzedawanym w sklepach spożywczych z wyjątkiem bardzo czystej wody, ponieważ organizmy genetycznie zmodyfikowane zawierają DNA nie tylko, dlatego że je modyfikowano, ale dlatego iż są organizmami.

Lęk przed GMO - najbardziej chyba powszechna reakcja na biotechnologię - nie jest jedynym nieracjonalnym zjawiskiem; towarzyszy mu ruch antyszczepionkowy, ogromne ilości przedziwnych diet i brak wiary w globalne ocieplenie. Obniżenie wiary w autorytet naukowców jest ewidentny, ale zastąpienie jej przekonaniem, że mają złe zamiary w stosunku do ludzkości w ogóle i konkretnego Kowalskiego w szczególności jest powszechne i trwa już od dość dawna. Przekonanie osób dorosłych, że szczepienia są niezbędne, a GMO pożyteczne - jest prawie niemożliwe, o ile mają już wyrobione inne zdanie; znacznie łatwiej jest dyskutować na temat racjonalnych poglądów, niż tłumaczyć ludziom, że ich poglądy są nienaukowe i nieuzasadnione. Dlatego też edukacja jest tak istotna i tylko ona daje jakieś szanse na to, by dojść do społeczeństwa, które może podejmować decyzje na podstawie wiedzy, a nie niewiedzy i strachu.

Istnieje pewien dodatkowy problem: ponieważ nie tylko występują braki w podstawowej wiedzy, ale ze względu na internet, powszechność komputerów i innych sprzętów umożliwiających dostęp do informacji, w pewnym stopniu ludzie uważają się za ekspertów w wielu dziedzinach, bo przeczytali o tym coś, co uznają za prawdziwe, a nie zawsze ta wiara jest uzasadniona przez realną wiedzę. Ten dostęp do wiedzy i jej czasem bezkrytyczna akceptacja, nosi popularną nazwę „Uniwersytetu doktora Google”. Niesłuchanie ważnym elementem nauczania biologii czy biotechnologii musi być umiejętność zdobywania i pozyskiwania informacji.

W „starej” podstawie programowej szkoły był bardzo dobry punkt w ogólnych celach kształcenia w liceum dla informatyki „Przygotowanie do aktywnego i odpowiedzialnego życia w społeczeństwie informacyjnym”; dla biologii/biotechnologii można by to przyjąć prawie bez zmian, wprowadzając „we współczesnym świecie”.

Istotne byłoby wprowadzenie podstaw biologii umożliwiających zrozumienie biotechnologii na pewno w czasie obowiązkowej edukacji, czyli jeszcze w szkole podstawowej. Dawniej, przed wprowadzeniem gimnazjum, to było w 8 klasie. Genetyka nigdy nie była popularna wśród nauczycieli, którzy uważali, że genetyka jest trudna i należy jej nauczać później - czyli w liceum [nie w gimnazjum, jak to miało miejsce w minionym okresie]. Jednak

tylko obecność genetyki i podstaw biotechnologii w czasie obowiązkowej części nauczania daje możliwość przekazania wszystkim przynajmniej podstawowej wiedzy.

Oczywiście wszystko zależy od tego jak podawana jest informacja o genach i ich modyfikacjach. W internecie są dostępne liczne przykłady nauczania przeznaczone dla dzieci w różnym wieku, o mniej więcej takim przebiegu: wskazuje się na różnice (wzrostu, barwy włosów i oczu, zwijanie języka w trąbkę itp., ewentualnie uzupełnione o sprawdzenie, czy czują smak substancji o skróconej nazwie PTC, która jest odczuwana jako nieprawdopodobnie gorzka albo bez smaku). Następnie tłumaczy się te różnice jako efekt odmiennych genów, a geny są zbudowane z DNA i w nich zapisana jest informacja o tym, jakie białko ma powstać. W zależności od dostępnego czasu i wieku uczniów, można to rozszerzać i modyfikować. Po wprowadzeniu pojęcia genu można to wykorzystać do bardzo różnych rzeczy - do omawiania różnorodności świata żywego, ludzkich chorób czy właśnie biotechnologii. Bardzo dobrymi przykładami zastosowania biotechnologii może być np. podpuszczka odpowiednia dla wegetarian (produkowana przez bakterie, a nie izolowana z cielęcego żołądka), produkowana przez drożdże szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B czy produkowane przez bakterie ludzki hormon wzrostu i insulina. To nie powinno być problematyczne, choć dodatkowo warto powiedzieć, jak modyfikacje genetyczne uratowały papaję na Hawajach przed zniszczeniem przez wirus czy możliwości produkowania jadalnych szczepionek. Żaden z tych wątków nie wymaga korzystania z nieistniejących w wielu szkołach laboratoriów czy też szczególnej wiedzy uczniów, jak i nauczyciela.

Obawy przed biotechnologią powstały dużo wcześniej, choć w zadziwiający sposób akceptujemy bez problemów bydło mięsne Charolais (wyjątkowo brzydkie) i jamniki (urocze, ale bardzo pod względem wyglądu oddalone od wilczego przodka i obarczone różnymi problemami zdrowotnymi) jako coś naturalnego, ale ziemniak przystosowany technikami modyfikacji genetycznej do produkcji kleju jest czymś nienaturalnym. To co ludzie robili w przeszłości, w zasadzie bez świadomości tego co dokładnie się dzieje, kombinacja krzyżowania i selekcji pożądanych form zwierząt czy roślin uchodzi za naturalne; natomiast precyzyjne przenoszenie jednego genu by np. uzyskać roślinę niewrażliwą na danego szkodnika czy kilku genów dla otrzymania ryżu mogącego zapobiec ślepecie związanej z brakiem witaminy A, jest uważane przez wiele osób za niebezpieczne manipulacje.

Jest interesujące, że o ile w latach 70. ubiegłego wieku obawiano się bakterii, to w tej chwili raczej nikt nie protestuje przeciwko uzyskiwanej dzięki technikom inżynierii

genetycznej insuliny dla cukrzyków czy ludzkiemu hormonowi wzrostu (dawniej uzyskiwane odpowiednio z trzustek świńskich lub bydłęcych oraz z przysadek osób zmarłych), a cała niechęć skupia się na zmodyfikowanych genetycznie roślinach. Do obaw przed „genami” i „DNA” dochodzą wątki bardziej ekologiczne, dotyczące wypierania rodzimych gatunków przez zmodyfikowane rośliny czy też ich krzyżowania się z innymi gatunkami roślin. Akurat te techniki, które pozwalają na precyzyjną manipulację genami roślin pozwalają także na wprowadzanie modyfikacji zapobiegających takim zjawiskom.

Reasumując, istnieje nadzieja, że przez odpowiednią edukację w szkole jest szansa na to, aby następne pokolenia były lepiej przystosowane do zrozumienia otaczającego ich świata. O ile chodzi o osoby dorosłe, ogromną rolę w ich edukacji mogłyby odgrywać media, które jednak nie są to rolą bardzo zainteresowane.

12. Perspektywy rozwoju biotechnologii w kontekście bioekonomii

opr. Zespół

Postęp nauki, technologii, a w szczególności biotechnologii będzie niezwykle ważny dla dalszego rozwoju biogospodarki. Jednakże mamy wiele przykładów ilustrujących trudności transferu współczesnej nauki i techniki do gospodarki. Naukowcy zebrali już ogromne ilości danych; najlepiej znanym przykładem ilustrującym tę kwestię jest sekwencjonowanie genomu człowieka, jak i wielu innych organizmów. Jednakże, nie potrafimy wyekstrahować konkluzji ze zgromadzonych informacji, mimo rozwoju bioinformatyki i technologii komputerowych. Problemem jest także korelacja pomiędzy badaniami podstawowymi a wdrożeniami przemysłowymi. Innymi słowy funkcjonowanie ekspertów w dziedzinie biznesu i administracji na skrzyżowaniu dróg z naukami podstawowymi. Jak przekształcać rewelacyjne wyniki nauk podstawowych do produktów komercyjnych i kto powinien to robić w sposób systematyczny i zyskowy, jednocześnie w pełni honorując prawa społeczeństwa, jak i badaczy oraz efekty ekonomiczne? Obserwujemy rosnącą przepaść między badaczami specjalistycznych dyscyplin [np. podstawowe badania procesów molekularnych] i eksploatacją nowych odkryć dotyczących innowacyjnych produktów handlowych. Jest to krzyżowanie się nauk podstawowych

i aplikacyjnych z ustawodawstwem (nauki prawne) i z naukami społecznymi. Zagadnienia te doskonale obrazuje rozbieżność pomiędzy uzyskiwanymi wynikami naukowymi, zgłoszeniami patentowymi a wdrożeniami.

W przypadku podstawowych osiągnięć biotechnologii (w szczególności biologii molekularnej) chcielibyśmy podkreślić znaczenie następujących osiągnięć w przeszłości (minione 10 lat) i w perspektywie następnych dziesięciu lat:

- bioinformatyka, zwłaszcza w aplikacji w odniesieniu do przedstawionych zagadnień;
- użycie wyników sekwencjonowania genomu człowieka [głównie dla potrzeb ochrony zdrowia] oraz zbierania sekwencji genomów różnych organizmów; zastosowanie genomiki w celu ochrony środowiska;
- edytowanie genów (w tym podkreślając szczególne znaczenie technologii CRISPR/Cas z kilkoma modyfikacjami), możliwość zastąpienia/aktywowania/hamowania aktywności wadliwych genów i regulowania szlaków metabolicznych;
- medycyna precyzyjna i molekularna (czyli medycyna spersonalizowana);
- zastąpienie procesów chemicznych na bazie paliw kopalnych na procesy przyjazne dla środowiska (jako pierwsze i najbardziej praktyczne: konwersja biomasy na energię);
- holistyczne interpretacja metabolizmu i szlaków metabolicznych w celu zapewnienia żywności, leków, nowych materiałów i energii.

Omawiane kwestie mają zasadnicze znaczenie zarówno dla analizy i zrozumienia rozwoju bioekonomii jak też w przypadku kreślenia kierunków rozwoju. Obserwujemy zróżnicowane definicje, co wynika z odmiennej gospodarki poszczególnych państw. Zrozumiałe jest występowanie wielu różnych bioekonomii. Istotne znaczenie ma zróżnicowany potencjał zasobów biologicznych oraz łączenie sektorów i technologii. Aczkolwiek mamy wiele sektorów gospodarki, ale dominujące jest rolnictwo; wg definicji i szacunków opracowanych przez Komisję UE aż 44% potencjału bioekonomii w krajach UE stanowi rolnictwo, a następny sektor to przemysł spożywczy, który w pewnym stopniu jest pochodną rolnictwa. Podobnie w określaniu „wsadu” do dochodu narodowego – rolnictwo stanowi zasadniczy element. Jednakże w kontraście do tych stwierdzeń pozostaje brak bezpieczeństwa żywnościowego Polski [jak i Europy]; jest to kwestia o zasadniczym, strategicznym znaczeniu. Reasumując, w przypadku perspektywicznego rozwoju możemy przyjąć trzy zasadnicze kwestie jako fundamentalne dla dalszego rozwoju biotechnologii jako podstawy bioekonomii:

- Holistyczne podejścia do problematyki. Zasadnicze znaczenie ma połączenie w funkcjonalny system tak pozornie odległych kwestii jak socjologia, akceptacja społeczna czy poglądy religijne z innowacyjnymi technologiami chemii i biologii (edycja genów, bioinformatyka czy też fenotypowanie molekularne).
- Wzajemne oddziaływanie [obustronne] bioekonomii na dyscypliny inżynieryjne, przyrodnicze czy też molekularne i zwrotnie – wielu dyscyplin naukowych na bioekonomię.
- Bioekonomia w swych koncepcjach nie będzie homogenna, czy też inaczej tę kwestię formułując: nie ma i nie będzie jednej, uniwersalnej bioekonomii, a należy rozpatrywać zróżnicowanie poglądów i trendów; inna będzie bioekonomia w Meksyku, odmienna w Hiszpanii, a także w Polsce – specyficzna dla każdego kraju. Tym bardziej odmienność będziemy obserwować w analizie bioekonomii w skali makro w krajach o populacji powyżej 1 miliarda ludzi czy też bardzo rozwiniętych technologicznie: w Indiach, Chinach, Unii Europejskiej lub w Stanach Zjednoczonych.

Zrozumienie tych zagadnień umożliwi w miarę jednoznaczne określenie „ile jest biogospodarki” w naszym kraju, jak również jakie są ułomności biotechnologii. W kolejnym kroku możliwe będzie podjęcie decyzji, które obszary biogospodarki mają szanse rozwoju i winny stać się narodową specjalizacją. W istotnym stopniu odpowiedzi na te pytania znajdujemy w analizie SWOT [z ang. *strong, weak, objective, threats*]. Analiza SWOT w odniesieniu do polskiej biotechnologii wygląda następująco:

- Mocne strony = pozytywne aspekty.

Dostępne są innowacyjne technologie pozyskiwania i wykorzystania komercyjnego zasobów genowych. Istnieje możliwość rozwoju potencjału krajowego, opartego na zasobach intelektualnych, środowiskowych i ludzkich.

- Słabe strony = negatywne aspekty.

Brak definicji podstawowych terminów; brak określenia zakresu stosowania oraz sposobu wyceny. Ograniczony zakres wykorzystania zasobów intelektualnych, osobowych, innowacyjnych. Niewielki stopień zainteresowania krajowymi zasobami/potencjałem;

- Szanse = możliwości rozwoju.

Liczna kadra specjalistów. Szanse zrównoważonego rozwoju i współpracy nauki z przemysłem. W praktyce możliwość zastosowania metod inżynierskich do materiału

genowego, który jest ulepszany, modyfikowany, transferowany do innego układu i multiplikowany w procesie komercjalizacji.

- Zagrożenia = obawy.

Dotychczasowy sposób funkcjonowania branży/sektora/obszaru tematycznego nie budzi zaufania społecznego; negatywne doświadczenia w dotychczasowym obrocie zasobami materiałowymi, intelektualnymi i ludzkimi. Wyłączenie patogenów [generalnie organizmów IV grupy zagrożenia] jako potencjalnie czynników możliwego podwójnego zastosowania (*dual use*). Niekontrolowane przez władze krajowe znaczenie ekonomiczne.

Konkurencja z krajami UE, czy też innymi gospodarkami światowymi, z powodu naszego zapóźnienia jest bardzo trudna. Wielki przemysł oczekuje gotowych, kompleksowych rozwiązań, a małe firmy nie mają dostatecznego kapitału aby rozwiązać trudne problemy technologiczne i wprowadzić swoje rozwiązania na rynek. Nauka jest po to aby stawiać cele strategiczne, ale również aby służyć rozwiązywaniu zadań konkretnych i szczegółowych. W szczególności ważne są odpowiedzi na pytania: jak uczyć, jak przemawiać do społeczeństwa i do polityków? Nauka winna rozpatrywać zagadnienia, które będą aktualne za 10 lat, a nie te, które zostały rozwiązane wczoraj. Także w odniesieniu do rolnictwa obserwujemy szerokie, masowe wykorzystanie innowacyjnych rozwiązań; przykładem może być uprawa ponad miliona hektarów kukurydzy i rzepaku, aczkolwiek dodatkowa wartość to ogromna biomasa, która nie jest optymalnie zagospodarowana. Niewątpliwie jest to kwestia kształcenia powszechnego i podkreślenia wymaga jak ważna jest edukacja młodzieży; konieczna jest także edukacja społeczeństwa. Konkluzja wynikająca z licznych dyskusji fokusowych, analiz typu SWOT czy *forsight*, w odniesieniu do innowacyjnej biogospodarki może być sformułowana w formie swoistego rodzaju triady, która jest do dyspozycji i gotowa do pracy w kraju:

„zasoby odnawialne + kadry + nauka”.

Nadal ma miejsce dysonans między nauką a oczekiwaniami przemysłu. Pytanie bez odpowiedzi brzmi: czy winę ponosi nauka (czyli naukowcy), zajmujący się problemami podstawowymi, akademickimi, zamiast aplikacyjnymi? Przemysł oczekuje projektów gotowych do wdrożenia. Nauka polska nie jest przygotowana do spełnienia oczekiwań liderów przemysłu. Podkreślić należy spory i niejasności związane z legislacją, a w szczególności dotyczące własności intelektualnej (IPR). Generalnie wszyscy się zgadzają, że język nauki winien być zrozumiały dla społeczeństwa, nie tylko dla ekspertów, naukowców

i przemysłowców. Z pewnością kluczem jest „sprzedaż” nauki, czyli jej osiągnięć. Elementami niezbędnymi są poufność działań [w przeciwieństwie do sukcesów naukowców, które muszą być publikowane] oraz własność intelektualna jako „produkt” do nabycia. Najbardziej otwarte na postęp są małe, nowe firmy; są elastyczne i szukają nowych, innowacyjnych rozwiązań. Firmy duże są znacznie trudniejsze w akceptacji innowacji i przestawieniu produkcji, a najbardziej odporne – duże zakłady przemysłowe, państwowe lub międzynarodowe korporacje. Wynika to z podstawowej kwestii, że te duże zakłady wymagają wieloletnich gwarancji stabilności. Istniejący stan prawny, a zasadniczo brak legislacji – to krytyczny element utrudniający planowanie innowacyjnego rozwoju. [por. Aneks nr 4].

13. Rekomendacje, konkluzje i zalecenia

opr. Zespół

W najbliższych latach w Polsce planowany jest rozwój sektora biotechnologicznego napędzany głównie przez realizację innowacyjnych projektów badawczo-rozwojowych wywodzących się z polskich przedsiębiorstw i jednostek naukowych między innymi dzięki Strategii na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju - projekcie do konsultacji społecznych (https://www.mr.gov.pl/media/23749/SOR_29072016_projekt.pdf), który został zaakceptowany w lutym 2017r. W przedstawionej przez ministra rozwoju w lipcu 2016r. „strategii” biofarmaceutyki są wymienione jako jeden z sektorów strategicznych, które mają szansę stać się przyszłym motorem polskiej gospodarki. Bez wątplenia w branży farmaceutycznej – w wytwarzaniu leków – największe oczekiwania wiążą się z biofarmaceutykami, w tym z lekami biopodobnymi.

Przyszłe rozwiązania technologiczne zawarte są w nowych dziedzinach biologii, które dynamicznie rozwijają się w ostatnim dziesięcioleciu, a są to przede wszystkim: biologia systemów, epigenetyka i biologia syntetyczna. Konieczność rozwoju tych dyscyplin naukowych, a w konsekwencji rozwiązań technicznych, jest bezdyskusyjna, bowiem:

- biologia systemów, ujmuje w całość i formułuje wnioski wynikające z genomiki, bioinformatyki i biologii molekularnej oraz genetyki molekularnej;
- epigenetyka, wyjaśnia modyfikacje genomu oraz przekaz informacji genetycznej inny niż uwarunkowany pokoleniowo i genetycznie;

- biologia syntetyczna, to próba otrzymania, w warunkach laboratoryjnych żywych, organizmów o żądanych właściwościach, na różnych etapach biosyntezy.

W Polsce mamy sukcesy, przykładowo: nanobiocelulozę pochodzenia bakteryjnego jak i opatrunki z lnu genetycznie zmodyfikowanego [z przyczyn formalnoprawnych niemożliwa jest uprawa lnu genetycznie zmodyfikowanego, czyli nie można wytworzyć zasadniczego surowca do produkcji tych opatrunków], gensulinę, wiele dokonanych modyfikacji roślin, jak również kształcimy ok. 13 000 studentów biotechnologii. Podstawą dalszego rozwoju w naszym kraju będą trzy filary niezbędne dla dalszego rozwoju: „nauka + biznes + administracja” są gotowe i otwarte na nowe idee, a w szczególności:

- kadry naukowe [liczne i dobrze przygotowane];
- zatrudnienie w szeroko rozumianej biogospodarce, rzędu 3 mln osób;
- znaczący udział w dochodzie narodowym [głównie poprzez rolnictwo i przemysł przetwórczy];
- udział w biogospodarce o obiegu zamkniętym.

Natomiast bezwzględnie potrzebujemy dla rozwoju biogospodarki w Polsce:

- programu narodowego;
- legislacji (oraz znajomości prawa, a w szczególności IPR);
- akceptacji społecznej;
- środków finansowych.

Wypracowanie strategii rozwoju bioekonomii jest sprawą zasadniczą. Za koordynację strategii i legislacji winny odpowiadać władze państwowe. Komisja Europejska opracowała Strategię dotyczącą biogospodarki i plan działania, który skupia się na trzech zasadniczych obszarach:

1. Rozwój nowych technologii i procesów dla biogospodarki.
2. Rozwijanie nowych rynków i konkurencyjności w sektorach biogospodarki.
3. Wpływanie i naciskanie na decydentów oraz zainteresowane strony, aby ściślej ze sobą współpracowały.

W świetle tak opisanych uwarunkowań relatywnie proste jest, jak się wydaje, sformułowanie konkluzji i zaleceń warunkujących perspektywiczny rozwój biotechnologii w ramach bioekonomii w naszym kraju; reasumując:

- Kompleksowe i długofalowe finansowanie rozwoju badań podstawowych i inżynierskich; w ścisłej korelacji z planowaniem wdrożeń niezbędne jest przewidywanie osiągnięć i wyników prac badawczych w bezpośredniej relacji do potrzeb krajowego przemysłu.
- Współpraca i wzajemne przenikanie dyscyplin wokół biotechnologii, jak nauki prawne, zwłaszcza własność intelektualna, zarządzanie i organizacja, etyka, socjologia i akceptacja społeczna.
- Stworzenie warunków popularyzacji nauki i techniki, m. in. poprzez wypracowanie systemu motywującego naukowców do popularyzacji swoich osiągnięć i najnowszej wiedzy o dziedzinach, którymi się zajmują.

Rozwój naszego kraju musi być ukierunkowany na zbudowanie efektywnie działającej gospodarki korzystającej z zasobów naturalnych w sposób zrównoważony. Celem jaki mamy osiągnąć jest gospodarka bardziej innowacyjna i nisko emisyjna, gwarantująca bezpieczeństwo żywnościowe i zrównoważone wykorzystanie biologicznych zasobów odnawialnych do celów przemysłowych, przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony różnorodności biologicznej i ochrony środowiska.

13. 1. Literatura

<http://kbiotech.pan.pl/>

New Biotechnology Journal, special issue „bioeconomy”, November 2017.

http://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf

<https://ec.europa.eu/research/bioeconomy/index.cfm?pg=policy>

Anna Linkiewicz i in. „GMO – od modyfikacji do analiz w akredytowanym laboratorium”, monografie IHAR-PIB, 2017, ISBN 978-83-89172-90-7.

Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów „Innowacje w służbie zrównoważonego wzrostu: biogospodarka dla Europy” EC. Bruksela 2012.

Komunikat Komisji „Europa 2020” Strategia na rzecz inteligentnego i zrównoważonego rozwoju sprzyjającego włączeniu społecznemu. Bruksela 2010.

Ewa Woźniak, Tomasz Twardowski *The bioeconomy in Poland within the context of the European Union, a contribution to the Special Issue on Bioeconomy in Journal “New Biotechnology”, November 2017.*

Tomasz Zimny, Tomasz Twardowski *Legislacja technik „bio” – pilna konieczność?*, Nauka, 3/2017, 143 – 156.

14. Podziękowania

- Dofinansowanie Polskiej Akademii Nauk w ramach środków DUN.
- Wsparcie części wykonawców środkami KNOW.
- W sformułowaniu „wniosków i konkluzji” istotną rolę odegrały dwie plenarne dyskusje zorganizowane przez Pana prof. Stanisława Bieleckiego w ramach Konferencji *Biotechnologia dla Biogospodarki z okazji 50-lecia Instytutu Biochemii Technicznej Politechniki Łódzkiej*, Sandomierz 19-21 maja 2017, przy współudziale Sekcji Biogospodarki Komitetu Biotechnologii PAN:

Panel dyskusyjny I : „Biogospodarka w Polsce – stan obecny i perspektywy”

Moderator: Prof. dr hab. inż. Stanisław Bielecki

Prof. dr hab. Jolanta Bryjak, Politechnika Wrocławska

Prof. dr hab. inż. Korneliusz Miksch, Politechnika Śląska

Prof. dr hab. Włodzimierz Grajek, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Prof. dr hab. Danuta Ciechańska, IBWCh, Centrum Naukowo-Przemysłowe POLINTEGRA

Dr inż. Kazimierz Kujawa – Przewodniczący Rady Nadzorczej - Grupa MASPEX

Prof. dr hab. Włodzimierz Bednarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Jerzy Franek - PKN ORLEN, Sp. z o.o.

Prof. dr hab. Tomasz Twardowski, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań

Panel dyskusyjny II : „Strategia rozwoju biogospodarki”

Moderator: Prof. dr hab. inż. Stanisław Bielecki

Prof. dr hab. inż. Janusz Zimny, Zakład Biotechnologii i Cytogenetyki Roślin

Prof. dr hab. inż. Paweł Kafarski, Politechnika Wrocławska

Prof. dr hab. inż. Zdzisław Targoński, Uniwersytet Przyrodniczy, Olsztyn

Prof. dr hab. Tomasz Twardowski, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań

Jan Piotrowski – Prezes Zarządu KSC „Bioenergia” S.A.

Prof. dr inż. Krzysztof Biernat, UKSW, Polska Platforma Biopaliw

Mariusz Kowalczyk – Prezes Zarządu Fructopol

Mieczysław Wośko – Prezes POLFARMEX

Aneks nr 1 [do rozdz. 4]

Sławomir Sowa

Charakterystyka metod wykorzystywanych w ramach NBT**Cisgeneza i intrageneza**

Cisgeneza polega na wykorzystaniu DNA pochodzącego z tego samego gatunku lub gatunków mogących się krzyżować do modyfikowania roślin. Jest to mogący zajść naturalnie proces ewolucyjny, a procedura przyspiesza i ukierunkowuje ten proces. Wprowadzony DNA musi zawierać gen z własnymi intronami oraz własne sekwencje regulatorowe (promotor, terminator). Według naukowej opinii Europejskiego Urzędu do spraw Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) zagrożenia związane z wykorzystaniem roślin cisgeniczych nie różnią się od tych, które występują przy zastosowaniu metod hodowli konwencjonalnej. Zastosowanie cisgenezy prowadzi często do wytworzenia roślin wręcz identycznych z tymi, jakie można uzyskać poprzez krzyżowanie, selekcję i krzyżowanie wsteczne. Piramidowanie cech poprzez cisgenezę jest najlepszą drogą do uzyskania trwałej, trudnej do przełamania przez patogeny odporności. W przypadku intragenezy w modyfikacjach możliwe są nowe kombinacje sekwencji genu i sekwencji regulatorowych. W tym przypadku dopuszcza się stosowanie różnych promotorów oraz technikę interferencji RNA (RNAi).

Mutageneza sterowana oligonukleotydami

Metoda ta polega na wprowadzeniu do komórki krótkiego fragmentu chemicznie syntetyzowanego jednoniciowego oligonukleotydu o znanej sekwencji, który następnie hybryduje z homologiczną genomową sekwencją DNA. Powstawanie kierunkowej mutacji w sekwencji docelowej następuje poprzez system naprawy DNA komórki, który zostaje uruchomiony ze względu na różnice w sekwencji pojedynczego nukleotydu pomiędzy wprowadzonym oligonukleotydem a sekwencją docelową. W porównaniu do innych technik indukowania mutacji jest to technika bardzo precyzyjna pozwalająca na wprowadzenie specyficznych zmian w konkretnej sekwencji, dlatego jest dobrą alternatywą do tradycyjnej mutagenezy indukowanej chemicznie lub poprzez promieniowanie, a także do naturalnie zachodzącej mutagenezy spontanicznej; z tą tylko różnicą, że oczekiwanie na tę ostatnią wymagałoby niepomiarowo więcej czasu.

Miejscowospecyficzne nukleazy

Miejscowo specyficzne nukleazy (ZFN, TALEN, Meganukleazy czy system CRISPR-Cas) są uważane za obiecującą i przyszłościową technikę edycji genomów. Techniki te wykorzystują miejscowospecyficzne nukleazy do generowania zmian w DNA organizmów, w tym roślin. Są to wytworzone enzymy restrykcyjne, tnące dwuniciowe DNA w ściśle określonym miejscu w genomie. Uruchamiany dalej jeden z mechanizmów naprawy dwuniciowego DNA np. przez homologiczną rekombinację (ang. *homologous recombination HR*) lub poprzez scalanie niehomologicznych końców DNA (ang. *non-homologous end joining NHEJ*) prowadzi do powstawania kierunkowych mutacji lub kierunkowej substytucji genu. Takie nukleazy zostały z sukcesem wykorzystane do edycji wielu genomów, w tym również roślinnych. Z jednej strony umożliwiają bardziej wydajną naprawę DNA poprzez rekombinację homologiczną, z drugiej są efektywnym narzędziem do indukowania miejscowospecyficznej mutagenyzy. W zależności od rodzaju zastosowanej technologii otrzymane mutacje mogą być ograniczone do jednego lub kilku nukleotydów lub mogą dotyczyć nawet wprowadzenia nowego fragmentu DNA. Miejscowospecyficzna mutagenyza została już zastosowana w celu edytowania genomów zarówno roślin modelowych, jak i uprawnych. Indukowana mutagenyza z wykorzystaniem miejscowospecyficznych nukleaz umożliwia hodowcom roślin wprowadzanie precyzyjnych zmian w ściśle określonych genach i w efekcie przyspieszenie i polepszenie efektywności tradycyjnych technik hodowlanych. W przypadku wielu ważnych cech jak tolerancja chłodu, odporność na patogeny czy porastanie ziarna, gdzie postęp hodowlany trudny jest do osiągnięcia, ważne jest skorzystanie ze wszystkich dostępnych metod wspierających hodowlę.

Metylacja zależna od RNA

Ta technika pozwala na wytworzenie roślin, które nie zawierają obcych sekwencji DNA ani żadnych zmian w natywnych sekwencjach DNA. Wprowadzone zmiany mają podłoże epigenetyczne. Metoda ta indukuje transkrypcyjne wyciszenie genów poprzez metylację sekwencji promotora. Wytworzenie genetycznie zmodyfikowanych roślin konieczne jest tylko w celu dostarczenia genów kodujących RNA homologiczne do regionów promotora i jego metylacji. Zmiana wzoru metylacji promotora, hamuje transkrypcję genu docelowego, a cecha ta jest dziedziczona w następnych pokoleniach, które poddawane są negatywnej selekcji pod kątem wprowadzonych genów. Uzyskane w ten sposób zmiany epigenetyczne mogą w następnych pokoleniach ulegać stopniowemu zatarciu.

Szczepienie na genetycznie zmodyfikowanej podkładce

Szczepienie jest metodą powszechnie stosowaną w produkcji drzew owocowych i może być również wykorzystane do szczepienia niezmodyfikowanego genetycznie zrazu na genetycznie zmodyfikowanej podkładce. Tak wytworzona chimeryczna roślina składa się z dwóch genetycznie różnych elementów posiadających wspólne wiązki przewodzące. Poprzez floem mogą być transportowane białka, czy RNA; jednak DNA nie jest transportowane tą drogą. Otrzymanie takich roślin nie jest trudne, a ich wykorzystanie nie budzi większych kontrowersji ponieważ kwiaty i owoce powstają tylko na niezmodyfikowanej genetycznie części, dzięki czemu nie są genetycznie zmienione.

Hodowla odwrócona

Hodowla odwrócona pozwala na odtworzenie heterozygotycznych roślin bez znajomości ich rodziców. Technika ta wykorzystuje modyfikacje genetyczne tylko do supresji rekombinacji podczas mejozy. W efekcie z tak uzyskanych niezrekombinowanych gamet, dzięki metodzie uzyskiwania podwojonych haploidów wytwarzane są homozygotyczne rośliny mateczne. Selekcja przy użyciu markerów molekularnych umożliwia wybranie niezmodyfikowanych komponentów rodzicielskich o odpowiednim genotypie do odtworzenia linii wyjściowej metodami tradycyjnej hodowli.

Agroinfiltracja

Technika ta polega na wykorzystaniu roztworu *Agrobacterium* do wprowadzenia genów poprzez infiltrację różnych części rośliny (np. liści). Jeśli wprowadzanie genów odbywa się do części generatywnych rośliny to mamy do czynienia z klasycznym przypadkiem modyfikacji genetycznych. W przypadku modyfikacji wyłącznie części wegetatywnych ekspresję przejściową można wykorzystać do badań funkcji genów lub interakcji pomiędzy rośliną i patogenem. Celem takiej modyfikacji jest jedynie uzyskanie jednej rośliny, a nie jej następnych pokoleń. Agroinfiltracja może być wykorzystywana np. w celu wyselekcjonowania roślin o wysokiej odporności na patogeny do programów hodowlanych.

Biologia syntetyczna

Podstawowym zadaniem biologii syntetycznej jest projektowanie i tworzenie sztucznych systemów biologicznych, które wzorowane są na systemach naturalnych. Jest to nowa dyscyplina naukowa, która łączy biologię molekularną i inżynierię genetyczną. Pierwsze,

proste syntetyczne organizmy zostały już wytworzone, takie jak bakterie, jednak trudno jest przewidzieć, czy i kiedy technika ta zostanie wykorzystana w hodowli roślin.

Ponieważ NBT wykorzystują inżynierię genetyczną niezmiernie istotne jest jasne określenie czy produkty powstałe w wyniku ich zastosowania w hodowli będą traktowane jako GMO, zgodnie z odpowiednią legislacją. Pytanie to jest szczególnie ważne w tych NBT, które genetycznie zmodyfikowane organizmy wykorzystują tylko na pewnych etapach długiego procesu hodowlanego lub w przypadku których (w wytworzonych tą metodą organizmach) nie ma genów pochodzących z innych organizmów. W przypadku uznania ich za GMO należy liczyć się z bardzo kosztownym i długotrwałym (nawet kilkanaście lat w przypadku uprawy) procesem autoryzacji tych produktów na rynku UE. Ponadto brak akceptacji dla genetycznie zmodyfikowanej żywności w UE dodatkowo ogranicza możliwości wprowadzenia odmian uznanych za GMO na rynek. Niektóre z NBT (np. hodowla odwrócona, miejscowospecyficzne nukleazy czy cis geneza) pozwalają na wytworzenie roślin, które nie różnią się od odmian powstałych w wyniku tradycyjnej hodowli. Dlatego powstaje pytanie czy zastosowanie tych technik powinno być wyłączone z legislacji dotyczącej GMO. Dla zapewnienia międzynarodowego handlu istotne jest, aby klasyfikacja nowych technik hodowlanych była zharmonizowana w UE i w krajach trzecich, które aktualnie eksportują genetycznie zmodyfikowane rośliny na rynek europejski. Opóźnienie w dostosowaniu legislacji do aktualnych potrzeb i szczegółowo określonych procesów technologicznych naraża wszystkie kraje UE na straty.

Aneks nr 2 [do rozdz. 5]

Anna Sip i Wojciech Białas

Przykłady produkcji

Zastosowanie L-argininy w lekach poprawia funkcje sercowo-naczyniowe, oddechowe, immunologiczne czy trawienne i zapobiega wczesnym fazom rozwoju nowotworu [4]. Warto w tym miejscu podkreślić, że końcowe przeznaczenie danej substancji w istotnym stopniu wpływa na strategię mającą na celu udoskonalenie szczepu, który ma być producentem tego związku. Aktualnie obowiązujące regulacje prawne związane z wykorzystaniem GMM w charakterze producenta są szczególnie rygorystyczne, jeżeli produkt ma być przeznaczony do żywienia ludzi i/lub zwierząt. Żywność/pasza transgeniczna, a tak należałoby wówczas mówić o argininie jako komponencie, mogłaby także spotkać się z negatywnym odbiorem społecznym. Jednakże w omawianym przykładzie L-arginina produkowana przez zmodyfikowane genetycznie mikroorganizmy miała być stosowana w rolnictwie jako stymulator wzrostu roślin [5]. Tym samym ograniczenia związane ze społecznym odbiorem zeszły na dalszy plan. Proces doskonalenia szczepu prowadzono w kilku etapach [6]. Na wstępie wytypowano naturalnego producenta tego związku, szczep *Corynebacterium glutamicum* ATTC 21831, oznaczony jako AR0. Dokonano oceny zdolności produkcyjnych w odniesieniu do substratu, jakim był hydrolizat skrobi kukurydzianej. Dla szczepu AR0 uzyskano w warunkach referencyjnych płyn pohodowlany zawierający około 17 g/L L-argininy. Wstępna analiza techniczno-ekonomiczna wykazała, że proces będzie opłacalny wówczas gdy stężenie aminokwasu będzie wynosiło co najmniej 80 g/L, podczas gdy produktywności i wydajność będą wynosiły odpowiednio 1,0 g/L×h i 0,3-0,4 g/g. W kolejnym etapie zdecydowano się na zastosowanie klasycznej mutagenizacji. W rezultacie otrzymano nowy szczep oznaczony jako AR1, zawierający mutacje w obrębie genów związanych ze szlakiem biosyntezy tego aminokwasu, pozwalający na wyprodukowanie około 34,2 g/L L-argininy. Warto zaznaczyć, że zastosowana metoda modyfikacji pozwala kompleksowo podejść do mikroorganizmu jako złożonej całości – na poziomie genomu a nie pojedynczego genu. Dzięki temu pozwala na wprowadzanie zmian, które nie były z góry przewidziane przez badacza, jako korzystne, czy nawet mające wpływ na wykształcenie pożądanej cechy. Kolejnym krokiem były działania mające na celu uwolnienie szczepu od wstecznej inhibicji, która jest powszechną strategią funkcjonującą w komórkach. Umożliwia ona optymalne lokowanie zasobów węgla oraz energii w zależności od warunków środowiskowych, a jest regulowana w głównej mierze na poziomie białek enzymatycznych i czynników transkrypcyjnych. Szczep AR2, stanowiący produkt modyfikacji cechował się

zdolnością do produkcji L-argininy na poziomie 61,9 g/L. W kolejnym etapie dokonano zmian mających na celu zwiększenie stężenia NADPH, kofaktora podstawowego dla syntezy L-argininy. Efekt ten uzyskano poprzez redukcję ekspresji genu kodującego izomerazę glukozo-6-fosforanową. Otrzymany w ten sposób szczep oznaczony symbolem AR3 produkował najwyższą jak dotychczas ilość L-argininy, wynoszącą około 80,2 g/L. Wprowadzone zmiany przyczyniły się jednak do istotnego obniżenia produktywności procesu, co dyskwalifikowało wybrany szczep. W celu poprawy tego parametru wprowadzono kolejne modyfikacje polegające na powieleniu operonu związanego ze szlakiem pentozofosforanowym oraz wprowadzono silniejszy promotor. W efekcie uzyskano nowy szczep, oznaczony jako AR4, charakteryzujący się niespotykaną dotąd produktywnością wynoszącą 0,85 g/L×h. Niestety na skutek tej modyfikacji, redukcji uległo stężenie L-argininy, zwiększyła się natomiast ilość produkowanej biomasy. W celu obniżenia produkcji biomasy zdecydowano się zastosować zmodyfikowane podłoże, zawierające obok glukozy także sacharozę (w stosunku 1:1). Uzyskane wyniki wskazywały, że obniżenie stężenia glukozy rzeczywiście przyczynia się do obniżenia ilości produkowanej biomasy, przy jednoczesnym wzroście stężenia L-argininy do poziomu 71,7 g/L. Ostatni etap prac nad szczepem *C. glutamicum* związany był z modyfikacją systemu transportu. Jedną z głównych modyfikacji w tym zakresie dotyczyła usunięcia transportera odpowiedzialnego za wydzielanie na zewnątrz komórki L-glutaminianu (zmodyfikowany szczep oznaczony jako AR5) oraz modyfikacji genów związanych z transportem cytruliny (zmodyfikowany szczep oznaczony jako AR6). W rezultacie ostatni z badanych szczepów pozwalał na uzyskanie 81,2 g/L L-argininy, przy wydajności oraz produktywności odpowiednio na poziomie 0,4 g/g i 0,91 g/L×h.

Przedstawiony przykład dotyczy wyłącznie pewnego ograniczonego wycinka badań ukierunkowanego na selekcję oraz poprawę właściwości mikroorganizmów wykazujących określone, acz z przemysłowego punktu widzenia niewystarczające, uzdolnienia do syntezy wybranych związków chemicznych. W podobny sposób prowadzono prace nad ulepszeniem szczepów mikroorganizmów stosowanych w produkcji 1,4-butanediolu [7], L-lizyny [8] oraz bio-nylonu [9]. Te przykłady wyraźnie pokazują, że biotechnologia dysponuje nowoczesnymi narzędziami pozwalającymi na osiągnięcie zamierzonego celu, wyrażonego za pośrednictwem takich parametrów jak wydajność czy produktywność. W pewnym stopniu ilustruje także, czym jest szeroko pojęta inżynieria metaboliczna systemów, która stanowi multidyscyplinarną strategię łączącą klasyczną inżynierię metaboliczną, biologię systemów oraz biologię syntetyczną i inżynierię ewolucyjną. Warto dodać, że przykład ten pomija kwestie związane z optymalizacją składu podłoża, warunków procesu oraz separacji i oczyszczania produktu.

Oznacza to, że opracowanie kompleksowej technologii wymaga zapewnienia ciągłości strumienia finansowania przez kilka kolejnych lat. Przykładem kompleksowego podejścia do opracowywania nowych technologii bazujących na procesach biotechnologicznych jest projekt badawczy realizowany przez polskich naukowców tworzących konsorcjum naukowe „Zielona chemia”. Projekt PO IG 01.01.02-00-074/09 „Biotechnologiczna konwersja glicerolu do polioli i kwasów dikarboksyłowych” realizowany był w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, 2007 – 2013, Oś Priorytetowa 1: „Badania i rozwój nowoczesnych technologii”, Działania: 1.1. Wsparcie badań naukowych dla budowy gospodarki opartej na wiedzy, Poddziałania 1.1.2. Strategiczne programy badań naukowych i prac rozwojowych, w zakresie „nowe materiały i technologie”, „biotechnologia i bioinżynieria”, a także „rolnictwo i środowisko”. Celem projektu było opracowanie technologii mikrobiologicznej konwersji odpadowego glicerolu, powstającego przy produkcji estrów metylowych (tzw. biodiesla), do 1,3-propandiolu, erytrytolu oraz kwasu bursztynowego i fumarowego. Wymienione związki chemiczne były następnie izolowane z podłoża hodowlanego i oczyszczane. W kolejnym etapie badań opracowano technologię wykorzystania 1,3-propandiolu do syntezy poliuretanów i nienasyconych poliestrów. Wykorzystanie glicerolu do produkcji polioli pozwala na ograniczenie zużycia surowców kopalnych. Innym atrakcyjnym produktem przerobu odpadowego glicerolu był erytrytol. Polioli ten z uwagi na słodki smak i niską kaloryczność, może być stosowany przez przemysł spożywczy jako substancja słodząca, w miejsce sacharozy. Kolejnymi produktami oferowanymi w tym projekcie były kwas bursztynowy oraz fumarowy. Kwas fumarowy jest wykorzystywany w przemyśle chemicznym do produkcji żywic alkilowych, farb i lakierów oraz jako kopolimer. Substancja ta jest także wykorzystywana przez przemysł spożywczy, jako naturalny środek zakwaszający i konserwujący. Kwas bursztynowy jest stosowany jako surowiec do produkcji tworzyw sztucznych oraz w przemyśle spożywczym i farmaceutycznym. Projekt pokazał, że istnieje alternatywna droga w stosunku do tradycyjnej syntezy chemicznej, oparta na biotechnologicznej konwersji surowców odnawialnych. Zadania realizowane w ramach projektu doprowadziły nie tylko do opracowania nowych technologii produkcji ważnych surowców chemicznych, ale także przyczyniły się do wzrostu poziomu wiedzy i umiejętności ich praktycznego wykorzystania w priorytetowej dziedzinie gospodarki jaką jest szeroko pojęta biokonwersja odnawialnych źródeł surowcowych do ważnych gospodarczo produktów przemysłowych. Realizacja projektu stworzyła także warunki do wzrostu roli nauki w rozwoju gospodarczym naszego kraju.

Aneks nr 3 [do rozdz. 4]**Aneks nr 3: Konferencja nt. agrobiotechnologii, Bruksela, 28.09.2017r.**

Aleksandra Małyska

Biotechnologia jest ponownie obiektem wzmożonego zainteresowania Komisji Europejskiej w związku z tak zwanymi nowymi technikami hodowlanymi [NBT]. Kwestie dotyczące nowych biotechnologii w rolnictwie były przedmiotem dyskusji w ramach Konferencji "Modern Biotechnologies in Agriculture – Paving the way for responsible innovation", która odbyła się w Brukseli 28 września, 2017r. Ważnym głosem w debacie była prezentacja wygłoszona przez prof. Janusza Bujnickiego dotycząca analizy technicznych aspektów NBTs przeprowadzonej przez Scientific Advice Mechanism (SAM). Celem konferencji była stymulacja otwartego dialogu ze wszystkimi zainteresowanymi stronami na temat tego, jak UE może korzystać z innowacji w sektorze żywności i rolnictwa. Zasadnicze kwestie omawiane w trakcie tego wydarzenia dotyczyły wdrażania innowacyjnych biotechnologii z zachowaniem najwyższych standardów bezpieczeństwa, tak aby przyniosły one wymierne korzyści społeczeństwu. W konkluzji stwierdzono, że konieczne są dalsze prace badawcze i dialog zaangażowanych stron.

Profesor dr hab. Janusz Bujnicki, członek Komitetu Biotechnologii, uczestniczył w pracach tego zespołu przygotowującego materiały konferencyjne:

Link do Noty Wyjaśniającej (pdf, 172 strony):

http://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf;

https://europa.eu/newsroom/events/modern-biotechnologies-agriculture-%E2%80%93-paving-way-responsible-innovation_en

Aneks nr 4 [do rozdz. 12]**Kwestie finansowania nauki, a biotechnologii w szczególności.**

Autorzy ekspertyzy uznali, że problem finansowania [a raczej niedofinansowania] nauki w Polsce, jak również zasad dzielenia środków finansowych jest znacznie szerszy i nie mieści się w ramach tej ekspertyzy. Jednakże zagadnienie to jest tak ważne i tak często było poruszane w rozlicznych dyskusjach, że wymaga krótkiego komentarza:

Projekty NCN dotyczą badań podstawowych, a projekty NCBiR powinny najczęściej kończyć się wdrożeniami, mimo że trwają tylko 3 lata. Brakuje projektów przejściowych. Autor projektu naukowego [zgłaszanego do NCN] proszony jest o oświadczenie, że projekt dotyczy jedynie nauk podstawowych i nie jest projektem aplikacyjnym. Z drugiej strony NCBiR zajmuje się rozdziałem środków na aplikacyjne badania, ale te dotyczą najczęściej wdrożenia. Jeszcze jeden czynnik jest całkowicie pomijany w budowaniu założeń finansowania projektów - czas trwania projektu. Czasy cykli badawczych w projektach z użyciem drobnoustrojów/drożdży/linii komórkowych czy też roślin/zwierząt modelowych - różnią się między sobą bardzo znacznie. We wszystkich jednak przypadkach projekt trwa 3 lata i we wszystkich przypadkach oczekiwane są wdrożenia.

Aktualny budżet roczny NCN wynosi nieco ponad 1 miliard zł (2015r), a NCBiR dysponuje na lata 2014-2020 budżetem w wysokości 26 mld zł. Jak się zatem wydaje niski (o ile w ogóle) współczynnik zwrotu wydatkowanych środków wynika z ich lekkomyślnego wydawania. Ponieważ finansowanie projektów oraz ich finalne rozliczenie opiera się na ocenach ekspertów to niewłaściwa dystrybucja finansów może wynikać z ich niekompetentnego rozdziału. Finansowanie badań typu *Proof-of-Concept* (PoC), lub bardziej odpowiednich dla badań realizowanych w jednostkach naukowych *Proof of Principle* (PoP), polegających na wczesnej weryfikacji pomysłu - to ważny element projektów badawczo rozwojowych w fazie wstępnej. Przykładowo granty typu *Proof of concept* i *Proof of Principle* mogą w pewnym zakresie wypełniać tę lukę, w szczególności tam, gdzie obiektem są rośliny użytkowe.

Problem finansowania projektów typu PoC i PoP został zauważony przez NCBiR, który aktualnie [październik 2017 r.] zakończył nabór wniosków w ramach Programu Operacyjnego

Inteligentny Rozwój 2014-2020 działanie 1.3 : Prace B+R finansowane z udziałem funduszy kapitałowych w ramach 1.3.1: Wsparcie Projektów badawczo-rozwojowych w fazie *preseed* poprzez fundusze typu *Proof of Concept* –BRIDGE Alfa. Budżet całego konkursu wynosi jeden miliard zł. Zatem jest szansa na finansowanie tego typu projektów poprzez fundusze kapitałowe. Podobnie NCN ogłosiło konkursy typu TANGO (TANGO: proof-of-concept type grants, combining basic and applied research); inicjatywy te są dostrzegane i doceniane przez środowisko biotechnologów, aczkolwiek są niewystarczające. Więcej informacji:

<http://www.ncbr.gov.pl/fundusze-europejskie/poir/konkursy/konkurs11312016/>

<https://ncn.gov.pl/finansowanie-nauki/konkursy/typy/10?language=en>

Projekty biotechnologiczne typu *Proof of Concept* najzwyczajniej przegrywają w konkursach ponieważ są zbyt aplikacyjne dla NCN i zbyt mało zaawansowane dla NCBiR, a firmy przemysłowe zainteresowane są niemalże gotowymi rozwiązaniami (większość z nich nie ma w Polsce swoich oddziałów R&D). Jednak głównym celem ekspertyzy jest pokazanie znaczenia biogospodarki w budowaniu gospodarki o obiegu zamkniętym i biotechnologii w budowaniu gospodarki opartej o wiedzę oraz zwrócenie uwagi na rosnącą lukę pomiędzy osiągnięciami wynikającymi z badań (biotechnologii) a praktycznym ich zastosowaniem np. Nowe Techniki Hodowlane [NBT]. Krótko mówiąc nie wystarczy tworzyć innowacje poprzez finansowanie B+R, ale należy je również umieć wykorzystać w praktyce, a do tego potrzebne są między innymi: odpowiednie przepisy prawa, akceptacja społeczna, środowisko dla biznesu etc. Kierując się tymi przesłankami zagadnienia finansowania badań nie zostały ujęte w raporcie.