

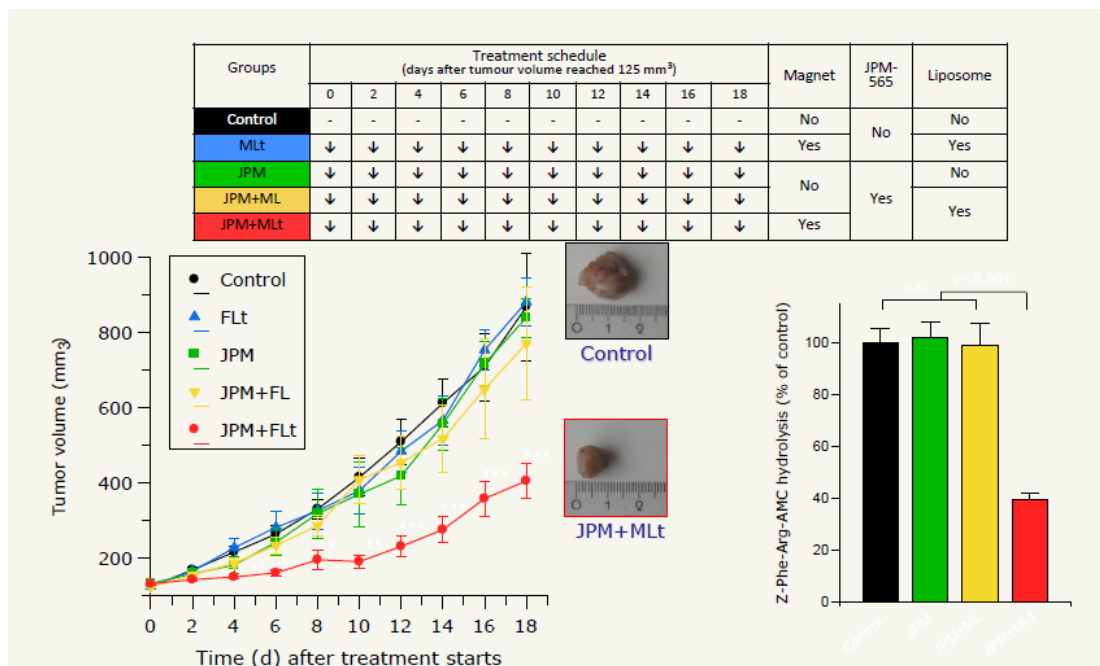
## Dosežki za področje biokemija in molekularna biologija (1.05)

Dosežek 1: Razvoj univerzalnega sistema za dostavo zdravil, ki hkrati omogoča dostavo zdravil in neinvazivno *in vivo* spremljanje njihove dostave s pomočjo MRI.

Mikhaylov, G. Mikac, U., Magaeva, A.A., Itin, V.I., Naiden, E.P., Psakhye, I., Babes, L., Reinheckel, T., Peters, C., Zeiser, R., Bogyo, M., Turk, V., Psakhye, S.G., Turk, B.\*, Vasiljeva, O.\* (enakovredno)

Nanosized ferri-liposomes: a novel MRI-visible drug delivery system for targeting tumours and their microenvironment, 2011, Nat. Nanotech. 6, 594-602. (IF 27,270)

Tumorsko mikrookolje regulira napredovanje tumorjev in širjenje raka po telesu. Tarčenje celic, ki obkrožajo rakaste celice bi lahko tako pomembno izboljšalo učinkovitost obstoječih terapij zdravljenja raka. Izredno pomemben dosežek je uspel sodelavcem z Instituta Jožef Stefan v sodelavi s sodelavci iz tujine ravno na tem področju z razvojem novega sistema za ciljano dostavo zdravil, ki temelji na feriliposomih, in ki je bil objavljen v reviji Nature Nanotechnology kot prvi prispevek iz Slovenije sploh. V tem članku so pokazali, da lahko magnetne nanodelce enkapsulirane v liposome pod vplivom zunanjega magnetna tarčimo v tumor in tumorsko mikrookolje. Zaradi izrednih T2 kontrastnih lastnosti ( $r_2=573-1286 \text{ s}(-1) \text{ mM}(-1)$ ) teh feriliposomov s premerom cca 95 nm so lahko obenem spremljali dostavo zdravil *in vivo* na neinvaziven način. Obenem so uspeli z uporabo feriliposomov napolnjenih z zdravilom vizualizirati tarčenje tumorskega mikrookolja in zajetje modelne učinkovine v celice. Z uporabo feriliposomov so tudi uspešno dostavili uveljavljeni kemoterapevtik doxorubicin v tumor prsne žleze in njegovo mikrookolje pri miškah in na ta način pomembno zmanjšali velikost tumorja v primerjavi s sistemsko dostavo istega inhibitorja brez tarčenja. Z uporabo istega sistema so do tumorja tudi uspešno dostavili širokospektralni inhibitor cisteinskih katapsinov JPM-565, za katerega je bilo prej pokazano, da ne deluje v istem mišjem modelu zaradi slabe biodostopnosti. S takšno dostavo pa so uspeli pokazati, da je inhibitor uspešno upočasnil rast tumorjev in tako obenem validirali cisteinske katapsine kot tarče za zdravila za zdravljenje raka.



Slika: Uporaba novega sistema za tarčenje zdravil na osnovi feriliposomov je bistveno izboljšala biodostopnost zaviralca proteaz katapsinov JPM-565 in na ta način izboljšala njegovo učinkovitost, saj so bili tumorji pri miškaj zdravljenih na ta način bistveno manjši kot pri kontrolnih miškah. Na vrhu je prikazan režim zdravljenja, spodaj levo napredovanje velikosti tumorja v odvisnosti od poteka terapije, na desni pa aktivnost katapsinov v nekaterih organih in tumorju (rdeče).

## Dosežki za področje biokemija in molekularna biologija (1.05)

Dosežek 2: Aktivnost perforina na lipidnih membranah povzroča invaginacije in tvorbo veziklov

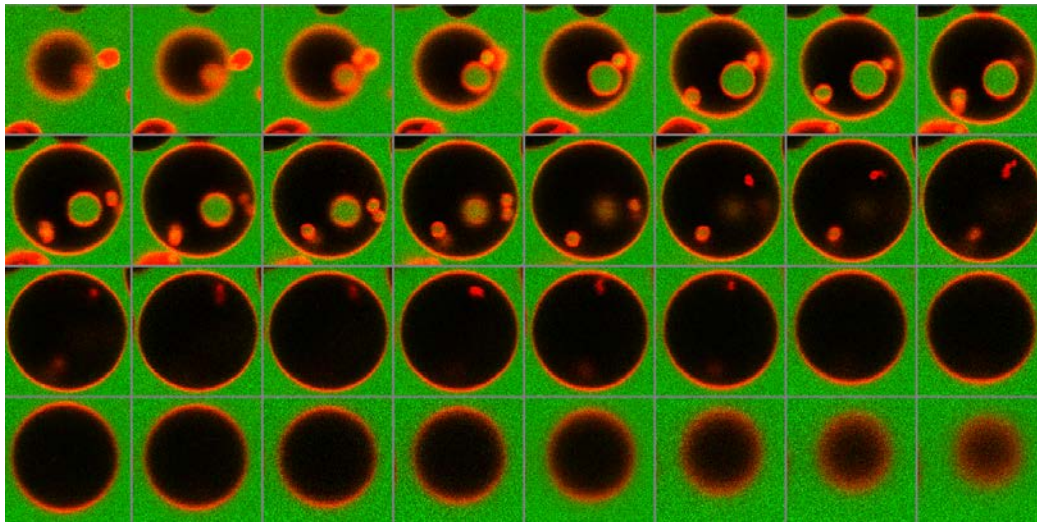
Praper T, Sonnen AF, Kladnik A, Andrighetti AO, Viero G, Morris KJ, Volpi E, Lunelli L, Dalla Serra M, Froelich CJ, Gilbert RJ, Anderluh G.

Perforin activity at membranes leads to invaginations and vesicle formation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2011, vol. 108, no. 52, str. 21016-21021. (IF 9,681)

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1107473108>

COBISS.SI-ID 2493519

Perforin je en od bolj pomembnih proteinov v imunskem sistemu. Omogoča odstranjevanje z virusi okuženih in tumorskih celic. Nepričakovano smo odkrili, da človeški perforin spremeni morfologijo lipidnih membran. Znano je, da človeški perforin tvori transmembranske pore v membranah tarčnih celic. To omogoča prehod proteaz grancimov v citosol celic, kar sproži apoptozo in smrt. Kako perforin omogoči prehod grancimov še ni natančno razloženo in v literaturi obstaja več modelov. V tem članku smo pokazali, da perforin lahko v umetnih lipidnih sistemih povzroči invaginacije in endocitozi podobne procese. Uporabili smo orjaške lipidne vezikle in pokazali, da izpostavitve veziklom povzroči nastanek internih sekundarnih veziklov. Tvorbo sekundarnih veziklov smo pokazali tudi z drugimi eksperimenti. Opažena lastnost perforina, da z vezavo na membrane spremeni njeno morfolgijo, lahko razloži prenos grancima v citosol tarčnih celic.



Slika: Tvorba internih veziklov v prisotnosti perforina. V zunanost je bil dodan fluorescenčni označevalec (obarvan zeleno), ki je bil ob tvorbi vezikla privzet in je prešel v notranjost primarnega vezikla. Lipidna membrana je obarvana rdeče.