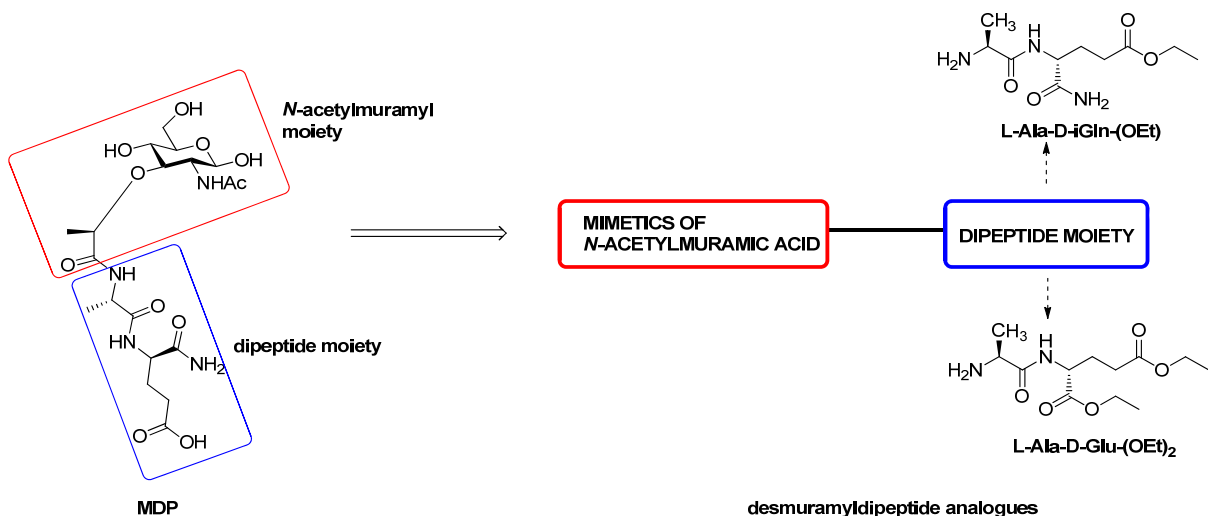


# NARAVOSLOVNE VEDE

## Področje: Farmacija 2011

### Dosežek 1 - Razvoj novih imunomodulatorjev



**Vir:** JAKOPIN, Žiga, GOBEC, Martina, MLINARIČ-RAŠČAN, Irena, SOLLNER DOLENC, Marija. Immunomodulatory Properties of Novel Nucleotide Oligomerization Domain 2 (Nod2) Agonistic Desmuramyl dipeptides. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 6478-6488. (IF: 5,248; A1)

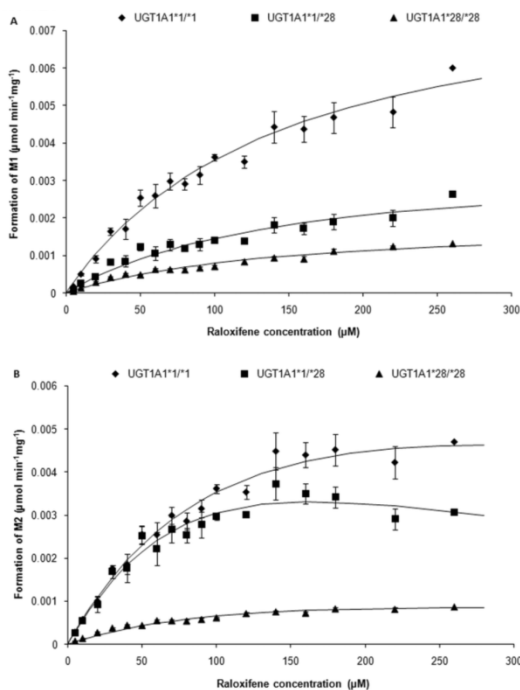
V svetu trenutno vlada akutno pomanjkanje novih adjuvansov s katerimi bi izboljšali cepiva in s tem zdravljenje nekaterih bolezni. Najmanjši bioaktivni fragment bakterijskega peptidoglikana, muramil dipeptid (MDP), in njegov sintezni derivat murabutid, sta sicer že dolgo poznana kot dobra adjuvansa, a imata tudi svoje pomanjkljivosti.

V iskanju novih terapevtsko uporabnih derivatov muramil dipeptida so avtorji kot prvi na svetu načrtovali, sintetizirali in biološko ovrednotili serijo njegovih novih lipofilnih dezmuramildipeptidnih analogov. Z uporabo celične linije HEK293-Nod2 so dokazali, da te spojine delujejo kot agonisti znotrajceličnega proteina Nod2. Imunomodulatorne lastnosti spojin so ocenili z *in vitro* eksperimentom na humanih mononuklearnih celicah (PBMC), ki so jih vzpodbudili s kombinacijo dveh dražljajev PMA/ionomicin, kot pozitivno kontrolo pa so uporabili uveljavljen imunomodulator murabutid. Ugotovili so, da izbrani dezmuramildipeptid še bolje kot murabutid poveča produkcijo vnetnih citokinov (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  in IL-12). Avtorji so dokazali, da so lahko dezmuramildipeptidi kljub odsotnosti sladkornega dela močni agonisti proteina Nod2 in s tem stimulirajo imunski sistem še močneje kot murabutid. Izbrana spojina zaradi svoje lipofilne narave tako predstavlja odlično osnovo za nadaljnji razvoj potencialnih imunoadjuvansov.

Dosežek je rezultat interdisciplinarnega dela v programski skupini, je objavljen v ugledni reviji z visokim dejavnikom vpliva in bo predstavljen na mednarodnih konferencah.

## Dosežek 2 - Z določanjem genetskega polimorfizma metaboličnih encimov do učinkovitejšega in varnejšega zdravljenja z zdravili

TRDAN LUŠIN, Tina, TRONTELJ Jurij, MRHAR Aleš. Raloxifene glucuronidation in human intestine, kidney and liver microsomes and in human liver microsomes genotyped for the UGT1A1\*28 polymorphism. *Drug metabolism and disposition*, 2011, 39, 2347-2354 (IF 3,733; A1).



Kinetic analyses of raloxifene glucuronidation in genotyped human liver microsomes.

Glucuronidation to metabolite M1 (A; diamonds, squares, triangles) was fitted to Michaelis-Menten equation (solid line). Glucuronidation to metabolite M2 (B; diamonds, squares, triangles) was fitted to substrate inhibition equation (solid line).

Genetski polimorfizem metaboličnih encimov in prenašalnih proteinov učinkovin pri ljudeh lahko bistveno vplivajo na njihov metabolizem in transport s tem tudi na učinkovitost in varnost posameznih zdravilnih učinkovin, kar pred uveljavitvijo farmakogenetike in farmakogenomike ni bilo znano. Tovrstne raziskave so danes najbolj vroča tema biomedicinskih laboratorijev, objavljeni članki iz tega področja pa med najbolj citiranimi.

V predstavljenem dosežku so avtorji s pomočjo mikrosomov, genotipiziranih na UGT1A1\*28 polimorfizem potrdili, da nastajata metabolita raloksifena M1 in M2 značilno počasneje v primeru UGT1A1\*28 genotipa. To pomeni, da je zelo verjetno, da je prav UGT1A1\*28 polimorfizem vzrok za spremenjeno farmakokinetiko in posredno klinično učinkovitost raloksifena. Avtorji predstavljenega dosežka so že v predhodno izvedeni klinični raziskavi (Trontelj J, Marc J, Zavrtnik A, Bogataj M, Mrhar A, *Br. j. clin. pharmacol.*, 2009, vol. 67, no. 4, str. 437-444) ugotovili, da so osebe z UGT1A1\*28 genotipom izkazale dvakrat višje plazemske koncentracije raloksifena kot hetero- in homozigoti z divjim tipom alela. To se je manifestiralo tudi v klinični učinkovitosti raloksifena, saj so imele osebe z \*28 homozigotom po 12 mesecih zdravljenja z raloksifenom bistveno višjo mineralno gostoto ob enakem odmerku.

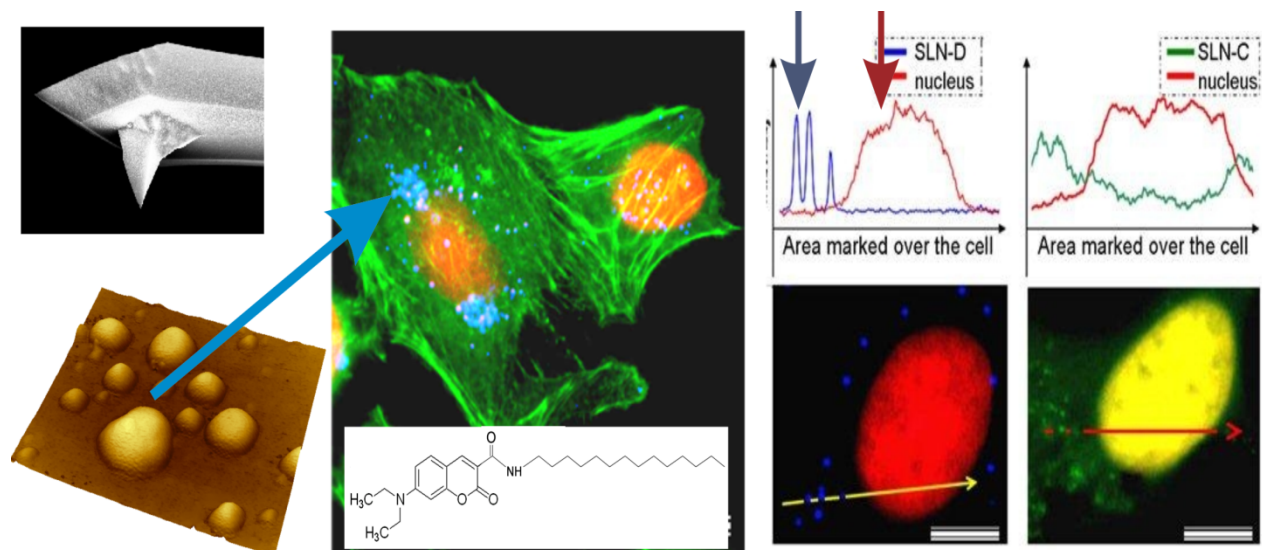
Programska skupina P1-0189, ki jo vodi prof. dr. Aleš Mrhar, je v preteklih letih med drugim razvila protokol raziskav, ki vključujejo farmakokinetiko učinkovin v povezavi z metabolizmom, farmakogenetiko in farmakogenomiko, kar vodi do učinkovitejšega in varnejšega zdravljenja z zdravili. Mednarodno uveljavitev na tem področju in odmevnost raziskav pa dokazuje citiranost naslednjih člankov (vir Scopus, avgust 2012):

1. HERMAN D, LOCATELLI I, GRABNAR I et al., *Pharmacogenomics j.*, 2005, 5, 193-202
2. HERMAN D, LOCATELLI I, GRABNAR I et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2006, 62, 291-296
3. OBRADOVIĆ M, MRHAR A, KOS M. *Pharmacogenomics (Lond.)*, 2008, 9, 539-549
4. BOHANEČ GRABAR P, GRABNAR I, ROZMAN B et al., *Drug metab. dispos.*, 2009, 37, 2061-2068
5. TRONTELJ J, MARC J, ZAVRATNIK A et al., *Br. j. clin. pharmacol.*, 2009, 67, 437-444
6. LOCATELLI I, KASTELIC M, KOPRIVŠEK J et al., *Eur. j. pharm. sci.*, 2010, 41, 289-298

- (66 čistih citatov)  
(25 čistih citatov)  
(7 čistih citatov)  
(4 čisti citati)  
(4 čisti citati)  
(3 čisti citati)

### Dosežek 3 –

## Z nanodelci do integriranih diagnostično-dostavnih učinkov



**Vir:** TESKAČ, Karmen, PAJK, Stane, GOVEDARICA, Biljana, PEČAR, Slavko, SRČIČ, Stanko, KRISTL, Julijana. A novel fluorescent probe for more effective monitoring of nanosized drug delivery systems within the cells. *International Journal of Pharmaceutics* 416, 2011, 384-393. (IF: 3,35; A1)

Spremljanje in vizualizacija različnih bioloških prostorov sta prinesli potrebo po novih fluorescenčnih barvilih ter razvoju nanodelcev, kot fluorescenčnih bioloških označevalcev in dostavnih sistemov učinkovin. Avtorji so med prvimi sintetizirali fluorescenčno barvilo, tetradecil-dietilamino-kumarinamid, 14-DACA, s superiornimi lastnostmi, kot so: biokompatibilnost, lipofilnost, topnost in emisijski spekter neodvisen od pH ter izjemna dovzetnost za vezavo na trdne lipidne nanodelce (SLN).

Zaradi dobro ločenega spektra 14-DACA od spektra konvencionalnih fluorescenčnih barvil, so dobljene več-fluorescentne slike razločne, kar omogoča lokalizacijo SLN, kot jasno vidnih modrih pik.

Tovrstni dosežek je izjemnega pomena, saj lahko natančno ugotovimo sub-celična pozicijska mesta dostavnih sistemov, kjer kontrolirano sproščajo učinkovino in izzovejo terapevtski učinek.