



Sodobne tehnologije za boj proti težko ozdravljivim boleznim

Celične in genske terapije *Z novim centrom bi se odprle možnosti za paciente in raziskovalce, ki razvijajo biotehnologije*

Na **Kemijskem inštitutu** načrtujejo ustanovitev centra za celične in genske terapije. »Primarni cilj centra je prenos terapij do pacientov. Omogočil bo hitrejši in širši dostop do najodobnejših metod zdravljenja, saj posamezna terapija lahko stane od pol do več milijonov evrov, z investicijo v lastne zmogljivosti pa bi lahko dosegli visoko dodano vrednost,« je pojasnil **Roman Jerala**.

SAŠA SENICA

Izboljšave in prilagoditve celičnih ali genskih terapij so priložnost za zdravljenje vrste bolezni, ki jih je bilo doslej težko ali nemogoče zdraviti, kot so različne oblike raka in redke genske bolezni, je poudaril prof. dr. Jerala, na **Kemijskem inštitutu** vodja odseka za sintezno biologijo in imunologijo. »Raziskovalci **Kemijskega inštituta** smo skupaj s hematologi in pediatričnimi nevrologi spoznali, da imamo v Sloveniji dovolj znanja in seveda tudi potreb pacientov za genske in celične terapije, da jih razvijemo in privedemo do bolnikov. Zato smo se odločili za ustanovitev centra, kjer bi razvijali tehnologije in pripravljali reagente za uporabo v kliničnih študijah. Širok nabor sodobnih tehnik, med njimi so INSPIRE, SPOC, CCexo in številne druge, ki smo jih pomagali razviti tudi slovenski raziskovalci, zahteva angažma strokovnjakov, da za različne bolezni identificirajo in testirajo najbolj primerne oblike naprednih celičnih in genskih terapij.«

Bolniki bi tako dobili nove možnosti, hkrati pa bi center pomenil nove priložnosti za ustanavljanje visokotehnoloških podjetij v biomedicini, kjer bodo zelo koristne izkušnje partnerjev centra z Univerzitetnega kolidža v Londonu, Univerzitetnega kliničnega centra v Utrechtu, bolnišnice Charite in Tehniške univerze v Dresdnu, je naštel sogovornik.

»Predvsem pa bo za uspeh centra, poleg pridobitve sredstev evropskega okvirnega programa in kohezijskih skladov, pomembno sodelovanje med biomedicinskimi raziskovalci, klinikami in organi-

zacijami pacientov. Načrte podpirajo tudi ministrstvi za zdravje ter za izobraževanje, znanost in šport, mesto Ljubljana, organizacije pacientov, podjetja in raziskovalne institucije, tako iz Slovenije kot iz regije.«

Kako izboljšati različne tehnike zdravljenja

Omenjeno tehniko INSPIRE so razvili prav v raziskovalni skupini prof. Jerale. Je pomembno novo orodje v biotehnologiji in biomedicini. Zasnovana je na človeku lastnih proteinih, ki so sposobni vezave malih molekul, predvsem klinično preizkušenih ali telesu lastnih molekul, kot so denimo hormoni. To je novo orodje zlasti za nadzor celičnih in genskih terapij, saj omogoča uravnavanje delovanja terapevtskih celic prek telesu lastnih ali vanj vnesenih malih molekul.

»Človek lahko preživi v okolju, polnem bakterij in virusov, le zaradi imunskega sistema. Tega sestavljajo specializirane celice, ki so sposobne zaznavati nevarnost in se nanjo odzvati bodisi prek nevtralizacije s protitelesi bodisi s požiranjem drugih bakterijskih ali tujih celic in njihovim uničenjem. Te celice predstavljajo tako rekoč idealno zdravilo, ki je sposobno diagnostike, proizvodnje in dostave zdravila na mesto, kjer je potrebno. Vendar tudi imunski sistem včasih odpove in ni sposoben prepoznavanja in uničevanja celic, kot so rakave celice, ki se lahko neomejeno razmnožijo in privedejo do usodnih posledic. Zato je včasih treba pomagati telesu z zdravili. Pri raku, denimo, so to zdravila, ki preprečijo razmnoževanje hitro rastočih rakavih celic, so pa pogosto povezana s hudimi stranskimi učinki,« je poudaril sintezni biolog.

Zelo napreden pristop je reprogramiranje lastnih celic T, ki so sposobne ubijati tarčne celice, ki na površini predstavljajo določen molekularni vzorec. »Že nekaj časa znamo v lastne celice T vnesti genski zapis za protein, ki mu rečemo himerni antigenski receptor (CAR). Ta ima na površini celice

T del protitelesa, ki prepoznava rakave celice, v notranjosti pa del, ki ob prepoznavi aktivira celico T, da ubije tarčno celico. Takšne celice so živo zdravilo, v bolnikovem telesu se razmnožujejo in vztrajajo celo dlje kot desetletje in omogočajo dolgotrajno zaščito pred ponovitvijo raka. To je izredno močno orožje, vendar je kot vsako orožje lahko tudi nevarno, če uide izpod nadzora in se aktivira v pretirani meri, kar v najbolj neugodnem primeru privede celo do smrti,« je opisal prof. Jerala in nadaljeval, da bi bila zelo dobrodošla možnost nadzor nad delovanjem takšnih celičnih zdravil.

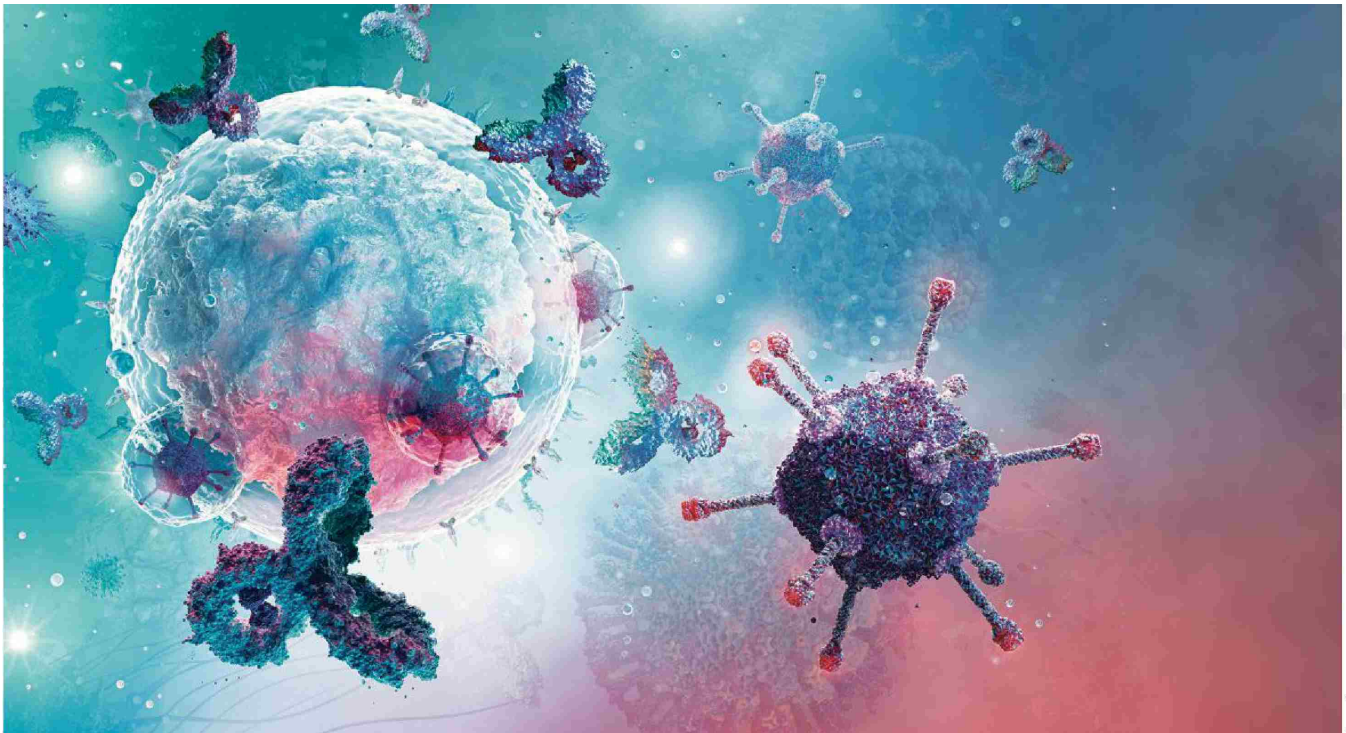
»Idealno bi zdravnik lahkočasno prekinil ali aktiviral njihovo delovanje, na primer, da bi pacient pojedel tableto z učinkovino, ki bi celico ustavila ali aktivirala. Takšna kemijsko-biološka stikala so že znana v sintezni biologiji in so bila najbolj raziskana z bakterijskimi ali rastlinskimi proteini, ki jih lahko uravnavamo s spojinami, kot sta rapamicin in abscizinska kislina. Za uporabo pri zdravljenju ljudi pa morajo biti tovrstne spojine preizkušene in odobrene za klinično uporabo. Po drugi strani vnos zapisa za bakterijske ali rastlinske proteine lahko vodi do imunskega odziva in uničevanja terapevtskih celic, ki jih vsebujejo. Za uravnavanje delovanja celičnih zdravil bi želeli uporabljati spojine, ki so bile preverjene kot varne z obširnimi testiranjem, in da bi delovale na proteine, ki izvirajo iz človeških, in tako ne sprožijo imunskega odziva.«

In ta izziv so rešili slovenski raziskovalci s tehnologijo INSPIRE. »Izvirna ideja je bila, da uporabimo človeške proteine, ki specifično vežejo odobrena zdravila ali lastne molekule, kot so hormoni. S cepitvijo človeških receptorjev za te molekule in njihovo povezavo na proteine, katerih delovanje želimo uravnavati, smo pripravili humanizirana stikala, ki se aktivirajo ob dodatku malih molekul. Princip delovanja in način delitve smo pokazali na šestih različnih človeških proteinih, od proteinskih kinaz do nuklearnih receptorjev za hormo-

ne, ko sta kortizol in estradiol. Tako lahko z malimi molekulami uravnavamo prepisovanje in aktivacijo skoraj kateregakoli izbranega gena. Pokazali smo, da lahko celice s sistemom INSPIRE zaznavajo povečano količino hormona kortizola in aktivirajo izražanje encima, ki nevtralizira kortizol. Takšni sistemi bi bili seveda zelo uporabni za uravnavanje delovanja celic CAR T.«

*Raziskovalci **Kemijskega inštituta** smo skupaj s hematologi in pediatričnimi nevrologi spoznali, da imamo v Sloveniji dovolj znanja in seveda tudi potreb pacientov za genske in celične terapije, da jih razvijemo in privedemo do bolnikov.*

ROMAN JERALA



Celo vrsto sodobnih tehnik za zdravljenje najtežje ozdravljivih bolezni so razvili tudi slovenski raziskovalci. Z novim centrom bi skušali te tehnike prenesti do bolnikov.