



KEMIJSKI INŠTITUT

VLOGA AKADEMskih INSTITUCIJ V RAZVOJU ZDRAVIL

Iva Hafner Bratkovič

POTEK PREDSTAVITVE

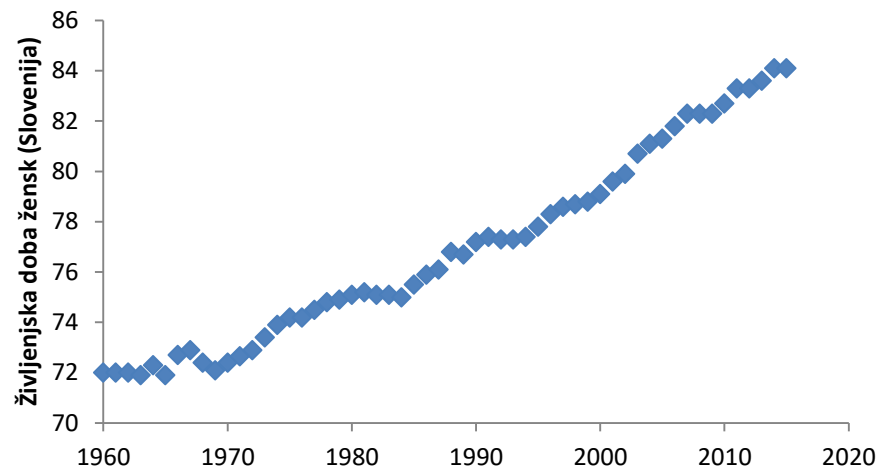
- Razvoj medicine, zdravil/naprednih zdravljenj in povezani stroški
- Alzheimerjeva bolezen: mehanizmi, trenutni in prihodnji načini zdravljenja
- Razvoj zdravil, diagnostike in naprednih oblik zdravljenja na Kemijskem inštitutu
- Vloga deležnikov v razvoju zdravil/terapij



PODALJŠEVANJE ŽIVLJENJSKE DOBE IN NAPREDEK MEDICINE

Neolitični pračlovek: 38 let
Stari Grki & Rimljani: 35 let
Srednji vek: 48 let (zgodnji)- 38 let (pozni)
Konec 19.st.: 40 let

Vir: Sznajder R.



Vir: Worldbank

1880 1900 1920 2.sv.v. 1960 1980 2000 DANES JUTRI

Mikrobiologija in imunologija

Endokrinologija

Kemija/ farmacija

Celična biologija in biokemija

Globalizacija
znanja!

Poznavanje genoma,
proteoma in drugih
„om-ov“
Obvladovanje velikih
količin podatkov

Izboljšana higiena
Sterilizacija

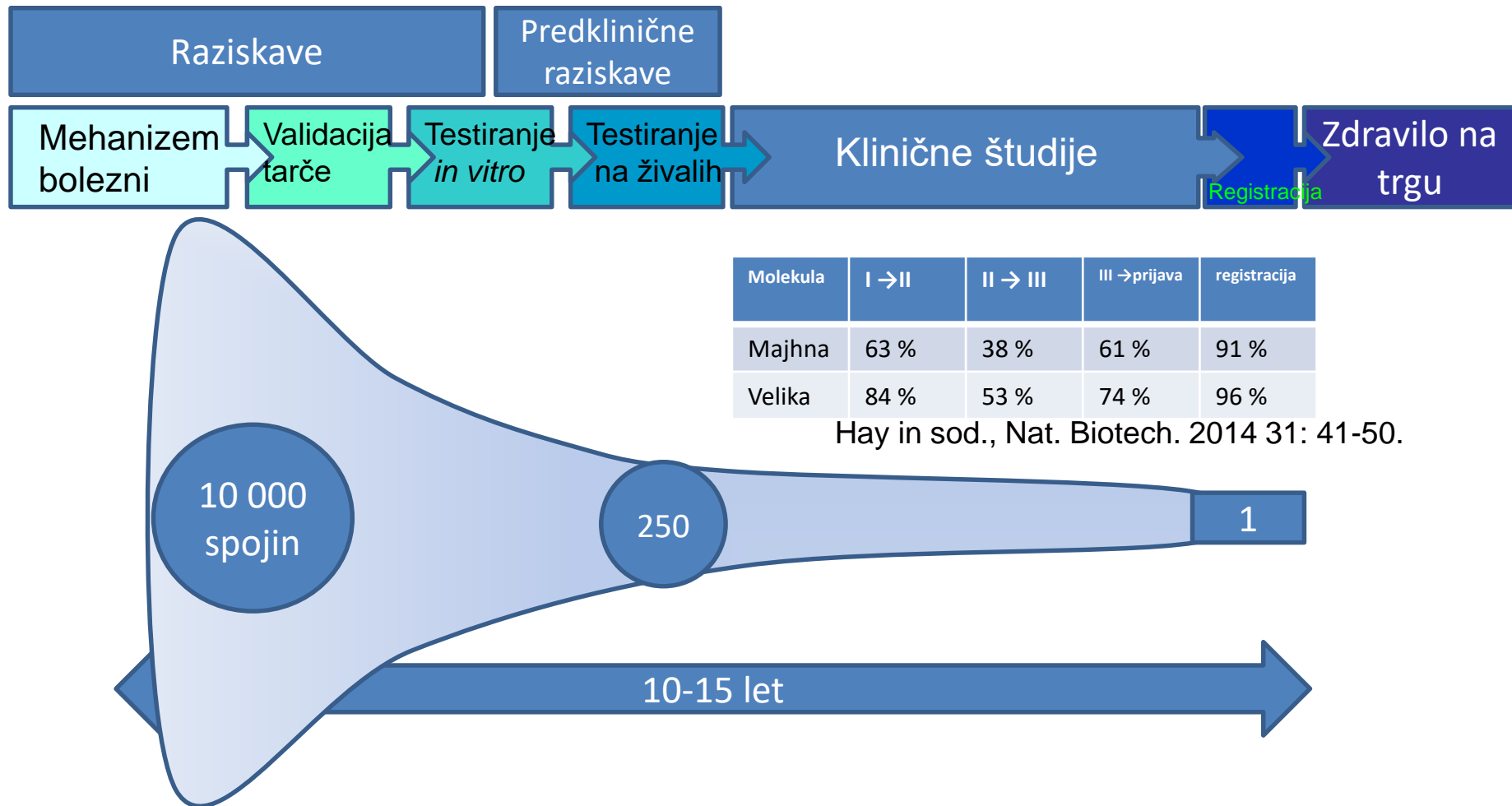


Antiserumi in cepiva
Antibiotiki
Diagnostika
Ustrezna prehrana
Transplantacijska medicina
Zdravljenje raka

Celična terapija

Personalizirana
medicina

POTEK RAZVOJA ZDRAVIL



Cena razvoja novega zdravila **2,87 milijarde \$** (2013)
(DiMasi in sod., Journal of Health Economics 47 (2016) 20–33)



STEBRI FARMAKOLOŠKE TERAPIJE

1. steber: **Majhne molekule** – acetilsalicilna kislina, paracetamol, penicilin...
2. steber: **Velike molekule** – insulin, rastni faktor, monoklonska protitelesa ...
3. steber: **Celična terapija** – nadomestitev lastnih celic, celice, ki izločajo biološka zdravila v tkivu...



PRIMERI NEOZDRAVLJIVIH BOLEZNI

- Alzheimerjeva bolezen
- Druge nevrodegenerativne bolezni
- Multipla skleroza
- Progerija
- Nekateri vrste raka



ALZHEIMERJEVA BOLEZEN: POTEK IN ZDRAVILA, KI GA SPREMINJAJO

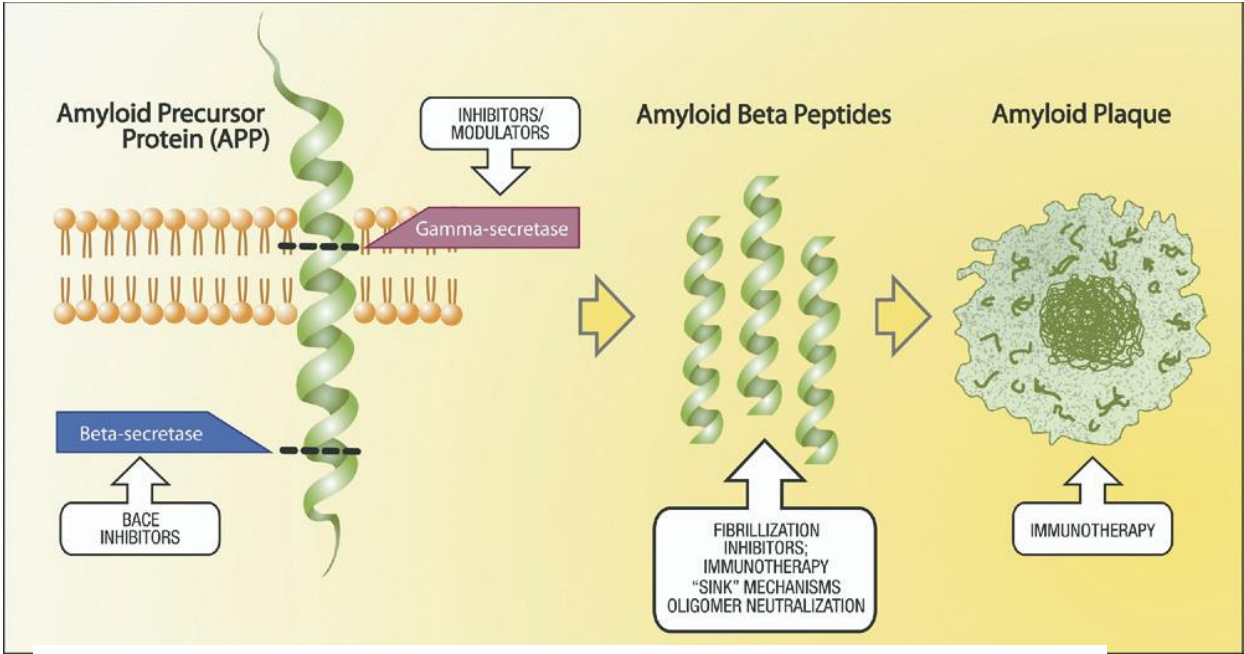
1. primer:
Auguste D.

Opažanja, da izguba spomina ni normalna
Holinergična hipoteza
Atrofija možganov, določitev predelov možganov, ki so najprej prizadeti
Opažanje amiloidnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj in izolacija komponent le-teh

Biokemijski mehanizmi tvorbe Aβ in fibrilizacija
Posttranslacijske modifikacije tau
Amiloidna hipoteza
Živalski modeli AB
Identifikacija patoloških mutacij

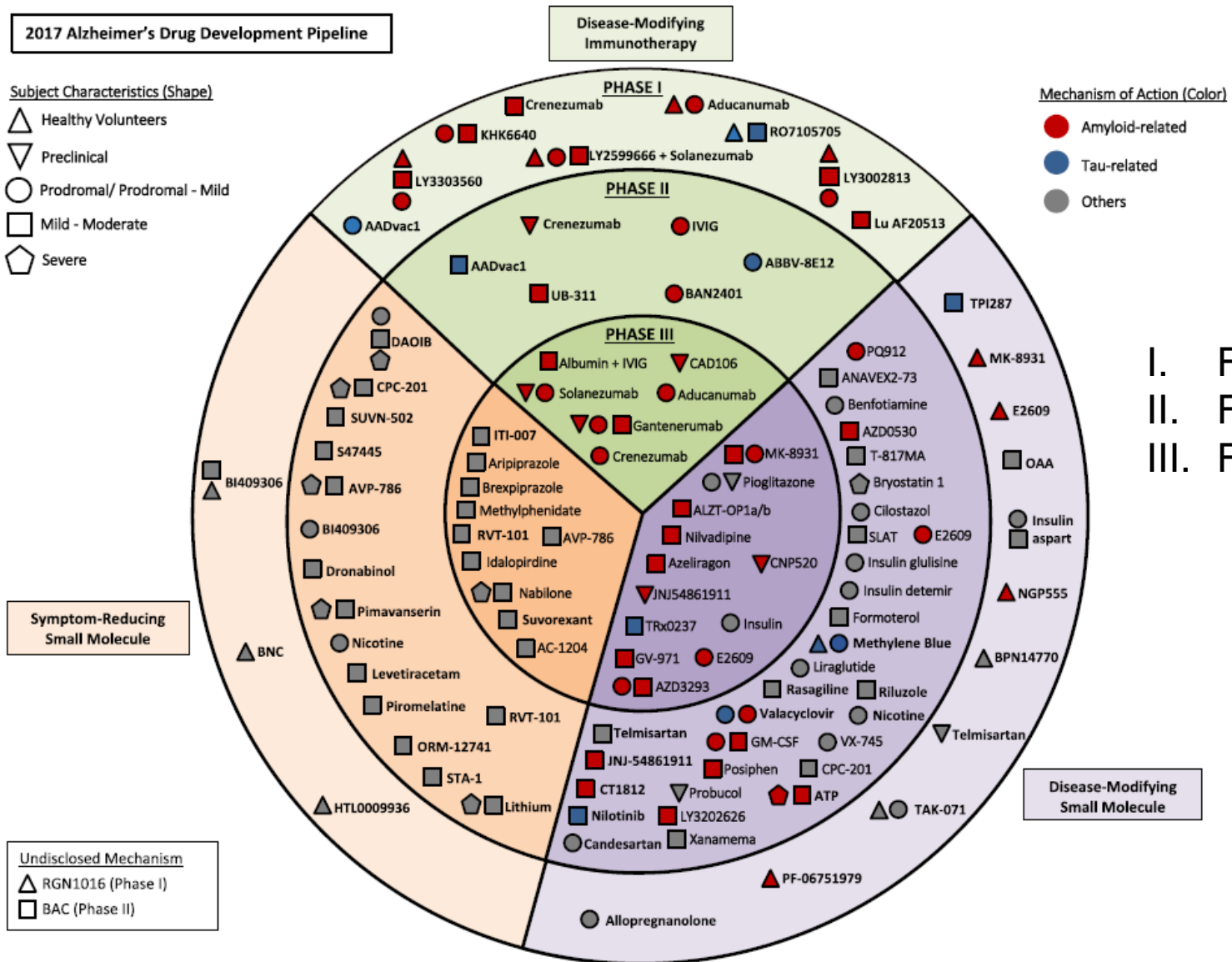
Prva zdravila
PET, SPECT,
diagnostika z CSF

Imunoterapija (živalski modeli)
2002 prvo cepivo, vendar povzroča vnetje
Funkcijska potrditev ApoE4
Analiza izražanja genov, mutacij, polimorfizmov ...
Novi živalski in celični modeli
Izboljšana diagnosika



Spremembe v možganih dolgo pred nastopom bolezni:
25 -10 let spremembe v CSF markerjih
15 let PET, MRI

ALZHEIMERJEVA BOLEZEN: KLINIČNE ŠTUDIJE (CLINICALTRIALS.GOV, 01/2017)



I. FAZA: 25
II. FAZA: 52
III. FAZA: 28



RAZISKAVE NA KEMIJSKEM INŠTITUTU

Mehanizmi bolezni

Načrtovanje zdravilnih učinkovin

Sinteza in izolacija zdravilnih učinkovin

Analitika

Razvoj inovativnih diagnostičnih metod

Razvoj inovativnih metod zdravljenja

D01 - Odsek za računsko biokemijo in načrtovanje učinkovin

D11 - Odsek za molekularno biologijo in nanobiotehnologijo

D03 - Odsek za kemijsko informatiko

D12 - Odsek za sintezno biologijo in imunologijo

D04 - Odsek za analizno kemijo

D13 - Odsek za katalizo in reakcijsko inženirstvo

D05 - Odsek za okoljske vede in inženirstvo

D14 - Odsek za strukturo biomolekul

D06 - Odsek za prehrabeno kemijo

D15 - Nacionalni center za NMR spektroskopijo visoke ločljivosti

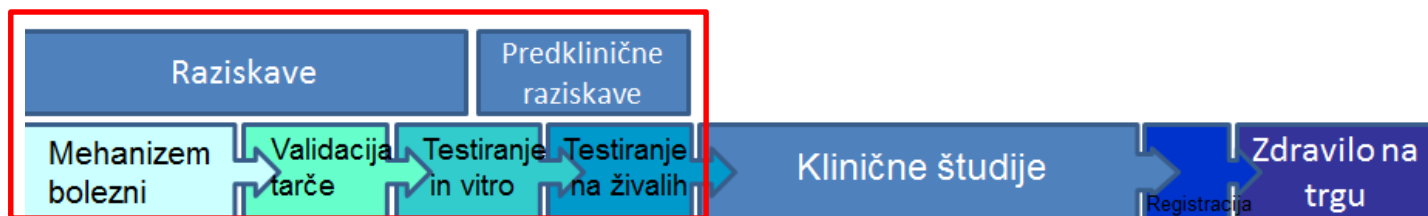
D07 - Odsek za polimerno kemijo in tehnologijo

D16 - Center za validacijske tehnologije in analitiko

D09 - Odsek za anorgansko kemijo in tehnologijo

D17 - Odsek za molekularno modeliranje

D10 - Odsek za kemijo materialov



CELIČNA TERAPIJA- PRIPRAVA ZDRAVIL *IN SITU*

1. generacija – transplantacija primarnih celic (iPSC etc, prihajajo v klinično uporabo):

- Priprava za vsakega pacienta posebej (visoki stroški)
- Proizvajajo le lastne proteine
- CAR-T: spremenjene T-celice bolnika

2. generacija – celice, spremenjene s sintezno biologijo:

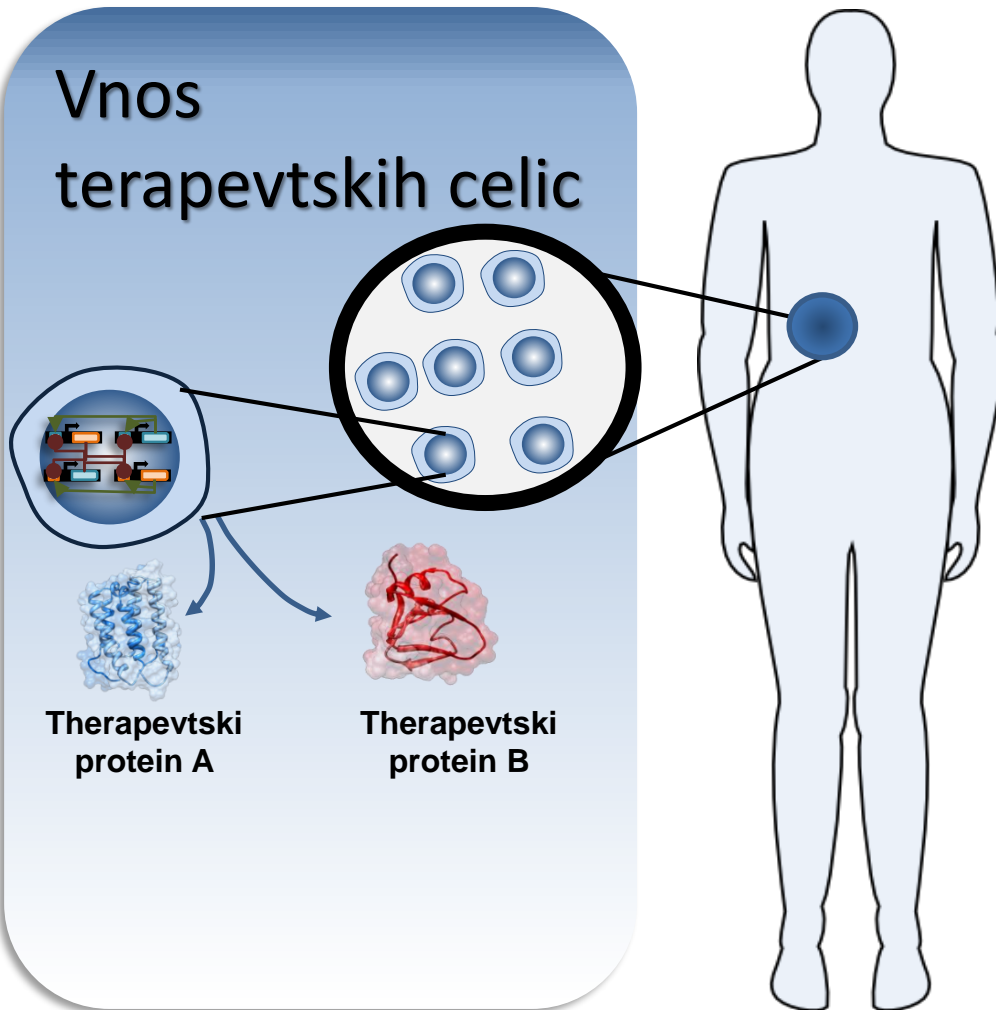
- Proizvajajo zaželen terapevtski protein ali njihovo kombinacijo
- Lahko uporabimo isti tip celic za vse paciente



Lahko proizvajajo katerekoli lastne ali nove terapevtske proteine in druge molekule

UPORABA TERAPEVTSKIH CELIC

Vnos terapevtskih celic



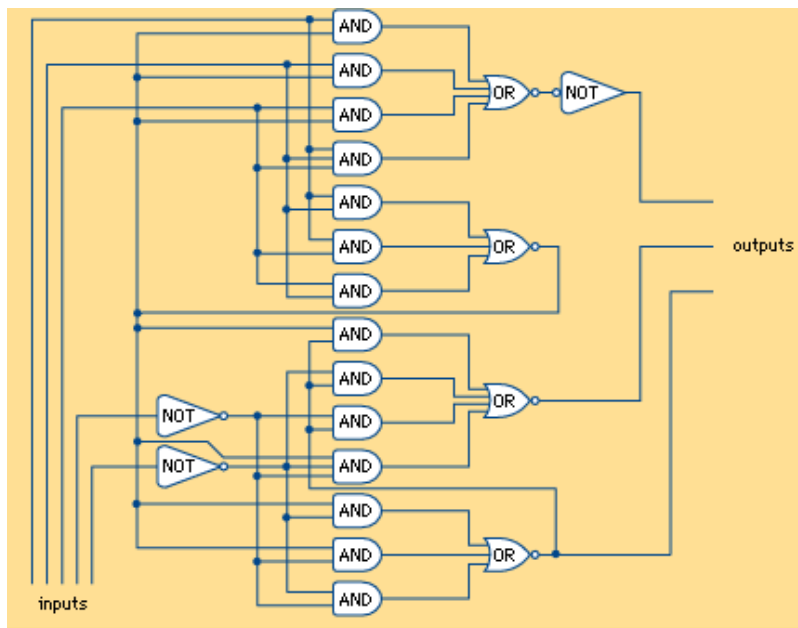
- **Proizvodnja izbranih kombinacij proteinov**
- **Povezava s celičnimi senzorji**
- **Preverjene celične linije**
- Cenejša proizvodnja – **širša dostopnost**
- **Lokalna produkcija** zdravilnih učinkovin (manj stranskih učinkov, potrebnega manj proteina)



PROCESIRANJE INFORMACIJ V ELEKTRONSKIH IN CELIČNIH SISTEMIH

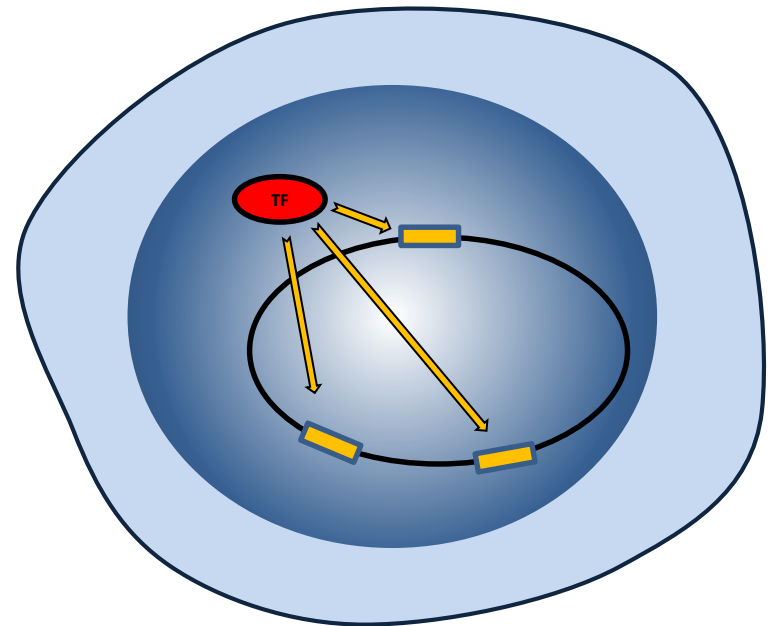
Elektronska vezja

Prevodne žice kontrolirajo prenos informacij



Celice

Prosta difuzija proteinov, ki kontrolirajo izražanje DNK



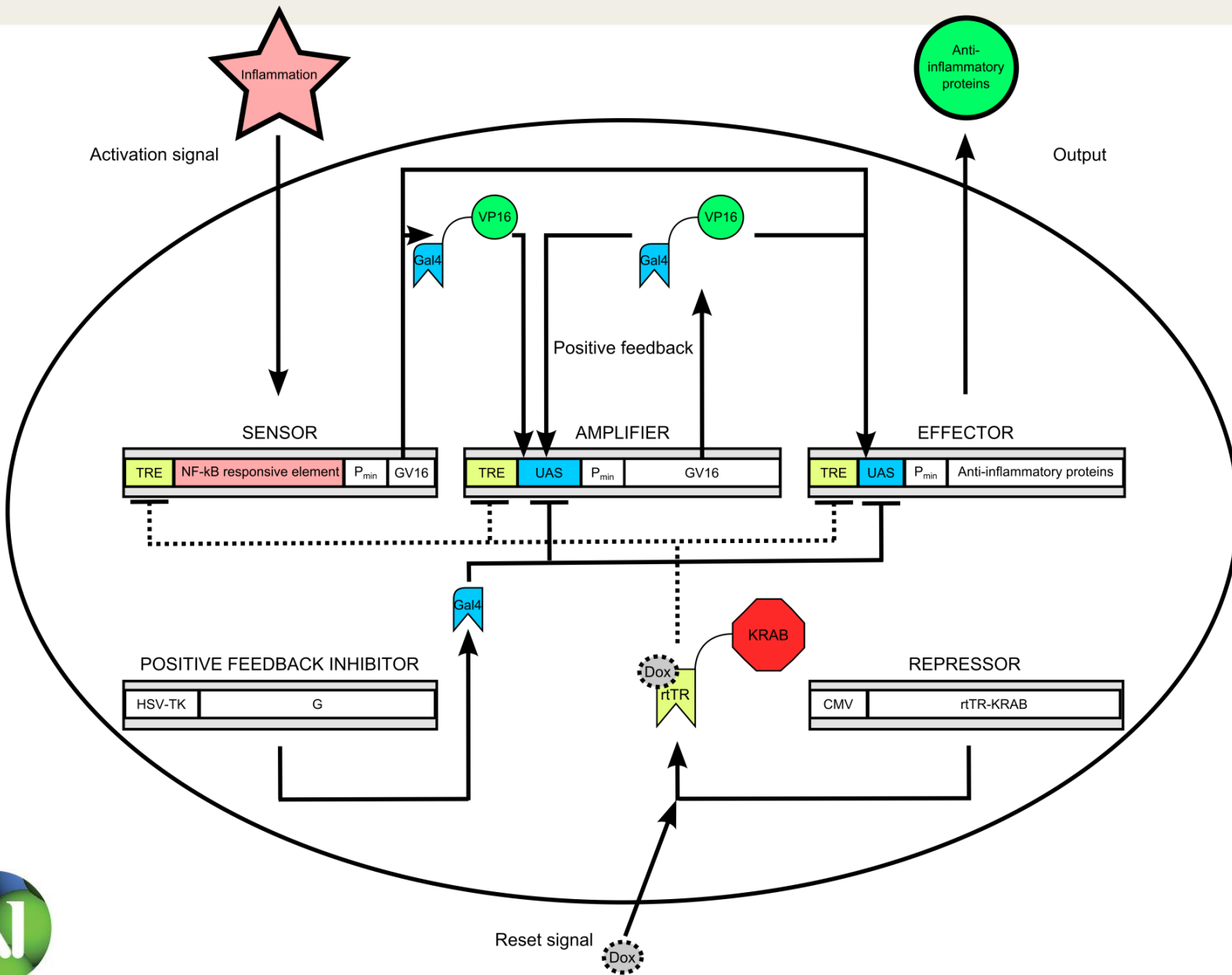
A Synthetic Mammalian Therapeutic Gene Circuit for Sensing and Suppressing Inflammation

Anže Smole,¹ Duško Lainšček,¹ Urban Bezeljak,^{1,2,5} Simon Horvat,^{1,3,4} and Roman Jerala^{1,3}

¹Department of Synthetic Biology and Immunology, National Institute of Chemistry, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana, Slovenia; ²Faculty of Chemistry and Chemical Technology, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia; ³EN-FIST Centre of Excellence, 1000 Ljubljana, Slovenia; ⁴Biotechnical Faculty, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia

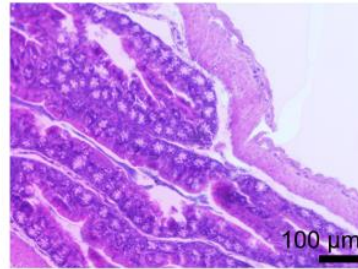


PROTIVNETNA NAPRAVA

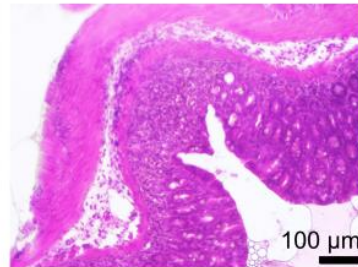


DELOVANJE PROTIVNETNE NAPRAVE V ŽIVALSKEM MODELU VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Without microcapsules

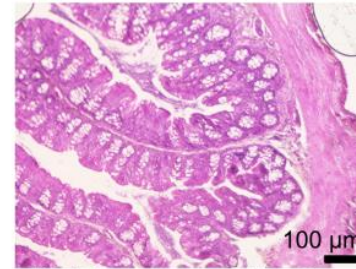


DSS-



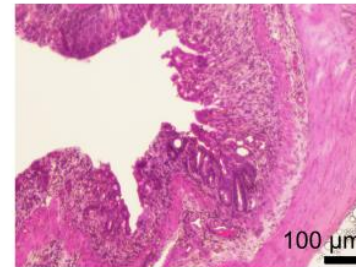
DSS+

Microcapsules



DSS+

Effector+



DSS+

Effector-

Without microcapsules



Microcapsules



PARTNERSTVO V RAZVOJU ZDRAVIL

