

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

JAZMP PODELILA CERTIFIKAT DOBRE PROIZVODNE PRAKSE ZAVODU RS ZA TRANSFUZIJSKO MEDICINO NA PODROČJU ZDRAVIL ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

Urban Švajger

Zdravila za napredno zdravljenje označujejo naslednjo generacijo zdravil, ki so osnovana na človeških celicah in/aligenih. Področje se je v zadnjih letih zelo hitro razvijalo in nekatere celične ter genske terapije, katerih pot do klinične rabe se je še pred nekaj leti zdela stvar daljne prihodnosti, so danes že del standardne oskrbe bolnikov, tudi v Sloveniji (npr. Kymriah® za zdravljenje B-celičnih limfomov ali Alofi-sel® za zdravljenje perianalnih fistul pri Crohnovi bolezni) (1, 2).

V nasprotju s »klasičnimi« zdravili (male molekule, biološka zdravila), katerih proizvodnja je v veliki meri vezana le na industrijo, se je proizvodnja zdravil za napredno zdravljenje zaradi številnih posebnosti (majhne serije, občutljivost surovin) razvila in tudi ohranila v številnih akademskih oz. bolnišničnih proizvodnih centrih. Pogosto so to zlasti institucije, katerih osebje vsakodnevno rokuje in poseduje ustrezno znanje o ključnih surovinah (celice, tkiva).

V Sloveniji je Zavod za transfuzijsko medicino osrednja ustanova za pridobivanje in procesiranje številnih krvotvornih in drugih celičnih vrst ter je igral ključno vlogo pri prvi »celični terapiji« pri nas, presaditvi krvotvornih matičnih celic leta 1989. Razvoj področja, ki je sledil, je v letu 2014 vodil do ustanovitve novega stebra dejavnosti – terapevtskih storitev, poleg že obstoječe preskrbe s krvjo in diagnostike.

Razvoj in proizvodnja zdravil za napredno zdravljenje je danes ena od osrednjih dejavnosti terapevtskih storitev na Zavodu za transfuzijsko medicino. V sodelovanju z UKC Ljubljana in drugimi ustanovami smo do danes v klinično prakso uspešno prenesli številne načine naprednih zdravljenj, kot sta zdravljenje ishemičnih kardiomiopatij s CD34+ krvotvornimi matičnimi celicami in zdravljenje poškodb hrbtnjače z mezenhimskimi stromalnimi matičnimi celicami (3). Na osnovi bolnišničnih izjem smo uporabo mezenhimskih stromalnih matičnih celic uspešno uvedli tudi za zdravljenje artroz kolen in kolkov ter celjenje brazgotinjenja (4). Na področju celičnih imunoterapij pa veliko obeta uporaba virusno specifičnih limfocitov T za zdravljenje različnih infekcijskih stanj, npr. okužb z virusom Epstein-Barr, adenovirusi in tudi Sars-CoV-2.

Napredna zdravljenja na osnovi bolnišničnih izjem so pomemben del Zakona o zdravilih (ZZdr-2), saj omogočajo hitro dostopnost pomembnih terapevtskih pristopov z dobrim varnostnim profilom bolnikom, ki imajo lahko od tega pomembne koristi. Istočasno pa razvoj novih optimiziranih zdravil oz. njihova uporaba za nove indikacije narekuje kakovostno oceno varnosti in učinkovitosti v kontekstu kliničnih preskušanj. V ta namen je Zavod za transfuzijsko medicino pri Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vložil prošnjo za opravljanje dejavnosti proizvodnje zdravil za namen kliničnega preskušanja. Po pregledu proizvodnih prostorov s strani farmacevtskih inšpektorjev in ustrezni odpravi pomanjkljivosti je JAZMP konec lanskega leta (20. 12. 2023) izdala odločbo o ustreznosti.

S tem je Zavod za transfuzijsko medicino postal prva javna institucija v Sloveniji, ki je pridobila certifikat dobre proizvodne prakse (GMP) na področju zdravil za napredno zdravljenje, natančneje zdravil za somatsko celično in gensko zdravljenje. V smislu zagotavljanja najvišjih standardov kakovosti predstavlja nadgradnjo in dopolnitev zahtevne mednarodne akreditacije JACIE (*The Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT*), ki jo ima Zavod za transfuzijsko medicino za področje aferezničnih celičnih odvzemov, obdelave in zamrzovanja krvotvornih matičnih celic.

Pridobitev certifikata predstavlja zelo pomemben korak za razvoj dejavnosti Zavoda za transfuzijsko medicino na področju razvoja in klinične translacije najsodobnejših celičnih in genskih terapij. Med tovrstna napredna zdravljenja spadajo številne terapije na področju regenerativne medicine in zdravljenja z matičnimi celicami (na področju ortopedije, travmatologije, kardiologije, celjenje po kirurških posegih itd.), celične imunoterapije (npr. zdravljenje infektoloških bolezni) ter imunoterapije na področju onkologije (terapija



CAR-T, cepiva na osnovi dendritičnih celic, terapija s celicami NK itd.).

Viri:

1. Ali S, Kjekken R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, Moltu K, Bremnes B, Grønevik E, Muusse M, Håkonsen GD, Skibeli V, Kalland ME, Wang I, Buajordet I, Urbaniak A, Johnston J, Rantell K, Kerwash E, Schuessler-Lenz M, Salmonson T, Bergh J, Gisselbrecht C, Tzogani K, Papadoulis I, Pignatti F. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2020 Feb;25(2):e321-e327.
2. Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Front Pharmacol*. 2023 Jul 31;14:1200808.
3. Poglajen G, Sever M, Cukjati M, Cernelc P, Knezevic I, Zemljic G, Haddad F, Wu JC, Vrtovec B. Effects of transcatheter CD34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Aug;7(4):552-9.
4. Živec K, Veber M, Pizem J, Jez M, Bozikov K, Svaiger U. Intraoperative Intradermal Application of Stromal Vascular Fraction into the Abdominal Suture Line: Histological Analysis of Abdominal Scar Tissue. *Aesthetic Plast Surg*. 2022 Dec;46(6):2853-2862.

zročijo zapiranje vrzeli na mestih poškodbe. Te ugotovitve so še posebej obetavne za potencialno uporabo antrobotov v regenerativni medicini.

Raziskovalci raziskujejo tudi druge možnosti uporabe antrobotov, vključno s čiščenjem nastalih plakov v arterijah bolnikov z aterosklerozo, ciljano dostavo zdravil do želenih tkiv in odstranjevanjem odvečne sluzi pri bolnikih s cistično fibrozo.

Vir:

1. Hagan J. Developing biological robots to repair damaged neural tissue; www.regmednet.com/developing-biological-robots-to-repair-damaged-neural-tissue/ (dostop: 27. 2. 2024).

NATANČNO VSTAVLJANJE GENOV S TEHNIKO PRINT: NOVI KORAKI V GENSKI TERAPIJI

Leonora Prestrešič

Znanstveniki z Univerze v Kaliforniji, Berkeley (ZDA), so nedavno razvili metodo dostave genov na osnovi retrotranspozonov, ki bi lahko revolucionirala regenerativno medicino. Do sedaj je bilo dostavljanje celih genov brez povzročanja škodljivih posledic namreč izredno zahtevno, nedavni napredek z retrotranspozoni pa bi lahko to področje premaknil v novo smer.

Trenutne metode za integracijo genov v genom, kot sta CRISPR-Cas in sistem virusnih vektorjev, so premalo učinkovite in nosijo visoko tveganje za mutagenozo. Zato so raziskovalci obrnili pozornost k retrotranspozonom. Ti delujejo po mehanizmu kopiranja in lepljenja, pri čemer se najprej prepisujejo v RNA, ki se nato reverzno prepisuje v DNA, ta pa se nato integrira v genom na drugi lokaciji. Ko so raziskovalci razmišljali o oblikovanju metode vstavljanja genov na osnovi transpozonov, je literatura nakazovala, da bo dobro poznan retrotranspozon LINE-1, najden pri ljudeh, pretežno oblikovati v učinkovito in varno orodje za vstavljanje genov. Namesto tega so raziskave pokazale na potencial uporabe retrotranspozona R2, ki vstavlja gene v ponavljajoče se ribosomske RNA kodirajoče dele genoma (rDNA). Nekatera območja rDNA veljajo za »varna zatočišča«, saj vstavljanje genov v ta ciljna zaporedja, ki so v genu, prisotnem v genomu v stotinah kopij, ne ogroža celične funkcije. To tudi odpravlja težavo vstavljanja genov v druge dele genoma, ki lahko prekinejo in ovirajo normalno delo-

ROBOTI IZ ČLOVEŠKIH CELIC ODPIRAJO NOVA VRATA V MEDICINI

Manca Špegel

Nova raziskava je pokazala, da lahko miniaturni biološki robot, pridobljen iz človeškega pljučnega epitelija, popravlja poškodovano tkivo in celi rane. Raziskovalci z Univerze Tufts (Massachusetts, ZDA) in Inštituta Wyss na Univerzi Harvard (Massachusetts, ZDA) so ustvarili večcelične biološke robote oz. biobote sferoidne oblike, znane kot antroboti (*anthrobots*), ki bi lahko preoblikovali prihodnost personalizirane in regenerativne medicine.

Vsak samonastajajoči antrobot je nastal iz ene same celice, ki se je po 14 dnevih gojenja v zunajceličnem matriksu nato sama razmnožila v večcelične strukture organoide. Raziskovalci so inducirali rast migetalk navzven, kar je omogočilo antrobotom premikanje na različne načine.

Pri raziskovanju potencialne uporabe antrobotov kot terapevtskega orodja so raziskovalci vzgojili plast živčnega tkiva, pridobljenega iz živčnih matičnih celic. Ugotovili so, da lahko ti bioboti interagirajo s celicami in spodbujajo ponovno rast poškodovanega živčnega tkiva tako, da pov-



vanje drugih genov. Kot rezultat so raziskovalci uporabili protein R2 – retrotranspozonski protein, ki vstavlja genski material v območje rDNA. Kljub temu, da imajo sesalci evolucijsko izgubljen R2, so raziskovalci proučili mnoge živalske vrste, da bi našli protein R2 z največjo specifičnostjo za območja rDNA pri človeku, kar so našli v genomih ptic (belogri vrabec in zebrica).

V človeške celice hTERT RPE-1 so sočasno transficirali mRNA z zapisom za protein R2 in ekspresijsko kaseto za poročevalski zeleni fluorescenčni protein (GFP). S pomočjo pretočne citometrije so potrdili, da so se funkcionalne kopije poročevalskega proteina izrazile. Vstavljanje ciljnega gena v območje rDNA so potrdili tudi z metodami verižne reakcije s polimerazo.

Končna tehnika se imenuje PRINT (*precise RNA-mediated insertion of transgenes*), kar pomeni natančno, z RNA-posredovano vstavljanje transgenov. Sestavljena je iz sistema dveh RNA, pri čemer prva RNA kodira protein R2, druga pa kodira transgen. Protein R2 prepozna ciljno mesto, zareže verigo DNA ter začne sintezo komplementarne DNA za stabilno vstavitvev transgena.

Čeprav avtorji menijo, da bi lahko uporaba PRINT v pristopu h genski terapiji dopolnila obstoječe metode, so potrebne nadaljnje raziskave, kot je razumevanje, koliko genov rDNA je mogoče prekiniti, preden celica postane disfunkcionalna, ali kako dolžina transgena vpliva na učinkovitost vstavljanja, preden PRINT uporabimo kot popolnoma razvit pristop v genski terapiji.

Vir:

1. F. Myhill. *Guiding genes to a "safe harbor" with retrotransposons.* <https://www.regmednet.com/guiding-genes-to-a-safe-harbor-with-retrotransposons/> (dostop: 27. 2. 2024).

RAZVOJ CIKLIČNIH PEPTIDOV ZA CILJANO PERORALNO ZDRAVLJENJE

Filip Jereb

Znanstveniki so razvili inovativno strategijo za iskanje novih cikličnih peptidov, ki bi jih kot zdravilne učinkovine za sistemsko zdravljenje lahko aplicirali peroralno. Prednost takih učinkovin v primerjavi z običajnimi molekulami je v boljši vezavi na proteinske tarče brez globokih vezavnih žepov. Zaradi velike molekulske mase, njihove polarnosti in dov-

zetnosti za razgradnjo s proteazami je takih učinkovin zaenkrat malo.

Pri novi metodi namesto disulfidne vezi za ciklizacijo uporabimo stabilnejšo tioetrsko vez. Za sintetiziranje velikega števila potencialnih učinkovin uporabimo m naključnih peptidov, n bis-elektrofilov za njihovo ciklizacijo in o karboksilnih kislin za aciliranje cikličnega produkta. Po sintezi produkta testiramo na proteinski tarči, nato pa na osnovi strukture najboljših kandidatov izvedemo nov sintezni cikel.

Pri testiranju metode so med produkti identificirali potencialne zaviralce trombina in po nadaljnjem testiranju izdelali peptide z nanomolarno afiniteto do tarče, visoko stabilnostjo in dobro biološko uporabnostjo (18 % v podganah). S tem so pokazali, da lahko peptidne učinkovine, ki so specifične za proteinske tarče in jih lahko apliciramo peroralno, razvijemo *de novo* iz knjižnic cikličnih peptidov.

Vir:

1. *Development of cyclic peptides that can be administered orally to inhibit disease targets.* *Nat Chem Biol.* 2023 Dec 28.

EMA ODOBRILA NOVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE VROČINSKIH OBLIVOV MED MENOPAVZO

Ana Radić

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je odobril prvo nehormonsko zdravilo za zdravljenje vročinskih oblivov, povezanih z menopavzo. Gre za učinkovino fezolinetant s tržnim imenom VEOZA™ podjetja Astellas Pharma. Uporablja se peroralno v odmerku 45 mg dnevno. Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA) je pozitivno oceno podala maja 2023.

Fezolinetant je nehormonski selektivni antagonist receptorja NK3. Preprečuje vezavo nevrokinina B (NKB) na kispoptin, nevrokinin B oz. dinorfin (KNDy) in tako vpliva na modulacijo nevrnske aktivnosti v hipotalamusu. Posledično se zmanjša znojenje in število ter intenzivnost vročinskih oblivov, kar imenujemo tudi vazomotorni simptomi (VMS), povezani z menopavzo. Raziskave navajajo, da se ti simptomi pojavljajo pri kar 56 do 97 % žensk v menopavzi v Evropi in lahko trajajo več let ter vplivajo na splošno



kakovost življenja. Novo zdravilo predstavlja torej pomemben korak pri zdravljenju in nadzoru zmernih do resnih vazomotornih simptomov.

Fezolinetant je primeren tudi za ženske, ki imajo zgodovino vaginalnih krvavitev, krvnih strdkov, kapi ali bolezni jeter in tako niso primerne kandidatke za zdravljenje s hormonsko terapijo, ki sicer velja za zlati standard pri zdravljenju vazomotornih simptomov. Pri tem je pomembno poudariti, da hormonska terapija pomaga pri številnih simptomih menopavze, medtem ko so fezolinetantu dokazali učinkovitost le proti vročinskimi obliivom in znojenju.

Evropska komisija je odobrila zdravilo na podlagi pozitivnega mnenja, ki ga je podal Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini v oktobru 2023, na podlagi rezultatov treh kliničnih raziskav, imenovanih SKYLIGHT, ki so preverjale dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila med 3000 bolnicami v Evropi, ZDA in Kanadi. Kot najpogostejši neželeni učinek se je pojavil glavobol. Vpliv zdravila na razpoloženje, srčno-žilno, metabolno, urinarno zdravje in kosti še ni popolnoma raziskan, zato bodo potrebne še nadaljnje raziskave.

Viri:

1. *European pharmaceutical review.*
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/175159/astellas-reports-effectiveness-of-potential-treatment-for-vms/> (dostop: 29. 2. 2024).
2. *European Pharmaceutical Review.*
https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/190066/astellas-secures-ec-approval-for-vms-treatment-fezolinetant/?fbclid=IwAR1TmDuk6UDX3RpJU9Tp3T4wOqzPM8QIRj_hzD-t4WdhYCFnl6i7gA-YsLU (dostop: 29. 2. 2024).
3. *American Pharmacist Association.*
https://www.pharmacist.com/Publications/Pharmacy-Today/Article/first-in-class-fezolinetant-brings-women-a-new-nhormonal-therapy-for-hot-flashes?fbclid=IwAR1mL_kw936Wi2ik9-hdTqzOtmFNpsRydlwWIXuls2Gp_REbKzelcKmmazw (dostop: 29. 2. 2024).

CEFEPIM-TANIBORBAKTAM: POTENCIALNO NOVO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE TEŽJIH URINARNIH INFEKCIJ

Liza Gačević

Farmacevtska stroka je razvila že več zdravil za terapijo urinarnih infekcij, vendar bakterije vedno znova razvijajo rezistenco. Zato so se podali v reševanje te težave.

Nedavna raziskava, imenovana CERTAIN-1, je nakazala pozitivne rezultate za potencialno novo zdravilo z učinkovinama cefepimom in taniborbaktamom. Združili so beta laktam in beta laktamazni inhibitor ter učinkovitost primerjali z delovanjem meropenema.

Kombinacija cefepima in taniborbaktama je pokazala večjo učinkovitost – o uspešnem zdravljenju so poročali pri kar 70,6 % bolnikov, medtem ko je bila uspešnost v kontrolni skupini 58,0-odstotna. Pozornost je pritegnila večja učinkovitost proti bakterijam iz rodu *Enterobacterales* in vrsti *Pseudomonas aeruginosa*. Tako kot pri vseh zdravilih, so tudi v tej raziskavi poročali o neželenih učinkih, kot so glavobol, slabost, driska, zaprtje in hipertenzija.

Zdravilo je še vedno v preskušanju in potrebne so nadaljnje raziskave. Raziskovalci pa na tej stopnji zaključujejo, da zdravilo kaže veliki potencial in daje upanje za učinkovitejše zdravljenje zapletenih urinarnih infekcij.

Vir:

1. *Medriva.* <https://medriva.com/diseases/cefepime-taniborbactam-a-potential-game-changer-in-treating-complicated-utis/> (dostop: 29. 2. 2024).

24. FARMA-SKI 2024

Nataša Čater



Celjska podružnica Slovenskega farmacevtskega društva ima v svojem okrilju Organizacijski odbor za pripravo dogodka FarmaSki v sestavi Marina Urbanc, Simona Rajter Lipovšek, Dušan Hus in Nataša Čater, ki je predsednica odbora. Odbor je 27. januarja 2024 organiziral letos že 24. Farma-ski, strokovno-rekreativno prireditev, ki je namenjena članom Slovenskega farmacevtskega društva. Farma-ski se je začel v Mariborski podružnici, ki je na Pohorju izvedla deset dogodkov in nato predala organizacijo Celjski podružnici SFD, ki pa jih je organizirala sedaj že 14. Vsako leto prireditev privabi veliko udeležencev, ki se vključijo v dve ponujeni zimski aktivnosti: smučanje in zimski pohod.

Sneženo smučišče Rogle nam je v pravi zimski idili ponudilo lep zimski dogodek, pa še vreme nam je služilo in pripomoglo k popolnosti dogodka.

Organizirali smo smučarsko tekmovanje, ki se ga je udeležilo 110 članov na progi Jasa. Tekmovali smo v različnih starostnih kategorijah, ločeno po spolu, ter eni kategoriji deskarjev na snegu. Udeleženci zimskega pohoda, ki jih je bilo 50, pa so se vodeno namenili po gozdnih poteh Pohorja do Mašin žage in na dvournem pohodu doživeli zimске radosti Rogle.

Farma-ski 2024 smo dopolnili s strokovnim delom. Predavanje »Sladkorna bolezen tipa 2 in debelost: kaj je kura in



kaj jajce? (dileme zdravljenja), je izvedla asist. dr. Jana Makuc, dr. med., univ. dipl. biol., spec. int., iz Bolnišnice Topolšica.

Z letošnjo udeležbo 160 članov smo zelo zadovoljni, saj je število udeležencev preseglo udeležbo prejšnjih let. Dogodek nas povezuje znotraj stroke in vsi smo se strinjali, da ohranimo tradicijo tudi v prihodnje.

Takšna druženja so nam vir energije za dobro počutje v lekarniški dejavnosti in prav je, da jih ohranjamo in s tem krepimo naše poslanstvo. Vsak zaključek pa je hkrati tudi nov začetek, kar pomeni, da smo že določili datum za naslednje leto, ko se zopet srečamo na 25. Farma-ski 2025 v soboto, 1. februarja 2025.

