

Stremela sem k dobro, boljše, najboljše

Julijana Kristl je pri nas uvedla in razvijala farmacevtsko nanotehnologijo, ki izboljša lastnosti številnim učinkovinam.



Poslanstvo prof. dr. Julijane Kristl je poleg raziskovanja tudi prenašanje znanja na študente in v znanstveno skupnost v korist družbe. FOTO: Jože Suhadolnik



Saša Senica

Delo, Znanost

17.03.2022

»Prihodnost je v rokah tistih, ki vidijo v vsaki situaciji nove izzive in imajo ideje za njihovo uresničitev.« To poudarja in temu sledi prof. dr. **Julijana Kristl**, svetovno priznana doktorica farmacije, ki je kariero posvetila očem nevidnim, a za nas še kako koristnim nanodelcem.

Vrhunska raziskovalka s Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani je skupaj s sodelavci pri nas začetnica razvoja farmacevtske nanotehnologije, kamor spadajo različni nanodelci in nanovlakna kot nosilci zdravilnih učinkovin, ki zaradi svojih posebnih lastnosti omogočajo popolnoma nove načine zdravljenja številnih bolezni. Za svoje delo je prejela številna priznanja in nagrade, univerza Stanford jo je leta 2019 uvrstila med dva odstotka najvplivnejših svetovnih znanstvenikov na njenem raziskovalnem področju, lani pa je prejela najvišje slovensko znanstveno priznanje, Zoisovo nagrado za življenjsko delo.

Z nanotehnologijo nad raka

Nanodelce v zdravilih si lahko predstavljamo kot nekakšne pomočnike zdravilnim učinkovinam, saj jih izboljšajo in bolj natančno dostavijo na določeno mesto v telesu. Nanozdravila so doslej največ uporabljali za zdravljenje rakavih obolenj, infekcijskih bolezni in nekaterih genskih napak; imajo pa tudi potencial pri zdravljenju nevrodegenerativnih bolezni, našteva prof. Julijana Kristl.

»Prednost nanotehnologije je v tem, da izboljša lastnosti številnim učinkovinam in ponudi ustrezen nosilni sistem. Prvo skupino učinkovin predstavljajo majhne, sintezno pridobljene organske molekule, ki so pogosto težko topne v fizioloških tekočinah in se zato malo absorbirajo v krvni obtok. V drugo skupino sodijo velike, biološke učinkovine, kot so protitelesa, encimi, hormoni, rastni dejavniki in genski material v obliki RNK in DNK, ki v splošnem same težko prehajajo celične membrane in so pogosto kemijsko in fizikalno neobstoje. Vsaka učinkovina ima svoje zahteve, zato je nujna skrbna izbira nosilnega sistema. Izbiramo lahko med različnimi nanodelci, kot so liposomi, polimerni in lipidni nanodelci, ter nanovlakni, ki se med seboj razlikujejo po sestavi, strukturi in lastnostih,« razlaga sogovornica in nadaljuje, da lahko »z izborom ustreznih materialov in nanotehnoloških procesov povečamo vodotopnost učinkovin, zaščitimo učinkovino pred razgradnjo, zagotovimo ustrežnejše sproščanje (hitro ali počasi) in ciljano dostavljanje učinkovin, zmanjšamo toksične vplive učinkovin in pripravimo ustrezno obliko zdravila za različne načine jemanja. Katero izboljšavo potrebujemo, je odvisno od učinkovine, v vsakem primeru pa želimo izboljšati njeno biološko uporabnost.«



»Zakonodaja je na področju zdravil najstrožja. V celotnem ciklusu zdravila, od začetka do konca, je vse podrejeno zagotavljanju učinkovitosti, kakovosti in varnosti.« FOTO: Jože Suhadolnik

Nanozdravila so zato bolj natančna pri ciljanju denimo rakavih celic in manj obremenjujejo telo. Številne klasične terapije raka močno prizadenejo tudi zdrave celice, z nanotehnologijo se temu lahko izognemo. »Rakave celice imajo na površini specifične molekule, na katere se lahko veže nanodelec z ustreznimi ligandi, nato vstopi v celico in sprosti protirakavo učinkovino. Prisotnost liganda na površini nanodelcev je najuspešnejši način za doseganje točno določenih vrst celic in vstopanje vanje. Pri tem je ključno, da druge celice, ki karakterističnih znakov na površini nimajo, ostanejo nedotaknjene,« opisuje delovanje nanozdravil, katerih prednost je tudi, da jih je, ko imajo izdelano osnovno strukturo, mogoče hitro prilagajati za različne karakteristike rakavih celic. »Danes je na svetovnem trgu ducat zdravil, ki temeljijo na sodobnih nanodostavnih sistemih, predvsem za zdravljenje rakavih obolenj. Še veliko več pa jih je v predkliničnih in kliničnih fazah raziskav, zato lahko v prihodnje na trgu pričakujemo povečanje njihove izbire,« še dodaja raziskovalka.

Ko nanodelci opravijo svojo nalogo, jih telo izloči. »Tisti, ki so zgrajeni iz biološko razgradljivih oz. prebavljivih materialov, se po vstopu v telo metabolizirajo in izločijo po naravni poti z urinom ali blatom. Ta način je najpogostejši. Izločajo se tudi po limfnem sistemu. Pri anorganskih nanodelcih, ki biološko niso razgradljivi, pa je potrebna velika previdnost že v fazi razvoja in zadostno število predkliničnih in kliničnih testiranj, da se zagotovi ustrezna varnost.« Prof. dr. Julijana Kristl je ob omembi varnosti zdravil povsem jasna: »Zakonodaja je na področju zdravil najstrožja. V celotnem ciklusu zdravila, od začetka do konca, je vse podrejeno zagotavljanju učinkovitosti, kakovosti in varnosti. Vsak korak pri izdelavi zdravila, vse od tega, od kod prihajajo osnovne sestavine, do posameznih korakov proizvodnje, analiziranja in uporabe mora biti skrbno dokumentiran. Zagotovljena mora biti sledljivost za vse, kar v industriji naredimo.« Tako profesorica tudi odgovarja dvomljivcem, ki so še posebno glasni proti cepivom, čeprav so pripomogla k izkoreninjenju ali obvladovanju marsikatere nalezljive bolezni.

Od nanodelcev do nanovlaken



»Nikoli nisem razmišljala, da se čemu odrekam. Vedno sem si postavila cilj in mu sledila. Stremela sem k dobro, boljše, najboljše,« poudarja sogovornica. FOTO: Jože Suhadolnik

Julijana Kristl poudarja, da na področju farmacevtske nanotehnologije poteka ogromno raziskav, še vedno pa so velika ovira pri razvoju predvsem veliki stroški za vzpostavitev industrijske proizvodnje in registracijo tovrstnih zdravil.

Področje nanotehnologije je sogovornico pritegnilo, ko je bilo še v povojih. »Če sem čisto iskrena: imela sem srečo,« pravi in pojasni, kako ji je profesorica **Jelka Šmid Korbar** pomagala pri vzpostavljanju stikov s tujino, Nemčijo in Švico, kjer je dobila priložnost spoznavati skupine, osredotočene na nanoznanost. »Kljub pedagoškim obveznostim in družini mi je uspelo navezati mednarodne stike in si urediti podoktorsko raziskovalno izpopolnjevanje na Univerzi v Ženevi, pozneje na Univerzi v Lyonu, sledilo je sodelovanje v evropskem projektu FP 6, ki je združeval dvanajst uglednih farmacevtskih fakultet po Evropi, pa tudi nastopi na mednarodnih konferencah, predavanja na tujih univerzah in ocenjevanje doktorskih nalog in projektov. Odkriti in spoštljivi odnosi med kolegi so omogočili izmenjavo mnenj, izkušenj in idej. Redko me je obdajal občutek, da nečesa ne vem in da bi zato stagnirale naše raziskave. Pozneje, po več desetletjih, sem spoznala, da ni bilo čisto tako. Nekateri so bili odkriti le toliko, kot jim je ustrezalo.«

Svojo pedagoško in znanstveno pot je prof. Kristlova sicer začela na področju farmacevtske tehnologije. Ukvarjala se je z razvojem hidrofilnih polimerov in hidrogelov za uporabo na koži ali sluznici, nato pa je tudi v našem prostoru razvijala nanotehnologijo in dosegla več prebojev; med drugim je postavila tehnološke platforme za pripravo nanodostavnih sistemov, lipidne in polimerne nanostrukture, napredne dostavne sisteme z večjo biološko uporabnostjo učinkovin, dostavne sisteme za probiotike. Med prvimi je raziskovala vpliv velikosti nanodelcev (lipidnih in polimernih) na adsorpcijo in internalizacijo v celice. Dokazala je, da se celice drugače odzivajo na nanodelce kot na delce večje velikosti iz istega materiala.

»Najprej sem začela skromno s predavanji in raziskavami v okviru kozmetologije, kjer so že uporabljali liposome in hidrogele, potem so sledili nanodelci cinkovega in titanovega oksida in tako naprej. Iskala in prebirala sem članke, obiskovala mednarodne znanstvene konference. Preprosto me je vleklo na to področje, saj me je neizmerno zanimalo.«

Začetki razvoja farmacevtske nanotehnologije so bili pri nas počasni: »Za izdelavo in raziskovanje nanodelcev z različno nanostrukuro je potrebna specifična, draga oprema, prav zato, ker so ti delci tako majhni, da konvencionalna tehnološka in analizna oprema ni ustrezna ali zadostna. Postopno smo nabavljali majhno laboratorijsko opremo za izdelavo in analizo nanodelcev, medtem ko smo za zahtevne instrumente z veliko ločljivostjo in ponovljivostjo za opazovanje nanodelcev vzpostavili povezave z inštituti doma (z Inštitutom Jožef Stefan, Kemijskim inštitutom, Inštitutom za biologijo celice Medicinske fakultete in Fakulteto za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani) pa tudi v tujini.«

Ko razlaga o svojem delu, poslušalca prevzame s svojim navdušenjem in pozitivno naravnostjo. »Nikoli nisem razmišljala, da se čemu odrekam. Vedno sem si postavila cilj in mu sledila. Stremela sem k dobro, boljše, najboljši. Sebe in druge sem vedno spodbujala, da dokončajo začeto delo, da naredijo kljukico, pa naj bo še tako majhna ali velika. Včasih sem bila tudi stroga, a potrpežljiva in tolerantna. Ne vem, morda je to del moje osebnosti. Zavedam pa se, da brez nesebičnega sodelovanja v raziskovalni skupini, z znanstveniki z drugih zavodov in študenti ne bi bilo takšnega napredka,« poudarja.

Trenutno raziskuje predvsem nanovlakna, in ko nam jih pokaže, se lahko prepričamo, da so na dotik zelo prijetna in nežna. »Nanovlakna so najprej začeli izdelovati v Nasi za filtriranje zraka med poleti v vesolje, nato pa smo jih prevzeli na drugih področjih, denimo kot podlago za rast celic, da jih lahko prenesejo na poškodovane površine, pozneje pa tudi kot nosilce učinkovin. Danes jih najdemo tudi v filtrih za filtracijo virusov. Pri nas se zdaj v sodelovanju s stomatologijo na ljubljanski medicinski fakulteti in IJS ukvarjamo z zdravljenjem parodontoze. V vlakna lahko vgradimo učinkovine ali natančno izbrane probiotike. To so koristne bakterije, ki preprečujejo razrast slabih bakterij, saj z njimi tekmujejo za hranila in vezavna mesta. **Nekateri probiotiki** pa celo izločajo metabolite s protimikrobnim ali imunomodulatornim delovanjem.

Nanovlakna se vstavijo na prizadeta mesta v obzobne žepe. Drugo področje je razvoj nanovlaken s probiotiki, primernimi za zdravljenje vaginalnih okužb. Nanotehnološki postopek omogoča, da probiotiki ostanejo živi in ob stiku z vlago lahko nemoteno rastejo, zato sodijo v skupino 'živih bioterapevtskih izdelkov', katerih koncept je v intenzivnem vzponu. Eden izmed doktorskih študentov se ukvarja z imunskim odzivom na nanovlakna in pri tem posredno proučuje njihovo varnost,« razlaga profesorica.



Trenutno raziskuje predvsem nanovlakna in kako z njimi zdraviti parodontozo. FOTO: Jože Suhadolnik

»Skeptičnost, ki je vladala na začetku, da so nanodelci nevarni oziroma toksični, nas je pritegnila, da smo izdelane nanodelce študirali skupaj s celicami. Dokazali smo, da nekateri izbrani nanodelci, ne vsi, le tisti, ki so dovolj majhni in iz ustreznih materialov, vstopijo v bolezensko spremenjene celice in tam sprožijo zdravilni učinek; okolnih celic ne prizadenejo. Ko vstopajo v celice, se porazdelijo z neprestanim gibanjem, ob delitvi pa se porazdelijo med obe celici. Ko smo v raziskavi združili celice z nanodelci s celicami brez njih, smo dokazali, da se porazdelijo med njimi, in sicer tako, da celice formirajo povezovalne mikrocevi, po katerih potujejo nanodelci in se na ta način porazdelijo. Tega si ne moreš predstavljati, dokler ne vidiš. To pa je mogoče le z barvanjem celičnih struktur in nanodelcev s fluorescentnimi barvili ter snemanjem v realnem času. Obnašanje celic na nanovlaknih je drugačno. Nanovlakna ne vstopajo v celice, pač pa se jih celice oprimejo, rastejo in se delijo vzdolž njihove površine. Kadar je mreža nanovlaken gosta, celice ostanejo na površini in jo prerastejo, ob veliki poroznosti mreže pa rastejo tudi v notranjost. Prav način rasti je pomemben za tkivno inženirstvo.«

V pogovoru se dotakneva tudi vse bolj pereče problematike nanodelcev plastike, ki nam lahko tudi škodijo. Za zdaj še ni povsem jasno, kako. »Farmacevti uporabljamo biokompatibilne in biorazgradljive polimere, torej neškodljive materiale, ki se razgradijo po fiziološki poti. Nekatere vrste plastike pa niso biorazgradljive, torej jih bakterije ali vplivi okolja ne morejo razgraditi, ampak vseskozi razpadajo na manjše in manjše delce. Če ti pridejo v telo, kjer ni sistema za razgrajevanje, se lahko kopičijo. Seveda je odvisno, kako veliki so in kako pridejo v naše telo. Če jih zaužijemo z ribami, jih lahko izločimo z blatom, podobno kot telo izloči

nerazgradljivo celulozo. Ne le plastika, zelo problematični so tudi nanodelci, ki nastajajo ob neustreznem zgorevanju pogonskih goriv in jih nevede vdihavamo,« opozarja.

»Znanost je kot dobra kriminalka. Vseskozi je neka napetost, neko pričakovanje. Če zaidemo v slepo ulico v raziskavi, se znova lotimo literature, menjamo metode, poskušamo znova in znova. Ob vsem tem se pojavijo rezultati, pa tudi nova vprašanja, ki vlečejo naprej. Svojevrsten užitek v znanosti je večno iskanje resnice, izzivov nikoli ne zmanjka.«

Več doktorskih študentov in nova stavba

Poleg raziskovalnega dela je poslanstvo prof. dr. Julijane Kristl tudi prenašanje znanja na študente in v znanstveno skupnost v korist družbe. Med drugim je bila dekanja fakultete (1999–2003) in prorektorica na Univerzi v Ljubljani (2005–2013), kjer je vodila bolonjsko reformo študijskih programov. »Pomembno mi je bilo, kakor mi je še danes, da je delo dobro opravljeno in da so cilji doseženi. Še posebno tisti, ki so bili vidni navzven kot napredek in ugled fakultete in univerze, na primer raziskovalno delo za prijave ali zaključevanje projektov, prenos znanja in izkušenj na študente s predavanji, seminarji in mentorstvi, pa tudi uspešno delovanje v različnih nacionalnih komisijah. Vloženi trud dobi dodaten smisel, pogum in vztrajnost pa prinašata zadovoljstvo in navdih za naprej.«



V svoji bogati karieri je bila tudi dekanja fakultete za farmacijo. FOTO: Jože Suhadolnik

Želi si, da bi se njeno delo na področju nanotehnologije nadaljevalo, malo širše gledano pa ima predvsem dve želji: večje število razpisanih mest za doktorske študente in nova stavba za ljubljansko fakulteto za farmacijo. »Pred leti se je zmanjšalo število razpisanih mest za polovico. Ker smo priča izjemno hitremu razvoju novih zdravil in ker je za Slovenijo farmacevtska industrija pomembna, je nujno zagotoviti tudi zadostno število ustreznih kadrov, kajti v farmaciji je dovolj zahtevnih delovnih mest. Druga velika želja pa je gradnja nove stavbe za farmacijo. Zdaj smo v prostorih Stare tehnike, ki jo je arhitekt Plečnik načrtoval kot prvo stavbo za Univerzo v Ljubljani ob njeni ustanovitvi leta 1920. Farmacija je vse od ustanovitve leta

1960 obnavljala prostore in dobila prizidek, a prostora, kjer bi lahko ustvarila konkurenčne standarde raziskovalnega dela, nima,« poudari.



Z najsodobnejšimi laboratoriji in zeliščnim vrtom na strehi

»Nanoznanost in nanotehnologija sta še posebno plodni v smislu temeljnih odkritij in novih instrumentalnih orodij, ki odpirajo nove smeri raziskovanja, podobno, kot je bilo pri naših predhodnikih v biotehnologiji. Vzporedno z raziskovanjem izobražujemo kompetentne kadre za raziskave in delovanje v farmacevtski stroki in industriji, kar je pogosto spregledano, je pa to naša nacionalna vloga. Usposabljammo znanstvenike in inženirje na vseh ravneh, razvijamo spretnosti in izkušnje tistih, ki bodo raziskave spremenili v izdelke,« poudarja sogovornica, ki je še zlasti ponosna na svoje doktorandke in doktorande, ki so bili pri svojem raziskovalnem delu izjemno uspešni in so po presoji neodvisnih zunanjih komisij prejeli nagrade in priznanja, kot so zlati znak Jožefa Stefana, Krkine nagrade in nagrade L'Oreal-UNESCO za ženske v znanosti, ter so uspešni na zahtevnih delovnih mestih doma in v tujini.

To ji daje energijo, da je aktivna še po 45 letih delovanja v znanosti. »Znanost je kot dobra kriminalka. Vseskozi je neka napetost, neko pričakovanje. Če zaidemo v slepo ulico v raziskavi, se znova lotimo literature, menjamo metode, poskušamo znova in znova. Ob vsem tem se pojavijo rezultati, pa tudi nova vprašanja, ki vlečejo naprej. Svojevrsten užitek v znanosti je večno iskanje resnice, izzivov nikoli ne zmanjka.«