

PREŠERNOVA NAGRADA UL

Nagrajenec: Jaka Kodela

Mentor: doc. dr. Žiga Jakopin

Naslov naloge: Načrtovanje in sinteza N,N-dialkilnih analogov dipeptida D-Glu-mezo-DAP s potencialnim imunomodulatornim delovanjem

V okviru raziskovalnega dela smo na osnovi že znanega agonista, dipeptida (2S,6R)- γ -D-Glu-mezo-DAP, poskušali sintetizirati dve spojini s potencialnim boljšim agonističnim delovanjem na znotrajceličnih receptorjih NOD1, ki sodelujejo predvsem v aktivaciji mehanizmov prirojene imunosti. Z zahtevnimi sintezniimi metodami smo uspeli na osnovni dipeptid uvesti dve lipofilni alkilni verigi in mu s tem povečali lipofilnost ter izboljšali prehod čez celične membrane. Dodatno smo v osnovni dipeptid z uvedbo dvojne vezi v stranski verigi mezo-DAP na dveh različnih mestih zmanjšali število možnih prostorskih konformacij, kar lahko poveča afiniteto spojin do tarčnega mesta na receptorju in s tem posledično poveča tudi njihovo aktivnost.

Sintetizirana N,N-dialkilirana analoga smo dali biološko ovrednotiti na celični liniji Ramos-Blue™ in ugotovili, da sta selektivna agonista na receptorjih NOD1, ki izkazujeta delovanje močnejše od pozitivne kontrole, tripeptida Tri-DAP. Sintetizirani spojini lahko služita kot dobra osnova za razvoj novih imunostimulatornih učinkovin, saj imajo agonisti receptorjev NOD1 potencial za zdravljenje različnih bolezni povezanih z nepravilnostmi v njihovem delovanju, za uporabo kot protimikrobne učinkovine s posrednim in/ali neposrednim delovanjem, kot adjuvansi v cepivih in kot protitumorne učinkovine.

Delo diplomanta Jaka Kodele je obsegalo načrtovanje in sintezo zgoraj omenjenih spojin, kjer se je seznanil z različnimi vidiki organske kemije, številnimi sintezniimi metodologijami, postopki izolacije in analiznimi metodami za končno karakterizacijo spojin. V okviru diplomskega dela je Jaka pokazal veliko samoiniciative izkazal pa se je tudi pri samostojnem reševanju problemov.

PREŠERNOVE NAGRADE FFA

Nagrajenec: David Hajšek, mag. farm.

Mentor: izr. prof. dr. Marko Anderluh

Naslov naloge: Testni sistem za določanje afinitete antagonistov receptorja DC-SIGN in vitro (Assay for determining affinity of DC-SIGN antagonists in vitro)

Cilj naloge je bil načrtovanje, optimizacija in izvedba inovativnega testnega sistema za vrednotenje antagonistov DC-SIGN.

Sintetiziranim antagonistom DC-SIGN smo določali afiniteto z določanjem izpodrivanja vezave z biotinom derivatiziranega HIV-1 površinskega glikoproteina gp120 na DC-SIGN.

Tovrstnega testnega sistema na katedri in FFA še nismo imeli.

Testni sistem smo preverili z vidika ustreznosti reagentov, mikrotitrskih ploščic, odzivnosti različnih metod, robustnosti, natančnosti in ponovljivosti ter ga vpeljali kot rutinski test za določanje inhibitorskih konstant.

Načrtovanje in izvedba popolnoma novega testnega sistema je izjemno zahtevno delo, katerega izvajajo le izkušeni raziskovalci. David Hajšek, mag. farm. je pri snovanju in izvedbi testnega sistema pokazal veliko mero inovativnosti, praktičnih sposobnosti in sposobnosti obdelave in interpretacije velike količine eksperimentalnih podatkov bioloških testov.

Nagrajenec: Toni Hazdovac

Mentor: doc. dr. Žiga Jakopin

Naslov naloge: NAČRTOVANJE IN SINTEZA ACILIRANIH DERIVATOV DIPEPTIDA D-GLU-MEZO-DAP S POTENCIALNIM IMUNOMODULATORNIM UČINKOM

V okviru raziskovalnega dela smo na osnovi že znanega agonista, dipeptida (2S,6R)- γ -D-Glu-mezo-DAP, sintetizirali dva acilirana analoga s potencialnim agonističnim delovanjem na receptorjih NOD1, ki sodelujejo predvsem v aktivaciji mehanizmov prirojene imunosti.

Z zahtevnimi sintezniimi metodami smo v osnovni dipeptid na dveh različnih mestih uvedli dvojno vez v stranski verigi mezo-DAP in tako zmanjšali število možnih prostorskih konformacij, kar lahko poveča afiniteto spojin do tarčnega mesta na receptorju in s tem posledično poveča tudi njihovo aktivnost.

Dodatno smo na tako dobljena rigidizirana dipeptida pripeli C12-acilno verigo in jima s tem povečali lipofilnost ter izboljšali prehod čez celične membrane.

Acilirana analoga osnovnega rigidiziranega dipeptida smo dali biološko ovrednotiti na celični liniji Ramos-Blue™ in ugotovili, da sta selektivna agonista na receptorjih NOD1, ki izkazujeta delovanje močnejše od pozitivne kontrole, tripeptida Tri-DAP. Sintetizirani spojini lahko služita kot dobra osnova za razvoj novih imunostimulativnih učinkovin, saj imajo agonisti receptorjev NOD1 potencial za zdravljenje različnih bolezni povezanih z nepravilnostmi v njihovem delovanju, za uporabo kot protimikrobne učinkovine s posrednim in/ali neposrednim delovanjem, kot adjuvansi v cepivih in kot protitumorne učinkovine.

Delo diplomanta Tonija Hazdovca je obsegalo načrtovanje in sintezo zgoraj omenjenih spojin, kjer se je seznanil z različnimi vidiki organske kemije, številnimi sintezni metodologijami, postopki izolacije in analiznimi metodami za končno karakterizacijo spojin. V okviru dipomskega dela je Jaka pokazal veliko samoiniciative, izkazal pa se je tudi pri samostojnem reševanju problemov.

DAMIJAN KNEZ se je rodil leta 1989 v Slovenj Gradcu. Po končani maturi na Gimnaziji Ravne na Koroškem se je vpisal na enoviti magistrski študijski program farmacija na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani. Julija 2013 je z odliko »cum laude« diplomiral z diplomskim delom pod mentorstvom **prof. dr. Stanislava Gobca** in somentorstvom asist. dr. Martine Hrast. Od oktobra 2013 je kot mladi raziskovalec zaposlen na Katedri za farmacevtsko kemijo Fakultete za farmacijo, izobraževanje pa nadaljuje na interdisciplinarnem študijskem programu biomedicina, smer farmacija.

Predstavitev dela z naslovom Sinteza novih cianotiofenskih zaviralcev bakterijskega encima MurF

Bakterijske infekcije še vedno predstavljajo enega izmed najpomembnejših razlogov za smrtnost na svetu. Razvoj bakterijske rezistence na protibakterijske zdravilne učinkovine predstavlja globalen zdravstveni problem. Pri delu smo se zato usmerili v načrtovanje in sintezo novih cianotiofenskih zaviralcev encima MurF. MurF katalizira eno izmed ključnih citoplazemskih stopenj biosinteze peptidoglikana, ki je osnovni gradnik bakterijske stene in zagotavlja njeno trdnost. Serijo zaviralcev encima MurF smo načrtovali na osnovi strukture že znanih sulfonamidnih zaviralcev odkritih v družbi Abbott. Pripravljeni derivati so zavirali izolirane encime iz različnih bakterij (*Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* *Staphylococcus aureus*) v nizkem mikromolarnem ali celo nanomolarnem območju. Nekatere spojine so imele tudi in vitro protibakterijsko delovanje in predstavljajo dobro izhodišče za nadaljnji razvoj. Rezultati dela so bili objavljeni v dveh znanstvenih člankih v reviji z visokim dejavnikom vpliva *European Journal of Medicinal Chemistry*.

Manca Ogrič

Metorica: prof.dr. Janja Marc

Somentor: asist.dr. Vid Mlakar

Naslov naloge: ISKANJE VEZAVNIH MEST ZA TRANSKRIPCijske DEJAVNIKE, VPLETENE V IZRAŽANJE GENA RANKL V OSTEOLASTNIH CELIČNIH KULTURAH

Osteoporoza je ena od najpogostejših starostnih bolezni, ki v primeru zloma lahko vodi v komplikacije in smrt bolnikov ter tako predstavlja tudi velik javnozdravstveni problem, ki znatno obremenjuje družbo in ekonomijo. Zdravljenje osteoporoze še vedno predstavlja velik izziv. Najnovejša biološka zdravila zavirajo kostno razgradnjo tako, da zavrejo sistem RANK/RANKL/OPG. RANKL je ligand z dobro znanim delovanjem na kostni metabolizem, presenetljivo malo pa je znanega o dejavnikih, ki uravnavajo njegovo lastno izražanje.

V svoji nalogi je Manca Ogrič preverjala hipotezo, da v delu promotorske regije gena za RANKL, ki se obsega 1000 bp pred začetkom transkripcije, obstajajo vezavna mesta za odločilne transkripcijske dejavnike. Odkritje in opredelitev teh transkripcijskih dejavnikov bi pomembno osvetlilo uravnavanje ne le izražanja RANKL temveč zaradi sklopljenih procesov uravnavanje celotne kostne remodelacije. Manca Ogrič je v ta namen z uporabo molekulskega kloniranja pripravila genske konstrukte 4 regulatorni regij gena RANKL in jih je vstavila pred luciferazni gen v plazmidu pGI3-Basic. Z metodo avtomatskega sekveniranja je preverjala primernost pripravljenih konstrukte. Nato pa je s luciferaznim testom določila moč posamezne regulatorne regije na gensko izražanje. Na ta način ji je uspelo določiti odseke promotorja, kjer delujejo transkripcijski faktorji na izražanje gena za RANKL. V nadaljevanju je s pomočjo bioinformatične analize določila potencialna mesta za vezavo

transkripcijskih faktorjev. Analiza je pokazala, da bi na izražanje RANKL lahko vplival transkripcijski faktor c-Myb in eden od transkripcijskih faktorjev iz družine Sox (najverjetneje sry). To je dokazala z uporabo položajno-specifične mutageneze na prej opisanih plazmidih kot tudi z uporabo metode EMSA.

Rezultati odpirajo novo poglavje na področju razumevanja metastaziranja določenih rakavih obolenj v kostno tkivo. Eden od ključnih dogodkov tekom neoplastične spremembe je izguba dela kromosoma Y, kjer se nahaja gen za en transkripcijski faktor iz družine sox (sry) za katerega je Manca Ogrič pokazala, da inhibira izražanje RANKL. Hkrati pa je tudi protein cMyb pomemben onkogen, ki bi lahko povečal izražanje RANKL v tumorskih celicah. Nenazadnje pa je raziskava pomembna za Fakulteto za farmacijo saj nam kot prvim omogoča vpogled v še neopisane interakcije transkripcijskih faktorjev in nadzor nad nastajanjem RANKL. Raziskava je na koncu dala tudi molekularna orodja za nadaljnje odkrivanje signalizacijskih poti, ki delujejo na izražanje RANKL.

Biljana Temova je izjemen smisel za raziskovalno delo dokazala že tekom študija, saj je bila za raziskovalno nalogo, ki jo je izdelala na FFA nagrajena s Krkino nagrado, raziskovalne izkušnje pa je nabirala tudi v okviru Erasmus prakse v Bonnu.

Diplomsko nalogo z naslovom »Optimizacija izdelave polimernih nanodelcev s superparamagnetnim železovim oksidom in in vitro vrednotenje celičnega odziva« je izdelala na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom **doc. dr. Petre Kocbek**. Namen raziskovalnega dela je bil z emulzijsko-difuzijsko metodo izdelati magnetno odzivni biokompatibilni in biorazgradljiv nanodostavni sistem. Z vrednotenjem na celični liniji raka dojke T-47D je Biljana dokazala, da so izdelani magnetni polimerni nanodelci varni, saj vstopajo v celice; ob vstopu pa ne povzročijo opaznih morfoloških sprememb. S sočasno izpostavitvijo celic polimernim magnetnim nanodelcem in magnetnemu polju celice obremenimo, vendar si le-te v določenem časovnem obdobju opomorejo. Izsledki raziskave tako potrjujejo, da so polimerni magnetni nanodelci obetaven dostavni sistem za ciljan vnos učinkovin pod vplivom zunanega magnetnega polja.