

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

OB MEDNARODNEM DNEVU ŽENSK IN DEKLET V ZNANOSTI: ZGODBA ROSALIND E. FRANKLIN

Nataša Karas Kuželički

Enajstega februarja smo praznovali Mednarodni dan žensk in deklet v znanosti. Ena izmed znanstvenic, ki v času življenja niso dobile zasluženega priznanja za njihov prispevek znanosti, je zagotovo Rosalind Elsie Franklin (25. 7. 1920 – 16. 4. 1958), ki je s svojim delom prispevala k razkritju strukture molekule življenja – dvojne vijačnice DNA.

Rosalind Franklin se je rodila v vplivni britanski družini judovskega rodu in je že v otroštvu kazala izjemno bistrost. Leta 1941 je diplomirala iz kemije, leta 1945 pa doktorirala na Univerzi v Cambridgeu. Leta 1947 se je preselila v Pariz, kjer je kot podoktorska raziskovalka delala v Laboratoire Central des Services Chimiques de l'État (Centralni laboratorij državnih kemičnih služb). Tam se je specializirala za rentgensko kristalografijo. Leta 1951 se je kot znanstvena sodelavka zaposlila na King's Collegeu v Londonu, kjer so jo kot strokovnjakinjo za rentgensko kristalografijo razporedili v raziskovalno skupino biofizika Mauricea Wilkinsa. Ta se je ukvarjal z raziskovanjem strukture molekule DNA. Rosalind je z asistentom, študentom Raymondom Goslingom, posnela vrsto rentgenskih slik DNA pri različnih stopnjah vlažnosti. Wilkins, ki se s Franklinovo ni razumel, je te slike brez njene vednosti in dovoljenja pokazal Jamesu Watsonu in Francisu Cricku, kar je pripeljalo do revolucionarnega odkritja, razkritja strukture dvovijačne DNA, za katerega sta Watson in Crick skupaj z Wilkinsom leta 1962 prejela Nobelovo nagrado. V času življenja Rosalind Franklin sta si vse zasluge za odkritje strukture DNA lastila Watson in Crick; šele kasneje sta priznala, da brez dela Franklinove

ne bi uspela priti do omenjenega odkritja. Vse to kaže na to, kako malo so Rosalind cenili njeni moški kolegi in je niso obravnavali kot sebi enake. Nekateri viri so trdili, da Rosalind ni razumela pomena svojih lastnih rezultatov, kar pa ne drži, saj zapiski v njenih laboratorijskih dnevnikih kažejo, da je iz slik sklepala, da ima DNA strukturo vijačnice. Izsledke je predstavila tudi v svojem predavanju novembra 1951 ter v članku, ki je izšel v isti številki revije Nature kot članek Watsona in Cricka o strukturi DNA leta 1953. Zanimivo je, da sta Watson in Crick soavtorstvo na svojem članku ponudila Wilkinsu (ki ga je sicer zavrnil), ne pa tudi Franklinovi, ki je bila najbolj zaslužna za eksperimentalne podatke, na katerih je temeljil njun model DNA. Zaradi nesoglasij z Wilkinsom je Rosalind še pred objavo člankov zapustila King's College in se zaposlila na Birkbeck College, kjer so bili po njenih besedah pogoji za delo slabši, vendar je bilo vodstvo veliko bolj naklonjeno znanstvenicam. Tam je nadaljevala z raziskovalnim delom na področju virusov in molekul RNA. Na žalost so Rosalind Franklin leta 1956 diagnosticirali raka na jajčnikih, zaradi katerega je umrla dve leti kasneje, stara komaj 37 let.

Prezgodnja smrt je verjetno glavni razlog, da Rosalind Franklin ni prejela Nobelove nagrade skupaj z Watsonom in Crickom. Watson in Crick sta namreč prejela Nobelovo nagrado 4 leta po njeni smrti, pravila pa niso dopuščala posmrtnih nominacij. Kljub temu dediščina Rosalind Franklin danes živi naprej, šele mnogo let po smrti je dobila priznanje za svoj prispevek k odkritju strukture DNA.

Viri:

1. Maddox, B. *The double helix and the 'wronged heroine'*. *Nature* 421, 407–408 (2003).

AMERIŠKI URAD ZA ZDRAVILA IN PREHRANO JE ODOBRIL NOV NEOPIOIDNI ANALGETIK

Nataša Karas Kuželički

Ameriški urad za zdravila in prehrano (FDA) je prvič po več kot dveh desetletjih odobril neopioidni analgetik. Suzetrigin (zaščiteno ime Journavx®), ki se uvršča v nov razred protibolečinskih zdravil, je razvilo podjetje Vertex Pharmaceuticals (Boston, Massachusetts, ZDA). Svojo pot je začel kot spojina VX-548, ki se je izkazala kot zelo močan in selektiven zaviralec natrijevih kanalčkov Nav1.8 v perifernem živčevju.

Suzetrigin je po jakosti protibolečinskega delovanja primerljiv z opiodi, vendar za razliko od le-teh ne povzroča odvisnosti in drugih neprijetnih neželenih učinkov opiodnih analgetikov. Suzetrigin ni prva učinkovina, ki deluje protibolečinsko z zaviranjem natrijevih kanalčkov. Spojini, kot sta prokain in lidokain, se uporabljata za ta namen že več kot stoletje, vendar sta za razliko od suzetrigina neselektivna zaviralca natrijevih kanalčkov, zato ju lahko uporabljamo zgolj lokalno, da se izognemo sistemskim neželenim učinkom. V devetdesetih letih 20. stoletja so odkrili, da se trije od devetih podtipov natrijevih kanalčkov izražajo izključno v bolečinskih nevronih; to so kanalčki Nav1.7, Nav1.8 in Nav1.9. Ker se ne izražajo v možganih in srcu, bi imela zdravila, ki delujejo na njih, veliko manj neželenih učinkov. Zato se je veliko farmacevtskih podjetij lotilo iskanja selektivnih zaviralcev Nav1.7, Nav1.8 in Nav1.9. Genetske študije v prvem desetletju 21. stoletja na osebah s kroničnim bolečinskim sindromom in posameznikih, ki so neobčutljivi na bolečino, so identificirale kanalček Nav1.7 kot glavni regulator percepcije bolečine, vendar so bili rezultati iskanja njegovih zaviralcev nezadovoljivi. Ravno tako so se študije kanalčka Nav1.9 v laboratoriju izkazale za težavne. Zato se je pozornost raziškovalcev usmerila v Nav1.8, kar je privedlo do odkritja suzetrigina. Le-ta za razliko od opiodov, ki zmanjšajo prenos bolečinskega signala v možganih, zavira natrijeve kanalčke v perifernih živcih in tako prepreči prenos bolečinskih signalov iz le-teh v možgane. Na ta način se izognemo učinkom v centralnem živčnem sistemu, ki povzročajo odvisnost.

V tretji fazi kliničnih preskušanj je 80 % preiskovancev ocenilo, da je suzetrigin učinkovito odpravil po-operativno bolečino ali bolečino zaradi poškodbe. Izkazalo se je, da je zdravilo izredno varno, z nizko incidenco neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, glavobol, omotica in zaprtost. Pri večini preiskovancev so bili omenjeni neželeni učinki blagi, edini neželeni učinek, ki se je pojavil pri več kot 5 % preiskovancev, je bil glavobol.

Kljub obetavnim rezultatom še ni jasno, ali bo suzetrigin v prihodnosti lahko nadomestil opioide za zdravljenje kronične bolečine, saj je bil zaenkrat registriran za zdravljenje akutne bolečine. Za odgovor na to vprašanje bodo potrebna nadaljnja klinična preskušanja na bolnikih s kronično bolečino. Ali se bo suzetrigin lahko uporabljal za zdravljenje kronične bolečine, je odvisno tudi od njegove cene, ki trenutno znaša 15,5 \$ na tableto. Ta je sicer večja kot je cena generičnih opiodov, ampak še vedno dovolj nizka, da v zdravstvenem sistemu odtehta stroške, ki nastanejo zaradi morebitne odvisnosti od opiodov.

Nekatera farmacevtska podjetja že razvijajo zaviralce Nav1.8 naslednje generacije, kot je na primer spojina LTG-001 (Latigo Biotherapeutics, Thousand Oaks, California, ZDA), ki se hitreje absorbira v kri kot suzetrigin in zato doseže hitrejši protibolečinski učinek. Odkritje novega razreda selektivnih zaviralcev Nav1.8 predstavlja revolucijo v zdravljenju bolečine, saj bo zagotovilo učinkovito, a varnejšo protibolečinsko terapijo.

Viri:

1. Dolgin E. US drug agency approves potent painkiller - the first non-opioid in decades. *Nature*. 2025 Feb;638(8050):304-305
2. Osteen, J.D., Immani, S., Tapley, T.L. et al. Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Nav1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. *Pain Ther* (2025). <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00697-0>

VPLIV KAVE NA SESTAVO ČREVESNE FLORE PRI ČLOVEKU

Nataša Karas Kuželički

V zadnjem desetletju se je povečalo število študij, ki proučujejo povezavo sestave črevesne flore oziroma mikrobioma na pojavnost različnih bolezni pri človeku. Hkrati pa zelo malo vemo o tem, kaj vse vpliva na sestavo črevesne flore. Eden najbolj očitnih vplivov je vrsta prehrane pri posamezniku, saj naj bi določena živila pospeševala ali zavirala rast določenih vrst bakterij v prebavnem traktu. Z vplivom prehrane na človekov mikrobiom se ukvarja tudi članek, ki so ga objavili v reviji *Nature Microbiology*. Avtorji članka so preverjali vpliv uživanja kave na človeški mikrobiom in odkrili, da je uživanje kave močno povezano z vrsto črevesne bakterije *Lawsonibacter* (*L.*) *asaccharolyticus*, ki so jo prvič odkrili v človeškem mikrobiomu šele leta 2018. Metagenomska študija črevesne flore je bila največja doslej in je zajemala 22.867 posameznikov iz ZDA in Velike Britanije. Od preiskovancev so pridobili tudi podrobne informacije o uživanju kave skozi daljše časovno obdobje. Raziskovalci so preiskovance razdelili v tri skupine glede na količino zaužite kave: na tiste, ki kave ne uživajo (manj kot 3 skodelice na mesec), na tiste, ki jo uživajo zmerno (več kot 3 skodelice na mesec in manj kot 3 na dan), in na tiste, ki jo uživajo v velikih količinah (več kot 3 skodelice na dan). Z uporabo metod, kot so metagenomika, metatranskripto-

