

Model zebrice (*zebrafish*) kao univerzalna platforma za otkrivanja novih, efikasnih i bezbednih farmakološki aktivnih jedinjenja

Aleksandar Pavić, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI) Univerziteta u Beogradu

Nekontrolisano širenje antimikrobne rezistencije i evolucija rezistencije ćelija kancera na postojeće hemioterapeutike predstavljaju glavni problem savremene medicine, ističući alarmantnu potrebu za razvojem novih efikasnih hemijskih struktura i farmakofora. Terapeutski uspeh cisplatine i srebro sulfadiazina, kao najpotentnijih farmakoloških agenasa sa metalima, doveli su do revolucionarnog razvoja medicinske hemije i nastakak raznovrsnih biblioteka hemijski sintetisanih jedinjenja sa impresivnim biološkim aktivnostima. Međutim, usled toksičnosti i nedovoljne terapeutske efikasnosti u animalnim model sistemima, većina ovih jedinjenja je doživela neuspeh u različitim fazama pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja. U poslednjih nekoliko godina, model zebrice (*Danio rerio*, eng. *zebrafish*) doživeo je veliku popularnost u nauci i široku primenu u biomedicinskim i farmakološkim ispitivanjima, kako zbog visokog stepena molekularno-genetičke i fiziološke sličnosti sa sisarima, tako i zbog sličnosti u građi njihovog imunog sistema i imunološkog odgovora. Glavna prednost u radu sa ovim animalnim model sistemom u odnosu na sisare ogleđa se u jednostavnom i relativno jeftinom održavanju, produkciji velike količine embriona i mogućnosti za brzu "*high-throughput screening*" analizu, dostupnosti preko 29.000 transgenih linija, pri čemu za eksperimentalni rad sa embrionima zebrice nije potrebna dozvola. Ipak najveća prednost modela zebrice u odnosu na sisare leži u potpunoj optičkoj transparentnosti njihovih embriona, što omogućuje praćenje uticaja farmakoloških agenasa na širenje injektiranih mikroorganizama i ćelija kancera kroz telo embriona primenom neinvazivnih metoda mikroskopiranja, a istovremeno detekciju toksičnih efekata primenjene terapije (teratogeni efekti, hepatotoksičnost, kardiotoksičnost, neurotoksičnost, mijelosupresivnost, inflamacija i nekroza tkiva). Štaviše, zbog visokog stepena korelacije sa ljudima u odgovoru na farmakološki aktivna jedinjenja, zebrice danas predstavljaju univerzalnu platformu u procesu otkrivanja novih bioaktivnih molekula i ispitivanja njihove toksičnosti/efikasnosti, što je zadnjih godina značajno redukovalo broj neuspešnih ishoda u kasnijim fazama pretkliničkih i početnim fazama kliničkih istraživanja.

Biografija

Dr Aleksandar Pavić je naučni saradnik na Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI) Univerziteta u Beogradu. Diplomirao je na Biološkom fakultetu u Beogradu gde je 2012. god odbranio doktorsku disertaciju pod mentorstvom Prof. dr Slaviše Stankovića i dr Žakline Marjanović. Tokom izrade doktorske disertacije bavio se izučavanjem funkcionalnog diverziteta bakterijskih zajednica iz plodonosnih tela belog i crnog tartufa, dve najskuplje jestive gljive, gde je po prvi put pokazao da bakterije koje žive u simbiozi sa tartufima imaju ulogu u njihovoj ishrani i zaštiti od zemljišnih patogenih mikroorganizama. Najveći deo eksperimentalnog rada doktorske disertacije Aleksandar je realizovao na Departmanu za zemljišnu ekologiju u UFZ Centre for Environmental Research, Halle, Germany, pod mentorstvom dr Mike Tarke, a gde je boravio kao DAAD stipendista. Još tokom doktorskih studija (2010), Aleksandar se priključio Laboratoriji za molekularnu genetiku i ekologiju mikroorganizam čiji je rukovodilac dr Branka Vasiljević, i gde je zaposlen do danas. Na početku naučnoistraživačkog rada u okviru svoje matične laboratorije izučavao je destruktivne potencijale mikroorganizama koji žive na objektima kulturne baštine, odnosno sposobnosti bakterija da žive na slikarskim pigmentima i bibliotečkoj građi kao jedinim izvorima hrane.

U protekle četiri godine naučnoistraživački rad dr Pavića je fokusiran na primenu modela zebrice u otkrivanju novih, efikasnih i netoksičnih bioaktivnih molekula, sa primenom u borbi protiv bakterijskih i gljivičnih infekcija, kancera, kao i u depigmentaciji i kardioprotekciji. Njegov rad najviše je fokusiran na ispitivanje kompleksa različitih metala, biomaterijala, nanomaterijala i nanočestica, kao i bioaktivnih molekula poreklom iz bakterija i ekstrakata medicinski značajnih biljaka i gljiva.

Dr Aleksandar Pavić je prvi koji je u našoj naučnoj zajednici primenio model zebrice za izučavanje bioaktivnih jedinjenja sa potencijalnom primenom u medicini. U 2016. godini boravio je u Wellcome Trust Sanger Institute u Kembridžu gde je usavršavao različite tehnike i metode rada na zebricama, i koje su mu omogućile da uspostavi različite modele infekcije sa mikroorganizmima na zebricama kao domaćinu, a sve u cilju otkrivanja novih i efikasnih antimikrobnih jedinjenja.