

lezni v letih 2021 in 2022 prejeli odobritev s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (FDA) in Evropske agencije za zdravila (EMA). Obe učinkovini sta agonista glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in delujeta tako, da povečata izločanje inzulina in posledično zmanjšujeta raven glukoze v krvi. Agonisti GLP-1 so bili prvotno razviti za zdravljenje sladkorne bolezni, vendar so v kliničnih študijah opazili možno uporabo pri zdravljenju debelosti. Pri številnih preizkušanjih se je namreč ob jemanju agonistov GLP-1 nenadoma zmanjšal tudi apetit. Peptid GLP-1 se namreč veže na receptorje v možganih, ki uravnavajo apetit, in tako zmanjšuje občutek lakote, ter na receptorje v prebavnem traktu, kjer upočasnjuje prebavo. Podobne učinke imajo tudi agonisti GLP-1, saj zmanjšajo apetit in upočasnijo praznjenje črevesja. Za razliko od naravnega GLP-1, pa agonisti GLP-1 ostanejo dlje časa vezani na receptorje, zato občutek sitosti traja dlje, oseba ima posledično manjšo željo po vnosu hrane, kar privede do znižanja telesne mase. Ob uvedbi agonistov GLP-1 v širšo klinično uporabo so opazili zanimiv neželeni učinek zdravljenja. Mnoge ženske, ki so prejemale terapijo z agonisti GLP-1, so poročale o nepričakovani nosečnosti. Neželeni učinek so opazile celo tiste, ki so sočasno uporabljale peroralno kontracepcijo ali so imele predhodno diagnosticirano neplodnost. Znanstveniki nad omenjenim učinkom agonistov GLP-1 niso presenečeni, saj obstaja več možnih mehanizmov, ki bi lahko pojasnili ta učinek, čeprav ga klinične študije še niso dokončno potrdile. Najenostavnejša razlaga bi lahko bila, da zmanjšanje telesne mase ugodno vpliva na vzpostavitev bolj rednih ovulacij in menstrualnega cikla pri ženskah. Znano je namreč, da lahko debelost pri ženskah povzroča hormonsko neravnovesje in stanje kroničnega vnetja, kar oboje negativno vpliva na ovulacijo. Druga možna razlaga je neposredna interakcija agonistov GLP-1 s kontraceptivi, saj o nepričakovanih nosečnostih poročajo tudi ženske, ki so ob terapiji z agonisti GLP-1 jemale kontracepcijske tablete. Farmacevtska družba Eli Lilly je preučevala vpliv tirzepatida na hitrost absorpcije peroralnih kontraceptivov iz prebavnega trakta, predvsem preko vpliva na peristaltiko in hitrost praznjenja želodca. Ugotovili so, da en odmerek tirzepatida do 66 % zmanjša maksimalno koncentracijo kontraceptivov v plazmi, kar lahko bistveno zmanjša njihovo učinkovitost. Zato ženskam, ki uporabljajo tirzepatid, svetujemo dodatne oblike kontracepcije. Tretji mehanizem bi lahko razložil nosečnosti, ki so se pojavile pri uporabnicah agonistov GLP-1 s predhodno diagnosticirano neplodnostjo. To odkritje je še posebej zanimivo, saj odpira možnost, da bi agoniste GLP-1 lahko uporabljali tudi za zdravljenje neplodnosti pri ženskah. Leta

2015 so znanstveniki ugotovili, da uporaba naravnega GLP-1 pri miših sproži povečano izločanje luteinizirajočega hormona (LH), ki sproži ovulacijo. Miši, ki so prejemale GLP-1, so imele značilno večje število živorojenih potomcev v primerjavi s kontrolno skupino. V nedavni študiji, objavljeni maja letos v reviji *Nature Metabolism*, so raziskovalci preučevali vpliv bakterijske črevesne flore na nastajanje GLP-1. Ugotovili so, da bakterija *Bacteroides vulgatus* zmanjša nastajanje GLP-1 ter povzroča motnje delovanja jajčnikov in ovulacije pri miših, kar posnema fenotip, ki je podoben sindromu policističnih jajčnikov (PCOS) pri človeku. Zdravljenje teh testnih živali z agonisti GLP-1 je povzročilo ponovno vzpostavitev ovulacije, kar kaže na potencialno uporabo agonistov GLP-1 za zdravljenje PCOS pri človeku. Za potrditev učinka agonistov GLP-1 na plodnost pri ženskah bodo seveda potrebne dodatne klinične študije. Rezultate omenjenih študij težko pričakujemo, saj so najbolj pogosti uporabniki omenjenih zdravil za zdravljenje debelosti ravno ženske v rodni dobi. Razjasnitev vpliva agonistov GLP-1 na delovanje reproduktivnega sistema žensk je pomembna tako za preprečevanja neželenih nosečnosti med terapijo, kot tudi za identifikacijo novih terapevtskih tarč za zdravljenje PCOS in neplodnosti.

Viri:

1. Dohrn G. Does Ozempic boost fertility? What the science says. *Nature*. 2024 Jun. doi: 10.1038/d41586-024-02045-w.
2. Yun C et al. The microbial metabolite agmatine acts as an FXR agonist to promote polycystic ovary syndrome in female mice. *Nature Metabolism*. 2024 May; 6: 947–962.

NOBELOVA NAGRADA ZA FIZIOLOGIJO ALI MEDICINO 2024: ODKRITJE mikroRNA

Lucija Ana Vrščaj

Prejemnika letošnje Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino sta Victor Ambros in Gary Ruvkun, ki sta leta 1993 odkrila molekule mikroRNA (miRNA). Gre za majhne molekule nukleinskih kislin, dolge okrog 20 nukleotidov, ki v našem telesu uravnavajo izražanje genov. Poleg miRNA obstajajo v celicah tudi drugi mehanizmi regulacije izražanja genov, na primer transkripcijski faktorji, vendar ti kontrolirajo prepis genov iz DNA v informacijsko RNA (angl. *messenger RNA*; mRNA), medtem ko miRNA delujejo na prevajanje mRNA v proteine. Po transkripciji se miRNA vežejo na to-



čno določeno zaporedje nukleotidov na mRNA. Ta vezava lahko vodi do sprememb v razgradnji mRNA ali zaviranja njenega prevajanja v delujoč protein. Posledično se mRNA bodisi hitreje razgradi ali pa postane stabilnejša, kar lahko vpliva na povečano izražanje določenega proteina.

Molekule miRNA so vključene v številne biološke procese, vključno z razvojem organizma in ohranjanjem normalne fiziologije. Brez miRNA celice in tkiva ne morejo normalno delovati ali se razvijati. Po drugi strani pa lahko nenormalna regulacija izražanja genov z miRNA prispeva k razvoju raka. Mutacije v genih, ki kodirajo miRNA, so pri ljudeh povezane s številnimi genetskimi boleznimi, kot so prirojena izguba sluha, okvare oči in skeletne bolezni.

Ker so spremembe v izražanju genov povezane z razvojem številnih bolezni, bi lahko regulacija teh sprememb z miRNA odprla nove terapevtske možnosti pri zdravljenju teh bolezni. Čeprav ima utišanje genov z miRNA obetaven terapevtski potencial, trenutno na trgu še ni nobenega zdravila, ki bi temeljilo na miRNA. Razvoj takšnih terapij je otežen zaradi več omejitev, kot je nespecifičnost vezave miRNA. Ena miRNA lahko namreč uravnava izražanje več genov,

kar pomeni, da bi povečanje ali zmanjšanje ene miRNA lahko imelo neželene učinke na druge gene in povzročilo neželene učinke. Poleg tega je dostava miRNA v telo še vedno velik izziv. Pri razvoju dostavnih sistemov bi lahko uporabili znanje, pridobljeno z razvojem mRNA cepiv.

Kljub trenutnim neznankam in izzivom je bilo odkritje miRNA prelomno in je odprlo novo področje raziskav. Molekule miRNA so bistveno prispevale k globljemu razumevanju molekularnih mehanizmov, ki uravnavajo življenjske procese. Odkritje miRNA ne pomeni le razširitve našega znanja o genetiki, ampak odpira tudi nove poti za razvoj terapij in diagnostičnih orodij, ki bi lahko izboljšala kakovost življenja milijonov ljudi po vsem svetu.

Viri:

1. Callaway E, Sanderson K. Medicine Nobel awarded for gene-regulating 'microRNAs.' *Nature*. 2024 Oct 7;634(8034):524–5.
2. Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843–54.
3. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):855–62.