

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1257

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0208
Naslov programa	Farmaceutvska kemija: načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin
Vodja programa	1463 Danijel Kikelj
Obseg raziskovalnih ur	34.000
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

V obdobju programskega financiranja od leta 2004 do leta 2008 smo realizirali vse glavne cilje, ki smo si jih zastavili ob prijavi programa.

Razvili smo več novih strukturnih tipov inhibitorjev trombina in sicer (i) *azapeptidoimetične* inhibitorje (Zega et al., *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2004**, 14, 1563-1567; Smolnikar et al., *Pharmazie* **2007**, 62, 243-254; Obreza et al., *Pharmazie* **2004**, 59, 659-666; Obreza et al., *Pharmazie*, **2004**, 59, 739-743; Urleb et al., *EP 1355 894 B1*; Zega, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 589-599) izmed katerih smo najbolj obetavne, katerih in vitro aktivnost se lahko primerja z argatrobanom - prvim v terapiji uporabljanem inhibitorjem trombina, ovrednotili na dveh in vivo modelih (Peternel et al., *Thromb. Haemost.* **2005**, 93, 437-442). Ugotovili smo, da bazična amidinska skupina teh spojin povzroča degranulacijo mastocitov, ki ni prisotna, če benzamidinsko skupino zamenjamo z amidinopiperidinom (Peternel et al., *Thromb. Haemost.* **2006**, 95, 294-300. V preglednem članku (Peterlin Mašič et al., *Curr. Pharm. Des.*, **2006**, 2, 73-91) smo poleg drugih predstavili tudi naš pristop k načrtovanju in pripravi predzdravil tovrstnih inhibitorjev trombina, ki vsebujejo močno bazično amidinsko skupino. (ii) *piridinonske in piridazinonske inhibitorje* (Kranjc et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3251-3256; Kranjc et al., *Eur.J. Med. Chem.* **2005**, 40, 782-291; Peterlin Mašič et al., *EP1451175*; Peterlin Mašič et al., *US 2005/0165034 A1*), ki vsebujejo v P₁ delu šibko bazičen heterobiciklični mimetik arginina in v P₂ delu 6-substituiran 3-aminopiridin- ali 3-aminopiridazin-2-onski skelet. Tovrstni inhibitorji imajo v primerjavi s prejšnjo skupino nekoliko slabšo konstanto inhibicije, izkazujejo pa večjo selektivnost napram tripsinu in faktorju Xa ter imajo zaradi odsotnosti amidinske skupine večji potencial za peroralno uporabo. (iii) *1-4-benzoksazin-3-onski tip inhibitorjev*, ki zelo močno inhibira trombin in izkazuje visoko selektivnost napram sorodnim proteazam tripsinu in faktorju Xa (Ilaš et al., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2863-2867) (iv) ter *prolinski tip inhibitorjev*, ki v P₂ delu vsebujejo prolin, v P₁ delu pa šibko bazičen biciklični mimetik arginina. Za ta tip

inhibitorjev trombina nam je bil podeljen ameriški patent (Kikelj et al., *US 7,112,590 B2*; Marinko et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 257-265). Za najpomembnejši uspeh na področju odkrivanja novih antitrombotičnih učinkovin imamo uspešen razvoj spojin z dualnim antitrombotičnim učinkom, ki v isti molekuli združujejo inhibitor trombina in antagonist fibrinogenskega receptorja ter tako delujejo zavirajo koagulacijo in agregacijo trombocitov. Dualne antitrombotične učinkovine z visoko stopnjo prekritosti farmakoforov inhibitorjev trombina in antagonistov fibrinogenskega receptorja predstavljajo ob dvojnih inhibitorjih encimov koagulacijske kaskade (Kranjc et al., *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 2535-2547; Kranjc et al., *Curr. Pharm. Des.* **2005**, 11, 4207-4227) novost tudi v svetovnem merilu in bi lahko predstavljale antitrombotične učinkovine prihodnosti (Štefanič et al., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3110-3113; Ilaš et al., *J. Pept. Sci.*, **2008**, 14, 946-953); Kikelj et al., *WO 2005/051934 A1*; Ilaš et al., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5617-5629).

Ukvarjali smo se tudi s pripravo antagonistov integrinskih $\alpha_{IIb}\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ in $\alpha_5\beta_1$ receptorjev ter študirali način njihove aktivacije v prisotnosti Ca^{2+} , Mg^{2+} ter Mn^{2+} ionov. Poseben poudarek smo dali iskanju novih dvojnih in trojnih modulatorjev integrinov (Nadrah, *doktorska disertacija*, 2008) izhajajoč iz strukture kristalnih struktur nizkomolekularnih antagonistov v kompleksu z integrinoma $\alpha_{IIb}\beta_3$ in $\alpha_V\beta_3$ ter njihovih interakcij z vezavnim mestom obeh receptorjev, katerih možnost priprave in potencialno uporabnost smo prikazali v preglednem članku (Nadrah et al., *Curr. Med. Chem.* 2005, 1449-1466). Pripravljeni selektivni antagonisti fibrinogenskega receptorja (Anderluh et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40, 25-41) ter dvojni in trojni antagonisti integrinov $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ in $\alpha_5\beta_1$ (Sollner et al., *SI P-200700289*, *SI P-200700290*, *SI P-200700291*) v submikromolarnih koncentracijah predstavljajo potencialno terapevtsko uporabne učinkovine za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov ter za zdravljenje rakavih obolenj. Na osnovi biološke evalvacije spojin z *in vitro* in *ex vivo* testi smo uspeli predpostaviti topologijo vezavnega mesta za omenjene receptorje ter ugotovili odvisnost vezave naravnih in eksogenih ligandov v prisotnosti različnih dvovalentnih ionov. Določali smo tudi vpliv pripravljenih modulatorjev integrinov na znotrajcelično signalizacijo povzročeno z vezavo vitronektina, določali vpliv omenjenih spojin na vezavo HUVEC celic na vitronektin in določali njihov vpliv na angiogenezo s testom angiogeneze z aortnimi obroči (projekt ICRETT906). Izsledki bioloških testov kažejo, da smo pripravili močne in selektivne modulatorje $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrina-fibrinogenskega receptorja in $\alpha_V\beta_3$ integrina – vitronektinskega receptorja oziroma spojine z močnim antiagregatornim delovanjem in močnim inhibitornim delovanjem na angiogenezo.

Na osnovi znane kristalne strukture antigena 85C (Ag85c), ključnega encima za biosintezo celične stene *Mycobacterium tuberculosis* smo načrtovali, sintetizirali in v sodelovanju s tujimi partnerji projekta COST D13 biološko ovrednotili fosfonatne inhibitorje tega proteina kot nove potencialne protituberkulozne učinkovine (Gobec et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3559-3562; Kikelj et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 54-63). Poleg mikolitransferazne aktivnosti pripravljenih spojin smo študirali tudi citotoksičnost izbranih Ag85c inhibitorjev (Kovač et al., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2006, 21, 391-397). Razvili smo tudi originalno sintezo etil 3-(hidroksifenoksi)benzil butilfosfonatov kot potencialnih inhibitorjev antigena 85C inhibitors (Frlan et al., *Tetrahedron.* 2007, 63, 10698-10708) in v povezavi z njo objavili pregled modernih metod za sintezo diaril etrov (Frlan et al., *Synthesis (Stuttg.)* 2006, 2271-2285).

Kot potencialne protibakterijske učinkovine smo razvili različne mimetike prehodnega stanja Mur-ligaz. V serijo fosfinatnih inhibitorjev MurD (Štrancar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 343-348) in MurE (Štrancar et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2007, 340, 127-134) smo uvedli različne aromatske karboksilne ali -sulfonske kisline z namenom oponašanja fosfoglukoz-aminskega dela substratov. Razvili smo sintezo peptidosulfon-amidov kot potencialnih analogov prehodnega stanja, v kateri kot ključni intermediat uporabimo *N*-ftalimido- β -amino-etansulfonil kloride (Humljan et al., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4069-4072; Humljan et al., *Tetrahedron* **2006**, 62, 10980-10988). Sintetizirali smo tudi serijo *N*-sulfonilnih derivatov D-glutaminske kisline kot potencialnih inhibitorjev MurD. Izvedli smo kinetično analizo inhibicije dveh enantiomernih inhibitorjev in pridobili kristalno strukturo kompleksa encim-inhibitor, kar omogoča poglobljeno razumevanje mehanizma delovanja

tega tipa inhibitorjev MurD na molekularnem nivoju in predstavlja odlično izhodišče za načrtovanje novih inhibitorjev z izboljšanimi lastnostmi (Kotnik et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 370, 107-115). V povezavi z opisano kristalno strukturo smo načrtovali in biološko ovrednotili več serij sorodnih derivatov naftalen-N-sulfonil-D-glutaminske kisline kot inhibitorjev encima MurD. (Humljan et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 7486-7494). Ugotovili smo, da diazendikarboksamidi inhibirajo D-alanin-D-alanin ligazo z IC_{50} vrednostmi v nizkem mikromolarnem območju. Ker imajo nekateri med njimi tudi in vitro protibakterijsko delovanje, predstavljajo obetavno izhodišče za nadaljnje strukturne spremembe in razvoj spojin z izboljšanim delovanjem (Kovač et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 2047-2054). S strukturno podprtim virtualnim reševanjem smo odkrili nove inhibitorje D-alanine:D-alanine ligaze (Kovač et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 7442-7448. S poenostavljanjem osnovne strukture benzilidenrodaninov in bioizosternih zamenjav smo prišli do spojin, ki imajo heterociklični obroč zamenjan s sulfonohidrazidnim fragmentom, ki vključuje vse strukturne značilnosti rodanina, hkrati pa z možnostjo izbire ustreznih substituentov omogoča izkoriščanje novih interakcij z aktivnim mestom Mur-ligaz. Te spojine spadajo med trenutno najbolj aktivne nizkomolekularne inhibitorje encimov Mur C in Mur D (Obreza et al., *SI P-200600094*, EP07468004, Frlan et al., *Molecules (Basel)*, 2008, 13, 11-30). Načrtovali, sintetizirali in biološko ovrednotili smo tudi N-acilhidrazone kot inhibitorje MurC in MurD ligaz (Šink et al., *ChemMedChem* 2008, 3, 1362-1370). Na osnovi racionalnega načrtovanja smo pripravili tudi preko C1-povezane difosfatne analoge UDP-N-Ac-glukozamina in UDP-N-Ac-muraminske kisline (Babič et al., *Tetrahedron* 2008, 64, 9093-9100) V sklopu iskanja novih protibakterijskih učinkovin smo ugotavljali protibakterijsko aktivnost ekstraktov petih vrst lesnih gob (Janeš et al., *J Basic Microbiol.*, 2006, 46, 203-207) in razvili HPLC metodo za analizo ekstraktov trpotca (Umek et al., *J. Planar Cromatogr. Mod. TLC* 2005, 18, 147-150).

Med razvojem nizkomolekularnih inhibitorjev encimov kot potencialnih protitumorih učinkovin smo se posvetili predvsem encimom iz naddružine kratkoverižnih dehidrogenaz-reduktaz (SDR) in aldo-keto reduktaz (AKR), ki katalizirajo reakcije metabolizma steroidnih hormonov (Brožič et al., *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, 137-150). Pokazali smo, da nekateri fitoestrogeni in sintezni derivati cimetne kisline inhibirajo glivno 17β hidroksisteroid-dehidrogenazo, modelni encim iz naddružine SDR (Sova et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 7404-7418). Fitoestrogeni inhibirajo tudi AKR1C1, encim iz naddružine aldo-keto reduktaz, ki metabolično inaktivira progesteron (Brožič et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 259, 30-42). Pokazali smo tudi, da nekatere nesteroidne antiinflamatorne učinkovine, npr. diklofenak in naproksen zavirajo aldo-keto reduktazo 1C3. Na osnovi te ugotovitve smo proučili serijo strukturno podobnih benzojskih in cimetnih kislin in ugotovili, da so tudi te spojine dobri inhibitorji tega encima (Gobec et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 5170-5175; Brožič et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 1/2, 233-235). Vsi ti nizkomolekularni encimski inhibitorji predstavljajo odlično izhodišče za razvoj novih zdravilnih učinkovin za zdravljenje hormonsko odvisnih oblik raka kot so rak dojke, rak prostate ali rak endometrija. Odkrili smo tudi prve inhibitorje trihidroksinaftalen reduktaze (3HNR), ki je ključen encim v biosintezi melanina pri glivah in predstavlja zanimivo tarčo za razvoj novih fungicidov in antimikotikov (Brunskole et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 5881-5889).

Načrtovali in sintetizirali smo nove peptidomimetične, glikomimetične in lipidomimetične gradnike s široko potencialno uporabnostjo pri načrtovanju učinkovin. Tako smo opisali pripravo konformacijsko ukrojenih N-[(2-metil-3-okso-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-2-il)karbonil]prolinskih ogrodij kot gradnikov za načrtovanje peptidomimetikov (Štefanič et al., *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 1511-1517) ter uporabo Freidingerjevih laktamov (A. Perdih et al., *Curr. Med. Chem.* 2006, 3, 1525-1556), 2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-onov in 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazinov (Ilaš et al., *Tetrahedron*, 2005, 61, str. 7325-7348) kot gradnikov za pripravo konformacijsko omejenih peptidomimetikov. V preglednem članku smo predstavili napredek pri načrtovanju in sintezi aminoalkilsulfonatov in sulfonamidopeptidov (Obreza et al., *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 3263-

3278) Razvili smo tudi glikomimetične strukture namenjene za združevanje z mimetiki dipeptida L-Ala-D-Glu dipeptida v nove inhibitorje Mur ligaz ter s tem v zvezi razvili inovativno sintezo morfolinskih glikoaminokislin kot surogatov za *N*-acetilmuraminsko kislino (Anderluh, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 9203-9206).

V sklop novorazvitih sinteznih metod za pripravo mimetičnih struktur spadajo prva sinteza 4-benzil-3,4-dihidro-1,4-benzoksazin-2-onov kot 4-benzil-2*H*-1,4-benzoksazin-3-(4*H*)-onom izomernega skeleta (Zidar et al., *Tetrahedron* **2008**, 64, 5756-5761), nova splošna sinteza mimetikov prehodnega stanja Mur encimov s hidroksi-etilaminsko strukturo z odpiranjem epoksidov s C-zaščitenimi amino kislinami v prisotnosti kalcijevega triflata (Babič et al., *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1733-1735) in njena izboljšava z uporabo mikrovalovnega reaktorja (Sova et al., *Tetrahedron*, 2007, 63, 141-147), enostavna sinteza aminosulfonilsečnino vsebujočih peptidomimetikov z enostavno sintezo iz amino kislin (Šink et al., *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3943-3945) in sinteza zaščitenih hidroksietilaminskih analogov prehodnega stanja *N*-Ac-muramil-L-alanina (Babič et al. *Synth. commun.*, **2008**, 38, 3052-3061). Razvili in objavili smo tudi totalno sintezo uridindifosfat-*N*-acetilmuramoil-L-alanina (Babič et al., *Tetrahedron: asymmetry*. **2008**, 19, 2265-2271). Razvili smo enostavno in zelo uporabno metodo redukcije amidoksimov v amidine (Nadrah et al., *Synlett*, 2007, 8, 1257-1258, *SI P-200700096*). Objavili smo sintezo s saharinom derivativiziranih amino kislin kot potencialnih peptidomimetičnih gradnikov. (Jakopin et al., *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 3422-3438). Študije reaktivnosti 2,4-dimetil-7-nitro-3-okso-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoksazin-2-karboksilne kisline (Ilaš et al., *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 225-228) ter odpiranja obroča 2-(benzilamino)-2*H*-1,4-benzoksazin-3(4*H*)-onov in 2-bromo-2*H*-1,4-benzoksazin-3(4*H*)-onov pomembno dopolnjujejo znanje o kemiji teh široko uporabnih peptidomimetičnih skeletov (Ilaš et al., *Helv. Chim. Acta* 2008, 91, 654-664). Objavili smo tudi izvirno sintezno pot za pripravo pirimidinov na trdnih nosilcih (Cesar, *Comb. Chem.* 2005, 7, 517-519). Pirimidini spadajo med najpogostejše heterocikle v biološko pomembnih spojinah, zato jih mnogi avtorji uvrščajo med privilegirane strukture. Opisana sintezna pot nam omogoča pripravo kemijskih knjižnic različno substituiranih pirimidinov in tako prispeva k hitrejšemu odkrivanju in optimizaciji potencialnih učinkovin. Po podatkih založnika (ACS) je spadalo to delo med najpogosteje dostopane članke, objavljene v reviji v 2. tretjini leta 2005.

Kot prvi smo sintetizirali selektivne biološko aktivne spinsko označene antagoniste adenozijskih A₁ receptorjev (sodelovanje z raziskovalno skupino C.E. Müller v Berlinu) s K_i v nanomolarnem območju. (Ilaš et al., *J Med Chem* 2006, 48, 2108-2114) in biološko aktivne protitumorne in spinsko označene alkilfosfolipide (Mravljak et al., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 6393-6399). Obojni označevalci so uporabna molekulska orodja za študij interakcij s tarčami in kompleksnimi biološkimi sistemi npr. membranami (Mravljak et al., *J. Phys. Chem., B Condens. Mater. Surf. Interfaces Biophys.*, 2006, 110, 25559-25561). Razvili smo tudi sintezno pot do novih bicikličnih nitroksidov (Babič et al., *Synlett.* 2008, 1155-1158).

V smislu evaluacije procesa apoptoze smo delali v treh smereh. (i) V sodelovanju s prof. Gidrolom, CEA, Francija smo začrtali študijo, ki je temeljila na uporabi cDNA-mikromrež za primerjavo globalne genske ekspresije zrelih in nezrelih primarnih mišjih B limfocitov v odzivu na stimulacijo B-celičnega anti genskega receptorja. Identificirali smo 20 genov, produkti katerih kritično posegajo v proces celične smrti, med njimi Myc, Marcks1, Hrb in Ptger4 (Murn et al., *Genes Cells*, 2004, 1103-1111; Murn et al., članek v recenziji). (ii) Paralelno smo študirali molekularne mehanizme celične smrti po delovanju inhibitorjev serinskih proteaz in razjasnili njihovo dualno vlogo ter identificirali nove spojine s pro-apoptotičnim delovanjem. Te spojine nam bodo v prihodnjih raziskavah služile kot vodnice pri razvoju novih spojin (Čelhar et al., *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 15-22). (iii) Klinično aplikabilnost svojih raziskav smo zastavili preko študija mehanizmov celične smrti inducirane z znanim biološkim zdravilom Rituximab (anti-CD 20 MAb) in razvili s tehnejem označeno diagnostično sredstvo za uporabo v klinični medicini (Stopar et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol.*

Imaging 2006, 33, 53-59; Stopar et al., *Nucl Med Commun*, 2008, 29, 1059-1065).

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Zastavljeni raziskovalni cilji programa P1-208: Farmacevtska kemija – načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin v obdobju od 1.1. 2004 do 31.12. 2008 so bili v celoti realizirani, na področjih načrtovanja antitrombotičnih in protibakterijskih učinkovin pa celo preseženi.

- Razvili smo nove mimetike peptidov, sladkorjev in lipidov ter razvili in opisali številne nove sintezne pristope in metode za pripravo mimetikov peptidov, sladkorjev in lipidov (19 objavljenih člankov)
- Razvili smo nova molekulska orodja za študij bioloških makromolekul in bioloških procesov in pripravili spinsko označene antagoniste adenozijskih A₁ receptorjev in spinsko označene protitumorne alkilfosfolipide (4 objavljeni članki)
- Strukturo zbranih tipov pripravljenih spojin smo poglobljeno študirali s spektroskopskimi in kristalografskimi metodami (2 objavljena članka)
- Razvili smo nove inhibitorje trombina in nove dualne antitrombotične učinkovine, ki kot inhibitorji trombina zavirajo koagulacijo, kot antagonisti fibrinogenskega receptorja pa agregacijo trombocitov (18 objavljenih člankov, 3 podeljeni mednarodni patenti, 2 mednarodni patentni prijavi)
- Razvili smo nove antagoniste integrinov kot potencialne antitrombotične in protitumorne učinkovine (2 objavljena članka, 3 patentne prijave v Sloveniji)
- Razvili smo številne inhibitorje encimov MurC, MurD in MurE, ki so ključni encimi za biosintezo bakterijske celične stene. Razviti inhibitorji tako predstavljajo nove potencialne protibakterijske učinkovine (13 objavljenih člankov, 1 mednarodna patentna prijava, 1 domača patentna prijava)
- Razvili smo nove inhibitorje antigena 85C kot potencialne nove protituberkulozne učinkovine (3 objavljeni članki)
- Razvili smo inhibitorje encimov, ki sodelujejo pri metabolizmu steroidnih hormonov in predstavljajo izhodišče za razvoj novih zdravilnih učinkovin za zdravljenje hormonsko odvisnih oblik raka kot so rak dojke, rak prostate ali rak endometrija (5 objavljenih člankov)
- Odkrili smo prve inhibitorje trihidroksinaftalen reduktaze (1 objavljen članek)
- Identificirali smo 20 genov, katerih produkti kritično posegajo v proces celične smrti (1 objavljen članek)
- Razjasnili smo dvojno vlogo inhibitorjev serinskih proteaz pri molekularnih mehanizmih apoptoze (1 objavljen članek) in ugotovili mehanizme celične smrti inducirane z biološkim zdravilom Rituximab (2 objavljena članka).

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

V obdobju od 2004 do 2008 ni bilo vsebinskih sprememb programa raziskovalnega programa.

Kadrovsko in organizacijsko spremembo v programski skupini je v letu 2006 predstavljal odhod nekaj raziskovalcev iz programske skupine zaradi ustanovitve nove programske skupine *P1-0340 Načrtovanje in predklinični razvoj novih učinkovin* v firmi Lek, ki ni povzročila motnje pri vsebinski realizaciji programa

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Novi inhibitorji biosinteze bakterijske celične stene ter njihova strukturna in funkcionalna karakterizacija
		ANG	Novel inhibitors of bacterial cell wall biosynthesis, and their structural and functional characterization
			Mur ligaze so ključni encimi za sintezo bakterijskega peptidoglikana in pomembne tarče za razvoj novih protibakterijskih učinkovin. Sintetizirali smo nove sulfonamidne inhibitorje ligaze MurD, s kinetičnimi raziskavami dokazali njihov mehanizem delovanja in dobili prvo kristalno strukturo kompleksa

	Opis	SLO	encima MurD z inhibitorjem. Ti rezultati predstavljajo do sedaj najboljše izhodišče za razvoj novih inhibitorjev encima MurD kot potencialnih protibakterijskih učinkovin. Dosežek je rezultat v okviru projekta 6. okvirnega programa EU INTAFAR in sodelovanja z domačo farm. industrijo (Lek).
		ANG	Mur ligases play an essential role in the biosynthesis of bacterial peptidoglycan and are therefore important targets for discovery of new antibacterial agents. We synthesised new sulfonamide inhibitors of MurD ligase, determined their mechanism of action and obtained the first crystal structure of MurD in complex with small-molecule inhibitors. These results provide so far the best starting point for structure-based design of new inhibitors of MurD as potential antibacterials. This achievement is a result of coloboration in EU project INTAFAR and with pharmaceutical industry (Lek).
	Objavljeno v	KOTNIK, M., HUMLIJAN, J., CONTRERAS M. C., GOBEC, S., et al. Structural and functional characterization of glutamic acid derivatives as potential transition state analogue inhibitors of MurD ligase. J. Mol. Biol. 2007, 370, 107-115. (IF = 4.472) HUMLIJAN, J., KOTNIK, M., CONTRERAS-MARTEL, C., GOBEC, S. et al. Novel naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives as inhibitors of MurD, a key peptidoglycan biosynthesis enzyme. J. Med. Chem. 2008, 51, 7486-7494. JCR IF (2007): 4.895.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	4060698	
2.	Naslov	SLO	Prve dualne antitrombotične učinkovine z antikoagulacijskim in antiagregacijskim delovanjem
		ANG	The first antithrombotic compounds with dual function, possessing anticoagulant and antiaggregatory activity
	Opis	SLO	Sorodni strukturi farmakoforov D-Phe-Pro-Arg inhibitorjev trombina in Arg-Gly-Asp antagonistov fibrinogenega receptorja so nas napeljale na idejo združitve obeh farmakoforov v isti učinkovini, ki zavira trombin in ima antagonistično delovanje na fibrinogenskem receptorju ter tako deluje antikoagulantno in antiagregatorno. Omenjeni prvič predstavljeni pristop k načrtovanju antikoagulantnih in antiagregatornih učinkovin bi lahko pripeljal do antitrombotičnih učinkovin prihodnosti.
		ANG	Analysis of pharmacophores D-Phe-Pro-Arg of thrombin inhibitors and Arg-Gly-Asp of fibrinogen receptor antagonists inspired us to merge both pharmacophores or their mimetics in a single low molecular weight peptidomimetic compound which would inhibit thrombin and antagonize binding of fibrinogen to platelet fibrinogen receptor and thus possess anticoagulant and antiaggregatory activity. This innovative approach to antithrombotic drug discovery could lead to antithrombotic drugs of the future.
	Objavljeno v	ŠTEFANIČ, P.; KIKELJ, D et al. Toward a novel class of antithrombotic compounds with dual function. J. Med. Chem., 2005, 48, 3110-3113. JCR IF: 4.926 ILAŠ, J., KIKELJ, D. et al. 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazine derivatives combining thrombin inhibitory and GPIIb/IIIa receptor antagonistic activity as a novel class of antithrombotic compounds with dual function. J. Med. Chem. 2008, 51, 5617-5629. JCR IF (2007): 4.895	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	2371697		
3.	Naslov	SLO	Novi protitumorni spinsko označeni alkilfosfolipidi kot molekulska orodja za študij interakcij s tarčami in kompleksnimi biološkimi sistemi
		ANG	Novel antitumour spin-labeled alkylphospholipids as molecular tools for study of interactions with biological targets and complex biological systems
	Opis	SLO	Pripravili smo alkilfosfolipidne analoge protitumornih učinkovin perifosina in miltefosina z nitroksidno skupino na različnih mestih v alkilni verigi. Ena od pripravljenih spojin je bila signifikantno boljši inhibitor MCF-7 celične linije kot perifosin, njena visoka kritična micelarna konc. in nizka hemolitična aktivnost pa kažeta na bolj specifično citotoksično aktivnost. Spojina 4-/[13-(2-butyl-3-oksil-4,4-dimetil-1,3-oksazolidin-2-il)tridecil]oksi/(oksi)

			fosforil]oksi/-1,1-dimetilpiperidinijeva notranja sol je tako pomembno molekularno orodje za študije z elektronsko paramagnetno resonanco
		ANG	We prepared alkylphospholipid analogues of antitumour drugs perifosin and miltefosin with a nitroxide group at different positions in the alkyl chain. Biological testing revealed that one of the synthesized compounds showed significantly better inhibition of MCF-7 cell line than perifosin, whereas its high critical micellar conc. and low haemolytic activity indicated a more specific cytotoxic activity. The compound 4-/[13-(2-butyl-3-oxyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidin-2-yl)tridecyl]oxy/(oxy)phosphoryl]oxy/-1,1-dimethylpiperidinium inner salt is thus an important molecular tool for EPR studies.
	Objavljeno v		MRAVLJAK, J.; ZEISIG, R.; PEČAR, S. Synthesis and biological evaluation of spin-labelled alkylphospholipid analogs. J. Med. Chem., 2005, 48, 6393-6399. ICR IF: 4.926.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1808497
4.	Naslov	SLO	Novi močni in selektivni inhibitorji trombina
		ANG	Novel potent and selective thrombin inhibitors
	Opis	SLO	Razvili smo močne in selektivne inhibitorje trombina s centralnim 1,4-benzoksazin-3(4H)-onskim ogrodjem. Najmočnejši inhibitor v seriji, 3-(benzil (2-(4-carbamimidobenzil)-4-metil-3-okso-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoksazin-7-il)amino)-3-oksopropanojska kislina ima nizko nanomolarno konstanto inhibicije trombina (K _i = 2.6 nM) in veliko selektivnost napram tripsinu in faktorju Xa.
		ANG	We have discovered a new type of powerful and selective thrombin inhibitors with a central 1,4-benzoxazin-3(4H)-one scaffold. The most powerful inhibitor in the series, 3-(benzyl(2-(4-carbamimidoylbenzyl)-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)amino)-3-oxopropanoic acid has a low nanomolar inhibition constant for thrombin (K _i = 2.6 nM) and a very high selectivity against trypsin and factor Xa.
	Objavljeno v		ILAŠ, J.; TOMAŠIČ, T.; KIKELJ, D. Novel Potent and Selective Thrombin Inhibitors Based on a Central 1,4-Benzoxazin-3(4H)-one Scaffold. J. Med. Chem.; 2008, 51, 2863-2867. JCR IF (2007): 4.895
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		2286193
5.	Naslov	SLO	Serijski pregledni članki članov programske skupine v vodilnih svetovnih znanstvenih revijah
		ANG	A series of review articles of the programme team members in the leading scientific journals
	Opis	SLO	Člani skupine so v zadnjih 5 letih na osnovi svojih ekspertiz in mednarodne uveljavljenosti objavili v vodilnih svetovnih revijah več preglednih znanstvenih člankov vezanih na vsebino programa, ki mdr. obravnavajo a) Pregled strukture, funkcije in razvoja inhibitorjev encimov citoplazemske stopnje biosinteze bakterijskega peptidoglikana b) Pregled pristopov za tvorbo predzdravil pri antitrombotičnih učinkovinah, ki imajo v molekuli amidinsko skupino c) Uporabo koncepta Freidingerjevih laktamov pri načrtovanju peptidomimetikov d) Pregled mimetikov arginina
		ANG	Based on their scientific expertise and international reputation, in the last 5 years team members published several review articles, related to the contents of the research programme, in leading scientific journals which i.a. describe a) Structure, function and design of inhibitors of enzymes of cytoplasmic steps of bacterial peptidoglycan biosynthesis. b) Design and synthesis of prodrugs of antithrombotic compounds

		incorporating a basic amidino group
		c) Application of Freidinger lactams in the design of peptidomimetics
		d) Survey of arginine mimicking structures
Objavljeno v		BARRETEAU, H. et al. Cytoplasmic steps of peptidoglycan synthesis. FEMS Microbiol. Rev. 2008,32,168-207. IF=8.69 ZEGA, A. et al. Metabolism-directed optimisation of antithrombotics by prodrug principle. Curr. Pharm. Des. 2006,12,73-91. IF=5.27 KIKELJ, D. et al. Application of Freidinger lactams in the peptidomimetics design. Curr. Med. Chem. 2006,13,1525-56. IF=5.21 PETERLIN-MAŠIČ, L. Arginine mimetic structures in antagonists and inhibitors. Curr. Med. Chem., 2006,13,3627-48. IF=5.21
Tipologija	1.02	Pregledni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2249073	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Izvajanje EU projekta 6. okvirnega programa EUR-INTAFAR (Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance)
		<i>ANG</i> Participation in the EU 6th Framework Programme project EUR-INTAFAR (»Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance«)
Opis	<i>SLO</i>	Pri projektu INTAFAR (2005-2009) sodeluje 16 partnerjev iz 6 EU držav. Pridobljena sredstva v višini 645.000 € so FFA omogočila zaposlitev 4 raziskovalcev. Cilj projekta je razumevanje biosinteze bakterijske celične stene ter načrtovanje in sinteza inhibitorjev intracelularnih stopenj biosinteze peptidoglikana. Projekt je pomemben za celoten evropski zdravstveni sistem, saj so se razvojne aktivnosti farmacevtske industrije na področju odkrivanja novih protibakterijskih zdravil zelo zmanjšale.
	<i>ANG</i>	The INTAFAR project (2005-2009) involves 16 partners from 6 EU countries. The funding for UL-FFA totals 645.000 € and allowed employment of 4 researchers. The aims of the project are understanding of biosynthesis of bacterial cell wall as well as design and synthesis of inhibitors of intracellular steps of peptidoglycan biosynthesis. The project is important for the entire European health system as the pharmaceutical industry has reduced the research efforts in the field of antibacterial drug discovery inspite of growing threat caused by emergence of resistant bacteria.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	http://www.eur-intafar.eu/ KOVAČ, Andreja, GOBEC, Stanislav. Vojna z odpornimi bakterijami (= War against resistant bacteria: project EUR-INTAFAR. Delo (Ljubl.), 2007, 49, number 152, p. 20. [COBISS.SI-ID]
	Tipologija	1.05 Poljudni članek
	COBISS.SI-ID	2165873
2.	Naslov	<i>SLO</i> Mednarodni in domači patenti
		<i>ANG</i> International and national patents
Opis	<i>SLO</i>	Programska skupina P1-0208-Farmacevtska kemija se zaveda pomena zaščite intelektualne lastnine, zato pomembne skupine učinkovin patentno zaščiti doma in v tujini bodisi sama ali v sodelovanju s slovensko farmacevtsko industrijo. Patentne prijave in vloženi patenti v obdobju 2004 do 2008 se nanašajo na nove antitrombotične učinkovine, nove protibakterijske učinkovine in nove modulatorje integrinskih receptorjev.
		The programme team is aware of the importance of protection of intellectual property. Consequently, we seek protection for all important groups of compounds by filing national and international patent application, either

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

		ANG	alone or in cooperation with the Slovenian pharmaceutical industry. The granted patents and patent applications in the period 2004 to 2008 related to novel antithrombotic compounds, novel antibacterial compounds and novel modulators of integrins.
	Šifra		F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v		PETERLIN-MAŠIČ, L. et al. Thrombin inhibitors : European Patent EP1451175, 1.09.2004. KIKELJ, D. et al. Thrombin inhibitors : US Patent No. US 7,112,590 B2, 26.09.2006. ZEGA, A. et al. Amidinophenylalanine derivatives as thrombin inhibitors. European patent EP 1 355 894 B1, 16.03.2005. CESAR, J.; PEČAR, S. Postopek sinteze amidinov in njihovih derivatov na trdnih nosilcih. SI Patent SI21559, 1.03.2005.
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		2027377
3.	Naslov	SLO	Domače nagrade in mednarodne nagrade
		ANG	National and international awards
	Opis	SLO	a) D. KIKELJ je leta 2005 prejel Zoisovo priznanje za pomembna znanstvene dosežke na področju farmacevtske kemije. b) M. ANDERLUH je leta 2006 prejel nagrado Futurum 2006 za najboljša doktorska dela s področja naravoslovja, tehnike in medicine. aliija. c) D. KIKELJ je bil leta 2006 nominiran za nagrado "European Inventor of the Year " v kategoriji novih držav članic EU. d) ARRS je program P1-0208 razglasila za enega od najboljših raziskovalnih programov v letu 2004.
		ANG	a) D. KIKELJ received in 2005 the "Zois award for important scientific achievements in medicinal chemistry " b) M. ANDERLUH received in 2006 the Futurum 2006 prize for the best completed doctoral theses in the field of natural sciences, technical sciences and medicine. c) D. KIKELJ was in 2006 nominated for the prize "European Inventor of the Year " in the category of new EU member states. d) ARRS proclaimed the research programme P1-0208 as one of the best research programmes in the year 2004
	Šifra		E.01 Domače nagrade
	Objavljeno v		http://www.mvzt.gov.si/nc/si/sposno/cns/novica/article/12023/1980/ http://www.epo.org/topics/innovation-and-economy/inventors/archive/2006.html http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rprog/gradivo/inc/Naj-razisk-prog-2004.pdf
	Tipologija		1.25 Drugi članki ali sestavki
	COBISS.SI-ID		2146673
4.	Naslov	SLO	Organizacija znanstvenega srečanja. Predsedovanje programskemu odboru konference
		ANG	Organization of scientific conference; President of Scientific Committee of the conference
			Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish-Slovenian Joint Meeting on Medicinal Chemistry organizirala od 17. do 21. 7. 2007 v Portorožu Sekcija

Opis	SLO	za farm. kemijo SFD pod pokroviteljstvom European Federation of Medicinal Chemistry. Kongresa se je udeležilo 350 znanstvenikov iz 30 držav. D. Kikelj je bil predsednik znanstvenega odbora, L. Peterlin Mašič pa predsednica organizacijskega odbora JMMC 2007. Knjiga razširjenih povzetkov je izšla pri italijanski založbi Medimond, izbrani prispevki so bili objavljeni v aprilski številki letnika 2008 revije ChemMedChem
	ANG	Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish-Slovenian Joint Meeting on Medicinal Chemistry which attracted 350 scientists from 30 countries took place from 17-21 June 2007 in Portorož. It was organized by the Section of Medicinal Chemistry of the Slovenian Pharm.I Society under the auspices of EFMC. D. Kikelj was president of the Scientific ommittee and L. Peterlin Mašič acted as president of the Organizing Committee of JMMC 2007. Proceedings from JMMC 2007 were published by Medimond and selected contributions from the conference were published in April 2008 issue of ChemMedChem.
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	Abstracts from the 5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, June 17-21, 2007, Portorož, Slovenia, (Farmaceutski vestnik, Vol. 58, special issue, june 2007). Ljubljana: Slovensko Farmacevtsko Društvo, 2007. str. 1-228. 5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, (ChemMedChem, Vol. 3, no. 4, april 2008). Weinheim: Wiley-VCH, 2008. str. 511-674.	
Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
COBISS.SI-ID	2284913	
5. Naslov	SLO	Mentorstvo doktorandom
	ANG	Mentorship of PhD students
Opis	SLO	Člani programske skupine so bili v obdobju od leta 2004 do leta 2008 mentorji pri 11 zaključenih doktoratih: Janez Mravljak, Andreja Jurca, Janez Ilaš, Marko Anderluh, Kristina Nadrah, Katja Štrancar, Jan Humljan, Javor Kac, Damjan Janeš, Jernej Murn, Andrej Babič
	ANG	In the period 2004 to 2008 the members of the programme team acted as mentors to 11 PhD students. All of them already finished their PhDstudy and obtained the doctoral degree. These are: Janez Mravljak, Andreja Jurca, Janez Ilaš, Marko Anderluh, Kristina Nadrah, Katja Štrancar, Jan Humljan, Javor Kac, Damjan Janeš, Jernej Murn, Andrej Babič
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	MRAVLJAK, J. Disertacija, Ljubljana, 2007. KRANJIC, A., Disertacija. Ljubljana, 2007. ILAŠ, J., Disertacija, Ljubljana 2008. ANDERLUH, M., Disertacija. Ljubljana, 2004. NADRAH, K., Disertacija, Ljubljana, 2008. ŠTRANCAR, K., Disertacija, Ljubljana, 2004. HUMLJAN, J., Disertacija, Ljubljana, 2007. KAC, J., Disertacija, Ljubljana, 2006. JANEŠ, D., Disertacija, Ljubljana, 2007. MURN, J., Disertacija, Ljubljana, 2006. BABIČ, A., Disertacija, Ljubljana, 2008.	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
COBISS.SI-ID	2127473	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Pomen rezultatov programa Farmaceutska kemija – načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin v obdobju od leta 2004 do leta 2008 za razvoj znanosti je v odkritju novih

potencialnih protibakterijskih in antitrombotičnih učinkovin ter razvoj metod za načrtovanje, sintezo in študij delovanja teh učinkovin na molekularnem nivoju. Rezultati programa predstavljajo pomemben prispevek k odkrivanju novih protibakterijskih učinkovin, ki zavirajo znotrajcelične stopnje biosinteze bakterijske celične stene. Raziskave novih protibakterijskih učinkovin so zaradi grozeče resistantnosti bakterij velik izziv za znanost v širšem svetovnem smislu. Koncept dvojnih antitrombotičnih učinkovin, ki je eden od pomembnih rezultatov raziskovalnega programa, bi lahko bil osnova za antitrombotična zdravila prihodnosti. Naraščajoča pojavnost trombotičnih obolenj zlasti v razvitih državah zahteva intenzivno iskanje novih novih antitrombotikov, zato predstavljajo novi koncepti njihovega načrtovanja pomemben prispevek k znanosti. Novi modulatorji integrinskih receptorjev, ki smo jih razvili, so potencialne protitumorne in antitrombotične učinkovine. V okviru programa pridobljena nova spoznanja o regulaciji procesa apoptoze odpirajo možnost iskanja novih proapoptotičnih molekul in njihove uporabe v terapiji. Nova molekulska orodja za elektronsko paramagnetno spektroskopijo, ki smo jih razvili, bodo omogočala študij mehanizma delovanja izbranih učinkovin, študij njihovih interakcij z membrano ter študij njihovega vpliva na transmembransko signaliziranje. Znanstveni pomen rezultatov raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008 je tudi v razvoju novih mimetikov peptidov, sladkorjev in lipidov, v razvoju novih pristopov k racionalnem načrtovanju in sintezi potencialnih učinkovin ter v razvoju novih sinteznih metod in strategij.

ANG

Scientific Importance of results of the research programme "Medicinal chemistry – drug design, synthesis and evaluation" in the period 2004 - 2008 resides in discovery of novel potential antibacterial and antithrombotic drugs as well as in development of methods for their design, synthesis and study of their molecular mechanism of action. The research programme made an important contribution to discovery of antibacterial drugs which inhibit intracellular steps of bacterial cell wall biosynthesis. Discovery of novel antibacterial drugs is a great challenge to science due to a threatening bacterial resistance to currently used antibacterial drugs. There is also an urgent need for development of new antithrombotic drugs due to a high incidence of thrombotic diseases in the developed countries. The concept of dual antithrombotic drugs which is one of most important results of the research programme could lead to antithrombotic drugs of the future. Novel modulators of integrin receptors, which were developed in the programme, possess a potential as future antitumour and antithrombotic drugs as well. Our contribution to understanding the process of apoptosis regulation opens new possibilities for search of novel proapoptotic molecules and their application in therapy. New molecular tools for electron paramagnetic resonance spectroscopy, which were developed, enable studies of mechanism of action of a number of drugs, of their interactions with biological membranes and their influence on transmembrane signaling. Development of new peptide mimetics, glycomimetics and lipodomimetics, development of new approaches to rational design and synthesis of potential drugs as well as development of novel general synthetic methods and strategies are also important for science.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Glede na izjemno velik družbeno-ekonomski pomen farmacevtske industrije v Sloveniji so raziskave novih učinkovin eden od načinov, ki bi domači farmacevtski industriji v sodelovanju s strateškimi partnerji lahko omogočil trajnostni razvoj. Nove učinkovine in spojine vodnice, ki so rezultat programa Farmacevtska kemija – načrtovanje sinteza in vrednotenje učinkovin v obdobju 2004-2008, so primerna osnova za razvoj novih zdravil v sodelovanju domače farmacevtske industrije s partnerji v svetu. V okviru programa izobraženi mladi doktorji znanosti so vrhunsko usposobljeni za samostojno delo v raziskovalnih laboratorijih farmacevtske industrije, kjer bodo predstavljali nova raziskovalna jedra. Seveda so doktorji znanosti, ki so izšli iz programa, kot vrhunski strokovnjaki usposobljeni tudi za ustvarjalno delovanje na univerzi, v raziskovalnih inštitutih in v ustreznih strokovno zahtevnih službah državne uprave. Za Slovenijo je strateško izredno pomembno, da z raziskavami na področju farmacije sledi smerem razvoja v svetu. V okviru programa generirana nova in osvojena obstoječa znanja so pomembna za trajnostni razvoj raziskav v farmacevtski industriji v Sloveniji. Preko publikacij v vodilnih svetovnih revijah izpričana znanstvena odličnosti prispeva k ugledu slovenske znanosti v svetu in tako prispeva k prepoznavnosti Slovenije in k utrjevanju slovenske nacionalne identitete v Evropi in v svetu.

ANG

Discovery of novel innovative drugs and introducing them to the market in cooperation with strategic partners is a way to assure a sustained growth to Slovenian pharmaceutical industry which is currently one of major players in the Slovenian economy. The current generic nature of

the Slovenian pharmaceutical industry does not preclude its evolution into research-oriented industry and education of scientists in a programme like this importantly contributes to this crucial socio-economic task. Novel drug molecules and lead compounds which emerged from the research programme "Medicinal chemistry – Drug design, synthesis and evaluation" in a period from 2004 to 2008 can be a good starting point for development of innovative medicines in cooperation of the Slovenian and international pharmaceutical industry. Young scientists educated in the research programme in period from 2004 to 2008 are perfectly trained and possess competences for scientifically creative work in pharmaceutical industry, where they are expected to create novel research focuses. They are also perfectly trained for research work at university, other research institutes and governmental agencies. In the past period the research programme "Medicinal chemistry - Drug design, synthesis and evaluation" generated a substantial amount of new knowledge which is of paramount importance for sustained development of pharmaceutical industry and drug – oriented research in Slovenia. Scientific excellence, which was and remains one of major goals of the research programme, contributed to affirmation of Slovenian science through publications in leading scientific journals. This contributed to creation and preservation of the country's national identity in Europe and in the world.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	2	
- doktorati	11	9
- specializacije	1	
Skupaj:	14	9

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	5		
- gospodarstvo	2	1	1
- javna uprava			
- drugo	4	1	
Skupaj:	11	2	1

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	OBREZA, Aleš (ur.). Od gena do rekombinantnega zdravila : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2005. 136 str., ilustr., preglednice. ISBN 961-6378-05-8. [COBISS.SI-ID 219958528]	11 prispevkov / 1 urednik
2.	MRHAR, Aleš (ur.), BOŽIČ, Borut (ur.), MARC, Janja (ur.), OBREZA, Aleš (ur.). Vloga farmacevta pri samokontroli in samozdravljenju : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2006. 99 str., ilustr. ISBN 961-6378-09-0. [COBISS.SI-ID 226638592]	11 prispevkov / 4 souredniki
	OBREZA, Aleš (ur.). Abstracts from the 5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, June 17-21, 2007, Portorož, Slovenia,	214 prispevkov / 1 urednik

3.	(Farmacevtski vestnik, Vol. 58, special issue, june 2007). Ljubljana: Slovensko Farmacevtsko Društvo, 2007. str. 1-228. [COBISS.SI-ID 2135921]	
4.	BOŽIČ, Borut (ur.), OBREZA, Aleš (ur.), MARC, Janja (ur.), LUKAČ-BAJALO, Jana (ur.). Merjenje imunosti : od molekule do bolnika : enodnevno podiplomsko izobraževanje iz laboratorijske biomedicine, 17. in 18. januar 2007. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007. 108 f., tabele, ilustr. ISBN 978-961-6378-10-9. [COBISS.SI-ID 230998272]	15 prispevkov / 4 souredniki
5.	SOLLNER DOLENC M. Farmakon http://www.sfd.si/publikacije/farmakon.asp	10 prispevkov / 1 urednik
6.	KIKELJ Danijel: Gostujoči urednik številke revije ChemMedChem, ki vsebuje prispevke s kongresa JMMC 2007 v Portorrožu [COBISS.SI-ID 2285169]	8 prispevkov / 1 urednik
7.	KIKELJ, Danijel (ur.). Proceedings of the 5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Portoroz, Slovenia, June 17-21, 2007. Bologna: Medimond, 2007. VIII, 86 str. ISBN 978-88-7587-359- 2. [COBISS.SI-ID 2238065]	17 prispevkov / 1 urednik
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega
oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	1
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	4
Skupaj:	5

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<p>Izvajanje EU projekta iz 6. Okvirnega programa: EUR-INTAFAR ("Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance - Boj proti rezistenci na antibiotike z zaviranjem novih tarč", n 512138). Koordinator na Fakulteti za farmacijo S. Gobec; 2005-2009.</p> <p>Vključenost v projekt, ki ga financira "British Society for Antimicrobial Chemotherapy" v letih 2006 in 2007 (skupaj s Prof. Ianom Chopro, Antimicrobial Research Centre, University of Leeds, VB).</p> <p>Bilateralna British Council (Slo-VB): Inhibitorji D-alanil-D-alanin ligaze kot protibakterijske učinkovine; Univerza v Leedsu in UL-Fakulteta za farmacijo; 2006.</p> <p>Bilateralna British Council (Slo-VB): Vrednotenje novih dualnih inhibitorjev kot potencialnih antibiotikov; Univerza v Leedsu in UL-Fakulteta za farmacijo; 2007.</p> <p>Bilateralna PROTEUS (Slo-F): Novi inhibitorji biosinteze bakterijske celične stene kot potencialne protimikrobne učinkovine; Univerza v Parizu in UL-Fakulteta za farmacijo; 2007-2008.</p> <p>Bilateralna Srbija- Slovenija: Nizkomolekularni encimski inhibitorji kot potencialne promikrobne in protitumorne učinkovine; Univerza v Beogradu in UL-Fakulteta za farmacijo; 2008-2009.</p>
--

Bilateralna Madžarska-Slovenija: Nove učinkovine z dvojnimi delovanjem - strategije načrtovanja in sinteze; Univerza Semmelweis (Budimpešta) in UL-Fakulteta za farmacijo; (vložena prijava).

Projekt COST D34: Molecular targeting and drug design in neurological and bacterial diseases

Targeting angiogenesis via αV integrins modulation 24.01.2004 - 23.04.2004; Fellowship: ICRET No: 906 (J. Cesar, D. Ilić); International Union Against Cancer (UICC); Ženeva, Švica

Projekt CEA- MVZT : 3211-06-475 Iskanje novih modulatorjev apoptoze

Prof.dr. Hans Uwe Simon (Institute for Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Bern). Studies of molecular mechanisms of apoptosis

Prof. dr. Frank Eisenhaber (Institute for Molecular Pathology, Vienna). Bioinformatic approaches in expression profiling.

Izdelava in karakterizacija fuzogenih koloidnih nanodelcev za učinkovit prenos učinkovine v celico (šifra projekta: J7-0337-0106), KI, Max-Delbrück-Center Berlin (eksperimentalna farmakologija, dr. Reiner Zeisig).

Prof. dr. Emanuela Corsini (University of Milan, Laboratory of Toxicology, Department of Pharmacological Sciences)- ECVAM, IHCP, JRC, 21020 Ispra (VA) (in vitro testiranje imunotoksičnosti)

Prof. dr. Michaelom Shoken, Chemistry Department, Bar Ilan University, Ramat Gan 52900 Israel (molekulska modeliranje na področju antitrombotičnih učinkovin)

Prof. dr. Gerhard Klebe, Universität Marburg, Fakultät fuer Pharmazie (načrtovanje učinkovin, molekulska modeliranje)

Prof. dr. I Chopra, Antimicrobial Research Centre, Univerza v Leedsu, Velika Britanija (protibakterijsko vrednotenje encimskih inhibitorjev)

Dr. Colin Fishwick, Univerza v Leedsu, Leeds, Velika Britanija (in silico načrtovanje molekul)

Dr. David Roper, Univerza v Warwicku, Warwick, Velika Britanija (kristalizacija kompleksov encim-inhibitor, razvoj inhibitorjev biosinteze peptidoglikana)

Dr. Didier Blanotom, Université de Paris Sud, Francija (razvoj inhibitorjev Mur ligaz, izolacija in čiščenje proteinov, encimska kinetika)

Dr. Andrea Dessen, Institut za strukturno biologijo, Grenoble, Francija (kristalizacija kompleksov encim-inhibitor)

Dr. Mohammed Terak, Univerza v Liegu, Belgija (razvoj inhibitorjev transglikozilaz).

Dr. Jean Marie-Frere, Univerza v Liegu, Belgija, (razvoj inhibitorjev transpeptidaz)

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Člani programske skupine so v obdobju od 2004 do 2008 sodelovali v večjih vsakoletnih industrijskih projektih s slovensko farmacevtsko industrijo (Lek, Krka) na področju razvoja novih učinkovin in razvoja sinteznih metod in patentno neodvisnih postopkov industrijske sinteze učinkovin.

Skupna vrednost pridobljenih sredstev je bila 296.582,00 Euro (glej izpolnjen obrazec, ki ga je na ARRS posredovala Fakulteta za farmacijo). Številke pogodb in naslovi projektov so na vpogled v računovodstvu UL-FFA.

Poleg omenjenega je članica programske skupine Irena Mlinarič raščan sodelovala pri projektu, katerega financiranje je teklo izven ARRS

CEA Inoma: Iskanje novih modulatorjev apoptoze

Pogodba: 3211-06-000457
 Partner: RS MVZT, Trg OF 13 Ljubljana
 Trajanje: 16.10.2006 - 15.10.2007

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Član Komisije za pripravo Nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji FS 2.0, 2.1, 2.2.; JAZMP - Ministrstvo za zdravje; (A. Obreza)

Član Sveta Zavoda za farmacijo in prizkušanje zdravil v Ljubljani (S. Gobec od 2003 do 2005)

Članica Medresorske komisije za kemijsko varnost; 2006- (M. Sollner Dolenc)

Člani Komisije za zdravila I (D. Kikelj, A. Krbavčič, M. Sollner Dolenc)

Predsednica Slovenskega toksikološkega društva; 2005- (M. Sollner Dolenc)

Sodelovanje v skupini pobudnikov za pripravo mreže (platforme) strokovnjakov s področja ocenjevanja kemikalij skupaj z Uradom za kemikalije, Ministrstvo za zdravje; 2005- (M. Sollner Dolenc)

Predsednica Sekcije za farmacevtsko kemijo Slovenskega farmacevtskega društva (L. Peterlin Mašič)

Član European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC) Council (D. Kikelj)

Član EFMC Committee on Training and Education (D. Kikelj)

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Slovenski veliki leksikon - avtor besedil za področje farmacije
Opis	V Slovenskem velikem leksikonu je D. Kikelj prispeval opis preko 350 geselskih iztočnic s področja farmacije, od katerih je velik delež odpadel na gesla s področja farmacevtske kemije. Gesla so bila razložena na razumljiv, vendar strokovno dosleden način, pri čemer je bil velik poudarek tudi na slovenski znanstveni terminologiji s področja farmacevtske kemije
Objavljeno v	Slovenski veliki leksikon. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba, 2003-2005. 3 zv., ilustr. ISBN 86-11-14123-7. ISBN 86-11-15085-6. ISBN 86-11-16039-8
COBISS.SI-ID	25252869

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Zgodba o ključu in ključavnici : farmacevtska kemija
Opis	V poljudnem članku v Delu - Znanje za razvoj, so predstavljene raziskave na področju farmacevtske kemije, katerih cilj je odkrivanje novih učinkovin. Prispevek je pripravil D. Kikelj ob sodelovanju novinarki Dragice Bošnjak ob priliki kongresa JMMC 2007, ki smo ga uspešno organizirali v Sloveniji in na katerem je sodelovalo preko 300 znanstvenikov s področja farmacevtske kemije iz več kot 30 držav. Prispevek je na poljuden način predstavil aktualne teme, ki so bile obravnavane na kongresu.
Objavljeno v	Delo (Ljubl.), 2007, let. 49, št. 152, str. 20.
COBISS.SI-ID	2147441

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Farmacevtska kemija II Farmacevtska kemija III Farmacevtska kemija IV
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študij farmacije
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmcijo
2.	Naslov predmeta	Eutomeri
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študij farmacije
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmcijo
3.	Naslov predmeta	Toksikologija Toksikološka kemija
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študij farmacije
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmcijo
4.	Naslov predmeta	Farmakogenomika in genska zdravila
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študij farmacije
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmcijo
5.	Naslov predmeta	Farmakologija s toksikologijo
	Vrsta študijskega programa	Univerzitetni študij medicine
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta
6.	Naslov predmeta	-Molekularne osnove farmacevtske kemije - Izbrana poglavja iz sinteze učinkovin - Načrtovanje in sinteza enimskih inhibitorjev -Načrtovanje zdravilnih učinkovin -Načrtovanje peptidomimetikov -Farmakogenomika v farmaciji -Toksikologija
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina - Univerzitetni doktorski program
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
7.	Naslov predmeta	Izbrana poglavja iz toksikologije s farmacevtskim zdravljenjem
	Vrsta študijskega	podiplomski študij medicine

programa	
Naziv univerze/ fakultete	Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo: prepoznavnost slovenske znanosti v svetu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo: razvoj novih zdravil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	

Komentar¹⁵

Glavni učinki rezultatov so v generiranju in diseminaciji novega znanja na področju odkrivanja novih učinkovin na aktualnih terapevtskih področjih. Ti rezultati lahko bistveno prispevajo k odkrivanju novih učinkovin ter močno uplivajo na razvoj dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja in na prepoznavnost slovenske znanosti i svetu.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblašcene osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Danijel Kikelj	in/ali	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Kraj in datum:

Ljubljana

19.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1257

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vsi piše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki),

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a