

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/172



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0208
<b>Naslov programa</b>	Farmaceutvska kemija: načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin Medicinal chemistry - drug design, synthesis and evaluation
<b>Vodja programa</b>	1463 Danijel Kikelj
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	44927
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 NARAVOSLOVJE 1.09 Farmacija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Cilj raziskovalnega programa v obdobju 2009-2014 je bilo odkrivanje novih bioaktivnih majhnih molekul s potencialom za razvoj do učinkovin na pomembnih terapevtskih področjih ob uporabi kombinacije različnih farmacevtskokemijskih pristopov. Osredotočili smo se predvsem na

odkrivanje in racionalno načrtovanje bioaktivnih molekul z delovanjem na validirane tarče, njihovo sintezo in biološko vrednotenje, z namenom odkrivanja spojin s protibakterijskim, protirakavim in antitrombotičnim delovanjem, ki so velikega pomena za zdravje ljudi zaradi naraščajoče resistnce bakterij in staranja prebivalstva. V okviru raziskovalnega programa smo razvijali bioaktivne spojine, katerih tarče so udeležene v procesih prenosa informacij preko celičnih membran in znotrajceličnega signaliziranja kot so npr. bakterijski in humani encimi, membranski, intracelularni in jedrni receptorji in ionski kanali. Uporabljali smo moderne farmacevtskokemijske strategije, vključno z biomimetičnim pristopom in z načrtovanjem, ki išče inspiracijo v naravnih produktih. Iskali smo selektivne modulatorje izbranih tarč z učinkovinam podobnimi lastnostmi, načrtovali pa smo tudi multiple ligande, ki delujejo na dve ali več izbranih tarč. Glavna področja raziskav v programskem obdobju 2009-2014 so obsegala (i) odkrivanje protibakterijskih učinkovin, katerih tarče so bakterijski encimi in človeški lektini (inhibitorji MurA-F, inhibitorji D-Ala-D-Ala ligaze B, inhibitorji D-aspartatne ligaze, inhibitorji transpeptidazne in transglikozilazne domene penicilin-vezočih proteinov, inhibitorji DNA giraze B in topoizomeraze IV (ParE), antagonisti lektinov DC-SIGN in FimH), (ii) odkrivanje nizkomolekularnih inhibitorjev 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaz in aldo-keto-reduktaz AKR1C1-AKR1C4 s potencialom za razvoj učinkovin za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov ter odkrivanje induktorjev apoptoze kot potencialnih protirakavih učinkovin, (iii) odkrivanje dualnih antitrombotičnih učinkovin z uravnoteženim zaviralnim učinkom na thrombin ali factor Xa in trombocitni fibrinogeni receptor in (iv) pripravo dvojno označenih molekulskih sond, ki imajo v molekuli paramagnetni center in fluorofor za uporabo v EPR in fluorescenčni spektroskopiji. Ukvarjali smo se tudi s toksikološki vidiki procesa odkrivanja učinkovin, ki vključujejo napovedovanje tvorbe reaktivnih metabolitov, njihovo določanje in identifikacijo endokrinih motilcev v različnih serijah spojin ter z raziskavami uporabe rastlinskih sekundarnih metabolitov pri odkrivanju novih učinkovin. Novo odprta področja raziskav kot osnova za prijavo nadaljevanja programa so vodila do odkritja novih inhibitorjev katepsina H in L, inhibitorjev imunoproteasoma, agonistov receptorjev NOD2 in NOD1, modulatorjev napetostno odvisnih natrijevih kanalov, PXR antagonistov ter inhibitorjev DNA giraze B in topoizomeraze IV.

ANG

The main goal of the research programme in the period 2009-2014 was discovery of new bioactive small molecules with a potential for development to drugs in important therapeutic areas through combined medicinal chemistry approaches. We focused mainly on discovery and rational design of bioactive molecules exerting their action on validated drug targets, their synthesis and biological evaluation, aiming at discovery of new *antibacterial*, *anticancer* and *antithrombotic* agents of high importance for public health due to increasing bacterial resistance and aging population. The research programme addressed a variety of drug targets involved in transmembrane and intracellular signalling, *i.e.* bacterial and human enzymes, membrane, intracellular and nuclear receptors and ion channels. Up-to-date medicinal chemistry strategies, including biomimetic and natural products-inspired design, achieving selectivity and drug-like properties, was applied together with design of multiple ligands modulating two or more targets of interest. The major research topics of the past research programme period included (i) targeting bacterial enzymes and human lectins for discovery of antibacterial agents (inhibitors of MurA-F, inhibitors of D-Ala-D-Ala ligase B, inhibitors of D-aspartate ligase, inhibitors of transpeptidase and transglycosylase domain of penicillin-binding proteins, inhibitors of DNA gyrase B and topoisomerase IV (ParE), antagonists of lectins DC-SIGN and FimH), (ii) discovery of low molecular weight inhibitors of 17 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase and aldo-keto-reductase AKR1C1-AKR1C4 with a potential for targeting hormone-dependent cancers, discovery of proapoptotic compounds with anticancer potential, (iii) discovery of dual antithrombotic compounds targeting thrombin/platelet fibrinogen receptor and factor Xa/platelet fibrinogen receptor, and (iv) dual molecular probes, comprising in the same molecule a paramagnetic moiety and a fluorophor for application in EPR and fluorescence spectroscopy studies. We focused also on toxicological aspects of drug discovery process including prediction of reactive metabolites formation, their determination and identification of endocrine disruptor potential of compounds classes and study of plant secondary metabolites for drug discovery. We entered some new fields which formed a solid basis for programme application for the next period, including discovery of novel cathepsin H and L inhibitors, NOD2 and NOD1 agonists and antagonists, new modulators of voltage-gated Na channels, PXR antagonists and DNA gyrase B and topoisomerase IV inhibitors.

### 3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)<sup>2</sup>

SLO

Poročilo o realizaciji programa v obdobju 2009-2014 podajamo po sklopih raziskav predlaganih ob prijavi z navedbo le najpomembnejših objav in mednarodnih sodelovanj (MS) članov programske skupine (PS).

Encimi biosinteze peptidoglikana ostajajo pomembne tarče za razvoj protibakterijskih učinkovin (*BioorgChem* **2014**, v tisku) in v PS smo v zadnjih 5 letih smo razvili številne inhibitorje encimov MurA-MurF (*JMC* **2010**,53,6584; *JMC* **2011**,54, 4600), D-Ala-D-Ala ligaze B (*JMC* **2012**,55,6849), D-aspartat ligaze (*EJMC* **2013**,67,208), transpeptidazne (*PloSone* **2011**,6,e19418) in transglikozilazne domene (*BiochemPharmacol* **2011**,81,1098) penicilin vezočih proteinov. Pripravili smo prvi dualni inhibitor MurD in Mur E s protibakterijsko aktivnostjo proti *S. aureus* in MRSA (*ACSMedChemLett* **2012**,3,626). Sodelovali smo pri razrešitvi >15 kristalnih struktur kompleksov encim-inhibitor, in postavili strukturne temelje razvoja novih generacij inhibitorjev. MS: H.Barreteau (Univ. Paris Sud, F), I.Chopra (Univ. Leeds, UK), B.Joris (Univ. Liege, B), A.Dessen (Inst. strukt.biologijo, Grenoble, F).

Razvili smo glikomimetične antagoniste receptorja DC-SIGN (lektin udeležen v prepoznavanju in odstranjevanju patogenov v zgodnjih fazah infekcije) z visoko vezavno afiniteto v primerjavi z D-manozo (*EJMC* **2014**,75,308). Za vrednotenje afinitete do DC-SIGN smo razvili nova testna sistema na izoliranem receptorju in na izoliranih primarnih dendritičnih celicah. S pomočjo specifičnih ligandov smo preučevali nativno funkcijo DC-SIGN na dendritičnih celicah ter njegovo vlogo pri internalizaciji patogenov študirali s pH-občutljivo probo. Rezultat dela, ki nudi možnost za ustanovitev spin-off podjetja, je 10 člankov v mednarodnih revijah. MS: A.Bernardi (Univ. Milano, I).

V zadnjih 5 letih smo razvili več serij nizkomolekularnih inhibitorjev 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaz (17-HSD) in aldo-keto-reduktaz AKR1C1-AKR1C4 s potencialom za razvoj učinkovin za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov. Kot selektivne inhibitorje 17-HSD-1 smo razvili derivate kumarina (*JMC* **2011**,54,248) in odkrili strukturno različne inhibitorje AKR1C1 in AKR1C3 (*JMC* **2012**,55,7417) ter sintetizirali serijo derivatov N-benzoilantranilnih kislin in alfa-substituiranih cimetnih kislin selektivnih za AKR1C3 (*EJMC* **2013**,62,89). MS: T. Penning, (Univ. Philadelphia, ZDA).

Na področju modulatorjev integrinov kot potencialnih antitumornih učinkovin smo razvili (i) metodo za ugotavljanje adhezije preko integrinskih receptorjev in (ii) adhezijski test v realnem času, kar nam je omogočilo ugotavljati interakcijo spojin z integrinskimi receptorji in topologijo vezavnega mesta (*poslano v objavo*). Sintetizirali smo nove peptidomimetične gradnike za modulatorje integrinskih receptorjev (*SynthCommun* **2010**,40,2464) ter kritično analizirali znane modulatorje integrinov (*CurrMedChem* **2010**,17,2371). MS: COST CM0602.

S farmakogenomskim pristopom smo kot najperspektivnejšo novo biomolekulo v procesu apoptoze limfocitov identificirali prostaglandinski receptor EP4, katerega vlogo smo raziskovali v patoloških spremembah levkocitov (*J PharmPharmacol*, **2012**, 64,1090). Dokazali smo proapoptotično vlogo inhibitorjev serinskih proteaz (*EurJPharm*, **2009**,602,152) in ovrednotili novo generacijo azafenilalaninskih spojin v indukciji apoptoze na limfoblastih. Dokazali smo, da amidinopiperidini kot selektivni induktorji apoptoze v celicah Burkittovega limfoma zavirajo vse tri proteolitične aktivnosti človeškega 20S proteasoma, zlasti tripsinu podoben segment in imajo velik potencial za razvoj učinkovin (*PloSone*, **2012**,7 e41961). MS: J. Delić (CEA, F). Z uporabo tridimenzionalnega virtualnega rešetanja na osnovi podobnosti liganda smo našli nove spojine, ki specifično ciljajo celice Burkittovega limfoma (*Molecules*,**2014**,19,19209).

Kot nadaljevanje načrtovanja dualnih antitrombotičnih učinkovin z uravnoveženim zaviralnim učinkom na trombin in trombocitni fibrinogeni receptor (TFR) (*JMC* **2008**,51,5617) smo razvili

seriji benzodioksinskih (*EJMC* **2013**,62,329) in fluoriranih benzoksazinskih analogov (*EJMC* **2012**,50,255) ter ugotovili, da je doseganje uravnotežene nM aktivnosti na obeh tarčah zahtevna naloga. Z modifikacijo inhibitorja faktorja Xa rivaroksabana smo pripravili prve nizkomolekularne dualne inhibitorje FXa/ antagonist TFR s Ki/IC50 v spodnjem µM območju (*EJMC* **2013**,64,302) in pretvorili selektivni inhibitor FXa rivaroksaban v dualni inhibitor trombina in FXa (*MedChemComm* **2014**, 5, 197). Za izbrane dualne inhibitorje trombina/antagoniste TFR z 1,4-benzoksazinskim skeletom smo dokazali zaviralno delovanje na angiogenezo (*EJMC*, **2012**,58,160). oziroma zaviranje lipoksigenaze in peroksidacije lipidov, kar je ugodno za sinergistično antitrombotično delovanje (*BMCL* **2011**, 21,4705). MS: P. Matyus (Univ. Semmelweis, Budimpešta, H), E. Chabielska (Univ. Bialystok, PL); S. Liekens (Rega Institute, Leuven, B), D. Hadjipavlou (Univ. Thessaloniki), COST CM0602.

Dizajnirali in sintetizirali smo dvojno označene molekulske sonde, ki imajo v molekuli paramagnetni center in fluorofor ter za študij interakcij omogočajo hkratno uporabo EPR in fluorescenčne spektroskopije. (*TetrahedronLett*, **2013**,54,5236). Pripravili smo nove od pH odvisne rodaminske fluorescentne označevalce sladkorjev in jih uporabili pri študiju sproščanja modelnih učinkovin iz liposomov (*IntJPharm* **2013**,456,49). Pripravili smo šest skupin amfifilnih molekul z antioksidativnim delovanjem in jih uporabili za povečanje stabilnosti askorbilpalmitata v kompleksnih farmacevtskih sistemih (*AAPSPharmSciTech* **2010**,11,1485) in serije netoksičnih amfifilnih oksimov glukoze, glukozamina in galaktoze z antioksidativnim delovanjem (*TetrahedronLett* **2012**,53,2234). S sintezo fluorescentnega barvila z lipofilnim sidrom, ki je prisotno pretežno v kapljici tekočega kristala, smo prispevali k odkritju električno nastavljivih tekočerkristalnih optičnih mikroresonatorjev (*NatPhotonics* **2009**,3,595). MS: R. Zeisig, Max Delbruck Zentrum , Berlin-Buch).

Novo odprta področja raziskav, kot osnova za prijavo nadaljevanja programa, so vodila do odkritja novih inhibitorjev katepsina H in L (*JMC* **2013**,56,521), desmuramildipeptidnih agonistov receptorjev NOD2 (*JMC* **2012**,55, 6478) in NOD1 (*EJMC* **2013**,69,232), odkritja novih modulatorjev napetostno odvisnih natrijevih kanalov (*EJMC* **2014**,74,23; *MedChem Res* **2014**, doi: 0.1007/s00044-014-1300-x), PXR antagonistov (*JMC*, **2014**,57,4819) inhibitorjev giraze B (*članki v pripravi*), nanomolarnih zaviralcev encima butirilholin-esteraze, ki je pomembna tarča za lajšanje simptomov Alzheimerjeve bolezni (*JMC*,**2014**,57,8167), ligandov FimH adhezijskega receptorja za ogljikove hidrate (*MedChemComm*,**2014**,5, 1247) ter razjasnitve molekularnega mehanizma in SAR endokrinih motilcev (*ChemResToxicol* **2013**,26,106).

V okviru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 smo

**a) načtovali, sintetizirali in ovrednotili nove agoniste in antagoniste NOD1 in NOD2 receptorjev kot potencialne imunomodulatorje.** Za pripravo novih agonistov za receptor NOD2 smo se poslužili koncepta peptidomimetikov in/ali glikomimetikov. Sladkorno enoto naravnega liganda MDP smo popolnoma zamenjali z novimi lipofilnimi glikomimetiki ter tako pripravili agoniste z visoko vezavno afiniteto in izboljšanimi farmakokinetičnimi lastnostmi. Agonistom smo izmerili afiniteto vezave do receptorja, imunomodulatorne lastnosti najboljših spojin pa smo nadalje ocenili z *in vitro* eksperimentom na humanih mononuklearnih celicah (PBMC) ter preverili njihov vpliv na produkcijo vnetnih citokinov (TNF-α, IL-6, IL-1β in IL-12). Najboljše spojine predstavljajo odlično osnovo za razvoj potencialnih imunoadjuvansov (članek v pripravi). Prav tako smo začeli z raziskavami na področju rigidnih agonistov receptorjev NOD1 na osnovi znanega agonista NOD1, dipeptida D-Glu-mezo-DAP, ki so se izkazali kot izredno močne imunostimulatorne spojine, saj so znatno povečali izločanje vnetnih citokinov (članek v pripravi). Prikazali smo velik terapevtski potencial inhibitorjev receptorjev NOD, saj lahko le-ti v primeru, da pride do hiperaktivacije receptorjev, predstavljajo potencialne protivnetne učinkovine (*JMC*, **2014**,57,6897). Na osnovi struktur znanih ligandov NOD1 smo načtovali in sintetizirali nove antagoniste receptorjev NOD1 in NOD2 ob uporabi koncepta računalniško podprtega načrtovanja in iskanja spojin iz komercialno dostopnih knjižic na osnovi 2D

podobnosti. Z uporabo celičnih linij Ramos-Blue in HEK-NOD1 smo ovrednotili njihovo NOD1-antagonistično delovanje. protivnetne lastnosti na celični liniji MCF-7 in njihov vpliv na zmanjšanje produkcije interleukina 8 (članek v pripravi).

**b) vzpostavili nov vitro testni sistem za vrednotenje imunotoksičnosti spojin na osnovi limfoblastoidnih celičnih linij (LCL).** Za njegovo vrednotenje smo izbrali štiri znane imunomodulatorne spojine: tributilkositrov klorid, ciklosporin A, benzo(a)piren in verapamil hidroklorid ter tri imuno-inertne spojine: uretan, furosemid in manitol. Ugotovili smo, da je pri testiranju na panelu desetih LCL pridobljenih iz krvi zdravih prostovoljcev ohranjena inter-individualna variabilnost v odzivu na imunomodulatorne spojine. Celice LCL tako predstavljajo novo alternativno metodo za vrednotenje imunotoksičnih učinkov spojin (*Toxicology Lett*, 2015,233,8).

**c) načrtovali nove derivate nitroksolina kot zaviralcev katepsina s protitumorom delovanjem.** Še posebej z vidika najboljše postavitve 'bojne glave' v strukturo molekul smo z metodo molekulske dinamike izvedli temeljito analizo modela vezave nitroksolina v aktivno mesto katepsina B; pri čemer je bila uporabljena gruča računalnikov CROW. Potrdili smo, da je nitro skupina nujna za vezavo, hkrati pa je bilo pokazano, da se kinolinski obroč vrti okoli osi, ki jo predstavlja vez med kinolinom in nitro skupino. Ta lastnost iz statične kristalne strukture ni vidna, vendar ima pomemben vpliv na načrtovanje novih spojin (Ogrizek, M. et al. članek poslan v objavo). Na osnovi teh rezultatov smo tudi že sintetizirali več kot 30 novih derivatov nitroksolina, ki smo jih vrednotili kot zaviralce tako endopeptidazne kakor tudi eksopeptidazne aktivnosti katepsina B. Nadalje smo z 2D in 3D funkcijskimi testi ocenjevali zmožnost novih zaviralcev pri zmanjševanju procesov tumorke progresije (Mitrovič, A. et al, članek v pripravi).

**d) študirali pripravo Inhibitorjev DNA giraze in topoizomeraze IV kot novih protibakterijskih učinkovin.** Na osnovi inhibitorjev GyrB iz bakterije *Escherichia coli*, ki smo jih odkrili v okviru projekta MAREX 7. okvirnega programa EU, zaključenega junija 2014, smo načrtovali, sintetizirali in biološko ovrednotili nove optimizirane spojine s poudarkom na doseganju inhibicije tako GyrB kot ParE bakterij *Escherichia coli* in *Staphylococcus aureus*, s čimer poskušamo doseči širokospektralno protibakterijsko delovanje in se izogniti pojavu rezistence. Protibakterijsko delovanje inhibitorjev smo izboljšali tako z doseganjem močnejše inhibicije GyrB in/ali ParE kot tudi z optimizacijo fizikalno-kemijskih lastnosti spojin, ki vplivajo na njihov vstop v bakterijsko celico. Dva članka z naslovoma "Discovery of Structure-Based Design of 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo [1,2-d]thiazoles as Novel DNA Gyrase and Topoisomerase IV Inhibitors Targeting the ATP-Binding Site" in "4,5-Dibromopyrrolamides and -Indolamides as ATP-competitive DNA Gyrase B Inhibitors: Design, Synthesis and Evaluation" sta bila finalizirana za pošiljanje v objavo.

#### 4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

SLO

Zastavljeni sistemski in metodološki raziskovalni cilji programa P1-208: Farmaceutvska kemija – načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin v obdobju od 1.1. 2009 do 31.12. 2014 so bili v celoti realizirani. Raziskovalno hipotezo, da je koncept načrtovanja multiplih ligandov receptorjev in encimov obetaven princip pri načrtovanju učinkovin, smo uspešno potrdili pri načrtovanju inhibitorjev Mur in načrtovanju antitrombotičnih učinkovin. Na večjih področjih načrtovanja modulatorjev različnih terapevtsko relevantnih tarč smo uspešno razvijali in uporabili koncept peptidomimetikov, lipidomimetikov in glikomimetikov.

- Razvili smo več družin novih inhibitorjev encimov MurA-MurF ter uspešno pripravili dualni inhibitor MurD/MurE z in vitro protibakterijsko aktivnostjo in multiple inhibitorje encimov MurC-MurF (26 člankov)

- Razvili smo inhibitorje D-Ala-D-Ala ligaze, D-aspartat ligaze ter inhibitorje transpeptidazne in transglikozilazne aktivnosti penicilin-vezavnih proteinov (10 člankov)
- Razvili smo nove glikomimetične antagonistice receptorja DC-SIGN (10 člankov)
- Razvili smo nizkomolekularne inhibitorje  $17\beta$  hidroksisteroid-dehidrogenaz in aldo-keto reduktaz (17 člankov)
- Pripravili smo nove modulatorje integrinov in razvili teste za ugotavljanje njihove interakcije z modulatorji (4 članki)
- Raziskali smo vlogo inhibitorjev serinskih proteaz in prostaglandinskega receptorja EP4 v indukciji apoptoze (5 člankov)
- Razvili smo dualne antitrombotične spojine, ki v molekuli združujejo močno prekrivane farmakofore inhibitorjev trombina/ antagonistov fibrinogenega receptorja in inhibitorjev faktorja X/antagonistov fibrinogenega receptorja (7 člankov)
- Uspeli smo razviti več molekularnih orodij, lipidomimetikov in dvojnih prob za študij interakcij z biološkimi modelnimi sistemov (11 člankov)
- Identificirali smo več sekundarnih metabolitov navadne in tatarske ajde, navadne buče in bele jelke
- Uspešno smo razvili več novih sinteznih metod (32 člankov)
- odprli smo več novih področij raziskav, ki tvorijo osnovo za prijavo nadaljevanja raziskovalnega programa
- Vzgojili smo 24 doktorjev znanosti z evropsko konkurenčnim znanjem
- rezultate raziskav smo objavili v uglednih znanstvenih revijah (po bazi SICRIS skupno 231 originalnih znanstvenih člankov, med njimi 10 člankov v *Journal of Medicinal Chemistry*, en članek v *Nature Photonisc*)
- Člani programske skupine so vložili 9 mednarodnih patentnih prijav, podeljenih jim je bil US patent in 7 slovenskih patentov
- Uspešno smo popularizirali znanosti z namenom navduševanja mladine za naravoslovne znanosti.

#### **5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>**

SLO

V obdobju 2009-2014 je raziskovalni program izvedel vse raziskave predlagane ob prijavi programa, dodatno pa smo odprli nekaj novih raziskovalnih področij kot npr. načrtovanje sintezo in vrednotenje novih inhibitorjev katepsina H in L, desmuramildipeptidnih agonistov in antagonistov receptorjev NOD2 in NOD1, inhibitorjev imunoproteasoma, novih modulatorjev napetostno odvisnih natrijevih kanalov, PXR antagonistov, inhibitorjev giraze B, zaviralcev encima butirilholin-esteraze za lajšanje simptomov Alzheimerjeve bolezni, ligandov FimH adhezijskega receptorja za ogljikove hidrate ter študij molekularnega mehanizma in SAR endokrinih motilcev. Uvedba novih področij je bila deloma vezana na sodelovanje pri EU projektih 7. okvirnega programa MAREX in ORCHID, ki ju je programska skupina pridobila leta 2010. V letu 2014 je bil obseg financiranja programske skupine povečan za 2087 ur (1.23 FTE), kar pomeni 29-procentno povečanje glede na obdobje 2009-2013.



6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	22940455	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Električno uglašeni optični mikroresonatorji iz tekočih kristalov
		<i>ANG</i>	Electrically tunable liquid crystal optical microresonators
	Opis	<i>SLO</i>	Tekočerkristalne mikrokapljice lahko služijo kot optični mikroresonatorji, ki bi jih lahko uporabili kot laserje, aktivne filtre in optična stikala. Posebno zanimivi so resonatorji pri katerih lahko spreminjam resonančno frekvenco z velikostjo ali obliko mikroresonatorja oziroma s temperaturo ali električnim poljem. Optične nihajne načine lahko vzbudimo s pomočjo zunanjega vira svetlobe in fluorescentnega barvila razporejenega v tekočerkristalni kapljici. Naš prispevek (član programske skupine S. Pajk) je dizajn in sinteza fluorescentnega barvila, ki je zaradi svojih fizikalno-kemijskih lastnosti prisotno pretežno v kapljici tekočega kristala z zanemarljivim porazdeljevanjem v okoliški medij. Slednje smo dosegli tako, da smo fluoroforu rodaminu B, ki je sicer prosto topen v vodi, pripeli lipofilno sidro.
		<i>ANG</i>	Liquid-crystal micro droplets can serve as optical micro resonators for applications such as laser sources, active filters and all-optical switches. Especially interesting are resonators, in which the resonance frequency can be tuned by size, shape, temperature or electric field. Different optical modes can be excited in the droplets with a fluorescent dye using an external excitation source of light. Our contribution (research programme team member S. Pajk) was design and synthesis of a fluorescent dye, which, because of its physical and chemical properties, is spontaneously distributed in the droplet of liquid crystal with negligible partitioning to the surrounding media of the droplet. This was achieved by attaching lipophilic anchor to otherwise freely water-soluble dye rhodamine B.
	Objavljeno v	Nature Pub. Group; Nature photonics; 2009; Vol. 3, no. 10; str. 595-600; Impact Factor: 22.869; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.506; A'': 1; A': 1; WoS: SY, UB; Avtorji / Authors: Humar Matjaž, Ravnik Miha, Pajk Stane, Muševič Igor	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	2876529	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Rodaninski in tiazolidindionski inhibitorji encima MurD in kristalna struktura kompleksa encim-inhibitor
		<i>ANG</i>	Discovery of novel 5-benzylidenerhodanine and 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione inhibitors of MurD ligase
	Opis	<i>SLO</i>	Dizajnirali, sintetizirali in biološko ovrednotili smo nove 5-benziliden-rodaninske in 5benzilidentiazolidin-2,4-dionske inhibitorje bakterijskega encima MurD, ki so za encim iz E. coli imeli IC50 v območju 45–206 µM. Visokoločljiva kristalna struktura MurD v kompleksu z (R,Z)2(3-{4-([2,4-dioxotiazolidin-5iliden]metil)fenilamino}metil)benzamido)pentandiojsko kislino je razkrila podrobnosti o načinu vezave inhibitorja v aktivnem mestu in predstavlja odlično osnovo za strukturno podprto načrtovanje nove generacije MurD inhibitorjev.
		<i>ANG</i>	We have designed, synthesized, and evaluated 5-benzylidenerhodanine- and 5-benzylidenethiazolidine- 2,4-dione-based compounds as inhibitors of bacterial enzyme MurD with E. coli IC50 in the range 45- 206 ìM. The high-resolution crystal structure of MurD in complex with (R,Z)-2-(3-[[4-([2,4-dioxothiazolidin- 5-ylidene]methyl)phenylamino}methyl)benzamido) pentanedioic acid [(R)-32] revealed details of the binding mode of the inhibitor within the active site and provides a good foundation for

		structurebased design of a novel generationof MurD inhibitors.
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2010; vol. 53, no. 18; str. 6584-6594; Impact Factor: 5.207;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.25; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Zidar Nace, Tomašič Tihomir, Šink Roman, Škedelj Veronika, Kovač Andreja, Turk Samo, Patin Delphine, Blanot Didier, Contreras Martel Carlos, Dessen Andréa, Müller-Premru Manica, Zega Anamarija, Gobec Stanislav, Peterlin-Mašič Lucija, Kikelj Danijel
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	27732441 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Sinteza in biološko vrednotenje 6- in 7-fenilnih derivatov kumarina kot selektivnih nesteroidnih inhibitorjev 17beta-hidroksisteroidne dehidrogenaze tipa 1
		ANG Synthesis and biological evaluation of (6- and 7-phenyl) coumarin derivatives as selective nonsteroidal inhibitors of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1
	Opis	SLO 17beta-Hidroksisteroid dehidrogenaza tipa 1 (17betaHSD1) katalizira od NADPH odvisno redukcijo šibkega estrogena estrona do najmočnejšega estrogena estradiola, ki preko estrogenskih receptorjev izkazuje proliferativne učinke. Prekomerno izražanje 17betaHSD1 v tkivih odzivnih na estrogene je povezano z razvojem hormonsko odvisnih bolezni kot sta npr. rak dojke in endometriozna. Zaradi tega 17betaHSD1 predstavlja zanimivo tarčo za razvoj novih zdravilnih učinkovin. Ugotovili smo, da nekateri enostavni kumarini selektivno zavirajo 17betaHSD1, ne pa 17betaHSD2. Z uporabo SuzukiMiyaura reakcije smo sintetizirali serijo 6- in 7-fenil kumarinov in med pripravljenimi spojinami identificirali dobili nove inhibitorje. Najboljši inhibitor je imel IC50 vrednost 270 nM in izredno selektivnost proti 17betaHSD2 ter estrogenskimi alfa in beta receptorjem.
		ANG 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17beta-HSD1) is an enzyme that catalyzes NADPH-dependent reduction of the weak estrogen, estrone, into the most potent estrogen, estradiol, which exerts proliferative effects via the estrogen receptors. Overexpression of 17beta-HSD1 in estrogen-responsive tissues is related to the development of hormone-dependent diseases, such as breast cancer and endometriosis; thus, 17beta-HSD1 represents an attractive target for the development of new therapies. We have discovered that simple coumarines 1 and 2 significantly inhibit 17beta-HSD1 in a recombinant enzyme assay, with high selectivity against 17beta-HSD2. We postulated that the introduction of various p-substituted phenyl moieties to position 6 or 7 of the coumarin core using the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction would provide mimetics of steroidal structures with improved inhibition of 17beta-HSD1. The best inhibitor in the series proved to be 6a, with an IC(50) of 270 nM, and with exceptional selectivity for 17beta-HSD1 over 17beta-HSD2 and against the alpha and beta estrogen receptors.
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2011; Vol. 54, issue 1; str. 248-261; Impact Factor: 5.248;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.525; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Starčević Štefan, Brožič Petra, Turk Samo, Cesar Jožko, Lanišnik-Rižner Tea, Gobec Stanislav
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	3286129 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Selektivna toksičnost amidinopiperidinskih spojin za celice Burkittovega limfoma temelji na inhibiciji proteasoma
		ANG Selective cytotoxicity of amidinopiperidine based compounds towards



		burkitt's lymphoma cells involves proteasome inhibition
Opis	SLO	Serinske proteaze s obetavne tarče za odkrivanje protitumornih učinkovin. Delo se nanaša na identifikacijo in biološko ovrednotenje sinteznih zaviralcev serinskih proteaz, ki so sposobni sprožiti proces apoptoze in modulirati imunski odziv. Ovrednotili smo 16 spojin z N'-acil-2-naftohidrazidnim ali N'-acilnaftalen-2-sulfonohidrazidnim fragmentom, ki se je predhodno izkazal kot pomemben za doseganje citotoksičnosti. Z vrednotenjem spojin na različnih celičnih linijah smo ugotovili, da spojine z N-amidinopiperidinskim skeletom delujejo selektivno citotoksično na celice Burkittovega limfoma (Ramos in Daudi), saj so v njih sprožile od kaspaz odvisno apoptozo.
	ANG	Serine proteases have proven to be promising pharmacological targets in contemporary drug discovery for cancer treatment. Since azaphenylalanine-based compounds manifest cytotoxic activity, we have selected serine protease inhibitors designed and synthesized in-house with large hydrophobic naphthalene moiety for screening. The cytotoxic potential of screened molecules was correlated to modifications of R1 residues. The most cytotoxic were compounds with greater basicity; amidinopiperidines, piperidines and benzamidines. Amidinopiperidine-based compounds exert cytotoxicity in low mM range, with IC50 18 mM and 22 mM for inhibitors 15 and 16 respectively. These compounds exhibited selective cytotoxicity towards the Burkitt's lymphoma cells Ramos and Daudi, and proved nontoxic to PMBC, Jurkat and U937. They induce caspase-dependent apoptotic cell death, as demonstrated by the use of a pan-caspase inhibitor, zVADfmk, which was able to rescue Ramos cells from compound(s)-induced apoptosis. We confirm a disruption of the pro-survival pathway in Burkitt's lymphoma through NFkB inhibition. The accumulation of phosphorylated precursor (p105) and inhibitory (IkB) molecules with no subsequent release of active NFkB implicated the involvement of proteasome. Indeed, we show that the amidinopiperidine-based compounds inhibit all three proteolytical activities of the human 20S proteasome, with the most prominent effect being on the trypsin-like activity. Consistently, treatment of Ramos cells with these compounds led to an increase in ubiquitinated proteins. The amidinopiperidine-based serine protease inhibitors presented are, as selective inducers of apoptosis in Burkitt's lymphoma cells, promising leads for the development of novel chemotherapeutics.
Objavljeno v		Public Library of Science; PloS one; 2012; Vol. 7, no. 7; art. no. e41961 (12 str.); Impact Factor: 3.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Gobec Martina, Obreza Aleš, Prijatelj Matevž, Brus Boris, Gobec Stanislav, Mlinarič-Raščan Irena
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	3370865   Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Razvoj novih inhibitorjev katepsina B: uporaba bioizosternih sprememb in strukturno podprtega načrtovanja za proučevanje odnosa med strukturo in delovanjem pri derivatih nitroksolina
	ANG	Development of new cathepsin B inhibitors: combining bioisosteric replacements and structure-based design to explore the structure-activity relationships of nitroxoline derivatives
		Katepsin B, cisteinska proteaza je lizosomski encim s številnimi fiziološkimi funkcijami. Vpleten je tudi v številne patološke procese, izmed katerih velja izpostaviti ojačitev tumorske invazivnosti ter metastaziranje. Na osnovi kristalne strukture 5-nitro-8-hidroksikinolina (nitroksolina) v aktivnem mestu katepsina B je v sklopu tega dela predstavljeno strukturno podprto načrtovanje njegovih derivatov. Glavni namen je bil raziskati odnos med

Opis	SLO	strukturo in delovanjem, s čimer smo predpostavili strukturne zahteve za doseganje inhibicije endo- ali eksopeptidazne aktivnosti katepsina B. Natančno smo opisali sintezo usmerjene knjižnice več kot 50 spojin, katero smo biokemijsko ovrednotili ter določili inhibicijo obeh aktivnosti katepsina B. Najboljšim inhibitorjem smo s pomočjo kinetičnih študij določili tudi natančen mehanizem delovanja. Spojine so izkazovale $K_i$ in $K_i'$ vrednosti v nizkem mikromolarnem območju. Na podlagi teh rezultatov smo uspešno definirali odnos med strukturo in delovanjem ter postavili zelo dobro osnovo za nadaljnji razvoj inhibitorjev katepsina B s potencialno klinično uporabnostjo za zavrtje škodljivih učinkov prekomerne aktivnosti katepsina B.
	ANG	Human cathepsin B has many house-keeping functions, such as protein turnover in lysosomes. However, dysregulation of its activity is associated with numerous diseases, including cancers. We present here the structure-based design and synthesis of new cathepsin B inhibitors using the cocrystal structure of 5-nitro-8-hydroxyquinoline in the cathepsin B active site. A focused library of over 50 compounds was prepared by modifying positions 5, 7, and 8 of the parent compound nitroxoline. The kinetic parameters and modes of inhibition were characterized, and the selectivities of the most promising inhibitors were determined. The best performing inhibitor 17 was effective in cell-based in vitro models of tumor invasion, where it significantly abrogated invasion of MCF-10A neoT cells. These data show that we have successfully explored the structure-activity relationships of nitroxoline derivatives to provide new inhibitors that could eventually lead to compounds with clinical usefulness against the deleterious effects of cathepsin B in cancer progression.
Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2013; Vol. 56, no. 2; str. 521-533; Impact Factor: 5.480; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.577; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Sosič Izidor, Mirković Bojana, Arenz Katharina, Štefane Bogdan, Kos Janko, Gobec Stanislav	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	2563953 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Inhibitorji trombina
	ANG	Thrombin inhibitors
Opis	SLO	Raziskovalcem programske skupine je bil podeljen ameriški patent US7524871 za nove 2-piridinonacetamidne inhibitorje trombina kot nove antikoagulate, ki imajo potencial za razvoj antitrombotičnih učinkovin in predstavljajo izhodišče za načrtovanje dualnih antitrombotičnih učinkovin.
	ANG	Novel thrombin inhibitors of the formula I (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof are described wherein the substituents in the description have the specific meanings. The compounds are useful as thrombin inhibitors
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	United States Patent and Trademark Office; 2009; 26 str.; A": 1; A': 1; Avtorji / Authors: Peterlin-Mašič Lucija, Kikelj Danijel, Kranjc Andreja, Marinko Petra, Trampuš-Bakija Alenka, Stegnar Mojca, Đelović Dejan, Preželj Andrej, Pečar Slavko	
Tipologija	2.24 Patent	

2.	COBISS ID		3470705	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kompleks antioksidativnega izvlečka iz skorje jelke s ciklodekstrini	
		ANG	Complex of antioxidative extract of silver fir bark with cyclodextrins	
	Opis	SLO	Ciklodekstrinski kompleks antioksidativnega izvlečka iz skorje bele jelke, z visoko vsebnostjo naravnih fenolnih učinkovin, je pridobljen po posebnem postopku enostopenjske vodne ekstrakcije posušene in fino mlete skorje jelke, ki ji lahko sledi še dodatna rafinacija polifenolov v drugostopenjski ekstrakciji tekoče-tekoče z uporabo etilacetata kot organskega ekstrakcijskega topila. Pridobljenemu izvlečku se odpari topilo, posušeni izvleček pa se granulira z dodatkom ciklodekstrinov. Najpogosteje uporabljen je beta-ciklodekstrin, ki s svojo strukturo in fizikalnimi lastnostmi ščiti aktivne farmakofornne antioksidativne skupine na učinkovinah iz izvlečka. Opisani tehnološki postopek rešuje nekatere tehnične in tehnološke probleme stabilnosti antioksidativnega izvlečka iz skorje jelke in odpravlja slabosti nekaterih postopkov ekstrakcije naravnih antioksidantov iz skorje iglavcev (npr. Pycnogenola), saj v postopku ne uporablja zdravju škodljivih snovi. Tako pridobljen izvleček iz skorje jelke je nov naravni antioksidant, ki se lahko uporablja kot samostojno prehransko dopolnilo za dopolnjevanje potrebne količine antioksidantov v vsakodnevni prehrani ali kot dodatek različnim napitkom in drugim prehrabnim proizvodom. Lahko služi tudi kot dodatek za izboljšanje lastnosti živil (zaščita živil pred oksidacijo), kot dopolnilo v veterini in vzgoji živali, kot tudi osnova za pripravo zdravil.	
		ANG	The patent SI23862 protects a process for producing a cyclodextrin complex of antioxidant extract of phenolic compounds from silver fir bark with enhanced solubility and stability. The awarded national patent provides a basis for commercialization by a slovenian private company.	
	Šifra		F.33	Patent v Sloveniji
	Objavljeno v		Urad RS za intelektualno lastnino; 2013; 29 str.; Avtorji / Authors: Štrukelj Borut, Kreft Samo, Janeš Damjan, Kočevar Glavač Nina, Tavčar Benkovič Eva, Slokar Marko, Zaloker Ante, Grilc Viktor, Mirt Ivan, Cerovečki Željko	
	Tipologija		2.24	Patent
3.	COBISS ID		25380135	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Zoisovo priznanje članu programske skupine prof. dr. Stanislavu Gobcu	
		ANG	Zois award for for the research program team member prof. dr. Stanislav Gobec	
	Opis	SLO	Član programske skupine prof. dr. Stanislav Gobec je prejemnik Zoisovega priznanja v letu 2011 za izjemne znanstvene dosežke na področju farmacevtske kemije.	
		ANG	The research programme team member Professor Dr. Stanislav Gobec is recipient of the national Zois award in 2011 for his outstanding scientific achievements in the field of medicinal chemistry.	
	Šifra		E.01	Domače nagrade
Objavljeno v		2011; Avtorji / Authors: Žemva Boris, Milošev Ingrid, Pintar Albin, Gobec Stanislav		
Tipologija		3.11	Radijski ali TV dogodek	
4.	COBISS ID		268204800	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Farmaceutski terminološki slovar	
		ANG	Dictionary of Pharmaceutical Terminology	
		Knjiga je prvi terminološki slovar s področja farmacije v slovenskem		

Opis	SLO	<p>prostoru. Farmacevtski terminološki slovar vsebuje v slovenščini uporabljano farmacevtsko izrazje, ga normira in razlaga. Velika vrednost slovarja je leksikološka in leksikografska obdelava v smislu, da slovar poleg pomenskih opredelitev terminov obvešča uporabnika o pravih oblikah rabe, opozarja na kritično rabo in z dodatno oznako opozarja tudi na ožje področje prevladujoče uporabe izraza. Z vidika izbora za stroko najbolj relevantnih iztočnic je potrebno poudariti, da Farmacevtski terminološki slovar združuje in opredeljuje glavnino bazičnih pojmov farmacije, vključno farmacevtske kemije in vključuje tudi še del terminologije drugih strok, kar je s stališča interdisciplinarnosti farmacije nujno.</p>	
	ANG	<p>This book is the first pharmaceutical terminological dictionary in Slovenia. The Dictionary of Pharmaceutical Technology contains all main expressions used in pharmacy, standardizes and explains them. The great value of the dictionary is its lexicological and lexicographic processing in such a way that beside the semantic definition of terms, the dictionary informs the user on the correct forms of term's use, points to its critical use and with an additional label defines the narrower field of the predominant use of a term. With the choice of the most relevant headwords it is necessary to state that Dictionary of Pharmaceutical Terminology defines the majority of the basic terms in pharmacy (including medicinal chemistry) and due to the interdisciplinary nature of pharmacy includes also part of terminology of related sciences.</p>	
Šifra	F.29 Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete		
Objavljeno v	Založba ZRC; 2013; Avtorji / Authors: Obreza Aleš, Humar Marjeta, Šmid-Korbar Jelka, Janeš Damjan, Razinger-Mihovec Barbara, Frankič Darja, Kosirnik Breda, Lunder Mojca, Jeras Matjaž, Marc Janja, Gašperlin Mirjana, Baumgartner Saša, Kos Mitja, Mrhar Aleš, Černe Darko, Švajger Branka, Hribar Maruša, Tomazin Evgen, Božič Borut, Marinko Petra, Kreft Samo, Vučko Mole Simona		
Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid		
5.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo	
Naslov	SLO	Vodenje/koordiniranje FP7 EU projekta ORCHID "Open Collaborative Model for Tuberculosis Lead Optimisation"	
	ANG	Coordination of FP7 EU project ORCHID "Open Collaborative Model for Tuberculosis Lead Optimisation"	
Opis	SLO	<p>Član programske skupine S. Gobec na Fakulteti za farmacijo vodi projekt 7. okvirnega programa EU ORCHID. Projekt poteka od 1.1.2011 do 31.12.2014. Tematika projekta je odkrivanje novih nizkomolekularnih inhibitorjev encima InhA s protituberkuloznim delovanjem. Višina sredstev pridobljenih za Fakulteto za farmacijo je 680 000 Euro. Koordinator projekta je farmacevtsko podjetje Glaxo Smith Kline.</p>	
	ANG	<p>The research program team member S. Gobec is leading and coordinating the FP7 EU project ORCHID at the Faculty of Pharmacy as participating institution. The project started on 1.1.2011 and will finish on 31.12.2014. The aim of this EU project is development of new small molecule inhibitor of enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) to target tuberculosis. The funding for the Faculty of Pharmacy is 680 000 Euro. The coordinator of the project is pharmaceutical company Glaxo Smith Kline.</p>	
Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov		
Objavljeno v	<a href="http://cordis.europa.eu/projects/rcn/96802_en.html">http://cordis.europa.eu/projects/rcn/96802_en.html</a>		
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>2</sup>

Programska skupina je v zadnjem obdobju financiranja (2009-2014) sodelovala pri dveh EU projektih 7. okvirnega programa:

MAREX: (Exploitation of Marine Bioactive compounds for European Industry; 2010-2014. Koordinator na UL FFA prof. Danijel Kikelj) in

ORCHID: (Open Collaborative Model for Tuberculosis Lead Optimization; 2010-2015, Koordinator na UL FFA prof. Stanislav Gobec).

V letu 2014 je vodja programske skupine pridobil štiriletni Marie Curie European Training Network INTEGRATE (Interdisciplinary Training Network for Validation of Gram Negative Antibacterial Targets).

Vodja programske skupine je od 1. januarja 2013 koordinator mednarodne mreže Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network, ki združuje 35 evropskih univerz, na katerih je organiziran doktorski študij farmacevtske kemije.

Člani programske skupine so organizirali mednarodni simpozij 2nd Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network od 9. do 11. septembra 2012 v Ljubljani.

Vodja programske skupine D. Kikelj je član uredniških odborov mednarodnih revij (Current Medicinal Chemistry, Chemical Biology and Drug Design, ARKIVOC, Acta Pharmaceutica, Acta Chimica Slovenica).

Vodja programske skupine D. Kikelj je bil v letih 2012-2014 član mednarodnih panelov za ocenjevanje prijav raziskovalnih projektov v eni od EU držav.

Sekcija za farmacevtsko kemijo Slovenskega kemijskega društva, pri kateri imajo vodilno vlogo člani programske skupine, je v letu 2014 dobila organizacijo kongresa International Symposium on Medicinal Chemistry (ISMC) leta 2018 v Ljubljani. ISMC je najpomembnejši kongres s področja farmacevtske kemije v Evropi, na katerem se vsako drugo leto zbere do 1500 raziskovalcev. Pridobitev organizacije tega kongresa je veliko priznanje za farmacevtsko kemijo v Sloveniji.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Pomen rezultatov raziskovalnega programa za razvoj znanosti je v pripravljenih novih biološko aktivnih spojinah z možnostjo njihovega razvoja do učinkovin na aktualnih terapevtskih področjih ter v razvoju metod za načrtovanje, sintezo in študij delovanja učinkovin na molekularnem nivoju.

Raziskovalni program je dal v obdobju 2009-2014 pomemben znanstven prispevek k odkrivanju novih protibakterijskih učinkovin z novimi mehanizmi delovanja (inhibitorji MurA-F, inhibitorji D-Ala-D-Ala ligaze, inhibitorji D-aspartat ligaze, inhibitorji transglikozilazne in transpeptidazne domene penicilin vezočih proteinov, inhibitorji giraze B in topoizomeraze IV), ki je zaradi vedno bolj grozeče resistantnosti bakterij velik izziv za znanost v širšem svetovnem smislu.

Glikomimetični antagonisti receptorja DC-SIGN (lektina udeležene v prepoznavanju in odstranjevanju patogenov v zgodnjih fazah infekcije) z visoko vezavno afiniteto v primerjavi z D-manozo so pomemben prispevek k odkrivanju novih protimikrobnih zdravilnih učinkovin. Rezultat dela na področju DC-SIGN nudi možnost za ustanovitev spin-off podjetja.

Pogostnost kardiovaskularnih in še zlasti trombotičnih obolenj zlasti v razvitih državah zahteva intenzivno iskanje novih novih antitrombotikov. Rezultati programa pri proučevanju koncepta dvojnih antitrombotičnih učinkovin (inhibitorji trombina/ antagonisti receptorja za fibrinogen,

inhibitorji faktorja Xa/antagonisti fibrinogenkega receptorja) bi lahko bili osnova za antitrombotična zdravila prihodnosti.

Uvajanje sodobnih genomske tehnologije, interdisciplinarni pristop in močno mednarodna povezanost programa so omogočili uspešno iskanje in identifikacijo novih pro-apoptotičnih molekul. Razumevanje mehanizmov regulacije apoptoze in sposobnost modulacije tega procesa obetajo racionalnejši pristop k načrtovanju novih učinkovin in terapije.

Pripravljeni nizkomolekularni inhibitorji 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaz (17-HSD) in aldo-keto-reduktaz AKR1C1-AKR1C4 imajo potencial za razvoj učinkovin za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov.

Identificirani novi inhibitorji katepsina H in L, agonisti in antagonisti receptorjev NOD2 in NOD1, novi modulatorji napetostno odvisnih natrijevih kanalov in PXR antagonisti, zaviralci encima butirilholin-esteraze, ki je pomembna tarča za lajšanje simptomov Alzheimerjeve bolezni in ligandi FimH - adhezijskega receptorja za ogljikove hidrate so pomemben prispevek k razvoju učinkovin na različnih terapevtskih področjih.

Pomen rezultatov raziskovalnega raziskovalnega programa za znanost v širšem (svetovnem smislu) je tako v

- odkritju novih selektivnih inhibitorjev encimov in antagonistov receptorjev kot novih antitrombotičnih, protibakterijskih, in protitumornih učinkovin s potencialom za razvoj v farmacevtski industriji;
- vpeljavitvi koncepta načrtovanja multiplih ligandov kot nove paradigme odkrivanja protibakterijskih, antitrombotičnih in protitumornih učinkovin
- identifikaciji novih tarčnih makromolekul v regulaciji apoptoze in razvoj učinkovin, ki modulirajo njihovo aktivnost
- razvoju novih pristopov načrtovanja in sinteze multiplih ligandov
- razvoju novih pristopov racionalnega načrtovanja in sinteze učinkovin
- razvoju novih sinteznih metod
- razvoju novih mimetikov peptidov, sladkorjev in lipidov
- razvoju novih molekularnih orodij za študij bioloških makromolekul in bioloških procesov

ANG

Importance of the proposed research programme for the development of science resides in discovery of novel bioactive compounds with a potential for development to drugs in important therapeutic areas and in (ii) development of methods for their design, synthesis and mechanism of action studies at molecular level.

In the period from 2009 till 2014 the research programme importantly contributed to discovery of innovative antibacterial agents with new mechanisms of action (MurA-F inhibitors, D-Ala-D-Ala ligase inhibitors, D-aspartate ligase inhibitors, inhibitors of transglycosylase and transpeptidase domains of penicillin-binding proteins, gyrase B and topoisomerase IV inhibitors) which is a big challenge for science worldwide due to increasing resistance of bacteria to currently used antibacterial drugs.

Glycomimetic DC-SIGN receptor (lectin involved in recognition and elimination of bacteria in early infection phases) antagonists with high binding affinity in comparison to D-manose are an important contribution to discovery of novel antibacterial agents. The results obtained in DC-SIGN field offer an opportunity for establishing a spin-off company.

A high worldwide incidence of cardiovascular and thrombotic diseases which is especially threatening in developed countries requests an intensive search for new antithrombotics. The research programme results in application of a concept of designed multiple ligands to discovery of novel antithrombotic agents (thrombin inhibitor/ fibrinogen receptor antagonist, factor Xa inhibitor/fibrinogen receptor antagonist) could provide the basis for antithrombotic agents of the future.

Application of up to date genomic technologies, interdisciplinary approach and intensive international cooperation of the research programme enabled successful identification of new



proapoptotic molecules. Understanding the mechanisms of apoptosis regulation and successful modulation of this process will pave the way to more rational design of new anticancer drugs interfering with the process of apoptosis.

The identified low molecular weight  $17\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase (17-HSD) and aldo-keto-reductase AKR1C1-AKR1C4 inhibitors possess a potential for further development towards drugs for treatment of hormone-dependant cancers.

The developed new molecular tools for EPR spectroscopy and fluorescence microscopy/ spectroscopy are an important contribution to mechanism-of-action studies of various molecules and processes (apoptosis induction, studies of membrane domains, transmembrane signalling).

The identified novel cathepsin H and L inhibitors, NOD1 and NOD2 agonists and antagonists, novel modulators of voltage-gated sodium channels and PXR antagonists, inhibitors of butyrylcholine esterase – an important target involved in pathology of Alzheimer disease and FimH (adhesive receptor for carbohydrates) ligands are all important contributions to drug discovery in different therapeutic areas.

The importance of results of the research programme for science in the period 2009-2014 is thus in

- discovery of novel enzyme inhibitors and modulators of receptors as novel antibacterial, antithrombotic and antitumor agents with potential for further development in pharmaceutical industry
- application and development of a paradigm of designed multiple ligands in the discovery of antibacterial, antithrombotic and antitumor drugs
- identification of new target macromolecules involved in regulation of apoptosis and discovery of new apoptosis modulating compounds
- new approaches to the design of multiple ligands
- new approaches to rational drug design and drug synthesis
- development of new synthetic methods
- development of new mimetics of peptides, sugars and lipids
- development of new molecular tools for study of biological processes and biological macromolecules

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

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. Kljub temu, da je domača farmacevtska industrija generična, to ne izključuje njenega razvoja in usmerjenosti v raziskovalno usmerjeno farmacevtsko industrijo v prihodnosti. Zato je izobraževanje kreativnih in kompetentnih znanstvenikov, ki izhajajo iz našega programa, pomemben doprinos k tej pomembni družbeno-ekonomski nalogi.

V okviru raziskovalnega programa smo generirali nova in osvajali obstoječa znanja, ki so pomembna za trajnostni razvoj raziskav povezanih z zdravlili in razvoj farmacevtske industrije v Sloveniji. Večina rezultatov raziskovalnega programa v obdobju 2009-2014 sicer sodi na področje temeljnega znanja o terapevtski modulaciji izbranih tarč udeleženih pri številnih patoloških procesih, ki so pomembni za razvoj novih zdravilnih učinkovin s strani inovatorske farmacevtske industrije, vendar pa imajo nekateri rezultati, zaščiteni s podeljenimi patenti, potencial za direktno uporabo pri razvoju novih učinkovin v farmacevtski industriji preko licenciranja. Nove biološko aktivne spojine z visokim potencialom za razvoj v spojine vodnice in učinkovine so odlično izhodišče za razvoj v inovativna zdravila v sodelovanju med slovensko in mednarodno farmacevtsko industrijo. Rezultati povezani z razvojem alternativnih sinteznih poti, zaščitenih s patentnimi prijavi, so direktno uporabni za generično farmacevtsko industrijo v Sloveniji. Številni podeljeni nacionalni patenti omogočajo trženje nekaterih produktov rastlinskega izvora s strani slovenskega privatnega podjetja. Določeni rezultati raziskovalnega

programa so dosegli nivo tehnološke dovršenosti, ki omogoča ustanovitev "spin-off" podjetja.

Pridobljene informacije o pojavih in škodljivih učinkih nekaterih kemikalij na zdravje človeka bodo imele pomemben doprinos pri pripravi smernic, harmonizacijo direktiv in predpisov ter oceno in upravljanje tveganja na nacionalni in evropski ravni, kar bo značilno prispevalo k zaščiti zdravja ljudi.

V okviru raziskovalnega programa v obdobju 2009-2014 izobraženi mladi doktorji znanosti so vrhunsko usposobljeni za samostojno delo v raziskovalnih laboratorijih farmacevtske industrije, kjer bodo predstavljali nova raziskovalna jedra. Seveda bodo 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. Šestindvajset uspešno zaključenih doktoratov znanosti, pri katerih so bili mentorji člani naše programske skupine, so eden od ključnih družbeno-ekonomskih dosežkov raziskovalnega programa.

Doseganje znanstvene odličnosti, ki je bil eden od glavnih ciljev raziskovalnega programa, je preko objav v vodilnih znanstvenih revijah ter predstavitve rezultatov na najpomembnejših mednarodnih konferencah po svetu pomembno prispevalo k ugledu slovenske znanosti. Široka mreža mednarodnega sodelovanja, ki je ena od pomembnih značilnosti tega programa, je odličen način za promocijo slovenske znanosti in vzpostavitev strateških povezav, ki bodo prispevale k slovenski in svetovni znanosti. Omenjene aktivnosti so in bodo pomembno prispevale k prepoznavnosti Slovenije in k utrjevanju slovenske nacionalne identitete v Evropi in v svetu.

Pomemben družbeno ekonomski vidik predstavlja tudi načrtna predstavitve rezultatov raziskovalnega programa študentom in širši populaciji preko različnih medijev in s tem doprinos k popularizaciji znanosti med mladimi in v družbi.

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 pharmaceutical industry and education of creative and competent scientists in research programme such as this one importantly contributes to this important socio-economic task.

In the period from 2009 till 2014 the research programme generated new and mastered the existing knowledge both of which are of paramount importance for sustained development of pharmaceutical industry and drug – oriented research in Slovenia. Although the major part of results of the completed research programme period can be regarded as precompetitive research results which provide valuable new knowledge on therapeutic modulation of selected drug targets involved in different pathological processes, important for development of new drugs in innovative pharmaceutical industry, some results, protected by awarded patents, have a potential of their direct application for new drug development in pharmaceutical industry on a competitive level through licensing. Novel bioactive compounds with a high potential for development to lead compounds and drugs resulting from the research programme can be a good starting point for development of innovative medicines in cooperation of the Slovenian and international pharmaceutical industry. The results related to development of alternative synthetic procedures, protected by several patent applications, find their direct application in Slovenian generic pharmaceutical industry. Several awarded national patents provide a basis for commercialization of some products of plant origin by a Slovenian private company. Some results of the research programme have reached a level of technological maturity which will enable founding of a spin-off company.

Information gained on the occurrence and harmful effects of some chemicals on human health are a very important contribution to the preparation of guidelines, directives and regulations for the harmonized assessment and risk management at national and European level, which will significantly contribute to the protection of public health.

Young scientists educated in the past research programme period will gain competences for autonomous creative work in pharmaceutical industry, where they will create novel research focuses. They are perfectly trained for research work at universities, other research institutes and governmental agencies. Twenty-six successfully completed doctorates mentored by the research programme team members prove this concept as one of major socio-economic achievements of the research programme in the past and are a guarantee for prosperity in the future.

Fostering scientific excellence was one of major goals of the research programme, contributed to affirmation of Slovenian science through publications in leading scientific journals and participation at most important international scientific conferences worldwide. A broad network of international collaborations which are an important attribute of the research programme is a good way for promotion of Slovenian science and establishing strategic alliances for the benefit of Slovenian and global science. All these activities contribute to creation and preservation of the country's national identity in Europe and in the world.

Dissemination of results of the research programme to students and general population through media as one of priority outreach activities of the research programme team contributed to popularization of science among young people and in the society.

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	3
bolonjski program - II. stopnja	32
univerzitetni (stari) program	112

### 10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
32321	Katra Kolšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
37786	Jan Schmidt	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32036	Martina Hrast	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31492	Uroš Trstenjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Mitja Kovač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29903	Veronika Škedelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30816	Izidor Sosič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24531	Tanja Vehovec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32034	Martina Gobec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Miha Vivoda	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28905	Nace Zidar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Štefan Starčevič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29773	Samo Turk	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29602	Matevž Prijatelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28334	Tihomir Tomašič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
23364	Petra Kolenc Peitl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

35864	Miloš Ilić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26493	Matej Živec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26496	Žiga Jakopin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28862	Roman Šink	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25491	Miha Milek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25490	Matej Sova	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27782	Andreja Kovač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26498	Teja Čelhar Kenanova	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33054	Aleš Žula	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33052	Žiga Hodnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
32321	Katra Kolšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
32036	Martina Hrast	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
31492	Uroš Trstenjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29903	Veronika Škedelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
30816	Izidor Sosič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
32034	Martina Gobec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
28905	Nace Zidar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29773	Samo Turk	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
29602	Matevž Prijatelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
28334	Tihomir Tomašič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
26493	Matej Živec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
26496	Žiga Jakopin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
25491	Miha Milek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
25490	Matej Sova	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
26498	Teja Čelhar Kenanova	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	

Legenda zaposlitev:

**A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi**B** - gospodarstvo**C** - javna uprava**D** - družbene dejavnosti**E** - tujina**F** - drugo

**12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Jose Maria Zapico	A - raziskovalec/strokovnjak	3	
0	Sotirios Katsamakas	C - študent - doktorand	12	
0	Petra Dunkel	C - študent - doktorand	5	
0	Balazs Balogh	C - študent - doktorand	5	
0	Tina Medančič	A - raziskovalec/strokovnjak	2	
0	Riin Tamm	C - študent - doktorand	4	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent - doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

**13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>**

SLO

V obdobju od 2009 do 2014 so člani programske skupine sodelovali pri treh EU projektih in šestih COST akcijah, ki so navedeni v nadaljevanju:

- EUR-INTAFAR (Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance), FP6 EU Projekt št. 512138, trajanje od 1.1.2005 do 30.06.2010, vodja/koordinator na UL FFA prof. dr. S. Gobec.
- ORCHID (Open Collaborative Model for Tuberculosis Lead Optimisation), FP7 EU Projekt št. 261378, trajanje od 1.1.2011 do 31.12.2014, vodja/koordinator na UL FFA prof. dr. S. Gobec.
- MAREX (Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds: From Discovery to Sustainable Production and Industrial Applications), FP7 EU Projekt št. 245137, trajanje od 1.8.2010 do 31.7.2014, vodja/koordinator na UL-FFA prof. dr. D. Kikelj
- COST Akcija CM0602 (Inhibitors of angiogenesis: design, synthesis and biological exploitation; ANGIOKEM), trajanje od 7.6.2007 do 6.6.2011 (prof. dr. D. Kikelj)
- COST Akcija CM1106 (Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells), trajanje od 28.3.2012 do 27.3.2016 (prof. dr. D. Kikelj)
- COST Akcija CM0801 (New Drugs for Neglected Diseases), trajanje od 28.11.2008 do 27.11.2012 (izr. prof. dr. L. Peterlin Mašič)
- COST Akcija CM1201 (Biomimetic Radical Chemistry), trajanje od 6.12.2012. do 5.12.2016 (prof. dr. M. Sollner Dolenc)
- COST Akcija TD0905 (Epigenetics - From Bench to Bedside), trajanje od 16.6.2010 do 15.6.2014 (doc. dr. J. Ilaš)
- COST Akcija CM1307 (Targeted chemotherapy towards diseases caused by endoparasites), trajanje od 12.3.2014 do 11.3.2018 (izr. prof. dr. L. Peterlin Mašič)

Drugi mednarodni projekti pri katerih so sodelovali člani programske skupine v obdobju 2009-2014:

- 2008-2009: bilateralni projekt Srbija-Slovenija (BI-RS/0809014): "Nizkomolekularni encimski inhibitorji kot potencialne promikrobne in protitumorne učinkovine" (prof. dr. S. Gobec)
- 2009-2010: bilateralni projekt Madžarska-Slovenija (BI-HU/09-10-006 ): "Nove biološko aktivne spojine z dualnim delovanjem - strategije načrtovanja in sinteze" (prof. dr. D. Kikelj)
- 2012-2013: bilateralni projekt Francija-Slovenija (BI-FR/12-13-PROTEUS-007): "Sinteza, radiooznačevanje in biološko vrednotenje fluoriranih derivatov benzovesamikola kot potencialnih radioaktivno označenih ligandov za vezikularni prenašalec acetilholina" (izr. prof. dr. Marko Anderluh)
- 2012-2013: bilateralni projekt Finska-Slovenija (BI-FI/12-13-004): Sinteza in biološko vrednotenje novih učinkovin na podlagi biološko aktivnih spojin iz morskih organizmov" (izr. prof. dr. L. Peterlin Mašič)
- 2011-2012: bilateralni projekt Valonija-Slovenija (BI-BE/11-12-V-002): "Novi inhibitorji penicilin vezavnih proteinov" (prof. dr. S. Gobec)
- 2012-2013: bilateralni projekt Slovenija-Francija (BI-FR/12-13-PROTEUS-04 ): "Odkrivanje novih protibakterijskih učinkovin: razvoj inhibitorjev in strukturna karakterizacija njihovih kompleksov z encimi biosinteze peptidoglikana" (prof. dr. S. Gobec)
- 2008-2010. bilateralni projekt CEA-ARRS (MAL): "Modulacija apoptoze pri limfomih" (prof. dr. I. Mlinarič Raščan)
- 2014 -2015: bilateralni projekt ARRS-BI-RS-JR-Prijava/2013/32 – "Rešetanje usmerjenih kemijskih knjižnic na protibakterijsko in protivnetno delovanje" (Izr. Prof. dr. Marko Anderluh)
- 2011-2013: bilateralni projekt CEA-MVZT (EPTA): "EP4 receptor kot potencialna tarča" (prof. dr. I. Mlinarič Raščan)
- 2009-2013: Skupno podiplomsko izobraževanje s področja radiofarmacije (ETH Zurich-UL-FFA Ljubljana, Univerza Frankfurt) ((prof. dr. I. Mlinarič Raščan)
- 2014: Projekt LEONARDO da VINCI MOBILITY PROGRAMME (Izr. prof. dr. M. Anderluh)
- Program CARMUSYS: "Carbohydrate as multivalent System Study Tools Ties pathogen Interactions with DC-SIGN" (izr. prof. dr. M. Anderluh kot zunanji član)

#### **14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

- 2009-2014: 17 zaključenih raziskovalno- razvojnih projektov za Lek farmacevtsko družbo d.d. in Krko d.d. (nosilci prof. dr. S. Gobec, izr. prof. dr. M. Anderluh, doc. dr. J. Ilaš, doc. dr. J. Mravljak, doc. dr. J. Cesar)
- 2013-2014: "Raziskovalni vavčer", projekt Ministrstva za izobraževanje, znanost in šport, izveden v sodelovanju s Lekom farmacevtsko družbo d.d. (prof. dr. S. Gobec)
- 2014-2015, "Raziskovalci na začetku kariere ", projekt Ministrstva za izobraževanje, znanost in šport, izveden v sodelovanju s Lekom farmacevtsko družbo d.d. (prof. dr. D.



Kikelj, prof. dr. S. Gobec, dr. M. Hrast, dr. U. Trstenjak

- 1.4.2014-30.9.2014: Projekt na razpisu PO KREATIVNI POTI DO PRAKTIČNEGA ZNANJA "Razvoj sinteze farmacevtske učinkovine" s farmacevtsko družbo Lek d.d (Izr. Prof. dr. Marko Anderluh)

### 15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)<sup>17</sup>

SLO

Možnosti za uporabo rezultatov programa je v potencialnem razvoju učinkovin za različna terapevtska področja na svetovnem nivoju. Večino dobljenih rezultatov lahko označimo kot rezultate predkonkurenčnih raziskav, ki prinašajo novo pomembno znanje o modulaciji izbranih tarč udeleženi v različnih patoloških procesih, dragoceno za raziskave novih učinkovin v farmacevtski industriji na konkurenčnem nivoju. Del rezultatov, ki je zaščiten s podeljenimi patenti, omogoča direktno uporabo rezultatov pri razvoju novih učinkovin v farmacevtski industriji na konkurenčnem nivoju preko prodaje licenc. Prav tako so v domači generični farmacevtski industriji direktno uporabni rezultati, ki se nanašajo na razvoj novih alternativnih sinteznih poti in so zaščiteni s patentnimi prijavi.

Primer tehnološke zrelosti raziskav v okviru programa in možnosti njihove implementacije v praksi ponujata sinteza in vrednotenje pH občutljivih fluorescenčnih prob za vizualizacijo celičnih organelov. Na FFA se že dalj časa ukvarjamo s sintezo »po meri« narejenih fluorescenčnih prob in smo tako pripravili pH občutljivo probo, katero smo skupaj s strokovnjaki na IJS biološko ovrednotili in ugotovili, da s pomočjo konfokalne mikroskopije omogoča spremljanje internalizacije probe v kisle celične organele. To je dober primer sposobnosti izdelave ciljne probe po meri. Tovrstne probe oz. izdelavo prob po meri bi lahko tržili, kar je lahko osnova za spin-off podjetje.

Tudi s podeljenimi slovenskimi patenti zaščiteni postopki za pripravo ekstraktov skorje bele jelke so osnova za njihovo komercializacijo v sodelovanju s slovensko firmo.

### 16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	30.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	<p>Potrebna infrastruktura že obstaja na FFA. Prostore in opremo bi lahko uporabljali v zameno za najemnino, ki bi jo podjetje plačevalo FFA. Za popolnoma samostojno podjetje bi potrebovali cca 70 m<sup>2</sup> velik laboratorij s standardno opremo za izvedbo organske sinteze ter eno pisarno.</p> <p>Finančni vložek bi uporabili za plačilo najema infrastrukture in zagon oglaševalske kampanije ter udeležbo na kongresih z namenom privabljanja</p>

potencialnih strank.

## 17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>

### 17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Mimetiki solomonsterolov A in B z bazedoksifenskim skeletom kot novi antagonisti pregnanskega X receptorja

Vir: J. Med. Chem. 2014, 57, 4819-4833.

Jedrni receptor PXR je senzor za ksenobiotike in regulira transkripcijo genov, ki kodirajo encime udeležene pri metabolizmu učinkovin in transportne proteine. Prekomerno izražanje PXR v rakavih celicah kaže na njegovo vlogo pri razvoju kemoresistence. Morska steroida solomonsterol A in B iz pacifiške spužve *Theonella swinhoei* sta navdihnili načrtovanje in sintezo mimetikov solomonsterolov z bazedoksifenskim skeletom, ki so omogočili odkritje antagonistov PXR. Z luciferaznim testom na HepG2 celicah, ki so izražale PXR, smo med sintetiziranimi spojinami identificirali več obetavnih antagonistov PXR, med katerimi sta bila najmočnejša spojini 20 (IC<sub>50</sub> = 11 µM) in 24 (IC<sub>50</sub> = 14 µM), ki sta zavirali ekspresijo PXR in ekspresijo CYP3A4. Spojini 20 in 24 imata kot nova PXR antagonista potencial za zaviranje metabolizma učinkovin.

### 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Organizacija kongresa "International Symposium on Medicinal Chemistry" leta 2018 v Sloveniji

Vir: <http://www.efmc.info/>

Sekcija za farmacevtsko kemijo Slovenskega kemijskega društva, pri kateri člani programske skupine vodilno vlogo, je v letu 2014 dobila organizacijo kongresa "XXV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2018) leta 2018 v Ljubljani. EFMC-ISMC je najpomembnejši kongres s področja farmacevtske kemije v Evropi, na katerem se vsako drugo leto zbere okrog 1200 raziskovalcev s celega sveta. Pridobitev organizacije tega kongresa je veliko priznanje za farmacevtsko kemijo v Sloveniji.

## 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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
matične RO (JRO in/ali RO s  
koncesijo):*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za  
farmacijo

Danijel Kikelj

ŽIG

Kraj in datum: 

Ljubljana	15.3.2015
-----------	-----------

**Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/172**

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

74-08-3A-49-90-CC-70-34-11-3A-C8-E5-51-16-E3-71-56-B0-6A-08

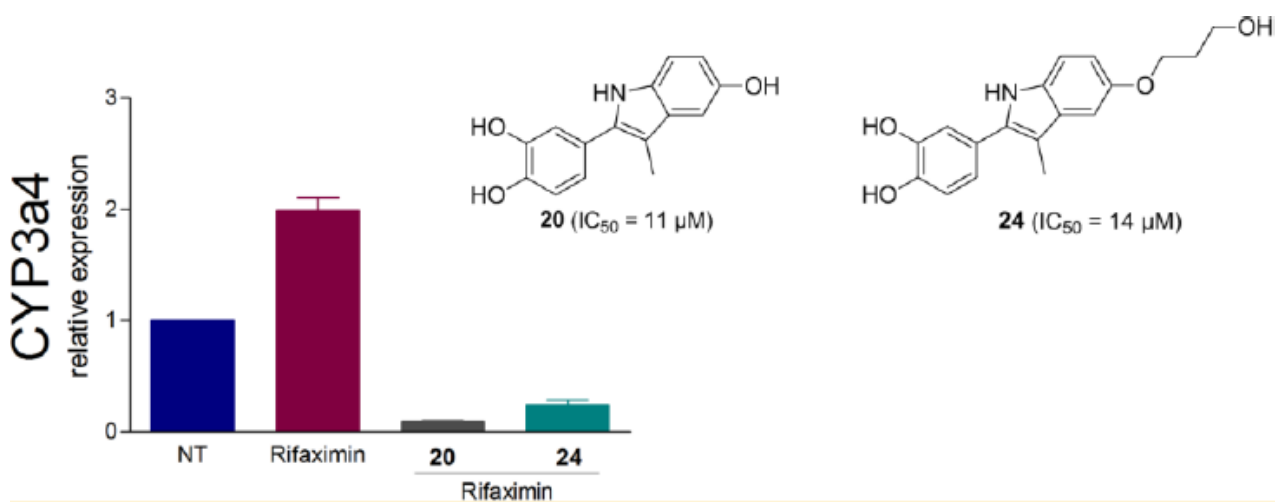
## **Priloga 1**

VEDA Naravoslovje

Področje: 1.09 Farmacija

Dosežek 1: Mimetiki solomonsterolov A in B z bazedoksifenskim skeletom kot novi antagonisti pregnanskega X receptorja

Vir: HODNIK, Žiga, PETERLIN-MAŠIČ, Lucija, TOMAŠIČ, Tihomir, SMODIŠ, Domen, D'AMORE, Claudio, FIORUCCI, Stefano, KIKELJ, Danijel: Bazedoxifene scaffold-based mimetics of solomonsterols A and B as novel pregnane X receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 4819-4833.



Pregnanski X receptor (PXR) spada v družino jedrnih receptorjev in deluje kot senzor za telesu tuje substance (ksenobiotike) ter regulira transkripcijo genov, ki kodirajo encime udeležene pri metabolizmu učinkovin in transkripcijo genov, ki kodirajo celične transportne proteine. Prekomerno izražanje PXR v nekaterih rakavih celicah kaže na njegovo vlogo pri razvoju resistance celic na protitumorne učinkovine. Morska steroida solomonsterol A in solomonsterol B, izolirana iz pacifiške spužve *Theonella swinhoei* v okviru EU projekta MAREX sta navdihnili načrtovanje in sintezo mimetikov solomonsterolov z bazedoksifenskim skeletom, ki so omogočili odkritje novih antagonistov PXR. S pomočjo luciferaznega testa na HepG2 celicah, ki so izražale PXR, smo med sintetiziranimi spojinami identificirali več obetavnih antagonistov PXR, med katerimi sta bila najmočnejša antagonistna spojini 20 (IC<sub>50</sub> = 11 μM) in 24 (IC<sub>50</sub> = 14 μM), ki sta izkazovali zaviranje ekspresije PXR in zaviranje s PXR inducirane ekspresije citokroma CYP3A4. Spojini 20 in 24 imata kot nova PXR antagonista potencial za zaviranje metabolizma učinkovin.