

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/423

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P4-0127
Naslov programa	Farmacevtska biotehnologija: človek in okolje
Vodja programa	4648 Janko Kos
Obseg raziskovalnih ur	34.850
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	106 Institut "Jožef Stefan" 787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Programska skupina Farmacevtska biotehnologija: človek in okolje je v preteklem programskem obdobju tako na bazičnem, kot tudi na aplikativnem področju dosegla zastavljene cilje in uspešno povezala podporočja farmacevtske in tumorske biologije z rastlinsko in klinično biokemijo.

Skupina A: Proučevanje rastlinskih in glivnih peptidnih molekul: Eden od naših ciljev ciljev v preteklem programskem obdobju je bilo proučevanje biološko aktivnih proteinov, pridobljenih iz gozdnih gob prostotrošnic (bazidiomicet) pri čemer smo se osredotočili na gobo meglenko *Clitocybe nebularis*. Prvi smo odkrili in opisali več tipov: serinske in aspartatne endogene proteaze, proteinske inhibitorje cisteinskih (mikocipine) in serinskih (CNSPI-je) proteaz, ter več vrst lektinov. Vsi navedeni proteini so bili na novo odkriti, zato jim je bilo potrebno določiti osnovne proteinske (molsko maso, aminokislinsko zaporedje, kinetične lastnosti, specifičnost) ter genske karakteristike (struktura celotnega gena, heterogenost ipd). Izbrane med njimi smo klonirali, heterologno izrazili v bakterijskem ekspresijskem sistemu in primerjali lastnosti rekombinantnih z naravnimi proteini. Kljub razlikam v aminokislinskem zaporedju so se rekombinantni proteini izkazali enakovredni naravnim v vseh biokemijskih lastnostih. Kot prvi smo pokazali na izjemno bogastvo različnih proteaz v prostotrošnicah, med drugimi se v njih pojavljajo tudi cisteinske proteaze. S tem smo posredno pokazali na fiziološko vlogo mikocipinov v gobah (*Biol. Chem. 2006, J. Biotechnol. 2007, Protein Expr. Purif. 2007*).

Proučevali smo tudi možnosti uporabe gobjih proteinov. Tako sta se oba tipa proteaznih inhibitorjev izkazala kot učinkovita nizkotoksična insekticida. Njun mehanizem delovanja lahko razložimo z inhibicijo prebavnih encimov vinske mušice in koloradskega hrošča, ki smo ju uporabili kot modelna insekta. Še znatno učinkovitejši je bil laktozil lektin CNL19 z najnižjim LD50 med insekticidnimi beljakovinami, poznanimi iz literature. Mehanizem njegovega delovanja bo treba še določiti. Pomembno je, da gre v vseh primerih za naravne, okolju in zdravju prijazne spojine, potencialno uporabne za zaščito rastlin (*Mycol. Res. 2007, Food Technol. Biotechnol. 2007*).

Za uporabo v medicini smo oba tipa inhibitorjev pretestirali z različnimi človeškimi

cisteinskimi in serinskimi proteazami. Kinetični rezultati so pokazali, da sta učinkovita in precej selektivna regulatorja aktivnosti tistih človeških encimov, ki imajo pomembno vlogo v patoloških stanjih. Njun največji potencial kot novih učinkovin bi utegnil biti v njuni popolnoma novi strukturi in mehanizmu delovanja (*Acta Crystal. 2006*).

Podrobneje smo raziskali tudi lastnosti in učinke laktozil lektina CNLL19. S testom inhibicije aglutinacije eritrocitov z dodanimi di- in polisaharidi različnega izvora smo določili njegovo specifičnost, ki skupaj z določeno primarno strukturo kaže na ricinski tip lektina.

Z vidika odziva rastlin na biotični in abiotični stres smo proučevali različne proteine iz modelnih rastlin. Kot pomembne smo določili linuzitinu podobne proteine iz lanu in serinske proteaze v fižolu. Pomembnost teh proteaz smo dokazali tudi s proučevanjem specifičnega odziva na pomanjkanje vode pri modelni rastlini *Ramonda sebica*, ki je sposobna oživitve ob popolni rehidraciji (*Int. J. Plant Sci. 2006, J. Plant Physiol. 2004*).

Skupina B: Farmacevtska biologija: Na področju farmacevtske biologije smo v preteklem obdobju velik del raziskav namenili razvoju tehnologije bakteriofagnega prikaza. Uspeli smo pridobiti specifične inhibitorne peptide cisteinskih proteaz katepsina L in K v nanomolarnem območju, kakor tudi inhibitorni peptid pankreasne lipaze v mikromolarnem območju (*FEBS Letters 2005, 2006; J. Lipid Res. 2006, Inter. J. Pharm, 2006*). Na osnovi pridobljenega aminokislinskega zaporedja smo sintetizirali peptide, jih uporabili v kinetičnih študijah in najbolj inhibitorne med njimi uporabili za pripravo peptidomimetikov. Tako smo sintetizirali čez 20 različnih spojin in jim izmerili inhibicijo na katepsine. Znanstno smo tudi izboljšali metodo selekcije bakteriofagov z metodo ultrazvoka (*Biotechniques, 2008*). Rezultate smo tudi ustrezno zaščitili, saj smo skupaj s farmacevtsko družbo Novartis pripravili evropsko patentno prijavo.

Na osnovi znanega aminokislinskega zaporedja izoliranega sladkega proteina brazeina iz afriške rastline *Pentadiplanda brazzeana*, smo pripravili sintezni gen, ki kodira za brazein in ga vstavili v plazmid ter kasneje genom mlečnokislinske bakterije *Lactobacillus lactis*, kakor tudi v plazmid za izražanje brazeina v *E. coli*. Uspeli smo izraziti večje količine brazeina v *E. coli*, v teku pa je izboljšava ekspresije brazeina v mlečnokislinskih bakterijah (*Appl. Microbiol. Biotechnol. 2006, Lettr. Appl. Microbiol. 2008*).

Zaključili smo z študijo vpliva kalcipotriola na izražanje genov v keratinocitih in ugotovili, da je protiluskavično delovanje kalcipotriola povezano z nadizražanjem oziroma podizražanjem nekaterih genov. Tako smo z metodo diferencialnega izraza genov ugotovili, da se ob dodatku kalcipotriola podizrazita gena za PKII in EGR1, kar smo dodatno potrdili z dvodimenzionalno elektroforezo in RNAi študijo. Ugotovitve, ki smo jih dognali na celičnem modelu primarnih keratinocitov, smo prenesli na model z luskavico obolele kože in prišli do zelo podobnih ugotovitev (*Pharm. Res. 2008*). Z metodo diferencialnega izražanja genov pa smo uspeli določiti tudi mehanizem sprožitve apoptoze pri uporabi izvlečka bele omele, s podobno tehnologijo, dvodimenzionalno elektroforezo, pa smo ugotovili, da se po dodatku ibogaina tudi na področju dela možganskih celic začno diferencialno izražati geni in translacijski produkti, ki spremenijo energetska stanja celic, kar bi bilo lahko pojasnilo za uporabo ibogaina pri odvajanju od raznih oblik zasvojenosti (*Eur. J. Pharmacol. 2006*).

Uspešno smo razvili analize metode za določevanje antibiotikov, vitaminov, prehranskih dodatkov in sekundanih metabolitov v hrani in zdravilih s pomočjo kapilarne elektroforeze (*Electrophoresis 2007*). Odkrili smo, da se obetavni novi antibiotiki nahajajo v lesnih gobah *Serpula lacrymans* in *Nectria vilior*. Ti novi antibiotiki so še posebno zanimivi zaradi njihove termostabilnosti. Med metodami za zagotavljanje in vrednotenje fitokemijske kvalitete zdravil rastlinskega izvora smo najodmevnejše rezultate dosegli pri vrsti *Echinacea purpurea* (škrlatni ameriški slamnik). S pomočjo kapilarne elektroforeze smo razvili metodo za analizo fenolnih kislin. Za Evropsko agencijo za zdravila (EMA) v Londonu smo pripravili ekspertno poročilo o tej rastlini, kar je bila podlaga, da je Odbor za zdravila rastlinskega izvora pri EMA-i marca 2008 sprejel Evropske monografije o tej rastlini. Razvili smo tudi več metod za preverjanje botanične identitete rastlinskih drog. Na modelnem rodu *Epilobium* smo s pomočjo kapilarno elektroforetske in HPLC metode dosegli med 60 in 70 % točnost identifikacije vrste izmed 15 možnih vrst. Še uspešnejša (90 % točnost) je bila metoda, ki smo jo razvili s pomočjo ATR infrardeče spektroskopije. Pri tej metodi smo uspeli preverjati identiteto direktno na celih vzorcih rastlinskih listov.

Med prehransko zanimivimi sekundarnimi metaboliti smo se največ ukvarjali z antioksidanti. Ajda ima med rastlinami, iz katerih pripravljamo moko, največjo vsebnost antioksidantov, predvsem na račun flavonoida rutina. Dober vir antioksidantov za prehranska dopolnila, smo našli tudi v odpadnih jabolčnih tropinah ter lubju smreke in jelke. (*Food Chem. 2008*).

Skupina C: Področje klinične biokemije:

Galaktozemija, laktozna intoleranca/toleranca in katarakte: Vpeljali smo metodo za merjenje aktivnosti GALE, za dokazovanje mutacije K285N in tihe mutacije L218L v genu za GALT

(Duarte1) in polimorfizma C/T v genu za laktazo-florizin hidrolazo (PCR, RFLP). Ugotovili smo da sta aktivnosti GALT in GALE pri bolnikih s katarakto značilno znižani, da je heterozigotna prisotnost mutacije za klasično galaktozemijo K285N v GALT genu vzrok za znižane aktivnosti GALT in je rizični dejavnik pri nastanku idiopatske presenilne katarakte. Duarte aleli verjetno premalo znižajo aktivnost GALT, da bi prispevali k nastanku sive mreže. Poleg tega smo ugotovili, da so katarakte najbolj pogoste pri osebah z visoko aktivnostjo laktaze (CT in TT genotip), ki imajo hkrati nizko aktivnost GALT in pogosto uživajo polnomastno mleko. Ugotovili smo tudi pojavnost laktozne intolerance v slovenski populaciji, ki je 39%. (*Clin. Biochem. 2008*)

Mutacije v genu za GALT kot možen genetski vzrok ovarijskih sprememb: Vpeljali smo metodo za izolacijo DNA iz folikularne tekočine, kar je omogočilo retrospektivno študijo pri skupini neplodnih preiskovank, pri katerih je bil neuspešno izveden postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo in skupini preiskovank z amenorejo. Ugotovili smo, da najbolj pogosti mutaciji za klasično galaktozemijo Q188R in K285N ter N314D za Duarte galaktozemijo niso povezane z infertilnostjo in amenorejo (*Fertil. Steril. 2005*).

Raziskovanje genetskega ozadja hiperhomocisteinemije pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo:

Merili smo koncentracije homocisteina, folata in vitamina B12 pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo in pri kontrolni skupini navidezno zdravih ljudi. Vpeljali smo metode (PCR, RFLP) za ugotavljanje pogostosti mutacij: 677C>T v genu za 5,10-metilretrahidrolat reduktazo, 1420C>T v genu za serin hidrosimetiltransferazo in 1947G>A v genu za katehol-O-metiltransferazo pri bolnikih in kontrolni skupini ter analizirali povezanost genotipov s koncentracijo homocisteina, folata in vitamina B12 (2 članka v objavi)

Gilbertov sindrom in neonatalna hiperbilirubinemija: Vpeljali smo metodo (PCR, SSCP in potrjevanje s sekvenčno analizo) za ugotavljanje za Gilbertov sindrom značilnih sprememb (TA) 5-8 TAA v promotorski regiji gena za uridin-difosfat-glukuronil-transferazo 1A (UGT1A) pri bolnikih z neonatalno nekonjugirano hiperbilirubinemijo. Ugotovili smo, da je pogostost Gilbertovega sindroma v zdravi slovenski populaciji 14%. Poleg tega smo odkrili en primer polimorfizma 7/8, kar je izjemna redkost za belo raso (*Blood Cells Mol. Diseases 2007*)

Skupina D: Področje tumorske biologije in biokemije: Proučevali smo vlogo proteaz pri osnovnih procesih, ki vodijo do nastanka in napredovanja malignih bolezni. V prvem delu smo se osredotočili predvsem na tumorsko invazijo in angiogenezo, pri tem pa na razgradnjo proteinskih komponent zunajceličnega matriksa (ECM), ki je ključen mehanizem pri omenjenih procesih. Dokazali smo, da sta izmed cisteinskih proteaz predvsem katepsina B in L tista, ki sodelujeta pri razgradnji ECM. Njunjo delovanje pa ni zunajcelično, ampak znotrajcelično, saj se deloma razgrajeni ECM internalizira in transportira v lizosome, kjer se popolnoma razgradi. Ugotovili smo, da tisti inhibitorji, ki uspejo vstopiti v tumorske celice, učinkovito zavrejo razgradnjo ECM in s tem tudi invazijo, angiogenezo in metastaziranje (*Cancer Cell 2004, J. Chem. Biochem 2006*). Specifična inhibicija katepsinov B in L v tumorskih celicah bi torej lahko zaustavila rast tumorjev, predvsem pa njihovo invazijo in tvorbo metastaz. To lahko zagotovimo s specifičnimi inhibitorji proti posameznemu katepsinu in s primernim dostavnim sistemom. Specifičnost inhibitorjev smo rešili s pripravo nevtralizacijskih monoklonskih protiteles, za katepsin B smo le-te humanizirali in patentno zaščitili. Kot dostavni sistem smo razvili biorazgradljive polimerne (kopolimeri mlečne in glikolne kisline) nanodelce, v katere lahko vklopimo proteinske molekule, ki z klatrinom pogojeno endocitozo hitro vstopajo v tumorske celice in dostavijo učinkovino v lizosome. V primeru katepsinov, ki so lizosomski proteini, je bil tak pristop zelo učinkovit. Specifičnost dostave nanodelcev do tumorskih celic pa smo omogočili s monoklonskimi protitelesi proti citokeratinom, ki se specifično nahajajo na površini nekaterih tumorskih celic. V kokulturah tumorskih celic raka dojke in različnih drugih celic smo nedvoumno dokazali, da naš nanosistem specifično prepozna in vstopa le v tumorske celice (*Exp. Cell Res. 2004, J. Nanosci. Nanotechnol. 2006, FEBS J. 2007, J. Control Release 2008, Cancer Lettr. 2008*).

Promotorska vloga katepsinov B in L in zaviralna vloga inhibitorjev stefinov in cistatinov je osnova za njihovo uporabo v diagnostiki raka. V zadnjem programskem obdobju smo se osredotočili na klinične študije raka glave in vratu in limfomov. Pri raku glave in vratu smo dokazali, da so vrednosti inhibitorja stefina A v tumorjih najmočnejši kazalec prognoze, študijo smo objavili v eni vodilnih revij na tem področju (*Int. J. Radiat. Oncol. 2007*). Za serumske vrednosti cistatina C smo dokazali, da se lahko uporabljajo kot kazalec za spremljanje poteka bolezni pri B-celičnem limfomu in raku glave in vratu (*Cancer Lettr. 2007*) Ta del študij je bil vključen tudi v integrirani projekt 6. okvirnega programa CANCERDEGRADOME.

Za ostale katepsine postaja vedno bolj jasno, da je njihova osnovna funkcija regulacija imunskega odziva, saj se nahajajo večinoma v imunskih celicah. Za katepsin X smo dokazali specifično lokalizacijo v monocitih in makrofagih in ovrgli mnenje o njegovi splošni razširjenosti v celicah in tkivih. Dokazali smo, da je njegova aktivna oblika udeležena pri aktivaciji beta 2

integrinskih receptorjev, ki so ključni proteini pri celični adheziji, migraciji, fagocitozi, aktivaciji in proliferaciji limfocitov T, itd. Inhibicija katepsina X z nevtralizacijskimi protitelesi značilno zavre omenjene procese, podoben efekt ima tudi specifičen nizkomolekularen inhibitor katepsina X (*Exp. Cell. Res. 2004, 2005, Immunology 2008*). Še nepojasna ostaja vloga endogenih inhibitorjev pri regulaciji katepsina X kot pri regulaciji katepsinov, predvsem katepsina S, pri regulaciji predstavitve antigenom limfocitom T (*J. Leukoc. Biol. 2005, Eur, J. Biochem. 2005, Nature Chem. Biol. 2008*).

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Zastavljeni cilji so bili polno realizirani, na nekaterih podpodročjih pa tudi preseženi. S pridobitvijo projekta 6. okvirnega programa EU Cancerdegradome in 7. okvirnega programa EU Nanophoto smo opravili veliko dodatnega raziskovalnega dela predvsem na področju raziskav vloge proteaz in inhibitorjev v procesih nastanka in napredovanja raka in pa razvoja dostavnih sistemov za protitumorsko terapijo. Dodatni projekt ARRS je omogočil tudi bolj obširne raziskave vloge lektinov pri modulaciji imunskega odziva. Nad zastavljenimi cilji je število znanstvenih objav, saj je programska skupina od leta 2004 objavila preko 100 znanstvenih člankov ter 21 poglavij v znanstvenih monografijah. Objave so bile tudi v najuglednejših revijah, kot sta *Cancer Cell* (2004, IF 18,1) in *Nature Chem. Biol.* (2008, IF 12,4). Velika je bila tudi citiranost članov programske skupine. Pogodbeno in drugo sodelovanje z uporabniki znanja je bilo v pričakovanih okvirih, močno pa se je povečala vpetost v univerzitetni pedagoški proces.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

--

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini (proteaze) - v prvem planu.
		ANG	Cysteine cathepsins (proteases) - On the main stage of cancer.
	Opis	SLO	Revialni članek je bil objavljen v eni najbolj uglednih revij na področju raka, kar je veliko priznanje za prejšnje delo na področju proteaz in raka širše skupine v Ljubljani. V članku smo predstavili fiziološko in patološko vlogo cisteinskih katepsinov in njihovih inhibitorjev in podali smernice za nadaljnje raziskave. Pri tem smo izpostavili naše dosežke na tem področju, še posebno vlogo katepsinov B in L pri razgradnji proteinov zunajceličnega matriksa in bazalne membrane, kar predstavlja ključen molekularni mehanizem v procesih tumorske invazije, angiogeneze in metastaziranja.
		ANG	This review paper, published in one of the best journals in the field, is an acknowledgement for whole group working on proteases in Ljubljana. In the paper we demonstrated the physiological and pathological functions of cysteine cathepsins and their inhibitors, and suggested further research goals and directions. We reported our achievements, focusing on the role of cathepsins B and L in the degradation of proteins of the extracellular matrix and basal membrane, which is a key molecular event in processes of tumour invasion, angiogenesis and metastasis.
	Objavljeno v	TURK, Vito, KOS, Janko, TURK, Boris. Cysteine cathepsins (proteases) - On the main stage of cancer. <i>Cancer Cell</i> , 2004, vol. 5, str. 409-410. IF: 18.122, oncology; 3/123	
	Tipologija	1.03 Kratki znanstveni prispevek	
	COBISS.SI-ID	18246695	
2.	Naslov	SLO	Identifikacija proteaz, ki regulirajo razpad eritrocitov s parazitom <i>Plasmodium falciparum</i> .
		ANG	Identification of proteases that regulate erythrocyte rupture by the malaria parasite <i>Plasmodium falciparum</i> .

	Opis	SLO	Članek je rezultat sodelovanja s skupino dr. Bogyo-a s Stanford Univerze. Poznano je, da parazit <i>P. falciparum</i> uide iz gostiteljskih eritrocitov s pomočjo procesa, ki ga regulirajo različne proteaze, ni pa poznano, kakšna je dejanska vloga posamezne proteaze. Razvita je bila metoda, s pomočjo katere smo iz 1200 inhibitorjev serinskih in cisteinskih proteaz izločili tiste, ki zavirajo razkroj eritrocitov s <i>P. falciparum</i> . Na ta način smo ugotovili, da imata pri tem najbolj pomembno vlogo subtilisinska serinska proteaza PfSU B1 in cisteinska proteaza dipeptidil peptidaza 3 (DPAP3).
		ANG	This paper results from the co-operation with Dr. Bogyo from Stanford University . It is known that the parasite <i>P. falciparum</i> escapes from host erythrocytes by a process controlled by proteases, although it was not known which protease is involved. Using a new method we selected, from 1200 inhibitors of serine and cysteine proteases, those that are capable of preventing the destruction of erythrocytes by <i>P. falciparum</i> . In this way we found that the most important proteases in this process are the subtilisin serine protease PfSU B1 and the cysteine protease dipeptidyl peptidase 3 (DPAP3).
	Objavljeno v	A.1 ARASTU-KAPUR, Shirin, PEČAR FONOVIČ, Urša, FONOVIČ, Marko, BOGYO Matthew. Nature Chemical Biology, 2008, vol. 4, str. 203-213. IF (2006): 12.409, biochemistry & molecular biology; 8/262	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	21502759	
3.	Naslov	SLO	Peptidni inhibitor pankreasne lipaze, pridobljen s selekcijo na fagnem prikazu z različnimi elucijskimi startegijami.
		ANG	Peptide inhibitor of pancreatic lipase selected by phage display using different elution strategies.
	Opis	SLO	Debelost je resna kronična bolezen, ki povzroča komplikacije, kot so diabetes, hipertenzija ali osteoartritis. Inhibicija presnove maščob predstavlja pomemben farmacevtski pristop pri zdravljenju te bolezni. Kot pomembna tarča se je izkazala pankreasna fosfolipaza, saj njena zmanjšana aktivnost pripomore k manjši absorpciji maščob v tankem črevesju. V omenjenem članku je prikazana selekcija cikličnih heksapeptidov kot potencialnih inhibitorjev pankreasne fosfolipaze, pridobljenih s pomočjo fagne knjižnice.
		ANG	Obesity is a serious chronic disease, which causes complications such as diabetes, hypertension, and osteoarthritis. Inhibition of lipid metabolism is an important pharmaceutical approach for treatment of this disease. Pancreatic phosphatase was identified as a promising target. In this paper the selection of hexapeptides obtained from a phage library as potential inhibitors of pancreatic phosphatase is demonstrated.
	Objavljeno v	LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, KREFT, Samo, ŠTRUKELJ, Borut. Peptide inhibitor of pancreatic lipase selected by phage display using different elution strategies. Lipid Res, 2005. JCR IF (2004): 4.159, SE (60/261), biochemistry & molecular biology	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	1720433	
4.	Naslov	SLO	Vloga katepsina X pri migraciji in invazivnosti limfocitov T.
		ANG	The role of cathepsin X in the migration and invasiveness of T lymphocytes.
	Opis	SLO	Za študij vloge katepsina X v migraciji limfocitov smo Jurkat celice stabilno transfecirali s pcDNA3 vektorjem, ki je vseboval cDNA za katepsin X. Limfociti T s povečanim izražanjem katepsina X so kazali polarizirano migracijsko morfologijo, povečano migracijo na 2D in 3D modelih in povečano homotipsko agregacijo. Predlagamo da katepsin X povzroči citoskeletne spremembe in stimulira migracijo limfocitov T s spreminjanjem aktivnosti beta2 integrinskega receptorja LFA-1.
		ANG	To investigate the role of cathepsin X in the migration of T lymphocytes, Jurkat T cells were stably transfected with a pcDNA3 expression vector containing cathepsin X cDNA. The cathepsin-X-overexpressing T lymphocytes exhibited polarised migration-associated morphology, enhanced migration on 2D and 3D models and increased homotypic aggregation. We propose that cathepsin X causes cytoskeletal rearrangements and stimulates migration of T lymphocytes by modulating the activity of the beta2 integrin receptor LFA-1.

	Objavljeno v	JEVNIKAR, Zala, OBERMAJER, Nataša, BOGYO, Matthew, KOS, Janko. The role of cathepsin X in the migration and invasiveness of T J Cell Sci, 2008, vol. 121, str. 2652-2661 JCR IF (2007): 6.383, SE (28/156), cell biology,	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	2370417	
5.	Naslov	SLO	Potencialno hepatoprotektivni efekti fulerenola C60(OH)24 in doxorubicin-inducirana hepatotoksičnost pri podganah z rakom dojke.
		ANG	Potential hepatoprotective effects of fullereneol C60(OH)24 in doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas.
	Opis	SLO	Namen študije je bilo raziskati zaščitno vlogo fulerenola C60 pri z doxorubicinom povzročeni jetrni citotoksičnosti . Podgane z rakom dojke so bile injicirane posamezno z doxorubicinom, doxorubicin/fulerenolom in fulerenolom. Rezultati kažejo, da tretiranje z doxorubicinom povzroči spremembe serumskih vrednosti ALT, AST, LDH, alfa-HBDH, kot tudi nivojev MDA, GSH, GSH-Px, TAS, GR, CAT in SOD v jetrih. Ti efekti so bili zmanjšani , če so bile živali predtretirane z fulerenolom . Rezultati so bioli potrjeni na HepG2 in Caco-2 celicah.
		ANG	The aim was to investigate the protective role of fullereneol C60(OH)24 on doxorubicin-induced liver toxicity in vivo and in vitro . The rats with all with breast cancer were treated with doxorubicin, doxorubicin/fullereneol and fullereneol, respectively. Results showed that treatment with doxorubicin alone caused significant changes in the serum levels of ALT, AST, LDH and alpha-HBDH, and MDA, GSH, GSH-Px, TAS, GR, CAT and SOD in the liver . These effects were significantly reduced for all investigated parameters by pre-treatment with fullereneol and confirmed on HepG2 and Caco-2 cells.
	Objavljeno v	INJAC, Rade et al., Potential hepatoprotective effects of fullereneol C60(OH)24 in doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas. Biomaterials. 2008, vol. 29, no. 23-24, str. 3451-3460, JCR IF (2007): 6.262, SE (2/44), engineering, biomedical, SE (1/16), materials science, biomaterials,	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2330481		

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Metode zaščite rastlin proti insektom in nematodam s transformacijo z nukleinsko kislino, ki kodira ekvistatin
		ANG	Method for plant protection against insects or nematodes by transformations with a nucleic acid encoding equistatin
	Opis	SLO	Delovanje tiro pina je učinkovito proti cisteinskim proteazam, ki se nahajajo v prebavilih insektov, ki povzročajo veliko gospodarsko škodo pri industrijskih rastlinah. Za rekombinantni ekvistatin smo dokazali, da uničuje ličinke koloradskega hrošča in da močno zmanjša njegovo razmnoževanje. Tako bi lahko bistveno zmanjšali porabo klasičnih insekticidov. Podeljen ameriški patent omogoča prenos in trženje našega znanja industrijskim partnerjem.
		ANG	Thyropin is very effective against gut proteases of insects. We showed that recombinant equistatin is able to destroy Colorado beetle larvae and to decrease its replication significantly. This approach could significantly decrease the use of classical insecticides. This patent enables the transfer of our knowledge to industrial partners.
	Šifra	F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Objavljeno v	JONGSMA, Maarten Anthonie, ŠTRUKELJ, Borut, LENARČIČ, Brigita, GRUDEN, Kristina, TURK, Vito, BOSCH, Hendrik J., STIEKEMA, Willem J. Johannes. Method for plant protection against insects or nematodes by transformations with a nucleic acid encoding equistatin. Patent number: WO98/58068 : United States Patent 6,681,578, March 1, 2005. 80 str.	
	Tipologija	2.24 Patent	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

	COBISS.SI-ID	1746033
2.	Naslov	SLO Ustanovitev laboratorijev za biotehnologijo in celično biologijo na Fakulteti za farmacijo UL in na Odseku B3 na IJS
		ANG Foundation of new Laboratories for biotechnology and cell biology at the Faculty of Pharmacy at the Department of Biotechnology - B3 (2007), IJS.
	Opis	SLO Na Fakulteti za farmacijo UL in na Odseku za biotehnologijo IJS so bili v času od 2005-2008 predani namenu novoustanovljeni laboratoriji za molekularno in celično biologijo in biotehnologijo, ki omogočajo članom programske skupine in ostalim sodelavcem in študentom odlične pogoje za raziskovalno delo.
		ANG At the Faculty of Pharmacy and Department of biochemistry IJS the new laboratories for biotechnology and cell biology were open ifrom 2005-2008, offering researchers and students a good laboratory standard for research work, which was not the case before.
	Šifra	D.02 Ustanovitev raziskovalnega centra, laboratorija, študija, društva
	Objavljeno v	Delo, Znanost 15. september 2005. Zapisa v Cobissu ni!!
	Tipologija	1.25 Drugi članki ali sestavki
COBISS.SI-ID	213404672	
3.	Naslov	SLO ŠTRUKELJ, Borut (ur.), KOS, Janko (ur.). Biološka zdravila : od gena do učinkovine. 1. izd. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007. 673 str.,
		ANG ŠTRUKELJ, Borut (ur.), KOS, Janko (ur.). Biological Drugs: From Gene to Drug 1st edition. Ljubljana, 2007. 673 pages.,
	Opis	SLO "Biološka zdravila" je prva knjiga v slovenščini, ki celovito prikaže biološka zdravila, ki se uporabljajo v klinični praksi, poleg tega pa poda metode za njihovo načrtovanje, pripravo, čiščenje in dostavo. V knjigo je vključena regulativa rekombinantnih učinkovin, analitske metode in na koncu pregled registriranih pripravkov. Pri pripravi knjige so večinoma sodelovali sodelavci naše programske skupine.
		ANG "Biološka zdravila" is the first book in the Slovene language to present a complete coverage of the biological drugs used in clinical practice. It provides the methods for their design, preparation, isolation, analysis and delivery. Regulatory aspects are also included, as well as an index of registered drugs. The book was mainly written and prepared by the members of our programme group.
	Šifra	C.02 Uredništvo nacionalne monografije
	Objavljeno v	Slovensko farmacevtsko društvo, 2007
	Tipologija	2.02 Strokovna monografija
COBISS.SI-ID	232564992	
4.	Naslov	SLO Organizacija konferenc o eksperimentalni in translacijski onkologiji.
		ANG Organisation of Conferences on Experimental and Translational Oncology
	Opis	SLO V času od leta 2004 do 2008 smo v Kranjski gori organizirali 3. 4. in 5. Konferenco o eksperimentalni in translacijski onkologiji. Vsakokrat so se konference udeležili vidni mednarodni in domači predavatelji. Zadnje konference od 26. do 30. marca 2008 se je udeležilo 145 udeležencev, od tega več kot polovica tujcev iz 19 držav Evrope, Azije in S. Amerike.
		ANG In the period from 2004 to 2008 we organized the 3th, 4th and 5th Conferences on Experimental and Translational Oncology. Eminent lecturers attend the conference, which is becoming well established and known internationally. The last conference (March 26-30, 2008) was attended by 145 participants, more that half from 19 countries of Europe, Asia and N. America, with the rest from Slovenia.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Book of Abstracts ISBN 978-961-91302-2-3 238036736; 961-91302-0-0 225471488 ;961-91302-0-0 129078016
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
COBISS.SI-ID	1290780162	
		Zoisovo priznanje prof. dr. Borutu Štruklju za raziskovalno delo na področju

5.	Naslov	<i>SLO</i>	biokemije in molekularne biologije.
		<i>ANG</i>	Zois Award to Prof. Borut Štrukelj for research work in the field of biochemistry and molecular biology.
Opis		<i>SLO</i>	Vlada Republike Slovenije je 21. novembra 2007 podelila Zoisovo priznanje za raziskovalno delo na področju biokemije in molekularne biologije prof. dr. Borutu Štruklju. Prof. Štrukelj si je zaslužil to ugledno nagrado z odličnimi raziskovalnimi rezultati v zadnjem sedemletnem obdobju.
		<i>ANG</i>	The Government of the Republic of Slovenia delivered the prestigious Zois award for 2007 to prof. Borut Štrukelj, a member of our programme group, for his contribution to research in the field of biochemistry and molecular biology.
Šifra		E.01	Domače nagrade
Objavljeno v		Uradni list?	
Tipologija		2.18 Raziskovalni ali dokumentarni film, zvočni ali video posnetek	
COBISS.SI-ID		1290780162	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Delo programske skupine se vključuje v sodobne znanstvene trende z namenom povečati vedenje o življenju, ohraniti zdravje ljudi in čisto okolje. Poleg poznavanja osnovnih mehanizmov delovanja celic so izpostavljene predvsem študije mehanizmov nastanka in napredovanja določenih bolezni, saj s poznavanjem glavnih dejavnikov v bolezenskih procesih lahko identificiramo nove tarče za uspešnejšo diagnozo in terapijo. Dosedanji dosežki članov programske skupine na tem področju, ki se odražajo v številnih publikacijah in citiranosti, kažejo, da je naš doprinos novih znanj k svetovni zakladnici znanja pomemben. Pomembno je tudi delo skupine pri iskanju novih možnih učinkovin in diagnostičnih pristopov ter pri razvoju analitskih in biotehnoloških metod. Skupina pri svojem raziskovalnem delu uporablja in uvaja najsodobnejše znanstvene tehnike in metodologije. Povezanost skupine z drugimi raziskovalci v Sloveniji in mednarodnem prostoru zagotavlja pretok znanja in dobre rezultate tudi v prihodnje.

ANG

The research work of the programme group is part of the advanced trends in science aimed at increasing our understanding of living processes, improving health care and creating a sustainable environment. Understanding the basic mechanisms of cell function will also help to reveal mechanisms of the development and progression of diseases. We are aware that understanding the main factors in these mechanisms and processes enables the identification of new targets for more effective diagnosis and therapy. Recent achievements of the members of the programme group, reflected in numerous publications, citations and patents, constitute a significant contribution to universal understanding. An important part of the work is screening and developing new potential drugs and new diagnostic, analytical and biotechnological procedures. Moreover, our group is introducing into our research area the most recent techniques and methods. The collaboration with other researchers in Slovenia and worldwide guarantees rapid transfer of knowledge, good science and valuable applications.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

V Sloveniji sta biotehnologija in predvsem farmacija vodilni znanstveni in razvojni usmeritvi. Farmacevtska industrija dosega izjemno močan gospodarski razvoj, pri tem pa vedno večji delež predstavljajo biološka zdravila. S potekom patentne zaščite se pojavljajo na tržišču tudi biološko primerljiva zdravila, kar predstavlja še poseben iziv za farmacevtsko industrijo v Sloveniji. Le vrhunsko znanje na tem področju ji lahko omogoči razvojno prednost pred ostalimi, to znanje pa naša programska skupina ima in ga prenaša v industrijo bodisi preko skupnih projektov ali kvalitetnih kadrov. Najsodobnejše znanstvene tehnike in metodologije, ki bodo razvite in uporabljene pri našem delu, bodo lahko s pridom uporabili tudi farmacevtski industrijski laboratoriji.

V času sodobnega načina življenja je skrb za zdravje in preventiva bistvenega pomena, ki omogoča tudi visok socio-ekonomski razvoj posameznika, naroda in družbe, zato je vsakršen korak, ki pripomore k povečanju celokupnega statusa zdravja, v razvitem in razvijajočem svetu izjemno pomemben. Probiotiki in antilipemiki, ki so predmet naših raziskav, lahko k temu zelo

priporočajo.

ANG

In Slovenia biotechnology and in particular pharmacy constitute the leading scientific and economic priority. The pharmaceutical industry has exhibited outstanding growth in recent years, and an increasing segment of their production comprises biological drugs. After the expiry of the industrial property protection of some biological drugs, bio-similar drugs have entered the market in the last two years, representing a challenge for the pharmaceutical industry in Slovenia. The scientific experience and products arising from top class research in this field are essential for the future development of our industry. Our group is generating such experience and successfully transferring it to our partners through common projects or through education of experienced candidates. The most recent methods and techniques used in our work can easily be adopted by industrial laboratories. Besides medical treatment, health care and prevention are important elements in the socio-economic development of modern human society, and every step towards better health is important.. Probiotics and antilipemics, a subject of our research, can significantly contribute to this status.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	4	
- doktorati	19	12
- specializacije	1	
Skupaj:	24	12

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	17		
- gospodarstvo	5	4	
- javna uprava	1		
- drugo			
Skupaj:	23	4	0

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.	Farmacevtski vestnik - odgovorni urednik (B. Štrukelj) http://www.sfd.si	84/leto
2.	Zbornik 3. konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji -2004 - urednik (J. Kos) ISBN 961-91302-0-0 129078016	80
3.	Zbornik 4. konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji -2006 - urednik (J. Kos) ISBN 961-91302-0-0 225471488	89
4.	Zbornik 5. konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji 2008 - urednik (J. Kos) ISBN 961-91302-0-0 238036736	110

5.	Zbornik 31. srečanja Slovenskega farmacevtskega društva - FV - posebna izdaja, urednik (B. Štrukelj) http://www.sfd.si/modules/catalog/products/prodfile/fvst2_2006posebnaizdaja.pdf	14
6.	Zbornik 6. srečanja slovenskega biokemijskega društva -2005 urednik (J. Kos) ISBN 961-91651-0-1 221988096i	135
7.		
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	4
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	21
Skupaj:	25

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

<p>- CANCERDEGRADOME: Extracellular Proteases and the Cancer Degradome: Innovative Diagnostic Markers, Therapeutic Targets and Tumour Imaging Agents (Zunajcelične protease in degradom raka: diagnostični kazalci, terapevtske tarče in tumorski označevalci) Integrirani projekt 6. okv. programa EU (2004-2008) Vodja: prof. dr. Janko Kos, Izvajalci (SI) Fakulteta za farmacijo UL</p> <p>- NANOPHOTO: Targeted Nanosystems for Improving Photodynamic Therapy and Diagnosis of Cancer (Nanosistemi za ciljanje in izboljšavo fotodinamične terapije in diagnoze raka). Koordiniran projekt 7. okv. Programa EU (2008-2011) Vodja: prof. dr. Janko Kos, Izvajalci (SI) Fakulteta za farmacijo UL.</p> <p>-Center odličnosti: CO RR1. Razvoj novih zdravil in biočipov Fakulteta za farmacijo Vodja: prof. dr. Borut Štrukelj</p> <p>- SI-BIH bilateralni raziskovalni projekt (2008-2009) Vloga cistatina c v diagnozi limfomov. Vodja: prof. dr. Janko Kos, Izvajalec (SI) Fakulteta za farmacijo UL</p> <p>- BI-CZ/05-06/016 Slovensko-češki projekt mednarodnega sodelovanja (2006-2007): Raziskave delovanja proteoliznih encimov v zunajceličnih tekočinah bolnikov s pljučnim rakom. Vodja: prof. dr. Janko Kos. Izvajalec: Fakulteta za farmacijo UL, Karlova univerza Praga, Medicinska fakulteta Plzen.</p> <p>-SI/GBPSP2/2006 Bilateralni SLO/GB raziskovalni projekt: "Funkcijska analiza glivnega inhibitorja cisteinskih proteaz" Vodja: Dr. Jože Brzin</p> <p>Veterinary and Agriculture University, Copenhagen, Department of Pharmacology and pathology, prof. Nils Brunner</p> <p>Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Danska, Oddelek za gastroenterologijo, prof. Hans Jorgen Nielsen</p>

Finsen Laboratory, Koebenhavn, Danska, dr. Ib Jarle Christensen, prof. Gunilla Hojer Hansen
Tehniška Univerza Muenchen, Oddelek za eksperimentalno onkologijo, prof. Achim Krueger
Stanford University, Stanford, prof. Mattiew Bogyo
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, dr. Johanna Joyce
Univerza v Tuzli, Medicinska fakulteta, prof. Lejla Begić
Univerza v Bonnu, Oddelek za farmacevtsko kemijo, prof. Michael Gutschow
Univerza v Beogradu, Fakulteta za biologijo, prof. Branka Stevanović
Univerza v Novem sadu, Fakulteta za farmacijo, prof. S. Djordjević
EMA (Evropska agencija za registracijo zdravil)
Evropska farmakopeja
Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC), Ekspertna skupina za patobiologijo

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

- 106618/2004/2005 Permeabilnost-celične linije: Krka, d.d.
- BIO5 Izvedba presejalnih testov - Lek Novartis
- RU70 Optimizacija in priprava izselecioniranih peptidov, Lek, d.d.: Lek Novartis
- Strokovna mnenja: Lek Novartis
- RU24/2003 Razvoj sodobnih laboratorijskih pristopov za fagni prikaz Lek, d.d.
- RU45/2004 Razvoj tehnologije iskanja spojin vodnic z metodo fagnega prikaza - Lek, d.d.
- Center odličnosti: CO RR1. Razvoj novih zdravil in biočipov:
- Ministrstvo za obrambo RS: Prehranski dodatki za optimalno prehrano v ekstremnih razmerah
- Ministrstvo za zdravje RS - strokovna mnenja

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.)

- Sodelovanje z uporabniki v industriji je dolgoročno, saj tako z firmama Krka, d.d in Lek Novartis poteka ves čas trajanja programske skupine.
- Ob ustanovitvi smo se vključili v gospodarski grozd Farmacija
- Član programske skupine predseduje strateškemu svetu: Zdravje in življenje pri Ministrstvu za razvoj RS (B. Štrukelj)
- Član programske skupine član Znanstvenega sveta za biotehniko pri ARRS (J. Kos)
- Član programske skupine v nadzornem svetu Telekoma, d.d. (B. Štrukelj)
- Člani programske skupine delujejo v Evropski agenciji za zdravila - EMA (B. Štrukelj, S. Kreft)
- Član programske skupine vključen v Evropsko Farmakopejo (B. Štrukelj)

- Član programske skupine vključen v Evropsko zvezo za raziskave raka - EORTC (J. Kos)

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	KOS, Janko. Priprava monoklonskih protiteles za diagnostične in terapevtske namene.
Opis	Monoklonska protitelesa predstavljajo pomembno skupino bioloških molekul, katerih uporaba narašča tako v diagnostiki kot v terapiji. Njihova bistvena prednost v primerjavi s poliklonskimi protitelesi ali drugimi molekulami je v visoki specifičnosti delovanja in možnosti pridobivanja in vitro. Glodalska monoklonska protitelesa, pridobljena s tehnologijo priprave hibridomov, so primerna za uporabo v diagnostiki. Za uporabo v humani terapiji potrebujemo humanizirana ali humana protitelesa, ki ne povzročajo imunskega odziva.
Objavljeno v	V: BOŽIČ, Borut (ur.), OBREZA, Aleš (ur.), MARC, Janja (ur.), LUKAČ-BAJALO, Jana (ur.). Merjenje imunosti : od molekule do bolnika 17. in 18. januar 2007. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007, str. 93-96.
COBISS.SI-ID	2044785

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	BOŠNJAK, Dragica, KOS, Janko, LAH TURNŠEK, Tamara, EDWARDS, Dylan R. Prijazne in neprijazne proteaze - a katere so "prave"?
Opis	V intervjuju je bil predstavljen projekt 6. okvirnega programa EU CANCERDEGRADOME, pri katerem je sodelovala tudi naša programska skupina. Predstavljena je bila vloga proteaz pri nastanku in napredovanju raka in to, od kot izvira izraz Cancerdegradome, ki se je uveljavil v strokovni javnosti. Pojasnjeni so bili glavni koncepti projekta, ki so tudi vodilo raziskav na tem področju v Evropi in širše v naslednjih letih.
Objavljeno v	Delo (Ljubl.), 2006, leto 48, 23. marec, str. 20.
COBISS.SI-ID	1920369

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

1.	Naslov predmeta	Biokemija nastanka in napredovanja raka
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-FFA
2.	Naslov predmeta	Biokemija raka
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-FKKT

3.	Naslov predmeta	Načrtovanje biodiagnostikov
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-FFA biomedicina
4.	Naslov predmeta	Biodiagnostiki in biosenzorji
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-BF
5.	Naslov predmeta	Stopenjska klinično biokemijska diagnostika
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-FFA biomedicina
6.	Naslov predmeta	Klinična biokemija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-FFA, FKKT
7.	Naslov predmeta	Farmacevtska biotehnologija Izbrana poglavja iz farmacevtske biotehnologije Rekombinantna tehnologija DNA Učinkovine biotehnološkega izvora Farmacevtska biologija z genetiko Rastlinska biokemija Prehranska dopolnila Farmakogenomika in genska zdravila
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski

Naziv univerze/ fakultete	dodiplomski
	dodiplomski
	podiplomski
	UL-FFA
	UL-FFA
	UL-BF
	UL-BF
	UL-FFA
	UL-FFA
	UL-FFA

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 type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar¹⁵

Pri točkah 15 in 16 sta izbrana dva primera izmed vsaj 60.

Poročilo ne zajema obširne strokovne dejavnosti članov programske skupine, ki se odraža v organizaciji strokovnih srečanj, pripravi različnih materialov in svetovanja pri konkretnih problemih. Vključena niso tudi številna mentorstva za študentske (Prešernove) in Krkine nagrade.

-

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščenec osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Janko Kos	in/ali	Institut "Jožef Stefan"
		Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Kraj in datum:

Ljubljana

3.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/423

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](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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 vpiše 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), kratek 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), kratek 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](#)

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