

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/111



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-3615
Naslov projekta	Farmakogenetski pristop k raziskavam, diagnostiki in terapiji levkemij
Vodja projekta	12443 Irena Mlinarič Raščan
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7560
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Predlagani projekt temelji na potrebi po prenosu sodobnih spoznanj farmakogenetike in metodologij genomike, transkriptomike in metabolomike v klinično prakso, s ciljem izboljšati diagnostiko in terapijo otroških levkemij.

Znanstvena izhodišča in predstavitev problema.

Kljub napredku v razumevanju bioloških osnov kancerogeneze je antitumorsko zdravljenje še v veliki meri empirično. Glavni problem kemoterapije je ozko terapevtsko okno in posledična neuspešnost terapije oziroma visoka toksičnost pri posameznih

pacientih. Implementacija farmakogenomskih znanj in uvedba novih diagnostičnih metod omogočata individualizacijo zdravljenja, kar omogoča izboljšanje učinkovitosti zdravil, zmanjšanje neželenih učinkov in posledično cenovno ugodno zdravljenje. Tiopurinska zdravila so terapija izbora pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije (ALL), ki predstavlja najpogostejšo obliko raka pri otrocih. Rezultati naših predhodnih raziskav kažejo, da lahko z določitvijo alelnih polimorfizmov v genu za tiopurin S-metil transferazo (TPMT), ki katalizira S-metiliranje 6-MP in je omejujoč faktor za pretvorbo 6-MP do 6-tiogvanin nukleotidov (6-TGN), odgovornih za citotoksične učinke zdravila, s precejšnjo verjetnostjo napovemo aktivnost encima in posledično stopnje toksičnosti zdravila. Poleg genotipa vplivajo na aktivnost omenjenega encima tudi drugi dejavniki. Poznavanje le-teh je pomembno za izboljšanje varnosti ter učinkovitosti terapije ALL. Namen predlaganega projekta je doprinesiti k razumevanju kompetitivnih poti in encimov, ki so vpleteni v presnovo tiopurinov, z raziskavami na molekularnem nivoju pa doprinesiti k razumevanju mehanizmov ter identifikaciji potencialnih tarč za nove generacije terapevtikov.

Cilji raziskave.

1. Iskanje diagnostičnih označevalcev in njihovo uvajanje v klinično prakso

Poskušali bomo identificirati dodatne dejavnike, ki vplivajo na encimsko aktivnost TPMT. Preverjali bomo povezavo med znotraj celično koncentracijo metabolitov metionina koncentracijo citotoksičnih metabolitov 6-MP in aktivnostjo TPMT.

2. Identifikacija terapevtsko pomembnih bioloških tarč

Z identifikacijo vpliva TPMT na znotraj celično presnovo bomo določili tiste presnovne encime, metabolite in diferencialno izražene gene, ki bi predstavljali nove terapevtsko pomembne biološke tarče pri modulaciji specifičnih celičnih procesov (oksidativni stres, presnova metionina, metilacija DNA).

3. Razumevanja molekularnih mehanizmov odziva na tiopurinsko zdravljenje

Izvedli bomo diferencialno analizo genoma, transkriptoma in metaboloma med celicami, ki so občutljive ali rezistentne na tiopurine.

4. Razvoj dozirnega algoritma za 6-MP

Dozirni algoritem za 6-MP bomo izpeljali iz meritev pridobljenih na bolnikih z s pomočjo matematičnega programskega paketa.

ANG

The proposed project was motivated by the requirement of translation of genomic, transcriptomic and metabolomic methodologies to clinical medicine with the goal to improve both diagnosis and treatment of pediatric leukemia patients.

State-of-the art and Objectives

Despite many advances in the understanding of cancer biology, therapeutic treatment of tumors remains essentially empiric. The main problem of chemotherapy is the narrow therapeutic index of antitumor agents that results in severe toxicity and low treatment outcome. The use of pharmacogenomics to individualize drug therapy offers the potential to improve drug effectiveness, reduce adverse side effects, and provide cost-effective pharmaceutical care.

Thiopurine drugs are used in the treatment of acute lymphoblast leukaemia (ALL), the most common childhood cancer. Our previous studies have delineated the genotype-to-phenotype correlation for the thiopurine S-methyltransferase (TPMT), which catalyzes methylation and thus deactivation of 6-MP, and further linked the low enzyme activity to the onset of severe toxicity of 6-MP. Beside genotype other factors also influence the activity of TPMT. Identification and understanding of factors influencing TPMT activity is crucial for the improvement of the efficacy and safety of ALL treatment. We therefore intend to further investigate the competitive metabolic routes for thiopurines. By addressing the molecular mechanisms of thiopurine action and selected enzyme function we intend to search for a novel potential targets for new-generation of therapeutic agents.

Aims of the project

1. Identification of biological markers and their implementation in clinical practice

We will try to identify additional factors influencing TPMT activity., by testing the correlation between levels of methionine cytotoxic metabolites of 6-MP and TPMT activity.

2. Identification of novel therapeutically relevant biological targets

Delineation of the impact of TPMT on intracellular metabolism will allow the characterization of relevant enzymes, metabolites and differentially expressed genes as candidates for clinically relevant targets with potential roles in the modulation of cell- and tissue-specific processes (oxidative stress, methionine metabolism, DNA methylation).

3. Elucidation of molecular mechanism of thiopurine therapy response

The differential genome, transcriptome and metabolome analysis will be performed on thiopurines resistant and non-resistant cells. The selected candidate genes, metabolites and enzymes will be implemented in clinical practice as diagnostic test for optimization of thiopurine therapy in ALL patients.

4. Development of 6-MP dosing algorithm. The dosing algorithm will enable the calculation of the optimal individual dose for each patient, according to his or her demographic, phenotypic and genotypic characteristics.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Kljub napredku v razumevanju bioloških osnov kancerogeneze je protitumorsko zdravljenje še v veliki meri empirično. Glavni problem kemoterapije je ozko terapevtsko okno in posledična neuspešnost terapije oziroma visoka toksičnost pri posameznih bolnikih. Implementacija farmakogenomskih znanj in uvedba novih diagnostičnih metod omogočata individualizacijo zdravljenja, kar vodi do izboljšanja učinkovitosti zdravil, zmanjšanja neželenih učinkov in posledično cenovno ugodnejšega zdravljenja .

Cilj tega projekta je identificirati druge faktorje (razen TPMT genotipa), ki vplivajo na aktivnost TPMT. Naša vodilna delovna hipoteza je bila, da je encimska aktivnost TPMT odvisna od koncentracije njegovega kofaktorja S-adenozil-metionina (SAM), ki stabilizira proteinsko strukturo TPMT. Znotrajcelična koncentracija SAM je odvisna od dejavnikov, ki vplivajo oz. sodelujejo pri njegovi biosintezi, kot so folati (bolj natančno 5-metil tetrahidrofolat (5-Me-THF)), metionin, homocistein, ATP ter aktivnost encimov, ki sodelujejo pri presnovi folatov (MTHFR, TYMS in drugi). Vsi navedeni dejavniki bi lahko vplivali na aktivnost TPMT in posledično na učinkovitost in varnost tiopurinske terapije raka .Na osnovi rezultatov genotipizacije in meritev različnih metabolitov, pridobljenih v skupini zdravih prostovoljcev iz ESTONIJE smo uspeli postaljeno hipotezo dokazati.

V okviru tega sodelovanja smo izmenjali dva raziskovalca, iin sicer je Alenka Smid delovala v Estoniji 1 mesec, medtem ko je Riin Tamm preživela na Fakulteti za farmacijo, Univerza v Ljubljani 2 meseca.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Pri eksperimentalnem načrtu smo upoštevali sodoben pristop; horizontalno z uporabo omskih tehnologij genomike, transkriptomike in metabolomike, ki jih izvajamo smiselno vertikalno na modelih rastoče kompleksnosti od izoliranih in vitro biokemijskih testov, in vivo celičnih kultur, bioloških vzorcev zdravih prostovoljcev in pacientov v procesu zdravljenja.

1. Iskanje diagnostičnih označevalcev in njihovo uvajanje v klinično prakso.Preverjali

smo povezavo med znotrajcelično koncentracijo metabolitov metionina (metionin, SAM, 5'-metiltioadenozin, folatov, ATP), koncentracijo citotoksičnih metabolitov 6-MP (tiogvanin nukleotidi (TGN), metil-tioinozin monofosfat (MeTIMP) in aktivnostjo TPMT, ter izražanjem TPMT na nivoju transkripcije (mRNA) in translacije (protein). Dosežen mejnik: Objavljeno ref.

2. Študij korelacije koncentracije SAM in dejavnikov, ki sodelujejo pri njegovi biosintezi, na aktivnost TPMT na zdravih prostovoljcih. V sodelovanju z Estonskim genomskim projektom in Inštitutom za molekularno in celično biologijo Univerze v Tartuju smo zbrali skoraj 1000 vzorcev krvi zdravih prostovoljcev, ki so donorji Estonske genske banke. Iz eritrocitov, ki jih v genski banki normalno zavržejo, smo izolirali DNA, del pa jih bomo hemolizirali in zamrznili za nadaljnjo uporabo. DNA smo uporabili za določitev genotipov TPMT in MTHFR, v hemolizatih pa smo določili encimsko aktivnost TPMT ter koncentracije SAM, folatov, metionina in ATP. V Dosežen mejnik: Objavljeno ref.

3. Genomska asociacijska študija (angl. genome-wide association study (GWAS)). V sodelovanju z Estonskim genomskim projektom in Inštitutom za molekularno in celično biologijo Univerze v Tartuju, smo zbrali 1000 vzorcev polne krvi zdravih prostovoljcev, ki so bili donorji Estonske genske banke. Z uporabo GWAS smo določili več kot 700.000 markerskih SNP-jev pri 1000 posameznikih.

4. Preučevanje novega polimorfizma v populaciji slovenskih pediatričnih bolnikov z ALL. Nadalje smo želeli ugotoviti ali je novi polimorfizem povezan s stranskimi učinki med terapijo s 6-MP. Genotipizacijo za novi polimorfizem smo izvedli na 295 vzorcih DNA pediatričnih bolnikov z ALL. Dosežen mejnik Poslano v objavo : European Journal of Human genetics

5. Vzpostavitev banke celičnih linij. V skupini zdravih prostovoljcev Estonske genomseke banke, ki so bili vključeni v študijo GWAS, smo identificirali nekaj posameznikov z neujemajočim se genotipom in fenotipom. Iz limfocitov, ki so bili izolirani iz krvi, so bile nato pripravljene z EBV transformirane limfoblastoidne celične linije (LCL), ki nam bodo služile kot *in vitro* model. Banka celic vzpostavljena.

6. Študija družin. V sodelovanju z Univerzo v Linköpingu na Švedskem smo poskušali identificirati dejavnike, ki bi lahko bili odgovorni za nepričakovano nizke aktivnosti TPMT pri članih proučevane švedske družine, pri katerih TPMT genotip ni imel vpliva na aktivnost encima. študije na tem področju še potekajo

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

ni bilo večjih sprememb

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	3210097
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO S-adenozilmetionin preko posttranslacijske stabilizacije tiopurin-S-metiltransferaze regulira aktivnost aloencimov TPMT*1 in *3C
		Post-translational stabilization of thiopurine S-methyltransferase by S-

		ANG	adenosyl-L-methionine reveals regulation of TPMT*1 and *3C allozymes
Opis	SLO		Tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) ima pomemben vpliv na izid zdravljenja s tiopurini, vendar je o njeni znotrajcelični regulaciji še vedno znanega zelo malo. V članku opisujemo vpliv nihanj fizioloških koncentracij S-adenozilmetionina (SAM) in z njim povezanih metabolitov na aktivnost TPMT v celičnih linijah in eritrocitih zdravih preiskovancev. Ugotovili smo, da imajo v skupini posameznikov z genotipom TPMT*1/*1 (divji tip) tisti z visokimi koncentracijami SAM-a (n=96) višje aktivnosti TPMT v primerjavi s tistimi z nizkimi koncentracijami SAM-a (n=19; p<0,001). Te ugotovitve potrjujejo rezultate naših in vitro študij, v katerih smo pokazali, da je pomanjkanje L-metionina (Met) v mediju za gojenje celic reverzibilno znižalo aktivnost TPMT in sicer preko znižanja koncentracije proteina TPMT. S selektivno inhibicijo posameznih komponent metabolizma metionina smo pokazali, da je za neposredno posttranslacijsko stabilizacijo TPMT odgovoren izključno SAM. Največji učinek preko SAM povzročene stabilizacije TPMT smo pokazali v primeru aloencimov TPMT*1 in *3C. Izsledki raziskav tako nakazujejo, da bi lahko poleg genotipa TPMT kot biološki označevalec za individualizacijo zdravljenja služil tudi SAM.
	ANG		Thiopurine S-methyltransferase (TPMT; EC 2.1.1.67) plays a pivotal role in thiopurine treatment outcomes. However, little has been known about its intracellular regulation. Here, we describe the effect of fluctuations in physiological levels of S-adenosyl-L-methionine (SAM) and related metabolites on TPMT activity levels in cell lines and erythrocytes from healthy donors. We determined higher TPMT activity in wild-type TPMT*1/*1 individuals with high SAM concentrations (n=96) compared to the low SAM level group (n=19; P<0.001). These findings confirm the results of our in vitro studies, which demonstrated that the restriction of L-methionine (Met) in cell growth media reversibly decreased TPMT activity and protein levels. Selective inhibition of distinct components of Met metabolism was used to demonstrate that SAM is implicitly responsible for direct post-translational TPMT stabilization. The greatest effect of SAM-mediated TPMT stabilization was observed in the case of wild-type TPMT*1 and variant *3C allozymes. In addition to TPMT genotyping, SAM may serve as an important biochemical marker in individualization of thiopurine therapy.
Objavljeno v			Pergamon Press; Biochemical pharmacology; 2012; Vol. 83, no. 7; str. 969-976; Impact Factor: 4.576; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; A': 1; WoS: TU; Avtorji / Authors: Milek Miha, Šmid Alenka, Tamm Riin, Karas Kuželički Nataša, Metspalu Andres, Mlinarič-Raščan Irena
Tipologija			1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	3274353	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO		Novi analogi desmuramildipeptida kot agonisti Nod 2
	ANG		Immunomodulatory properties of novel nucleotide oligomerization domain 2 (Nod2) agonistic desmuramylidipeptides
Opis	SLO		Razvoj novih adjuvansov je dandanes nujno potreben. Najmanjši bioaktivni strukturi bakterijskega peptidoglikana (PGN), muramil dipeptid (MDP), ter njegov derivat murabutid (MB) sta že dolgo znani kot adjuvansa. V sklopu naših raziskav terapevtsko uporabnih analogov MDP smo načrtovali in sintetizirali serijo novih desmuramildipeptidov. Ker naj bi bila nukleotidna oligomerizacijska domena 2 (Nod2) receptorja vezavno mesto za MDP, smo za testiranje ter validacijo sintetiziranih spojin kot Nod2 agonistov uporabili HEK293 celično linijo s prekomerno izraženim Nod2. Njihove imunomodulatorne lastnosti smo nato ocenili in vitro, pri čemer smo ovrednotili njihov učinek na produkcijo proinflammatoryh citokinov na s forbol 12-miristat 13-acetatom/ionomicinom stimuliranih človeških

		perifernih mononuklearnih krvnih celicah. V članku opisujemo nove desmuramildipeptidei, izmed katerih se kot najbolj aktiven izkazujejo imunostimulatorne učinke, ki so posledica močnega Nod2 agonističnega delovanja.
	ANG	There is a pressing need for the development of novel adjuvants for human use. The minimal bioactive structure of bacterial peptidoglycan (PGN), muramyl dipeptide (MDP) and its derivative murabutide (MB), have long been known for their adjuvant activities. For this reason, a series of novel desmuramyl dipeptides have been designed and synthesized as part of our search for therapeutically useful MDP analogues. Since nucleotide oligomerization domain 2 (Nod2) is a putative receptor for MDP, we used engineered HEK293 cells overexpressing Nod2 to screen and validate our compounds for their Nod2-agonist activity. Their immunomodulatory properties were subsequently assessed in vitro, by evaluating their effect on proinflammatory cytokine production of phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)/ionomycin-stimulated human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). Herein, we present novel desmuramyl dipeptides, the most active of them possessing immunoenhancing properties as a result of their potent Nod2-agonistic effect.
	Objavljeno v	American Chemical Society; Journal of medicinal chemistry; 2012; Vol. 55, no. 14; str. 6478-6488; Impact Factor: 5.614; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.567; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Jakopin Žiga, Gobec Martina, Mlinarič-Raščan Irena, Sollner Dolenc Marija
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3286129
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Spojine s amidinopiperidinskim skeletom so selektivno citotoksične za celice Burkittovega limfoma preko inhibicije proteasoma
		ANG Selective cytotoxicity of amidinopiperidine based compounds towards burkitt's lymphoma cells involves proteasome inhibition
	Opis	SLO 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 NFκB inhibition. The accumulation of phosphorylated precursor (p105) and inhibitory (IκB) molecules with no subsequent release of active NFκB 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.
		Serine proteases have proven to be promising pharmacological targets in

		<p>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.</p>
	ANG	
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
4. COBISS ID	1232812	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Intenzivna komoterapija akutne limfoblastne levkemije : Rezultati randomizirane mednarodne študije ALL IC-BFM 2002
	ANG	Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia
Opis	SLO	<p>Namen študije: Od leta 2002 do 2007 je mednarodna Berlin -Frankfurt -Münster raziskovalna skupina je opravila prospektivno randomizirano klinično preskušanje (ALL IC- BFM 2002) za terapijo pediatrične (ALL) Študija je potekala v 15 državah na treh kontinentih. Cilj te raziskave je bil raziskati vpliv diferencialne zakasnitve intenzifikacije (DI) na izid zdravljenja v vseh rizičnih skupinah .</p> <p>Bolniki in metode za preskušanje. V klinično študijo je bilo vključenih 5060 bolnikov, ki so bili razvrščeni v tri rizične skupine glede na starost, limfocitno število WBC, odziv na zgodnje faze zdravljenja in neugodne genetske aberacije . DI je bil randomiziran, kot sledi: standardno tveganje (SR) , dve 4- tedenski intenzivni terapiji (protokol III) v primerjavi z enim 7-tedenskim protokolom II; srednje tveganje (I) , protokol III × 3 v primerjavi s protokolom II × 1; visoko tveganje (HR) , protokol III × 3 v primerjavi z protokolom II × 2</p> <p>Rezultati po 5 letih. Verjetnost preživetja brez zapletov in preživetje je bila 74% (± 1 %) in 82 % (± 1 %) za vseh 5060 vključenih bolnikov. Nadalje za SR skupino 81% in 90 % (n=1.564) , za IR skupino 75 % in 83 % za IR (n=2650), ter za HR skupino 55 % in 62 % (n=846). Podaljšanje ali bolj intenzivna terapija DI nista doprinesla k izboljšanje terapevtskih izidov.</p> <p>Zaključek Predstavljena klinična študija ALL IC- BFM 2002 je dober primer mednarodnega sodelovanja na področju pediatrične onkologije .</p> <p>Ustanovljena je bila široka platforma držav, ki lahko vodijo randomizirane</p>

		študije na področju ALL. Preučevana alternativa DI ni izboljšala rezultatov v primerjavi s standardnim zdravljenjem ali s skupinami, ki že dalj časa delujejo na tem področju, doprinesla je pa k izboljšanju izidov v državah, ki so sodelovale v študiji.
	ANG	<p>Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002</p> <p>Purpose From 2002 to 2007, the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group conducted a prospective randomized clinical trial (ALL IC-BFM 2002) for the management of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 15 countries on three continents. The aim of this trial was to explore the impact of differential delayed intensification (DI) on outcome in all risk groups.</p> <p>Patients and Methods For this trial, 5,060 eligible patients were divided into three risk groups according to age, WBC, early treatment response, and unfavorable genetic aberrations. DI was randomized as follows: standard risk (SR), two 4-week intensive elements (protocol III) versus one 7-week protocol II; intermediate risk (IR), protocol III × 3 versus protocol II × 1; high risk (HR), protocol III × 3 versus either protocol II × 2 (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica [AIEOP] option), or 3 HR blocks plus single protocol II (Berlin-Frankfurt-Münster [BFM] option).</p> <p>Results At 5 years, the probabilities of event-free survival and survival were 74% (± 1%) and 82% (± 1%) for all 5,060 eligible patients, 81% and 90% for the SR (n = 1,564), 75% and 83% for the IR (n = 2,650), and 55% and 62% for the HR (n = 846) groups, respectively. No improvement was accomplished by more intense and/or prolonged DI.</p> <p>Conclusion The ALL IC-BFM 2002 trial is a good example of international collaboration in pediatric oncology. A wide platform of countries able to run randomized studies in ALL has been established. Although the alternative DI did not improve outcome compared with standard treatment and the overall results are worse than those achieved by longer established leukemia groups, the national results have generally improved.</p>
	Objavljeno v	Grune & Stratton; Journal of clinical oncology; 2013; Vol. 32, iss. 4; str. 174-84; Impact Factor: 18.038; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; A": 1; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Stary Jan, Jazbec Janez
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	3274097 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Signalizacija EP4 receptorja v nezrelih limfocitih B poteke preko cAMP in NF-kB</p> <p>ANG EP4 receptor signalling in immature B cells involves cAMP and NF-kB dependent pathways</p>
	Opis	<p>SLO V tem delu smo se osredotočili na prostaglandinski receptor EP4 in ugotovili, da prostaglandin E2 vodi v aktivacijo EP4 receptorja, kar povzroči zmanjšano celično rast nezrelih limfocitov B (WEHI231 celic). Nadalje smo pokazali, da je takšen fenotip posredovan tako preko povišanega nastanka cAMP in aktivacije protein kinaze A kot tudi zaviranja NFkB. Tako EP4 predstavlja potencialno tarčo v razvoju terapije avtoimunih boleznih kot tudi levkemij in limfomov</p> <p>Objectives: Delineation of EP4 receptor signalling properties in immature B cells. Methods WEHI 231 cells were used as a model of immature B lymphocytes. The effects of PGE2, EP4 receptor antagonist, EP4 receptor agonist, forskolin and adenylate cyclase inhibitor on proliferation of WEHI 231 cells were examined by MTS assay. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels were examined by ELISA, whereas phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), kinase, extracellular signal-regulated kinase1/2, IκB-aand nuclear factor (NF)-κB subunit p105 were</p>

	ANG	<p>subjected to Western blot analysis. Translocation of NF-kB subunit p65 and EPRAP (EP4 receptor associated protein) was examined by fluorescence microscopy. Levels of early growth response factor (Egr)-1mRNA were determined by quantitative PCR. Key findings We identified the EP4 receptor as the principal molecule mediating the growth-suppressive effect of prostaglandin E2 in WEHI 231 cells. EP4 receptor activation results in cAMP formation and the activation of protein kinase A, NF-kB1 p105 subunit stabilization and inhibition of IkbA phosphorylation, followed by the accumulation of NF-kB p65 subunit in the cellcytoplasm, whereas the activation of PI3K is not involved in EP4 receptor signalling. Elevation of cAMP and inhibition of NF-kB activation are two possible mechanisms by which the EP4 receptor inhibits the proliferation of immature B lymphocytes. Conclusions Modulation of the EP4 receptor on immature B lymphocytes provides important insight into the observed action of PGE2 and opens new possibilities for the development of therapies for autoimmune diseases, leukaemia and lymphomas.</p>
Objavljeno v		Pharmaceutical Society of Great Britain; Journal of Pharmacy and Pharmacology; 2012; Vol. 64, iss. 8; str. 1090-1098; Impact Factor: 2.033; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; WoS: TU; Avtorji / Authors: Prijatelj Matevž, Čelhar Kenanova Teja, Gobec Martina, Mlinarič-Raščan Irena
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	3508337 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Doprinos k ustvarjanju skupnega evropskega raziskovalnega in izobraževalnega prostora (EREA).</p> <p>ANG Postgraduate European Radiopharmacy Course, August 26th-September 6th, 2013, Ljubljana, Slovenia</p>
	Opis	<p>SLO Nosilka projekta je zelo aktivna na področju mednarodnega sodelovanja in oblikovanja skupnega EREA. Je so-organizatorica poletne šole na Univerzi v Bernu in podiplomskega izobraževanja iz Radiofarmacija, ki poteka v sodelovanju z ETH Zurich in imi- podprte izobraževalne inicicative PharmaTrain-Medicinal Ddevelopment Course. Delovala je kot fakultetni koordinator za mednarodno sodelovanje in bila zelo uspešna koordinatorica ERASMUS programa (100 izmenjav letno). Trenutno je prodekanja za znanstveno delo na UL FFA. Je tudi slovenska predstavnica pri EU v Evropskem strateškem forumu za raziskovalne infrastrukture (ESFRI) in aktivna v drugih iniciativah. Je pobudnica iniciative, za organizacijo slovenskega centra za translacijske raziskave, STRI (Slovenian Translatinal Research Innitiative), ki bi po vzoru EATRISa (European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine) vključeval partnerje iz vladne, strokovne in znanstvene sfere. U- FFA bi se kot ustanova vključila na področju Raziskav in razvoja zdravil in s svojo ekspertizo in infrastrukturo postala član mreže EATRIS. Vse to priča o družbeni relevantnosti delovanja predlagateljice.</p> <p>Contribution to Common European Research and Educationa Area (EREA). Project leader is actively involved in international cooperation, and creation of common EREA. She is a co-organizer of the International Summer School at the University of Bern, and of Postgraduate Radiopharmacy Course in collaboration with ETH Zurich, and Imi -suported Pharmatrain-Medicine Development Course. She was a Faculty Coordinator for International collaboration responsible for development of very successful</p>

		ERSMUS exchange programs (100 exchanges/ year). Currently she is a Vice-dean of research at the UL FFA. She is also a Member of the European strategic forum for Research infrastructure and other initiatives. IMR has initiated activities for organization of Slovenian Translational Research Initiative (STRI), which would become an active partner of EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). The initiative has recently been accepted in the National Roadmap. The aim of such activities is to enforce the translation of genomic, transcriptomic and metabolomic methodologies into clinical practice with the goal to improve both diagnosis and treatment of patients. All of this indicates a high scientific and socio-economic relevance of her work.
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
Objavljeno v	2013; Avtorji / Authors: Stopar Tanja, Mlinarič-Raščan Irena, Krošelj Marko, Gobec Martina, Sočan Aljaž, Kolenc-Peiti Petra, Štrukelj Borut, Sosič Izidor	
Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
2.	COBISS ID	3230577
		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Doprinos k individualizaciji terapije akutne limfoblastne levkemije (ALL)
	ANG	Contribution to the individualized therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients.
Opis	SLO	Raziskovalni projekti na področju farmakogenomike, imajo neposredni pomen za gospodarstvo in družbo in sicer v smislu izboljšanje kvalitete življenja pacientov in farmakoeconomijskih posledic. Posamezniki se namreč na zdravila odzivamo različno in je predpisovanja zdravil po načelu enak odmerok za vse (»one size fits all«) vzrok številnim toksičnim učinkom zdravila in posledično potreb po zdravljenju stranskih učinkov. Farmakogenetsko testiranje omogoča načrtovanje racionalne terapije v izogib pojavu stranskih učinkov in izboljšanja kvalitete življenja pacientov. Na osnovi farmakogenetskih spoznanj smo razlagali pojave interindividualne raznolikosti v odzivanju na zdravljenje s 6-merkaptopurinom in pojave toksičnosti. Rezultate raziskav smo uspešno prenesli v klinično prakso in z genotipizacijo pacientov z življenjsko nevarno toksičnostjo omogočili individualizacijo terapije, zmanjšano toksičnost in doprinesli k izboljšani kvaliteti življenja pediatričnih pacientov. Prenos v klinično prakso je plod dolgoletnega uspešnega in zavzetega sodelovanja v projektih s Prof. dr. Janezom Jazbecem. V poglavju v knjigi razlagamo pomen interindividualnih razlik pri terapiji s tiopurini in razjasnjujemo vlogo encima tiopurin metil transferaze (TPMT) v tem procesu. Naslov poglavja: S-adenozilmetionin: Nov faktor v individualizaciji zdravljenja s tiopurini
	ANG	The research on pharmacogenetics has the direct impact on the economy and society and is demonstrated by an improved quality of life of patients undergoing the therapy and by favourable pharmacoeconomic indicators. Severe side effects are observed in patients due to the differential response of individuals to therapy and due to the conventional drugs prescribing philosophy that all individuals of the same age group need the same dose of the drug, i.e. »one size fits all«. Pharmacogenetic testing enables individualized approach leading to the rationalization of therapy and improved life quality of patients. Based on the pharmacogenetic findings we are able to explain the inter-individual differences to 6-mercaptopurine treatment and the onset of toxicity. We have successfully transferred the basic research practice to clinical environment. By genotyping the pediatric patients with life-threatening toxicity we have enabled the basis for individualization of therapy, and therefore eliminated toxicity, and overall contributed to quality of their life. Implementaion of our basic research into clinical

		practice has been enabled by our clinical partner Prof. dr. Janez Jazbec. We have summarized our contribution to the field pharmacogenetics of hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HGPRT) in a recent book chapter. Title: S-Adenosylmethionine: A Novel Factor in the Individualization of Thiopurine Therapy
Šifra	F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov
Objavljeno v	InTech; Clinical applications of pharmacogenetics; 2012; Str. 95-118; Avtorji / Authors: Mlinarič-Raščan Irena, Milek Miha, Šmid Alenka, Karas Kuželički Nataša	
Tipologija	1.16	Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
3.	COBISS ID	3220081
		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Biološka zdravila
	ANG	Biologic drugs
Opis	SLO	Ozaveščanje javnosti o principih uporabe bioloških tarčnih zdravil, ki delujejo usmerjeno na določen tip rakaste celice je izrednega pomena, saj s tem pripomoremo k razumevanju uporabe pri ciljni skupini pacientov in nenazdneje k zaupanju javnosti in pacientov do zdravnikov in farmacevtov, ki načrtujejo in izvajajo terapijo. Sodobna farmakoterapija zahteva aktivno participacijo pacientov, razumevanje načina delovanja zdravil, razumevanje genetskih diagnostičnih testov in na tem temelječega izbora zdravil. Z javnim nastopanjem krepimo zavest posameznika o razumevanju specifičnosti bolezni in uporabi bioloških zdravil. Predlagateljica projekta, je doprinesla k razvoju radiofarmaka, ki bo omogočal odkrivanje malignih limfomov, s prisotnostjo antigena CD20. Razvita metodologija je omogočila izdelavo reducirane rituksimaba, primerne za sprotno označevanje z dodatkom prostega (99mTc) pertehnetata, kot to zahteva klinična praksa. Dokazali smo da je radiofarmak 99mTc-rituksimab primeren za uporabo kot radiodiagnostik za zgodnje odkrivanje, ugotavljanje razširjenosti, remisije, metastaziranja in ponavljanja ne Hodkinovega limfoma.
	ANG	Biologic drugs – Public awareness and the development of a novel diagnostic method. Public awareness of the principles of the use of biological targeted drugs that act directed at a type of cancer cells is of paramount importance, as this contributes to the understanding of the use in targeted patient population. Hence, it contributes to appreciation of the public and patients towards often hard-to-accept therapeutic decisions of physicians and pharmacist. Modern pharmacotherapy requires the active participation of patients, who need to understand the mode of drug action, the basis for genetic diagnostic testing and consequent choice of drugs. Communication with the public strengthen individual awareness about the specificities of disease and use of targeted drugs. The project proposer, Prof. Mlinarič-Raščan have contributed to the development of an imaging agent for detection of CD-20 positive lymphoma. Developed methodology has enabled a production of stable photoreduced rituximab which can be stored for longer period of time allowing clinical usage and immediate radiolabelling with (99mTc) pertechnetate, prior to application into patient. We have confirmed that radiopharmaceutical is suitable for imaging agent for early detection, staging, subsequent remission assessment and monitoring for metastatic spread and tumour recurrence of non Hodkin Lymphoma.
Šifra	F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev
Objavljeno v	Radiotelevizija Slovenija; 2012; 25 minut; Avtorji / Authors: Štrukelj Borut, Mlinarič-Raščan Irena, Stamboldžioski Katja	

	Tipologija	3.11 Radijski ali TV dogodek	
4.	COBISS ID	253955072	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vzgoja izjemnih kadrov
		ANG	Menoring of excellent young scientists
	Opis	SLO	Pod mentorstvom Irene Mlinarič-Raščan so raziskovalci v letu 2012 dosegli številna priznanja 1. MARTINA GOBEC je prejela Dekanovo nagrado Fakultete za farmacijo za izjemne znanstvene dosežke, in sicer za znanstveni članek z naslovom: »Spojine z amidinopiperidinskim fragmenotm so selektivno citotoksične na celicah Burkittovega limfoma« objavljen v reviji PLoS one. 2. ŽIGA URLEP je prejel fakultetno Prešernovonagrado za delo z naslovom: Vrednotenje citotoksičnih učinkov acilhidrazidnih in sulfonohidrazidnih zaviralcev serinskih proteaz 3. Dunja Urbančič je prejela nagrado za najboljši poster na kongresu Slovenskega genetskega društva. Objavljeno v: POTOČNIK, Uroš (ur.). Genetika 2012 : book of abstracts = zbornik povzetkov. Ljubljana: Genetic Society of Slovenia, 2012, str. 141. 4. Matevž Prijatelj je bil izbran na Sandojevem natečaju za najpersektivnejše mlade talente in si s tem pridobil prestižno mesto v farmacevtski industriji.
		ANG	Awardees of the Year 2012 graduates/students 1. MARTINA GOBEC recipient of the Dean's award of the Faculty of Pharmacy, for her outstanding research achievements and her paper published in Plos One. 2. ŽIGA URLEP student's Prešern Faculty of Pharmacy award 3. Dunja Urbančič outstanding poster award on Genetic Society of Slovenia Conference, 4. Matevž Prijatelj was selected as most perspective young graduate on Sandoz's recruitment and gained a prestigious position in pharmaceutical industry.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	Fakulteta za farmacijo; 2010; 198 str.; Avtorji / Authors: Mlinarič-Raščan Irena	
	Tipologija	2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Odnos med toksičnostjo 6 merkaptopurina (6 MP) in genotipom thiopurine S metiltransferaze (TPMT), njegovega glavnega presnovnega encima, predstavlja enega izmed najboljših primerov v farmakogenomiki. Čeprav mnogi potrjujejo dobro povezavo med fenotipom in genotipom, se nekateri bolniki na zdravljenje odzovejo nepričakovano. To nakazuje na dejstvo, da presnova tiopurinov ni odvisna le od posameznega encima, ampak od kompleksne mreže presnovnih poti vključujoč 5 metiltetrahidrofolat (5 Me THF) (Karas-Kuzelicki N., Pharmacogenomics. 2009). Naša predhodna raziskava je potrdila sinergistični vpliv alelov TPMT in metiltetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) z nizko aktivnostjo na visoko tveganje za neželene učinke 6 MP pri vseh bolnikih z akutno limfoidno levkemijo (Karas-Kuzelicki N., Leukemia. 2009). Na podlagi najnovejših spoznanj smo proučevali toksičnost 6 MP z multifaktorskim farmakogenomskih

pristopom. S tehnologijo TaqMan smo genotipizirali 15 z EBV transformiranih limfoblastoidnih celičnih linij (LCL) zdravih darovalcev. Določali smo pogoste polimorfizme encimov, ki bi lahko vplivali na metabolizem 5 Me THF in metionina: TPMT * 2, TPMT * 3B, 3C TPMT * , MTHFR 677C> T, MTHFR 1298A> C, MTRR 66A> G, MTHFD 1958G>, BHMT 742G> A, GNMT 1298C> T. Citotoksičnost 6 MP smo določevali s testom MTS. Celične linije smo izpostavljali 72 ur različnim koncentracijam 6 MP (1,0-100 µM). Vse celične linije so izkazovale logaritemsko odvisnost citotoksičnosti od koncentracije 6 MP. Različne kombinacije genotipov so pokazale različno močno občutljivost na 6 MP; IC50 se je gibala v širokem razponu med 3,8 in 20,9 µM. Heterozigotna oblika alelov za TPMT sicer ni bila povezana z občutljivostjo na 6 MP, vendar se je celokupen učinek zgoraj omenjenih polimorfni alelov na preživetje celic pokazal kot statistično značilen: LCL z manj kot štirimi aleli, ki lahko vodijo do znižanih koncentracij 5 Me THF, so izkazovali manjšo občutljivost na 6-MP v primerjavi z LCL z večjim številom teh alelov (Mann-Whitney test, $p < 0,05$). Trenutni rezultati so skladni z domnevo, da je učinek 6 MP na preživetje celic odvisen od kombinacije polimorfizmov v genih za encime v kompleksni metabolni poti folatov in metionina. Kljub temu bo potrebno zaznane učinke potrditi z uporabo večjega števila različnih LCL in pojasniti mehanizem, po kateri 5 Me THF vpliva na občutljivost na 6-MP. Odkar so dokazali, da S adenoilmetionin (SAM) stabilizira nemutirano homozigotno in heterozigotno obliko TPMT (Milek M., Biochem Pharmacol. 2009), bi 5 Me THF lahko deloval preko spremenjenih koncentracij SAM.

ANG

The relation between 6-mercaptopurine (6-MP) toxicities and genotype of its crucial metabolizing enzyme, thiopurine S-methyltransferase (TPMT), represents one of the best pharmacogenetic examples. Although there is a strong evidence of good phenotype-to-genotype correlation, some patients respond unexpectedly on therapy. This indicates that metabolism of thiopurines depends, not only on particular enzyme, but rather on a complex metabolic network including 5-methyltetrahydrofolate (5-Me-THF) (Karas-Kuzelicki N., Pharmacogenomics. 2009). Previously, we confirmed the synergy of TPMT and methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) low activity alleles with elevated risk of 6-MP related side effects in ALL patients (Karas-Kuzelicki N., Leukemia. 2009). Based on our latest findings, we examined the toxicity of 6-MP using multifactorial pharmacogenomic approach. By means of TaqMan technology, 15 EBV-transformed human lymphoblastoid cell lines (LCLs) from healthy donors were genotyped for polymorphic alleles of enzymes that could influence 5-Me-THF and methionine metabolism: TPMT*2, TPMT*3B, TPMT*3C, MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C, MTRR 66A>G, MTHFD 1958G>A, BHMT 742G>A, GNMT 1298C>T. Cytotoxicity of 6-MP was determined by MTS test after 72 h exposure to various drug concentrations (1,0–100 µM). All cell lines demonstrated logarithmic cytotoxic response with increasing concentrations of 6-MP. Different genotype patterns revealed distinct cell sensitivity on 6-MP; IC50 extensively ranged between 3.8 and 20.9 µM. The sensitivity towards 6-MP did not associate with TPMT alleles heterozygosity. However, the net effect of above mentioned polymorphic alleles on cell survival showed statistical significance: LCLs with less than four alleles that could lead to decreased 5-Me-THF concentration had lower sensitivity on 6-MP compared with LCLs with higher number of such alleles (Mann–Whitney test, $p < 0,05$). Current outcomes are consistent with the hypothesized assumption that the effect of 6-MP on cell survival relies on combination of polymorphisms in genes for enzymes in a complex folate and methionine metabolic pathways. Nevertheless, extended investigation should be performed using higher number of distinct LCLs. Furthermore, the path through which 5-Me-THF influences the sensitivity on 6-MP should be elucidated. Since S-adenosylmethionine (SAM) stabilizes wild type and heterozygous TPMT (Milek M., Biochem Pharmacol. 2009) 5-Me-THF could act via altered SAM concentrations.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Raziskovalni projekti na področju farmakogenomike, imajo neposredni pomen za gospodarstvo in družbo in sicer v smislu izboljšanje kvalitete življenja pacientov in farmakoeonomskih poseledic. Posamezniki se namreč na zdravila odzivamo različno in je predpisovanja zdravil po načelu enak odmerek za vse (»one size fits all«) vzrok številnim toksičnim učinkom zdravila in posledično potreb po zdravljenju stranskih učinkov. Farmakogenetsko testiranje omogoča načrtovanje racionalne terapije v izogib pojavu stranskih učinkov in izboljšanja kvalitete življenja pacientov.

Na osnovi farmakogenetskih spoznanj smo razlagali pojave interindividualne raznolikosti v odzivanju na zdravljenje s 6-merkaptopurinom in pojave toksičnosti. Rezultate raziskav smo uspešno prenesli v klinično prakso in z genotipizacijo pacientov z življenjsko nevarno toksičnostjo omogočili individualizacijo terapije, zmanjšano toksičnost in doprinesli k izboljšani kvaliteti življenja pediatričnih pacientov.

Prenos v klinično prakso je plod dolgoletnega uspešnega in zavzetega sodelovanja v projektih s Prof. dr. Janezom Jazbecem.

ANG

Contribution to the of individualized therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients.

The research on pharmacogenetics has the direct impact on the economy and society and is demonstrated by an improved quality of life of patients undergoing the therapy and by favorable pharmacoeconomic indicators. Severe side effects are observed in patients due to the differential response of individuals to therapy and due to the conventional drugs prescribing philosophy that all individuals of the same age group need the same dose of the drug, i.e. »one size fits all«. Pharmacogenetic testing enables individualized approach leading to the rationalization of therapy and improved life quality of patients.

Based on the pharmacogenetic findings we are able to explain the inter-individual differences to 6-mercaptopurine treatment and the onset of toxicity. We have successfully transferred the basic research practice to clinical environment. By genotyping the pediatric patients with life-threatening toxicity we have enabled the basis for individualization of therapy, and therefore eliminated toxicity, and overall contributed to quality of their life.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

		<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih	

	procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega 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="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="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:					

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer	
1.	Naziv	
	Naslov	

Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.	
	2.	
	3.	
	4.	
	5.	
Komentar		
Ocena		

13. Izjemni dosežek v letu 2013¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

Tiopurin-S-metiltransferaza (TPMT) ima pomemben vpliv na izid zdravljenja s tiopurini. V članku opisujemo vpliv nihanj fizioloških koncentracij S-adenozilmetionina (SAM) in z njim povezanih metabolitov na aktivnost TPMT. Ugotovili smo, da imajo v skupini posameznikov z genotipom TPMT*1/*1 (divji tip) tisti z visokimi koncentracijami SAM-a višje aktivnosti TPMT v primerjavi s tistimi z nizkimi koncentracijami SAM-a. Te ugotovitve potrjujejo rezultate naših in vitro študij, v katerih smo pokazali, da je pomanjkanje L-metionina (Met) v mediju za gojenje celic reverzibilno znižalo aktivnost TPMT in sicer preko znižanja koncentracije proteina TPMT. S selektivno inhibicijo posameznih komponent metabolizma metionina smo pokazali, da je za neposredno posttranslacijsko stabilizacijo TPMT odgovoren izključno SAM. Izsledki raziskav tako nakazujejo, da bi lahko poleg genotipa TPMT kot biološki označevalec za individualizacijo zdravljenja služil tudi SAM.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Pod mentorstvom Prof. dr. Irene Mlinarič-Raščan so raziskovalci v letu 2012 dosegli številna priznanja

- MARTINA GOBEC je prejela Dekanovo nagrado Fakultete za farmacijo za izjemne znanstve dosežke, in sicer za znanstveni članek z naslovom:
»Spojine z amidinopiperidinskim fragmenotm so selektivno citotoksične na celicah Burkittovega limfoma« objavljen v reviji PLoS one.
- ŽIGA URLEP je prejel fakultetno Prešernovonagrado za delo z naslovom: Vrednotenje citotoksičnih učinkov acilhidrazidnih in sulfonohidrazidnih zaviralcev serinskih proteaz
- Dunja Urbančič je prejela nagrado za najboljši poster na kongresu Slovenskega genetskega društva. Objavljeno v: POTOČNIK, Uroš (ur.). Genetika 2012 : book of abstracts = zbornik povzetkov. Ljubljana: Genetic Society of Slovenia, 2012, str. 141.
- Matevž Prijatelj je bil izbran na Sandojevem natečaju za najpersektivnejše mlade talente in si s tem pridobil prestižno mesto v farmacevtski industriji.

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 ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
farmacijo

Irena Mlinarič Raščan

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	11.4.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/111

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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](#)
- ⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)
- ⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). 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 priponko/-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](#)

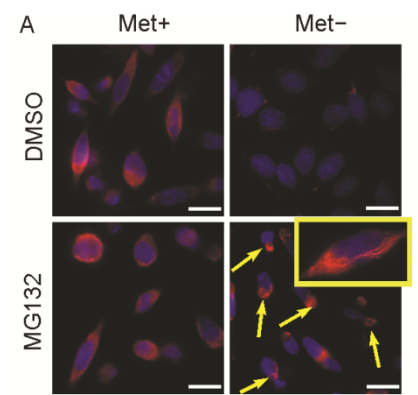
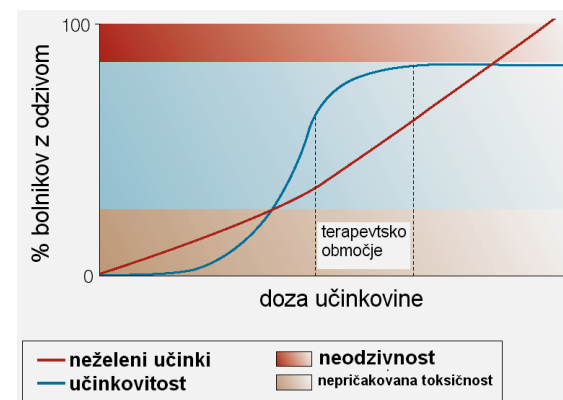
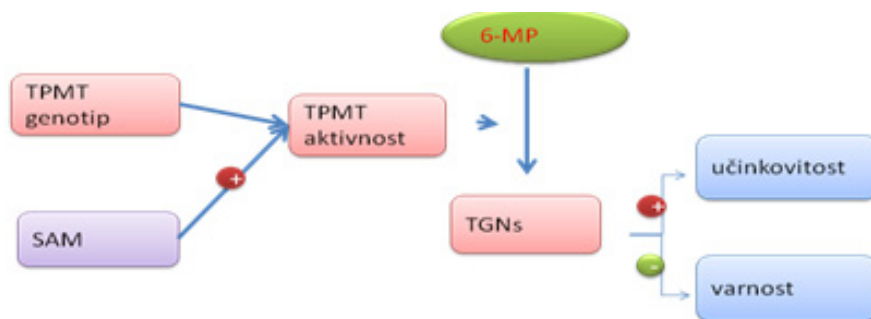
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03

1E-20-1B-C2-E6-6F-C0-9D-55-78-05-08-9D-F8-3F-C3-82-98-00-E2

Priloga 1

Farmakogenetski označevalci omogočajo individualizirano terapijo

a. Metabolizem 6-MP je odvisen od aktivnosti TPMT



c. Terapevtsko območje citoksičnih zdravil je ozko, zato nam uporaba farmakogenetski označevalcev v načrtovanju farmakoterapije omogoča učinkovito in varno terapijo

b. SAM in njegov prekursor Metionin sta potrebna za delovavne TPMT. Puščice ponazarjajo agregacijo TPMT v odsotnosti Met.

Legenda: TPMT: tiopurin-S-metiltransferaza, 6-MP: 6 merkaptopurin, TGN; tiogvanini ; SAM: S- adenozil metionin; Met: Metionin. Ref. Milek et al. *Biochem Pharmacol*, 2012

Priloga 2

Izobraževanje vrhunskih raziskovalcev

Izjemni dosežki pod mentorstvom prof. dr. Irene Mlinarič-Raščan v letu 2012

1. MARTINA GOBEC je prejela

Dekanovo nagrado Fakultete za farmacijo za izjemne znanstvene dosežke, in sicer za znanstveni članek z naslovom:

»Spojine z amidinopiperidinskim fragmenotm so selektivno citotoksične na celicah Burkittovega limfoma« objavljen v reviji PLoS one.

2. ŽIGA URLEP je prejel fakultetno Prešernovo nagrado za delo z naslovom Vrednotenje citotoksičnih učinkov acilhidrazidnih in sulfonhidrazidnih zaviralcev serinskih proteaz.

3. DUNJA URBANČIČ (GORIŠEK) je na kongresu Slovenskega genetskega društva prejela nagrado za najboljši poster, z naslovom: Study of the effect of sulfasalazine, a TPMT inhibitor, on 6-mercaptopurine cytotoxicity in human lymphoblastoid cell lines with different TPMT genotypes

4. Matevž Prijatelj je bil izbran na Sandojevem natečaju za najperspektivnejše mlade talente in si s tem pridobil prestižno mesto v farmacevtski industriji.



a. MARTINA GOBEC,
prejemnica Dekanove nagrade



b. ŽIGA URLEP,
prejemnik fakultetne Prešernove nagrade