

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/137



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P4-0127
Naslov programa	Farmacevtska biotehnologija: znanje za zdravje Pharmaceutical biotechnology: Knowledge for Health
Vodja programa	4648 Janko Kos
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	43491
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.04 Medicinska biotehnologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Za zagotavljanje kakovostnega življenja sodobnega človeka je pomembna skrb za njegovo

zdravje in okolje, v katerem živi. Moderni znanstveni pristopi na področju biotehnoških znanosti so uporabni tako pri razvoju novih diagnostičnih in terapevtskih metod, kot pri nadzoru in izboljševanju našega okolja. Preučevanje rastlinskih proteinskih in peptidnih molekul, ki imajo varovalni učinek proti rastlinskim škodljivcem in ohranjajo ravnotežje v naravi, lahko uporabimo kot spojine vodnice za načrtovanje zdravilnih učinkovin pri ljudeh ali živalih. Prav tako nam poznavanje molekulskih mehanizmov pri različnih človeških boleznih omogoča pripravo molekul, ki regulirajo delovanje pri rastlinah. Prekrivanje znanj na omenjenih področjih je omogočilo kvalitativni preskok v moderni farmacevtski in rastlinski biotehnologiji in omogočilo pripravo novih proizvodov, ki do sedaj niso bili poznani ali pa težko dostopni.

Pri našem delu razvijamo ključna znanja na področju farmacevtske biotehnologije in dosegamo raziskovalne rezultate, ki so primerljivi podobnim raziskovalnim skupinam v razvitem svetu. Ta vključujejo preučevanje molekularnih mehanizmov nastanka in napredovanja raka, protitumorskega imunskega odziva, ateroskleroze, nevrodegenerativnih bolezni, debelosti in različnih črevesnih bolezni, kot so celiakije ali kronične vnetne črevesne bolezni, hiperbilirubinemij in katarakte. Cilj naših raziskav je opredelitev najpomembnejših tarč za terapevtsko in diagnostično delovanje, selekcija, izolacija in biosinteza učinkovin, ki delujejo na tarče, priprava primernih sistemov za vnos učinkovin, predvsem tistih proteinskega ali peptidnega izvora in preverjanje delovanja v *in vivo* ter *in vivo* sistemih. Pomemben del raziskav je usmerjenih v preventivo in skrb za zdravje, kar je bistven dejavnik za povečanje celokupnega statusa zdravja v razvitem in razvijajočem se svetu.

Naši rezultati imajo uporabno vrednost, ki se lahko izrazi v obliki novih proizvodov, večje dodane vrednosti, novih delovnih mest ali novih podjetij. Uspešno sodelujemo z gospodarstvom, saj izvajamo vrsto razvojnih in aplikativnih nalog predvsem za farmacevtsko industrijo. Kot predavatelji in asistenti smo vključeni v pedagoški proces na slovenskih univerzah, v okviru naših raziskav se usposablajo mladi raziskovalci in izvajajo diplomska, magistrska in doktorska dela. Organiziramo znanstvena in strokovna srečanja in tudi na ta način skrbimo za visok nivo znanj raziskovalcev naše skupine in širše stroke. Naše delo dopolnjuje svetovno zakladnico znanja, kar potrjujejo številni citati naših znanstvenih člankov, sodelujemo z vrsto uglednih tujih raziskovalnih institucij in izvajamo evropske in bilateralne mednarodne projekte in kot eksperti sodelujemo v različnih evropskih strokovnih institucijah.

ANG

The quality of life of modern society depends on health care and environment management. The advanced approaches in the field of biotechnology enable both, either in medicine for diagnostic and therapeutic interventions, or for protection and improvement of the environment. For example, the investigations of plant peptide and protein molecules that are protective for plants, and thus ensure equilibrium in the living world, can be used as lead compounds for the design of drugs for human or veterinary use. In contrast, understanding the molecular mechanisms of various human diseases helps us to prepare substances with regulatory properties in plants. It is well accepted that interdisciplinary studies in the above mentioned scientific fields have resulted in a qualitative breakthrough in pharmaceutical and plant biotechnology, developing completely new products and enabling production of those which are not naturally available in sufficient quantities. Many potential pharmaceutical drugs, as well as sweet proteins, which are under development in our laboratories are of plant origin.

In our research work we are deepening understanding in the field of pharmaceutical biotechnology at a level comparable to that of similar groups in the developed world. The topics include phage display, fungal and plant protease inhibitors and lectins, mechanisms of development and progression of cancer, anti-tumour immune response, atherosclerosis, neurodegenerative diseases, obesity, diseases of the digestive tract, hyperbilirubinemia and cataract. The goal of our investigations is the identification of new targets for diagnostic and therapeutic applications, selection, isolation and biosynthesis of new active compounds, in particular peptides and proteins, the development of drug delivery systems and validation of new drugs *in vitro* and *in vivo*. An important part of this research is concerned with prevention and health care, important factors for overall health status in

the developed and developing worlds. Our results can be applied, by generating new products with high added value, as well as new positions and new companies. We have successful collaborations, especially with the pharmaceutical industry, prosecuting several common R&D projects. As professors and assistants we are involved in the pedagogical process at Slovenian universities and, in the context of our research work, young investigators are trained, and prepare diploma, master and doctoral theses. We organize scientific conferences and other meetings which help to maintain the high professional level of the members of our group and other researchers in the field. Our work contributes to universal scientific understanding, as is evident from the numerous citations of our publications. We collaborate with several well-known research institutions in the EU and USA and participate as partners in EU and bilateral projects and as experts in European professional institutions

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

SLO

Naše raziskovalno delo je bilo usmerjeno v raziskave mehanizmov raka, nevrodegenerativnih, imunskih in metabolnih bolezni, identifikacijo tarč za diagnostične in terapevtske pristope, pripravo novih učinkovin in dostavnih sistemov za njihov vnos.

Pomemben izvor novih učinkovin so nam predstavljale gobe in rastline. Novi inhibitorji, kot so macrocypin, klitocipin, kospin in knispin izkazujejo drugačne lastnosti od njihovih sesalčnih in človeških analogov. Z izražanjem v *E. coli* smo pripravili njihove rekombinantne oblike, te pa so nam omogočile določitev kristalnih struktur, ki so pojasnile njihovo delovanje. Iz gob smo izolirali in okarakterizirali tudi različne lektine. Tudi tem smo določili tridimenzionalne strukture in mehanizem njihovega delovanja, pomembna je tudi določitev njihovih glikozilacijskih profilov z glikanskimi mikromrežami. Tako inhibitorji kot lektini so se izkazali kot potencialno zelo uporabne molekule v biotehnologiji in medicini. Pokazali smo njihovo uporabnost v okolju prijaznih pesticidih, ter protivirusno in protibakterijsko delovanje. Nekateri inhibitorji in lektini so zavirali rast in proliferacijo tumorskih celic ali pa vzpodbujali proliferacijo imunskih celic, kar odpira njihovo uporabnost pri zdravljenju raka in regulaciji imunskega odgovora. Iz modelnih rastlin smo okarakterizirali serinske peptidaze, ki so povezane z odzivom rastlin na sušni stres. Njihovo delovanje omogoča oživitev rastline iz izsušene oblike, ti rezultati pa so lahko pomembni v kmetijstvu ob spremenjenih klimatskih razmerah. Razvili smo tudi vrsto analitskih metod za identifikacijo rastlin, določanje rastlinskih molekul in sekundarnih metabolitov, ki so širše zanimive in uporabne za farmacevtsko industrijo. Pomemben del naših aplikativnih raziskav je bil povezan z izolacijo in karakterizacijo antioksidantov iz iglavcev.

Pri raziskavah raka smo se osredotočili na vlogo cisteinskih peptidaz pri nastanku in napredovanju tumorjev. Opredelili smo pomen endopeptidazne aktivnosti katepsina B pri razgradnji zunajceličnega matriksa, dogodka, ki je ključen za tumorsko invazijo in metastaziranje. S pomočjo tehnik virtualnega rešetanja in usmerjene sinteze smo pridobili vrsto molekul, ki so specifično zavirale endopeptidazno aktivnost katepsina B. Kot najbolj obetaven se je izkazal nitroksolin, majhna molekula s kinolonsko strukturo, ki se v klinični praksi že uporablja kot antibiotik za zdravljenje urinarnih infekcij. Njegova uporaba na različnih mišjih modelih induciranih in spontanah tumorjev je dala zelo dobre rezultate. Na podlagi 3D strukture kompleksa nitroksolin/katepsin B smo pripravili derivate nitroksolina, ki imajo še boljše lastnosti kot izhodna spojina. Sorodna peptidaza, katepsin X izniči delovanje znanega tumorskega supresorja profilina 1. Pomembna je tudi napovedna vrednost katepsina X, drugih proteaz in drugih molekul za prognozo in odziv na terapijo. Pri raku smo

testirali tudi učinkovitost obstoječih terapevtikov z genotipizacijo.

Katepsin X je predstavljal pomembno področje raziskav tudi na področju imunskega odziva in nevrodegenerativnih bolezni. S procesiranjem citosolnih delov integrinskih receptorjev je odgovoren za adhezijo makrofagov, zorenje dendritičnih celic in migracijo limfocitov T. Kot pomemben regulator imunskih procesov se je izkazal tudi endogeni inhibitor cisteinskih proteaz cistatin F, predvsem pri regulaciji citotoksičnosti limfocitov T in NK celic. Pojasnena je bila tudi vloga proteinov PGE2 in COX2 pri diferenciaciji humanih dendritičnih celic, kar lahko izboljša terapijo raka z tumorskimi vakcinami.

V nevronske celice smo kot molekulska tarčo katepsina X odkrili gama enolazo. Ta deluje kot nevrotrofični dejavnik in vzpodbuja rast nevronov in nevrogenezo. Katepsin X s cepitvijo C konca izniči njeno nevrotrofično aktivnost. Cepitev prepreči vezavo gama enolaze na prenašalni protein gama sintrofin. Na ta način gama enolaza ne pride v stik z signalno potjo Trk receptorja, ki sproži procese rasti in nevrogeneze. Poskusi in vivo na modelih Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni so potrdili in vitro rezultate.

Pomembna tarča naših raziskav v nevrodegenerativnih procesih je bil tudi protein TDP-43. Protein je vpleten v regulacijo izrezovanja intronov, biogenezo miRNA, vpliva na stabilnost mRNA in deluje kot transkripcijski represor. Pri nevrodegenerativnih boleznih tvori topne agregate v nevronske celice. S proteomskimi metodami smo ugotovili da regulira izražanje proteina FUS, ki je prav tako povezan z nevrodegenerativnimi boleznimi in da vpliva na izražanje RanBP1, ki ima vlogo v celičnem ciklu in jedrnem transportu. Na mišjih modelih amiotropne lateralne skleroze (ALS) smo pokazali škodljivo vlogo nadizraženega FUS proteina, z odkritjem nove mutacije na človeškem genu C9orf72 pa pojasnili razvoj familiarne in sporadične ALS v Evropi.

Na področju probiotikov smo pripravili vrsto probiotičnih laktobaktij. S pomočjo nosilnega proteina BmpA in peptidoglikan-vezavnih LysM ponovitev smo na omenjenih bakterijah izrazili Il-23, Il-17 in TNF-alfa in jih testirali na živalskih modelih. Pripravili smo sistem za izražanje hepcidina in DARPinov v mlečnokislinskih bakterijah. Izselekcionalni smo tudi vrsto peptidov, ki delujejo kot antagonisti grelina, in pa peptide, ki kažejo afiniteto na receptor leptin. Oboji so uporabni kot izhodne spojine za načrtovanje novih antilipemikov.

Pomemben del naših raziskav je bil usmerjen v razvoj dostavnih sistemov za selektiven vnos učinkovin v celice. V okviru EU projekta NANOPHOTO smo razvili biološko razgradljiv nanodostavni sistem, ki omogoča vnos fotoobčutljive spojine temoporfin v tumorske celice. Na ta način lahko bistveno izboljšamo fotodinamično terapijo raka, sistem pa je uporaben za vnos tudi drugih učinkovin pri različnih aplikacijah. Kombinacija različnih nanomaterialov pa nam omogoča teranostičen pristop k obvladovanju bolezni.

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

SLO

Cilj naših raziskav v preteklem šestletnem obdobju je bila opredelitev molekularnih mehanizmov in najpomembnejših tarč za terapevtsko in diagnostično delovanje pri raku, nevrodegenerativnih in imunsko pogojenih boleznih, aterosklerozi, debelosti in nekaterih črevesnih boleznih. Pri tem smo se osredotočili na delovanje proteoliznih encimov, proteinov, ki urejajo delovanje mRNA, proteinov, povezanih z metabolizmom maščob in na določanje genetskih sprememb. Želeli smo pridobiti naravne in sintetične učinkovine, ki bi delovale na opredeljene molekulske tarče in pripraviti

dostavne sisteme za njihov učinkovit vnos. S študijem napovednih dejavnikov za prognozo in odziv na terapijo ter spremljanjem genetskih sprememb smo želeli izboljšati učinkovitost obstoječih terapij in kvaliteto življenja pacientov. Pomemben del raziskav je bil usmerjen v preventivo in skrb za zdravje, kjer smo se osredotočili na pripravo in delovanje probiotikov, neškodljivih umetnih sladil, imunomodulatorjev, protimikrobnih in protivirusnih učinkovin in pa okolju prijaznih pesticidov. Prav tako smo želeli pridobiti učinkovine, ki bi zmanjšale kopičenje maščob ali zmanjševale apetit in ki bi bile uporabne za nadzorovanje debelosti, ki je ključni zdravstveni problem moderne družbe.

V preteklem obdobju programskega financiranja smo dosegli zastavljene cilje. Rezultati se odražajo v 264 znanstvenih publikacijah, ki so jih člani programske skupine po letu 2009 objavili v revijah z dejavnikom vpliva, med njimi so tudi publikacije v Science in Nature. Objavljenih je bilo še veliko drugih znanstvenih prispevkov, monografij, strokovnih člankov in prispevkov, ki so popularizirali znanost. Na kvaliteto naših raziskav kaže veliko število citatov, pa tudi ugledene nagrade, ki so jih prejeli člani programske skupine. Uporabnost našega raziskovalnega dela se kaže v utečenem sodelovanju z gospodarskimi in drugimi partnerji, ki je v preteklem obdobju privedlo do uporabe novih analitskih metod ali proizvodnih procesov v praksi in pa do razvoja novih izdelkov. Na uporabnost kažejo tudi vložene patentne prijave in 6 podeljenih domačih in tujih patentov. Pomembno je bilo tudi udejstvovanje članov programske skupine pri visokošolskem izobraževanju. Pri tem smo sodelovali kot predavatelji in bili mentorji 151 diplomantom na prvi in drugi bolonjski stopnji in 24 doktorandom.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Do vsebinskih sprememb raziskovalnega programa v letu 2014 ni prišlo. V Letu 2014 je programsko skupino zapustila raziskovalka Sabina Vatovec, vključile pa so se mlade raziskovalke Mateja Prunk, Ana Bajc Česnik in Nika Kriljec ter raziskovalki Milica Perišić Nanut in Anja Pucer.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	22877479	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mutacije v FUS, proteinu, ki procesira RBA, povzročajo družinsko amiotrofno lateralno sklerozo tipa 6
		ANG	Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis Type 6
	Opis	SLO	Amiotrofna lateralna sklerozo (ALS) je fatalna neurodegenerativna bolezen, ki je dedna pri 10% primerov. Drugačno pomenske mutacije so bile določene v genu FUS ALS6, kar povzroča FUS-immunoreaktivne citoplazemske inkluzije in predvsem nižjo degeneracijo motornih nevronov.
		ANG	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease that is familial in 10% of cases. Missense mutations were found in the gene FUS ALS6 causing FUS-immunoreactive cytoplasmic inclusions and predominantly lower motor neuron degeneration.
	Objavljeno v	American Association for the Advancement of Science; Science; 2009; Vol. 323, no. 5918; str. 1208-1211; Impact Factor: 29.747; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.33; A': 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Vance Caroline, Rogelj Boris	

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	2513009	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Spremembe v aktivaciji $\beta 2$ integrina s katepsinom X povzročajo izražanje nanocevk
		ANG	Cathepsin X-mediated $\beta 2$ integrin activation results in nanotube outgrowth
	Opis	SLO	Membranske nanocevkke so bile pred kratkim opisane kot nov princip medcelične komunikacije, ki omogoča prenos veziklov, površinskih celičnih komponent ali fluksa kalcijevih ionov. Kot prvi smo pokazali na tvorbo nanocevk pri limfocitih T, kar je posledica povečanega izražanja katepsina X. To povzroči povečano aktivacijo integrinskega receptorja LFA-1 in s tem reorganizacijo citoskeleta in tvorbe fizično povezane mreže preko nanocevk.
		ANG	Membrane nanotubes were recently described as a new principle of cell-cell communication enabling the exchange of vesicles, cell surface components, or calcium fluxes. For the first time the formation of nanotubes has been shown in T cells as a consequence of overexpressed cathepsin X. This results in enhanced activation of integrin receptor LFA-1 with subsequent cytoskeletal reorganisation forming a physically connected network of T lymphocytes through nanotubes.
	Objavljeno v	Birkhäuser; Cellular and molecular life sciences; 2009; no. 6, Vol. 66; str. 1126-1134; Impact Factor: 6.090;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.643; A': 1; WoS: CQ, DR; Avtorji / Authors: Obermajer Nataša, Jevnikar Zala, Doljak Bojan, Sadaghiani A. M., Bogyo Matthew, Kos Janko	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	8278100	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Karakterizacija RNA tarč in regulacija specifičnega izrezovanja z TDP-43
		ANG	Characterizing the RNA targets and position - dependent splicing regulation by TDP-43
	Opis	SLO	TDP-43 je prevladujoči RNA-vezavni protein v jedru, ki tvori inkluzijska telesa pri FTLD in ALS. Uporaba individualnega nukleotidnega UV premreženja in imunoprecipitacije je pokazala, da TDP-43 preferenčno veže dolge dele UG bogatih sekvenc in vivo. Analiza vezave RNA s TDP-43 v možganih osebkov z FTLD kaže največji porast vezave z MALAT1 in NEAT1 nekodirajočo RNA. Vezava TDP-43 na pre-mRNAs vpliva na alternativno izrezovanje na podoben način kot pri Nova proteinih. Identificirali smo tudi dele za TDP-43 vezavo v globokih intronskih pozicijah navzdol od utišanih eksonov. Naši rezultati pojasnujejo pomembnost TDP-43 za regulacijo izrezovanja v možganih.
		ANG	TDP-43 is a predominantly nuclear RNA-binding protein that forms inclusion bodies in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Using individual nucleotide-resolution ultraviolet cross-linking and immunoprecipitation (iCLIP), we found that TDP-43 preferentially bound long clusters of UG-rich sequences in vivo. Analysis of RNA binding by TDP-43 in brains from subjects with FTLD revealed that the greatest increases in binding were to the MALAT1 and NEAT1 noncoding RNAs. We also found that binding of TDP-43 to pre-mRNAs influenced alternative splicing in a similar position-dependent manner to Nova proteins. In addition, we identified unusually long clusters of TDP-43 binding at deep intronic positions downstream of silenced exons. Our results highlight the importance of TDP-43 for the regulation of splicing in the brain.
		Nature America Inc.; Nature neuroscience; 2011; Vol. 14, no. 4; str. 452-	

	Objavljeno v	459; Impact Factor: 15.531; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.602; A'': 1; A': 1; WoS: RU; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Curk Tomaž, Rogelj Boris, Briese Michael, Cereda Matteo, Kayicki Melis, König Julian, Hortobágyi Tibor, Nishimura Agnes L., Župunski Vera, Patani Rickie, Chandran Siddharthan, Rot Gregor, Zupan Blaž, Shaw Christopher E., Ule Jernej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	2504527	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proteini iz višjih gljiv - od gozda do aplikacije
		ANG	Proteins of higher fungi - from forest to application
	Opis	SLO	Gljive odkrivamo kot pomemben vir novih proteinov. Vrsta proteinov s povsem izvirnimi lastnostmi je bila izolirana iz gljiv, kot so lektini, ligninocelulaze, proteazni inhibitorji ali hidrofobini. Ti proteini lahko nudijo nove rešitve pri biotehnoških problemih kot so rezistenca na zdravila, majhni pridelki, ali pa pridobivanje čiste energije. Članek podaja celovit pregled proteinov glivnega izvora, opisuje procese pridobivanja bioaktivnih proteinov in podaja možnosti uporabe v biotehnologiji, medicini in kmetijstvu.
		ANG	Mushrooms are rapidly becoming recognized as a promising source of novel proteins. Several proteins showing unique features have been isolated, including lectins, lignocellulolytic enzymes, protease inhibitors and hydrophobins. They can offer solutions to several medical and biotechnological problems such as microbial drug resistance, low crop yields, and demands for renewable energy. This review provides the first comprehensive overview of known proteins from mushrooms, describes the process of acquiring a new bioactive protein, and provides an overview of current and anticipated applications of these proteins across biotechnology, medicine and agriculture.
	Objavljeno v	Elsevier B. V.; Trends in biotechnology; 2012; Vol. 30, issue 5; str. 259-273; Impact Factor: 9.660; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.864; A'': 1; A': 1; WoS: DB; Avtorji / Authors: Erjavec Jana, Kos Janko, Ravnikar Maja, Dreo Tanja, Sabotič Jerica	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	3250545	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	In vitro in vivo karakterizacija s temoporfinom napolnjenih PEGiliranih PLGA nanodelcev in uporaba v fotodinamični terapiji
		ANG	In vitro and in vivo characterization of temoporfin-loaded PEGylated PLGA nanoparticles for use in photodynamic therapy
	Opis	SLO	Biorazgradljivi poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanodelci so uporabni kot dostavni sistem za fotoobčutljive snovi v fotodinamični terapiji (PDT) saj lahko izboljšajo učinkovitost in specifičnost dostave v tkiva. V tej študiji smo preverili potencialno uporabo tega sistema kot nove formulacije pri zdravljenju raka. Rezultati so obetujoči in uporabni tudi izboljšanje dostave fotoobčutljivih snovi v fotodinamični terapiji tudi pri njenih drugih aplikacijah.
		ANG	Biodegradable poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles can be used as a delivery system for photosensitizers in photodynamic therapy (PDT) to improve their effectiveness and selectivity for targeted tissues. In this study we evaluated temoporfin-loaded PEGylated PLGA nanoparticles (NPs) as a new formulation for potential use in cancer treatment. The results are promising and can be used for improving the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy in other applications.
		Future Medicine; Nanomedicine; 2012; Vol. 7, no. 5; str. 663-677; Impact	

Objavljeno v	Factor: 5.260;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.864; A': 1; WoS: DB, NS; Avtorji / Authors: Rojnik Matija, Kocbek Petra, Moret Francesca, Compagnin Chiara, Celotti Lucia, Bovis Melissa, Woodhams Josephine, MacRobert Alexander J., Scheglmann Dietrich, Helfrich Wijnand, Verkaik Marco, Papini Emanuele, Reddi Elena, Kos Janko
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7.Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

		Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	2720369	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Zoisova nagrada Republike Slovenije za vrhunske raziskovalne rezultate na področju proteoliznih encimov in njihove regulacije.	
		<i>ANG</i> Zois prize of the Republic of Slovenia for excellent achievements in the field of proteolytic enzymes and their regulation	
	Opis	<i>SLO</i> Vlada Republike Slovenije je leta 2013 podelila vodji programske skupine prof. dr. Janku Kosu Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke na področju raziskav proteoliznih encimov in njihove regulacije. Upoštevani so bili dosežki v zadnjih sedmih letih. Nagrada predstavlja najvišje priznanje raziskovalnemu delu v državi.	
		<i>ANG</i> The government of the Republic of Slovenia delivered Zois prize to prof. Janko Kos for excellent research achievements in proteolysis and its regulation. The results of last seven years were considered for evaluation. Zois prize is the highest award for research work in the Republic of Slovenia.	
	Šifra	E.01 Domače nagrade	
	Objavljeno v	Delo; Delo; 2009; Leto 51, št. 280; str. 25; Avtorji / Authors: Kos Janko	
	Tipologija	1.22 Intervju	
2.	COBISS ID	269969664	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Sodobna fitoterapija	
		<i>ANG</i> Advanced Phytotherapy	
	Opis	<i>SLO</i> Člani programske skupine so sodelovali pri pripravi sodobne monografije o uporabi zdravilnih učinkovin rastlinskega izvora, tudi v terapiji rakavih obolenj. Monografija je dobila nagrado Slovenske znanstvene fundacije "Prometej znanosti" za popularizacijo znanosti. Doživela je že drugi ponatis.	
		<i>ANG</i> The members of the project group are coauthors of the book Advanced Phytotherapy on therapeutic application of drugs of plant origin, also in therapy of cancer. The book was awarded by Slovenian Science Foundation (Prometej znanosti) for popularization of science. Second edition has already been published.	
	Šifra	C.02 Uredništvo nacionalne monografije	
	Objavljeno v	Slovensko farmacevtsko društvo; 2013; 703 str.; Avtorji / Authors: Kreft Samo, Kočevar Glavač Nina, Stojilkovski Katja, Mlinarič Aleš, Injac Rade, Novak Andreja, Doljak Bojan, Štrukelj Borut, Slanc Petra, Umek Andrej, Lunder Mojca, Kristl Jernej, Janeš Damjan, Berlec Aleš, Sabotič Jerica, Glavač Igor	
	Tipologija	2.02 Strokovna monografija	
3.	COBISS ID	266440192	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija mednarodnih konferenc o eksperimentalni in translacijski	

		onkologiji
	ANG	Organisation of international conferences on experimental and translational oncology
Opis	SLO	V letih od 2010 in 2013 so bili člani programske skupine soorganizatorji 6. in 7. Mednarodne konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji. Namen konferenc je prikazati najnovejše domače in tuje raziskave na področjih karcinogeneze, mehanizmov nastanka in napredovanja raka, protitumorskega imunskega odziva, novih tarč za terapijo, protitumorskih zdravil insistemov za njihov vnos na mesto delovanja, še posebni poudarek konferenc pa je na hitrejšem prenosu rezultatov raziskav v klinično prakso. Prispevki so objavljeni v reviji Radiology & Oncology (IF 1,95), pri kateri vodja programa sodeluje kot urednik.
	ANG	In years 2010 and 2013 the members of the programme group organised 6th and 7th Conferences on Experimental and Translational Oncology. These conferences are already traditional and well established and known internationally. The aim of the conferences is to present the most recent research in the fields of carcinogenesis, mechanisms of tumour progression, antitumour immune response, new drugs and therapeutic targets, and delivery systems, with a special focus on faster transfer of the results of basic research to clinical practice. The proceedings are published in Radiology & Oncology (IF 1,95) where the programme leader participates as editor.
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	Association of Radiology and Oncology; 2013; 216 str.; Avtorji / Authors: Serša Gregor, Kos Janko, Lah Turnšek Tamara, Čemažar Maja, Filipič Metka, Kranjc Simona, Markelc Boštjan	
Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela	
4.	COBISS ID	27820583 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Spremenjeni prehranski mikroorganizmi za zdravljenje vnetnih trebušnih bolezni
	ANG	Modified food grade microorganism for treatment of inflammatory bowel disease
Opis	SLO	Podeljeni ameriški patent opisuje spremenjene mlečnokislinske bakterije, primerne za zdravljenje vnetnih trebušnih bolezni.
	ANG	Granted patent describes modified food grade microorganisms for treatment of inflammatory bowel diseases
Šifra	F.06 Razvoj novega izdelka	
Objavljeno v	United State Patent Office; 2014; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Lunder Mojca, Ravnikar Matjaž, Štrukelj Borut, Berlec Aleš, Čeh Boris	
Tipologija	2.24 Patent	
5.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Nagrada Društva mladih raziskovalcev Slovenije Mentor leta prof. dr. Janko Kosu
	ANG	The award "The mentor of the year" to prof. Janko Kos
Opis	SLO	Vodja programske skupine prof. dr. Janko Kos, je bil v letu 2009 kot prvi nagrajen kot mentor leta s strani Društva mladih raziskovalcev Slovenije. Nagrado, ki je postala najprestižnejša nagrada mentorjem doktorskih študentov, je dobil za izjemne pedagoške in raziskovalne rezultate.
	ANG	Prof. Janko Kos, the programme leader, was the first winner of "The Mentor of the Year Prize" from Slovenian Society of Young Investigators. The prize, which became the most prestigious for mentorship of Ph. D. students in

		Slovenia, was given to him for outstanding pedagogical and research achievements.
Šifra	E.01	Domače nagrade
Objavljeno v	Delo, november 2009	
Tipologija	1.22	Intervju

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine²

Članom programske skupine je bilo v preteklem obdobju podeljenih 5 domačih in dva mednarodna patenta.

Bili smo zelo aktivni kot univerzitetni učitelji in asistenti. Med drugim smo bili mentorji 25 doktorandom, 6 diplomantom na 1. bolonski stopnji in 154 diplomantom na drugi bolonjski stopnji.

Delovali smo v mnogih strokovnih institucijah doma in v tujini, organizirali mednarodna strokovna srečanja in bili člani uredniških odborov.

Raziskovalna dela članov programske skupine so bila zelo odmevna, kar kaže veliko število citatov.

Člani smo prejeli številne nagrade in priznanja, poleg Zoisove nagrade tudi Pregljeve in Krkine nagrade in nagrade Slovenskega biokemijskega društva.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine³

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Raziskovalno delo programske skupine se vključuje v sodobne znanstvene trende z namenom povečati vedenje o življenju in ohraniti zdravje ljudi. Pri delu nas zanimajo osnovni mehanizmi delovanja celic in pa motnje, ki pri tem nastanejo in vodijo do nastanka in napredovanja raka, nevrodegenerativnih bolezni in imunskih bolezni. Poleg poznavanja fizioloških in patoloških mehanizmov nas zanimajo tudi možnosti vpliva na te procese, identifikacija diagnostičnih in terapevtskih tarč, razvoj novih diagnostičnih pristopov in novih učinkovin za zdravljenje teh bolezni.

Rak je značilna bolezen moderne družbe. Čeprav so vlaganja v osnovne in klinične raziskave raka zelo velika, je rak še vedno drugi najpogostejši vzrok smrti v razvitem svetu in predstavlja veliko breme za zdravstvene sisteme. Konvencionalne terapevtske metode, ki vključujejo kirurški poseg, kemoterapijo in radioterapijo, imajo omejen doseg, zato moramo uporabiti dodatne pristope, če želimo podaljšati preživetje pacientov in izboljšati njihovo kvaliteto življenja. Novi kemoterapevtiki, usmerjeni proti čezmernemu delovanju proteolitskih encimov, novi dostavni sistemi in pa poznavanje molekularnih mehanizmov citotoksičnosti limfocitov T in NK celic in procesov, ki jih sprožijo tumorske celice, da bi zmanjšale njihovo citotoksičnost, nam nudijo dodatne možnosti za razvoj bolj učinkovitih protitumorskih terapij.

Nevrodegenerativne bolezni predstavljajo naslednje veliko breme za zdravje v razvitih državah, ki se zaradi podaljševanja življenske dobe še povečuje, saj so nevrodegenerativne bolezni tako kot rak značilne za starejše prebivalstvo. Kljub napredku v nevroznanosti v zadnje pol stoletja tudi tu zdravil, ki bi pomembno izboljšala potek katerekoli nevrodegenerativne motnje, še niso odkrili. Odkrivanje novih nevrotrofičnih dejavnikov, ki omogočajo ohranitev in regeneracijo nevronske celice, in pa poznavanje signalnih poti, preko katerih te molekule delujejo, omogoča nove pristope zdravljenja, tu so dosežki in načrti naše programske skupine zelo sodobni. Nedavne ugotovitve naše in drugih raziskovalnih skupin, ki so bile objavljene v uglednih revijah, kažejo, da je etiologija nevrodegenerativnih bolezni povezana tudi z napakami v procesiranju RNA. Te raziskave bomo še nadgradili s proučevanjem novo odkritih procesov kot so toksičnost RNA in RAN translacija, ki bodo imeli širši pomen za razumevanje nevrodegenerativnih procesov.

Imunske bolezni so bile predmet naših raziskav že v preteklem obdobju financiranja. Določili smo vlogo nekaterih proteoliznih encimov pri regulaciji integrinskih receptorjev v imunskih celicah, kar je doseglo veliko odmevnost v znanstveni javnosti. Naše raziskave nameravamo razširiti na preučevanje alergenih bolezni, področja imunskih bolezni, ki je v zadnjem času v velikem porastu. Vzroki in mehanizmi, ki vodijo do tega, še niso poznani, naše raziskave naj bi pripomogle predvsem k boljšem odkrivanju alergenov pri posameznih pacientih.

Dosedanji dosežki članov programske skupine na omenjenih področjih se odražajo v številnih publikacijah in citiranosti, in kažejo da je naš doprinos novih znanj k svetovni zakladnici znanja pomemben. Pomembno je tudi delo skupine pri razvoju analitskih in biotehnoloških eksperimentalnih metod, ki jih uvajamo v slovenski in širši prostor. Povezanost skupine z drugimi raziskovalci v Sloveniji in mednarodnem prostoru zagotavlja pretok znanja in dobre rezultate tudi v prihodnje.

ANG

The research activities of the programme group are part of the advanced trends in science aimed at increasing our understanding of living processes and improving health care. Understanding the basic mechanisms of cell function as well as disturbances causing the development and progression of cancer, neurodegenerative and immune disorders is our major preoccupation. Besides understanding the mechanisms we wish to change them and to identify targets for development of new diagnostic and therapeutic strategies.

Cancer is a typical disease of modern society. Conventional therapeutic approaches, including surgery, chemotherapy and radiotherapy, have a limited range, and have to be supplemented by new approaches if we want to prolong the survival of cancer patients and improve their quality of life. New chemotherapeutics, directed against exceeded action of proteolytic enzymes, new delivery systems and understanding of molecular mechanisms of cytotoxicity of T cells and natural killer cells and the processes triggered by tumour cells to impair their cytotoxicity, enable additional opportunities for development of more effective anti-tumour therapies.

Neurodegenerative diseases represent another big burden for health in developed countries which is increasing due to longevity, since neurodegenerative diseases like cancer affect elder population. Despite half a century of advances in neuroscience there are no drugs that significantly improve the course of any neurodegenerative disorder. The discovery of new neurotrophic factors which promote protection and regeneration of neuronal cells, and their signalling pathways represent an advanced approach and enables new treatment strategies. Recent results of our and other groups, being published in respected journals, suggest an arising importance of RNA-related processes in etiology of neurodegenerative diseases. These studies will be upgraded by studying some of the most basic newly discovered processes, such as RNA toxicity and RAN translation, which will have far wider implications for understanding of neurodegenerative processes.

Immune diseases were a subject of our investigations also in the previous financing period. We determined the role of proteolytic enzymes in regulation of integrin receptors in immune cells, which achieved a confirmation in scientific community. We will extend our studies on allergic diseases, a part of immune diseases which significantly expanded during last years. The causes for the increase and the mechanisms are not yet known, our studies should contribute to better detection of allergens in individual patients.

The achievements of the members of the programme group are reflected in numerous publications and citations and show our significant contribution to universal understanding. Moreover, our group is introducing into our research area the most recent biotechniques and analytical methods. The collaboration with other researchers in Slovenia and worldwide guarantees rapid transfer of knowledge, good science and valuable applications also in future.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V sodobnih družbah sta skrb za zdravje in preventiva prioritetni dejavnosti, saj omogočata

kvalitetno življenje in socioekonomski razvoj posameznika in ekonomski razvoj družbe, zato je vsakršen korak, ki pripomore k povečanju celokupnega statusa zdravja, izjemno pomemben. Čeprav so vlaganja v osnovne in klinične raziskave raka, nevrodegenerativnih in imunskih bolezni zelo velika, predstavljajo te bolezni še vedno veliko breme za zdravstvene sisteme. Le novi pristopi, povezani z vlaganji v osnovne in klinične raziskave na tem področju lahko omogočijo napredek pri zdravljenju, povečajo kvaliteto življenja pacientov in zmanjšajo finančno breme zdravljenja. Poleg raziskovalnih in kliničnih vidikov bo delovanje programske skupine pomembno za vse stopnje univerzitetnega izobraževanja, saj bo omogočilo študentom pridobiti nova znanja, v raziskovalno delo bodo vključena tudi diplomska, magistrska in doktorska dela različnih področij. Slednje je rezultat vpetosti članov programske skupine v pedagoške procese na javnih univerzah in na Podiplomski šoli Jožefa Stefana. Izvajanje programa bo tudi ojačalo sodelovanje z drugimi raziskovalnimi skupinami, povečalo izmenjavo znanja in možnosti za pridobivanje evropskih in drugih sredstev za financiranje naše znanosti.

Naši rezultati omogočajo tudi razvoj novih tehnologij in produktov, ki bodo tržno zanimivi za farmacevtska in biotehnoška podjetja. Služijo lahko tudi kot osnova za ustanovitev novih start-up podjetij. V Sloveniji in Evropski uniji so biotehnologija, biomedicina in farmacija vodilne znanstvene in razvojne usmeritve. Tudi v Sloveniji farmacevtska industrija dosega izjemno močan gospodarski razvoj, pri tem pa vpeljava novih proizvodov, bodisi originalnih ali generičnih, predstavlja osnovno gibalno razvoja. Le vrhunsko znanje, ki izhaja iz vrhunskih raziskav na tem področju, ji lahko omogoči razvoj izdelkov z visoko dodano vrednostjo in s tem konkurenčnost v slovenskem in evropskem prostoru. Poleg novih potencialnih učinkovin bodo rezultat programske skupine tudi najsodobnejše raziskovalne tehnike in metodologije, ki bodo prav tako zanimive za industrijske laboratorije. Dosedanje izkušnje programske skupine na področju patentne zaščite aplikativnih raziskovalnih rezultatov in pa uveljavljeno sodelovanje z industrijskimi partnerji

ANG

In developed countries medical treatment, health care and prevention are important elements in the socio-economic development of individuals and the society, and every step towards better health is important. Although cancer, neurodegenerative and immune diseases are receiving an outstanding input of funds for basic and clinical research, they still represent a great burden for health systems. Only new approaches based on the investments to basic and clinical research in this field may result in progress in treatment, improve the quality of life of patients and reduce the financial burden for health systems. Furthermore, the activities of the programme group will also contribute to all levels of university education. They will enable students to acquire new knowledge and will provide opportunities for diploma, master and doctoral training in different research fields. The latter will be possible since the members of the programme group are involved in the pedagogical process at public universities and at the Jožef Stefan Postgraduate School. The results of the programme will also foster our collaboration with excellent research groups, increasing knowledge exchange and opportunities to obtain new European and other funds for financing our science.

The results of the proposed programme will make possible the development of new technologies and products, which will be economically interesting for pharmaceutical and biotechnological companies. They can also serve as a basis for establishing new start-up companies. In Slovenia and the European Union, biotechnology, biomedicine and pharmacy constitute a leading scientific and economic priority. The pharmaceutical industry has exhibited outstanding growth in recent years and the implementation of new products, either original or generic, constitutes the main driving force. Only the scientific knowledge arising from top class research in this field, to which our proposed project will contribute, may result in products with high added value increasing the competitiveness of companies in Slovenia and Europe. Besides potential new drugs, the project will employ the most recent methods and techniques, which can easily be adopted by industrial laboratories. The experience of the programme group on patent protection of applicable research results and established co-operation with industrial partners will guarantee successful transfer of the knowledge and the results of the proposed programme to users in industry and clinics.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹**10.1. Diplome¹²**

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	6
bolonjski program - II. stopnja	145
univerzitetni (stari) program	9

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
0	Mateja Kunsterle	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
22657	Irena Prodan Žitnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26497	Zala Jevnikar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26495	Nina Kočever Glavač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32900	Nataša Radić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
36926	Dominik Gaser	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29604	Bojana Mirković	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Petra Caglič Avanzo	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29603	Matjaž Ravnikar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29494	Alenka Kužnik Krajnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Mehdi Saghafi	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Alenka Šavc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30815	Meta Kokalj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29529	Slavko Kralj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30881	Špela Magister	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31397	Matija Rojnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27755	Roman Paškulin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33140	Anja Torkar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32038	Miha Vodnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32035	Anja Pišlar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36661	Irma Štern	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30817	Tina Trdan Lušin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29595	Urška Žager	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26501	Nuša Resman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Paolo Martinuzzi	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴**

--	--	--	--	--	--

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev
32035	Anja Pišlar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
32038	Miha Vodnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
33140	Anja Torkar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
30881	Špela Magister	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
29529	Slavko Kralj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
30815	Meta Kokalj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
29494	Alenka Kužnik Krajnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
28472	Petra Avanzo Caglič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
29604	Bojana Mirković	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
26495	Nina Kočevar Glavač	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod
26497	Zala Jevnikar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
22657	Irena Prodan Žitnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod

Legenda zaposlitev:

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

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev
0	Biljana Božić	B - uveljavljeni raziskovalec	4
0	Katharina Arenz	C - študent - doktorand	6
0	Marta Zapotoczna	C - študent - doktorand	1
0	Miguel Lozano Alonso	C - študent - doktorand	6
0	Ines Taus Miguel	C - študent - doktorand	3
0	Guillermo Mainar Rauli	C - študent - doktorand	3
0	Vesna Šlamberger	A - raziskovalec/strokovnjak	1
0	Azra Šubašić	C - študent - doktorand	6
0	Edina Suljić	C - študent - doktorand	6
0	Monica Morero Ruocco	C - študent - doktorand	6
0	Irena Roškar	A - raziskovalec/strokovnjak	12
0	Helena Hendrychova	C - študent - doktorand	3
0	Andreja Emeršič	A - raziskovalec/strokovnjak	3

0	Mario Gabričević	B - uveljavljeni raziskovalec	2	
0	Marko Bitenc	A - raziskovalec/strokovnjak	3	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

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

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

NANOPHOTO: Nanosistemi za ciljanje in izboljšavo fotodinamične terapije in diagnoze raka (2008-2011). Integrirani projekt 7. okv. programa EU.

EURINTAFAR: Inhibition of New Targets for Fighting ANTibiotic Resistance (2005-2010). Integrirani projekt 6. okv. programa EU.

PLANHAB: Planetary Habitat Simulation. Integrirani projekt 7. okv. programa EU

PHARMINE: (2010-2014) projekt vseživljenskega izobraževanja EU. Konzorcij evropskih farmacevtskih fakultet.

CEPUS: Centralnoevropski program mobilnosti študentov in profesorjev

Stresni TDP43: Does stress induced reduction of translation fidelity play a role in ALS? projekt "Fondation Thierry Latran" 2012-2013.

SI-BIH bilateralni raziskovalni projekt (2008-2009): Vloga cistatina C v diagnozi limfomov

SI-SRB bilateralni raziskovalni projekt (2010-2012): Odgovor rastlin na sušni stres/

SI-USA bilateralni projekt (2013-2014): Vloga cisteinskih proteaz in njihovih inhibitorjev pri deljeni anergiji naravnih celic ubijalk na tumorske celice.

Drugo mednarodno sodelovanje:

Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Danska, Oddelek za gastroenterologijo, prof. Hans Jorgen Nielsen

Finsen Laboratory, Koebenhaven, Danska, dr. Ib Jarle Christensen, prof. Gunilla Hojer Hansen

Stanford University, Stanford, prof. Matthew Bogoy

University of California Los Angeles, ZDA, prof. Anahid Jewett

Inha University, Incheon, Korea, prof. Jae-Seong So

University of Lausanne, Lausanne, Švica, prof. Margot Thome

*University San Paolo, Brazilija, prof. Hennig Ulrich, Adriana Karaoglanovic-Carmona
University of Padova, Italija, prof. dr. Elena Reddi*

University Medical Centre, Groningen, Nizozemska, dr. Wijnand Helfrich

University College London, UK, Prof. dr. Alexander MacRobert

Kings College, London, UK, prof. dr. Christopher Shaw

University of Pittsburgh, ZDA, prof. dr. Pawel Kalinsky

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

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

V letih 2009-2014 smo izvajali naslednje projekte za uporabnike v gospodarstvu in druge uporabnike:

- Projekt MIKZŠ Nova generacija raziskovalcev ved o življenju (Tomaž Bratkovič)
- TIA projekt: Abigenol - razvoj novih farmacevtskih izdelkov z antioksidativnim delovanjem (Borut Štrukelj)
- Analitika učinkovin in metabolitov rastlinskega in gobjega izvora, Krka, d.d. (Samo Kreft)
- Razvoj celičnih sistemov za studije prehodnosti učinkovin (Janko Kos)
- Glikobiologija v biotehnoških industrijskih procesih, Lek - Sandoz (Janko Kos, Jerica Sabotič)
- Priprava rekombinantnih proteinov za usmerjeno kemijsko sintezo, Lek - Sandoz (Janko Kos)
- Razvoj analitskih metod, Lek - Sandoz (Borut Štrukelj)
- Uporabe mlečnokislinskih bakterij in cepiv, Labena d.o.o. (Aleš Berlec)
- Razvoj rastlinskih antioksidantov, Ars Pharmae, d.o.o. (Borut Štrukelj)
- Genomika, Gene Planet, d.o.o. (Borut Štrukelj)
- Projekt svetovanja klientom z zavarovalnicama Vzajemna in ZZZS (Borut Štrukelj)
- Priprava ekspertnih mnenj, Abela Pharma (Samo Kreft)
- Priprava ekspertnih mnenj, Bioforce (Samo Kreft)
- razvoj monolitnih nosilcev, Bia Separations d.o.o. (Jerica Sabotič)

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

SLO

Precejšen del naših rezultatov dosega tehnološko zrelost, da se že lahko implementira v praksi. Ti rezultati so naslednji:

- Na področju analitskih raziskav učinkovin in metabolitov rastlinskega in gobjega izvora sodelovanje poteka z farmacevtsko družbo Krka.
- Z farmacevtsko družbo Lek - Sandoz poteka sodelovanje na področju uporabe glikobiologije v biotehnoških industrijskih procesih
- Z različnimi partnerji se dogovarjamo o licenciranju patenta o vlogi lektinov kot pesticidov.
- Z firmami Ars Farmae in Gene Planet poteka uspešno sodelovanje na področju rastlinskih antioksidantov in genomike. Izdelki so razviti do tržne faze.
- S firmo Labena poteka uspešno sodelovanje na področju uporabe mlečnokislinskih bakterij in imunologije

Predvsem na področju uporabe novih proteaznih inhibitorjev za zdravljenje malignih in nevrodegenerativnih bolezni so nekatere učinkovine prestale predklinična testiranja in lahko vstopijo kot potencialni terapevtiki v naslednje faze testiranja.

Tudi nanodostavni sistemi so razviti do faze, ki omogoča prenos v razvojno fazo in trženje.

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

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	300.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	Oprema za laboratorij za celično in molekularno biologijo/elični

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Članek, objavljen v vrhunski reviji *Seminars in Cancer Biology*, 31:76-83. Epub 2014 May 14., IF 9,1., opisuje nenavadne lastnosti in vloge cisteinske karboksipeptidaze katepsina X v malignih procesih. Avtorji predstavijo naravne molekularne tarče, ki jih razgrajuje ta proteaza in razložijo mehanizme, ki vodijo do napredovanja bolezni. Za razliko od podobnih lizosomskih proteaz katepsin X ne razgrajuje zunajceličnega matriksa, ampak omogoča napredovanje raka z regulacijo delovanja integrinskih receptorjev, gama enolaze, kemokina CXCL-12, bradikinina, huntingtina in profilina-1. Njegova vloga pri napredovanju raka je še posebej pomembna v primeru, da v tumorjih utišamo prekomerno delovanje drugih proteoliznih encimov. V tem primeru se izražanje katepsina X poveča, kar omogoči rezervno pot tumorske proteolize.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Podeljen je bil ameriški patent za a spremenjene laktobakterije za zdravljenje vnetnih bolezni prebavil. Mlečnokislinske bakterije s sposobnostjo vezave vnetnega citokina TNFalfa so uporabne za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in delujejo na mestu vnetja v prebavnem traktu. Bakterije ni potrebno injicirati, ampak se lahko zaužijejo. Gojenje bakterij je ekonomično, kar predstavlja prednost za farmacevtsko industrijo.

LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, BERLEC, Aleš, ČEH, Boris. Modified food grade microorganism for treatment of inflammatory bowel disease : patent US 8754198 B2. [S. l.]: United State Patent Office, 17. jun. 2014

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

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

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
farmacijo

Janko Kos

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

12.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/137

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

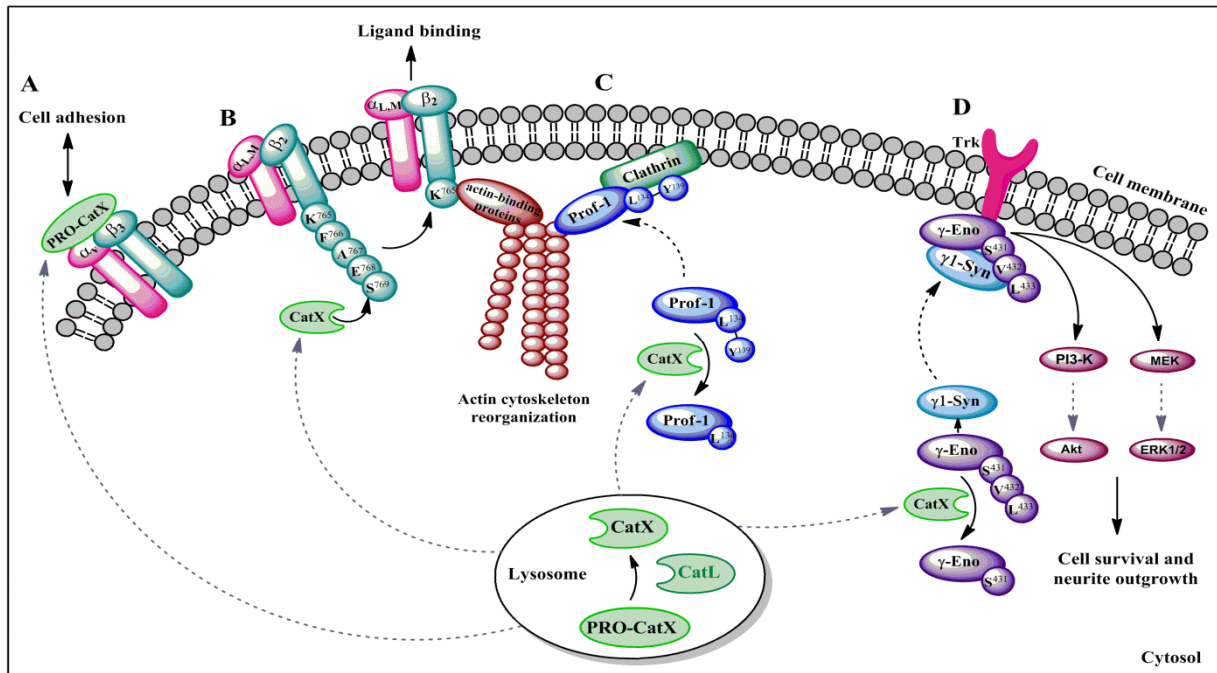
6B-47-D5-AD-F0-D1-C3-B9-7D-92-F4-92-90-12-60-B6-0A-1C-4A-41

Priloga 1

BIOTEHNIKA

Področje: 4.6 Biotehnologija

Delovanje katepsina X pri raku Vir: Kos, J., Vižin, T., Pečar Fonovič, U., Pišlar, A. *Intracellular signaling by cathepsin X: Molecular mechanisms and diagnostic and therapeutic opportunities in cancer* (2014) *Seminars in Cancer Biology*, 31:76-83. Epub 2014 May 14., IF 9,1.



Mehanizem delovanja katepsina X

Članek, objavljen v vrhunski reviji *Seminars in Cancer Biology*, opisuje nenavadne lastnosti in vloge cisteinske karboksipeptidaze katepsina X v malignih procesih. Avtorji predstavijo naravne molekularne tarče, ki jih razgrajuje ta proteaza in razložijo mehanizme, ki vodijo do napredovanja bolezni. Za razliko od podobnih lizosomskih proteaz katepsin X ne razgrajuje zunajceličnega matriksa, ampak omogoča napredovanje raka z regulacijo delovanja integrinskih receptorjev, gama enolaze, kemokina CXCL-12, bradikinina, huntingtina in profilina-1. Njegova vloga pri napredovanju raka je še posebej pomembna v primeru, da v tumorjih utišamo prekomerno delovanje drugih proteoliznih encimov. V tem primeru se izražanje katepsina X poveča, kar omogoči rezervno pot tumorske proteolize. To spoznanje pa je pomembno pri uporabi proteaznih inhibitorjev v protitumorski terapiji.

Poznavanje mehanizmov delovanja katepsina X pri napredovanju raka pojasnjuje kompleksno vlogo proteoliznih encimov pri tej bolezni in omogoča terapevtski pristop, ki prepreči povratno proteolizno aktivnost pri protitumorski terapiji s proteaznimi inhibitorji.

Priloga 2

VEDA: Biotehnika

Področje: 4.06 Biotehnologija

Dosežek 1: mednarodni patent, Vir: LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, BERLEC, Aleš, ČEH, Boris. Modified food grade microorganism for treatment of inflammatory bowel disease : patent US 8754198 B2, 2014-06-17. [S. I.]: United State Patent Office, 17. jun. 2014. [COBISS.SI-ID 27820583]



US008754198B2

(12) **United States Patent**
Lunder et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,754,198 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 17, 2014**

(54) **MODIFIED FOOD GRADE
MICROORGANISM FOR TREATMENT OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) Inventors: **Mojca Lunder**, Ljubljana (SI); **Matjaz Ravnikar**, Ljubljana (SI); **Borut Strukelj**, Ljubljana (SI); **Ales Berlec**, Ziri (SI); **Boris Ceh**, Ljubljana (SI)

EP	1 477 802 A1	11/2004
WO	97/14806	4/1997
WO	00/23471	4/2000
WO	2007/025977	3/2007

OTHER PUBLICATIONS

Hugot et al., "Etiology of the inflammatory bowel diseases", Int J Colorectal Dis., 14, 1999, pp. 2-9.

KVČB je hudo kronično vnetje prebavnega trakta, ki se lahko manifestira kot Crohnova bolezen ali ulcerativni colitis. Vzrok bolezni ni znan, ugotovljeno pa je, da gre za preplet okoljskih in genetskih dejavnikov ter črevesne mikrobiote. KVČB je neozdravljiva, potek bolezni pa se lajša z aminosalicilati, antibiotiki, korikosterodi ter biološkimi zdravili, med katerimi prevladujejo monoklonska protitelesa proti provnetnemu citokinu TNF α . Aplikacija protiteles je za pacienta neugodna, poleg tega pa terapija povzroča številne stranske učinke. Mednarodni patent predstavlja zaščito postopka priprave rekombinantnih mikroorganizmov za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Mikroorganizmi iz skupine mlečnokislinskih bakterij so varni in se uporabljajo kot probiotiki, lahko pa jih izkoristimo tudi za dostavo bioloških učinkovin v prebavni trakt. Izum opisuje rekombinantno bakterijo *Lactococcus lactis*, ki izraža vezavni protein za TNF α in ga inkorporira na svojo površino. Na ta način tvori vezalec protivnetnega citokina na samem mestu vnetja, v prebavnem traktu, kjer inaktivira presežno količino TNF α in ga odstrani. Bakterijska dostava ščiti proteine pred kislino in proteazno razgradnjo, kar omogoča peroralno aplikacijo. Patent vključuje tudi možnost sidranja TNF α -vezavnih proteinov na gensko nespremenjene bakterije, kar je ugodno s stališča regulative.

Mlečnokislinske bakterije s sposobnostjo vezave vnetnega citokina TNF α so uporabne za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni in delujejo na mestu vnetja v prebavnem traktu. Bakterije ni potrebno injicirati, ampak se lahko zaužijejo. Gojenje bakterij je ekonomično, kar predstavlja prednost za farmacevtsko industrijo.