

Na Odseku za biotehnologijo z uporabo modernih biotehnoloških metod preučujemo molekule mikrobiološkega, glivnega, rastlinskega in živalskega izvora. Želimo jih uporabiti v diagnostične in terapevtske namene v humani in veterinarski medicini, za zaščito rastlin, pripravo kakovostne in varne hrane ter za varovanje okolja ter prispevati k izboljšanju zdravja ljudi in okolja, v katerem živimo. Naše raziskovalno delo je še posebej usmerjeno v preučevanje procesov pri napredovanju raka in imunskem odzivu, nevrodegenerativnih procesih, mehanizmov delovanja gljiv, odgovoru rastlin na stres in iskanju novih biotehnoloških načinov in produktov.



Vodja:
prof. dr. Janko Kos

Gobe so bogat vir nepoznanih in edinstvenih beljakovin s posebnimi lastnostmi. V letu 2018 smo nadaljevali iskanje novih zanimivih beljakovin iz gob. V sodelovanju z Biotehniško fakulteto Univerze v Ljubljani smo prvi pokazali prisotnost acetilholinesterazne aktivnosti pri glivah prostotrošnicah oziroma pri gobah. Acetilholinesteraze so poznane kot katalitično izredno učinkoviti encimi in imajo pomembno vlogo pri prenosu živčnih signalov pri vretenčarjih. Holinesteraze so opisali tudi pri mikroorganizmih, praživalih, nevretenčarjih in rastlinah, kjer imajo predvsem različne regulatorne vloge. O holinesterazni aktivnosti pri gobah prostotrošnicah pa še ni bilo poročil. Pri analizi vodnih izvlečkov smo zaznali močno holinesterazno aktivnost pri četrtini od 45 vključenih vrst gob. Pokazala se je raznolikost teh encimov in njihove lastnosti kažejo, da niso podobni holinesterazam vretenčarjev. Poleg tega smo pri petini vodnih izvlečkov pokazali tudi prisotnost inhibitorjev acetilholinesteraze, pri čemer je izvleček nizke rdečeliste (*Entoloma rhodopolium*) pokazal izjemno močan inhibitoryn učinek. Inhibitorji holinesteraz se uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju živčno-mišičnih bolezni in Alzheimerjeve bolezni. Poleg tega pa se uporabljajo kot insekticidi, pesticidi in živčni bojni strupi (npr. sarin). S študijo smo znova potrdili neverjeten potencial gob kot vir nepoznanih naravnih spojin.

Iskanje novih protibakterijskih učinkovin iz gob smo v sodelovanju z Biotehniško fakulteto Univerze v Ljubljani nadaljevali na modelu bakterij in gliv, ki so kvarljivci živil ali so oportunistični patogeni, ki se prenašajo s hrano. Vodni izvlečki različnih gozdnih gob so različno vplivali na rast in adhezijo Gram-pozitivnih bakterij *Listeria innocua* in *Bacillus cereus*, Gram-negativnih bakterij *Campylobacter jejuni* in *Escherichia coli*, kvasovke *Candida albicans* in plesni *Aspergillus ochraceus*.

Na področju glikobiologije smo v letu 2018 raziskovali učinke lektinov iz gob na tvorbo bioplasi izbranih patogenih bakterij. Pokazali smo, da lahko lektini iz gob povečajo oziroma zmanjšajo tvorbo bioplasti različnih bakterij. Bakterije so v bioplasti bolj odporne proti antibiotikom in razkužilom, saj so skrite v matriksu zunajceličnega materiala, ki jih ščiti pred neugodnimi razmerami. Bioplasti so stalen vir kontaminacije in omogočajo preživetje bakterij med procesi industrijske priprave živil in v različnih medicinskih primerih. Lektini pa so alternativen način preprečevanja nastajanja bioplasti in lahko prispevajo k zmanjševanju uporabe antibiotikov. Preučevali smo tudi profile glikozilacije inhibitorja cisteinskih peptidaz cistatina F, ki so pomembni za prenos proteina v lizosomske vezikle in za internalizacijo v imunske celice.

Prav cistatin F je med ključnimi regulatorji delovanja imunskih citotoksičnih celic. Ta inhibitor lahko direktno vstopa v lizosome in citotoksične granule teh celic ter deluje na kathepsina C in H, ki sta glavni konvertazi progranucimov, ki v tarčnih celicah sprožijo procese celične smrti. S sekretornimi granulami povezano citotoksično delovanje je značilno predvsem za naravne celice ubijalke (NK) in citotoksične limfocite T, zato smo raziskave cistatina F usmerili na delovanje teh celic. V prejšnjih letih smo z uporabo različnih mutiranih oblik cistatina F pokazali, da lahko celice prevzamejo dimerne in monomerne oblike cistatina F in da je prevzem obeh oblik odvisen od stopnje glikozilacije. Pokazali smo tudi, da lahko zunajcelični dimerni in aktivirani monomerni cistatin F, prevzet od NK-celic in prenesen do endosomov in lizosomov, pripelje do znižanja aktivnosti efektorskih granucimov A in B in posledično do zmanjšanja citotoksičnosti NK-celic.

V preteklem letu smo preučevali predvsem vire zunajceličnega cistatina F v tumorskem mikrookolju. Na tkivnih preparatih možganskih tumorjev smo v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za biologijo dokazali, da so vir



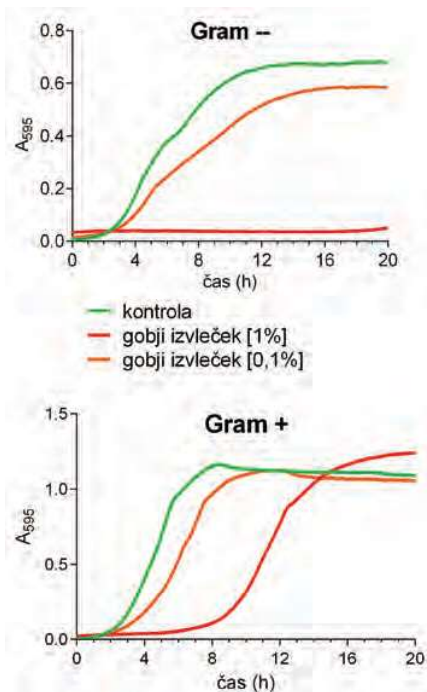
Slika 1: V hruškasti prašnici (*Lycoperdon pyriforme*) je acetilholinesterazna aktivnost

Cisteinske peptidaze in inhibitorji modulirajo soodvisnost tumorskih matičnih celic, diferenciranih tumorskih celic in imunskih celic v tumorskem mikrookolju.

Prilagodili smo sistem modifikacije genov CRISPR/Cas9 za uporabo v mlečnokislinski bakteriji *Lactococcus lactis*.

strani pa anergične citotoksične celice s povečanim sproščanjem citokinov povzročijo diferenciacijo tumorskih matičnih celic in monocitov v zrele oblike, ki ne sproščajo več cistatina F in ne povzročajo anergije. Diferencirane tumorske celice so mnogo bolj občutljive za kemoterapevtike, kar lahko olajša zdravljenje raka.

Kot glavni transkripcijski dejavnik, ki regulira izražanje cistatina F v imunskih celicah, se je izkazal c-EBP alfa. Njegovo izražanje je močno povezano z izražanjem cistatina F, tako v monocitih kot v citotoksičnih celicah, zato je c-EBP alfa ključna tarča za regulacijo izražanja cistatina F in s tem delovanja citotoksičnih celic.



Slika 2: Rastna krivulja: Izvleček gobe negativno vpliva na rast Gram-negativnih in Gram-pozitivnih bakterij že pri zelo nizki koncentraciji

Identificirana je bila pomembna povratna zanka za kopičenje TDP-43 v citoplazmi pri pacientih z frontotemporalno demenco, ki pojasnjuje mehanizem nastanka bolezni.

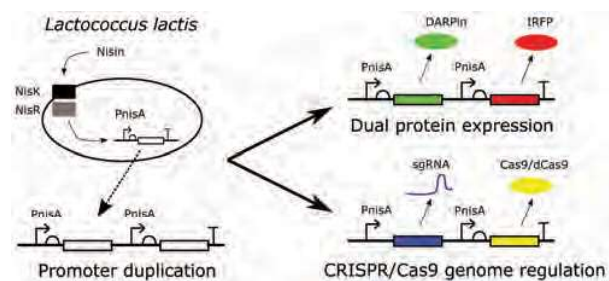
Na področju molekulske nevrobiologije smo tudi v letu 2018 raziskovali molekulske mehanizme frontotemporalne demence (FTD) in amiotrofične lateralne skleroze (ALS), pri čemer smo objavili tri dela, eno objavljeno delo pa je s področja sindroma Prader Willi ter eno s področja popravljanja z boleznijo povezanih napak pri izrezovanju RNA. Poudarili bi objavo v ugledni reviji *Brain* (IF 10,8) o povratni zanki med proteinom TDP-43, dipeptidnimi ponovitvami in jedrnim transportom pri nevrodegenerativni bolezni frontotemporalna demenca. Delo je bilo opravljeno v sodelovanju z raziskovalci King' College London. Akumulacija in agregacija proteina TDP-43 je glavni patološki znak ALS in FTD. V raziskavah, narejenih na vinski mušiči, ki modelirajo eno genetsko obliko teh bolezni, je bilo ugotovljeno, da čezmerno kopičenje topnega mušičjega TDP-43 v citoplazmi povzroča patološko kopičenje proteinov KPNA2 in KPNA4, pomembnih za jedrni transport, kar še bolj onemogoča vnos TDP-43 v jedro. Podoben pojav je bil opažen tudi v postmortem možganih pacientov s frontotemporalno demenco. S tem je bila identificirana pomembna povratna zanka za kopičenje TDP-43 v citoplazmi, ki bi lahko bila mehanizem nastanka bolezni.

Nadaljevali smo razvoj novih metod genskega inženirstva mlečnokislinskih bakterij in njihove potencialne uporabe za dostavo terapevtskih proteinov na sluznične površine. Na področju razvoja metod smo pripravili serijo plazmidnih vektorjev, ki omogoča hkratno nadzorovano izražanje dveh rekombinantnih proteinov. Poleg tega smo kot prvi pripravili tudi plazmidni vektor, ki omogoča uporabo sistema CRISPR-Cas9 v mlečnokislinski bakteriji *Lactococcus lactis* in potrdili učinkovitost delovanja na več modelnih genih, ki so se nahajali bodisi v genomu bakterije ali pa na drugem plazmidu. Poleg tega smo sistem CRISPR-Cas9 nadgradili tudi v sistem CRISPR-interference (CRISPRi), ki omogoča ciljano utišanje izbranih genov, s čimer je uporaben za regulacijo signalnih poti.

Na področju razvoja terapevtskih dostavnih sistemov na osnovi mlečnokislinskih bakterij smo v sodelovanju s češko skupino (Dr. P. Maly, BIOCEV, Vestec) razvili vezalce p19 podenote človeškega provnetnega citokina IL-23, ki igra pomembno vlogo pri kronični vnetni črevesni bolezni in psoriziji. Vezalce smo predstavili na površini bakterije *L. lactis* in potrdili zmožnost odstranitve citokina IL-23 iz raztopine. Tovrstno delovanje bi lahko koristno uporabili pri zmanjšanju vnetja, kar želimo v nadaljevanju potrditi na ustreznem živalskem modelu.

Razvili smo tudi sistem dostave terapevtskega peptida BPC-157, pri čemer smo primerjali dostavo z izločanjem iz bakterijskih celic in dostavo preko površinske predstavitve z naslednjim nadzorovanim sproščanjem s prebavno proteazo tripsinom. BPC-157 je pentadekapeptid, ki je stabilen v želodčnem soku in preprečuje ter zdravi vnetja prebavnega trakta preko oksidativnega delovanja. Z načrtno razvitimi protitelesi in HPLC smo potrdili, da se količinsko več BPC-157 dostavi z izločanjem iz celic *L. lactis*. Učinkovito dostavo peptida smo potrdili na celičnem modelu fibroblastov, kjer smo opazili značilno zmanjšanje koncentracije reaktivnih kisikovih spojin, ki igrajo pomembno vlogo pri vnetju.

Raziskovalni rezultati članov Odseka za biotehnologijo so bili v letu 2018 objavljeni v 37 člankih v revijah z dejavnikom vpliva. Pridobili smo tri ARRS-projekte, član odseka dr. Aleš Berlec je prejel Lapanjetovo plaketo, ki jo podeljuje Slovensko biokemijsko društvo za strokovne dosežke. Člani odseka so bili zelo aktivni tudi na pedagoškem področju, saj so sodelovali kot predavatelji ali mentorji diplomantom, magistrantom in doktorantom



Slika 3: Podvojitev nizinskega promotorja omogoča nadzorovano izražanje dveh modelnih proteinov (DARPIn, IRFP) v bakteriji *L. lactis*, medtem ko modifikacija sistema omogoča nadzorovano izražanje/prepisovanje elementov sistema CRISPR/Cas9 (Cas9, sgRNA)

na univerzah v Sloveniji in tujini. Na Odseku sta bili v letu 2018 končani dve doktorski deli.

Najpomembnejše objave v preteklem letu

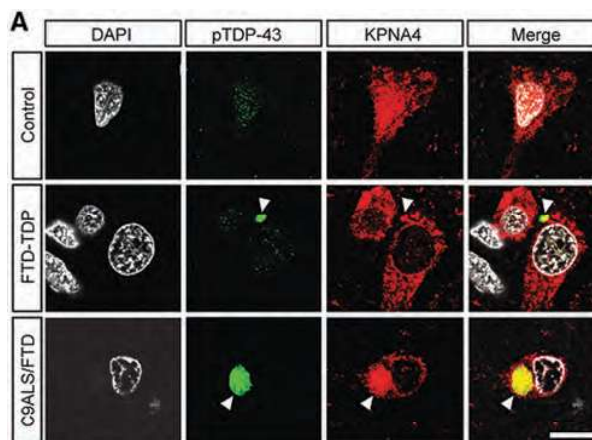
1. Solomon, Daniel A., Rogelj, Boris, et al. A feedback loop between dipeptide-repeat protein, TDP-43 and karyopherin- α mediates C9orf72-related neurodegeneration. *Brain : journal of neurology*, ISSN 0006-8950, [in press] 2018, IF 10,84.
2. Pišlar, Anja, Jewett, Anahid, Kos, Janko. Cysteine cathepsins : their biological and molecular significance in cancer stem cells. *Seminars in cancer biology*, ISSN 1044-579X. [Print ed.], 2018, IF 10,12
3. Kaur, Kawaljit, Perišić, Milica, Ko, Meng-Wei, Safaie, Tahgineh, Kos, Janko, Jewett, Anahid. Natural killer cells target and differentiate cancer stem-like cells/undifferentiated tumors : strategies to optimize their growth and expansion for effective cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*, ISSN 0952-7915. [Print ed.], 51 (2018) 170–180, IF 7,93

Organizacija konferenc, kongresov in srečanj

1. Delovno srečanje sodelavcev raziskovalnega programa »Farmacevtska biotehnologija: znanost za zdravje« z Odseka za biotehnologijo, Institut »Jožef Stefan« in Katedre za farmacevtsko biologijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 22. 11. 2018

Nagrade in priznanja

1. Aleš Berlec: Lapanjetova plaketa, Ljubljana. Podelilo Slovensko biokemijsko društvo za strokovno in organizacijsko delo v društvu.



Slika 4 : Povezava med spremenjenimi znotrajceličnimi lokacijami TDP-43 ter KPNA4 pri frontotemporalni demenci. V postmortem možganih pacientov FTD je opazna tvorba agregatov TDP-43 (zeleno). Agregati se tvorijo zunaj jedra (belo) in so povezani s spremenjeno lokalizacijo jedrnega transporterja KPNA4 (rdeče). (Solomon et al., Brain 2018).

MEDNARODNI PROJEKTI

1. Patološki mehanizmi proteina TDP-43 pri amiotrofični lateralni sklerozii in frontotemporalni demenci
Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS
prof. dr. Boris Rogelj
2. Regulacija citotoksičnosti „super charged“ naravnih celic ubijalk s cistatinom F
Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS
prof. dr. Janko Kos
3. Karakterizacija proteinov, ki se vežejo na protein FUS in vivo in pomen za ALS in FTD
Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS
prof. dr. Boris Rogelj

PROGRAM

1. Farmacevtska biotehnologija: znanost za zdravje
prof. dr. Janko Kos

PROJEKTI

1. Analiza možnih škodljivih učinkov nanodelcev in spremljajočih mehanizmov - od fizikalno-kemijske in vitro karakterizacije do aktivacije prirojenega imunskega sistema
prof. dr. Boris Rogelj
2. Okvare jedrnega transporta pri nevrodegenerativnih boleznih
prof. dr. Boris Rogelj
3. Preprečevanje rezistence tumorskih celic na antiproteazno terapijo z inhibitorji katepsina X
prof. dr. Janko Kos
4. Vloga paraspektralnega jedrnega telesca pri patogenezi nevrodegenerativnih boleznih ALS in FTD
prof. dr. Boris Rogelj
5. Zaviranje aktivnosti katepsina X kot nov pristop za zdravljenje Parkinsonove bolezni
prof. dr. Janko Kos
6. Mehanizmi adhezije bakterij *Campylobacter* kot tarča za zmanjšanje antibiotične odpornosti
dr. Jerica Sabotič
7. Ciljanje, slikanje in zdravljenje kolorektalnega raka z varnimi teranostičnimi bakterijami
doc. dr. Aleš Berlec
8. Fazni prehodi v sistemih periodičnih nukleotidnih ekspanzij povezanih z nevrodegenerativnimi boleznimi
prof. dr. Boris Rogelj
9. Dostava novih terapevtskih vezavnih proteinov izpeljanih iz ogrodja albumin-vezavne domene v črevesje s pomočjo mlečnokislinskih bakterij
doc. dr. Aleš Berlec

OBISKI

1. Jakub Nowak, Nanotemper Technologies GmbH, München, Nemčija, 1. 3. 2018
2. mag. Lior Levy, Faculty of Biotechnology and Food Engineering, Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael, 10.–15. 6. 2018
3. dr. Peter Malý, Institute of Biotechnology, Akademija znanosti Češke republike, Praga, Češka, 13.–18. 9. 2018

SEMINARJI IN PREDAVANJA NA IJS

1. dr. Nina Recek, Modifikacija površine biomaterialov s plazmo, 22. 1. 2018
2. Mateja Prunk, Role of cystatin F and cysteine cathepsins in the function of cytotoxic T lymphocytes, 9. 4. 2018
3. dr. Ana Mitrović, Inhibitorji katepsina X zmanjšajo napredovanje tumorjev in izboljšajo protitumorno terapijo, usmerjeno proti katepsinu B, 18. 6. 2018
4. doc. dr. Aleš Berlec, Development of electrospun nanofibers enabling high loading and long-term viability of *Lactobacillus plantarum*, 15. 10. 2018
5. Mirjana Malnar, Hexanucleotide (C4G2)n RNA repeats sequester RNA binding proteins, 10. 12. 2018

UDELEŽBA NA ZNANSTVENIH ALI STROKOVNIH ZBOROVANJH

1. Aleš Berlec: Simpozij ob 44. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva, Portorož, 9.–11. 5. 2018

2. Aleš Berlec, Janko Kos, Ana Mitrović, Mateja Prunk: 43th Congress of Federation of European Biochemical Societies (FEBS), Praga, Češka Republika, 7.–12. 7. 2018 (4)
3. Aleš Berlec, Janko Kos, Ana Mitrović, Tina Vida Plavec, Milica Perišić Nanut, Tina Vida Plavec: Federation of European Biochemical Societies FEBS3+ Meeting: From molecules to living systems, Siófok, Madžarska, 2.–5. 9. 2018 (6)
4. Janko Kos, Ana Mitrović: Conference Cancer Stem Cells: Impact on treatment, Seefeld, Avstrija, 11.–15. 12. 2018 (2)
5. Janko Kos, Ana Mitrović, Mateja Prunk: New Diagnostic Trends in Early Detection of Oncological and Rare Diseases, Zagreb, Hrvaška, 17. 4. 2018
6. Janko Kos, Mateja Prunk: Federation of European Biochemical Societies Advanced Course: Proteases, Inhibitors and Biological Control, Portorož 8.–12. 9. 2018 (2)
7. Mirjana Malnar, Mateja Prunk: 10th Jožef Stefan International Postgraduate School Students' Conference, Piran, 10.–11. 5. 2018 (2)
8. Mirjana Malnar, Boris Rogelj: 1st European C9orf72 workshop, Munich, Nemčija, 29.–30. 11. 2018 (2)
9. Ana Mitrović: Goodbye Flat Biology: In Vivo Inspired Cancer Biology and Therapy, Berlin, Nemčija, 9.–12. 9. 2018
10. Mateja Prunk: 18th FEBS Young Researchers Forum, Praga, Češka Republika, 7.–12. 7. 2018 (1)
11. Mateja Prunk: Biomolecular interaction analysis 2018: From molecules to cells, EMBO Practical Course, Porto, Portugalska, 29. 10.–3. 11. 2018
12. Boris Rogelj: European Network to Cure ALS (ENCALS) Conference 2018, Oxford, Velika Britanija, 20.–22. 6. 2018 (1)
13. Boris Rogelj: European Network to Cure ALS (ENCALS) Satellite Meeting 2018, Glasgow, 6. 12. 2018 (1)

RAZISKOVALNO DELO V TUJINI

1. Mirjana Malnar, University of Tübingen, Department of Neuropathology, Tübingen, Nemčija, 17. 5.–1. 10. 2018

SODELAVCI

Raziskovalci

1. doc. dr. Aleš Berlec
2. **prof. dr. Janko Kos***, znanstveni svetnik - vodja odseka
3. doc. dr. Helena Motal
4. prof. dr. Boris Rogelj
5. dr. Jerica Sabotič
6. prof. dr. Borut Štrukelj*, znanstveni svetnik

Podoktorski sodelavci

7. dr. Janja Božič
8. dr. Ana Mitrović
9. dr. Milica Perišić Nanut
10. dr. Anja Pucer Janež

Mlajši raziskovalci

11. Ana Bajc Česnik, univ. dipl. biokem.
12. Mirjana Malnar, mag. biokem.
13. Tina Vida Plavec, mag. farm.
14. Mateja Prunk, mag. lab. biomed.
15. Emanuela Senjor, mag. farm.
16. *Katja Škerlec, mag. farm., odšla 1. 11. 2018*

Tehniški in administrativni sodelavci

17. mag. Maja Šimaga

Opomba

* delna zaposlitev na IJS

SODELUJOČE ORGANIZACIJE

1. Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales - CERMAV, Grenoble, Francija
2. Centro para la Calidad de los Alimentos (INIA), Soria, Španija
3. Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zürich, Švica
4. Inha University, Južna Koreja
5. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology - ICGEB, Trst, Italija
6. Institute of Biotechnology of the Czech Academy of Science, BIOCEV Research Center, Vestec, Republika Češka
7. King's College London, Institute of Psychiatry, Velika Britanija
8. Kmetijski inštitut, Ljubljana
9. Lek, d. d., Ljubljana
10. Ludwig Maximilian University, Munich, Nemčija
11. Medical School Duluth, Department of Physiology and Pharmacology, Duluth, Združene države Amerike
12. Nacionalni inštitut za biologijo, Ljubljana
13. Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Švica
14. Univerza v Beogradu, Fakulteta za biologijo, Beograd, Srbija
15. Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
16. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
17. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
18. Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Maribor
19. Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Tuzla, Bosna in Hercegovina
20. Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Tuzla, Bosna in Hercegovina
21. University of Bristol, School of Biological Sciences, Bristol, Velika Britanija
22. University of California, Los Angeles, Združene države Amerike
23. University of California, Ludwig Cancer Research, San Diego, Združene države Amerike
24. University of «Kyev-Mohyla Academy», Kijev, Ukrajina
25. University of London, Velika Britanija
26. University of Natural Resources and Life Sciences (BOKU) Dunaj, Avstrija
27. University of Padova, Padova, Italija
28. University of Pittsburg, Združene države Amerike
29. University of Zurich, Institute of Plant Biology, Zollikerstr, Švica
30. Zavod Biomedicinska razvojno inovativna skupina, Ljubljana

BIBLIOGRAFIJA

IZVIRNI ZNANSTVENI ČLANEK

- Dawid Panek, Anna Więckowska, Jakub Jończyk, Justyna Godyń, Marek Bajda, Tomasz Wichur, Anna Pasieka, Damijan Knez, Anja Pišlar, Jan Korabecny, Ondrej Soukup, Vendula Sepsova, Raimon Sabaté, Janko Kos, Stanislav Gobec, Barbara Malawska, "Design, synthesis and biological evaluation of 1-benzylamino-2-hydroxyalkyl derivatives as new potential disease-modifying multifunctional anti-Alzheimer's agents", *ACS chemical neuroscience*, 2018, **9**, 5, 1074-1094. [COBISS.SI-ID 4465009]
- Katja Škrlec, Rudolf Ručman, Eva Jarc, Predrag Sikirić, Urban Švajger, Toni Petan, Milica Perišić, Borut Štrukelj, Aleš Berlec, "Engineering recombinant *Lactococcus lactis* as a delivery vehicle for BPC-157 peptide with antioxidant activities", *Applied microbiology and biotechnology*, 2018, **102**, 23, 10103-10117. [COBISS.SI-ID 31660583]
- Izidor Sosič, Ana Mitrović, Hrvoje Čurić, Damijan Knez, Helena Brodnik Žugelj, Bogdan Štefane, Janko Kos, Stanislav Gobec, "Cathepsin B inhibitors: further exploration of the nitroxoline core", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, **28**, 7, 1239-1247. [COBISS.SI-ID 4477553]
- Daniel A. Solomon *et al.* (25 avtorjev), "A feedback loop between dipeptide-repeat protein, TDP-43 and karyopherin- α mediates C9orf72-related neurodegeneration", *Brain: journal of neurology*, 2018, **141**, 10, 2908-2924. [COBISS.SI-ID 31711527]
- Gordana Glavan, Monika Kos, Janko Božič, Damjana Drobne, Jerica Sabotič, Anita Jemec Kokalj, "Different response of acetylcholinesterases in salt- and detergent-soluble fractions of honeybee haemolymph, head and thorax after exposure to diazinon", *Comparative biochemistry and physiology. Part C, Toxicology & pharmacology*, 2018, **205**, 8-14. [COBISS.SI-ID 4534607]
- Janko Ignjatovic, Urban Švajger, Matjaž Ravnikar, Peter Molek, Darko Zadravec, Alenka Pariš, Borut Štrukelj, "Aggregation of recombinant monoclonal antibodies and its role in potential immunogenicity", *Current pharmaceutical biotechnology*, 2018, **19**, 4, 343-356. [COBISS.SI-ID 33809625]
- Esmeralda Dautović, Milica Perišić, Adaleta Softić, Janko Kos, "The transcription factor C/EBP α controls the role of cystatin F during the differentiation of monocytes to macrophages", *European journal of cell biology*, 2018, **97**, 7, 463-473. [COBISS.SI-ID 31561255]
- Damijan Knez, Nicolas Coquelle, Anja Pišlar, Simon Žakelj, Marko Jukič, Matej Sova, Janez Mravljak, Florian Nachon, Xavier Brazzolotto, Janko Kos, Jacques-Philippe Colletier, Stanislav Gobec, "Multi-target-directed ligands for treating Alzheimer's disease: butyrylcholinesterase inhibitors displaying antioxidant and neuroprotective activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, **156**, 598-617. [COBISS.SI-ID 4547697]
- Péter Ábrányi-Balogh, László Petri, Tímea Imre, Péter Szijj, Andrea Scarpino, Martina Hrast, Ana Mitrović, Urša Pečar Fonovič, Kristina Németh, Hélène Barretheau, David I. Roper, Kata Horváti, György G. Ferenczy, Janko Kos, Janez Ilaš, Stanislav Gobec, György Keserü M., "A road map for prioritizing warheads for cysteine targeting covalent inhibitors", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, **160**, 94-107. [COBISS.SI-ID 4614001]
- Anja Pišlar, Larisa Tratnjek, Gordana Glavan, Marko Živin, Janko Kos, "Upregulation of cysteine protease cathepsin X in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease", *Frontiers in molecular neuroscience*, 2018, **11**, 412. [COBISS.SI-ID 4626033]
- Katarina Vrabec, Emanuela Boštjančič, Blaž Koritnik, Lea Leonardis, Leja Dolenc-Grošelj, Janez Zidar, Boris Rogelj, Damjan Glavač, Metka Ravnik-Glavač, "Differential expression of several miRNAs and the host genes AATK and DNMT in leukocytes of sporadic ALS patients", *Frontiers in molecular neuroscience*, 2018, **11**, 106. [COBISS.SI-ID 4769708]
- I. Donadon *et al.* (11 avtorjev), "Exon Specific U1 snRNAs improve ELP1 exon 20 definition and rescue ELP1 protein expression in a Familial Dysautonomia mouse model", *Human molecular genetics*, 2018, **27**, 14, 2466-2476. [COBISS.SI-ID 31362599]
- Katja Škrlec, Petra Zadravec, Marie Hlavničková, Milan Kuchař, Lucie Vaňková, Hana Petroková, Lucie Křížová, Jiří Černý, Aleš Berlec, Petr Malý, "p19-targeting ILP protein blockers of IL-23/Th-17 pro-inflammatory axis displayed on engineered bacteria of food origin", *International journal of molecular sciences*, 2018, **19**, 7, 1933. [COBISS.SI-ID 31507751]
- Nevena Maljurić, Jelena Golubović, Matjaž Ravnikar, Dušan Žigon, Borut Štrukelj, Biljana Otašević, "Isolation and determination of fomentariol: Novel Potential antidiabetic drug from fungal material", *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2018, 2434691. [COBISS.SI-ID 31220519]
- Mojca Božič, Vinko Boc, Urša Pečar Fonovič, Janja Marc, Aleš Blinc, Janko Kos, Darko Černe, "Increased plasma cathepsin S at the time of percutaneous transluminal angioplasty is associated with 6-months' restenosis of the femoropopliteal artery", *Journal of Medical Biochemistry*, 2018, **37**, 1, 54-61. [COBISS.SI-ID 4065452]
- Urban Košak, Boris Brus, Damijan Knez, Simon Žakelj, Jurij Trontelj, Anja Pišlar, Roman Šink, Marko Jukič, Marko Živin, Adrian Podkowa, Florian Nachon, Xavier Brazzolotto, Jure Stojan, Janko Kos, Nicolas Coquelle, Kinga Sałat, Jacques-Philippe Colletier, Stanislav Gobec, "The magic of crystal structure-based Inhibitor optimization: development of a butyrylcholinesterase inhibitor with picomolar affinity and In vivo activity", *Journal of medicinal chemistry*, 2018, **61**, 1, 119-139. [COBISS.SI-ID 4444017]
- Barbara Breznik, Clara Limbäck-Stokin, Janko Kos, Mohammed Khurshed, Vashendriya V. V. Hira, Roman Bošnjak, Tamara Lah Turnšek, Cornelis J. F. van Noorden, "Cysteine cathepsins B, X and K expression in peri-arteriolar glioblastoma stem cell niches", *Journal of molecular histology*, 2018, **49**, 5, 481-497. [COBISS.SI-ID 4768847]
- Mojca Lunder, Miha Vodnik, Valentina Kubale, Neža Grgurevič, Gregor Majdič, Borut Štrukelj, "Peptide mimetic of N-terminal ghrelin enhances ghrelin induced growth hormone secretion and c-Fos expression in mice", *Journal of neuroendocrinology*, 2018, **30**, 12, e12656. [COBISS.SI-ID 4721018]
- Camila Bonturi *et al.* (11 avtorjev), "Could a plant derived protein potentiate the anticancer effects of a stem cell in brain cancer?", *Oncotarget*, 2018, **9**, 30, 21296-21312. [COBISS.SI-ID 31354151]
- Mateja Starbek Zorko, Borut Štrukelj, Urban Švajger, Samo Kreft, Tomaž Lunder, "Efficacy of a polyphenolic extract from silver fir (*Abies alba*) bark on psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Pharmazie*, 2018, **73**, 1, 56-60. [COBISS.SI-ID 4459121]
- Mojca Lunder, Irena Roškar, Jan Hošek, Borut Štrukelj, "Silver fir (*Abies alba*) extracts inhibit enzymes involved in blood glucose management and protect against oxidative stress in high glucose environment", *Plant foods for human nutrition*, 2018, **74**, 1, 47-53. [COBISS.SI-ID 4626801]
- Alenka Vesel, Nina Recek, Helena Motaln, Miran Mozetič, "Endothelialization of polyethylene terephthalate treated in SO₂ plasma determined by the degree of material cytotoxicity", *Plasma*, 2018, **1**, 1-11. [COBISS.SI-ID 30990631]
- Janja Božič, Veronika Stoka, Iztok Dolenc, "Glucosamine prevents polarization of cytotoxic granules in NK-92 cells by disturbing FOXO1/ERK/paxillin phosphorylation", *PLoS one*, 2018, **13**, 7, 0200757. [COBISS.SI-ID 31681063]
- Barbara Breznik, Clara Limbäck, Andrej Porčnik, Andrej Blejec, Miha Koprivnikar Krajnc, Roman Bošnjak, Janko Kos, Cornelis J. F. van Noorden, Tamara Lah Turnšek, "Localization patterns of cathepsins K and X and their predictive value in glioblastoma", *Radiology and oncology*, 2018, **52**, 4, 433-442. [COBISS.SI-ID 4873295]
- Tomaž Bratkovič, Miha Modic, Camargo Ortega, Micha Drukker, Boris Rogelj, "Neuronal differentiation induces SNORD115 expression and is accompanied by post-transcriptional changes of serotonin receptor 2c mRNA", *Scientific reports*, 2018, **8**, 5101. [COBISS.SI-ID 4487537]
- Anja Kovanda, Lea Leonardis, Janez Zidar, Blaž Koritnik, Leja Dolenc-Grošelj, Stanislava Ristić Kovačič, Tomaž Curk, Boris Rogelj, "Differential expression of microRNAs and other small RNAs in muscle tissue of patients with ALS and healthy age-matched controls", *Scientific reports*, 2018, **8**, 5609. [COBISS.SI-ID 4730540]
- Aleš Berlec, Katja Škrlec, Janja Kocjan, Maria Olenic, Borut Štrukelj, "Single plasmid systems for inducible dual protein expression and for CRISPR-Cas9/CRISPRi gene regulation in lactic acid bacterium *Lactococcus lactis*", *Scientific reports*, 2018, **8**, 1009. [COBISS.SI-ID 31103271]
- Mona das Neves Oliveira, Micheli M. Pillat, Helena Motaln, Henning Ulrich, Tamara Lah Turnšek, "Kinin-B1 receptor stimulation promotes

- invasion and is involved in cell-cell interaction of co-cultured glioblastoma and mesenchymal stem cells", *Scientific reports*, 2018, **8**, 1299. [COBISS.SI-ID 31154471]
29. Anja Pišlar, Anahid Jewett, Janko Kos, "Cysteine cathepsins: their biological and molecular significance in cancer stem cells", *Seminars in cancer biology*, Dec. 2018, **53**, 168-177. [COBISS.SI-ID 4563057]
 30. Anahid Jewett, Janko Kos, Yuman Fong, Meng-Wei Ko, Tahmineh Safaei, Milica Perišić, Kawaljit Kaur, "NK cells shape pancreatic and oral tumor microenvironments; role in inhibition of tumor growth and metastasis", *Seminars in cancer biology*, 2018, **53**, 178-188. [COBISS.SI-ID 4563313]

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANEK

1. Janko Kos, Milica Perišić, Mateja Prunk, Jerica Sabotič, Esmeralda Dautović, Anahid Jewett, "Cystatin F as a regulator of immune cell cytotoxicity", *Cancer immunology and immunotherapy*, 2018, **67**, 12, 1931-1938. [COBISS.SI-ID 31384359]
2. Kawaljit Kaur, Milica Perišić, Meng-Wei Ko, Tahmineh Safaei, Janko Kos, Anahid Jewett, "Natural killer cells target and differentiate cancer stem-like cells/undifferentiated tumors: strategies to optimize their growth and expansion for effective cancer immunotherapy", *Current opinion in immunology*, 2018, **51**, 170-180. [COBISS.SI-ID 31323943]
3. Aleš Berlec, "Importance of probiotics in infections", *Farmacevtski vestnik: strokovno glasilo slovenske farmacije*, 2018, **69**, 2, 148-152. [COBISS.SI-ID 31391783]

OBJAVLJENI STROKOVNI PRISPEVEK NA KONFERENCI (VABLJENO PREDAVANJE)

1. Borut Štrukelj, "Imunoterapija raka s pomočjo tehnologije CAR-T", V: Eva Velimirovič (ur.), *Zdravila za napredno zdravljenje*, Ljubljana, 2018, 14. [COBISS.SI-ID 4620913]

MENTORSTVO

1. Staša Kosler, *Razvoj gensko spremenjenih mlečnokislinskih bakterij za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni*: doktorska disertacija, Ljubljana, 2018 (mentor Borut Štrukelj; somentor Aleš Berlec). [COBISS.SI-ID 8969081]
2. Mateja Starbek Zorko, *Zaviranje izražanja provnetnih citokinov v keratinocitih s protismiselnimi oligonukleotidi in polifenolnim izvlečkom iz skorje bele jelke (Abies alba) ter njegov vpliv na blago obliko luskavice*: doktorska disertacija, Ljubljana, 2018 (mentor Tomaž Lunder; somentor Borut Štrukelj). [COBISS.SI-ID 3903764]
3. Katja Škrlec, *Površinska predstavitev evazinov in bepecina na bakterijah Lactococcus lactis NZ9000 in Lactobacillus salivarius ATCC 11741 ter vrednotenje njihovega protivnetnega delovanja*: doktorska disertacija, Ljubljana, 2018 (mentor Aleš Berlec). [COBISS.SI-ID 298130432]