

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/220

**ZAKLJUČNO POROČILO
O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA**

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L4-1046	
Naslov projekta	Nove zdravilne učinkovine biotehnološkega izvora z uporabo bakteriofagnega prikaza	
Vodja projekta	7849 Borut Štrukelj	
Tip projekta	L Aplikativni projekt	
Obseg raziskovalnih ur	8.340	
Cenovni razred	D	
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011	
Nosilna raziskovalna organizacija	106	Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	787	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Družbeno-ekonomski cilj	13.	Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.01
Naziv	Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	LEK d.d.
	Naslov	Verovškova 51, 1000 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Raziskovalni projekt NOVE ZDRAVILNE UČINKOVINE BIOTEHNOLOŠKEGA IZVORA z uporabo bakteriofagnega prikaza je bil delno izvajan na Institutu Jožef Stefan na odseku za biotehnologijo in delno na Fakulteti za farmacijo UL na Katedri za farmacevtsko biologijo. Na FFA smo razvijali osnovno tehnologijo izdelave bakteriofagne knjižnice, predvsem pa poskušali izboljšati relativno slabost pri eluciji specifičnih peptidov po vezavi bakteriofagov na tarčne proteine. gre nampreč za anomalijo, ko se zaradi pomanjkanja elucijskih tehnik in orodij najmočneje vezani kloni ne uspejo eluirati iz tarče in so za sistem izgubljeni, predstavljajo pa najbolj obetavno bazično informacijo za kasnejšo selekcijo in izolacijo specifičnih peptidnih ligandov.

V okviru projekta smo tako na FFA razvili popolnoma novo mteodo specifične selekcije z uporabo ultrazvoka in sprmembe pH vrednosti. Zaradi novosti metode smo se odločili za vložitve mednarodne patentne prijave skupaj s sofinancerjem LEK/Sandoz. Na osnovi nove tehnologije smo tudi izselekcionirali specifične ligande, ki so delovali kot vezalci fosfolipaz, inhibitroji Mur encimov, katepsinov in vezalci grelina in leptina.

Na IJS smo spomočjo bakteriofagnega prikaza pridobili specifične peptidne ligande, sposobne vezave TNF alfa, kar smo nadalje v procesu biokemijskega in celičnega inženirstva uporabili za pripravo rekombinantnega GMo mikroorganizma Lactoccocus lactis za dostavo izraženih peptidnih ligandov v gastrointestinalni trakt. V fazi preiskav so že preliminarni testi na živalskem modelu, prav tako pa smo tehnologijo zaščitili z mednarodno patentno prijavo.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Na osnovi publikacij, patentov, patentnih prijav, podeljenih nagrad, predavanj in odmevnosti našega dela na področju trazvoja novih zdravilnih učinkovin z bakteriofagnim prikazom menimo, da smo več kot 100% realizirali zastavljene raziskovalne cilje, ki smo jih že prenesli tudi v aplikativno znanost in razvoj.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Bistevih sprememb programa raziskovalnega projekta s strani raziskovalcev na FFA in IJS ni bilo. Nekoliko zahtevnejša sprmemb s strani sofinancerja je bil kadrovski premik podpisnika pogodbe prof.dr. Uroša Urleba iz položaja vodje raziskovalne enote za nove učinkovine v tovrani zdravil LEK na mesto vodje razvoja v korporaciji Sandoz, vendar smo v teku projekta odgovorno osebo s strani Leka uspešno nadomestili, saj je koordinacijo prevzela direktorica oddelka za biofarmacevtiko dr. Violeta Gabrijelčič.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Ultrazvok v bakteriofagnem prikazu: nov način nespecifične elucije
		ANG	Ultrasound in phage display: a new approach to nonspecific elution
	Opis	SLO	Avtorji: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, URLEB, Uroš, KREFT, Samo, ŠTRUKELJ, Borut
		ANG	Kot prvi na svetu smo razvili novo metodo elucije klonov po vezavi na specifični tarčni portein pri bakteriofagnem prikazu in tako omogočili pridobitev selektivnih peptidnih ligandov
		ANG	Authors: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, URLEB, Uroš, KREFT, Samo, ŠTRUKELJ, Borut
		ANG	Description: A novel method for elution of peptide ligands from bacteriophage display libraries was developed by means of ultrasound in order to obtain selective peptides, eluted from target proteins.
	Objavljeno v	BioTechniques, 2008, vol. 44, no. 7, str. 893-900	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

	COBISS.SI-ID	2347377
2.	Naslov	<p><i>SLO</i> Peptidni inhibitorji encimov MurD in MurE, ki so nujni za izgradnjo bakterijske celične stene</p> <p><i>ANG</i> Peptide inhibitors of MurD and MurE, essential enzymes of bacterial cell wall biosynthesis</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtorji: BRATKOVIČ, Tomaž, LUNDER, Mojca, URLEB, Uroš, ŠTRUKELJ, Borut.</p> <p><i>ANG</i> Opis: s pomočjo bakteriofagnega prikaza smo uspeli izselekcionirati in ovrednotiti peptide, ki v spodnjem mikromorarnem območju inhibirajo encime MurE in MurD.</p> <p><i>SLO</i> Authors: BRATKOVIČ, Tomaž, LUNDER, Mojca, URLEB, Uroš, ŠTRUKELJ, Borut.</p> <p><i>ANG</i> Description: By means of phage display, we successfully isolated and characterized peptides that act as inhibitors of MurD and MurE enzymes in low micromolar concentration</p>
	Objavljeno v	J Basic Microbiol, 2008, vol. 48, no. 3, str. 202-206
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	2330225
3.	Naslov	<p><i>SLO</i> Napredok v tehnologiji bakteriofagnega prikaza: razvoj tehnike in aplikacije</p> <p><i>ANG</i> Progress in phage display: evolution of the technique and its applications</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtor: BRATKOVIČ, Tomaž</p> <p><i>ANG</i> Opis: V članku je podan pregled področja z dodanimi našimi rezultati na področju bakteriofagnega prikaza, predvsemna področju farmacevtske in medicinske biotehologije: Članek je objavljen v eni od najvišje citiranih znanstvenih revij področja life sciences</p> <p><i>SLO</i> Author: BRATKOVIČ, Tomaž</p> <p><i>ANG</i> Description: The article deals with the broad review of the field of phage display with the emphasis on pharmaceutical and medical biotechnology. Some of our results are included as well.</p>
	Objavljeno v	Cell Mol Life Sci (Print. ed.), 2010, vol. 67, no. 5, str. 749-767.
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	2755697
4.	Naslov	<p><i>SLO</i> Razvoj rekombinantne mlečnokislinske bakterije lactococcus lactis z vezavo TNF alfa</p> <p><i>ANG</i> Engineered lactic acid bacterium Lactococcus lactis capable of binding antibodies and tumor necrosis factor alpha</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtorji: RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, OBERMAJER, Nataša, LUNDER, Mojca, BERLEC, Aleš</p> <p><i>ANG</i> S pomočjo bakteriofagnega prikaza in proteinskega inženirstva smo razvili rekombinantno mlečnokislinsko bakterijo, ki na svoji površi po ekspresiji izrazi specifični ligand, ki deluje kot protitelo in veže TNFalpha, kar je pomembno pri vnetnih procesih</p> <p><i>SLO</i> Authors: RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, OBERMAJER, Nataša, LUNDER, Mojca, BERLEC, Aleš</p> <p><i>ANG</i> Description: Chronic inflammatory diseases are one of the most devastating modern malformancies. The main cause for inflammation is TNFalpha. In order to block the activity of TNFalpha, we developed the recombinant Lactococcus lactis by means of phage display that expresses the hypervariability peptidic domain at the surface.</p>
	Objavljeno v	Appl. environ. microbiol., 2010, vol. 76, no. 20, str. 6928-6932
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	24011815
5.	Naslov	<p><i>SLO</i> navzkrižno reagiranje peptidov, izselekcioniranih z bakteriofagnim prikazom proti fosfolipazi A 2 in amoditoksinu C</p>

	<i>ANG</i>	Cross-affinity of peptide ligands selected from phage display library against pancreatic phospholipase A2 and ammodytoxin C
Opis	<i>SLO</i>	Avtorji: GASER, Dominik, ŠTRUKELJ, Borut, BRATKOVIČ, Tomaž, KREFT, Samo, PUNGERČAR, Jože, LUNDER, Mojca
	<i>ANG</i>	Opis: Dva tarčna proteina: amoditoksin C in fosfolipazo A2 smo vezali na mikrotitske ploščice in iz bakteriofagne knjižnice izslekcionirali bakteriofagne klone, ki so po izolaciji peptidov izkazovali krosreaktivnost, kar pomeni, da imata oba encima strukturno podobne epitope.
	<i>ANG</i>	Authors: GASER, Dominik, ŠTRUKELJ, Borut, BRATKOVIČ, Tomaž, KREFT, Samo, PUNGERČAR, Jože, LUNDER, Mojca
		Description: Two target proteins: ammodytoxin C and phospholipase A2 were bound and several peptides were isolated from bacteriphage random peptide library against both proteins. The result indicates that both enzymes might have structurally similar epitopes.
Objavljeno v	Acta chim. slov.. [Tiskana izd.], 2009, vol. 56, no. 3, str. 712-717	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2656113	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektnje skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	<i>SLO</i>	Izboljšana metoda selekcije ligandov iz bakteriofagnih knjižnic: EU patent	
		<i>ANG</i>	Improved affinity selection of ligands from phage-displayed libraries : European patent no. EP7112356.6,	
	Opis	<i>SLO</i>	Avtorji: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, EKAR, Petra, KREFT, Samo, URLEB, Uroš, ŠTRUKELJ, Borut	
		<i>ANG</i>	Opis: skupaj z družbo Lek smo pridobili EU patent za izndajdbo selektivne in splošno uporabne metode elucije peptidičnih ligandov za razvoj novih specifičnih biofarmacevtikov in širše	
		<i>ANG</i>	Authors: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, EKAR, Petra, KREFT, Samo, URLEB, Uroš, ŠTRUKELJ, Borut	
		<i>ANG</i>	Description: Together with LEK Sandoz Pharmaceutical Company we successfully developed a novel method for affinity selection of peptidi ligands from phage-displayed libraries that enable faster development of biopharmaceuticals and might be used in broader life science fields	
Šifra		F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
Objavljeno v		Munich: European Patent Organisation, 2009		
Tipologija		2.24	Patent	
COBISS.SI-ID		2271345		
2.	Naslov	<i>SLO</i>	Elucija ligandov z ultrazvokom	
		<i>ANG</i>	Ultrasound elution of biological ligands	
	Opis	<i>SLO</i>	Avtorji: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, URLEB, Uroš, KREFT, Samo, ŠTRUKELJ, Borut, EKAR, Petra	
		<i>ANG</i>	Opis. vložili smo WO patentno prijavo za lastne izum: razvoj elucije ligandov z ultrazvokom, uporabo v farmacevtki tehnologiji in širše	
		<i>ANG</i>	Authors: LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, URLEB, Uroš, KREFT, Samo, ŠTRUKELJ, Borut, EKAR, Petra	
		<i>ANG</i>	Description: We apply fro the patent on the development of specifi ultrasound elution method, useful in pharmacy and in broad biological science	
Šifra		F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
Objavljeno v		WO 2009007463 (A1), 2009-01-15. München: World Intellectual Property Organization, International Bureau, 2009.		

	Tipologija	2.23 Patentna prijava
	COBISS.SI-ID	2613361
3.	Naslov	<p><i>SLO</i> gensko spremenjena mlečnokislinska bakterija za zdravljenje vnetega črevesa: patentna prijava</p> <p><i>ANG</i> Genetically modified food grade microorganism for treatment of inflammatory bowel disease : Applicant's reference P003127EP</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtorji: LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, BERLEC, Aleš, ČEH, Boris</p> <p><i>ANG</i> Opis: vložili smo patentno prijavo za rekombinantne mlečnokislinske bakterije, v katere smo ustavili gen za izražanej hipervariabilne regije protitelesa proti TNFalfa. Regijo smo razvili z uporabo bakteriofagne knjižnice.</p> <p><i>SLO</i> Authors: LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, ŠTRUKELJ, Borut, BERLEC, Aleš, ČEH, Boris</p> <p><i>ANG</i> Description: A patent application was sent for the protection of novel GMO lactococcus bearing the hipervariability region that strongly binds to TNFalfa in order to develop the biological drug against chronic bowel inflammatory disease</p>
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	Munich: European Patent Organisation, 7. January 2010.
	Tipologija	2.23 Patentna prijava
	COBISS.SI-ID	2770801
4.	Naslov	<p><i>SLO</i> Razvoj rekombinantnih probiotikov za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni : zlato priznanje INOVATIVNOST 2010</p> <p><i>ANG</i> Gold award: development of recombinant probiotics against inflammatory bowel disease</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtorji: ŠTRUKELJ, Borut, LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, BERLEC, Aleš</p> <p><i>ANG</i> Opis: to je ena od treh nagrad za inovacijo na področju razvojanovih biofarmacevtikov, pridobljenih s pomočjo bakteriofagnega prikaza, za razvoj zdravil proti vnetnim procesom</p> <p><i>SLO</i> Authors: ŠTRUKELJ, Borut, LUNDER, Mojca, RAVNIKAR, Matjaž, BERLEC, Aleš</p> <p><i>ANG</i> description: This is one of three awards dedicated to our novel technology on the development of anti-inflammatory bowel disease biopharmaceuticals by using phage display technology</p>
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	Gospodarska zbornica Slovenije, maj 2010
	Tipologija	2.14 Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
	COBISS.SI-ID	2919793
5.	Naslov	<p><i>SLO</i> Peptidni bakteriofagni display kot orodje razvoja zdravil, povezanih z membranskimi receptorji</p> <p><i>ANG</i> Peptide phage display as a tool for drug discovery: targeting membrane receptors</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Avtorji: MOLEK, Peter, ŠTRUKELJ, Borut, BRATKOVIČ, Tomaž</p> <p><i>ANG</i> Opis: V znanstvenem preglednem članku je opisan razvoj in možnosti uporabe bakteriofagnega prikaza s primeri iz lastne laboratorijske prakse, s poudarkom na pregledu peptidov, ki se vežejo na membranske receptorje</p> <p><i>SLO</i> Authors: MOLEK, Peter, ŠTRUKELJ, Borut, BRATKOVIČ, Tomaž</p> <p><i>ANG</i> Description: Article deals with the review of the use of phage display as a tool in developing modern biopharmaceuticals and other peptide molecules with the affinity to membrane receptors</p>
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	Molecules (Basel), 2011, vol. 16, iss. 1, str. 857-887
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek

COBISS.SI-ID	2951537
--------------	---------

8. Drugi pomembni rezultati projetne skupine⁸

Poleg najpomembnejših znantsvenih in aplikativno družbenih dosežkov, ki smo jih našeli, je v času projekta nastalo še 5 znanstvenih člankov z IF, dva pregledna članka z IF, rezultate smo prikazali v obliki vab ljenih predavanj na 5 mednarodnih in 4 domačih znantsvenih konfrencah in pridobili še dve nagradi za inovativnost. Prav takosmo uspeli razviti center za delo na bakteriofagnem in bakterijskem prikazu v okviru Katedre za farmacevtsko biologijo FFA in dodatno povezati raziskovalne skupine na SPR infrastrurnem centru na BF, odseha za biotehnologijo na IJS in laboratorije za farmacevtsko biologijo na FFA.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Molekularni mehanizmi nastanka afinitetnih parov in povezav med proteinsko tarčo in ligandom so v zadnjem desetletju močno napredovali in predstavljajo osnovo bazičnih znanj v medicini, farmaciji, biotehnologiji in biologiji, obenem pa so pomembni pri razvoju novih učinkovin biotehnološkega izvora, oziroma za načrtovanje vseh učinkovin z znano vezavo na proteinske tarče. V tem pogledu je tehnologija bakteriofagnega prikaza ena zelo pomembnih metod pridobivanja visokospecifičnih peptidnih ligandov oziroma kasnejšega razvoja peptidomimetičnih učinkovin.

V okviru projekta smo uspeli razviti in objaviti v vrhunskih mednarodnih znanstvenih publikacijah novo alternativno metodo elucije vezanih peptidnih ligandov iz bakteriofagne knjižnice in uspeli pridobiti nove specifične inhibitorje encimov ter narediti rekombinantni probiotik, ki bi lahko v svetovnem merilu pomenil ciljano dostavo biološkega zdravila v mesto delovanja. Del rezultatov že ima aplikativno vrednost, v nadaljevanju raziskav pa bomo poskušali ponem raziskav še intenzivirati.

ANG

In last decade we are faced with the real explosion of the explanation of molecular mechanisms between the complex of two affinity protein particles. These findings enable rapid progression of basic and applicative science in medicine, pharmacy, biotechnology and biology, in particular in the development of novel biopharmaceutical drugs or peptidomimetic small molecules with protein targets.

Within the frame of the project we succeeded in the publication of several important scientific articles, we developed the alternative method for elution of bacteriophage clones from their protein targets and we developed the recombinant probiotic that might serve as a biodrug delivery system. Part of results already expose their applicative values. We believe that substantial part of the results will be expanded in a near future.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Na področju farmacevtske znanosti in stroke prištevamo podjetja v Republiki Sloveniji med vodilna v srednji in vzhodni Evropi, velik preboj pa je na širšem področju biotehnoloških zdravilnih učinkovin uspel predvsem družbi Lek z razvojem rekombinantnih biofarmacevtikov v skupini podobnih bioloških zdravilnih učinkovin. Vsako dodatno znanje, tehnologije in metode lahko sinergistično okrepijo pomen, vpliv in napredek R Slovenije na tem področju. Farmacija je v Sloveniji eno od prioritetnih področij v raziskavah in razvoju. Pričakujemo, da bomo z novi znanji in izkušnjami lahko še bolj aktivirali del farmacevtike, ki bazira na biotehnoloških zdravilnih učinkovinah, zato se tudi rezultati tega aplikativnega projekta lahko uvrstijo med del novosti, ki se je iz bazičnih znanosti že prenesel na aplikativni del. Verjamemo, da se bo ob ugodnih ekonomskih kazalcih razvoj podobnih bioiloških zdravilnih učinkovin oziroma širših biotehnoloških metod in tehnik v R Sloveniji še potenciral, kar bo omogočilo razvoj novih delovnih mest z visoko dodano vrednostjo. Posebej velja omeniti mednarodni patent in patentno prijavo, ki lahko pomenita licenčninsko osnovo, kar še dodatno krepi vlogo R Slovenije in njenega znanja na farmacevtsko biotehnološkem področju.

ANG

Within the field of pharmaceutical science, knowledge and technology plays Republic of Slovenia an important role in central Europe. The most straightforward development was achieved in last

several years in pharmaceutical company Lek by their R&D on the biopharmaceutical field, in particular by the development of biosimilar drugs. Every additional expertise, R&D and technology might synergistically increase the influence and success of Slovenian economy in this field. Substantial part of our effort is focused on the contribution for further develop the field of biopharmaceuticals and similar biological medical products (biosimilars). all these may even better improve the potential novel development, establish novel plants and enable integrity and personal stability of employees within the biotech field.

10. Samo za aplikativne projekte!

Oznacite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem projektu, katere konkretnе rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.06	Razvoj novega izdelka
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
Rezultat	
Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="button" value="▼"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="button" value="▼"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="button" value="▼"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="button" value="▼"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="button" value="▼"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>

	V celoti	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskeh in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskeh in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljačkih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljačkih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="▼"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="▼"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="▼"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>	
F.30	Strokovna ocena stanja	
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="Dosežen"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="V celoti"/>	
F.31	Razvoj standardov	
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="▼"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>	
F.32	Mednarodni patent	
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="Dosežen"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="V celoti"/>	
F.33	Patent v Sloveniji	
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="Dosežen"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>	
F.34	Svetovalna dejavnost	
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="▼"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="▼"/>	
F.35	Drugo	
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE	
Rezultat	<input type="button" value="Dosežen"/>	
Uporaba rezultatov	<input type="button" value="Delno"/>	

Komentar

Poleg rezultatov bazičnih raziskav na področju razvoja novih zdravilnih učinkov z bakteriofagnim prikazom in prenosa tehnologije v farmacevtsko prakso smo z osvojeno metodologijo uspeli pripraviti platformo, ki omogoča razvoj alternativnih zdravilnih učinkov biotehnološkega karakterja, kar smo dodatno patentirali (PCT P003127). V fazi so psolovni pogоворi o prenosu te tehnologije v farmacevtsko družbo Actogenix, saj bi z vzpostavitvijo predlagane platforme lahko hitrej in bolje pripravili njihov prototip novega biloškega zdravila.

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: praktično laboratirjsko delo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Ohranjanje in razvoj nacionalne					

G.05.	naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

Rezultat projekta bje usmerjen specifično na podorčje novih zdravilnih učinkovin biotehnološkega izvora, jer je vloga industrije v RS relativno slabo zastopana. tako se s sodobno rekombinantno farmacevtsko biotehnologijo ukvara je družba Lek v okviru delovanj korporacije Sandoz/Novartis, zato je tudi vpliv na posamezne segmene razvoja družbe, tehnologij in okolja relativno specifičen.

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer	LEK d.d.		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	35.000,00	EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	22,00	%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
	1.	Za sofinancerja smo razvili novo tehnologijo pridobivanja specifičnih peptidov s pomočjo bakteriofagnega prikaza, katero že uporabljajo pri razvoju novih zdravilnih učinkovin	F.09	
	2.	V okviru projekta je razhiskovalec, ki je zaposlen pri sofinancerju, pridobil doktorski naziv, narejenih pa je bilo tudi nekaj diplomskih nalog raziskovalcev iz sofinancerske institucije	A.07	
Komentar	3.	Razvoj rekombinantnega probiotika, ki temelji na bakteriofagnem prikazu, je dobil 3 največje nagrade za inovativnost v RS	E.01	
	4.	Na osnovi rezultatov je bilo v povezavi s sofinancerjem (v soavtorstvu) objavljenih več prispevkov in publikacij	A.01	
	5.	Znanje in razov na podorčju uprabe bakteriofagnega prikaza za razvoj novih zdravilnih učinkovin smo uspešno prenesli v laboratorije družbe Lek, kjer osvojeno tehnologijo že uporabljajo.	F.02	
	Oddelek biofarmacevtike v tovarni zdravil LEK je del globalnega sistema razvoja bioloških zdravil v korporaciji Novartis/Sandoz. Z razvojem nove platforme pridobivanj peptidnih ligandov s pomočjo bakteriofagega prikaza smo omogočili korporaciji razvoj popolnoma humanih monoklonskih protiteles (njihove hipervariabilne regije), ki se lahko sedaj pridobi in izselekcionira z vezavo bakteriofagnih knjižnic na tarčni antigen in pridobi ključno informacijo o nujen aminkiskskem zaporedju vezavnega peptida.			
	Ocenjujemo, da je bilo glede na vložek s trani financerja izpolnjenih več ciljev			

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

C. IZZAVE

Podpisani izjavljjam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjam/o z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Borut Štrukelj	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščena oseba RO

Kraj in datum:	Ljubljana	20.4.2011
----------------	-----------	-----------

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/220

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaci. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates B2 - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. *Exp. Cell Res.*, 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezni rezultat, ki je v Šifranti raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta 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. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisani obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)