

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1309

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0340
Naslov programa	Načrtovanje in predklinični razvoj novih zdravilnih učinkovin
Vodja programa	1878 Uroš Urleb
Obseg raziskovalnih ur	12.750
Cenovni razred	D
Trajanje programa	07.2006 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	258 Lek farmacevtska družba d.d.

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Programska skupina Lek, Raziskave učinkovin je v okviru programskega financiranja delovala le leto in pol (od junija 2006) in ne od začetka l. 2004, kakor ostale programske skupine. Obseg raziskovalnih rezultatov je zato manjši, vendar so rezultati znanstveno vrhunski in relevantni.

V okviru programske skupine smo delovali na področju odkrivanja, načrtovanja in predkliničnega razvoja novih zdravilnih učinkovin. V raziskovalnem procesu smo identificirali nove spojine vodnice na osnovi delovanja na biološko pomembne tarče, ki so ključne za različna bolezenska stanja /beta laktamaze, ki imajo ključno vlogo pri razvoju bakterijske rezistence, Mur-ligaze, ki so atraktivna in validirana tarča za nove protibakterijske učinkovine, trombin, ki je ključni encim hemostaze in biološko signalno pot v biosintezi holesterola z namenom odkriti nove hipolipidemične/.

Predlagali smo strategijo raziskovanja na področju novih protibakterijsko delujočih učinkovin. /Chopra I. et al. *Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. The Lancet Infectious Diseases, 2008, 8, 133-139.*/

Ekspresija beta laktamaz v patogenih bakterijah je najbolj pogosta oblika rezistence na beta laktamske antibiotike.

Na področju inhibitorjev beta-laktamaz smo načrtovali in sintetizirali nove zaviralce, ki imajo delovanje na beta-laktamaze razredov A, C in D in so v predklinični fazi razvoja.

/Plantan I. et al., *4-Substituted trinemis as broad spectrum [beta]-lactamase inhibitors. J. Med. Chem., 2007, 50, 4113-4121*/

Pripravili smo kristalno strukturo kompleksa beta-laktamaza razreda C (P-99) s spojinama LK-157 in LK-171.

Na osnovi struktur smo razložili razlike v jakosti delovanja obeh spojin in prepoznali nujne strukturne elemente in stereokemijo spojin, ki je pomembna za delovanje.

Vpeljali smo farmakokinetične študije v in vivo pogojih in razvili ustrezne bioanalitične metode in farmakokinetično analizo.

Z mikrobiološkimi študijami smo potrdili delovanje na več kot 400 sevih od katerih so številni

imeli okarakterizirane beta laktamaze.

/Preželj et al, In vitro Activity of LK-157, AS Novel Tricyclic Carbapenem b-Lactamase inhibitor, ICAAC, Chicago 2007/

Na osnovi mikrobioloških študij inhibitorjev beta-laktamaz v kombinacijah z antibiotiki smo določili najboljše kombinacije in jih patentno zaščitili

/Preželj et al., European Procedure (EPA) - 13 Feb 2007 - 07102241.2-patentna prijava še ni objavljena/

Z eksperimenti na miših smo potrdili, da so kombinacije učinkovite tudi v in vivo pogojih.

/Lek-interno poročilo 2008/

Stabilnostne in toksikološke študije so potrdile odlične lastnosti spojine vodnice.

/Preželj et al; Stability of 10-Ethylidene Trinems, PK of LK-157 and design of prodrug esters, ICAAC, Chicago 2007/

V procesu optimizacije spojine vodnice smo odkrili nov učinkovitejši inhibitor beta-laktamaz, ki ga testiramo v obsežni mikrobiološki študiji. */ vložena evropska patentna prijava v letu 2008/.*

Poleg učinkovin primernih za parenteralno aplikacijo, smo načrtovali tudi ustrezna predzdravila inhibitorjev beta laktamaz, primernih za per os aplikacijo. Seriji sintetiziranih novih spojin smo določili ADMET profil z in silico metodami in na osnovi izračunov naredili teste permeabilnosti. Spojina LK-176E1 */patentna prijava v pripravi/* je imela odlične lastnosti permeabilnosti in selektivne kemijske in encimske stabilnosti in razgradljivosti. */ vložena evropska patentna prijava v letu 2008/.*

Načrtovali in razvili smo alternativne sintezne poti za ključne intermediate v sintezi beta laktamskih trinemskih derivatov.

/Urleb et al., A novel process for the preparation of 1'-hydroxy-2'-substituted cyclohexyl azetid-2-ones WO PCT 19 Sep 2006 PCT/EP06/009101/

V drugem delu raziskav smo načrtovali nove inhibitorje Mur-ligaz, ki so esencialni bakterijski encimi v biosintezi peptidoglikana.

/Kotnik M et al., Development of novel inhibitors targeting intracellular steps of peptidoglycan biosynthesis. Curr. Pharm. Design., 2007, 13, 2283-2309./

Na osnovi poznavanja kristalne strukture encimov v kompleksih s substrati ali produkti smo načrtovali ustrezne farmakoforne modele in z metodo strukturno-podprtega računalniškega načrtovanja in virtualnega reševanja pregledali baze spojin (> 2 milijona). Z vstavljanjem spojin v aktivno mesto proteina in študijem interakcij smo izbrali več razredov spojin, ki smo jih uporabili kot izhodišče za sintezne transformacije in izboljšanje učinkovitosti. Pripravili smo azolidinski tip inhibitorjev encima MuE, vložena evropska patentna prijava

/ Kotnik, M et al., Azolidine compounds as Murein Ligase inhibitor antibiotics; 10 Oct 2006, EP 06122058.8/

Načrtovali smo tudi inhibitorje prehodnega stanja, ki temeljijo na mehanizmu katalize Mur-ligaz.

Pripravili smo komplekse spojin s kristali MurD encima in rezultati so odlično izhodišče za nadaljnje načrtovanje novih zaviralcev. Kristalne strukture so prve objavljene strukture MurD encima z zaviralci v svetovnem merilu.

/Kotnik M et al., Structural and functional characterization of enantiomeric glutamic acid derivatives as potential transition state analogue inhibitors of MurD ligase. J. Mol.Biol., 2007, 370, 107-115/

Na osnovi struktur in izračunov smo ovrednotili interakcije med ligandom in encimom z metodami kvantne kemije in z metodami, ki uporabljajo potencialno polje sil (molekulska dinamika, Monte Carlo). Na ta način pridobljeni ključni podatki nam omogočajo v novem ciklusu načrtovanje - sinteza - testiranje - struktura kompleksa izboljšanje učinkovitosti in selektivnosti inhibitorjev

/ Perdih A. et al., Targeted molecular dynamics simulation studies of binding and conformational changes in E. coli MurD. Proteins., 2007, 68, 243-254./

V okviru raziskav smo razvili primarni test (biokemijski) in sekundarni test (LC-MS) za ugotavljanje aktivnosti zaviralcev Mur ligaz. */članek v pripravi/*

Druga komplementarna pot, ki smo jo uporabili, je reševanje baze ligandov z vezavo na protein v raztopini z eksperimentalnimi NMR spektroskopskimi pristopi in vezavo na imobiliziran encim z metodo površinske plazmonske resonance.

Z uporabo NMR metode z neoznačenim proteinom smo ugotovili, kateri strukturni del inhibitorjev stopa v interakcije s proteinom, v pripravi je tudi izotopsko označeni encim MurD.

/SIMČIČ, M et al. NMR and molecular dynamics study of the binding mode of naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives: novel MurD ligase inhibitors J. med. chem., 2009, str. 1-10 JCR IF (2007): 4.895/

Vpeljali smo teste testiranja citotoksičnosti na dveh celičnih linijah s tehnologijo visokega pretoka (HTS), ki nam omogoča testiranje več tisoč spojin v kratkem obdobju

/Članek Petrenel L., »Evaluation of three screening assays for detection of cytotoxicity of new

antibacterial agents« posla-n v objavo)

Za potrebe encimskega testiranja smo optimirali sintezo encimskega substrata.

/ Humljan J et al., *Optimization of UDP-N-acetylmuramic acid synthesis. Pharmazie, 2008, 63, 102-106.*/

Razvili smo nov sintezni pristop za sintezo sulfonamidno-peptidomimetikov kot inhibitorjev encima MuE.

/Humljan J et al., *A new approach towards peptidosulfonamides: synthesis of potential inhibitors of bacterial peptidoglycan biosynthesis enzymes MurD and MurE. Tetrahedron. 2006, 62, 10980-10988.*/

Za potrditev mehanizma delovanja inhibitorjev Mur ligaz na na nivoju bakterije smo razvili

serijo mutant S, aureus z reguliranim izražanjem encimov MurA-MurG. /članek v pripravi/

Na področju trombinskih inhibitorjev smo nadaljevali z raziskovalnim delom na spojini vodnici LK-732.

/Preželj A. et al. *Recent advances in serine protease inhibitors as anticoagulant agents. Curr. Pharm. Des., 2007, 13,287-312.*/

/Podeljen ameriški patent: Urleb U et al., *Amidinophenylalanine derivatives as thrombin inhibitors*

US 7285547 23 Oct 2007./

Glavna strukturna značilnost direktnega trombinskega inhibitorja LK-732 je bazična amidinska skupina, ki omogoča interakcije v P-1 žepu encima trombina. Proučevali smo vpliv bazične skupine na degranulacijo mastocitov in s tem povezanega sproščanja histamina in posledično vpliva na arterijski tlak in trahealni pretok zraka pri podganah. V terapevtskih dozah ta vpliv ni bil značilen, pri višjih odmerkih pa so bili stranski učinki močno izraženi. Študija povezave med strukturo in delovanjem je pokazala, da je bazična skupina vezana na aromatsko jedro odgovorna za degranulacijo mastocitov. Z zmanjšanjem bazičnosti učinkovine lahko zmanjšamo ta stranski učinek. Rezultat je pomemben, saj pomeni splošen in vitro in in vivo model za preizkušanje toksičnosti oz. varnosti učinkovin z bazičnimi skupinami in daje dober vpogled v povezavo med strukturo in toksičnostjo učinkovin, prikazano na primeru trombinskega inhibitorja.

/Štampelj M et al., *Histamine release, an undesired effect of thrombin inhibitors with basic character, is mediated through direct activation of Gi proteins. Eur. J. Pharmacol., 2006, 538, 182-187*

/Pernel L. et al., *Inhibition of mast cell degranulation-induced drop of blood pressure with clemastine, cromolyn and compound 48/80 pretreatment. Inflamm Res, 2006, letn. 55, suppl. 1, S07-S08.*

/Pernel L. et al., *Direct thrombin inhibitors built on the azaphenylalanine scaffold provoke degranulation of mast cells. Thromb.Haemost., 2006, vol. 95, no. 2, str. 294-300.*/

Poleg antitrombotičnega učinka smo odkrili in ovrednotili še antiaritmični učinek spojine vodnice LK-732, kar je bistvena prednost pred drugimi, že znanimi antitrombotskimi zdravili.

/Cerne, Manica- Urleb, Uros - Budihna, Metka V. - Drevensek, Gorazd - Pernel, Luka, *Use of LK732 and analogs thereof as antiarrhythmics; WO PCT 16 Nov 2006 PCT/EP06/01 0994*

Na področju novih hipolipidemičnih učinkovin smo načrtovali in sintetizirali nove razrede hipolipidemičnih učinkovin, ki imajo molekularne tarče v postskvalenskem delu biosinteze poti holesterola.

Nove učinkovine in njihovo uporabo smo patentno zaščitili:

/Urleb, U. et al. *Hypolipidemics, WO PCT 27 Dec 2006, PCT/EP06/01 2541/*

/Korošec T et al., *Novel cholesterol biosynthesis inhibitors targeting the human lanosterol 14 [alpha]-demethylase (CYP51). Bioorg. Med. Chem.. 2008, 16, 209-221/*

Učinkovine s prijemališčem v postskvalenskem delu biosinteze holesterola imajo prednost pred drugimi učinkovinami, da ne povzročajo rabdomiolize, kot ključnega stranskega učinka statinov.

Opisali smo nov sintezni pristop do novih hipolipidemičnih učinkovin in pojasnili strukturne značilnosti teh spojin z uporabo NMR spektroskopije.

/Korošec T et al., *Synthesis, Conformation, and Stereodynamics of a Salt of 2-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethyl]propylamino)-1-pyridin-3-ylethanol. J. Org. Chem., 2006, 71, 792-795.*/

V sklopu raziskav analize transkriptoma smo razvili humani in mišji DNA biočip Sterolgene, ki vsebuje preko 300 tarčnih sekvenc genov, ki so vpleteni v homeostazo holesterola in metabolizem zdravil.

V sklopu projekta odkrivanja novih hipolipidemičnih učinkovin smo z analizo transkriptoma okarakterizirali živalske modele akutne in kronične hiperlipidemije. Na nivoju transkriptoma se je kronična hiperlipidemija pokazala kot utišanje genov za biosintezo holesterola, povečanje izražanje genov, ki so v povezavi z vnetnim procesom ateroskleroze in presenetljivo, nakazale so se tudi motnje v cirkadičnem ciklu. V primeru akutnega modela hiperlipidemije, ki je temeljil na deset dnevni z maščobami bogati dieti, smo pokazali, da se na nivoju transkriptoma kažejo razlike zgolj v zmanjšanju biosinteze holesterola.

Režen T et al. *The Sterolgene v0 cDNA microarray : a systemic approach to studies of*

cholesterol homeostasis and drug metabolism. BMC Genomics, 2008, 9,1-16.
 Poleg modelov hiperlipidemije smo proučevali tudi sistemski vpliv vnetnega tumor nekrotičnega faktorja alfa (TNF-alfa) v mišjih jetrih. Kot prvi smo pokazali, da TNF-alfa interferira z prilagoditvijo na stradanje in aktivira škodljive proaterogene metabolnem poti, delno preko interakcije s signalno potjo inzulin-Insig-sterol vezavnega proteina SREBP
Fon Tacer K. et al. TNF-[alpha] interferes with lipid homeostasis and activates acute and pro-atherogenic processes. Physiol.Genomics (Print), 2007, 31, 216-227.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

V okviru raziskav programske skupine smo izpolnili zastavljene raziskovalne cilje.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Sprememb ni bilo.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

	Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO	4-Substituirani trinemi kot širokospektralni inhibitorji beta laktamaz
		ANG	4-substituted trinems as broad spectrum [beta]-lactamase inhibitors.
	Opis	SLO	Načrtovali in sintetizirali smo novo skupino zaviralcev encimov beta-laktamaz. Ti encimi imajo ključno vlogo pri razvoju rezistence na antibiotike. Skupina novih trinemskih beta-laktamskih derivatov predstavlja široko-spektralne zaviralce encimov beta-laktamaz, kar predstavlja bistveno prednost pred dosedaj znanimi zaviralci, ki delujejo inhibitorno le na en razred beta-laktamaz. Pomen dosežka je, da smo odkrili in razvili širokospektralne zaviralce beta laktamaz, ki so v predklinični fazi razvoja. Z modifikacijami spojine vodnice smo izboljšali farmakokinetične lastnosti.
		ANG	We have designed and synthesized new broad spectrum inhibitors of beta-lactamases acting on class A, C and D. X-ray structure has provided structural insight enabling further optimization of lead compound.
	Objavljeno v		PLANTAN, Ivan, SELIČ, Lovro, MESAR, Tomaž, ŠTEFANIČ, Petra, OBLAK, Marko, PREŽELJ, Andrej, HESSE, Lars, ANDREJAŠIČ, Miha, VILAR, Mateja, TURK, Dušan, KOCIJAN, Andrej, PREVEC, Tadeja, VILFAN, Gregor, KOCJAN, Darko, ČOPAR, Anton, URLEB, Uroš, ŠOLMAJER, Tomaž. 4-substituted trinems as broad spectrum [beta]-lactamase inhibitors. J. med. chem., 2007, vol. 50, no. 17, str. 4113-4121.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3759642
2.	Naslov	SLO	Strukturna in funkcionalna karakterizacija enantiomerov glutaminske kisline kot potencialnih inhibitorjev prehodnega stanja MurD.
		ANG	Structural and functional characterization of enantiomeric glutamic acid derivatives as potential transition state analogue inhibitors of MurD ligase.
	Opis	SLO	Mur ligaze imajo esencialno vlogo v intracelularni biosintezi bakterijskega peptidoglikana, ki je ključni sestavni del bakterijske celične stene in predstavlja atraktivno molekularno tarčo za načrtovanje novih protibakterijskih učinkovin. V naši raziskavi smo uspeli narediti kristalno strukturo MurD v kompleksu z 2 novima inhibitorjema, ki smo ju načrtovali kot inhibitorja prehodnega stanja reakcije, ki vključuje D-Glu ali L-Glu strukturni del. S kinetičnimi meritvami smo okarakterizirali vezavo N-sulfonil-D-Glu in N-sulfonil-L-Glu derivativov. Rezultati so 1. objavljeni v svetu.
			We reported the high resolution crystal structures of MurD in complexes with

		ANG	two novel inhibitors designed to mimic the transition state of the reaction, which contain either the D-Glu or the L-Glu moiety. The binding modes of N-sulfonyl-D-Glu and N-sulfonyl-L-Glu derivatives were also characterized kinetically.
	Objavljeno v		KOTNIK, Miha, HUMLIJAN, Jan, CONTRERAS-MARTEL, Carlos, OBLAK, Marko, KRISTAN, Katja, HERVÉ, Mireille, BLANOT, Didier, URLEB, Uroš, GOBEC, Stanislav, DESSEN, Andréa, ŠOLMAJER, Tomaž. Structural and functional characterization of enantiomeric glutamic acid derivatives as potential transition state analogue inhibitors of MurD ligase. J. mol. biol., 2007, vol. 370, no. 1, str. 107-115. [COBISS.SI-ID 3701274]
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3701274
3.	Naslov	SLO	Direktni trombinski inhibitorji z azafenilalaninskim skeletom povzročijo degarnulacijo mastocitov
		ANG	Direct thrombin inhibitors built on the azaphenylalanine scaffold provoke degranulation of mast cells.
	Opis	SLO	Glavna značilnost direktnega trombinskega inhibitorja LK-732 je bazična amidinska skupina, ki omogoča interakcije v P-1 žepu encima trombina. Proučevali smo vpliv bazične skupine na degranulacijo mastocitov in s tem povezanega sproščanja histamina, posledično vpliva na arterijski tlak, trahealni pretok zraka pri podganah. V terapevtskih dozah ta vpliv ni bil značilen, pri višjih odmerkih pa so bili stranski učinki močno izraženi. Študija je pokazala, da je bazična skupina vezana na aromatsko jedro odgovorna za degranulacijo mastocitov. Z zmanjšanjem bazičnosti učinkovine lahko zmanjšamo stranske učinke.
		ANG	The main structural feature of direct thrombin inhibitor LK-732 responsible for the appropriate interaction at the thrombin active site is a strong basic group. A possibility that a strong basic group of LK-732 might contribute to the mast cell degranulation effect and consequent reduction of tracheal air flow (TAF) and fall of mean arterial blood pressure (MAP) in rats was investigated.
	Objavljeno v		PETERNEL, Luka, ŠTEMPELJ, Mateja, ČERNE, Manica, ZEGA, Anamarija, OBREZA, Aleš, OBLAK, Marko, DREVENŠEK, Gorazd, BUDIHNJA, Metka, STANOVNIK, Lovro, URLEB, Uroš. Direct thrombin inhibitors built on the azaphenylalanine scaffold provoke degranulation of mast cells. Thromb. haemost., 2006, vol. 95, no. 2, str. 294-300.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1881457
4.	Naslov	SLO	Zdravljenje bolnišničnih infekcij povzročenih z Gram negativnimi bakterijami.
		ANG	Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement
	Opis	SLO	Skupina uglednih evropskih raziskovalcev je analizirala probleme povezane z zdravljenjem infekcij povzročenih z Gram-negativnimi bakterijami. Cilj je bil ovrednotiti klinični vpliv rezistence na uporabo antibiotikov, proučiti vzroke za zmanjšanje in upad raziskav na tem področju, podan je predlog novih raziskovalnih strategij
		ANG	The strategy of research towards new antimicrobial agents has been discussed and proposed.
	Objavljeno v		CHOPRA, Ian, SCHOFIELD, Christopher, EVERETT, Martin, O'NEILL, Alex, MILLER, Keith, WILCOX, Mark, FRÈRE, Jean-Marie, DAWSON, Mike, CZAPLEWSKI, Lloyd, URLEB, Uroš, COURVALIN, Patrice. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. The lancet infectious diseases, 2008, vol. 8, no. 2, str. 133-139.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	Naslov	SLO	Študije NMR in molekularne dinamike vezave naftalen-N-sulfonyl-D-glutaminske kisline in derivatov: novi inhibitorji Mur ligaz
		ANG	NMR and molecular dynamics study of the binding mode of naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives: novel MurD ligase inhibitors.
	Opis	SLO	Predstavljeni so rezultati študije vezave ligandov na MurD encim z metodo jedrske magnetne resonance in študije molekularne dinamike vezave.
			A series of naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives are novel

	ANG	MurD ligase inhibitors with moderate affinity. We performed an NMR study including transfer NOE to determine the ligand bound conformation, as well as saturation transfer difference experiments to obtain ligand epitope maps.
Objavljeno v		SIMČIČ, Mihael, HODOŠČEK, Milan, HUMLIJAN, Jan, KRISTAN, Katja, URLEB, Uroš, KOCJAN, Darko, GOLIC GRDADOLNIK, Simona. NMR and molecular dynamics study of the binding mode of naphthalene-N-sulfonyl-d-glutamic acid derivatives: novel MurD ligase inhibitors. J. med. chem., 2009, str. 1-10, doi: 10.1021/jm900117n. JCR IF (2007): 4.895,
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4121626

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO In vitro učinkovitost LK-157, novega trinemskega širokospektralnega inhibitorja beta laktamaz
		ANG In vitro activity of LK-157, a novel tricyclic carbapenem as broad-spectrum beta-lactamase inhibitor.
	Opis	SLO In vitro učinkovitost LK-157 dokazuje odkritje širokospektralnega inhibitorja beta laktamaz, ki zavira beta laktamaze razreda A in C in predstavlja predkličnega kandidata za nadaljnji razvoj
		ANG LK-157 is a novel tricyclic carbapenem with potent activity against class A and class C β -lactamases. When tested against the purified TEM-1 and SHV-1 enzymes, LK-157 exhibited 50% inhibitory concentrations (IC50s) in the ranges of the clavulanic acid and tazobactam IC50s (55 nM and 151 nM, respectively).
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	PAUKNER, Susanne, HESSE, Lars, PREŽELJ, Andrej, ŠOLMAJER, Tomaž, URLEB, Uroš. In vitro activity of LK-157, a novel tricyclic carbapenem as broad-spectrum beta-lactamase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother, 2009, no. 2, vol. 53, str. 505-511. [COBISS.SI-ID 1374812] JCR IF (2007): 4.39,
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		1374812
2.	Naslov	SLO Protibakterijska kombinacija tricikličnih karbapenemov in antibiotikov
		ANG Antibacterial combination of a tricyclic carbapenem and an antibiotic
	Opis	SLO V patentni prijavi smo zaščitili kombinacijo tricikličnih karbapenemskih inhibitorjev beta laktamaz in antibiotikov
		ANG Combination therapy of tricyclic carbapenems with different antibiotics has been patented.
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	PREŽELJ, Andrej, URLEB, Uroš, ŠOLMAJER, Tomaž. Antibacterial combination of a tricyclic carbapenem and an antibiotic : international publication number WO 2008/098955 A3, publication date 21 August 2008 : published also as EP1958630 A1, date of publication 20 August 2008. [S. I.]: World Intellectual Property Organization, 2008.
	Tipologija	2.23 Patentna prijava
COBISS.SI-ID		4059418
3.	Naslov	SLO Uporaba azafenilalaninskih spojin za zdravljenje srčnih aritmij
		ANG Use of AZA-phenylalanine compounds for treating cardiac arrhythmia :
	Opis	SLO V patentni prijavi smo zaščitili odkritje antiaritmičnega učinka azafenilalaninskih trombinskih inhibitorjev.
		ANG Novel, unexpected antiarrhythmic activity of azaphenylalanine trmbin inhibitors has been patented
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
		DREVENŠEK, Gorazd, BUDIHNA, Metka, PETERNEL, Luka, ČERNE, Manica, URLEB, Uroš. Use of AZA-phenylalanine compounds for treating cardiac arrhythmia : application no./patent no. 06818582.6-1216

	Objavljeno v		PCT/EP2006010994, date 23.06.08 : EP1948189 (A1). Riswijk; Geneva: European Patent Office: World Intellectual Property Organization, 2008. 17, [2] str., [ilustr.].
	Tipologija		2.23 Patentna prijava
	COBISS.SI-ID		24440025
4.	Naslov	SLO	Izboljšana selekcija ligandov iz knjižnic pridobljenih s fagnim izražanjem
		ANG	Improved affinity selection of ligands from phage-displayed libraries
	Opis	SLO	Patentno smo zaščitili novo metodo selekcije ligandov (peptidov) pridobljenih z metodo fagnega izražanja, kar nam omogoča selekcijo in iskanje novih peptidnih ligandov za številne biološke tarče, saj je to splošna metoda
		ANG	Improved affinity selection of ligands from phage-displayed libraries has been patented and the new approach enables searching for new peptide ligands from diverse molecular targets
	Šifra		F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v		LUNDER, Mojca, BRATKOVIČ, Tomaž, EKAR, Petra, KREFT, Samo, URLEB, Uroš, ŠTRUKELJ, Borut. Improved affinity selection of ligands from phage-displayed libraries : European patent no. EP7112356.6, publication date: 12.7.2007. Munich: European Patent Organisation, 2008.
	Tipologija		2.23 Patentna prijava
	COBISS.SI-ID		2271345
5.	Naslov	SLO	Načrtovanje in sinteza novih inhibitorjev biosinteze holesterola
		ANG	Design and synthesis of novel cholesterol biosynthesis inhibitors :
	Opis	SLO	V okviru doktorske disertacije so opisani načrtovanje , sinteza in biološko vrednotenje novih inhibitorjev biosinteze holesterola.
		ANG	Design, synthesis and evaluation of novel, non-statin cholesterol biosynthesis inhibitors has been described
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		KOROŠEC, Tina. Načrtovanje in sinteza novih inhibitorjev biosinteze holesterola = Design and synthesis of novel cholesterol biosynthesis inhibitors : doktorska disertacija, (Doktorske naloge). Ljubljana: [T. Korošec], 2007. 154 str., graf. prikazi, tabele. [COBISS.SI-ID 2181233]
	Tipologija		2.08 Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID		2181233

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

V okviru programske skupine smo objavili serijo člankov v vrhunskih revijah in prijavili več originalnih novih patentnih prijav.

ANG

We have published series of scientific papers in high-ranked journals and filed several patent applications in the area of drug discovery.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

V okviru farmacevtske družbe Lek smo postavili temelje za raziskovalno dejavnost na področju zdravil, ki se nadaljuje na različnih področjih. Za Slovenijo je pomembno, da ima raziskovalne skupine v industriji in ključnega pomena je vpetost v slovenski raziskovalni prostor in povezovanje z akademsko sfero. Vpeljali smo nova raziskovalna področja, ki jih prej v Sloveniji ni bilo.

ANG

In Lek Pharmaceuticals we have established foundation for the future research activities being pursued in different areas. It is of crucial importance to have research groups not only in academia but also in industry, important is collaboration of both areas of research.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	3	2
- specializacije		
Skupaj:	3	2

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	1		
- gospodarstvo	3		
- javna uprava			
- drugo			
Skupaj:	4	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	16

- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	
Skupaj:	16

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

1. FP6 INTEGRATED projekt EUR-INTAFAR , "Inhibition of new targets for fighting antibiotic resistance", 2005-2009; Referenca projekta: FP6-512138
2. FP6 STREP projekt STEROLTALK, "Functional genomics of complex regulatory networks from yeast to human: cross talk of sterol homeostasis and drug metabolism", 2005-2008; Referenca projekta: FP6-512096
3. FP6 INTEGRATED projekt NANOBIPHARMACEUTICS "Nanotechnology-based Targeted Drug Delivery", 2006-2010; Referenca projekta: FP6-26723
4. Projekt z Novartis Institutes for Biomedical Reserch (NIBR) na področju odkrivanja in načrtovanja novih protibakterijskih učinkovin (2007-2008)
5. Bilateralno sodelovanje z ISOF in Univerzo v Bologni /Prof. dr. Mauro Panunzio/, pogodba št Lek RU-2007

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

Projekt odkrivanja, načrtovanja in predkliničnega razvoja novih protibakterijskih zdravil v okviru farmacevtske družbe Lek in sodelovanja z Novartis Institutes for Biomedical Research-industrijski projekti

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Lek farmacevtska družba d.d. je dolgoročno zavezana raziskavam in razvoju in intenzivno vlaga velika finančna sredstva v to dejavnost. Z akademskimi inštitucijami v Sloveniji imamo sklenjenih več kot 15 raziskovalnih pogodb. Člani programske skupine smo sodelovali v

- upravnem odboru Kemijskega inštituta (dr. Tomaž Šolmajer),
- nadzornem svetu Leka (dr. Uroš Urleb)
- Slovenski delegaciji pri komisiji Evropske farmakopeje pri Svetu Evrope (dr. Uroš Urleb),
- razvojni skupini za življenje in zdravje pri Svetu vlade Republike Slovenije za konkurenčnost (dr. Uroš Urleb, član)

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	DIREKTNI TROMBINSKI INHIBITORJI: OD ENCIMA DO MOLEKULARNEGA MEHANIZMA DELOVANJA
Opis	Predstavljen je proces odkrivanja novih zdravil, ki se začne s poznavanjem molekularne tarče, načrtovanjem, sintezo, biološkimi testi in študijem interakcij z metodami strukturne biologije
Objavljeno v	URLEB, Uroš. Direct thrombin inhibitors: from enzyme to molecular mechanism of action. V: 1st Symposium of Biochemical, Biophysical and Molecular Biology Aspects of Living Cells: from the Molecule to the Cell, March, 2-5th 2006, Erdevan. [S.l.: s.n.], 2006, 2 f. [COBISS.SI-ID 1894769]

COBISS.SI-ID	1894769
---------------------	---------

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Ambiciozni raziskovalni načrt
Opis	biogeneriki imajo prihodnost : Perspektive Lekovega razvojnega centra so ugodne tudi zaradi razvoja biogeneričnih zdravil. Vlaganja v to področje se povečujejo, vendar napovedi potrjujejo njihovo upravičenost
Objavljeno v	URLEB, Uroš. Ambiciozni raziskovalni načrt = Lek: biogeneriki imajo prihodnost : Perspektive Lekovega razvojnega centra so ugodne tudi zaradi razvoja biogeneričnih zdravil. Vlaganja v to področje se povečujejo, vendar napovedi potrjujejo njihovo upravičenost. Delo (Ljubl.), 7. nov. 2005, let. 47, št. 257, str. 28, ilustr.
COBISS.SI-ID	14730300

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

1.	Naslov predmeta	Instrumentalna farmacevtska analiza
	Vrsta študijskega programa	univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
2.	Naslov predmeta	Analiza in nadzor zdravil
	Vrsta študijskega programa	univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
3.	Naslov predmeta	Metode študija strukture in lastnosti zdravilnih učinkovin,
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
4.	Naslov predmeta	Načrtovanje zdravilnih učinkovin
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
5.	Naslov predmeta	Molekularne osnove farmacevtske kemije
	Vrsta študijskega programa	univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo

6.	Naslov predmeta	Kakovost zdravil
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
7.	Naslov predmeta	Izbrana poglavja iz sinteze zdravilnih učinkovin
	Vrsta študijskega programa	podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar¹⁵

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Uroš Urleb	in/ali	Lek farmacevtska družba d.d.

Kraj in datum:

Ljubljana

23.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1309

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMŽL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu 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](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a