

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROJ\_ZP\_2008/231

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	L1-9596
<b>Naslov projekta</b>	Molekularni mehanizem delovanja novih hipolipemikov
<b>Vodja projekta</b>	1878 Uroš Urleb
<b>Tip projekta</b>	L Aplikativni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	1.419
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje projekta</b>	07.2007 - 12.2008
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	258 Lek farmacevtska družba d.d.
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07 Industrijska proizvodnja in tehnologija

#### 2. Sofinancerji<sup>1</sup>

1.	Naziv	Lek farmacevtska družba d.d.
	Naslov	Verovškova 57, 1526 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

Raziskovali smo mehanizme delovanja novih inhibitorjev biosinteze holesterola, ki zavirajo delovanje encimov postskvalenskega dela biosinteze holesterola. Nove LK spojine smo testirali na primarnih človeških hepatocitah. Farmakokinetične študije so pokazale, da ima spojina LK-935 nizko biološko uporabnost zaradi hitre razgradljivosti. Novi piridiletanol(feniletil)aminski derivat LK-935, ki inhibira lanosterol 14alfa demetilazo, je učinkovit inhibitor sinzete hoelsterola. Ugotavljali smo potencial LK-935 za interakcijo z drugimi

zdravili in ta potencial primerjali s statini. LK-935 aktivira CYP3A4, ki je odgovoren za prvo stopnjo presnove preko 70% lipofilnih snovi v jetrih. Ker se LK-935 zelo hitro presnavlja v primarnih hepatocitah, ne more maksimalno inducirati CYP3A4, iz česar sklepamo, da LK-935 vstopa le v manjše interakcije z drugimi zdravili. V presnovo LK-935 je poleg CYP3A4 udeležen tudi CYP2C9, ker tudi lahko pride do interakciji z drugimi zdravili. Za razliko od LK-935, ki aktivira CYP3A4 preko jedrnega receptorja hPXR, rosuvastatin aktivira jedrni receptor hCAR, medtem ko atorvastatin aktivira oba jederna receptorja. Iz tega lahko sklepamo, da je atorvastatin najbolj dovzeten za spremembo kinetike drugih zdravil, saj posredno vpliva na encimsko aktivnost CYP3A4, CYP2C9 in CYP2B6.

Pripravili smo konstrukte za utišano izražanje dveh tarčnih genov /encimov LK spojin, in sicer lanosterol 14alfa demetilaze (Cyp51) in sterol delta14 reduktaze (DHCR14). Serijo 10 LK spojin smo testirali tudi na gensko spremenjenih glivah, ki namesto glivnih sterolov sintetizirajo humani holesterol in ugotovili podobno inhibicijsko sposobnost kot na ex vivo hepatocitnem modelu..

#### 4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

Cilji projekta so bili v celoti doseženi kot tudi preseženi. Ugotovili smo, da ima originalna spojina LK-935 v smislu interakcij z drugimi zdravili boljši profil kot statini. Kot prvi smo ugotovili način delovanja LK-935 preko aktivacije receptorja hPXR, ki potem aktivira encim faze I presnove zdravil, citokrom P450 CYP3A4. Kjer je LK-935 šibek induktor CYP3A4 je manj dovzeten za interakcije z drugimi zdravili v primerjavi z rosuvastatinom in atorvastatinom. Zaradi hitre razgradljivosti LK-935 v in vivo pogojih bo za testiranje na živalih potrebna nova strukturna optimizacija spojine, predvsem v smislu povečanja metabolične stabilnosti.

Ugotovili smo tudi, da je sistem gensko spremenjenih humaniziranih kvasovk, ki vsebujejo encime poznega dela sinteze holesterola, zelo perspektiven originalen sistem za visokozmogljivostno testiranje novih potencialnih hipolipemikov.

Z metodo siRNA smo pripravil konstrukte za prehodno in stabilno znižanje izražanja CYP51 v nesmrtni celični liniji HepG2.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta<sup>4</sup>

Sprememb ni bilo.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Novi inhibitorji biosinteze holesterola, ki imajo za molekularno tarčo humano lanosterol 14[alfa]-demetilazo (CYP51).
		ANG	Novel cholesterol biosynthesis inhibitors targeting the human lanosterol 14 [alpha]-demethylase (CYP51).
	Opis	SLO	Opisani so načrtovanje, sintezo in povezavo med strukturo in biološko aktivnostjo spojin in razdelitev glede na njihov sterolni profil v podrazrede. Prikazana je primerjava učinkovitost z statini.
		ANG	Design, synthesis and SAR of LK-935 derivatives has been described and classification to subclasses according to sterol profile. Activity of novel original hypolipemics and comparison of activity with statins was described.
Objavljeno v		KOROŠEC, T., et al. Novel cholesterol biosynthesis inhibitors targeting the human lanosterol 14[alpha]-demethylase (CYP51). Bioorg. med. chem.. [Print ed.], 2008, vol. 16, no. 1, str. 209-221. JCR IF (2006): 2.624	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	

	COBISS.SI-ID	2235249
2.	Naslov	SLO Sterolgene v0 cDNA mikročip: sistemski pristop k študiju homeostaze holesterola in metabolizma zdravil
		ANG The Sterolgene v0 cDNA microarray : a systemic approach to studies of cholesterol homeostasis and drug metabolism.
	Opis	SLO Opisana je konstrukcija in uporaba originalne nizkogostotne DNA mikromreže Sterolgene in primerjava s komercialnimi visokogostotnimi mikromrežami, v smislu kvantitativnega odziva za izražanje genov homeostaze holesterola in presnove zdravil.
		ANG Construction and use of original low-density DNA microarray has been described and comparison with commercial high-density microarrays with correspondence to quantitative response on gene expression on cholesterol homeostasis.
	Objavljeno v	REŽEN, T, et al. The Sterolgene v0 cDNA microarray : a systemic approach to studies of cholesterol homeostasis and drug metabolism. BMC Genomics, 2008, letn. 9, št. 1, str. [1-16] 76. [JCR IF (2006): 4.029,
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	23814361
3.	Naslov	SLO Potencial za interakcije med zdravili in LK-935, novim inhibitorjem biosinteze holesterola.
		ANG Drug-interaction potential of LK-935, the novel non-statin type cholesterol lowering agent
	Opis	SLO Preiskovali smo potencial spojine LK-935 za navzkrižne interakcije z drugimi zdravili in rezultate primerjali z izsledki za atorvastatin in rosuvastatin na modelu človeških primarnih hepatocitov.
		ANG Drug-interaction potential of LK-935, the novel non-statin type cholesterol lowering agent have been investigated and comparison to statins made on primary hepatocytes.
	Objavljeno v	MONOSTORY, K, et al. Drug-interaction potential of LK-935, the novel non-statin type cholesterol lowering agent. Drug metab. dispos., 2009, issue 2, vol. 37, str. 375-385, doi: 10.1124/dmd.108.023887. [COBISS.SI-ID 24945625] JCR IF (2007): 3.907
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	24945625
4.	Naslov	SLO Interakcija med geni v mreži, ki regulirajo biosintezo holesterola
		ANG Towards identification of gene interaction networks of human cholesterol biosynthesis.
	Opis	SLO Opisana je gradnja genskih regulatornih mrež z Bayesovim pristopom na podlagi rezultatov transkriptoma s hipolipidemiki-tretiranih primarnih človeških hepatocitih.
		ANG The manuscript describes construction of gene regulatory networks with the Bayesian approach, on the basis of transcriptome results from human primary hepatocytes treated with hypolipidemic drugs.
	Objavljeno v	JUVAN, , REŽEN, T, ROZMAN, D, MONOSTORY, K, PASCUSI, J-M, BELIČ, A. Towards identification of gene interaction networks of human cholesterol biosynthesis. Acta chim. slov. [Tiskana izd.], 2008, letn. 55, št. 2, str. 396-407. [COBISS.SI-ID 24460249] JCR IF (2007): 1.093,
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	24460249
5.	Naslov	SLO Ekspresija mikrosomalne lanosterol demetilaze v monomerni topni obliki.
		ANG Expression of microsomal lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) in an engineered soluble monomeric form.
	Opis	SLO Pripravili smo topno obliko monomernega CYP51 proteina, in sicer dve obliki, z različnimi spremembami na 5'-koncu. Encimska aktivnost tega modificiranega encima je bila podobna aktivnosti nativnega CYP51.
		ANG We have prepared a soluble monomeric form of the bovine cytochrome P450 lanosterol 14a-demethylase (CYP51). Activity of bCYP51-d1 is similar to that of the recombinant human CYP51.

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Objavljeno v	SELIŠKAR, M, KOŠIR, R, ROZMAN, D. Expression of microsomal lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) in an engineered soluble monomeric form. Biochem. biophys. res. commun., 2008, issue 4, vol. 371, str. 855-859, doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.157. JCR IF (2007): 2.749
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	24225241

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Heterociklične spojine
		<i>ANG</i> Heterocyclic compounds :
Opis	<i>SLO</i>	V mednarodni patentni prijavi so opisane nove heterociklične spojine, njihova priprava in delovanje kot inhibitorji biosinteze holesterola.
	<i>ANG</i>	Novel heterocyclic compounds, preparation thereof and use as hypolipidemics has been patented.
Šifra	F.32 Mednarodni patent	
Objavljeno v	URLEB, Uroš, KOCJAN, Darko, KOROŠEC, Tina, ROZMAN, Damjana, AČIMOVIČ, Jure, TOMAŽIČ, Alenka, RODE, Breda. Heterocyclic compounds : WO2007/073935 A1 : št. prijave PCT/EP2006/012541 : datum prijave: 27 December 2006 : prioritetni datum: 29 December 2005. World Intellectual Property Organization, 2007; Geneve. 37 str.	
Tipologija	2.23 Patentna prijava	
COBISS.SI-ID	1349980	
2.	Naslov	<i>SLO</i> 15th International Conference on Cytochromes P450, Bled, Slovenia, June 17th-21st, 2007.
		<i>ANG</i> 15th International Conference on Cytochromes P450, Bled, Slovenia, June 17th-21st, 2007.
Opis	<i>SLO</i>	Predsedovanje organizacijskemu in znanstvenemu odboru 15th International Conference on Cytochromes P450.
	<i>ANG</i>	Leadinf organizational and scientific committee of 15th International Conference on Cytochromes P450: Biochemistry, Biophysics and Functional Genomics, June 17. – 21. 2007, Bled, Slovenia. <a href="http://www.albatros-bled.com/icc2007/">http://www.albatros-bled.com/icc2007/</a> . Internationally symposium on cytochromes with more than 300 participants from 32 countries
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	Biochemistry, biophysics, functional genomics : book of abstracts. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2007. XL, 282 str., ilustr. ISBN 978-961-6264-89-1. [COBISS.SI-ID 233480448]	
Tipologija	2.01 Znanstvena monografija	
COBISS.SI-ID	233480448	
3.	Naslov	<i>SLO</i> S ksenobiotiki posredovano uravnavanje lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaze (CYP51) in drugih genov homeostaze holesterola pri miši in človeku : doktorsko delo
		<i>ANG</i> Xenobiotic-dependent regulation of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) and other cholesterol homeostasis genes in mouse and human
Opis	<i>SLO</i>	S ksenobiotiki posredovano uravnavanje lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaze (CYP51) in drugih genov homeostaze holesterola pri miši in človeku
	<i>ANG</i>	Xenobiotic-dependent regulation of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) and other cholesterol homeostasis genes in mouse and human
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	REŽEN, Tadeja. S ksenobiotiki posredovano uravnavanje lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaze (CYP51) in drugih genov homeostaze holesterola pri miši in človeku : doktorsko delo = Xenobiotic-dependent regulation of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51) and other cholesterol homeostasis genes in mouse and human : doctoral thesis. Ljubljana: [T. Režen], 2007. 184 str., ilustr. [COBISS.SI-ID 3031828]	

	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID	3031828	
4.	Naslov	SLO	Načrtovanje in sinteza novih inhibitorjev biosinteze holesterola
		ANG	Design and synthesis of novel cholesterol biosynthesis inhibitors
	Opis	SLO	Načrtovanje in sinteza novih inhibitorjev biosinteze holesterola: Na osnovi novih potencialnih molekularnih tarč v postskvalenski fazi biosinteze holesterola so bili načrtovani in sintetizirani novi učinkoviti inhibitorji in narejene SAR študije.
		ANG	Design and synthesis of novel cholesterol biosynthesis inhibitors: based on novel putative targets fro cholesterol biosynthesis inhibition novel inhibitors have been designed and synthesized and SAR analysis performed.
	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	
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

## 8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>7</sup>

### 8.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>8</sup>

SLO

Novo molekularne tarče in odkritje hipolipemikov z novim prijemališčem predstavljajo velik znanstveni izziv. Prispevek k znanosti je odkritje in karakterizacija novih molekularnih tarč, študij bioloških signalnih poti s spoznanji o novih melkularnih tarčah. Najpomembnejši rezultat je odkritje in potrditev mehanizma delovanja novega nestatinskega tipa hipolipemika. Rezultati genomskih in metabolnih analiz, podprtih z metodo utišanja genov z siRNA in humaniziranim modelom glive, ki namesto glivnih sterol proizvaja humani holesterol, dajejo vpogled v regulatorne mehanizme, signalne poti in interakcijo učinkovin s celičnimi funkcijami in vpogled v potencialne stranske učinke novih in že znanih učinkovin.

ANG

Novel molecular targets and discovery of novel inhibitors of cholesterol biosynthesis are important result for pharmaceutical science and important for the unmet medical needs. Results of genomic analyses gave more deep insight into profile of activity of novel inhibitors as well into biological signaling pathways.

### 8.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>9</sup>

SLO

Odpiranje novih raziskovalnih področij, nova znanstvena spoznanja in dvig tehnološkega nivoja in povezovanje akademske in industrijske raziskovalne sfere, novi doktorji znanosti z vrhunskim interdisciplinarnim znanjem.

ANG

Introduction of new research areas, new scientific discoveries and technological advancement, networking of industrial and academic reserch groups, novel reserchers finishing PhD degree
---

**9. Samo za aplikativne projekte!**

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

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

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

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



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

**Komentar**

V razvojno raziskovalno delo družbe Lek smo vpeljali raziskovalne metode funkcijske genomike in bioinformatike, ki sta ključni in pomembni tehnologiji za sedanje in bodoče raziskave, vpeljavo in razvoj novih področij in izdelkov.

**10. Samo za aplikativne projekte!****Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

Rezultati raziskav imajo vpliv na raziskovalna področja in uporabo raziskovalnih tehnologij v družbi Lek, na nivo znanja in aplikacije, na visokošolsko raziskovanje in povezovanje raziskovalne sfere.

**11. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki<sup>10</sup>**

1.	<b>Sofinancer</b>	Lek farmacevtska družba d.d.				
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		28.041,00	<b>EUR</b>		
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		100,00	<b>%</b>		
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>					<b>Šifra</b>
		1.	Ustanovitev in delovanje Centra za funkcijsko genomiko in bičipe	D.04		
		2.	Vpeljava funkcijske genomike in bioinformatike v industrijske raziskave in razvoj	D.02		
		3.	Vodenje in upravljanje industrijske raziskovalne enote	D.08		
		4.	Nova znanstvena spoznanja o novih tipih zdravilnih učinkovin s prijemašiščem na novih molekularnih tarčah	F.02		
		5.				
		<b>Komentar</b>	Rezultati raziskav imajo vpliv na raziskovalna področja in uporabo raziskovalnih tehnologij v družbi Lek, na nivo znanja in aplikacije, na visokošolsko raziskovanje in povezovanje raziskovalne sfere.			
	<b>Ocena</b>	Zelo pomembne tehnologije, velik vpliv.				
2.	<b>Sofinancer</b>					
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje</b>					

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

### 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 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

#### Podpisi:

Uroš Urleb	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščenca oseba RO

# Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Kraj in datum:

Ljubljana

21.4.2009

## Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROJ\_ZP\_2008/231

---

<sup>1</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> 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](#)

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

<sup>4</sup> Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> 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  $\beta 2$  - 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](#)

<sup>6</sup> 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 ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.rrs.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](#)

<sup>7</sup> 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](#)

<sup>8</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.rrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROJ-ZP/2008 v1.00