

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/183

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0485
Naslov projekta	UPORABA ANTIANGIOGENE siRNA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNIH MELANOMOV
Vodja projekta	14575 Maja Čemažar
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.085
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.03
Naziv	Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Incidenca melanoma v svetu in v Sloveniji strmo narašča. Zaradi povečane osveščenosti prebivalstva o nevarnostih izpostavljanja sončnim žarkom in razvoju melanoma se melanom odkriva bolj zgodaj, s čimer se poveča preživetje pacientov. Problem predstavljajo napredujele oblike malignega melanoma, pri katerih je preživetje še vedno zelo slabo. Glavne oblike terapije za napredujele oblike melanoma so kirurgija v kombinaciji z radioterapijo, kemoterapijo in imunoterapijo. Te oblike terapije sicer povečajo število objektivnih odzivov, ne povečajo pa časa preživetja. Z boljšim poznavanjem biologije melanoma se odkriva nove tarče za usmerjeno zdravljenje. Za zdravljenje napreduvalih oblik melanoma bi največjo korist omogočale terapije, ki bi bile usmerjene na sposobnost melanomskih celic za invazijo in metastaziranje. Za razvoj melanoma je značilno izražanje celične adhezijske molekule CD146, katere izražanje se izrazito poveča pri prehodu iz radialne v vertikalno fazo rasti in se jo povezuje z invazivnostjo melanoma in zmožnostjo metastaziranja, poleg tega ima pomembno vlogo tudi v angiogenezi.

Do sedaj so v nekaj raziskavah uporabili protitelesa proti CD146 in pokazali dober protitumorski učinek na eksperimentalnih tumorjih. Namen naše raziskave je bil uporabiti nov pristop v biomedicinskih raziskavah, s katerim bi specifično utišali izražanje CD146 s kratkimi interferenčnimi molekulami (siRNA). Uporaba terapevtskih siRNA molekul ima velik potencial pri razvoju novih terapij zaradi svoje specifičnosti za tarčno mRNA, glavno oviro za razvoj takšnih terapij pa predstavlja vnos genskega materiala v celice *in vivo*. Elektroporacija je fizikalna metoda, s katero se z aplikacijo kontroliranih električnih pulzov začasno poveča prepustnost celične membrane in poveča vnos različnih molekul v celice. Namen naše raziskave je uporabiti elektrogensko terapijo, ki specifično cilja na utišanje izražanja CD146. V raziskavi smo želeli določiti učinkovitost siRNA molekul proti CD146 in plazmidov, ki kodirajo shRNA proti CD146, na funkcijo tumorskih in endotelnih celic. Z določeno stopnjo utišanja CD146 in učinkom na tumorske in endotelne celice *in vitro* kot tudi protitumorsko učinkovitostjo na tumorskih modelih *in vivo* bi lahko izbrali ustrezne terapevtske molekule za translacijo terapije v klinične raziskave.

V začetni fazi raziskave smo z uporabo prosto dostopne programske opreme opravili izbor najprimernejših molekul siRNA, ki specifično prepoznajo različna zaporedja mRNA za CD146. Izbrali smo tri različne molekule siRNA in po vnosu v celice z lipofekcijo preverili njihovo učinkovitost utišanja CD146 na nivoju mRNA pri melanomskih celicah SK-MEL28 in endotelnih celicah HMEC-1 z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času. Izražanje mRNA, ki kodira CD146, smo spremljali pri različnih pogojih utišanja, da smo optimizirali protokol za doseg največje stopnje utišanja mRNA za CD146. S temi molekulami siRNA nismo dosegli zmanjšanja izražanja mRNA za CD146, zato smo dodatno izbrali še tri molekule siRNA, za katere smo preverili njihovo učinkovitost utišanja CD146. Z novo izbranimi molekulami siRNA smo dosegli učinkovito zmanjšanje izražanja mRNA za CD146 tako pri melanomskih celicah SK-MEL28 kot tudi pri endotelnih celicah HMEC-1. Izbrali smo najbolj učinkovite molekule siRNA za CD146, ki smo jih uporabili v nadaljevanju raziskave.

Za določanje učinka izbranih molekul siRNA na funkcijo in delovanje endotelnih in melanomskih celic smo postavili eksperimentalni sistem za določanje zmožnosti metastaziranja tumorskih celic. S tem sistemom smo optimizirali protokol za določanje sposobnosti celične adhezije, migracije in invazije za celično linijo SK-MEL28, ko smo celice izpostavili elektrokemoterapiji s cisplatinom in bleomicinom. V objavo je bil sprejet tudi članek, v katerem smo opisali protokol za določanje adhezije, migracije in invazije po elektrokemoterapiji s cisplatinom.

Poleg tega smo spremljali tudi izražanje različnih genov, ki so vpleteni v apoptozo in razvoj raka, z metodo mikromrež pri melanomskih celicah po elektroporaciji s pulzi za elektrokemoterapijo in elektrogensko terapijo. Določili smo tudi učinek elektrokemoterapije z bleomicinom in cisplatinom na izražanje genov pri melanomskih celicah SK-MEL28. Rezultate o učinkih električnih pulzov za elektrokemoterapijo in elektrogensko terapijo in o učinku elektrokemoterapije s

cisplatinom smo objavili v dveh člankih, v pripravi pa je članek o učinku elektrokemoterapije z bleomicinom na izražanje genov, vpletenih v razvoj raka in apoptozo.

Na osnovi izbranih terapevtskih molekul siRNA proti CD146 smo pripravili miRNA molekule, ki prepoznajo enako specifično zaporedje kot terapevtske siRNA, imajo pa dodano začetno zaporedje nekaj oligonukleotidov, ki omogoča ligacijo miRNA molekul v plazmidno DNA. S tako pripravljeno plazmidno DNA smo poskusili transformirati kemijsko kompetentne *E. coli* z različnimi protokoli, da bi pripravili plazmidno DNA v večjih količinah. Ker nam to ni uspelo pri različnih pogojih transformacije *E. coli*, smo za nadaljnje raziskave za elektrogensko terapijo uporabili same terapevtske molekule siRNA.

Za vnos terapevtskih molekul siRNA proti CD146 z elektroporacijo smo preverili učinkovitost utišanja CD146. Po električno posredovanem vnosu terapevtskih siRNA se je učinkovito zmanjšalo izražanje mRNA za CD146. Ugotovili smo, da je električno posredovan vnos terapevtskih molekul siRNA v celice malignega melanoma SK-MEL28 učinkovitejši od vnosa z lipofekcijo. Preverili smo tudi učinek terapevtskih molekul siRNA na preživetje in proliferacijo celic. Preživetje celic malignega melanoma SK-MEL28 se je zmanjšalo po elektrogenski terapiji s terapevtskimi siRNA, kontrolne molekule siRNA pa niso vplivale na preživetje melanomskih celic. Po sami elektroporaciji s pulzi za elektrogensko terapijo se je zmanjšala tudi stopnja proliferacije melanomskih celic, elektrotransfekcija s terapevtskimi molekulami siRNA pa ni vplivala na proliferacijo celic. Nadalje smo določili tudi učinek utišanja CD146 z elektrogensko terapijo s terapevtskimi siRNA na zmožnost metastaziranja celic malignega melanoma SK-MEL28. Po elektrogenski terapiji s terapevtskimi siRNA proti CD146 se je zmanjšal delež migrirajočih celic ter delež invazivnih celic. Elektrogenska terapija pa ni spremenila sposobnosti adhezije na proteine zunajceličnega matriksa pri melanomskih celicah.

Rezultati našega projekta so pokazali, da z izborom ustreznih molekul siRNA proti CD146 lahko dosežemo zmanjšano izražanje CD146 z različnimi metodami vnosa v celice, pri čemer smo ugotovili, da je pri vnosu v melanomske celice SK-MEL28 elektroporacija učinkovitejša metoda vnosa v primerjavi z lipofekcijo. Pokazali smo tudi, da lahko z električno posredovanim vnosom molekul siRNA proti CD146 učinkovito zmanjšamo izražanje CD146 v melanomskih celicah. Rezultati raziskave so pokazali tudi, da zmanjšano izražanje CD146 po elektrogenski terapiji ne vpliva na proliferacijo melanomskih celic, vpliva pa na tvorbo kolonij melanomskih celic. S postavljenim eksperimentalnim sistemom za določanje zmožnosti metastaziranja celic smo pokazali, da z elektrogensko terapijo z molekulami siRNA proti CD146 lahko zmanjšamo sposobnost migracije in invazije melanomskih celic SK-MEL28 *in vitro*. Dodatno smo pokazali, da se po aplikaciji pulzov za elektrogensko terapijo spremeni le majhno število genov, vpletenih v razvoj raka, nobeden izmed genov s spremenjenim izražanjem pa ni vpleten v procese metastaziranja. Z rezultati raziskave elektrogenske terapije s terapevtskimi molekulami siRNA proti CD146 smo pomembno prispevali k bazičnemu znanju o razumevanju vloge CD146 v biologiji malignega melanoma in postavili osnovo za nadaljevanje študije.

Poleg tega smo v sklopu raziskave postavili eksperimentalni sistem za spremljanje zmožnosti metastaziranja tumorskih celic, s katerim smo preverili tudi vpliv elektrokemoterapije s cisplatinom in bleomicinom na zmožnost metastaziranja melanomskih celic SK-MEL28. Pokazali smo, da elektrokemoterapija s cisplatinom ali bleomicinom ne spremeni zmožnosti metastaziranja celic SK-MEL28. Rezultati analize mikromrež so tudi pokazali, da spremembe v izražanju genov po terapiji niso bile velike. Izražanje genov s spremenjenim izražanjem se ujema z nespremenjeno sposobnostjo migracije in invazije melanomskih celic. Vse to je v skladu z do sedaj opravljenimi kliničnimi raziskavami in še dodatno potrjuje varno uporabo elektrokemoterapije v kliniki.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Končni cilj raziskovalnega projekta je bil razvoj nove elektrogenske terapije, usmerjene proti CD146, za zdravljenje malignega melanoma. Projekt smo razdelili na tri sklope, znotraj katerih smo postavili posamezne cilje za doseg končnega cilja. V prvem sklopu smo uspešno izbrali več različnih molekul siRNA proti CD146 in preverili njihovo učinkovitost utišanja izražanja CD146 na nivoju mRNA. Pri tem smo vzpostavili optimalen protokol za določanje izražanja mRNA za CD146 z metodo polimerazne verižne reakcije v realnem času. Izmed izbranih molekul siRNA smo izbrali najbolj učinkovito molekulo proti CD146 in jo uporabili kot terapevtsko molekulo siRNA v nadaljevanju raziskave. Ker ima CD146 pomembno vlogo v razvoju melanoma in se jo povezuje s sposobnostjo invazije in metastaziranja melanomskih celic, smo v prvem delu uspešno postavili tudi protokol za določanje zmožnosti metastaziranja tumorskih celic. Protokol za določanje zmožnosti metastaziranja celic smo objavili v mednarodni reviji. S tem smo uspešno zaključili prvi sklop raziskave.

V drugem sklopu raziskave smo želeli pripraviti plazmidno DNA, ki bi kodirala shRNA molekule z zaporedjem najbolj učinkovite terapevtske siRNA molekule. Zaradi težav pri transformaciji bakterij *E. coli* s pripravljeno plazmidno DNA nam ni uspelo pripraviti večjih količin plazmidne DNA z zapisom za shRNA proti CD146, zato ta sklop ni bil v celoti realiziran. Smo pa v okviru tega sklopa, kjer smo plazmidno DNA želeli v celice vnesti s pomočjo električnih pulzov, preverili učinek teh pulzov na izražanje različnih genov in pokazali, da so ti električni pulzi primerni, ker ne vplivajo na izražanje genov. Te rezultate smo objavili v mednarodni reviji z faktorjem vpliva. Namesto plazmidne DNA smo uporabili najbolj učinkovito molekulo siRNA in jo vnesli v melanomske celice z elektroporacijo ter spremljali učinke elektrogenske terapije proti CD146 na funkcijo melanomskih celic *in vitro*. Uspešno smo pokazali, da so tudi same molekule siRNA primerne za vnos v celice z elektroporacijo in da lahko z njimi uspešno zmanjšamo zmožnost migracije in invazije melanomskih celic.

V tretjem sklopu smo želeli določiti protitumorsko učinkovitost elektrogenske terapije s plazmidno DNA, ki kodira shRNA proti CD146 na različnih tumorskih modelih *in vivo*. Tega sklopa nismo realizirali v okviru planiranih treh let, zaradi težav pri pripravi plazmida, vendar bomo z raziskavami nadaljevali.

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

Bistvenih sprememb programa raziskovalnega projekta ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

	Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Vpliv elektroporacije in elektrokemoterapije z bleomicinom na tumorsko žilje.
		ANG	Effect of electroporation and electrochemotherapy on tumor vasculature.
	Opis	SLO	Tumorsko žilje je zaradi specifičnih lastnosti, ki ga ločijo od normalnega žilja, zanimiva tarča za zdravljenje. V študiji smo pokazali, da elektroporacija vpliva na tumorsko žilje tako, da zmanjša pretok krvi skozi tumorje. Elektrokemoterapija pa poleg zmanjšane pretoka, citotoksično deluje tudi na endotelne celice tumorskih žil, kar doprinese k celokupnemu protitumorskemu učinku te terapije.
		ANG	Tumor vasculature is due to the specific properties that makes it different from normal vasculature, an attractive target for treatment. In the study, we demonstrated that electroporation reduces tumor blood flow. In addition, we showed that electrochemotherapy, besides affecting tumor blood flow, acts cytotoxic on tumor endothelial cells, contributing to overall antitumor effectiveness of this therapy.

	Objavljeno v	Simona, ŠEČEROV, Ajra, ČEMAŽAR, Maja. Vascular disrupting action of electroporatin and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. Br. J. Cancer, 2008, vol. 98, no. 2, str. 388-398.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	21432615
2.	Naslov	SLO Uporaba miRNA za utišanje K-ras gena v humanem kolorektalnem karcinomu s pomočjo elektrotransfekcije.
		ANG The use of miRNA for silencing K-ras gene in human colorectal cancer by electrotransfer.
	Opis	SLO Na osnovi in vitro testiranja različnih siRNA molekul proti onkogenu k-Ras smo kot prvi pripravili plazmidno DNA, ki izraža miRNA za utišanje gena K-ras. Na eksperimentalnem tumorskem modelu humanega kolorektalnega karcinoma smo in vivo potrdili uspešnost utišanja K-ras in dokazali, da utišanje tega gena vodi v zavoro rasti tumorjev. Za transfekcijo tumorjev smo uporabili elektroporacijo.
		ANG Based on the in vitro selection of siRNA molecules against oncogene k-Ras, we were the first to prepare plasmid DNA encoding miRNA against K-ras gene. In experimental tumor model of human colorectal carcinoma in mice we demonstrated silencing of the target gene and also effectiveness on tumor growth. As transfection method we used electroporation.
	Objavljeno v	VIDIĆ, Suzana, MARKELC, Boštjan, SERŠA, Gregor, ČOR, Andrej, KAMENŠEK, Urška, TEVŽ, Gregor, KRANJC, Simona, ČEMAŽAR, Maja. MicroRNAs targeting mutant K-ras by electrotransfer inhibit human colorectal adenocarcinoma cell growth in vitro and in vivo. Cancer gene ther., 2010, vol. 17, no. 6, str. 409-419.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	923771
3.	Naslov	SLO Učinek elektroporacije na izražanje genov pri melanomu z uporabo mikromrež.
		ANG The effect of electroporation on gene expression assessed by DNA microarray.
	Opis	SLO Učinek elektroporacije na izražanje genov v celicah malignega melanoma ni poznan. V študiji smo pokazali, da električni pulzi za elektrokemoterapijo in elektrogensko terapijo ne vplivajo na izražanje tumorsupresorskih genov ali onkogenov. Pokazali smo, da je elektroporacija varna metoda, ki ne vpliva na izražanje genov v melanomskih celicah.
		ANG The effect of electroporation on the expression profile of genes in malignant melanoma cells is currently unknown. We demonstrated that the expression profile of tumour suppressor genes or oncogenes is not affected by electric pulses used in electrochemotherapy or electrogenetherapy. Our results support the evidence that electroporation is a safe method and does not affect gene expression profile in melanoma cells.
	Objavljeno v	MLAKAR, Vid, TODORVIĆ, Vesna, ČEMAŽAR, Maja, GLAVAČ, Damjan, SERŠA, Gregor. Electric pulses used in electrochemotherapy and electrogene therapy do not significantly change the expression profile of genes involved in the development of cancer in malignant melanoma cells. BMC Cancer, 2009, vol. 9, str. 299 [1-8], doi: 10.1186/1471-2407-9-299.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	789371
4.	Naslov	SLO Antivaskularni učinek elektrokemoterapije pri zdravljenju krvavečih metastaz.
		ANG Antivascular effect of electrochemotherapy in treatment of bleeding metastases.
	Opis	SLO Elektroporacija in elektrokemoterapija sprožita značilno zmanjšanje krvnega pretoka v tumorjih, kar prispeva k protitumorskemu učinku. Protitumorska učinkovitost elektrokemoterapije je bila dokazana v številnih raziskavah zdravljenja malignega melanoma in je bila sedaj vključena v raziskave za paliativno zdravljenje krvavečih metastaz melanoma. Pokazali smo takojšno zaustavitev krvavitve in zelo dober protitumorski učinek, kar je pomembno za translacijo elektrokemoterapije za zdravljenje globoko ležečih tumorjev, še posebej pri dobro vaskulariziranih organih.
		Electroporation and electrochemotherapy induce a profound reduction in

		ANG	tumor blood flow, which contributes to the antitumor effect. The antitumor effectiveness of electrochemotherapy has been proven extensively in the treatment of malignant melanoma, and now also exploited for palliative treatment of bleeding melanoma metastases. It demonstrated immediate cessation of bleeding and very good antitumor effectiveness which is of utmost importance for translation of electrochemotherapy into the treatment of deep-seated tumors, especially in well vascularized organs.
	Objavljeno v		JARM, Tomaž, ČEMAŽAR, Maja, MIKLAVČIČ, Damijan, SERŠA, Gregor. Antivascular effects of electrochemotherapy : implications in treatment of bleeding metastases. Expert rev. anticancer ther., 2010, vol. 10, no. 5, str. 729-746.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		929659
5.	Naslov	SLO	Vpliv elektrokemoterapije na metastatski potencial melanomskih celic.
		ANG	The effect of electrochemotherapy on metastatic potential of melanoma cells.
	Opis	SLO	Vpliv elektrokemoterapije na metastatski potencial tumorskih celic ni poznan. V študiji smo pokazali, da elektrokemoterapija s cisplatinom pri celicah malignega melanoma in vitro ne spremeni sposobnosti migracije in invazije. Poleg tega elektrokemoterapija s cisplatinom ne spremeni sposobnosti adhezije melanomskih celic na proteine zunajceličnega matriksa in ne vpliva na izražanje genov, povezanih z razvojem raka. Ti rezultati kažejo, da elektrokemoterapija s cisplatinom ne vpliva na metastatski potencial celic malignega melanoma.
		ANG	The effect of electrochemotherapy on metastatic potential of tumour cells is not known. In this study we demonstrated that electrochemotherapy with cisplatin does not affect migration and invasion of melanoma cells. Besides, electrochemotherapy with cisplatin does not affect melanoma cell adhesion to extracellular matrix proteins and also, it does not affect expression of genes, involved in cancer development. These results show that electrochemotherapy with cisplatin does not affect metastatic potential of malignant melanoma cells.
	Objavljeno v		TODOROVIČ, Vesna, SERŠA, Gregor, MLAKAR, Vid, GLAVAC, Damjan, FLISAR, Karel, ČEMAŽAR, Maja. Metastatic potential of melanoma cells is not affected by electrochemotherapy. Melanoma res., 2010, doi: 10.1097/CMR.0b013e328337abd7.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		26682329

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Mentorstvo doktorata VIDIC Suzana
		ANG	Supervisor of PhD thesis of VIDIC Suzana
	Opis	SLO	Prof. Čemažar je bila mentorica mladi raziskovalki Vidic Suzani. Glavna tema njenega doktorskega dela je bila optimizacija različnih parametrov elektrotransfekcije za učinkovito gensko terapijo z molekulami siRNA ter elektrogenska terapija s terapevtskimi molekulami siRNA proti onkogenu k-Ras na eksperimentalnem tumorskem modelu kolorektalnega karcinoma.
		ANG	Prof. Čemažar was a supervisor of PhD thesis of young research fellow Vidic Suzana. The main topic of her PhD thesis was optimization of different electrotransfection parameters for effective gene therapy with siRNA molecules and electrogene therapy with therapeutic siRNA molecules against oncogene k-Ras on experimental tumour model of colorectal carcinoma.
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		VIDIC, Suzana. Optimizacija elektrotransfekcije za učinkovito gensko terapijo eksperimentalnih tumorjev z molekulami siRNA : doktorska disertacija = Optimization of electrotransfection for efficient gene therapy of experimental tumors with siRNA molecules : doctoral dissertation. Ljubljana: [S. Mesojednik Vidic], 2009. XVII, 128 str., [4] str. pril., ilustr., tabele.
	Tipologija		2.08 Doktorska disertacija

	COBISS.SI-ID	245248768
2.	Naslov	<i>SLO</i> Mentorstvo doktorata TODOROVIĆ Vesna
		<i>ANG</i> Supervisor of PhD thesis of TODOROVIĆ Vesna
	Opis	<i>SLO</i> Prof. Čemažar je bila mentorica mladi raziskovalki Todorović Vesni. Tema njenega doktorskega dela je bila postavitve eksperimentalnega sistema za določanje zmožnosti metastaziranja celic, s katerim je preverila vpliv elektrokemoterapije s cisplatinom in bleomicinom ter elektrogenske terapije z molekulami siRNA proti CD146 na zmožnost metastaziranja celice malignega melanoma in vitro.
		<i>ANG</i> Prof. Čemažar was a supervisor of PhD thesis of young research fellow Todorović Vesna. The main topic of her PhD thesis was an establishment of experimental setup to determine the metastatic potential of cells. This setup was used to evaluate the effect of electrochemotherapy with cisplatin and bleomycin and also electrogenetherapy with siRNA molecules against CD146 on metastatic potential of malignant melanoma cells in vitro.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	TODOROVIĆ, Vesna. Vpliv elektrokemoterapije in elektrogenske terapije na zmožnost metastaziranja celic humanega malignega melanoma in vitro : [doktorska disertacija]. [Ljubljana: V. Todorović], 2011. XII, 82 f., ilustr., tabele.
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID	255272704
3.	Naslov	<i>SLO</i> Član uredniškega odbora mednarodne revije
		<i>ANG</i> Member of editorial board
	Opis	<i>SLO</i> Revija objavlja članke ekspertov na področju patentov za dostavljanje zdravil in formulacijo. Poleg tega so v reviji objavljeni tudi izbrani patenti iz teh področij. Revija je indeksirana v naslednjih podatkovnih bazah: Chemical Abstracts, Scopus, MEDLINE /PubMed, EMBASE, Google, Google Scholar, Genamics JournalSeek, METADEX, Cambridge Scientific Abstracts (CSA)
		<i>ANG</i> The journal publishes review articles by experts on recent patents on drug delivery and formulation. A selection of important and recent patents on drug delivery and formulation is also included in the journal. The journal is essential reading for all researchers involved in the fields of drug delivery and formulation. It is indexed in the following databases: Chemical Abstracts, Scopus, MEDLINE /PubMed, EMBASE, Google, Google Scholar, Genamics JournalSeek, METADEX, Cambridge Scientific Abstracts (CSA)
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Recent patents on drug delivery & formulation. Čemažar, Maja (član uredniškega odbora 2008-). Bussum: Bentham Science, 2007-. http://www.bentham.org/ddf/index.htm .
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID	573819
4.	Naslov	<i>SLO</i> Predstavitev rezultatov projektne skupine
		<i>ANG</i> Presentation of the results of research group
	Opis	<i>SLO</i> Vodja projekta je v začetku leta 6 tednov raziskovalno delala na Inštitutu za farmakologijo in strukturno biologijo v Toulousu za kar je pridobila štipendijo francoske vlade. V času njenega obiska je predavala na Inštitutu Claudius Regaud, ki je vodilni center za zdravljenje raka v Toulousu, kjer je predstavila rezultate raziskovalne skupine na področju elektrokemoterapije in elektrogenske terapije.
		<i>ANG</i> The principal investigator of the project was visiting Institute of Pharmacology and Structural Biology, Toulouse at the beginning of the 2008. She received a grant from the French government. During her stay, she gave a lecture at the Institute Claudius Regaud, which is a leading centre for cancer treatment in Toulouse. She presented the results of research group in the field of electrochemotherapy and electrogene therapy.
		B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi

Šifra			
Objavljeno v		ČEMAŽAR, Maja. Electrochemotherapy in treatment of cancer patients : [vabljen predavanje na] Institute Claudius Regaud, Toulouse, 27th February 2008. 2008.	
Tipologija		3.14 Predavanje na tuji univerzi	
COBISS.SI-ID		567931	
5.	Naslov		
	SLO	Vabljen predavanje na mednarodni podiplomski šoli	
	ANG	Invited lecture at the international postgraduate school	
	Opis	SLO	prof. Čemažar je na mednarodni podiplomski šoli o uporabi elektroporacije v biomedicini, sodelovala kot vabljen predavateljica. Ker je eno od glavnih področij uporabe elektroporacije v elektrokemoterapiji – kombinaciji elektroporacije in protitumorske kemoterapije, ki se uporablja za zdravljenje raka, je prof. Čemažar predstavila osnove tumorske biologije študentom, ki prihajajo iz različnih študijskih usmeritev.
		ANG	prof. Cemazar presented a lecture on tumor biology. One of the main uses of electroporation is in electrochemotherapy – a combination of electroporation and chemotherapy for the treatment of tumors. Therefore, the students are offered a lecture about tumor biology.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
Objavljeno v		ČEMAŽAR, Maja. Tumor biology. V: KRAMAR, Peter (ur.), MIKLAVČIČ, Damijan (ur.), MIR, Lluís Maria (ur.). Proceedings of the Electroporation based technologies and treatments : International Scientific Workshop and Postgraduate Course, November 15-21, 2009, Ljubljana, Slovenia. 1. izd. Ljubljana: Založba FE in FRI, 2009, str. 67-72.	
Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)	
COBISS.SI-ID		836475	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Udeležba na konferenci Gordon Research Conferences Bioelectrochemistry in seminarju GRC Bioelectrochemistry Izr. prof. dr. Maja Čemažar je sodelovala na mednarodni konferenci GRC Bioelectrochemistry kot vodja sklopa predavanja o uporabi elektrogenske terapije v kliniki. Konferenca GRC Bioelectrochemistry je svetovna konferenca, kjer se zberejo največji strokovnjaki s področja uporabe bioelektrokemije, zato sodelovanje na konferenci predstavlja tudi mednarodno priznanje naši skupini. Na konferenci je sodelovala tudi mlada raziskovalka Vesna Todorović. ki je na seminarju GRC Bioelectrochemistry predstavila del rezultatov raziskovalnega projekta o vplivu elektrokemoterapije s cisplatinom in bleomicinom na zmožnost metastaziranja melanomskih celic v obliki kratkega predavanja. Nagrada zlata plaketa Univerze na Primorskem Izr. prof. dr. Maja Čemažar je prejela nagrado zlata plaketa Univerze na Primorskem za posebej velik doprinos k razvoju znanstvenega in pedagoškega dela na Visoki šoli za zdravstvo Univerze na Primorskem, kjer deluje kot prodekanja za znanstveno-raziskovalno delo. Njen ključen doprinos k razvoju je vzpostavitev raziskovalne dejavnosti na šoli in sodelovanje pri preoblikovanju šole v fakulteto.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Pomebna naloga pri razvoju genske terapije je razvoj učinkovite in za bolnika varne transfekcije tarčnih celic. Idealna metoda transfekcije bi omogočila vnašanje zadostnih količin DNA v tarčne celice z minimalnimi stranskimi učinki. Elektrogenska terapija, pri kateri uporabljamo elektroporacijo, se je v dosedanjih raziskavah pokazala kot uspešna alternativa virusnim načinom vnosa genskega materiala v tarčne celice, vendar pa je njena glavna pomanjkljivost še vedno relativno nizka uspešnost transfekcije. V predlaganem projektu bomo nadaljevali z razvojem te metode in razširili uporabnost te metode tudi za vnos kratkih siRNA v tarčne celice. Naša raziskovalna skupina ima namreč bogate izkušnje na področju

elektrogenskega prenosa plazmidnih DNA in lahko tako naše raziskave veliko doprinesejo k širši uporabnosti te metode za vnos različnih siRNA molekul, ne samo siRNA proti CD146. Naše raziskave so usmerjene tudi v razvijanje nove strategije zdravljenja napredovalih stopnej malignega melanoma, ki ima dvojno tarčno delovanje, na tumorske celice in na endotelne celice v tumorju. Naše raziskave na področju mehanizmov delovanja in procesov, vključenih v protitumorsko delovanje in izražanja genov, povezanih z rakom, bodo prispevale tudi k bazičnemu znanju o biologiji melanoma.

ANG

In the development of gene therapy one of the major focuses of research is the efficient and safe transduction/transfection of target cells. An ideal gene transfer method would allow introduction of a sufficient concentration of DNA into the desired target cells with minimal side effects. Electroporation using electroporation has proved to be a good alternative to viral methods. However, the main disadvantage of this method is low transfection. In our project, we will further develop this method of transfection extending its use to the introduction of siRNA to target tissue. Namely, our research group has vast experience in the use of DNA plasmid electrotransfer and can therefore contribute substantially to the wider use of this method also for the transfection of siRNA other than siRNA against CD146. Furthermore, our research is focused on the development of a new treatment strategy for advanced stages of melanoma, targeting both tumor cells as well as tumor endothelial cells. By studying the process and mechanisms involved in antitumor effectiveness and expression of cancer-associated genes following the therapy, our research will contribute to the basic knowledge of biology of melanoma and tumor angiogenesis.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Razvoj tehnologije elektrogenske terapije je relativno nov in še ne popolnoma razvit tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Raziskave na področju elektroprenosa genskega materiala bodo tako podlaga za razvoj tudi drugih pristopov, temelječih na elektroprenosu različnih genov v tarčne celice. V projekt so bili vključeni mladi raziskovalci, ki so spoznavali in se učili te tehnologije, bazičnega znanja na tem področju, priprave in gojenja ter izolacije plazmidov in različnih testov za določanje protitumorskega učinka in določevanje mehanizmov delovanja terapij.

ANG

The development of this technology, a gene therapy-based approach, is new and not fully developed in the world, as well as in Slovenia. Therefore, experience in the field will form the basis for development of other approaches based on gene electrotransfer. Young researchers (PhD students) were trained during the project on the use of this technology, both at the stage of selection and preparation of the plasmids, as well as in the stage of its evaluation of antitumor effectiveness on experimental tumor models in vitro and in vivo.

10. 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		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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	☐	☐	☐	☐	
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:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

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

1.	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			
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. 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
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Maja Čemažar	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

18.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/183

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

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 ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu 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. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01
F5-F2-F3-44-1F-D0-CF-7B-F6-84-03-63-B0-6C-0D-D1-56-21-20-3A