

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/83



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0003
Naslov programa	Razvoj in ovrednotenje novih terapij za zdravljenje malignih tumorjev Development and evaluation of new approaches to cancer treatment
Vodja programa	8800 Gregor Serša
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	48960
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 2413 Univerza na Primorskem Fakulteta za vede o zdravju
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Cilj programa je bil razviti in uvesti elektroporacijsko tehnologijo v biomedicinske namene. V

svojem bistvu je bil program zasnovan translacijsko, z namenom razvijanja orodij in strategij zdravljenja tumorjev v predkliniki, ter izvajanjem kliničnih raziskav v humani in veterinarski onkologiji. V naši raziskavi smo optimizirali parametre za zdravljenje z elektrokemoterapijo in genskim elektroprenosom. Razvili smo nove plazmide za nove terapevtske tarče in jih testirali. Poleg tega smo med prvimi zdravili pacienta z gensko terapijo, v veterinarski onkologiji pa je že v kliničnih študijah genski elektroprenos IL-12. Poglavitno znanje pridobljeno z elektrokemoterapijo, kot je žilno razdiralni učinek, je omogočilo raznovrstno uporabo elektroporacije za zdravljenje krvavečih tumorjev ter takih, ki so v bližini večjih jetrnih žil. Nov razvoj je bila translacija elektrokemoterapije za zdravljenje globoko ležečih tumorjev. Naša klinična študija na kolorektanih jetrnih metastazah je bila prva, ki je pokazala, da je elektrokemoterapija varen in učinkovit način zdravljenja jetrnih tumorjev. To znanje je uporabno tudi za zdravljenje drugih jetrnih in globoko ležečih tumorjev. Delo in razvoj tega programa sta bistveno vplivala na razvoj biomedicinskih aplikacij elektroporacije ter njeno mednarodno prepoznavnost.

ANG

The aim of the program was to develop and implement electroporation based technology into biomedical applications. In its essence, the program was translational, developing the tools and strategies of tumor treatment on preclinical level, and implementing it in clinical trials in human and veterinary oncology. In our research we were involved in optimization of the treatment parameters for the electrochemotherapy and gene electrotransfer. We developed new plasmids for new therapeutic targets and tested them. And also were able to, among the first, to treat the patient with gene therapy, whereas in veterinary oncology gene electrotransfer with IL-12 is already in the clinical trial. The basic knowledge gained about electrochemotherapy, such as vascular disrupting effect, has enabled broad clinical application of electroporation, by treating bleeding tumors, as well as tumors in the vicinity of the major hepatic vessels. The new development was translation of electrochemotherapy into the treatment of deep seated tumors. Our clinical study on colorectal liver metastases was the first to show that electrochemotherapy is safe and effective in treatment of the liver tumors. This knowledge is being used also in the treatment of other liver tumors, and other deep seated tumors. The developments of this program grant have substantially marked the development in biomedical applications of electroporation, and was well recognized internationally.

3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Izrazito translacijsko usmerjen raziskovalni program ima namen uvajanje elektroporacije v medicinske aplikacije, za zdravljenje malignih tumorjev v humani in veterinarski onkologiji. Delo je bilo usmerjeno v predklinične in klinične raziskave elektrokemoterapije in elektrogenske terapije. Povzetek našega dela je bil objavljen v odlični reviji v sodelovanju s tujimi avtorji (*Yarmush in sod. 2014*).

Delo na programu je razdeljeno v več delovnih sklopov:

DS1: Elektroporacija in nanotehnologija v genski terapiji

Elektrokemoterapija (ECT) je priznana metoda zdravljenja, za njeno nadaljnjo optimizacijo je bilo potrebno še nekaj bazičnih raziskav. Pokazali smo, da električni pulzi in ECT niso povzročili sprememb v izražanju genov, ki so vpleteni v razvoj raka, ter da ne vplivajo na metastatski potencial melanomskih celic (*Mlakar in sod 2009; Todorović in sod 2011, 2012*). Zaradi velike variabilnosti histoloških lastnosti različnih tumorjev so naše raziskave, ki vključujejo genski elektroprenos, usmerjene v različne pristope zdravljenja za doseg najučinkovitejše transfekcije tumorskih celic. Testirali smo različne parametre električnih pulzov (*Čemažar in sod 2009; Todorović in sod 2014*), spreminjali lastnosti zunajceličnega matriksa s predhodno obdelavo tumorjev s specifičnimi encimi (*Čemažar in sod 2012*) ter raziskovali osnovne mehanizme delovanja (*Heller in sod 2014*). Raziskovali smo tudi paramagnetne nanodelce, ki smo jih uporabili kot dostavni sistem za vnos genskega materiala v tumorske celice. Pridobljeni rezultati so pokazali, da je omenjena metoda zanesljiva in ponovljiva ter primerljiva z genskim elektroprenosom glede na učinkovitost terapije in transfekcije (*Prijč et al 2010, 2011, 2012; Prosen et al*

2013). Osredotočili smo se tudi na ovrednotenje učinkovitosti genske terapije z interleukinom 12 (IL-12) na različnih tumorjih z različnimi načini vnosa, s čimer smo utrli pot do kliničnih študij v veterinarski onkologiji, kjer smo dosegli pozitivne izide na zdravljenih pacientih (*Pavlin in sod 2009, 2011, 2012; Čemažar in sod 2010, 2011*). Raziskovali smo gensko terapijo z antiangiogenimi molekulami, kjer smo pokazali visoko protitumorsko učinkovitost siRNA molekul proti endoglinu (*Dolinšek in sod 2013*) in s plazmidom AMEP (*Bošnjak in sod 2013*) in proti MCAM (*Prosen in sod. 2014*). Za varnejšo in bolj specifično gensko terapijo smo razvili plazmid z radioinducibilnim promotorjem p21 (*Kamenšek in sod 2013*) in plazmid, specifičen za endotelijske celice s promotorjem za endotelin (*Tešić in sod 2013*). Izvedli smo prvo klinično študijo v veterinarski onkologiji, kjer smo primerjali ECT s kirurgijo ter dokazali enako učinkovitost obeh metod (*Kodre in sod 2009*), ter druge klinične raziskave na adenomih jeter in epitelomih pri psih (*Tozon in sod 2010*) ter na ploščatoceličnem karcinomu pri mačkah (*Tozon in sod 2013*).

DS2: Tumorsko žilje, angiogeneza in limfoangiogeneza kot terapevtske tarče in napovedni dejavniki

ECT ima tudi žilno razdiralni učinek (*Jarm in sod 2010*). Osnovne mehanizme delovanja smo raziskali na nivoju celic *in vitro* in na nivoju živali *in vivo* z inovativno metodo namestitve dorzalnega okna, ki omogoča intravitalno mikroskopijo (*Bellard in sod 2012*). Pokazali smo, da elektroporacija in ECT vplivata na proteine citoskeleta, pri čemer je učinek ECT hitrejši in bolj izrazit (*Meulenberg in sod 2012, 2014*). Pokazali smo, da z ECT ne poškodujemo normalnega žilja v okolici tumorjev, kar je zelo pomembno pri načrtovanju zdravljenja tumorskih mas v dobro prekrvavljenih organih ali v bližini večjih telesnih žil kot na primer v jetrih (*Edhemović in sod 2011; Markelc in sod 2013, Edhemovic in sod. 2014*).

DS3: Obsevalna terapija tumorjev v kombinaciji z novimi terapevtskimi pristopi

Radiosenzibilizacija z žilno ciljanimi in imunomodulatornimi pristopi ima velik potencial za zdravljenje tumorjev (*Ćirić in Serša 2010*). Omenjen pristop smo izvedli z uporabo imunomodulatorne in antiangiogene molekule IL-12. Raziskali smo pristop z gensko terapijo, kjer smo plazmid z zapisom za gen IL-12 vnašali z elektroprenosom. Po intratumorskem vnosu smo pokazali povečano radiosenzitivnost tumorjev (*Sedlar in sod 2013*), po intramuskularnem vnosu smo opazili radiosenzitivni učinek tudi na pljučnih metastazah (*Tevž in sod 2009*). Drug pristop je bila radiosenzitizacija tumorjev z ECT s cisplatinom ali bleomicinom, ki sta znana radiosenzibilizatorja. Z raziskavo smo kot prvi pokazali, da lahko z ECT učinkovito dosežemo radiosenzitizacijo tudi v frakcioniraniranem režimu (*Kranjc in sod 2009*).

DS4: Klinične študije z ECT in gensko terapijo

ECT je široko uporabljena metoda zdravljenja v Evropi, saj je v uporabi v 140 centrih. Klinična študija se je osredotočila na redno zdravljenje pacientov s kožnimi metastazami. V skladu z našimi raziskavami žilnih učinkov smo med prvimi prikazali uspešnost ECT na krvavečih metastazah (*Snoj in sod 2009*). Rezultate smo analizirali in objavili v članku (*Mali in sod 2013*) skupaj z ugotovitvijo, da je velikost tumorja pomemben napovedni dejavnik. Tumorji s premerom več kot 2 cm so manj odzivni na terapijo kot tumorji z manjšim premerom. S sistematičnim pregledom in meta-analizo smo pokazali, da objavljeni podatki kažejo na enako učinkovitost ECT ne glede na uporabljen kemoterapevtik ter da je odziv tumorja lahko različen glede na histološke lastnosti (*Mali in sod 2013a*). Razpravo o bodoči usmeritvi ECT smo objavili v preglednem članku (*Miklavčič in sod 2014*). V sodelovanju s kolegi iz Padove smo opravili retrospektivno študijo o zdravljenju ne melanomskih tumorjev glave in vratu (*Campagna in sod 2014*). Pred kratkim smo začeli tudi z zdravljenjem globoko ležečih tumorjev z ECT. Kot prvi smo izvedli zdravljenje globoko ležečih metastaz melanoma na stegnu pacienta na osnovi plana zdravljenja (*Miklavčič 2010*). V zadnjih treh letih smo začeli in izvedli klinično študijo, kjer smo ECT uporabili za zdravljenje jetrnih metastaz kolorektalnih tumorjev. Opisali smo tehnološki pristop (*Edhemović in sod 2011*) ter pokazali izvedljivost, varnost in uspešnost terapije na 16 pacientih (*Edhemović in sod 2014*). Zdravljenje globoko ležečih tumorjev razvijajo tudi za zdravljenje tumorjev v kosteh, danki in možganih, o

čemer smo razpravljali v preglednem članku (*Miklavčič in sod 2011*). Izvedli smo gensko terapijo na prvem pacientu z melanomom v Sloveniji. Sodelovali smo v multicentrični raziskavi uporabe plazmida AMEP kot antiangiogene molekule za zdravljenje metastaz melanoma. Rezultati raziskave faze I so potrdili varnost in učinkovitost genskega vnosa na osnovi elektroporacije (*Spanggaard in sod 2013*).

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Raziskovalni cilji so bili usmerjeni v translacijo vnosnih sistemov na osnovi elektroporacije ter drugih fizikalnih sistemov za vnos zdravil in genov v kliniko. Delo je bilo razdeljeno v 4 delovne sklope (DS) z jasnimi cilji. V prvem DS je bil poudarek na razvoju genskega elektroprenosa, kjer smo potrdili nekaj osnovnih ugotovitev. Opisali smo nova dognanja o mehanizmih genskega elektroprenosa v tumorje. Razvili smo novo metodo na osnovi super paramagnetnih nanodelcev in jo ovrednotili in vitro in in vivo v živalskih tumorjih. V DS1 smo dosegli napredek pri razvoju imunomodulatorne in anti angiogene genske terapije tumorjev, kjer smo poleg IL-12 raziskali in ovrednotili druge tarče na predkliničnem nivoju. Nove antiangiogene terapije vključujejo ciljanje endoglina in uporabo plazmida AMEP. Raziskave o vlogi IL-12 kot radiosensitizerja pri genskem elektroprenosu v tumorje ali mišico so postavile osnovo za nadaljnji razvoj v kliniki, ker je genski elektroprenos z IL-12 že v kliničnem razvoju. Preliminarne raziskave z IL-12 so bile narejene na psih. Večina raziskav v veterinarski onkologiji je bila osredotočena na izvajanje elektrokemoterapije za zdravljenje različnih tumorjev pri mačkah in psih. Smatramo, da smo v tem sklopu programa izpolnili vse zastavljene cilje.

Cilji v DS2 so bili učinki na žilah. Obsežno smo jih raziskovali in vitro in in vivo z intravitalno mikroskopijo. Potrdili smo predhodno postavljen model, ki smo ga delno popravili na osnovi novih rezultatov, pridobljenih z inovativno tehniko dorzalnega okna. Nedvoumno smo potrdili, da ima ECT žilno razdiralno delovanje le na tumorsko žilje, ohranja pa večje normalne žile. Te raziskave so omogočile klinično potrditev žilno razdiralnega delovanja ECT in podale dokaze za zdravljenje krvavečih metastaz in zdravljenje tumorjev v bližini večjih žil pri ljudeh.

Cilj DS3 je bilo kombiniranje naših inovativnih terapij z radioterapijo. Potrdili smo izrazit radiosenzitivirajoči učinek po elektrogenski terapiji z IL-12 in ECT.

Precejšen del programa so bile klinične raziskave ECT in genskega elektroprenosa v tumorje (DS4). Signifikantno smo prispevali k popularizaciji ECT z vodilnimi preglednimi članki. Prvi smo zdravili globoko ležeče tumorje, razvili plan zdravljenja in ga implementirali v zdravljenje jetrnih metastaz.

V celoti ocenjujemo, da smo v raziskovalnem programu dosegli vse zastavljene cilje ter v vseh raziskovalnih področjih dosegli visoko stopnjo implementacije postavljenih ciljev. V času programa smo objavili 119 člankov in 28 poglavij v knjigah. Rezultate smo predstavili na številnih konferencah in podiplomskih šolah.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

	Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	980859	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Elektrogenska terapija raka z interlevkinom 12

		ANG	Cancer electrogene therapy with interleukin-12
Opis	SLO		Elektrogenska terapija je kombinacija vnosa plazmidne DNA v tkivo in lokalne aplikacije električnih pulzov. Pri elektrogenski terapiji z interlevkinom 12 (IL-12) se uporablja različne poti vnosa, različne doze plazmidna DNA in različne protokole za aplikacijo električnih pulzov, ki so jih ovrednotili v številnih predkliničnih raziskavah. Protitumorska učinkovitost je bila testirana na različnih tipih primarnih tumorjev, na oddaljenih tumorjih in induciranih metastazah. Intratumorska elektrogenska terapija za IL-12 je zelo učinkovita za doseg lokalne tumorske kontrole in ima tudi sistemski učinek. Intramuskularna in peritumoralna elektrogenska terapija z IL-12 ima tudi izrazit sistemski učinek in v kombinaciji z drugimi terapevtskimi strategijami lahko vodi do ozdravitve tumorja. Protitumorska učinkovitost elektrogenske terapije z IL-12 je posledica indukcije pridobljene imunosti in prirojene odpornosti ter antiangiogenega delovanja. Translacija predkliničnih raziskav v klinične raziskave v humani in veterinarski onkologiji se je začela z vzpodbudnimi rezultati, ki lahko vodijo do nadaljnih raziskav te terapije tudi v kombinaciji z ostalimi načini zdravljenja raka.
	ANG		Electrogene therapy combines administration of plasmid DNA into tissue followed by local application of electric pulses. In electrogene therapy with interleukin-12 (IL-12), different routes of administration, different doses of plasmid DNA and different protocols for delivery of electric pulses were evaluated in numerous preclinical studies. Antitumor effectiveness was tested in different types of primary tumors, distantly growing tumors and induced metastases. Intratumoral IL-12 electrogene therapy has been proved to be very effective in local tumor control, having also a systemic effect. Intramuscular and peritumoral IL-12 electrogene therapy had also a pronounced systemic effect and when combined with other treatment strategies resulted in tumor cures. Antitumor effectiveness of IL-12 electrogene therapy is due to the induction of adaptive immunity and innate resistance and anti-angiogenic action. Translation of preclinical studies into clinical trials in human and veterinary oncology has started with encouraging results that would hopefully lead to further investigation of this therapy, also in combination with other cancer treatment modalities.
Objavljeno v			ČEMAŽAR, Maja, JARM, Tomaž, SERŠA, Gregor. Cancer electrogene therapy with interleukin-12. Current gene therapy, ISSN 1566-5232, 2010, vol. 10, no. 4, str. 300-311. [COBISS.SI-ID 980859], [JCR, SNIP, WoS do 24. 3. 2014: št. citatov (TC): 29, čistih citatov (CI): 15, čistih citatov na avtorja (CIAu): 5.00, normirano št. čistih citatov (NC): 4, Scopus do 25. 3. 2014: št. citatov (TC): 31, čistih citatov (CI): 17, čistih citatov na avtorja (CIAu): 5.67, normirano št. čistih citatov (NC): 5] kategorija: 1A1 (Z1, A', A1/2); uvrstitev: SCI, Scopus, MBP; tipologijo je verificiral OSICM točke: 38.47, št. avtorjev: 3
Tipologija			1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	1766267	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Intraoperativna elektrokemoterapija kolorektalnih metastaz v jetrih
		ANG	Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases
			Elektrokemoterapija je učinkovit način zdravljenja različnih kutanih tumorjev in bi lahko bila prenešana v zdravljenje globoko ležečih tumorjev. S tem namenom smo opravili pilotno raziskavo za ovrednotenjeizvedljivosti, varnosti in učinkovitosti intraoperativne elektrokemoterapije pri zdravljenju colorektalnih metastaz v jetrih. Elektrokemoterapija z bleomicinom je bila opravljena tekom odprte operacije z vstavitvijo dolgoigelnih elektrod v notranjost in okolico tumorja

Opis	SLO	glede na individualiziran predoperativni načrt. 29 metastaz v 16 bolnikih je bilo zdravljenih z elektrokemoterapijo. Opazili nismo nobenih takojšnjih (intraoperativnih) ali pooperativnih resnih stranskih učinkov, vezanih na elektrokemoterapijo. Radiološka ocena vseh zdravljenih metastaz je pokazala 85% popolnih odzivov in 15% delnih odzivov. V skupini sedmih pacientov, na katerih je bila opravljena dodatna operacija z elektrokemoterapijo 6-12 tednov po prvi, so histološki vzorci metastaz, zdravljenih z elektrokemoterapijo pokazali manj viabilnega tkiva v primerjavi z nezdravljenimi metastazami. Elektrokemoterapija kolorektalnih metastaz v jetrih se je izkazala za izvedljiv, varen in učinkovit način zdravljenja, ki zagotavlja svoj prostor pri zdravljenju metastaz v bližini večjih jetrnih žil, ki veljajo za težje zdravljene in niso primerne za operacijo ali radiofrekvenčno ablacijo.	
	ANG	Electrochemotherapy is effective in treatment of various cutaneous tumors and could be translated into treatment of deep-seated tumors. With this aim a prospective pilot study was conducted to evaluate feasibility, safety, and efficacy of intraoperative electrochemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Electrochemotherapy with bleomycin was performed during open surgery, by insertion of long needle electrodes into and around the tumor according to the individualized pretreatment plan. A 29 metastases in 16 patients were treated by electrochemotherapy. No immediate (intraoperative) and/or postoperative serious adverse events related to electrochemotherapy were observed. Radiological evaluation of all the treated metastases showed 85% complete responses and 15% partial responses. In a group of seven patients that underwent a second operation at 6-12 weeks after the first one, during which electrochemotherapy was performed, the histology of resected metastases treated by electrochemotherapy showed less viable tissue compared to non-treated ones. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases proved to be feasible, safe, and efficient treatment modality, providing its specific place in difficult to treat metastases, located in the vicinity of major hepatic vessels, not amenable to surgery or radiofrequency ablation.	
	Objavljeno v	EDHEMOVIĆ, Ibrahim, BRECELJ, Erik, GAŠLJEVIĆ, Gorana, MAROLT-MUŠIČ, Maja, GORJUP, Vojka, MALI, Barbara, JARM, Tomaž, KOS, Bor, PAVLIHA, Denis, GRČAR-KUZMANOV, Biljana, ČEMAŽAR, Maja, SNOJ, Marko, MIKLAVČIČ, Damijan, GADŽIJEV, Eldar, SERŠA, Gregor. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. Journal of surgical oncology, ISSN 0022-4790, 2014, vol. 110, iss. 3, str. 320-327, doi: 10.1002/jso.23625. [COBISS.SI-ID 1766267]	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
3.	COBISS ID	1578363	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Genski elektroprenos plazmida antiangiogeni metargidin peptid (AMEP) pri razširjenem melanomu: rezultati o varnosti in učinkovitosti prve raziskave faze I na ljudeh	
	ANG	Gene electrotransfer of plasmid antiangiogenic metargidin peptide (AMEP) in disseminated melanoma	
Opis	SLO	Antiangiogeni metargidin peptid (AMEP) je nova protitumorska učinkovina, ki učinkuje antiproliferacijsko in antiangiogeno preko vezave na $\alpha\beta3$ in $\alpha5\beta1$ integrine. V prvi raziskavi faze I na ljudeh smo raziskali varnost in tolerantnost intratumorskega elektroprenosa plazmida AMEP v kožne metastatske melanome. Sekundarna cilja sta bila učinkovitost in farmakokinetika. Opazili smo minimalno sistemsko toksičnost. Povezanih resnih neželenih učinkov ni bilo. Plazmid AMEP smo zaznali v plazmi, ne pa v urinu. mRNA za AMEP je bila prisotna v treh od petih zdravljenih lezij, ne pa v kontrolnih lezijah. Po 29 dneh je bilo vseh pet lezij stabilnih glede na premer, medtem ko so se 4 od 5 kontrolnih lezij povečale za več kot 20%.	

		<p>Nobenega odziva ni bilo pri oddaljenih lezijah. Ta prva raziskava faze I na ljudeh o elektroprenosu plazmida AMEP v kožni melanom je pokazala, da sta postopek in zdravilo varna ter da je prišlo do lokalne transfekcije.</p>
	ANG	<p>AMEP (for Antiangiogenic METargidin Peptide) is a novel anti-cancer agent exerting anti-proliferative and anti-angiogenic effects by binding to v3 and 51 integrins. Electrotransfer designates the use of electric pulses (electroporation) to transfer plasmid DNA into tissues. This first-in-man phase I study investigated safety and tolerability of intratumoural plasmid AMEP electrotransfer into cutaneous metastatic melanoma. Secondary objectives were efficacy and pharmacokinetics. Five patients with disseminated melanoma without further treatment options were treated at two dose levels (1 and 2 mg DNA). In each patient, two cutaneous lesions were identified (one treated, one control). At day 1 and day 8, plasmid AMEP was injected intratumourally followed by electrotransfer. Patients were monitored weekly until day 29, and at day 64. Local efficacy was assessed at day 29 by direct measurement, and post-treatment biopsies for AMEP mRNA levels by RT-QPCR. Plasmid copy number in blood and urine was determined by QPCR. Minimal systemic toxicity was observed including transient fever and transitory increase in C-reactive protein. No related serious adverse events occurred. Plasmid AMEP was detected in plasma, but not urine. AMEP mRNA was found in 3 of 5 treated lesions and none of control lesions. At day 29, all 5 treated lesions were stable in diameter, whereas 4 of 5 control lesions increased over 20 %. No response occurred in distant lesions. This first-in-man study on electrotransfer of plasmid AMEP into cutaneous melanoma shows that the procedure and drug are safe, and that local transfection was obtained.</p>
	Objavljeno v	<p>SPANGGAARD, Iben, SNOJ, Marko, CAVALCANTI, Andrea, BOUQUET, Céline, SERŠA, Gregor, ROBERT, Caroline, ČEMAŽAR, Maja, DAM, Elisabeth, VASSEUR, Bérangère, ATTALI, Pierre, MIR, Lluís Maria, GEHL, Julie. Gene electrotransfer of plasmid antiangiogenic metargidin peptide (AMEP) in disseminated melanoma : safety and efficacy results of a phase I first-in-man study. Human gene therapy, ISSN 1043-0342, Sep. 2013, vol. 24, no. 3, str. 99-107, doi: 10.1089/humc.2012.240. [COBISS.SI-ID 1578363], [JCR, SNIP, WoS do 21. 4. 2014: št. citatov (TC): 0, čistih citatov (CI): 0, čistih citatov na avtorja (CIAu): 0, normirano št. čistih citatov (NC): 0] kategorija: 1A1 (Z1, A', A1/2); uvrstitev: SCI, Scopus, MBP; tipologijo je verificiral OSICM točke: 21.51, št. avtorjev: 2/12</p>
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1471867 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Različni mehanizmi, povezani z žilno razdiralnim učinkom elektrokemoterapije</p> <p>ANG Differential mechanisms associated with vascular disrupting action of electrochemotherapy</p>
	Opis	<p>SLO Dovajanje električnih pulzov (elektroporacija – EP) tkivom (mišici in tumorjem) in vivo poleg povečanja permeabilnosti celic povzroči tudi spremembe v krvnem pretoku ter prepustnosti žilne stene za različne makromolekule, ravno tako pa povzroči zaporo krvnega pretoka v tumorjih. Kombinacija električnih pulzov s citostatikom bleomicinom (elektrokemoterapija – ECT) pa naj bi imela tudi žilno razdiralni učinek. Pokazali smo, da električni pulzi, ki se uporabljajo pri ECT in ECT z bleomicinom povzročita takojšnjo zaporo krvnega pretoka. Zapora krvnega pretoka je dolgotrajnejša pri ECT z bleomicinom, kjer smo pokazali z in vivo slikanjem v realnem času, da ima ta terapija tudi žilno razdiralni učinek. Razlike v odgovoru tumorskega žilja na EP in ECT z bleomicinom pa se začnejo pojavljati že v prvi uri po terapiji. Pokazali smo tudi, da normalne</p>

		žile, ki obkrožajo tumor, ostanejo funkcionalne tako po EP kot po ECT z bleomicinom.
	ANG	Application of electric pulses (electroporation –EP) to tissues (muscles and tumors) in vivo has besides the increase of permeability of cell membrane, also blood flow modifying effects, such as changes in the permeability of blood vessels wall for different macromolecules and abrogation of blood flow in tumors. The combination of EP with cytostatic bleomycin (electrochemotherapy – ECT) also has a vascular disrupting effect. We showed that EP and ECT with bleomycin cause an immediate abrogation of blood flow in the tumors, so called vascular lock. The vascular lock is of longer duration in ECT with bleomycin than for EP. We also showed with in vivo real time imaging that ECT with bleomycin has a vascular disrupting effect and that the differences in the response of tumor blood vessels to EP and to ECT with bleomycin are present already within the first hour after the therapy. Moreover, we showed that the normal blood vessels that are surrounding the tumor remain functional after EP as well as after ECT with bleomycin.
Objavljeno v		MARKELC, Boštjan, SERŠA, Gregor, ČEMAŽAR, Maja. Differential mechanisms associated with vascular disrupting action of electrochemotherapy : intravital microscopy on the level of single normal and tumor blood vessels. PloS one, ISSN 1932-6203, 2013, vol. 8, iss. 3, str. [1-11]. http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0059557 , doi: 10.1371/journal.pone.0059557. [COBISS.SI-ID 1471867], [JCR, SNIP, WoS do 29. 1. 2014: št. citatov (TC): 2, čistih citatov (CI): 1, čistih citatov na avtorja (CIAu): 1.00, normirano št. čistih citatov (NC): 0, Scopus do 22. 3. 2014: št. citatov (TC): 3, čistih citatov (CI): 1, čistih citatov na avtorja (CIAu): 1.00, normirano št. čistih citatov (NC): 0] kategorija: 1A1 (Z1, A', A1/2); uvrstitev: SCI, Scopus, MBP; tipologijo je verificiral OSICM
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1617019 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO In vivo sistem za spremljanje z elektroporacijo posredovane kontrole transdermalnega in topikalnega vnosa snovi
		ANG In vivo real time monitoring system of electroporation mediated control of transdermal and topical drug delivery
	Opis	SLO Transdermalni vnos snovi ponuja privlačno ne-invazivno alternativo konvencionalnim metodam vnosa, kot sta oralni vnos in injiciranje zdravil. Glavna prednost dostave skozi kožo je možnost molekul za vstop v krvni obtok brez dodatne presnove in obdelave v jetrih. Namen te raziskave je bila validacija elektroporacije z ne-invazivnimi »multi-array« elektrodami kot metodo vnosa molekul skozi kožo z različno napetostnimi pulzi (70-570 V), s čimer bi lahko kontrolirali stopnjo lokalnega in systemskega vnosa. Razvili smo nov in vivo sistem spremljanja systemskega in lokalnega vnosa v in skozi kožo v realnem času, ki temelji na fluorescenčno označenih molekulah. Rezultati so pokazali, da glede na napetost dovedenih električnih pulzov systemski vnos narašča do napetosti 360 V in upade pri višjih napetostih (460 in 570 V). Topikalni (lokalni) vnos se enakomerno izboljšuje s povečanjem napetosti električnih pulzov, pri čemer pri najvišji napetosti dosežemo večji lokalni vnos kot pri pozitivni kontroli, kjer plast stratum corneum odstranimo. V nadaljevanju smo nov sistem spremljanja vnosa potrdili z vnašanjem fluorescentnega kemoterapevtika doksorubicina, ki smo ga lahko določili tudi v krvni plazmi, in z vnašanjem opioida fentanila, ki smo ga določili preko sprememb v fizioloških odzivih miši in v krvni plazmi. Naša raziskava je pokazala, da se z novo razvitimi ne-invazivnimi »multi-array« elektrodami in z različnimi napetostnimi pulzi količina lokalno in systemsko vnesenih molekul lahko nadzoruje. Poleg tega

		je novo razviti sistem za spremljanje sistemskega in lokalnega vnosa primeren za hitro določanje vnosa v realnem času, kadar je molekula fluorescentna
	ANG	Transdermal drug delivery offers an attractive non-invasive alternative to the conventional delivery methods, such as oral administration and injection. The main advantage of the delivery through skin is the possibility of molecules to enter the circulation, avoiding the metabolic processing of the delivered molecules in the liver. Therefore, the aim of this study was to evaluate electroporation with non-invasive multi-array electrodes, as a delivery method, at different amplitudes of electric pulses (from 70 to 570 V), in order to control the degree of transdermal and topical drug delivery. We developed a new in vivo real-time monitoring system, based on fluorescently labeled molecules, to quantify transdermal and topical delivery. Results obtained with new monitoring system demonstrated that depending on the amplitude of electric pulses, transdermal delivery increased up to the amplitude of 360 V, and decreased at higher amplitudes (460 and 570 V). Topical delivery steadily enhanced with increasing the amplitude of the delivered electric pulses, being even higher than after tape stripping used as a positive control. The developed monitoring system was then confirmed and verified by delivering doxorubicin, which was also determined in blood plasma, and fentanyl, which was determined by exploring its effect on mice physiological responses and in blood plasma. This study demonstrates that with the newly developed non-invasive multi-array electrodes and with the varying electric pulse amplitude, the amount of topical and transdermal drug delivery to the skin can be controlled. Furthermore, the newly developed monitoring system provides a tool for rapid real-time determination of both, transdermal and topical delivery, when the delivered molecule is fluorescent.
	Objavljeno v	BLAGUS, Tanja, MARKELC, Boštjan, ČEMAŽAR, Maja, KOSJEK, Tina, PRÉAT, Véronique, MIKLAVČIČ, Damijan, SERŠA, Gregor. In vivo real time monitoring system of electroporation mediated control of transdermal and topical drug delivery. Journal of controlled release, ISSN 0168-3659. [Print ed.], Dec. 2013, vol. 172, iss. 3, str. 862-871, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.09.030. [COBISS.SI-ID 1617019], [JCR, SNIP, WoS do 20. 1. 2014: št. citatov (TC): 0, čistih citatov (CI): 0, čistih citatov na avtorja (CIAu): 0, normirano št. čistih citatov (NC): 0, Scopus do 21. 3. 2014: št. citatov (TC): 0, čistih citatov (CI): 0, čistih citatov na avtorja (CIAu): 0, normirano št. čistih citatov (NC): 0]
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	512404793	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mednarodna delavnica Cancer Workshop
		ANG	International workshop Cancer Workshop
	Opis	SLO	Člani programske skupine so sodelovali kot organizatorji (Maja Čemažar) in vabljeni predavatelji (Maša Bošnjak, Andrej Coer, Mitja Rak, Cecil Meulenberg, Gregor Serša, and Maja Čemažar) na mednarodni delavnici Cancer Workshop: From prevention to novel treatment approaches. Delavnica je bila organizirana na Fakulteti za vede o zdravju Univerze na Primorskem v sklopu projekta Trans2care in je bila namenjena dodiplomskim in podiplomskim študentom, raziskovalcem, učiteljem,

		zdravnikom, medicinskim sestram kot tudi širši publiki. Na delavnici so predavatelji poslušalcem predstavili celovit pregled bioloških in kliničnih vidikov preprečevanja in zdravljenja raka. Poleg tega so na delavnici v okviru laboratorijskih predstavitev predstavili tudi napredne tehnike, ki se jih uporablja pri raziskavah.
	ANG	Members of the programme group were organizers (Maja Cemazar) and invited speakers (Masa Bosnjak, Andrej Coer, Mitja Rak, Cecil Meulenberg, Gregor Sersa, and Maja Cemazar) at the international workshop Cancer Workshop: From prevention to novel treatment approaches. The workshop was organized at the Faculty of Health Sciences, University of Primorska and in collaboration with the Trans2Care project. The workshop was aimed at the undergraduate and postgraduate students, researchers, academic personnel, medical doctors, nurses as well as interested general public. The workshop provided a comprehensive overview of biological and clinical aspects of cancer prevention, risk and treatment. Additionally, advanced methods used in cancer research were presented in laboratory demonstration.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja. [Tumor biology : invited lecture at Cancer workshop "From prevention to novel treatment approaches", University of Primorska, Faculty of Health Sciences, Izola, Slovenia, 6th September. [2013]. [COBISS.SI-ID 512404793]
	Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
2.	COBISS ID	1702267 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Gostovanje raziskovalcev v tujini
		ANG Hosting researchers abroad
	Opis	SLO Raziskovalci iz programske skupine so del svojih raziskav opravili na različnih tujih inštitutih in univerzah, kjer so opravljali raziskave v sklopu mednarodnih povezav programske skupine s tujimi raziskovalnimi skupinami. Tanja Dolinšek leta 2013 in Boštjan Markelc leta 2012 sta gostovala na Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS CNRS) v Toulouseu, Francija. Maša Bošnjak je leta 2013 gostovala na Old Dominion University v Norfolku, ZDA. Med gostovanjem je imela predavanje o genskem elektrotransferu kot dostavnem sistemu za antiangiogeno terapijo. Nataša Tesić je leta 2013 gostovala na Drug Research Institute, Universite Catholique de Louvain v Bruslju, Belgija.
		ANG Researchers involved in the programme group conducted part of their research at various foreign institutes and universities. This research work was conducted within the scopes of international collaboration with other research groups. Tanja Dolinšek in 2013 and Bostjan Markelc in 2012 were guest researchers at the Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS CNRS) in Toulouse, France. Masa Bosnjak was a guest researcher at the Old Dominion University, Norfolk, USA in 2013. During her stay, she held a lecture on gene electrotransfer as a delivery system for antiangiogenic therapy. Natasa Tesic was a guest researcher at the Drug Research Institute, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium in 2013.
	Šifra	B.06 Drugo
	Objavljeno v	BOŠNJAK, Maša. Gene electrotransfer as a delivery method for anti-angiogenic cancer therapy : a lecture at Old Dominio University, Frank Reidy Research Center for Bioelectrics Seminar, Norfolk, November 26, 2013. Norfolk, 2013. [COBISS.SI-ID 1702267]
	Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi
3.		

	COBISS ID	9597524	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Domače nagrade	
		ANG National awards	
	Opis	SLO Člani programske skupine so za svoje raziskovalno delo prejeli različne domače nagrade. Ekipe Laboratorija za biokibernetiko Fakultete za elektrotehniko, katere član je bil tudi prof. dr. Gregor Serša, je prejela rektorjevo nagrado za najinovacijo ECTplan - programsko opremo za načrtovanje zdravljenja globoko ležečih tumorjev z elektrokemoterapijo, ki bo omogočala zdravnikom izdelavo bolnikom prilagojenih načrtov zdravljenja. Maja Čemažar je prejela Zlato plaketo Univerze na Primorskem za velik doprinos k razvoju znanstvenega dela in prispevek h krepitvi ugleda in prepoznavnosti Univerze na Primorskem. Sara Prijč in Boštjan Markelc sta prejela Krkino nagrado za študente podiplomskega študija za svoje doktorsko delo. Raziskovalni dosežki doktorskih nalog so bili predstavljeni tudi v kratkem prispevku v Zborniku Krkinih nagrad. Boštjan Markelc je prejel Univerzitetno Prešernovo nagrado za svoje diplomsko delo.	
		ANG Members of the program group received various national awards for their research work. Prof. dr. Gregor Serša was part of the team of the Laboratory of Biocybernetics, from the Faculty of Electrical Engineering, that received the Rector's Award for Innovation - ECTplan, a software for treatment planning of deep-seated tumors with electrochemotherapy, which allows doctors to produce patient personalized treatment plans. Maja Cemazar received Golden award of University of Primorska for her major contribution to the development of scientific research and her contribution to promoting international reputation and recognition of University of Primorska. Sara Prijic (in 2012) and Bostjan Markelc (in 2013) were awarded Krka's prize for postgraduate students for their PhD theses. Research achievements of the PhD theses were included in the Proceedings of Krka Prizes. Bostjan Markelc was awarded University Presern award in 2009 for his graduation thesis.	
	Šifra	E.01 Domače nagrade	
	Objavljeno v	KONTLER-SALAMON, Jasna. Elektrokemoterapija iz Slovenije : zgled za sto centrov : izvirna metoda zdravljenja raka. Delo (Ljubl.), 7. jan. 2013, leto 55, št. 5, str. 25, portret. [COBISS.SI-ID 9597524]	
	Tipologija	1.22 Intervju	
4.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Upravljanje in razvoj raziskovalnega dela	
		ANG Management and development of research	
	Opis	SLO Člani programske skupine sodelujejo v različnih znanstvenih komisijah kot strokovnjaki na področju biomedicinskih raziskav v translacijski onkologiji. Maja Čemažar je bila prodekanja za raziskovalne zadeve na Fakulteti za vede o zdravju Univerze na Primorskem. Kot prodekanja za raziskovalne zadeve je veliko doprinesla k razvoju znanstvenega dela in prispevala h krepitvi ugleda in prepoznavnosti Univerze na Primorskem. Maja Čemažar je tudi članica Etične komisije za poskuse na živalih ter članica Znanstvenega odbora za namerno sproščanje gensko spremenjenih organizmov v okolje in dajanje izdelkov na trg. Gregor Serša je podpredsednik Znanstvenega sveta za medicinske vede (področje onkologija) na Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS).	
		ANG Members of the programme group collaborate in various scientific boards as experts in the field of biomedical research in translational oncology. Maja Cemazar was vice-dean for research at the Faculty of Health Sciences,	

		ANG	University of Primorska. As vice-dean for research, she contributed to the development of the scientific work and to the promotion of University of Primorska. Maja Cemazar is also a member of the Ethics committee for animal research and a member of the Scientific Board for deliberate release of genetically modified organisms into environment and placing products on the market. Gregor Sersa is a vice-president of the Scientific Board for Medical Sciences (field of oncology) at the Slovenian Research Agency.
	Šifra	D.08	Upravljanje in razvoj raziskovalnega dela
	Objavljeno v	http://www.biotechnology-gmo.gov.si/slovenija/strokovna_podpora/znanstveni_odbor_za_sproscanje/! http://www.arrs.gov.si/sl/agencija/organi/stalna-telesa.asp	
	Tipologija	2.15 Izvedensko mnenje, arbitražna odločba	
5.	COBISS ID	32649472	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Uredništvo mednarodne revije
		ANG	Editor in chief of international journal
	Opis	SLO	Prof. Gregor Serša je glavni urednik mednarodne revije Radiology and Oncology, ki izhaja v angleškem jeziku. Radiology and Oncology je multidisciplinarna revija, ki promovira tako slovensko kot tujo znanost na področju radiologije in onkologije v širšem mednarodnem prostoru. Kvaliteta revije se vsako leto izboljšuje. Revija je uvrščena v mednarodne baze "SCOPUS", "Web of Science" in "PubMed". Leta 2011 je dobila tudi svoj faktor odmevnosti.
		ANG	Prof. Gregor Serša is editor-in-chief of international journal Radiology and Oncology. Radiology and Oncology is a multidisciplinary journal promoting Slovenian and international research in the field of radiology and oncology internationally. Quality of the journal is improving every year. The journal is included in "SCOPUS", "Web of Science" and "PubMed" databases. In 2011, the journal received an impact factor.
	Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Radiology and oncology. Serša, Gregor (glavni urednik 1998-). Ljubljana: Slovenian Medical Society - Section of Radiology; [Zagreb]: Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology, 1992-. ISSN 1318-2099. http://www.onko-i.si/raziskovanje_in_izobrazevanje/strokovne_in_znanstvene_publikacije/radi.html. [COBISS.SI-ID 32649472] kategorija: 2F (Z1) točke: 40	
	Tipologija	1.25 Drugi sestavni deli	

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

Rektorjeva nagrada za naj inovacijo: projekt ECTplan

Po sklepu Komisije za Rektorjevo nagrado za naj inovacijo Univerze v Ljubljani je prejela ekipa Laboratorija za biokibernetiko (LBK) Fakultete za elektrotehniko v sestavi prof. dr. Damijan Miklavčič, Bor Kos, Denis Pavliha, dr. Anže Županič (pridruženi član Laboratorija za biokibernetiko), Marija Marčan in prof. dr. Gregor Serša (partner z Onkološkega inštituta v Ljubljani) rektorjevo nagrado za osvojeno prvo mesto za naj inovacijo Univerze v Ljubljani. Nagrado so si prislužili z inovacijo ECTplan - programsko opremo za načrtovanje zdravljenja z elektrokemoterapijo. Elektrokemoterapija (ECT) je metoda zdravljenja raka, ki nadgrajuje kemoterapijo s pomočjo pojava elektroporacije: v prisotnosti električnega polja z dovolj visoko električno poljsko jakostjo se na membranah celic pojavijo pore, ki omogočajo prehod snovi iz okolice v celico. Pojav uporabljamo za izboljššan vnos kemoterapevtika v tumorske celice. Metoda je že v klinični rabi za zdravljenje metastaz kožnega melanoma v več kot 100 kliničnih centrih po Evropi.

Metoda je uporabna tudi za zdravljenje globoko ležečih tumorjev, razvijajo raziskovalci LBK

programsko opremo, ki bo omogočala zdravnikom izdelavo bolnikom prilagojenih načrtov zdravljenja. V primeru ECT globoko ležečih tumorjev je namreč potreben individualen, bolniku prilagojen postopek načrtovanja zdravljenja. Programska oprema ECTplan omogoča zdravniku uvoz medicinskih slik bolnika, programska oprema pa iz njih avtomatsko zgradi realen tridimenzionalni model organa z vsebovanimi metastazami in drugimi pomembnimi strukturami (npr. žilami). Po tem ko zdravnik določi smer vstavitve elektrod, programska oprema na osnovi izračuna porazdelitve električnega polja zdravniku prikaže napetosti elektrod, ki jih mora nastaviti na generatorju električnih pulzov (elektroporatorju), zato da je zdravljenje uspešno. Zdravnik na koncu prejme natančen načrt, ki služi kot osnova za izvedbo zdravljenja z ECT.

9.Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1.Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Namen programa je bil razširiti in razviti elektroporacijo kot medicinsko aplikacijo na področjih elektrokemoterapije in genske terapije.

Elektrokemoterapija je ablacijska metoda, razširjena že v več kot 140 onkoloških centrih po Evropi. Naša skupina sodi med pionirsko na tem področju, saj smo med prvimi sodelovali pri razvoju takšnega zdravljenja kožnih tumorjev, kjer se sedaj ta metodologija vse bolj uveljavlja. Trenutno se ukvarjamo z razvojem prenosa takšnega zdravljenja tudi na globoko ležeče tumorje. Na tem področju smo kot prvi objavili rezultate prve klinične raziskave, ki je bila izvedena na 16 bolnikih z metastazami jeter, in dokazali varnost in učinkovitost takšnega zdravljenja. Vse do sedaj opravljeno delo, tako na predkliničnem in kliničnem področju je imel velik prispevek pri translaciji elektroporacije v zdravljenje bolnikov.

Genska terapija je inovativen in hitro napredujoč pristop zdravljenja raka. Genski elektrotransfer je že uveljavljen način vnosa, predvsem zaradi njegove varnosti v primerjavi z vnosom z virusnimi vektorji. Razvili smo plazmide, ki nosijo zapis za terapevtske molekule z antiangiogeno in imunomodulatorno učinkovitostjo. Z nadaljnjim razvojem in vrednotenjem učinkovitosti teh bomo spodbujali prenos takšnega pristopa zdravljenja v translacijske raziskave, še posebno, če bo ta pristop izvedljiv in učinkovit v kombinaciji z obsevalnim zdravljenjem. Te vrste raziskave so imele velik pomen v genski terapiji, kot načinu zdravljenja raka.

Tako elektrokemoterapija kot genski elektrotransfer sta uporabljena v veterinarski onkologiji, v kateri smo med vodilnimi izvajalci in tudi promotorji te terapije doma in po svetu. S tem smo na osnovi dobrih bazičnih znanj doprinesli k razvoju te tehnologije, da se uporablja v namene zdravljenja, tako v domačem, kot tudi mednarodnem okolju.

ANG

The aim of the program was to develop and disseminate electroporation as medical application for treatment of tumors.

Electrochemotherapy is ablation technique that has spread now into more than 140 cancer centers throughout the Europe. Our group, as pioneers in this field, has helped to develop its applications in treatment of cutaneous tumors. Currently we are translating this technology into the treatment of deep seated tumors. Also in this field we were the first that published the clinical study on 16 patients with liver metastases, and demonstrated safety and efficacy of the treatment. With further development in this field, our contribution in translating electrochemotherapy into treatment of other deep seated tumors has greatly contributed to the application of this technology in treatment of cancer.

Gene therapy is innovative and rapidly growing treatment approach for cancer. Gene electrotransfer has been now recognized to have potential as delivery system, predominantly because of its safety compared to viral vectors. In our studies we developed plasmids encoding therapeutic molecules that would give antiangiogenic or immunomodulatory effectiveness. By further development and evaluation of the effectiveness we will foster this treatment approach into translational research, especially if it proves to be feasible and effective in combined treatment with radiation therapy. This activity has and will certainly have great impact on the

role of gene therapy in cancer treatment.

Both electrochemotherapy and gene electrotransfer have been translated into veterinary oncology, where we have been the leading actors so far. Therefore, we have on the basis of good pre-clinical work contributed to the development of this technology, to be implemented in treatment of animals, in Slovenia as well as internationally.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Incidenca raka vztrajno narašča in zdravljenje rakavih bolnikov postaja vse večje finančno breme nacionalnega sistema zdravstvene varnosti. Nove tarčne terapije so drage, njihova učinkovitost pa je pod pričakovanji. Zato je izredno pomemben razvoj novih učinkovitih in cenejših pristopov zdravljenja v zdravstvenem sistemu.

Z razvojem novih pristopov zdravljenja, kot je elektrokemoterapija smo razvili novo metodo zdravljenja, ki temelji na tehnologiji elektroporacije. Tehnologija je relativno poceni in uporabna za vnos zdravil (elektrokemoterapija), in se že kažejo indikacije kjer bi s to metodo lahko nodomestili ali dopolnili obstoječa zdravljenja.

Razvoj elektrokemoterapije za zdravljenja globoko ležečih tumorjev bo omogočil osnovo za njeno varno in natančno uporabo pri zdravljenju jeternih tumorjev, kot tudi drugih globoko ležečih tumorjev. S to metodo bi lahko izboljšali kvaliteto zdravljenih bolnikov, predvsem tistih, katerim so bile izčrpane ostale oblike zdravljenja, morda tudi podaljšali preživetje.

Neposreden družbeni pomen predlaganega projekta je bil vključevanje v izobraževanju na podiplomskem nivoju v Sloveniji kot tudi na mednarodnem nivoju. V skladu s tem so bili v projekt vključeni študenti na doktorskem študiju, rezultati njihovih raziskav pa objavljeni v doktorskih tezah.

Rezultate raziskav smo redno predstavljali na domačih in mednarodnih konferencah, ter tako promovirali domače znanje in se integrirali v svetovne trende.

Poleg tega smo (so)avtorji različnih patentov in produktov, kot so:

- soavtorstvo patent Celični sistem za hitro zaznavanje in določanje genotoksičnosti (Maja Čemažar, Gregor Serša, Urška Kamenšek)
- soavtorstvo patent Magnetofekcija plazmidne DNA s poročevalskim genom v celice melanoma B16F1, gojene in vitro, s superparamagnetnimi nanodelci v prisotnosti zunanjega magnetnega polja (Sara Prijič, Gregor Serša, Maja Čemažar)
- soavtorstvo inovacija ECTplan - programska opremo za načrtovanje zdravljenja globoko ležečih tumorjev z elektrokemoterapijo (Gregor Serša)

ANG

Cancer incidence is steadily increasing, and the treatment of cancer patients is a growing financial burden for national health security systems. Specifically, because new targeted therapies are costly, however their effectiveness is below expectation. The impact of new therapeutic approach on health care system costs is an important factor in providing not only efficient but also less resource-intensive treatment approaches.

With development of new therapeutic approaches as is electrochemotherapy we developed a new technology for treatment of cancer, which is electroporation based. The technology is relatively cheap and is applicable for drug delivery, and through its development it can replace some of the existing, more costly therapeutic approaches.

Development of electrochemotherapy for the treatment of deep seated tumors will set the stage for its safe and efficient use in treatment also of other liver tumors and other deep seated tumors as well as. This method enables quality of life, predominantly those where other treatment modalities are exhausted, and may also increase their survival.

Indirect impact of this project for society was the inclusion of the project in postgraduate studies in Slovenia as well as on the international level. According to this, doctoral students

were involved in the project and the results were presented in their doctoral thesis.

The results were regularly presented at national and international conferences, and through this we promoted the Slovenian knowledge, and were able to intergrate into the international collaborations.

In addition, we are (co)authors of different patents and products, like:

- coauthors of patent A cell based system for rapid detection and quantification of genotoxicity (Maja Cemazar, Gregor Sersa, Urska Kamensek)
- coauthors of patent Magnetofection of plasmid DNA with messenger gene into melanoma cells B16F1 cultivated in vitro with superparamagnetic nanoparticles in the presence of outer magnetic field (Sara Prijic, Gregor Sersa, Maja Cemazar)
- coauthor of inovation ECTplan - software for treatment planning of deep-seeted tumors with electrochemotherapy (Gregor Sersa)

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	5
bolonjski program - II. stopnja	10
univerzitetni (stari) program	68

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
26164	Gregor Tevž	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24444	Suzana Vidic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Veronika Kodre	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28387	Urška Kamenšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26058	Jože Pižem	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
15740	Jože Matela	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29469	Vesna Todorovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29479	Julija Hmeljak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28295	Valerija Žager	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32803	Gregor Pivec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30724	Sara Prijič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30700	Rosana Hudej	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32084	Mitja Rak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32176	Aleš Sedlar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32175	Boštjan Markelc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27808	Irena Trobec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32746	Vesna Čuk	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30961	Matevž Topolovec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33227	Tanja Dolinšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33025	Lara Prosen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
26164	Gregor Tevž	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
24444	Suzana Vidic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
28387	Urška Kamenšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
29469	Vesna Todorović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
29479	Julija Hmeljak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
30724	Sara Prijič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
30700	Rosana Hudej	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
32084	Mitja Rak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
32176	Aleš Sedlar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
32175	Boštjan Markelc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
33227	Tanja Dolinšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
33025	Lara Prosen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

A - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
B - gospodarstvo
C - javna uprava
D - družbene dejavnosti
E - tujina
F - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Charlotte Wermser	C - študent – doktorand	2	
0	Bea Canals Lorente	C - študent – doktorand	4	
0	Veselina Uzunova	C - študent – doktorand	3	
0	Kalaja Odeta	C - študent – doktorand	3	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

A - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
B - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
C - študent – doktorand iz tujine
D - podoktorand iz tujine

13.Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

ANGIOSKIN: DNA Electrotransfer of Plasmids Coding for Antiangiogenic Factors as a Proof of Principle of NonViral Gene Therapy for the Treatment of Skin Disease - prof. dr. Gregor Serša (subkontraktor)

CONTICANET: CONnective Tissue Cancers NETwork to integrate European Experience in Adult and Children – prof.dr. Zvonimir Rudolf

ERAMNT: SURFUNCTI: Controlled surface structuring and surface functionalization of advanced biomedical titanium alloys for orthopedic implants – prof. dr. Andrej Coer

CytoThreat: Fate and effects of cytostatic pharmaceuticals in the environment and identification of biomarkers for an improved risk assessment on environmental exposure – prof. dr. Maja Čemažar (subkontraktor)

COST action TD 1104 – Evropska mreža za razvoj na elektroporaciji osnovanih tehnologij in zdravljenj European network for development of electroporation-based technologies and treatments (EP4Bio2Med) – prof. dr. Gregor Serša, prof. dr. Maja Čemažar

TRANS2CARE: Transregionalno omrežje za inovacijo in prenos tehnološkega znanja za izboljšanje zdravstva (čezmejno sodelovanje med Slovenijo in Italijo) – prof. dr. Maja Čemažar

PROTEUS program: The electroporation induced generation of reactive oxygen species – prof. dr. Gregor Sersa

PROTEUS program: Vascular disrupting effect of electroporation determined by intravital fluorescence imaging – prof. dr. Maja Čemažar

Francosko-slovenski združeni evropski laboratorij – Uporaba električnih polj v biologiji in medicini (LEA EBAM) – prof. dr. Gregor Serša, prof. dr. Maja Čemažar

Mednarodni konzorcij Bioelectrics – prof. dr. Gregor Serša

Klasifikacija periprotetičnih tkiv glede na patološke mehanizme odgovorne za omajanje sklepnih protez (bilateralni projekt Slovenija – Finska) – prof. dr. Andrej Coer

Uporaba elektrogenske terapije pri zdravljenju raka, predklinični in klinični aspekti (bilateralni projekt Slovenija – ZDA) – prof. dr. Gregor Serša

Odgovori imunskega sistema na elektroprenos DNA na nivoju celice in celega organizma (bilateralni projekt Slovenija – ZDA) – prof. dr. Maja Čemažar

Proteus program: Uporaba *in vivo* fluorescentne mikroskopije za spremljanje sprememb na žilah povzročenih s protitumorsko elektrokemoterapijo – prof. dr. Maja Čemažar

14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Program uvajanja elektrokemoterapije v klinično delo na OI (terciarna dejavnost)

Onkološkega inštituta) – prof. dr. Gregor Serša

Kompetenčni center Medicinska tehnika - prof. dr. Gregor Serša

Sodelovanje s Cobra Biosciences za pripravo plazmidov brez antibiotične rezistence- prof. dr. Maja Čemažar

Sodelovanje z IGEA pri izvajanju kliničnih študij elektrokemoterapije – prof. dr. Gregor Serša

Sodelovanje z Bioalliance na predkliničnem testiranju antiangiogenega plazmida AMEP – prof. dr. Gregor Serša

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Program je translacijski. Glavni namen je pripeljati tehnologijo na osnovi elektroporacije od laboratorijskih poskusov do uporabe v kliniki. Na tem področju je naša skupina naredila velik korak naprej kot ena izmed vodilnih skupin na svetu. Rezultati so utrli pot za izvajanje elektrokemoterapije v 140 centrih po Evropi za zdravljenje kožnih tumorjev. V Sloveniji je naša skupina naredila potrebne korake, da je vpeljala elektrokemoterapijo med načine zdravljenja metastaz melanoma, trenutno pa jo uvajamo tudi za zdravljenje bazalno celičnega karcinoma. Velik napredek smo naredili tudi pri izvajanju elektrokemoterapije in genske terapije v veterinarski onkologiji. S temi rezultati smo dosegli namen našega programa, to je prenos predkliničnih raziskav v klinično prakso.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	100.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	Za inovacijo ECT plan obstaja možnost prenosa v spin-off podjetje. Skupina razvija programsko opremo za izvajanje plana preko spleta. Mladi kolegi bi radi razvili in ponudili programsko opremo preko spin-off podjetja. Finančni vložek in potrebno infrastrukturo za ta korak bi bilo potrebno še določiti.

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

V članku z naslovom "The cell-based biosensor system HepG2CDKN1A-DsRed for rapid and simple detection of genotoxic agents" objavljenem v prestižni reviji, Biosensors and Bioelectronics, je opisan razvoj novega celičnega biosenzorskega sistema za preprosto in hitro detekcijo genotoksičnih spojin, ki predstavlja uporabno orodje za presejanje genotoksičnih snovi pri ocenjevanju kemične varnosti kot tudi pri ocenjevanju okoljskega in poklicnega tveganja izpostavljenosti genotoksičnim agensom samim ali v kompleksnih mešaninah.

BLAGUS, Tanja, ŽAGER, Valerija, ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Gregor, KAMENŠEK, Urška, ŽEGURA, Bojana, NUNIĆ, Jana, FILIPIČ, Metka. The cell-based biosensor system HepG2CDKN1A-DsRed for rapid and simple detection of genotoxic agents. Biosensors & bioelectronics, ISSN 0956-5663. [Print ed.], Nov. 2014, vol. 61, iss. 11, str. 102-111, doi: 10.1016/j.bios.2014.05.002.

[COBISS.SI-ID 1771131]

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Sodelovanje v poljudno znanstvenih oddajah s prispevkom k popularizaciji znanosti

Raziskovalci, udeleženi v projektni skupini, so sodelovali kot intervjuvanci v poljudnih znanstvenih oddajah o znanosti za popularizacijo znanosti na TV Slovenija. Tema oddaje Ugriznimo znanost je bila Novejša zdravljenja živali (sodelujoči: prof. Gregor Serša, prof. Maja Čemažar, prof. Snoj in prof. Nataša Tozon) (COBISS.SI-ID 1410683). Tema pogovora v oddaji Dobra ura z Andrejem je bila Genetika, človeški genom (sodelujoča: prof. Gregor Serša in prof. Maja Čemažar) (COBISS.SI-ID 1487227).

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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Gregor Serša

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

11.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/83

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa.

Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

17-85-A6-96-5F-BF-AC-75-98-34-CB-DD-18-15-13-9B-5B-4E-6C-70

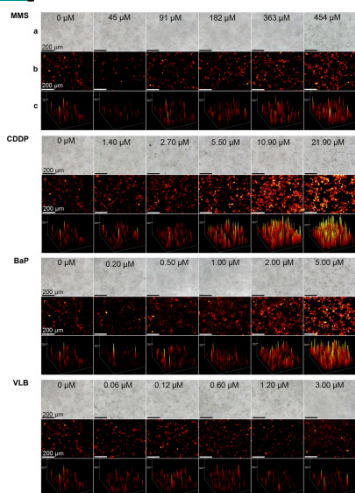
Priloga 1

MEDICINA

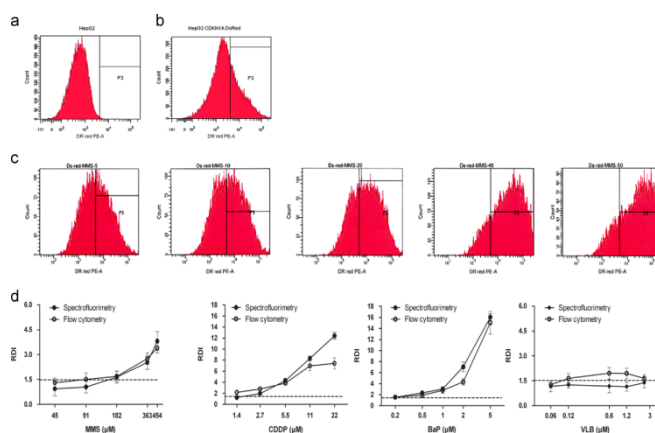
Področje: 3.04 - Onkologija

Dosežek :Celični biosenzorski sistem HepG2CDKN1A-DsRed za preprosto in hitro detekcijo genotoksičnih spojin

Vir: *BLAGUS, Tanja, ŽAGER, Valerija, ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Gregor, KAMENŠEK, Urška, ŽEGURA, Bojana, NUNIČ, Jana, FILIPIČ, Metka. The cell-based biosensor system HepG2CDKN1A-DsRed for rapid and simple detection of genotoxic agents. Biosensors & bioelectronics, ISSN 0956-5663. [Print ed.], Nov. 2014, vol. 61, iss. 11, str. 102-111, doi: [10.1016/j.bios.2014.05.002](https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.05.002). [COBISS.SI-ID 1771131]*



Indukcija DsRed fluorescence celi8c HepG2CDKN1A–DsRed po izpostavitvi različnim genotoksičnim spojinam



Histogrami fluorescenčne intenzitete tretiranih in netretiranih celic HepG2

V članku je opisan razvoj novega celičnega biosenzorskega sistema za preprosto in hitro detekcijo genotoksičnih spojin. Sistem temelji na stabilno transfecirani humani celični liniji jetrnega raka HepG2 s plazmidom, ki nosi zapis za rdeči fluorescentni protein DsRed2 pod transkripcijsko kontrolo promotorja gena CDKN1A. Tumor-supresorski gen CDKN1A je, kot glavni tarčni geni aktiviranega TP53, odgovoren za zaustavitev celičnega cikla po poškodbah DNA in njegovo izražanje je dokazano povišano v stiku z genotoksičnimi karcinogeni. Test je optimiziran za mikrotitrne plošče s 96 jamicami in spektrofotometrično kvantifikacijo inducirane izražanje DsRed.

Glede na preprostost uporabe in dokazano občutljivost predstavlja opisani biosenzorski sistem uporabno orodje za presejanje genotoksičnih snovi pri ocenjevanju kemične varnosti kot tudi pri ocenjevanju okoljskega in poklicnega tveganja izpostavljenosti genotoksičnim agensom samim ali v kompleksnih mešanicah.