

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/151

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-9580
Naslov projekta	Razvoj celičnih biosenzorskih sistemov za določevanje učinkov ionizirajočega sevanja in kemičnih karcinogenov
Vodja projekta	8800 Gregor Serša
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.835
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
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)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Namen projekta je bil pripraviti celične biosenzorske sisteme za detekcijo genotoksičnih in negenotoksičnih snovi.

V prvem letu raziskav smo uspešno pripravili plazmide z različnimi inducibilnimi in konstitutivnimi promotorji. Pripravili smo plazmide, ki nosijo zapis za zeleno fluorescirajoci protein (GFP) in za rdeče fluorescirajoci protein (dsRed), ki sta reporterska proteina. V prvem delu raziskav smo pripravili plazmide s konstitutivnim promotorjem CMV tako, da smo z molekularno biološkimi tehnikami v ogrodje plazmida, ki je že vseboval promotor vnesli gena za reporterska proteina. V drugem delu raziskav pa smo konstitutivni promotor zamenjali z inducibilnim. Tako smo pripravili plazmida z inducibilnima promotorjema za gena p21 z reporterskim genom za GFP in dsRed: Protein dsRed naj bi bil bolj uporaben od GFP-ja v bioloških sistemih, ker zaradi specifične kemijske zgradbe oddaja svetlobo pri daljših valovnih dolžinah in je torej manj vpliva avtofluorescence zaradi endogenih fluoroforjev, ki so prisotni v sesalskih celicah, kot so NADH in flavini, ter aromatske aminokisline.

Naslednji korak pri pripravi biosenzorskih celičnih sistemih je bil optimizacija protokola za elektroprenos plazmidov v izbrane celične linije. V prvem letu smo z elektroporacijo uspešno pripravili 2 stabilni transformirani liniji jetrnih celic HepG2 s konstitutivnim promotorjem in reporterskim genom za GFP, ter z inducibilnim promotorjem za gen p21 in reporterskim proteinom za GFP. Pri pripravi plazmidov in transformiranih celičnih linij smo sodelovali s kolegi iz Nacionalnega inštituta za biologijo.

V drugem letu raziskav smo stabilno transformirano celično linijo HepG2, ki ima vključen plazmid z zapisom za zeleno fluorescirajoč protein (GFP) pod kontrolo inducibilnega promotorja p21 testirali z uporabo različnih stresnih dejavnikov z znanimi mehanizmi delovanja na celice. Izbrali smo metil-metan sulfonat, cisplatin, vinblastin in benzo(a)piren. Testirali smo različne koncentracije agensov, različno dolgo delovanje teh agensov in za natančno ugotavljanje povečanje fluorescence, smo merili ločeno še preživetje celic s testom MTS. Rezultate povečanja fluorescence smo noramlizirali na preživetje celic. Ugotovili smo, da je izražanje GFP poveča z različnimi substancami in da je povečanje tudi pri koncentracijah stresorjev, ki še niso toksične za celice. Povečanje GFP fluorescence je bilo pri vseh substancah dozno odvisno, razen pri vinblastinu, kjer je prišlo do povišanja fluorescence samo pri nižjih koncentracijah, pri višjih pa je prišlo do znižanja fluorescence. Glede na način delovanja vinblastina, ki deluje na delitveno vreteno in ne direktno genotoksično, so taki rezultati pričakovani. Tudi pri drugih testnih substancah smo dobili pričakovane rezultate, najbolj se je povečala fluorescenca pri benzo(a)pirenu, kar potrjuje tudi to, da so stabilno transformirane HepG2 celice ohranile metabolno aktivnost (encime biotransformacije), sledil je cisplatin in metilmetansulfonat. Nadalje smo ugotovili tudi, da dobimo verodostojne rezultate povečanja fluorescence že po dveh dneh. Na osnovi rezultatov indukcije GFP fluorescence smo pripravili tudi članek, ki smo ga objavili v reviji *Radiology & Oncology* v januarju 2010, rezultate pa smo predstavili tudi na konferenci *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, ki je bil septembra v Nemčiji. V okviru konference so bili tudi objavljeni znanstveni prispevki v *IFBME proceedings*.

Zaradi težav z detektiranjem fluorescence GFP, ki jo moti avtofluorescenca celic, smo z elektroporacijo pripravili tudi stabilno transformirane celice HepG2 z DsRed, ki fluorescira v rdečem območju, kjer je autofluorescenca celic zaradi prisotnosti NADH, flavinov in aromatskih aminokislin, minimalna.

V tretjem letu smo optimizirali različne pogoje eksitacije in emisije za merjenje fluorescence DsRed proteina z uporabo različnih spektrofotometrov, ter rezultate primerjali tudi z meritvami na pretočnem citometru. Na osnovi dobljenih rezultatov smo za eksitacijo in emisijo začeli uporabljati filtre v območju 535 (eksitacija) in 590 (emisija) za detekcijo DsRed proteina. Nadalje smo v raziskave poleg 4 znanih genotoksičnih agensov, vključili tudi druge substance. Testirali smo več kot 20 substanc, ki se razlikujejo po genotoksičnosti oz. so negenotoksične. Stabilna linija HepG2 z inducibilnim promotorjem in reporterskim proteinom DsRed se je izkazala za še bolj ustrezno celično linijo za detekcijo stresa kot celična linija HepG2 s GFP. Indukcija povečanja fluorescence je namreč še bolj izrazita. Test smo nadalje optimizirali tudi tako, da ni več potrebno ločeno, na drugi mikrotitrski plošči meriti preživetje celic, temveč smo optimizirali test tako, da se na isti plošči najprej pomeni fluorescenca, nato pa še preživetje. Poleg tega smo pripravili matrico, kjer na eni plošči lahko sočasno merimo 4 različne substance, zraven pa je vedno prisotna tudi pozitivna kontrola. Kot pozitivno kontrolo uporabljamo metil metan sulfonat. Test smo tako razvili do te stopnje, da smo v sodelovanju s sodelavci iz Nacionalnega inštituta za biologijo s katerimi sodelujemo pri prapravi biosenzorskih celičnih sistemov, prijavili tudi patent za celice HepG2 DsRed. Patent je trenutno prijavljen v Sloveniji in je v postopku prijave v EU. Test renutno še validiramo in upamo, da bo pripravljen tudi za komercializacijo, saj ima v primerjavi s trenutno edinim komercialno dostopnim testom za genotoksičnost, ki temelji na uporabi suspenzijskih celic, ki nimajo encimov za biotransformacijo, prednost predvsem v tem, da test, ki smo ga razvili, temelji na uporabi metabolno aktivnih jetrnih HepG2 celicah, s katerimi lahko detektiramo tudi kemične substance, ki potrebujejo za aktivacijo prisotnost jetrnih encimov, ki sodelujejo v procesu biotransformacije. V pripravi pa je tudi članek.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Končni cilj zastavljenega projekta je pripraviti celične biosenzorske sisteme za detekcijo genotoksičnih in negenotoksičnih dejavnikov v okolju, ki lahko povzročajo dolgodobne učinke za žive organizme. V prvem letu raziskav smo dosegli vse zastavljene specifične cilje projekta in je delo potekalo po načrtu. Potrdili smo hipotezo, da z elektroporacijo lahko vnesemo plazmidno DNA v jetrne celice HepG2: poleg tega smo potrdili, da se z ustrezno antibiotično selekcijo da pripraviti stabilno transformirano celično linijo HepG2 s konstitutivnim promotorjem in reporterskim genom GFP z visoko ekspresijo GFP-ja in posledično močno fluorescenca ter

celično linijo z inducibilnim promotorjem z nizkim osnovnim nivojem fluorescence. V drugem letu raziskav smo dosegli vse zastavljene specifične cilje projekta. Pripravili smo transformirane celične linije - celične biosenzorske sisteme in začeli z njihovim testiranjem in validacijo. V drugem letu smo začeli s testiranjem in validacijo HepG2 GFP celične linije, kjer je reporterji gen pod kontrolo konstitutivnega in inducibilnega promotorja. Pripravili smo tudi celično linijo HepG2 DsRed, kjer smo zaradi problemov z avtofluorescenca celic, GFP reporterski protein zamenjali z DsRed proteinom. Začeli smo tudi s testiranjem te celične linije. V tretjem letu raziskav smo nadaljevali s testiranjem in validacijo HepG2 DsRed celične linije. Poleg 4 znanih genotoksikov, smo razširili testiranje in validacijo se na druge kemične substance in na obsevanje. Cilje projekta smo v celoti realizirali. Na osnovi pridobljenih rezultatov smo prijaviili patent za HepG2 DsRed celice.
--

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Vsi zastavljeni cilji projekta so bili realizirani in ni bilo sprememb programa.
--

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Elektrotransfekcija terapevtskih molekul v tkiva
		<i>ANG</i> Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues.
	Opis	<i>SLO</i> Članek zajema pregled najpomembnejše literature in ugotovitev na področju vnosa različnih terapevtskih molekul, predvsem plazmidne DNA in kratkih dvoverižnih RNA v različne celice in tkiva v zadnjih dveh letih.
		<i>ANG</i> The paper is a review of the literature and major findings in the field of electrotransfer of molecules in tissues. Electrotransfer of plasmid DNA and doublestranded RNA into tissues is covered, for the last two years.
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Gregor. Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues. Curr. opin. mol. ther. (Print), 2007, vol. 9, no. 6, str. 554-562. JCR IF (2006): 2.411
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	537211
2.	Naslov	<i>SLO</i> Pomen histoloških značilnosti tumorjev za uspešnost transfekcije z elektrogensko terapijo.
		<i>ANG</i> The effect of the histological properties of tumors on transfection efficiency of electrically assisted gene delivery to solid tumors in mice.
	Opis	<i>SLO</i> V članku opisujemo katere lastnosti tumorjev vplivajo na uspešnost transfekcije z elektroporacijo s poudarkom na velikosti celic in njihovi gostoti, kar je pomembno za načrtovanje primernih parametrov elektroporacije za uspešno transfekcijo celic tako v in vitro pogojih kot tudi čvrstih podkožnih tumorjev.
		<i>ANG</i> The paper describes which tumor characteristics influence efficacy of electrotransfection. The study was performed in vitro and in vivo on solid tumors in mice.
	Objavljeno v	MESOJEDNIK, Suzana, PAVLIN, Darja, SERŠA, Gregor, ČOR, Andrej, KRANJC, Simona, GROŠEL, Alenka, TEVŽ, Gregor, ČEMAŽAR, Maja. The effect of the histological properties of tumors on transfection efficiency of electrically assisted gene delivery to solid tumors in mice. Gene ther. (Basingstoke), 2007, vol. 14, no. 17, str. 1261-1269. JCR IF (2006): 4.782
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	514939
3.	Naslov	<i>SLO</i> Uporaba inducibilnih promotorjev v radioterapiji
		<i>ANG</i> The use of inducible promoters in radiotherapy
	Opis	<i>SLO</i> V članku je opisana uporaba genske terapije v kombinaciji z radioterapijo za zdravljenje tumorjev. Posebej so opisani inducibilni promotorji, ki se lahko uporabljajo v različne namene in se aktivirajo z različnimi vrstami stresa, kot so različni genotoksični dejavniki, vključno z obsevanjem
		The review paper describes the combined treatment of gene therapy and

		ANG	radiotherapy. The emphasis is put into the description of inducible promoters that can be used for different purposes and that are activated either by different chemical stressors or radiation.
	Objavljeno v		KAMENŠEK, Urška, SERŠA, Gregor. Targeted gene therapy in radiotherapy = [Ciljana genska terapija v radioterapiji]. Radiol. oncol. (Ljublj.), 2008, vol. 42, no. 3, str. 115-135.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		655483
4.	Naslov	SLO	Utišanje tarčnega gena z elektroprenosom shRNA molekul
		ANG	Silencing of target gene by electrotransfer of shRNA molecules
	Opis	SLO	Naša raziskava je pokazala, da je elektroporacija učinkovita metoda za pripravo stabilnih transformiranih celičnih linij ter za vnos plazmidne DNA, ki kodira shRNA, v mišje fibrosarkomske LPB celice. Elektrotransfekcija zeleno fluorescirajočih LPB fibrosarkomskih celic (LPBGFP) s plazmidno DNA, ki kodira shRNA, specifično za GFP, je zmanjšala izražanje GFP gena. To smo pokazali na nivoju proteinov, kot tudi z merjenjem intenzitete GFP fluorescence v celicah.
		ANG	The results of our study showed that electroporation is feasible and effective method for delivering of plasmid DNA expressing shRNA into tumor cells in vitro, which was shown through efficient silencing of targeted reporter gene for GFP. Imaging and measurements of GFP expression levels over time in vitro showed that electroporation in combination with plasmid DNA as gene delivery vector can induce prolonged gene silencing effect in rapidly dividing LPBGFP cells.
	Objavljeno v		VIDIĆ, Suzana, KAMENŠEK, Urška, ČEMAŽAR, Maja. Evaluation of shRNA-mediated gene silencing by electroporation in LPB fibrosarcoma cells = O vrednotenju utišanja genov z molekulami shRNA s pomočjo elektroporacije v LPB fibrosarkomskih celicah. Radiol. oncol. (Ljublj.), 2008, vol. 42, no. 2, str. 82-92.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		24489689
5.	Naslov	SLO	Razvoj humanega genotoksičnega biosenzorskega sistema na osnovi detekcije DNA poškodbe in indukcije genske ekspresije.
		ANG	Development of human cell biosensor system for genotoxicity detection based on DNA damage-induced gene expression.
	Opis	SLO	V članku opisujemo pripravo stabilne celične linije HepG2 GFP, v katero smo z elektroporacijo vnesli plazmid, ki nosi zapis za zeleno fluorescirajoči protein (GFP) pod kontrolo promotorja za gen p21. Če izpostavimo to celično linijo delovanju različnih genotoksinov, pride zaradi aktivacije promotorja za p21 do povečanega prepisovanja GFP, kar lahko preprosto merimo s fluorometrom. V članku smo opisali razvoj in validacijo testnega sistema celic s 4 genotoksini z znanim delovanjem.
		ANG	The paper describes the development of stably transformed HepG2 cell line. Gen encoding green fluorescent protein (GFP) under the control of promoter of p21 gene was introduced into the cell by means of electroporation. Exposure of the prepared cell line to different genotoxins leads to activation of p21 promoter and consequently increased GFP expression, that can be easily measured by fluorometer. In the paper the development and validation of cell biosensor system with 4 genotoxin with known mechanisms of action was presented.
	Objavljeno v		ŽAGER, Valerija, ČEMAŽAR, Maja, HRELJAC, Irena, LAH TURNŠEK, Tamara, SERŠA, Gregor, FILIPIČ, Metka. Development of human cell biosensor system for genotoxicity detection based on DNA damage-induced gene expression. Radiol. oncol. (Ljublj.), Mar. 2010, vol. 44, no. 1, str. 42-51.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		898427

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

			Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat
1.	Naslov	SLO	Uredništvo mednarodne revije
		ANG	Editor in chief of international journal
	Opis	SLO	Prof. Gregor Serša je glavni urednik revije Radiology and Oncology, ki letos izhaja že štirinštirideseto leto, v angleškem jeziku. Njen pomen je v promociji slovenske znanosti na področju radiologije in onkologije v širšem mednarodnem prostoru. Kvaliteta revije se vsako leto izboljšuje. V letu 2008 se je revija uvrstila v mednarodno bazo SCOPUS in Web of Science. V naslednjem letu bo dobila tudi faktor vpliva.
			Prof. Gregor Serša is Editor in Chief of the journal Radiology and Oncology,

		that has been published for 44 years. The mission of the journal is also to promote Slovenian research in the field of radiology and oncology internationally. The quality of the journal is constantly improving. In 2008 the journal has entered SCOPUS and Web of Science, in the next year it will obtain also IF.
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/en/research_and_education/medical_and_other_scientific_publication/radiology_and_oncology/ .
Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela
COBISS.SI-ID	32649472	
2. Naslov	SLO	Vabljen predavatelj
	ANG	Invited lecture
Opis	SLO	Vodja projekta in ostali člani skupine so v letu 2007 delo na projektu in rezultate predstavili kot vabljeni predavatelji na različnih domačih in mednarodnih kongresih ter na tujih univerzah.
	ANG	Principal investigator and other members of the team have in 2007 presented the results on the project as invited speakers in various national and international conferences.
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v		SERŠA, Gregor. Electrochemotherapy in treatment of cutaneous and subcutaneous metastases : results of the ESOPE study : XIXth International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics of the International Society of Bioelectrochemistry, Toulouse (France), April, 1-4, 2007. 2007.
Tipologija	1.06	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavatelj)
COBISS.SI-ID	468347	
3. Naslov	SLO	Predstavitev rezultatov projekta
	ANG	Presentation of the results of the project
Opis	SLO	Sodelavka na projektu 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.
	ANG	Maja Cemazar 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.
Šifra	B.05	Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi
Objavljeno v		Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi Objavljeno v ČEMAŽAR, Maja. Electrochemotherapy in treatment of cancer patients : [vabljen predavatelj na] Institute Claudius Regaud, Toulouse, 27th February 2008. 2008.
Tipologija	3.14	Predavanje na tuji univerzi
COBISS.SI-ID	567931	
4. Naslov	SLO	Organizator znanstvene konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji
	ANG	Organiser of scientific conference on experimental and translational oncology
Opis	SLO	Vodja projekta je bil organizator že 5. konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji, ki združuje slovenske znanstvenike, ki delujejo na tem področju. Konference se udeležuje tudi veliko število tujih predavateljev.
	ANG	Principal investigator of the project was organiser of the 5th conference on experimental and translational oncology. This conference joins together Slovenian researchers that work in this field. In addition, a lot of participants from other countries are attending this meeting.
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
Objavljeno		Organizator znanstvenega srečanja Objavljeno v SERŠA, Gregor (ur.), KOS, Janko (ur.), LAH TURNŠEK, Tamara (ur.), KRANJC, Simona (ur.), JEVNIKAR, Zala (ur.), OBERMAJER, Nataša (ur.). 5th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska

	v	gora, Slovenia, March, 26-30, 2008. Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2008. 157 str. ISBN 978-961-91302-2-3.
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID	238036736
5.	Naslov	<i>SLO</i> Vabljen predavanje
		<i>ANG</i> Invited lecture
	Opis	<i>SLO</i> Vodja projekta in ostali člani skupine so v letu 2007 delo na projektu in rezultate predstavili kot vabljeni predavatelji na različnih domačih in mednarodnih kongresih ter na tujih univerzah.
		<i>ANG</i> Principal investigator and other members of the team have in 2007 presented the results on the project as invited speakers in various national and international conferences.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja, TOZON, Nataša. Electrochemotherapy in veterinary oncology. V: KRAMAR, Peter (ur.), MIKLAVČIČ, Damijan (ur.), MIR, Lluís Maria (ur.). Electroporation based technologies and treatments : proceedings of the international scientific workshop and postgraduate course, November 11-17, 2007, Ljubljana, Slovenia. 1. izd. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, cop. 2007, str. 96-99.
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
	COBISS.SI-ID	2835066

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Namen projekta je s prepoznavanjem molekularnih sprememb v celicah pod vplivom karcinogenih dejavnikov napovedovati biološke spremembe, ki niso direktno smrtno za celice, ampak lahko vodijo do nastanka mutacij in s tem v dolgodobne učinke. Znano je namreč, da lahko človek zboli šele vrsto let po izpostavitvi določenim dejavnikom, ki povzročajo spremembe v celicah.

Cilj projekta je pripraviti celično linijo za zaznavo karcinogenih dejavnikov. Naš modelni sistem bo uporaben za določanje začetnih sprememb (poškodb) v celicah, ki lahko vodijo do zakasnjene aktivnosti oz. pojava bolezni in bo kot tak omogočil pravočasno ukrepanje za zaščito ljudi. Na osnovi znanja o molekularnih mehanizmi in možnih posledicah, ki lahko sledijo, bomo lahko napovedali dolgodobne biološke učinke ter predlagali priporočila za zaščito ljudi pred škodljivimi dolgodobnimi vplivi karcinogenih dejavnikov. Poleg tega naše raziskave predstavljajo razvoj in uporabo alternativnih metod, ki nadomeščajo uporabo živali v genotoksikoloških študijah.

ANG

The aim of the research project is to identify molecular changes due to carcinogenic factors and to predict biological changes in the cells. It is well established that disease symptoms occur only after several years post exposure to carcinogenic factors.

The goal of the project is also to establish a cell bank of transformed cell lines for detection of carcinogenic factors. Our model system will be useful for determination of early changes in cells, which may lead to late effects. All these parameters will enable measures to protect people from overexposure to carcinogenic factors. In addition, the proposed model enables the use of alternative methods. which replace the use of animals in genotoxicological studies.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V okviru projekta smo uspešno pripravili celične linije, ki delujejo kot učinkoviti biosenzorji. Taki biosenzorji imajo lahko široko aplikativno vrednost. Uporabili bi jih lahko za biološki monitoring v potencialno ogroženih okoljih, kjer pričakujemo povečane količine karcinogenih dejavnikov, ali pa ionizirajočega sevanja. Sistemi bi bili lahko uporabni tudi pri ugotavljanju poklicne izpostavitve različnim karcinogenim dejavnikom. Izdelek je v fazi prijave patenta – oddali smo ga v Sloveniji in v kratkem ga bomo tudi v EU.

Končni cilj projekta –celični biosenzorski sistem predstavlja tudi tržno zanimiv izdelek, saj bi lahko nadomestil mnogo dolgotrajajočih in dragih testov v farmacevtski industriji pri testiranju toksičnosti učinkovin, pri terenskih raziskavah o vplivu onesnaženosti okolja na zdravje človeka, ter tudi na delovnih mestih pri delavcih, ki delajo z ionizirajočim sevanjem.

ANG

In the frame of the project, we successfully developed cell line that can be used as a bio-sensors for carcinogenic substances. Such bio-sensors have broad applicability; they can be used in detection of environmental contamination and occupational exposure to chemical carcinogenic substances, as well as to ionizing radiation. Furthermore, new knowledge will be generated, monitored and intellectual property is going to be protected. A patent application was already submitted to Slovenian authorities and will be soon also to EU.

The goal of the project, cell based bio-sensor system is an interesting product that could be of commercial interest. It could replace some costly and time-consuming tests in the pharmaceutical industry, in environmental research of pollution that is hazardous for man as well as in working environments, where exposure to ionising irradiation is present.

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	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
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	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
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	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
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	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
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/varovanje 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	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
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. točki¹¹

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:

--	--	--

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Gregor Serša	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščenca oseba RO

Kraj in datum:

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/151

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² 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](#)

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

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ 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](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹¹ 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/2010 v1.00a

CD-20-79-35-5F-68-19-2C-70-F7-04-3F-61-A9-F6-E0-17-7B-A9-21