

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/219



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J3-4220
<b>Naslov projekta</b>	Vloga genetskih polimorfizmov na izid zdravljenja in pojav zapletov pri otrocih z rakom
<b>Vodja projekta</b>	10972 Janez Jazbec
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	9630
<b>Cenovni razred</b>	A
<b>Trajanje projekta</b>	07.2011 - 06.2014
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>1</sup>

SLO

Na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani vsako leto v povprečju zdravimo okrog 60 otrok z novo odkritim rakom. Kljub velikemu napredku v zdravljenju raka pri otrocih, je še vedno v 25-30 % primerov pričakovati smrten izid bolezni. Možna pot do nadaljnega izboljšanja rezultatov zdravljenja je v individualizaciji protokolov zdravljenja, pri čemer pa je potrebno najti načine, kako razlikovati bolnike, ki so bolj dovzetni za neželene stranske učinke zdravljenja od tistih z

boljšo toleranco.

Neželeni učinki kompleksne protitumorske kemoterapije, kot je kombinirana kemoterapija, ki se uporablja v sodobnih shemah zdravljenja malignih neoplazem, prizadenejo praktično vse organske sisteme. Genetski polimorfizmi povzročijo nastanek sprememb v proteinih, ki jih kodirajo, ki se običajno pri zdravem organizmu v normalnih razmerah ne manifestirajo. V patoloških ali ekstremnih razmerah, kot je zdravljenje malignoma z visokimi odmerki zdravil, ki so že v osnovi toksična, pa lahko majhne spremembe v aktivnosti encimov, ki so vpleteni v presnovo posameznih citostatikov, povzročijo nastanek klinično pomembnih stranskih učinkov.

V letu 2013 smo v soavtorstvu objavili rezultate randomizirane mednarodne raziskave intenzivne kemoterapije pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo. Pokazali smo, da s poenotenjem intenziviranih kemoterapevtskih shem dosežemo izboljšane rezultate na nacionalnih nivojih večine sodelujočih držav. V sodelovanju z raziskovalno skupino iz ZDA smo na primeru otroške akutne mieloblastne levkemije pokazali, da je pojavnost zapletov kemoterapije v objavljenih rezultatih kliničnih raziskav mnogokrat podcenjena. V klinični raziskavi na našem kliničnem oddelku smo z obsežnimi elektrofiziološkimi študijami objektivno opredelili pojav periferne nevropatije po zdravljenju z vinkristinom. Pokazali smo, da je pojav periferne nevropatije neodvisen od odmerka vinkristina. V nadaljevanju smo proučevali ali je različna nagnjenost k periferni nevropatiji po zdravljenju z vinkristinom povezana s prisotnostjo nekaterih polimorfizmov v genih, ki so vpleteni v presnovo in tkivno toksičnost vinkristina.

Dodatno smo v seriji publikacij objavili rezultate več farmakogenetskih študij. Proučevali smo polimorfizme encimov folatne poti in njihov vpliv na učinkovitost in varnost zdravljenja akutne limfoblastne levkemije, ne Hodgkinovega limfoma in osteosarkoma ter vpliv teh polimorfizmov na pojav sekundarnih neoplazem. Izdelali smo in-vitro model limfoblastoidnih celičnih linij na katerem bo mogoče napovedati stranske učinke zdravil in interakcije med njimi. Raziskovali smo tudi vpliv polimorfizmov popravljalnih mehanizmov DNA na pojav akutne limfoblastne levkemije in na uspešnost zdravljenja osteosarkoma.

ANG

We treat around 60 children with cancer every year at The department for pediatric hematology and oncology of University Pediatric Hospital in Ljubljana. Although an enormous progress was achieved in the survival rate of childhood cancer still in some 25-30% of all cases the outcome is fatal. A possible way of further improvement is individualization of treatment protocols by distinguishing patients with better tolerance of high dose chemotherapy from those who are more prone to severe toxic events in advance. On the other hand, improvement in quality of life of longterm survivors is of major importance. Therefore, determination of the individual toxicity profile is to be incorporated in cutting edge treatment protocols.

Gene polymorphisms cause usually slight if any modifications of certain proteins under normal healthy conditions. Importantly, under pathological conditions and extreme situations, such as cancer patients treated with highdose, very toxic therapies, these slight alterations in the different drug metabolic pathways might have major clinical significance.

In 2013, we co-authored The ALL ICBFM 2002 trial, which is a good example of international collaboration in pediatric oncology. A wide platform of countries able to run randomised studies in ALL has been established and the national results of treatment have generally improved. In collaboration with a group from the USA we performed the first comprehensive analyses of the US national trends in paediatric AML induction mortality and resource utilisation. Using resource utilisation data as a proxy for adverse events, adverse event rates reported on clinical trials substantially underestimated the clinical toxicities of all pediatric AML induction regimens. In a clinical study of patients treated with vincristine at our department we performed extensive electrophysiological studies to objectively determine even subclinical neuropathy after vincristine. We investigated whether the variation in development of peripheral neuropathy in children treated with vincristine, is related to the presence of polymorphisms in genes involved in the metabolism and toxicity of vincristine.

Additionally, we published a series of studies on pharmacogenetics of pediatric oncology. We evaluated the influence of methotrexate pathway polymorphisms on a treatment outcome in children with ALL. We also aimed to identify DNA repair polymorphisms contributing to the risk of second neoplasm in clinically well-characterized Slovenian patients treated for childhood ALL. Also, we evaluated how polymorphisms in the folate pathway and transporter genes influence treatment outcome in osteosarcoma patients.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>2</sup>

V letu 2013 smo objavili rezultate randomizirane mednarodne raziskave intenzivne kemoterapije pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo (rubrika 6). Pokazali smo, da s poenotenjem intenziviranih kemoterapevtskih shem dosežemo izboljšane rezultate na nacionalnih nivojih večine sodelujočih držav. Raziskava je izvrsten primer mednarodnega sodelovanja, saj sodelujoči prihajamo iz 15 držav širom sveta. Vzpostavili smo široko platformo raziskovalnih bolnišnic, ki lahko v prihodnje vodi randomizirane klinične raziskave na področju otroške onkologije v svetovnem merilu.

V sodelovanju z raziskovalno skupino iz ZDA smo z uporabo administrativnih podatkov osnovali multicentrično kohorto 1.686 otrok zdravljenih zaradi akutne mieloblastne levkemije. Kot prvi smo opravili celovito primerjavo trendov umrljivosti in porabe sredstev za zdravljenje otrok z akutno mieloblastno levkemijo (AML). Na podlagi inovativne analize administrativnih podatkov o dnevnem obračunu zdravstvenih sredstev smo ocenili pogostosti zapletov zdravljenja. Pokazali smo znatno podcenjenost pogostosti zapletov v dosedaj objavljenih rezultatih randomiziranih kliničnih raziskav na področju otroške AML.

V klinični raziskavi na našem kliničnem oddelku smo objektivno opredelili pojav periferne nevropatije po zdravljenju z vinkristinom. V raziskavo smo vključili 52 bolnikov. Pri vseh smo poleg rutinske klinično nevrološke preiskave opravili obsežno elektrofiziološko preiskavo pred prvim odmerkom vinkristina in po 8-16 tednih po pričetku zdravljenja z vinkristinom. Merili smo prevodne hitrosti po motoričnih živcih ter distalne latence in združene mišične akcijske potenciale obojestransko peronealno, eno ali obojestransko po medianem in po ulnarjem živcu. Senzorne akcijske potenciale in distalne latence smo merili na suralnem in medianem živcu. Dodatno smo merili še avtonomi odziv po povrhnji stimulaciji kože. Z omenjenimi preiskavami smo med bolniki ugotovili signifikantne razlike v izmerjenih parametrih periferne nevropatije, ki jih ni mogoče pojasniti z različnimi shemami oz. odmerki vinkristina. Pri vseh bolnikih smo pred izhodno elektrofiziološko preiskavo opravili izolacijo DNA za molekularno genetske raziskave. Analizirali smo polimorfizme genov, za katere je znano, da sodelujejo pri metabolizmu in toksičnosti vinkristina. Ugotovili smo, da polimorfizmi tarčnih genov (ABCB1, CYP3A5) v naši skupini bolnikov ne pojasnijo razlik v periferni nevropatiji. Poleg izhodno določenih genov smo opravili še genotipizacijo polimorfizma na genu CEP72, za katerega so v pred kratkim objavljeni raziskavi (2015) pokazali, da bi lahko predstavljal dodaten vzrok za večje nagnenje k toksičnosti vinkristina. V naši raziskavi nismo ugotovili signifikantnih razlik glede na genotip CEP72, pokazal pa se je trend za pojav težje nevropatije v podskupini otrok ki so homozigoti za genotip TT na omenjenem genu.

V seriji publikacij smo objavili rezultate več farmakogenetskih raziskav. Proučevali smo povezave genetskih polimorfizmov folatne poti s farmakokinetiko in toksičnostjo metotreksata ter preživetjem pri akutni limfoblastni levkemiji in malignem limfomu. Raziskali smo vpliv polimorfizmov v SLC19A1, MTHFR in ABCB1 na plazemsko koncentracijo metotreksata in ocenili izpostavljenost MTX pri posameznih bolnikih in pri tem študirali genetske variabilnosti v presnovni poti folata. Ugotovili smo, da se očistek MTX zmanjša pri bolnikih z genotipom MTHFR 677TT. Genetski polimorfizmi v folatni metabolni poti in SLC19A1 so bile povezane s MTX toksičnostjo. Noben od preiskovanih polimorfizmov pa ni vplival na preživetje.

Nadalje smo raziskovali smo ali polimorfizem SLC19A1 G80A vpliva na raven MTX v plazmi, na tveganje za pojav neželenih učinkov MTX in na učinkovitost zdravljenja z MTX. Namen je bil tudi ugotoviti povezavo med posameznimi haplotipi SLC19A1 in z MTX povezanimi neželenimi učinki pri otrocih in mladostnikih z ALL. Razviti smo želeli tudi populacijski farmakokinetični model za MTX v visokem odmerku, s pomočjo katerega bi lahko opredelili dejavnike, ki vplivajo na variabilnost farmakokinetike MTX pri bolnikih z ALL. Izsledki raziskave so pokazali, da bi bila genotipizacija SLC19A1 lahko eden izmed dejavnikov, ki bi pripomogel k varnejšemu in učinkovitejšemu zdravljenju z visokimi odmerki MTX, predvsem za opredelitev skupine bolnikov, ki jih ogroža levkopenija, saj smo ugotovili, da imajo bolniki z genotipom SLC19A1 80GG večje tveganje za pojav levkopenije. Nadalje smo pokazali, da neželeni učinki MTX niso neposredno povezani le z izpostavitvijo MTX in da je pojav neželenih učinkov po visokih odmerkih MTX morda bolj odvisen od maksimalne koncentracije zdravila kot od površine pod krivuljo plazemske koncentracije zdravila. Novost raziskave sta tudi bioinformatični pristop izbora preučevanih SNPov in populacijsko farmakokinetično modeliranje, s pomočjo katerega bi lahko v klinični praksi določili ciljno izpostavitvev MTX in predvideli farmakokinetiko MTX pri posameznemu bolniku glede na njegove telesne in genetske značilnosti, ter temu prilagodili ustrezne podporne ukrepe. Naša raziskava je aplikativne narave in ima zlasti velik pomen za racionalno farmakoterapijo. Farmakogenetski pristop bi lahko

pripomogel k učinkovitejšemu in varnejšemu zdravljenju s citotoksičnim zdravilom MTX oziroma k izbiri najbolj učinkovitega odmerka zdravila za posameznega bolnika.

Na področju osteosarkoma smo raziskovali polimorfizme v genih encimov folatne poti in v transportnih genih ter njihov vpliv na izid zdravljenja. Vključili smo 44 bolnikov z osteosarkomom in jih genotipizirali za 11 polimorfizmov. Pokazali smo, da polimorfizmi gena *SLCO1B1* vplivajo na preživetje in bi lahko služili kot farmakogenetski marker za napoved izida. Nadalje smo v skupini 66 bolnikov z osteosarkomom raziskovali variabilnost v genih za popravilne mehanizme DNK in njihov vpliv na toksičnost zdravljenja s cisplatinom. Pokazali smo, da bi omenjeni polimorfizmi lahko služili kot napovedni dejavnik zapletov zdravljenja s cisplatinom. To bi omogočilo t.i. personalizacijo kemoterapije, kar bi lahko privedlo do boljšega varnostnega profila kemoterapije in boljšega izida.

#### 4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

Pri delu smo sledili načrtanim raziskovalnim ciljem. V sodelovanju z mednarodnim konzorcijem raziskovalnih skupin smo objavili rezultate odmevne randomizirane mednarodne raziskave intenzivne kemoterapije pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo. Sodelovanju z raziskovalno skupino iz ZDA smo na primeru otroške akutne mieloblastne levkemije pokazali, da so zapleti pri kliničnih raziskavah mnogokrat podcenjeni.

V letu 2013 smo zaključili časovno zahtevnejši, klinični del raziskave o pojavu periferne nevropatije po zdravljenju z vinkristinom, to je nabor preiskovancev in celostno nevrološko ter elektrofiziološko preiskovanje. Končna velikost skupine znaša 52 preiskovancev in je znotraj okvirja primerljivih raziskav. Končno število vključenih bolnikov je nekoliko pod prvotno načrtovanim. Razlog je predvsem v naravnem poteku maligne bolezni, zaradi katerega nekateri bolniki niso izpolnjevali kriterijev za elektrofiziološko testiranje. Kljub temu smo prišli do pomembnih zaključkov na področju farmakogenetike zdravljenja z vinkristinom, ki na neodvisni skupini otrok potrjujejo večje tveganje za nastanek nevropatije pri podskupini otrok s specifičnim polimorfizmom. Članek iz te raziskave je v zaključni fazi pred oddajo. Poleg omenjene smo opravili še serijo farmakogenetskih raziskav in skupno iz tega področja objavili 11 SCI člankov.

Nadalje smo člani raziskovalne skupine objavili še članek dvojno slepe prospektivne raziskave o učinkovitosti propolisa za zdravljenje mukozitisa po kemoterapiji. Uspešno smo zaključili tudi prospektivno raziskavo vnetnih markerjev za napoved težke okužbe v sklopu febrilne nevtropenije po kemoterapiji.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>4</sup>

Sprememb v programu ni bilo.

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

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	1232812	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Intenzivna kemoterapija akutne limfoblastne levkemije pri otrocih: rezultati randomizirane medcelinske raziskave ALL ICBFM 2002
		ANG	Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL ICBFM 2002

Opis	SLO	<p>V letih 2002 do 2007 je mednarodni konzorcij Berlin Frankfur Muenster izvajal prospektivno randomizirano klinično raziskavo (ALL IC BFM 2002) zdravljenja otrok z akutno limfoblastno levkemijo. V raziskavo so bili vključeni centri v 15 državah. Cilj raziskave je bil ovradnotenje učinka odložene intenzifikacijena izhod boleznii v vseh rizičnih skupinah. V raziskavo je bilo vključenih 5060 bolnikov, ki so bili razporejeni v tri skupine glede na tveganje za ponovitev boleznii. Načrt randomizacije odložene intenzifikacije: Bolniki s standardnim tveganjem: dva dvotedenska protokola (Protokol III) napram sedemtedenskemu protokolu (protokol II); bolniki z intermediarnim tveganjem protokol III X 3 napram protokolu II; bolniki z visokim tveganjem protokol III X 3 napram bodisi protokolu II X2 ali 3 HR blokom z enim protokolom II. Pri 5 letih opazovalnega časa je bila verjetnost dogodkaprostega preživetja in celokupnega preživetja 74% in 82% za celotno kohorto 5060 bolnikov; 81% in 90% za skupino s standardnim tveganjem, 75% in 83% za bolnike z intermediarnim tveganjem in 55% in 62% za bolnike z visokim tveganjem. Intenzivirana kemoterapija ni izboljšala odstotkov preživetja.</p> <p>Klinična raziskava ALL IC BFM 2002 je dober primer mednarodnega sodelovanja na področju otroške onkologije. Oblikovana je bila široka platforma centrov, ki so sposobni izvajati randomizirane raziskave na področju akutne limfoblastne levkemije pri otrocih.</p>	
	ANG	<p>From 2002 to 2007, the International BerlinFrankfurtMünster Study Group conducted a prospective randomized clinical trial (ALL ICBFM 2002) for the management of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 15 countries on three continents. The aim of this trial was to explore the impact of differential delayed intensification (DI) on outcome in all risk groups. For this trial, 5,060 eligible patients were divided into three risk groups according to age, WBC, early treatment response, and unfavorable genetic aberrations. DI was randomized as follows: standard risk (SR), two 4week intensive elements (protocol III) versus one 7week protocol II; intermediate risk (IR), protocol III × 3 versus protocol II × 1; high risk (HR), protocol III × 3 versus either protocol II × 2 (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica [AIEOP] option), or 3 HR blocks plus single protocol II (BerlinFrankfurtMünster [BFM] option). At 5 years, the probabilities of eventfree survival and survival were 74% (± 1%) and 82% (± 1%) for all 5,060 eligible patients, 81% and 90% for the SR (n = 1,564), 75% and 83% for the IR (n = 2,650), and 55% and 62% for the HR (n = 846) groups, respectively. No improvement was accomplished by more intense and/or prolonged DI.</p> <p>The ALL ICBFM 2002 trial is a good example of international collaboration in pediatric oncology. A wide platform of countries able to run randomized studies in ALL has been established. Although the alternative DI did not improve outcome compared with standard treatment and the overall results are worse than those achieved by longer established leukemia groups, the national results have generally improved.</p>	
	Objavljeno v	Grune & Stratton; Journal of clinical oncology; 2013; Vol. 32, iss. 4; str. 174-84; Impact Factor: 17.960; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; A'': 1; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Stary Jan, Jazbec Janez	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	864940	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Konkordantna akutna mieloblastna levkemija pri monozigotnih dvojčicah, ki delita genomsko in pridobljeno mutacijo v genu CEPBalfa s 13 letnim zamikom v prezentaciji boleznii	

	ANG	Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein [alpha] with 13 years difference at onset
Opis	SLO	Nekaj parov enojajčnih dvojčkov z istim tipom levkemije je opisanih do sedaj. Interval med se nastopom očitne bolezni je pri vsakem od dvojčkov je različna, časovni interval variira od nekaj mesecev do nekaj let . Pri edinstvenem primeru enojajčnih in monohorionskih dvojčic , ki sta razvili AML z nenavadno dolgo razliko med nastopoma bolezni, smo raziskovali genetsko ozadje. Obe dvojčici sta nosilki zarodne N terminalne mutacije z zamikom bralnega okvirja v genu CEBPA in sicer delecije 19 baznih parov (c.147_165del , p.Glu50fs). Zanimivo je, da sta imeli obe dvojčici v času diagnoze AML dodatno identično somatsko mutacijo v C terminalni regiji in sicer inframe insercijo aminokisline lizin (c.936_937dup) imela tudi tretjo mutacijo v C terminalnem delu gena CEBPA in sicer inframe delecijo 50 aminokislin (c.911_1060del , p.304 353del) . Predvidevamo, da se je druga mutacija pojavila v eni izmed dvojčic in se interplacentalno prenesla v drugo dvojčico. Singenična dajalka kostnega mozga je razvila AML 13 let po diagnozi svoje dvojčice .
	ANG	Few monozygotic twin pairs with concordant leukemia has been described so far. The interval between the onsets of overt disease in each of the twins is variable usually from some months to some years. We present a unique case of monozygotic and monohorionic twins who developed AML with unusually long difference of disease onset, in which we investigated the genetic background. Both twins carried a germline Nterminal frameshift CEBPA mutation, a 19base pair deletion (c.147_165del, p.Glu50fs). Interestingly, at the time of diagnosis of AML both twins carried an additional identical somatic Cterminal mutation: an inframe insertion of aminoacid lysine (c.936_937dupAAG, p.313_314insLys). Twin A, also had the third mutation in Cterminal part of CEBPA gene, somatic inframe deletion of 50 aminoacids (c.911_1060del, p.304353del). We suspect that this mutation has arisen in one twin and has been interplacentaly transferred to other twin in utero. The syngenic bone marrow donor twin developed AML 13 years after the diagnosis of her twin.
Objavljeno v		I Pensiero Scientifico; Haematologica; 2013; Vol. 98, iss. 7; str. e73-e74; Impact Factor: 5.868;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.037; A': 1; WoS: MA; Avtorji / Authors: Debeljak Maruša, Kitanovski Lidija, Pajič Tadej, Jazbec Janez
Tipologija		1.03 Kratki znanstveni prispevek
3.	COBISS ID	30911449 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana klinična raziskava učinkovitosti propolisa pri preprečevanju in zdravljenju s kemoterapijo povzročene okvare ustne sluznice.
	ANG	A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children
		Z dvojno slepo randomizirano in s placebom kontrolirano raziskavo smo želeli ugotoviti učinkovitost premazovanja ustne sluznice s propolisom pri preprečevanju in zdravljenju VUS, ki se je pojavilo pri otrocih z rakom, ki so se zdravili s kemoterapijo. Ugotoviti smo želeli tudi, ali je imel propolis posreden vpliv na spremembo telesne teže bolnikov in ali je pri bolnikih z VUS vplival na porabo protibolečinskih zdravil, potrebo po oskrbi s parenteralno prehrano ter na število dni dodatne hospitalizacije. Bolnike z rakom, stare od 1-19 let, ki so se zdravili s kemoterapijo, smo

	Opis	<p>SLO</p> <p>zaporedno vključevali v raziskavo in jih z žrebom razdelili v testno skupino (n = 19) in kontrolno skupino (n = 21). Vsi bolniki so dobili navodila za ustno nego, dvakrat dnevno pa so si ustne sluznice od začetka kemoterapije preventivno ali zaradi zdravljenja razjed premazovali še s propolisom ali placebom. Stanje ustne sluznice smo pri bolnikih ocenjevali s pomočjo modificiranih Eilersovih navodil za oceno ust (OAG). Bolnike smo spremljali v bolnišnici ves čas zdravljenja s kemoterapijo ali prvih 6 mesecev zdravljenja s kemoterapijo. Spremljali smo hude oblike VUS, ki so bile z OAG ocenjene s stopnjo 3 (OAG3). Podatke o OAG3 smo razvrstili v 3 spremenljivke: epizoda VUS, trajanje VUS, ki je predstavljalo število pregledov bolnika, na katerih smo zabeležili OAG3, in razsežnost VUS, ki je predstavljala število vseh OAG3, ki smo jih zabeležili pri bolniku. Z metodo glavnih komponent (redukcijska metoda) smo tvorili novo spremenljivko (FTR), ki je bila O sestavljena iz frekvence epizod VUS, povprečnega trajanja epizod pri bolniku in povprečne razsežnosti VUS pri bolniku, in to spremenljivko uporabili kot odvisno spremenljivko v ANCOVA modelu. Spremenljivke so bile med seboj močno povezane (Pearson <math>r &gt; = 0.80</math>). Z eno komponento smo pojasnili 90% variance spremenljivk. Kot sospremenljivko smo uporabili število obiskov, ko je preiskovalec zabeležil, da bolnik prejema eno ali več vrst najpogostejših kemoterapevtskih agensov, ki najverjetneje povzročajo VUS (citotoksični antibiotiki, rastlinski derivati, antimetaboliti ali alkilirajoči agensi), in tako izločili morebiten vpliv sospremenljivke na odvisno spremenljivko FTR. Hude oblike VUS smo zabeležili pri 42% bolnikov v testni skupini in 48% bolnikov v kontrolni skupini. V porazdelitvi epizod VUS (<math>p = 0,63</math>), trajanju (<math>p = 0,75</math>) in razsežnosti VUS (<math>p = 0,56</math>) med testno in kontrolno skupino ni bilo statistično značilnih razlik. Analiza kovarianc z ANCOVA metodo, kjer je bila kumulativna FTR spremenljivka odvisna spremenljivka, je pokazala, da razlika med testno in kontrolno skupino ni bila statistično značilna (<math>p = 0,59</math>). Posledično nismo potrdili statistično značilnih razlik v spremembi telesne teže pri bolnikih niti razlik med skupinama v številu dni, ko so bolniki med VUS potrebovali protibolečinska zdravila in številu dni, ko so bili bolniki zaradi VUS oskrbovani s parenteralno prehrano, ter številu dni dodatne hospitalizacije zaradi VUS.</p> <p>Rezultati raziskave nakazujejo, da propolis nima pozitivnih učinkov pri preprečevanju ali zdravljenju hudih oblik VUS, zato uporabe propolisa bolnikom s hudim VUS ne priporočamo</p>
	ANG	<p>Objectives Chemotherapy-induced oral mucositis (OM) is a debilitating side effect. In addition to standard therapy, patients often use complementary and alternative medicine to treat OM. Design Double blind randomised placebo controlled study assessing propolis (bee glue) efficacy for chemotherapy-induced severe OM treatment. Setting University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia. Interventions Paediatric patients undergoing chemotherapy were randomly assigned to propolis (n=19) or placebo groups (n=21). Patients were introduced to a unified oral care protocol and asked to apply propolis or placebo to vestibular mucosa twice daily. Oral mucosa was assessed with the Oral Assessment Guide (OAG) twice a week when the patients were in hospital. Patients were followed for the period of the chemotherapy or for the first 6 months of the chemotherapy. An OAG score of 3 was considered to be severe OM and analysed. Main outcome measurements Three dependent variables (a) OM episode frequency, (b) mean number of assessment visits, at which an OAG 3 score was noted, expressing mean OM duration, (c) mean number of OAG 3 scores expressing mean OM severity) were reduced to a single variable using principal component analysis. A new variable (FDS) was used as the dependent variable in ANCOVA model analysis to show the differences between study</p>

		groups.ResultsSevere OM was seen in 42% and 48% of patients in the propolis and placebo group, respectively. FDS was not statistically significant between study groups (p=0.59).ConclusionsAccording to our study results, propolis cannot be recommended for severe OM treatment.
	Objavljeno v	Churchill Livingstone; Complementary therapies in medicine; 2013; Vol. 21, iss. 4; str. 306-312; Impact Factor: 2.216;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.46; A': 1; WoS: OI; Avtorji / Authors: Tomažević Tanja, Jazbec Janez
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	668844 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Analiza umrljivosti in zapletov zdravljenja med indukcijo remisije pri otrocih z akutno mieloblastno levkemijo
		<i>ANG</i> Induction mortality and resource utilization in children treated for acute myeloid leukemia at free-standing pediatric hospitals in the United States
	Opis	<i>SLO</i> Z raziskavo smo kot prvi opravili celovito primerjavo za ZDA reprezentativnih trendov umrljivosti in porabe sredstev za zdravljenje otrok z akutno mieloblastno levkemijo (AML). Ocena pogostosti zapletov zdravljenja izpeljana iz dnevnega obračuna zdravstvenih sredstev je pokazala znatno podcenjenost zapletov v dosedaj objavljenih rezultatih randomiziranih kliničnih raziskav na področju otroške AML.
		<i>ANG</i> This study is the first comprehensive analyses of the US national trends in pediatric AML induction mortality and resource utilization. Using resource utilization data as a proxy for adverse events, adverse event rates reported on clinical trials substantially underestimated the clinical toxicities of all pediatric AML induction regimens.
	Objavljeno v	John Wiley & Sons; Cancer; 2013; Vol. 119, iss. 10; str. 1916-1923; Avtorji / Authors: Kavčič Marko
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	30003929 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Vpliv DNA popravljajnih mehanizmov na razvoj sekundarnih neoplazm po zdravljenju akutne limfoblastne levkemije v otroštvu
		<i>ANG</i> DNA repair polymorphisms influence the risk of second neoplasm after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia
	Opis	<i>SLO</i> Namen: Otroci zdravljeni za akutno limfoblastno levkemijo (ALL) imajo povečano tveganje za razvoj sekundarnih neoplazm. Namen raziskave je bil ugotoviti, če polimorfizmi v popravljajnih mehanizmih DNK prispevajo k tveganju za razvoj sekundarnih novotvorb pri klinično dobro opredeljenih bolnikih, zdravljenih za ALL v otroštvu. Metode: V raziskavo o bili vključeni pediatrični bolniki z diagnozo ALL med letoma 1971 in 2001. Pri primerih s sekundarno neoplazmo in dveh ustreznih kontrolah smo genotipizirali izbrane polimorfizme za 11 popravljajnih mehanizmov DNA. Rezultati: Med 359 pediatričnih bolnikov z ALL je sekundarna novotvorba nastala pri 20 bolnikih. Odmerek radioterapije (p = 0,011), epipodophyllotoxini (P = 0,006), in odmerek antraciklinov (p <0,001) so značajski dejavniki smo opazili povezavo med 1197G alelom NBN in povečanim tveganjem za sekundarne novotvorbe (RR = 4,36, 95% IZ: 1,1915,98, P = 0,026), medtem ko je tveganje manjše pri prenašalcih XRCC3316Galelav primerjavi z bolniki z divjim genotipom (RR = 0,20, 95% IZ: 0,040,99, p = 0,049). Zaključek: Naši rezultati kažejo na pomembno vlogo NBN 1197A> G in XRCC3316A> G polimorfizmov pri razvoju sekundarnih novotvorb pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi ALL v otroštvu.



	ANG	areconsidered to be at increased risk of developing second neoplasm. The aim of our study was to identify DNA repair polymorphisms contributing to the risk of second neoplasm in clinically well-characterized Slovenian patients treated for childhood ALL. Methods: Pediatric patients diagnosed with ALL between 1971 and 2001 were included in the study. According to the identified clinical risk factors for second neoplasm, a matched set of cases with second neoplasm and controls was selected and genotyped for 11 DNA repair polymorphisms. Results: Among 359 pediatric patients with ALL, 20 second neoplasms were observed. The dose of radiotherapy ( $P = 0.011$ ), administration of epipodophyllotoxins ( $P = 0.006$ ), and the dose of anthracyclines ( $P < 0.001$ ) showed a significant association with the risk of second neoplasm. Among genetic factors, we observed a significant association of NBN 1197G allele with increased risk of second neoplasms ( $RR = 4.36$ ; 95 % CI: 1.19-15.98; $P = 0.026$ ), while the risk was decreased in carriers of XRCC3-316G allele compared with patients with wild-type genotype ( $RR = 0.20$ ; 95 % CI: 0.04-0.99; $P = 0.049$ ). Conclusions: Our results suggest an important role of NBN 1197A>G and XRCC3-316A>G polymorphisms in the development of second neoplasm in patients treated for childhood ALL.
Objavljeno v		Springer; J. F. Bergmann; Journal of cancer research and clinical oncology; 2012; Vol. 7, iss. 10; str. 1609-1617; Impact Factor: 2.914; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; WoS: DM; Avtorji / Authors: Erčulj Nina, Faganel Barbara, Debeljak Maruša, Jazbec Janez, Dolžan Vita
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	274390272 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Napovedna vrednost lipopolisaharid vezujoče beljakovine za bakteriemijo in klinično sepso pri otrocih s febrilno nevtropenijo
		ANG Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein.
	Opis	SLO Prospektivno smo merili koncentracije LBP, PCT, IL-6 in CRP v dveh zaporednih dneh v 90 epizodah febrilne nevtropenije, ki se je pojavila pri 47 otrocih. Za vsak biomarker smo opravili analizo krivulje (Receiver operating characteristic curve analysis) in s tem poskušali napovedati bakteriemijo, klinično sepso in težko potekajočo sepso. 18 (od 90) epizod FN smo opredelili kot bakteriemijo/klinično sepso. Na oba dneva so imeli vsi biomarkerji nizko do zmerno diagnostično točnost za sepso. Med njimi ni bilo statistično pomembnih razlik (AUC za LBP 0,648 in 0,714; za PCT 0,665 in 0,744; za CRP 0,695 in 0,828). Primerjava AUC biomarkerjev z AUC maksimalne telesne temperature ob sprejemu prav tako ni pokazala pomembne razlike. Pri hudi sepsi sta bila najbolj diagnostična IL-6 in PCT. Ob sprejemu in po 24 urah je LBP manj točen kot IL-6, PCT in CRP za napovedovanje bakteriemije/klinične sepse.
		Concentrations of LBP, procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were prospectively measured on two consecutive days in 90 FN episodes experienced by 47 children. Receiver operating

		<p>characteristic curve analysis was performed for each biomarker to predict bacteremia/clinical sepsis and severe sepsis.</p> <p>RESULTS:</p> <p>Eighteen of the 90 episodes were classified as bacteremia/clinical sepsis. On both days 1 and 2, all biomarkers had a low to intermediate diagnostic accuracy for sepsis, and no significant differences were found between them (area under the curve (AUC) for LBP, 0.648 and 0.714; for PCT, 0.665 and 0.744; for IL-6, 0.775 and 0.775; and for CRP, 0.695 and 0.828). Comparison of their AUCs to the AUC of maximum body temperature on admission (AUC = 0.668) also failed to show any significant differences. In severe sepsis, however, the best diagnostic accuracies were found for IL-6 and PCT (AUC 0.892 and 0.752, respectively), and these were significantly higher than those for LBP (AUC 0.566) on admission.</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>On admission and 24 h later, the LBP concentration is less accurate for predicting bacteremia/clinical sepsis compared to IL-6, PCT, and CRP.</p>
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[L. Kitanovski]; 2014; 98 f.; Avtorji / Authors: Kitanovski Lidija
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
2.	COBISS ID	264966400 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Vpliv genetske variabilnosti prenosa metotreksata na izid zdravljenja otrok z levkemijo</p> <p><i>ANG</i> Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Eno izmed temeljnih zdravil za zdravljenje ALL v otroškem obdobju je metotreksat (MTX), ki prehaja preko prenašalca reduciranega folata 1 (SLC19A1) v celico, kjer zavre delovanje encimov folatne poti. Polimorfizem rs1051266 v genu SLC19A1 (SLC19A1 G80A) je povezan s spremenjenim načinom prenosa MTX preko SLC19A1 v celico. V več kliničnih raziskavah so raziskovali povezavo med polimorfizmom SLC19A1 G80A in neželenimi učinki MTX ter z izidom zdravljenja pri bolnikih z ALL, vendar so izsledkih raziskav nekonsistentni, poleg tega pa so v omenjenih študijah raziskovali večinoma le vpliv posameznega SNP v SLC19A1 na pojavljanje neželenih učinkov in/ali izid zdravljenja z visokimi odmerki MTX. Namen raziskave je bil ugotoviti ali polimorfizem SLC19A1 G80A vpliva na raven MTX v plazmi, na tveganje za pojav neželenih učinkov MTX in na učinkovitost zdravljenja z MTX. Nadalje je bil namen ugotoviti povezavo med posameznimi haplotipi SLC19A1 in z MTX povezanimi neželenimi učinki pri otrocih in mladostnikih z ALL. Razviti smo želeli tudi populacijski farmakokinetični model za MTX v visokem odmerku, s pomočjo katerega bi lahko opredelili dejavnike, ki vplivajo na variabilnost farmakokinetike MTX pri bolnikih z ALL. V raziskavo smo vključili otroke in mladostnike z ALL. S postopkom genotipizacije smo določili polimorfizem v SLC19A1. Površino pod krivuljo plazemske koncentracije MTX (AUC) smo pri vsakem bolniku ocenili iz individualne Bayesove ocene plazemskega očistka MTX in sicer kot razmerje med danim odmerkom MTX in njegovim plazemskim očistkom. Označevalne SNP smo izbrali iz podatkovne baze HapMap s pomočjo programskega kompleta HaploView. Haplobloke SLC19A1 in vezavno neravnovesje (LD) med izbranimi SNP smo vizualizirali s pomočjo programskega kompleta HaploView. Izsledki raziskave so pokazali, da bi bila genotipizacija SLC19A1 lahko eden izmed dejavnikov, ki bi pripomogel k varnejšemu in učinkovitejšemu zdravljenju z visokimi odmerki MTX, predvsem za</p>

		<p>opredelitev skupine bolnikov, ki jih ogroža levkopenija, saj smo ugotovili, da imajo bolniki z genotipom SLC19A1 80GG večje tveganje za pojav levkopenije (<math>p=0,002</math>). Nadalje smo pokazali, da neželeni učinki MTX niso neposredno povezani le z izpostavitvijo MTX in da je pojav neželenih učinkov po visokih odmerkih MTX morda bolj odvisen od maksimalne koncentracije zdravila kot od površine pod krivuljo plazemske koncentracije zdravila.</p>
	ANG	<p>The study population comprised 64 children with ALL/ML (age 1.6–16.8 years) who had received a total of 252 MTX courses (2–4 per patient). Common putative functional polymorphisms in the SLC19A1, MTHFR, MS, MTRR, TS and ABCB1 genes were analysed by PCR-based genotyping. Nonlinear mixed effects modelling was used for the pharmacokinetic analysis.</p> <p>Results The population typical value of clearance was 7.43 L/h (inter-individual variability 43.9%), central compartment volume was 16.7 L (46.6%), peripheral compartment volume was 2.6 L (63.3%) and distribution clearance was 0.0952 L/h (66.6%). MTX clearance decreased to 73.8% in patients with the MTHFR 677TT genotype.</p> <p>Patients homozygous for the variant MTHFR 1298A&gt;C [odds ratio (OR)0.14, 95% confidence interval (CI)0.037–0.54] and SLC19A1 80A&gt;G (OR0.15, 95% CI0.039–0.60) were at decreased risk for leucopenia. The TS 2R&gt;3R polymorphism was associated with a lower incidence of thrombocytopenia (OR0.15, 95% CI0.039–0.61) and mucositis (OR0.016, 95% CI 0.0012–0.20). In contrast, the MTHFR 677TT polymorphism was associated with an increased incidence of mucositis (OR23, 95% CI2.1–240).</p> <p>Conclusions A population pharmacokinetic model developed in this study implies only a limited influence of genetic factors on the systemic disposition of MTX. Clearance is moderately reduced in patients with the MTHFR 677TT genotype. Genetic polymorphisms in the folate metabolic pathway and SLC19A1 were associated with HD-MTX toxicity.</p>
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[B. Faganel Kotnik]; 2012; 83 f.; Avtorji / Authors: Faganel Barbara
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
3.	COBISS ID	274056960
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Učinkovitost propolisa pri preprečevanju in zdravljenju vnetja ustne sluznice pri otrocih, zdravljenih s kemoterapijo</p>
		<p><i>ANG</i> A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children.</p>
		<p>Z dvojno slepo randomizirano in s placebom kontrolirano raziskavo smo želeli ugotoviti učinkovitost premazovanja ustne sluznice s propolisom pri preprečevanju in zdravljenju VUS, ki se je pojavilo pri otrocih z rakom, ki so se zdravili s kemoterapijo. Ugotoviti smo želeli tudi, ali je imel propolis posreden vpliv na spremembo telesne teže bolnikov in ali je pri bolnikih z VUS vplival na porabo protibolečinskih zdravil, potrebo po oskrbi s parenteralno prehrano ter na število dni dodatne hospitalizacije.</p> <p>Bolnike z rakom, stare od 1–19 let, ki so se zdravili s kemoterapijo, smo zaporedno vključevali v raziskavo in jih z žrebom razdelili v testno skupino (<math>n = 19</math>) in kontrolno skupino (<math>n = 21</math>).</p> <p>Hude oblike VUS smo zabeležili pri 42% bolnikov v testni skupini in 48%</p>

Opis	SLO	<p>bolnikov v kontrolni skupini. V porazdelitvi epizod VUS (<math>p = 0,63</math>), trajanju (<math>p = 0,75</math>) in razsežnosti VUS (<math>p = 0,56</math>) med testno in kontrolno skupino ni bilo statistično značilnih razlik. Analiza kovarianc z ANCOVA metodo, kjer je bila kumulativna FTR spremenljivka odvisna spremenljivka, je pokazala, da razlika med testno in kontrolno skupino ni bila statistično značilna (<math>p = 0,59</math>). Posledično nismo potrdili statistično značilnih razlik v spremembi telesne teže pri bolnikih niti razlik med skupinama v številu dni, ko so bolniki med VUS potrebovali protibolečinska zdravila in številu dni, ko so bili bolniki zaradi VUS oskrbovani s parenteralno prehrano, ter številu dni dodatne hospitalizacije zaradi VUS.</p> <p>Rezultati raziskave nakazujejo, da propolis nima pozitivnih učinkov pri preprečevanju ali zdravljenju hudih oblik VUS, zato uporabe propolisa bolnikom s hudim VUS ne priporočamo</p>	
	ANG	<p>Double blind randomised placebo controlled study assessing propolis (bee glue) efficacy for chemotherapy-induced severe OM treatment. Paediatric patients undergoing chemotherapy were randomly assigned to propolis (<math>n=19</math>) or placebo groups (<math>n=21</math>). Patients were introduced to a unified oral care protocol and asked to apply propolis or placebo to vestibular mucosa twice daily. Oral mucosa was assessed with the Oral Assessment Guide (OAG) twice a week when the patients were in hospital. Patients were followed for the period of the chemotherapy or for the first 6 months of the chemotherapy. An OAG score of 3 was considered to be severe OM and analysed. Three dependent variables (a) OM episode frequency, (b) mean number of assessment visits, at which an OAG 3 score was noted, expressing mean OM duration, (c) mean number of OAG 3 scores expressing mean OM severity) were reduced to a single variable using principal component analysis. A new variable (FDS) was used as the dependent variable in ANCOVA model analysis to show the differences between study groups.</p> <p>Severe OM was seen in 42% and 48% of patients in the propolis and placebo group, respectively. FDS was not statistically significant between study groups (<math>p=0.59</math>).</p>	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	T. Tomažević; 2014; 71 f.; Avtorji / Authors: Tomažević Tanja		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
4.	COBISS ID	669100	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Analiza administrativnih podatkov za spremljanje uporabe rituksimaba pri 2875 bolnikih v 42 samostojnih otroških bolnicah širom ZDA	
	ANG	Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding Children's Hospitals across the United States	
Opis	SLO	<p>Z retrospektivno kohortno raziskavo smo opisali farmakoepidemiološke značilnosti zdravljenja otrok z rituximabom in ocenili pogostost okužb znotraj 1letnega obdobja po prvi aplikaciji rituximaba. Vključili smo otroke, ki so prejeli rituksimab v eni izmed 42 otroških bolnic, ki prispevajo podatke v bazo Pediatric Health Information System. Vključili smo 2875 otrok, ki so prejeli rituximab med skupno 4639 sprejemov v bolnišnico. V opazovanem obdobju se je letna stopnja uporabe rituximaba povečala s 3 na 185 na 100.000 sprejemov. Znotraj 1 leta po prvi aplikaciji rituximaba je umrlo 463 bolnikov (16 %). Pri 6,1 % otrok je prišlo do sepse in pri 2 % otrok do septičnega šoka. Pogostost sepse se je gibala od 2,4 % pri bolnikih z avtoimunimi boleznimi do 12,2 % pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi. Na podlagi odpustnih diagnoz smo pri 3 bolnikih ugotavljali pljučnico povzročeno s <i>Pneumocystis jirovecii</i>, po en bolnik je zbolel z virusom hepatitisa B in s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo.</p>	

		Na podlagi odpustnih diagnoz MKB9 sklepamo, da je pogostost sepse in drugih življenje ogrožajočih stanj po zdravljenju z rituximabom odvisna predvsem od bolnikove osnovne bolezni. Analiza odpustnih diagnoz MKB9 kaže, da je pogostost oportunističnih okužb po zdravljenju z rituximabom nizka.
	ANG	OBJECTIVE: To describe the pharmacoepidemiology of rituximab use in children and to estimate the frequency of infectious events within a 1-year period after rituximab exposure. STUDY DESIGN: This is a retrospective cohort study of patients who received rituximab at 1 of 42 children's hospitals contributing data to the Pediatric Health Information System between January 1999 and June 2011. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) discharge diagnosis codes were analyzed to categorize underlying diseases (hematologic malignancies, primary immunodeficiencies, autoimmune diseases, and transplant recipients) and to estimate inpatient infectious complication rates within each category. RESULTS: A total of 2875 patients with 4639 rituximab admissions were identified. The median age at index admission was 11 years (IQR, 5-15 years). The rate of rituximab admissions increased from 3 to 185 per 100,000 admissions per year over the study interval. During the 1-year follow-up period, 463 patients (16%) died. Infectious events were assessed in 2246 of the rituximab-exposed patients; 6.1% were diagnosed with sepsis and 2.0% with septic shock. The frequency of sepsis ranged from 2.4% in patients with autoimmune diseases to 12.2% in those with primary immunodeficiencies. Three patients were assigned an ICD-9-CM discharge diagnosis code for Pneumocystis jirovecii pneumonia, 1 patient was assigned an ICD-9-CM discharge diagnosis code for hepatitis B, and 1 patient was assigned an ICD-9-CM discharge diagnosis code for progressive multifocal leukoencephalopathy. CONCLUSION: The use of rituximab has increased significantly in children with a variety of underlying diseases. Based on ICD-9-CM code data, the rates of sepsis and other life-threatening infections after rituximab exposure vary depending on the underlying condition. Based on surveillance of infection using ICD-9-CM diagnosis codes, the rates of opportunistic infections appear to be low.
Šifra	F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
Objavljeno v	C. V. Mosby.; The Journal of pediatrics; 2013; Vol. 162, iss. 6; str. 1252-1258; Impact Factor: 3.736; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.681; A <sup>1</sup> : 1; WoS: TQ; Avtorji / Authors: Kavčič Marko	
Tipologija	1.01	Izvorni znanstveni članek

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>2</sup>

--

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

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>2</sup>

SLO

Farmakogenetika je hitro razvijajoče se področje molekularne genetike. Preučuje individualne razlike v metabolizmu zdravil, njihovi farmakokinetiki in farmakodinamiki in njihov vpliv na zdravljenje. Rezultati raziskovalnega projekta smo uspešno sledili znanstvenim trendom in se približali t.i. personalizirani kemoterapiji zdravljenje otrok z rakom.

Celokupno smo člani raziskovalne skupine v času raziskovalnega projekta objavili več kot 30 člankov v revijah, ki jih indeksira SCI. Tri članice naše skupine so v tem času tudi opravile

doktorsko dizertacijo.

ANG

Pharmacogenetics is a quickly improving field of molecular genetics. The individual differences in the drug metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics contribute to the efficacy and safety of any pharmacotherapy. Since in hematology and oncology very toxic and predominantly high-dose chemotherapy regimens are used, pharmacogenetics can provide useful information for better patient care. With the results of our research project we followed the trends and came closer to personalised therapy of children with cancer.

Altogether, we published more than 30 peer reviewed papers in journals indexed by SCI. Also, three members of our research group successfully finished their doctoral thesis.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Z uspešnim mednarodnim sodelovanjem (konzorcij raziskovalnih skupin na področju intenzivne kemoterapije otroške ALL, raziskovalna skupino iz Filadelfije, ZDA) dosegamo prenos znanj iz vrhunskih institucij v naš prostor. Razvili smo raziskovalno infrastrukturo z vrhunskimi tujimi strokovnjaki, ki nam omogoča sodelovanje tako pri vsakodnevnih kliničnih odločitvah kot pri strateških raziskovalnih usmeritvah. Z uveljavljeno infrastrukturo smo prispevali k interdisciplinarnosti raziskav na področju zdravljenja otroškega raka: sodelovali smo z raziskovalno skupino na Fakulteti za farmacijo, z dvema laboratorijema za molekularno genetiko, s strokovnjaki na več oddelkih UKC Ljubljana, s stomatološko kliniko idr. Ne nazadnje, menimo, da imajo rezultati našega projekta neposreden učinek na izboljšano obravnavo otrok, ki se zdravijo na Kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

ANG

With the successful international collaboration we managed to transfer top science to our research community. We developed a research infrastructure which include top foreign scientists and enable us to collaborate in everyday clinical decision making as well as in developing future research strategies. We contributed to interdisciplinary research on the pediatric oncology field. Importantly, we claim that the results of our research project have a direct effect to improve the care of children treated for cancer on The department for pediatric hematology and oncology of The University Pediatric Hospital in Ljubljana.

## 10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

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

Cilj		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>



	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

--

**11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!****Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visokošolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**12.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>11</sup>**

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	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		

### 13. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>12</sup>

#### 13.1. Izjemni znanstveni dosežek

V soavtorstvu smo objavili rezultate randomizirane mednarodne raziskave intenzivne kemoterapije pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo. Pokazali smo, da s poenotenjem intenziviranih kemoterapevtskih shem dosežemo izboljšane rezultate na nacionalnih nivojih večine sodelujočih držav. Raziskava, v kateri je sodelovalo kar 15 držav strel široko platformo raziskovalnih bolnišnic, ki lahko v prihodnje vodi randomizirane klinične raziskave na področju otroške onkologije v svetovnem merilu. Raziskavo smo objavili v eminentni reviji Journal of Clinical Oncology (IF 18), ki je na petem mestu med revijami na onkološkem področju.

#### 13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Z uporabo administrativnih podatkov smo osnovali multicentrično kohorto 1.686 otrok zdravljenih zaradi akutne mieloblastne levkemije. Kot prvi smo opravili celovito primerjavo trendov umrljivosti in porabe sredstev za zdravljenje otrok z akutno mieloblastno levkemijo (AML).

Na podlagi inovativne analize administrativnih podatkov o dnevnem obračunu zdravstvenih sredstev smo ocenili pogostosti zapletov zdravljenja. Pokazali smo znatno podcenjenost pogostosti zapletov v dosedaj objavljenih rezultatih randomiziranih kliničnih raziskav na področju otroške AML.

Nadalje smo v omenjeni na novo sestavljeni kohorti otrok z AML opravili dodatne analize in raziskali nekatere dileme podpornega zdravljenja, na katere doslej s kliničnimi raziskavami ni bilo jasnega odgovora. V soavtorstvu smo objavili še 4 članke v SCI revijah.

## 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 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:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Janez Jazbec

**ŽIG**

Kraj in datum: 

Ljubljana	16.3.2015
-----------	-----------

**Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/219**

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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 projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Rubrike izpolnite / prepisite 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](#)

<sup>12</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). 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/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a  
37-AB-FB-45-56-31-5A-48-AA-22-F9-D6-C1-C3-C3-1E-78-76-36-5C