

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/69

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z2-9661
Naslov projekta	Numerični modeli elektroporacije kože kot načina za omogočanje vnosa učinkovin v telo preko kože in genske transfekcije kože
Vodja projekta	20822 Nataša Pavšelj
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2008
Nosilna raziskovalna organizacija	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	11 Neusmerjene raziskave (temeljne)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Koža pokriva celotno površino človeškega telesa in ločuje telo od okolja, varuje pred škodljivimi zunanjimi vplivi in tako predstavlja prvi obrambni mehanizem telesa, pomaga pri uravnavanju vlage in telesne temperature ter izloča odpadne snovi. Preko nje poteka interakcija z zunanjim svetom, zelo pomembno vlogo ima pri imunskem odzivu. Sestavljajo jo tri glavne plasti: epidermis (sodeluje pri imunskem odzivu telesa), dermis (daje koži čvrstost in elastičnost) in podkožno tkivo (varuje pred mehanskimi vplivi iz okolice, deluje izolativno). Zaradi svoje velikosti in dostopnosti je koža zanimiv ciljni organ za različne terapevtske aplikacije. Skozi kožo

lahko v telo vnašamo zdravilne učinkovine, kot alternativa oralnemu, intravenskemu, podkožnemu vnosu in vnosu preko sluznice. Zaradi nizke permeabilnosti kože si lahko pri tem pomagamo z različnimi mehanskimi in/ali kemičnimi metodami. S transdermalnimi terapevtskimi sistemi lahko dosežemo postopen, konstanten vnos zdravilne učinkovine v telo. Poleg tega je koža zanimiv ciljni organ za gensko terapijo. S svojo velikostjo pa ponuja široko področje delovanja in omogoča nadziranje morebitnih neželenih sprememb.

Vendar pa je zaradi zaščitne funkcije kože in njene zelo nizke prepustnosti vnos molekul v kožo težaven, zato takšen način vnosa ni primeren za vse zdravilne učinkovine. Ena od metod, s katero začasno povečamo prepustnost kože brez škodljivih posledic, je elektroporacija. Ob prisotnosti že kratkotrajnega visokonapetostnega električnega pulza v celični membrani nastanejo strukturne spremembe, posledično se poveča prepustnost celične membrane. To povečanje prepustnosti – permeabilizacija – omogoči velikim molekulam, kot so nekatere zdravilne učinkovine in molekule DNK, za katere je sicer celična membrana neprepustna ali slabo prepustna, neposreden vstop v celično notranjost. Če električno polje ni previsoko, je ta sprememba reverzibilna, po koncu dovajanja pulzov se celična membrana zaceli. Elektroporacijo lahko uporabljamo tudi za ustvarjanje novih poti skozi stratum corneum, za povečanje vnosa zdravilnih učinkovin skozi kožo. Če govorimo o električnih lastnostih, je koža precej kompleksno tkivo, saj je po svoji zgradbi zelo nehomogena, to pa vodi v nehomogenost električnih lastnosti. Plast, ki kožo z električnega vidika najbolj definira, je zunanja plast epidermis-a, stratum corneum, sestavljena iz 15 do 100 plasti oroženelih celic. Kljub temu, da je debelina te plasti tipično nekje okoli 20 μm , je zaradi visoke specifične upornosti te plasti koža eno najmanj električno prevodnih tkiv v človeškem telesu. Električne upornosti plasti kože pod stratum corneum-om so dosti nižje. Električni pulzi dovolj visoke amplitude povzročijo strukturne spremembe kože in s tem padec električne upornosti kože tudi do 1000-krat. Če pulzi niso previsoki, se specifična upornost kože vrne na prvotno vrednost v nekaj mikrosekundah, okrevanje pa lahko traja tudi vse tja do nekaj ur. Zmanjšanje električne upornosti stratum corneum-a spremeni porazdelitev električne poljske jakosti tudi v preostalih plasteh kože. Tako zadosti močno električno polje "doseže" tudi nižje plasti kože, s čimer lahko dosežemo uspešno permeabilizacijo ciljnih celic v katere želimo vnesti gene. S poskusi so pokazali, da je molekularni transport skozi kožo skoncentriran v takoimenovanih lokalnih transportnih področjih (angleško local transport regions - LTRs), katerih gostota in velikost sta odvisni od električnih parametrov pulzov. Tako daljši električni pulzi povzročijo večje LTR, saj se elektroporaciji pridruži še sekundarni učinek – segrevanje zaradi električnega toka, kar dodatno vpliva na strukturne spremembe stratum corneum-a.

Danes je za dovajanje električnih pulzov koži in tkivom pod njo najbolj razširjena uporaba zunanjih ploščatih elektrod, s katerimi dosežemo bolj homogeno električno polje kot s površinskimi ali igelnimi izvedbami. V zadnjem času pa je vedno več dela posvečenega razvoju nebolečih mikroigelnih elektrod različnih postavitev in velikosti polja, s katerimi koži dovedemo električne pulze in vanjo vnesemo zelene učinkovine. Za premostitev neprepustnosti kože namreč zadošča, da predremo le tanko zunanjo plast, stratum corneum, debeline približno 20 μm . Ob tem ne čutimo bolečine, saj v zgornji plasti kože ni živčnih končičev.

V prvem delovnem sklopu smo proces elektroporacije kožnega tkiva opisali z numeričnimi modeli (metoda končnih elementov), pri čemer smo upoštevali plastovito strukturo kože, geometrijo tkiva in elektrod ter izmerjen tok in napetost iz prej narejenih poskusov in vivo. Proces smo modelirali z nelinearnim numeričnim modelom upoštevajoč spremembo specifičnih prevodnosti plasti kože zaradi permeabiliziranosti tkiva, ugotovljeno med poskusi in vivo. Izход modela smo primerjali s tokovi in napetostmi, izmerjenimi med poskusi in vivo, in ugotovili dobro ujemanje, model izkazuje isto stopnjo nelinearnosti kot realen proces. Amplitude elektroporacijskih električnih pulzov, ki v numeričnih modelih nakazujejo uspešno permeabilizacijo tkiva, se ujemajo z amplitudami pulzov, ki so rezultirali v uspešni genski transfekciji in vivo. Prav tako se te amplitude ujemajo z ugotovitvami drugih raziskovalcev, ki jih najdemo v literaturi.

Točnost numeričnega modela je odvisna od številnih dejavnikov. Prvič, geometrija modela mora čim bolj posnemati realen in vivo sistem, ki ga želimo predstaviti z modelom. Drugič, uporabljeni parametri, v našem primeru so to prevodnosti tkiva in njihove spremembe med elektroporacijo imajo prav tako vpliv na izhod modela. Da bi ocenili robustnost naših modelov, smo spreminjali geometrijo in nekatere parametre, ter opazovali njihov vpliv na vrednost izhodnega toka. Izhodne vrednosti so kljub temu ostajale v območju razpršenosti podatkov, izmerjenih in vivo. Spremembe v geometriji imajo le zelo omejen vpliv na izhodni električni tok,

prav tako faktor povečanja prevodnosti permeabiliziranega tkiva. Rezultati so pokazali, da imajo največ vpliva na izhodni tok vrednosti, ki jih izberemo kot začetne prevodnosti plasti kože pod stratum corneum-om.

Neposredni rezultati prvega delovnega sklopa so bili objavljeni v članku v reviji, indeksirani v SCI, ter dveh objavljenih znanstvenih prispevkih na mednarodnih konferencah.

Elektropermeabilizacija kože in povečanje prevodnosti stratum corneum-a nista homogena po celotni površini kože, ki je bila podvržena elektroporaciji. Poskusi kažejo na povečan molekularni transport v tako imenovanih lokalnih transportnih področjih (angleško local transport regions – LTRs). V drugem delovnem sklopu smo zgradili numerične modele kože, pri katerih smo v stratum corneum vključili LTR-je. Povečanje prevodnosti, vrednosti električnega polja in tokovi so nekoliko nižji kot pri prejšnjem modelu (približno za faktor 1,3). To ni presenetljivo, saj smo podatke o velikosti in gostoti LTR vzeli iz literature, kjer so pri poskusih in vivo uporabljali nekoliko drugačne elektroporacijske protokole, drugačne geometrije elektrod in vzorce kože. Vseeno pa so rezultati LTR modela v istem velikostnem razredu kot model brez LTR, kar lahko sprejmemo kot dobro ujemanje rezultatov.

Nadalje smo raziskali vpliv različnih parametrov električnih pulzov na segrevanje tkiva zaradi električnega toka. Lokalna transportna področja nastanejo v stratum corneum-u kot posledica dovajanja električnih pulzov, segrevanje zaradi povečanega električnega toka na visoko prevodnih mestih LTR pa ta področja ob morebitni prisotnosti daljših električnih pulzov dodatno razširi. Tako daljši pulz zaradi močnejšega segrevanja pomeni večje LTR. Z metodo numeričnega modeliranja s sklapljanjem več fizikalnih problemov smo tako zgradili modele, ki so upoštevali tudi toplotni vidik nastanka in večanja področij LTR. Modeli so potrdili, da z uporabo kratkih visokonapetostnih elektroporacijskih pulzov ne povzročimo prekomernega segrevanja tkiva. Pri uporabi daljših (elektroforetskih) pulzov, sploh če je le-teh več, pa moramo poskrbeti za primerno dodatno ohlajanje tkiva, ali pa morajo biti vmesni intervali med posameznimi (ne predolgimi) pulzi dovolj dolgi, da se tkivo v tem času zadosti ohladi.

Vodja projekta je v okviru dela na podoktorskem projektu mesec dni gostovala v Laboratoriju za farmacevtsko tehnologijo (Unité de pharmacie galénique, industrielle et officinale) na Katoliški Univerzi v Louvainu, Bruselj, Belgija. V tem času je bilo opravljeno eksperimentalno delo z namenom opazovanja lokalnih transportnih področij v koži kot posledico elektroporacije.

Neposredni rezultati drugega delovnega sklopa so bili objavljeni v dveh člankih v revijah, indeksiranih v SCI, ter dveh objavljenih znanstvenih prispevkih na mednarodnih konferencah.

V okviru tretjega delovnega sklopa smo modelirali različne postavitve polja mikroigelnih elektrod, pri čemer so bile mikroelektrode med seboj oddaljene 1 mm. Mikroelektrode so votle, saj so poleg dovajanja pulzov namenjene tudi vnosu genskega materiala v kožo. Če različne postavitve primerjamo med sabo, ne opazimo velikih razlik v izhodnih tokovih in deležih volumna reverzibilno permeabiliziranega tkiva. Vseeno pa je porazdelitev električnega polja bolj ugodna v nekaterih porazdelitvah, kjer so regije permeabiliziranega tkiva bolj simetrično porazdeljene okoli elektrod in na splošno v tkivu. Pri uporabi polja votlih elektrod, kjer vnašamo genski material v kožo in hkrati dovajamo električne pulze, moramo biti pozorni na (pre)visoko električno polje (nad ireverzibilnim pragom poracije), v neposredni bližini elektrod, zlasti okoli vrhov mikroelektrod. Če namreč s previsokim električnim poljem povzročimo celično smrt, genska transfekcija ne bo uspešna. Ob uporabi polja votlih mikroigel, skozi katere dovajamo genski material in obenem tudi električne pulze, pa področja v tkivu, kjer je električno polje nad ireverzibilnim pragom poracije sovpadajo z mesti kamor injeciramo genski material (okoli vrhov mikroelektrod). Zato je smiselno, da le polovico mikroigel (vsako drugo) uporabljamo kot elektrode, drugo polovico pa uporabimo za dostavo genskega materiala.

Neposredni rezultati tretjega delovnega sklopa so bili v tem času poslani v presojo za objavo kot znanstveni prispevek na mednarodno konferenco.

Z metodo numeričnega modeliranja smo kar najbolje poizkušali opisati proces elektropermeabilizacije kože. Numerični modeli nam pomagajo bolje razumeti proces elektropermeabilizacije kože tako z makroskopskega (električne lastnosti), kot tudi z mikroskopskega vidika (lokalna transportna področja, mikroelektrode). Omogočijo nam napovedovanje izida elektroporacije že pred in vivo aplikacijo pulzov in tako pripomorejo k optimizaciji/izbiri pravih protokolov in parametrov pulzov (njihovo trajanje, število, amplituda). Nadalje lahko s pomočjo numeričnega modeliranja načrtujemo primerne geometrije in izvedbe

elektrod in njihovo namestitev na kožo za namene vnosa genov v kožo in zdravilnih učinkovin skozi kožo.

V obdobju trajanja projekta je bilo objavljenih 5 člankov v SCI revijah z vodjo projekta kot soavtorico (od tega 4 članki v prvem avtorstvu), 1 pregledni članek v domači reviji, 4 objavljeni znanstveni prispevki na mednarodnih konferencah, in 2 objavljena povzetka znanstvenega prispevka na mednarodnih konferencah. Vodja projekta je nastopila tudi z vabljenim predavanjem na mednarodni konferenci.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Kot predvideno smo s pomočjo numeričnih modelov opisali nelinearen proces elektropermeabilizacije kože s stališča sprememb prevodnosti plasti kože in nastanka lokalnih transportnih področij (LTR) v permeabiliziranemu stratum corneumu. Kot nadgradnjo smo v modele vključili tudi termični vidik dovajanja električnih pulzov tkivu, torej rezistivno segrevanje tkiva. Ocenili smo tudi robustnost takšnih modelov, torej občutljivost na spremembe nekaterih parametrov modela, ki nastanejo zaradi poenostavitve geometrije in razlik med izmerjenimi vrednostmi lastnosti tkiv, ki jih najdemo v literaturi. Z numeričnimi modeli smo teoretično potrdili nekatere pojave, ki smo jih med poskusi in vivo opazili sami, ali pa so o njih poročali drugi avtorji. Takšni numerični modeli, nadalje izboljšani in potrjeni z dodatnimi eksperimenti na realnih bioloških sistemih, nam omogočajo vnaprejšnje predvidevanje izida elektroporacije, načrtovanje poskusov in vivo, ter načrtovanje elektroporacijskih protokolov in geometrij elektrod. Projekt je bil povezan tudi z delom na projektu ANGIOSKIN 6. Okvirnega programa, ki je obravnaval nevirusno terapevtsko gensko transfekcijo kože v namene anti-angiogeneze in zdravljenja kožnih bolezni. Eden od ciljev tega projekta je bil razvoj prototipa polja votlih mikroigelnih elektrod, namenjenih za uporabo na koži, ki omogočajo tako vnos DNK kot tudi dovajanje električnih pulzov. S pomočjo numeričnega modeliranja smo postavili smernice za obliko in dimenzije mikroelektrod in njihovo postavitev v polje. Kot predvideno, so bili izsledki uporabljeni v namene izdelave prototipa elektrod.

V okviru projekta je bilo predvideno tudi eksperimentalno delo z namenom opazovanja lokalnih transportnih področij v koži kot posledico elektroporacije. Le-to je bilo opravljeno v Laboratoriju za farmacevtsko tehnologijo (Unité de pharmacie galénique, industrielle et officinale) na Katoliški Univerzi v Louvainu, Bruselj, Belgija, pod vodstvom prof. dr. Véronique Prétat, ene od vodilnih strokovnjakinj na področju razvoja novih metod za vnos zdravilnih učinkovin v telo, proteinskih zdravil in genskih terapij.

Ocenjujemo, da smo uspešno realizirali zastavljene raziskovalne cilje, kar dokazujejo tudi objave rezultatov raziskovalnega dela že v času trajanja podoktorskega projekta.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Numerični model elektropermeabilizirane kože z vključenimi lokalnimi transportnimi področji
		ANG	A numerical model of permeabilized skin with local transport regions
	Opis	SLO	Med elektroporacijo kože opazimo spremembo njene električne prevodnosti in pa lokalno povečan molekularni transport skozi kožo, v takoimenovanih lokalnih transportnih področjih. Ta opažanja smo opisali z numeričnim modelom in primerjali rezultate modela s poskusi in vivo ki smo jih opravili predhodno, ter z objavljenimi rezultati drugih avtorjev. Pri tem smo ugotovili dobro ujemanje modela in poskusov.
		ANG	The creation of localized sites of increased molecular transport termed local transport regions (LTRs) can be observed during electroporation, as well as changes in the bulk electric properties of skin layers. We modeled these phenomena with a numerical model and compared the output of the model

			with our own in vivo experiments and previously published results of skin electroporation and a good agreement was obtained.
	Objavljeno v		PAVŠELJ, Nataša, MIKLAVČIČ, Damijan. A numerical model of permeabilized skin with local transport regions. IEEE trans. biomed. eng. 55(7): 1927-1930, 2008.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6572116
2.	Naslov	SLO	Numerični modeli elektroporacije kože z upoštevanjem sprememb prevodnosti in nastanka lokalnih transportnih področij
		ANG	Numerical models of skin electroporation taking into account conductivity changes and the presence of local transport regions
	Opis	SLO	Elektroporacijo kože smo opisali teoretično, z več numeričnimi modeli, pri čemer smo se naslanjali na podatke, ki smo jih pridobili s pomočjo poskusov in vivo in pregledom literature. V numeričnih modelih smo upoštevali plastovito strukturo kože, makroskopske spremembe električne prevodnosti plasti kože med elektroporacijo, in prisotnost lokalnih področij povečanega molekularnega transporta.
		ANG	The electroporation process in skin was described theoretically, by means of numerical modeling, leaning on data derived from our in vivo experiments previously published. The numerical models took into account the layered structure of skin, macroscopical changes of its bulk electric properties during electroporation, as well as the presence of localized sites of increased molecular transport termed local transport regions (LTRs).
	Objavljeno v		PAVŠELJ, Nataša, MIKLAVČIČ, Damijan. Numerical models of skin electroporation taking into account conductivity changes and the presence of local transport regions. IEEE trans. plasma sci. 36(4): 1650-1658, 2008.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6615124
3.	Naslov	SLO	Numerično modeliranje elektroporacije v tkivih
		ANG	Numerical modeling in electroporation-based biomedical applications
	Opis	SLO	Kot nadomestilo in dopolnilo k eksperimentalnemu delu uporabljamo analitične in numerične metode, s pomočjo katerih realne biološke procese predstavimo z modeli. Tako lahko tudi za metode, ki temeljijo na elektroporaciji celične membrane, s pomočjo modelov ovrednotimo vpliv parametrov terapije (amplituda, trajanje, število električnih pulzov, oblike elektrod) na njen izid, še preden le-to uporabimo v eksperimentalnem ali kliničnem okolju. Takšni modeli v veliki meri pripomorejo k izboljšanju razumevanja metode in s tem k načrtovanju poskusov in terapij, ter elektrod in ostale opreme.
		ANG	As a complementary work to in vitro, in vivo and medical experiments, we can use analytical and numerical models to represent real biological phenomena of, in our case, electroporation. In this way we can evaluate different electrical parameters in advance, such as pulse amplitude, duration, number of pulses, or different electrode geometries. Such numerical models can contribute significantly to the understanding of an experiment and treatment planning as well as to the design of new electroporation devices and electrodes.
	Objavljeno v		PAVŠELJ, Nataša, MIKLAVČIČ, Damijan. Numerical modeling in electroporation-based biomedical applications = [Numerično modeliranje elektroporacije v tkivih]. Radiol. oncol. 42(3): 159-168, 2008.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6697300
4.	Naslov	SLO	Uporaba kombinacije visoko in nizkonapetostnega električnega pulza za vnos genov v mišico, jetra, tumor in kožo.
		ANG	Efficiency of high- and low-voltage pulse combinations for gene electrotransfer in muscle, liver, tumor, and skin
	Opis	SLO	Vnos genov z elektroporacijo se uveljavlja kot učinkovita metoda za nevirusni vnos genov. Poskusi kažejo, da električni impulzi tu igrajo dvojno vlogo: permeabilizacija celične membrane in elektroforetski prenos DNK proti in/ali čez permeabilizirano membrano. Raziskovali smo kombinacije

			permeabilizirnih kratkih visokonapetostnih impulzov (HV; nekaj sto V/cm) in elektroforetskih dolgih nizkonapetostnih pulzov (LV; nekaj deset V/cm) v mišičnem, jetrnem, tumorskem, in kožnem tkivu na glodalcih.
		ANG	Gene electrotransfer is gaining momentum as an efficient methodology for nonviral gene transfer. Data suggest that electric pulses play two roles: permeabilizing the cell membrane and electrophoretically supporting the migration of DNA toward or across the permeabilized membrane. We investigated combinations of permeabilizing short high-voltage pulses (HV; hundreds of V/cm) and mainly electrophoretic long low-voltage pulses (LV; tens of V/cm) in muscle, liver, tumor, and skin in rodent models.
	Objavljeno v		ANDRÉ, Frank, GEHL, Julie, SERŠA, Gregor, PRÉAT, Veronique, HOJMAN, Pernille, ERIKSEN, Jens, GOLZIO, Muriel, ČEMAŽAR, Maja, PAVŠELJ, Nataša, ROLS, Marie-Pierre, MIKLAVČIČ, Damijan, NEUMANN, Eberhard, TEISSIÉ, Justin, MIR, Lluís Maria. Efficiency of high- and low-voltage pulse combinations for gene electrotransfer in muscle, liver, tumor, and skin. Hum. gene ther. 19(11): 1261-1271, 2008.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		698235
5.	Naslov	SLO	Eksperimenti in vivo in numerični model elektropermeabilizacije kože
		ANG	A numerical model of skin electropermeabilization based on in vivo experiments
	Opis	SLO	Izvedli smo serijo in vivo poskusov vnosa plazmida v celice kože podgan z elektroporacijo, ob uporabi zunanjih ploščatih elektrod. Poskusi so pokazali, da plasti kože pod stratum corneum-om lahko permeabiliziramo na ta način. Proces permeabilizacije tkiva s pomočjo električnih pulzov smo opisali z numeričnim modelom, ki temelji na metodi končnih elementov. Pri tem smo uporabili geometrijo tkiva in elektrod ter električnih pulzov iz poskusov in vivo. Rezultati, pridobljeni z modelom se dobro ujemajo z rezultati in vivo.
		ANG	We performed a series of in vivo experiments, delivering plasmids to rat skin with electroporation using external plate electrodes. The experiments showed that skin layers below stratum corneum can be permeabilized in this way. In order to study the course of skin tissue permeabilization by means of electric pulses, a numerical model using the finite element method was made. The model is based on the tissue-electrode geometry and electric pulses used in our in vivo experiments. The results obtained with the model are in good agreement with the in vivo results of gene transfection in rat skin.
	Objavljeno v		PAVŠELJ, Nataša, PRÉAT, Véronique, MIKLAVČIČ, Damijan. A numerical model of skin electropermeabilization based on in vivo experiments. Ann. biomed. eng. 35(12): 2138-2144, 2007.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6273876

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Numerični model elektroporacije kože kot metode za povečanje genskega vnosa v kožne celice
		ANG	A numerical model of skin electroporation as a method to enhance gene transfection in skin
	Opis	SLO	Da bi teoretično opisali elektropermeabilizacijo kožnega tkiva, smo zgradili numerični model s pomočjo programskega orodja COMSOL Multiphysics, ki temelji na metodi končnih elementov. Model posnema poskuse in vivo, ki smo jih izvedli predhodno. Upoštevali smo večslojno strukturo kože in spremembe električnih lastnosti kože med elektroporacijo, na kar kažejo poskusi in vivo. Rezultate, pridobljene z modelom smo nato primerjali z rezultati in vivo genske transfekcije kože podgan in ugotovili dobro ujemanje.
			In order to study the course of skin tissue permeabilization by means of electric pulses, a numerical model was built, with COMSOL Multiphysics, using the finite element method. The model is based on in vivo experiments performed previously. We took into account the layered structure of skin and

		ANG	changes of its bulk electric properties during electroporation, as observed in the in vivo experiments. The results obtained with the model were then compared to the in vivo results of gene transfection in rat skin and a good agreement was obtained.
Šifra	B.03		Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	PAVŠELJ, Nataša, PRÉAT, Véronique, MIKLAVČIČ, Damijan. A numerical model of skin electroporation as a method to enhance gene transfection in skin. V: JARM, Tomaž (ur.), KRAMAR, Peter (ur.), ŽUPANIČ, Anže (ur.). 11th Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2007, 26-30 June, 2007, Ljubljana, Slovenia, (IFMBE proceedings, vol. 16). New York: Springer: International Federation for Medical and Biological Engineering, 2007, str. 597-601.		
Tipologija	1.08		Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
COBISS.SI-ID	5981268		
2. Naslov	SLO		Numerični modeli elektropermeabilizacije kože
	ANG		Numerical models of skin elektropermeabilization
Opis	SLO		Pri izgradnji numeričnih modelov smo upoštevali večslojno strukturo kože, makroskopske spremembe električnih lastnosti kožnega tkiva med elektroporacijo in prisotnost lokalnih transportnih področij (LTR), skozi katera poteka povečan molekularni vnos zaradi povečanja prepustnosti kože. Rezultate modelov smo primerjali s tokom in napetostjo, izmerjenima med poskusi in vivo in ugotovili dobro ujemanje. Prav tako so bile teoretično izračunane amplitude napetosti za uspešno elektroporacijo v območju amplitud, ki smo jih uporabljali med našimi poskusi in vivo, in tistih, ki jih najdemo v literaturi.
	ANG		The numerical models took into account the layered structure of skin, macroscopical changes of its bulk electric properties during electroporation, as well as the creation of localized sites of increased molecular transport termed local transport regions (LTRs). The output of the models was compared with the current and the voltage measured during in vivo experiments and a good agreement was obtained. Also, the voltage amplitudes suggested by the model are also well in the range of the voltage amplitudes reported by other authors to cause skin permeabilization, as well as our own experiments.
Šifra	B.03		Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	PAVŠELJ, Nataša, MIKLAVČIČ, Damijan. Numerical models of skin elektropermeabilization. V: ZUPANČIČ, Borut (ur.), KARBA, Rihard (ur.), BLAŽIČ, Sašo (ur.). 6th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation, Ljubljana, Slovenia, 9-13 September, 2007. EUROSIM 2007 : proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation, 9-13 September 2007, Ljubljana, Slovenia. Vol. 2, Full papers. Vienna: ARGESIM, cop. 2007, str. 1-6.		
Tipologija	1.08		Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
COBISS.SI-ID	6099284		
3. Naslov	SLO		Električne lastnosti tkiv in njihove spremembe med elektroporacijo
	ANG		Electric properties of tissues and their changes during electroporation
Opis	SLO		Električne lastnosti bioloških tkiv so pomembne pri biomedicinskih aplikacijah, ki temeljijo na elektroporaciji. Električni tok, ki nastane zaradi dovedenih električnih pulzov, je določen z dielektričnostjo in električno prevodnostjo tkiva. Podajamo teoretično razlago prevajanja električnega toka v bioloških materialih in dejavnike, ki vplivajo na meritve električnih lastnosti tkiv. Le-te moramo upoštevati pri načrtovanju postopkov merjenja, tako kot tudi spremembe električnih lastnosti med elektroporacijo.
	ANG		Passive electric properties of biological tissues are important in applied problems of electroporation. The current densities and pathways resulting from an applied electrical pulse are dictated to a large extent by the relative permittivity and conductivity of biological tissues. We briefly present some theoretical basis for the current conduction in biologic materials and factors affecting the measurement of tissue dielectric properties that need to be taken into account when designing the measurement procedure, as well as their changes during electroporation.

	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	MIKLAVČIČ, Damijan, PAVŠELJ, Nataša. Electric properties of tissues and their changes during electroporation. 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, 2007, str. 13-18.	
	Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	6248532	
4.	Naslov	SLO	Numerični modeli sprememb prevodnosti kože med elektroporacijo
		ANG	Numerical models of skin conductivity changes during electroporation
	Opis	SLO	Elektroporacijo kože smo opisali teoretično, s pomočjo numeričnega modeliranja, pri čemer smo uporabili podatke, pridobljene s poskusi in vivo, in podatke o prevodnosti tkiva, najdenih v literaturi. Rezultati modela in rezultati, pridobljeni s poskusi in vivo genske transfekcije na koži podgan, se dobro ujemajo. Opravili smo tudi parametrizacijo numeričnega modela, s spreminjanjem parametrov geometrije in prevodnosti tkiva, da bi ocenili njihov vpliv na rezultate modela. Rezultati numeričnega modela so bili še vedno v območju podatkov, izmerjenih med poskusi in vivo.
		ANG	Skin electroporation was described theoretically, by means of numerical modeling, leaning on data derived from the in vivo experiments published previously, and tissue conductivity data found in literature. The results obtained with the model were compared to the in vivo results of gene transfection in rat skin and a good agreement was found. Further, tissue conductivities and model geometry were varied to estimate their effect on the output of the model. The changes in the output electric current were still well in the range of the currents measured during the vivo experiments.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	PAVŠELJ, Nataša, MIKLAVČIČ, Damijan. Numerical models of skin conductivity changes during electroporation. V: NBC 2008, (IFMBE proceedings, vol. 20). Berlin; Heidelberg; New York: Springer: International Federation for Medical and Biological Engineering, cop. 2008, str. 307-310.	
	Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	6569812	
	Naslov	SLO	Numerično modeliranje v biomedicinskih aplikacijah elektroporacije
		ANG	Numerical modeling in electroporation-based biomedical applications
	Opis	SLO	Opisali smo uporabnost numeričnega modeliranja za potrebe biomedicinskih aplikacij celične in tkivne elektroporacije. Tako lahko ocenimo različne parametre (tok, amplituda napetosti, električno polje, geometrije elektrod...), kar nam omogoči načrtovanje geometrij elektrod in protokolov elektroporacije ter načrtovanje terapije. Dober model, verificiran z eksperimentalnimi rezultati nam lahko pomaga pri razlagi in razumevanju bioloških procesov. Prav tako je numerični model včasih edina možna ali etično sprejemljiva alternativa poskusom na dejanskih bioloških sistemih.
		ANG	We describe the usefulness of numerical modeling in biomedical applications of cell and tissue electroporation. Various parameters (current, voltage amplitude, field strength and orientation, electrode geometries...) can be evaluated, allowing us to design electrode geometries and electroporation protocols as a part of treatment planning. A good model in agreement with experimental results can offer useful insight into the understanding of biological processes. Also, they are sometimes the only possible or ethically acceptable alternative to experimenting on real biological systems.
	Šifra	B.04	Vabljen predavanje
	Objavljeno v	PAVŠELJ, Nataša. Numerical modeling in electroporation-based biomedical applications. V: SERŠA, Gregor (ur.), KOS, Janko (ur.), LAH TURNŠEK, Tamara (ur.), KRANJČ, Simona (ur.), JEVNIKAR, Zala (ur.), OBERMAJER, Nataša (ur.). 5th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 26-30, 2008. Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2008, str. 52.	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

COBISS.SI-ID	6483796
--------------	---------

8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁷

8.1. Pomen za razvoj znanosti⁸

SLO

Rezultati projekta podajajo teoretično razlago procesa elektropermeabilizacije kože, in naših opazovanj med poskusi in vivo. Poskusi so pokazali, da tudi z uporabo zunanjih ploščatih elektrod dosežemo zadosti visoko električno polje in s tem uspešno permeabilizacijo celic v nižjih plasteh kože, kljub temu, da je zaradi razmerja med specifičnimi upornostmi plasti kože ves padec napetosti pričakovati na zunanji plasti, stratum corneum-u. Ob aplikaciji električnih pulzov namreč povzročimo permeabilizacijo te plasti, kar ima za posledico znižanje električne upornosti stratum corneum-a. Porazdelitev padcev napetosti in s tem električne poljske jakosti se tako spremeni in zadosti visoko električno polje doseže tudi nižje plasti kože, ciljne za vnos genov. Ta proces smo opisali z numeričnimi modeli in s tem prispevali k boljšemu razumevanju procesa elektropermeabilizacije kože.

Nadalje, poskusi drugih raziskovalcev kažejo na lokaliziran molekularni vnos skozi in v kožo po elektroporaciji. Zgradili smo numerični model kože z lokalnimi transportnimi področji (angleško local transport regions - LTRs) vključenimi v stratum corneum, s pomočjo podatkov o velikosti, gostoti in električnih lastnosti LTR-jev, ki jih najdemo v literaturi. Te modele smo nadgradili z vključitvijo termičnih pojavov, ki nastopajo med elektroporacijo tkiva, zaradi rezistivnega segrevanja. Tako smo opisali nelinearni proces elektropermeabilizacije kože z vidika makroskopskih sprememb prevodnosti tkiva in prisotnosti lokalnih transportnih področij (LTR) v permeabiliziranemu stratum corneum-u. Opažanja, pridobljena iz poskusov in vivo različnih avtorjev so bile tako potrjene tudi teoretično. Zgrajeni numerični modeli, nadalje izboljšani in potrjeni z novimi poskusi, bodo uporabljeni za simulacijo procesa elektroporacije kože, kot tudi drugih tkiv. Modeli nam omogočajo napovedovanje izida terapije in nam pomagajo pri optimizaciji/izbiri najbolj učinkovitih protokolov in parametrov pulzov. S pomočjo numeričnih modelov lahko tudi načrtujemo različne geometrije elektrod in optimiziramo njihovo postavitev glede na ciljno tkivo tako za vnos genskega materiala v celice kože kot tudi vnos zdravilnih učinkovin preko kože.

V projektu smo se ukvarjali tudi z načrtovanjem mikroigelnih elektrod za vnos genov v kožo in vnos zdravilnih učinkovin preko kože ter optimizacijo takšnih elektrod. Modelirali smo različne geometrije nizov mikroigelnih elektrod in jih med seboj primerjali, ter tako iskali najugodnejšo geometrijo v smislu povečanja volumna permeabiliziranega tkiva, ob hkratnem zmanjšanju volumna tkiva ki je permeabilizirano ireverzibilno. S pomočjo modelov smo postavili smernice za obliko in dimenzije mikroelektrod in njihovo postavitev v polje, v okviru tekočega projekta ANGIOSKIN (LSHB-CT-2005-512127) 6. Okvirnega programa, ki obravnava gensko transfekcijo kože s pomočjo elektroporacije. Izsledke smo uporabili v namene izdelave prototipa elektrod, v okviru tehnoloških omejitev.

ANG

The results of our research yield theoretical explanation of skin tissue electroporation phenomena, observed during in vivo experiments. One of the seemingly paradoxical observations was usefulness of the external plate electrodes to permeabilize skin cells in deeper viable skin layers. Namely, the ratios of the initial conductivities of the skin layers suggest that the highest voltage drop rests across the outermost, thin dead skin layer, the stratum corneum. That would cause a very high electric field in that layer while its strength would stay below the permeabilization threshold in the layers beneath stratum corneum. However, the electrical conductivities of tissues subjected to electric pulses increase. As a result, the electric field "penetrates" deeper into the skin and permeabilizes the target cells, making electrically enhanced gene transfer possible. We described this phenomenon with numerical models, contributing to a better understanding of skin electropermeabilization.

Further, the experiments of other researchers revealed highly localized molecular transport in skin after electroporation. We thus made a model of skin with local transport regions embedded in the stratum corneum, based on the data on the size, density and electrical properties of LTRs found in the literature. We upgraded these models by including the thermal aspect of skin electroporation. We described the mechanism of the nonlinear process of skin electropermeabilization from the aspect of bulk conductivity changes and the presence of the local transport regions in the permeabilized stratum corneum. In this way, the observations derived from various in vivo experiments by different authors were confirmed theoretically. Such numerical models, further improved and validated by experiments, can be used for the simulation of permeabilization process in skin, as well as other tissues. They allow predicting the outcome of pulse delivery before the treatment and help us in optimizing/choosing the most

efficient protocols and pulse parameters. Such an approach can also assist us in the development of electrodes and optimizing their placement with respect to target tissue in both electrogene transfer and transdermal drug delivery. Our research also deals with the design of microneedle electrodes for electrogene transfer in skin and transdermal drug delivery, and further improvement of such electrodes. Different setups of microneedle electrode arrays were modeled and compared in order to get the most favorable outcome in terms of maximizing the permeabilized tissue volume, while minimizing the tissue volume permeabilized irreversibly. Our research provided the guidelines regarding shape and dimensions of the microneedle and the best polarity/geometry setting of the microneedle array and were used for the 6th FP ANGIOSKIN project (LSHB-CT-2005-512127), dealing with DNA electrotransfer in skin. Findings were taken into account for the electrode prototyping, technological limitations permitting.

8.2. Pomen za razvoj Slovenije⁹

SLO

Rezultati predlaganih raziskav bodo uporabljeni v širšem kontekstu raziskav na področju elektrokemoterapije ter vnosa genov in zdravilnih učinkovin v kožo z elektroporacijo. So nadaljevanje preteklih raziskav vodje projekta in raziskovalne skupine v kateri deluje, Laboratorija za biokibernetiko na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani, ki je tako v evropskem kot tudi v svetovnem merilu ena od vodilnih skupin na področju raziskav in uporabe elektroporacijskih terapevtskih metod in tehnologij. Nadaljevanje aktivnega sodelovanja slovenskih znanstvenikov na področju razlage in uporabe elektroporacije pomeni pomembno priznanje kvaliteti slovenske znanosti in tudi v prihodnje zagotavlja stik z vodilnimi znanstveniki na tem znanstvenem področju. Nadalje pomenita pridobljeno znanje in tehnološke rešitve priložnost slovenskim podjetjem za sodelovanje pri izdelavi novih tehnologij. Sodelovanje s podjetjem Iskra Medical, enim od vodilnih evropskih proizvajalcev medicinske opreme za fizioterapijo, rehabilitacijo, dermatologijo in kozmetične salone je bila v času trajanja projekta že vzpostavljena. Z razvojem naprav, ki v sebi združujejo teoretične in eksperimentalne potrditve ter temeljijo na izsledkih, objavljenih v znanstvenih revijah z visokim faktorjem vpliva, želi namreč podjetje svojim izdelkom zagotoviti visoko dodano vrednost in si s tem povečati konkurenčnost na trgu. Izsledki projekta bodo uporabljeni tudi v namene univerzitetnega in podiplomskega izobraževanja, saj je projekt potekal na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani.

ANG

The results of our research are being used, and will be used in the future, in a wider context of research activities in the area of electrochemotherapy, electrically mediated gene transfer and transdermal drug delivery. The project was a continuance of the past research efforts of the project leader, as well as the research group of the Laboratory of Biocybernetics at the Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana. This research group has a leading role in the field of electroporation-based treatments and technology in Europe, as well as worldwide. The continuation of active participation of Slovenian researchers in the field of electroporation means an important recognition of Slovenian science and puts us side by side with leading scientists in this research field. Further, the accumulation of knowledge and technological solutions gives an opportunity for Slovenian SMEs to be involved in the manufacture of this new technology. Cooperation with Iskra Medical, one of the leading European manufacturers of medical devices used in physiotherapy, rehabilitation, dermatology and cosmetics has already been established. The efforts of the company's management are aimed at increasing the added value of their products to stay in the leading position in the market race by the development of devices and protocols supported by scientific theoretical and experimental results. Further, as the research was performed at the Faculty of Electrical Engineering of the University of Ljubljana, the results and findings will be incorporated in educational process.

9. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih 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	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

10. 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

--

11. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹⁰

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

Podpisi:

Nataša Pavšelj	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

17.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/69

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.

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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/>. [Najaj](#)

⁷ 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. [Najaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Najaj](#)

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

¹⁰ 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. [Najaj](#)

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