

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/59

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-9083
Naslov projekta	Razvoj in priprava radiofarmakov za uporabo v ciljani radioterapiji in ocena njihovega terapevtskega potenciala
Vodja projekta	19896 Urška Repinc
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2008
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
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

Sodelovanje z EC JRC, ITU, Karlsruhe, Nemčija, je omogočilo redno uporabo U230 za predvidene raziskave na tem projektu. U230 ($t_{1/2}$ 20.8 d; E_{γ} 72.2 keV, 0.6%) in njegov potomec Th226 ($t_{1/2}$ 30.6 min; E_{γ} 111.1 keV, 3.3%) imata izreden potencial za uporabo v alfaimunoterapiji. Razpadata v seriji alfa sevalcev in sta hkrati šibka gama sevalca, zato pri delu ni potrebno znatno ščitenje, hkrati pa so energije gama sevanja primerne za meritve s spektrometrijo gama. U230 se trenutno proizvaja z rednim obsevanjem v ciklotronu preko reakcije $\text{Th}232(p,3n)\text{Pa}230(8.4\%, \beta-, t_{1/2} 17.4 \text{ d})\text{U}230$, z obsevanjem

naravnega torija in preko razpada le-tega v Pa230 oziroma U230. Druga produkcijska pot je preko obsevanja protaktinija, po reakciji Pa231(p,2n)U230. Uporabljeni so bili sledilci U230 pridobljeni po obeh produkcijskih poteh, brez znatnih razlik. Učinkovitost označevanja konjugatov je bila večja pri uporabi sledilcev U230 pridobljenih iz Pa231, saj je naravnega urana v protaktiniju manj (je bolj izotopsko čist) kot je naravnega urana v naravnem toriju. V primerih ko sledilec U230 ni bil na voljo, smo uporabili U237 ($t_{1/2}$ 6.75 d, E_{γ} 59.54 keV (34.5%), 208 keV (21.2%)), ki smo ga ločili iz plutonija, ki je vseboval Pu241 ($t_{1/2}$ 14.3 let). Za ločitev je bila uporabljena ekstrakcijska kromatografija (za Th, U in Pu na TEVA in UTEVA kolonah) ter kolonska kromatografija na silikagelu (za ločitev Pa231). Vsi poskusi kot priprave radioaktivnih sledilcev so bili izvršeni v ti. glove-box-ih.

U230 razpada v seriji 5 alfa sevalcev, s skupno energijo sevanja ~33,6 MeV. Pri ciljni radioterapiji s protitelesi (mAb) je potrebno protitelesa označiti z radioizotopom in zagotoviti stabilnost pripravljenih radiokonjugatov *in vivo* (termodinamsko in kinetično stabilnost). Ker na mAb ni primernih funkcionalnih skupin, ki bi omogočale stabilno vezavo/sklopitev urana in tvorbo kompleksov, ki bi bili stabilni v bioloških medijih (ali *in vivo*), je bilo potrebno najprej identificirati kelatne reagente in pripraviti konjugate za označevanje. Zato so bile raziskave usmerjene v iskanje primernih reagentov za kompleksacijo urana (bodisi U230 ali U237), stabilnostnim študijam kompleksov urana s kelati (in stabilnostnim študijam kompleksov *in vitro*), pripravi konjugatov in študiji stabilnosti radiokonjugatov z U230 *in vitro*.

Identificirani so bili naslednji kompleksirni reagenti, ki so bodisi dekompleksirni reagenti (3,4,3- LI(1,2- hydroxypyridinone) (krajše HOPO), desferrioxamine B (DFO), 1-hydroxy ethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP)) ali kelatni reagenti, katerih lastnost je velika mera preorganizacije za specifično kompleksacijo uranilnega iona (calix[6]aren (L6), calix[8]aren (L8), 2, 9-dicarboxy-1,10-phenanthroline (DCP)).

a.) Uporabljena je bila UV-VIS spektroskopska metoda z izmenjavo liganda za preliminarno preverjanje učinkovitosti reagentov za kompleksacijo urana. Spektroskopski reagent za uran, 4-(2-pyridylazo)resorcinol (PAR) tvori z uranom v območju pH 7-10 stabilen kompleks ki ima absorpcijski maksimum pri 520 nm, medtem ko ima PAR (v obliki HL-) absorpcijski maksimum pri 410 nm. Po dodatku kelatnega reagenta, ki lahko tekmuje s PAR pride do spremembe v absorbanci ki jo je mogoče meriti in kvalitativno/kvantitativno ovrednotiti. Pri uporabljenih pogojih (pH 7,3, 0,05 M TRIS, spektrofotometer LAMBDA 9, 300 - 600 nm, interval 0,5 nm) smo identificirali naslednje kelatne reagente ki so lahko tekmovali s presežkom dodanega reagenta PAR s tvorbo termodinamsko stabilnejšega kompleksa in sicer DFO, DCP, LIHOPO, L6 in L8. HEDP ni dal pričakovanih rezultatov, prav tako je bila kompleksacija urana z EDTA, acetatom in HEPES-om več velikostnih redov slabša.

b.) Razvita je bila screening metoda za določitev kinetične stabilnosti kompleksov kelatnih reagentov z uranom, ki temelji na uporabi kolonske kromatografije s Chelex-100 (kelatna kromatografija). Po tvorbi kompleksa urana in izbranega kelatnega reagenta, se izvrši elucija skozi kromatografsko kolono napolnjeno s kelatnimi rezinami Chelex-100, ki vsebujejo aminodiacetatne skupine ki so učinkovit kompleksirni reagent za uran. Samo kinetično stabilni kompleksi se pri eluciji skozi kolono eluirajo iz 0,9% NaCl medijem. Kinetično nestabilni kompleksi med elucijo na koloni razpadejo, (sproščeni/nekomplesirani) uran pa se veže na kolono in ga je mogoče eluirati z 1M HCl. Kinetično stabilne komplekse so tvorili samo L6, L8 in DCP, ostali kelatni reagenti niso dali zadovoljivih rezultatov.

c.) Po tvorbi kompleksov urana z DCP, L6 in L8 so bili opravljene stabilnostne študije v 0,9% NaCl in EDTA serumu. Največja pozornost je bila posvečena DCP, ki je v vseh omenjenih medijih pokazal zadovoljivo stabilnost, medtem ko je bila nestabilnost L6 in L8 kompleksa z uranom v serumu opazna takoj po razredčenju. Za študij stabilnosti

kompleksov urana z DCP je bila zato uporabljena še ena tehnika, ki je omogočila primerljivost z že omenjeno Chelex-100 metodo. To je tankoplastna kromatografija (ITLC), ki je omogočila ločitev kompleksa U230-DCP od nekompleksiranega U230 z uporabo mobilne faze metanol:0,9% NaCl 1:1, kjer je kompleks mobilni in potuje z mobilno fazo, medtem ko nekompleksiran U230 ostane na mestu aplikacije. Z uporabo sledilca U230 je bila tehnika ITLC separacije U230-DCP/U230 preverjena tudi z vizualizacijo aktivnosti U230/Th226 z autoradiografijo, v primerjavi meritvami aktivnosti U230/Th226 s spektrometrijo gama.

d.) Preliminarnim študijam so sledile študije stabilnosti U230-DCP kompleksa po desetkratnem razredčenju v treh različnih serumih (EDTA, Heparin in »off clot« serumu) z dvema neodvisnima metodama (Chelex-100 in ITLC). Na podlagi stabilnostnih študij U230-DCP v primerjavi s stabilnostjo nekompleksiranega U230 v serumu (slepa proba), je kompleks DCP pokazal izjemno dobro stabilnost *in vitro*. Študije stabilnosti so trajale do 100 dni. Razpolovni čas U230-DCP v Heparin in "off-clot" serumu je bil ocenjen na 195 dni ($R_2=0,922$) oziroma na 154 dni ($R_2=0.837$) podlagi meritev z ITLC in na 177 dni ($R_2=0,802$) v Heparine serumu s kelatno kromatografijo s Chelexom-100. V EDTA serumu ni bilo mogoče določiti razpolovnega časa z EDTA ali Chelexom zaradi višje vrednosti slepega vzorca.

e.) Na osnovi preliminarnih rezultatov je bila naročena sinteza funkcionaliziranega kelatnega reagenta (DCP-NCS). Opravljena je bila konjugacija protiteles (anti CD-20, Herceptin) v dveh različnih pufrskih raztopinah (HEPES, karbonat pH 9), v razmerjih ligand/mAb od 2 do 112, purifikacija konjugata s filtracijo, centrifugacijo, PD-10 kolonami in afinitetno kromatografijo z HiTrap Protein G kolono ter označevanje 9 pripravljenih konjugatov. Težave predstavlja slaba topnost bifunkcionalnega liganda in nestabilnost pripravljenega konjugata. Označevanje je bilo uspešno, opravljene so bile študije nespecifičnega označevanja in izmenjave U230 z EDTA, Ca, Fe, ter večkratni poskusi ocene stabilnosti v raztopinah karbonata, serumu, brezproteinskem serumu ter raztopini transferina, na podlagi katerih je bilo razvidno da radiokonjugat ni stabilen. Iz uporabo ITLC je bilo dokazano, da pride do razpada radiokonjugata pri čemer se sprosti U230 in ga najdemo v nekompleksirani obliki (ne kot U230-DCP ali U230-DCP-mAb pač pa kot U230).

f.) Razvita je bila metoda radiokemijske titracije z Y90, Th227 ali U230 za določitev števila ligandov (DTPA, CHX-DTPA, DCP, ipd) vezanih na protitelesa v že pripravljenih ali novih konjugatih. Ta metoda je bila uporabljena tudi za določitev števila ligandov na konjugatih uporabljenih za označevanje z Bi213, ter v študiji optimizacije ter simulacije označevanja konjugata CHXDTPA-IgG.

g.) Opravljeni so bili prvi testi za določitev afinitete vezave pripravljenega radiokonjugata CD20-DCP-U230 na celicah. Žal so testi pokazali, da ni mogoče določiti specifičnega vpliva radiokonjugata v primerjavi s slepim vzorcem (U230-mAb), kar velja v primerih nestabilnosti radiokonjugata. Žal vzrok za nestabilnost radiokonjugata ni poznan in nadaljnje študije bodo usmerjene v pripravo novega derivata z DCP (novega NCS funkcionaliziranega derivata ali z dodatkom dodatne funkcionalne skupine za uranilni ion), saj DCP tvori izredno stabilen kompleks z uranom, ki je nepremerljivo bolj kinetično stabilen kot ostali predlagani kompleksirni reagenti.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Tematika je bila skladna s predlagano, kot tudi z raziskavami v raziskovalnih programih EU. Potekala je v sodelovanju z skupino za alfaimunoterapijo (EC JRC, ITU), iz Karlsruhe-ja, Nemčija. Sodelovanje nam je omogočilo uporabo U230, ki je eden izmed potencialnih alfa sevalcev za uporabo v alfa imunoterapiji. Raziskovalno delo je potekalo redno in po planiranem programu dela, doseženi cilji so skladni s pričakovanimi.

- a.) Vzpostavljena je bila metodologija za hitro kvalitativno in kvantitativno oceno primernosti ligandov za kompleksacijo urana bodisi s Chelex metodo ali spektrofotometrično PAR metodo, za DCP tudi z ITLC metodo.
- b.) Naročena je bila sinteza bifunkcionalnega liganda DCP z –NSC skupino, ter opravljene večkratne konjugacije liganda z mAb (antiCD20, Herceptinom). Pripravljenih je bilo 9 konjugatov, čiščenje konjugatov in testi označevanja le-teh z U230. Glede na to, da je bilo mogoče uspešno označevati pripravljene konjugate, smo delo nadaljevali s študijami kompeticije s kovinami/ligandi ki jih v visokih koncentracijah najdemo v serumu ter stabilnosti pripravljenih radiokonjugatov v serumu (*in vitro* študije).

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

V predlogu projekta je bilo navedeno, da je Bi213, potomec Ac225, izredno aktualen za uporabo v ciljni alfaimunoterapiji s peptidi. Vendar pa U230, alfa sevalec z bistveno daljšim razpolovnim časom od Bi213, omogoča tudi ciljno terapijo s protitelesi. U230 omogoča večjo depozicijo energije alfa razpada, ker razpada v seriji petih alfa sevalcev. Prav zaradi možnosti uporabe U230, kot alternative kratkoživemu alfa sevalcu Bi213, je bila tematika usmerjena na iskanje primerne liganda za uran, razvoju novih tehnik za identifikacijo prisotnih zvrsti (U230, kompleksa in radiokonjugata). Večjih sprememb na predlagani tematiki dela ni bilo, tema je bila skladna s predlagano v smislu raziskovalnega dela na področju razvoja predvidene uporabe alternativnih alfa sevalcev v terapevtske namene.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Študij DCP kot potencialnega kelatnega reagenta za sintezo U230-označenih radiokonjugatov
		ANG	Study of DCP as potential chelate for the synthesis of U230-labeled radioconjugates.
	Opis	SLO	Stabilnost kompleksa U230(VI)-DCP smo sledili 84 dni (4 razpolovne dobe U230) v serumu. Kompleks je bil stabilen in ni bilo opaženega sproščanja 230U iz kompleksa. Nasi in vitro poskusi kažejo, da je DCP izredno zanimiv za uporabo kot bifunkcionalni ligand za kelacijo terapevtskega alfa sevalca 230U. Predstavljeno na EANM2008, 11-15. oktober 2008, Munich, Nemčija.
		ANG	The stability of the U230(VI)-DCP chelate complex was monitored for up to 84 days (4 half-lives of U230) in human blood serum. No release of uranium from the chelate complex was observed. Our in vitro findings indicate that DCP is a promising candidate for chelation of the novel therapeutic alpha emitter 230U under physiological conditions. Presented at 21st Annual Congress of the EANM, 15-18 October 2008, Munich, Germany, section Radiopharmacy/Radiopharmaceuticals: Therapy & Miscellaneous
	Objavljeno v		MORGENSTERN, A., ABBAS, K., BRUCHERTSEIFER, F., MONTAVON, G., REPINC, U., WALTER, O., APOSTOLIDIS, C. , Study of 2,9-Dicarboxy-1,10-Phenanthroline as Potential Chelate for the Synthesis of 230U-labeled Radioconjugates Abstracts, (European journal of nuclear medicine and molecular imaging, Vol. 35, suppl. 2). Heidelberg: Springer, 2008. 21st Annual Congress of the EANM, Munich, Germany.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
COBISS.SI-ID		22351399	
2.	Naslov	SLO	
		ANG	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			
3.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
Objavljeno v			
Tipologija			
COBISS.SI-ID			

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Označevanje biomolekul
		ANG	Radiolabelling of Biomolecules
	Opis	SLO	Z uporabo primerne kelatnega reagenta za uran bi z U230 lahko označili biomolekule kot so npr. protitelesa, za pripravo radiokonjugata za ciljno radioterapijo. V predstavljenem delu smo preverili ustreznost kelatnih reagentov kot so calix[6]-, calix[8]-arene ter 2,9-dicarboxy-1,10-phenanthroline (DCP). Kompleksacijsko sposobnost navedenih ligandov smo preverili kvalitativno s spektroskopsko metodo izmenjave liganda v prisotnosti 2-(4-pyridylazo)resorcinola (PAR) in kvantitativno z uporabo kolonske tehnike (Chelex-100) in tankoplastne kromatografije (ITLC).
		ANG	By the use of suitable bifunctional chelator, U230 could be conjugated to the carrier molecule forming a stable radioconjugate to be used in radiotherapy. In the present work, several complexing agents were taken into consideration, calix[n]arenes, n =6,8, and 2,9-dicarboxy-1,10-phenanthroline (DCP). The complexation property of proposed chelators was qualitatively and quantitatively evaluated by competitive binding experiments conducted in the presence of 2-(4-pyridylazo)resorcinol (PAR), Chelex 100 chelating resins and instant thin layer chromatography (ITLC).
Šifra		F.01 Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
Objavljeno v		EC JRC-ITU-TN-2008/04 (Technical note), Intermediate Report February 2007 – February 2008	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	Tipologija	2.02	Strokovna monografija
	COBISS.SI-ID	22562599	
2.	Naslov	SLO	Študij DCP (2,9-dikarboksi-1,10 fenantrolina) kot potencialnega kelatnega reagenta za sintezo 230U-označenih radiokonjugatov
		ANG	Study of 2,9-dicarboxy-1, 10-phenanthroline as potential chelate for the synthesis of 230U-labeled radioconjugates.
	Opis	SLO	Stabilnost kompleksa 230U(VI)-DCP smo sledili 84 dni (4 razpolovne dobe 230U) v serumu. Kompleks je bil stabilen in ni bilo opaženega sproščanja 230U iz kompleksa. Nasi in vitro poskusi kažejo, da je DCP izredno zanimiv za uporabo kot bifunkcionalni ligand za kelacijo terapevtskega alfa sevalca 230U. Predstavljeno na "12th Conference on CANCER THERAPY with ANTIBODIES & IMMUNOCONJUGATES", 16-18. oktober 2008, New Jersey, ZDA.
		ANG	The stability of the 230U(VI)-DCP chelate complex was monitored for up to 84 days (4 half-lives of 230U) in human blood serum. No release of uranium from the chelate complex was observed. Our in vitro findings indicate that DCP is a promising candidate for chelation of the novel therapeutic alpha emitter 230U under physiological conditions. Presented on a Twelfth Conference on Cancer Therapy with Antibodies & Immunoconjugates, October 16-18, 2008, Parsippany.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	MORGENSTERN, A., ABBAS, K., BRUCHERTSEIFER, F., MONTAVON, G., REPINC, U., WALTER, O., APOSTOLIDIS, C., Study of 2,9-Dicarboxy-1,10-Phenanthroline as Potential Chelate for the Synthesis of 230U-labeled Radioconjugates, Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2008, no. 4, vol. 23, str. 513.	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID	22352167		
3.	Naslov	SLO	Simulacijski pristop opisa označevanja CHX-DTPA-IgG konjugata z Bi-213
		ANG	A simulation approach to describe Bi-213 radiolabelling on CHX-DTPA-IgG conjugate.
	Opis	SLO	Namen študije je bil oceniti, kako lahko s simulacijskim pristopom povišamo specifično aktivnost radiokonjugata, z opisom kompleksacije Bi z ravnotežnimi reakcijami v danem mediju. Vpliv parametrov na interakcijo Bi z CHX-DTPA-IgG je bil raziskan z dvema neodvisnima metodama. Predstavljeno na "7th International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC-7)", 24-29. avgust 2008, Budimpešta, Madžarska.
		ANG	The aim of this study is to assess in which extent the specific activity may be increased using a simulation approach, i.e. Bi chelation is quantitatively described considering the equilibrium reactions occurring in the radiolabelling medium. The parameters characterizing the interaction between Bi and the conjugate CHX-DTPA-IgG (kinetic and equilibrium parameters) were obtained using two displacement methods. Presented in a lecture at 7th International Conference on Nuclear and Radiochemistry, 24-29 August 2008, Budapest, Hungary.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	MONTAVON, G., BRUCHERTSEIFER, F., CHAMPION, J., REPINC, U., HUCLIER, S., MORGENSTERN, A., RABUNG, T. , A simulation approach to describe Bi-213 radiolabelling on CHX-DTPA-IgG conjugate, Proceedings of NRC-7, 24-29 August 2008, Budapest.	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID	22351143		
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		

	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁷

8.1. Pomen za razvoj znanosti⁸

SLO

V Sloveniji raziskav na področju uporabe alfa sevalcev z namenom terapevtskih aplikacij pred pričetkom tega projekta ni bilo, predvsem zaradi relativne nedostopnosti ustreznih radioaktivnih izotopov. Z raziskovalnim delom na tem področju je bilo vzpostavljeno sodelovanje s skupino raziskovalcev na EC JRC, ITU, ki se ukvarjajo s proizvodnjo in nudijo ustrezno podporo pri uporabi alfa sevalcev. Dosežen je bil sporazum, da v okviru ARRS podoktorskega projekta Z3-9083, ITU nudi podporo z redno dobavo alfa sevalcev v raziskovalne namene. Za rutinsko aplikacijo novih in potencialno perspektivnih alfa sevalcev (U230) so nujno potrebne raziskave na področju kemije označevanja, kar pomeni iskanje primernih in kinetično stabilnih kelatnih reagentov, optimizacija metod označevanja in stabilnostne študije pripravljenih radiofarmakov, čemur je bil ta projekt namenjen. Bistven pomen tega projekta je bil dosežen z namenom razširitve dejavnosti na področju radiokemije z uporabo obstoječe raziskovalne opreme in laboratorijev na področje medicinskih aplikacij, ki so izrednega pomena tudi v raziskovanih usmeritvah EU.

ANG

Research in the field of radiotherapy with alpha emitters has not been proposed before, because of the unavailability of appropriate radionuclides in Slovenia. The possibility of a collaborative research efforts together with the alpha immunotherapy group at JRC ITU allowed us to obtain regular supplies of alpha emitters, to be used in the proposed research project Z3-9083. Although the results of early studies with alpha emitters appear promising, there are several obstacles to the widespread use of RIT. To address these difficulties, new alpha sources (U230) and methods of production of alpha emitters, improved chelation chemistry, better labelling protocols and chelating agents with suitable thermodynamic and kinetic stability were explored in the current project. Knowledge related to the stability of radioconjugates in vitro is of vital importance for possible suitability of radioconjugates in vivo. The proposed research offered a unique possibility to improve collaboration between research institutes in Slovenia as well as internationally, and revive the medical research activity on the field of radiochemistry at Jozef Stefan Institute with the use of available equipment and laboratories located at the Reactor Centre Podgorica.

8.2. Pomen za razvoj Slovenije⁹

SLO

V projekt Z3-9083 je bil vključen Klinični center v Ljubljani (KCLJ). Le-ta je v letu 2008 skupaj s skupino iz ITU pričel sodelovati na evropskem projektu TARCC (Targeted alpha-particle emitting radionuclides to combat cancer, FP7 Health-F2-2007-201962). Na KCLJ se bo raziskovalno delo na tem področju tudi po koncu tega projekta nadaljevalo, saj je v postopku pridobitev dovoljenja za uporabo Ac225/Bi213 generatorja na KCLJ. V Sloveniji tovrstnih raziskav na področju uporabe alfa sevalcev v medicini ni bilo in z uvedbo tovrstne raziskovalne dejavnosti so se Institutu "Jožef Stefan", kot tudi KCLJ odprle možnosti za sodelovanje z drugimi raziskovalnimi institucijami doma in po svetu.

ANG

The research project Z3-9083 was proposed together with the researchers from University Medical Centre Ljubljana (KCLJ) and in collaboration with the research group at JRC ITU,

Germany. In 2008, research group at KCLJ joined the EU project TARCC (Targeted alpha-particle emitting radionuclides to combat cancer, FP7 Health-F2-2007-201962), where also ITU group is one of the partners. Therefore the research activities on alpha emitters in Slovenia will continue and the licence to use Ac225/Bi213 generator at KCLJ is to be obtained. Before the start of the project there were no research activities in the field of alpha emitters for medical applications in Slovenia. The proposed project has offered an unique possibility to improve collaboration between research institutes in Slovenia as well as internationally.

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	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Rezultat	<input type="text"/>
Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

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	<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"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
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="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
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="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	in javne uprave					
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"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

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:

Urška Repinc	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščenca oseba RO

Kraj in datum:

Idrija,

16.4.2009

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/59

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

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.rrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ 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](#)

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

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

¹⁰ Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.rrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

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