

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/100

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0465
Naslov projekta	IMUNOMODULACIJA S TUMORSKIMI VAKCINAMI PRIPRAVLJENIMI IZ CELIH TUMOSRKIH CELIC IN CpG ODN
Vodja projekta	8007 Srdjan Novaković
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.085
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.03
Naziv	Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Hipoteza. Glavna hipoteza raziskave je, da tumorski antigeni na obsevanih tumorskih celicah v kombinaciji s oligodeoksinukleotidi CpG razreda C (CpG ODN razreda C) predstavljajo zadosten imunološki dražljaj za proženje prirojene in pridobljene protitumorske imunosti. Na takšen način pripravljena vakcina bi morala imeti tako profilaktično kot terapevtsko delovanje.

Specifični cilji. 1) Potrditi sposobnost kombinacije CpG ODN razreda C v kombinaciji z obsevanimi tumorskimi celicami, da stimulirajo APC *in vitro*; 2) določiti, kakšna je *in vivo* preventivna protitumorska aktivnost na i.p. B16F1 tumorskem modelu; 3) določiti optimalno koncentracijo CpG ODN in število obsevanih singenskih tumorskih celic (B16F1) za pripravo ustrezne vakuine; 4) preveriti terapevtski potencial vakuine na že obstoječih tumorjih; 5) ugotoviti najprimernejšo časovno shemo za preventivno in kurativno aplikacijo vakuin; 6) spremljati oz. dokazati nekatere osnovne mehanizme delovanja tumorske vakuine; 7) ugotoviti časovno trajanje izzvane protitumorske imunosti.

Opis raziskovanja. Preventivno delovanje CpG ODN in tumorske vakuine smo raziskovali *in vivo*. Na intraperitonealnem tumorskem modelu B16F1 na C57Bl/6 miših. Predhodno tretiranim poskusnim mišim (C57Bl/6) smo inducirali intraperitonealne tumorje (B16F1) ter določali stopnjo imunizacije glede na to koliko živali je preživelo nasaditev živih tumorskih celic. V teh poskusih smo optimizirali število aplikacij CpG ODN ali tumorske vakuine, časovni razmak med dvema aplikacijama, ter opredelili časovno trajanje imunske zaščite. Rezultati so pokazali, da je najbolj učinkovita 3-kratna aplikacija vakuine, kjer je bilo število preživelih miši statistično značilno večje kot po 1-kratni in 2-kratni aplikaciji. Dokazali smo, da tumorska vakcina izzove nastanek spominskih imunskih celic (limfocitov T in B) ter nastanek dolgotrajne imunosti. Slednje smo potrdili s poskusi, kjer smo preživelim živalim ponovno nasadili tumorske celice in spremljali njihovo preživetje. Preživetje živali po ponovni nasaditvi tumorskih celic je bilo pri živalih tretiranih z 2-kratno in 3-kratno aplikacijo vakuine nad 80%. Prisotnost spominskih celic T smo potrdili tudi *in vitro* s testom citotoksičnosti. Pomebno je bilo tudi ugotoviti ali je z vakcino povzročena protitumorska imunost specifična za vrsto tumorskih celic. V ta namen smo poskusne živali tretirali z vakcino, ki je vsebovala različne tumorske celice – različen nabor tumorskih antigenov. Preživetje živali je bilo statistično značilno daljše v skupini, ki je bila tretirana s tumorsko vakcino sestavljeno iz obsevanih tumorskih celic in CpG ODN v primerjavi s preživetjem živali, ki so dobile tumorsko vakcino v kombinaciji z obsevanimi tumorskimi celicami drugačne celične linije kot so bile tumorske celice s katerimi smo izzvali nastanek tumorja. Rezultati so pokazali, da je tumorska vakcina učinkuje samo v primeru, ko je pripravljena iz enakih tumorskih celic kot so tiste, ki smo jih uporabili za indukcijo tumorjev.

Terapevtski potencial tumorske vakuine smo opredelili na podkožnem tumorskem modelu melanoma B16F1. Pri tem smo ocenjevali delovanje CpG ODN samega ali v kombinaciji z obsevanjem. Rezultati so pokazali, da kombinacija obsevanja tumorjev in CpG ODN deluje kot *in situ* vakcina ter učinkovito zmanjša rast tumorjev. Z *in vitro* poskusi smo dokazali, da CpG ODN stimulira zorenje antigen predstavitevni celic – APC (dendritskih celic in limfocitov B), ki neposredno aktivirajo citotoksične limfocite T. Kombinacija delovanja efektorjev prirojene imunosti (fagocitirajoče celice) in pridobljene imunosti (limfociti T in B) se odraža kot učinkovit protitumorski imunski odgovor. Poleg z imunološkimi metodami, smo stimulacijo APC potrdili z imunohistokemičnim barvanjem rezin tumorjev in vranic tretiranih miši. V drugi seriji poskusov smo spremljali učinek zdravljenja s CpG ODN v monoterapiji ali v kombinaciji z obsevanimi tumorskimi celicami (tumorska vakcina) na metastaziranje. Na dveh različnih *in vivo* tumorskih modelih (podkožni melanom na C57Bl/6 miših in limfom na DBA miših) smo po kirurški odstranitvi tumorja in zdravljenju s CpG ODN ali tumorsko vakcino spremljali nastanek metastaz v različnih organih (pljuča, jetra, ledvice, vranica) in preživetje poskusnih miši. Rezultati so pokazali, da je učinek samega CpG ODN ali tumorske vakuine na razvoj protitumorske imunosti, odvisen od mesta aplikacije CpG ODN ali vakuine. Podkožna aplikacija CpG ODN ali tumorske vakuine ni preprečila metastaziranja, medtem ko je intraperitonealna aplikacija statistično značilno zmanjšala število pljučnih metastaz v primerjavi s kontrolno skupino.

Mehanizme preventivnega delovanja tumorske vakuine, predvsem nastanek specifičnih spominskih celic ter prerazporeditev imunskih celic po organih, smo v prvem delu poskusov spremljali z določanjem stopnje citotoksičnosti limfocitov T v populaciji MNC. V drugem delu

poskusov pa smo spremljali izražanje izbranih genov po izolaciji RNA iz MNC. Spremljali smo gene, ki nosijo zapise za molekule, ki so značilne za spominske limfocite T (CD62L, CD44), spominske limfocite B (CD27) ali so posredno pomembne za nastanek spominskih celic (CD11c, CD86, MyD88). Uporabili smo metodo PCR v realnem času in specifične sonde. Rezultate smo analizirali z metodo $\Delta\Delta Ct$. Dokazali smo nastanek specifičnih spominskih celic po aplikaciji vakcine ter premik spominskih celic v kostni mozeg po 7 dneh delovanja vakcine. Izražanje izbranih genov se je tako časovno kot področno (vranica, peritonealni izpirek in kostni mozeg) spreminjalo glede na dan odvzema MNC po aplikaciji vakcine ali posameznih komponent vakcine, kjer smo lahko sledili premik imunskih celic iz vranice v kostni mozeg. Rezultate smo potrdili tudi s testom citotoksičnosti. V drugem delu poskusov smo nadaljevali s spremljanjem izražanja 84 genov, ki so vključeni v aktivacijo limfocitov T in B. V ta namen smo živalim, ki so prejele tumorsko vakcino ali posamezne komponente vakcine, odvzeli vranico, peritonealni izpirek in kostni mozeg, iz katerih smo izolirali MNC. Izolirali smo RNA iz MNC in določali izražanje 84 genov simultano z uporabo t.i. metode SuperArray. Potrdili smo rezultate predhodnih poskusov, kjer je bilo izražanje določenih genov povečano pri imunskih celicah izoliranih iz kostnega mozga, medtem ko je bilo v primeru MNC iz vranice in peritonealnega izpirka izražanje genov zmanjšano oz. inhibirano. Na podlagi dobljenih rezultatov smo izbrali gene, ki so imeli značilno povečano ali značilno zmanjšano izražanje v primerjavi s kontrolno (netretirano) skupino. V nadaljnjih poskusih smo z uporabo PCR v realnem času in specifičnih sond spremljali izražanje teh izbranih genov z namenom, da bi potrdili pridobljene rezultate z dodatno metodo. Pokazali smo značilno povečano izražanje genov v MNC izoliranih iz kostnega mozga po aplikaciji tumorske vakcine. Med efektorskimi produkti genov smo dokazali značilno povečano izražanje genov za IL-15 in IL-18, med geni, ki nosijo zapise za molekule vključene v prenos signalov, pa sta imela značilno povečano izražanje gena za proteinsko kinazo C – delta (*Prkcd*) in gen za proteinsko tirozin fosfatazo (*Ptprc*).

Ključne ugotovitve. Tumorska vakcina pripravljena iz CpG ODN razreda C in obsevanih singenskih tumorskih celic ima močan preventiven učinek. Deluje specifično odvisno od uporabljenih obsevanih tumorskih celic. Večjo učinkovitost vakcine dosežemo z povečanjem števila odmerkov vakcine. Sprožena protitumorska imunost je dolgotrajna in traja najmanj 8 mesecev po cepljenju s tumorsko vakcino. Nosilci dolgotrajne imunosti, ki smo jo sprožili s tumorsko vakcino so spominske celice, ki se zadržujejo v kostnem mozgu. Pri kombiniranem zdravljenju s CpG ODN in obsevanjem solidnih tumorjev nastane in situ vakcina, ki ima terapevtski učinek. Učinek kombiniranega zdravljenja oz. nastale in situ vakcine ne kaže klasične dozne odvisnosti od CpG ODN je pa odvisen od načina aplikacije CpG ODN. Peritumoralna aplikacija se je izkazala za najbolj primerno za kombinirano zdravljenje. Za sistemsko preventivno delovanje je intraperitonealna aplikacija značilno uspešnejša od podkožne. Na celičnem nivoju tumorska vakcina deluje tako da sproži dozorevanje APC (vključno z DC). Aktivacija in dozorevanje APC je sproženo primarno v vranici. Tumorska vakcina posredno preko zrelih APC (vključno z DC) spodbuja nastanek efektorskih in spominskih celic. Prav tako omogoča vzdrževanje klonov spominskih celic v kostnem mozgu. Na molekularnem nivoju tumorska vakcina deluje tako, da povzroči povečano izražanje genov povezanih z aktivacijo, proliferacijo ter preživetjem limfocitov T. Osem dni po cepljenju živali je bilo izrazito povečano izražanje genov za IL15 in IL18. Vakcina poveča tudi izražanje drugih genov kot so *Cd8a*, *Cd8b1*, *Prlr*, *Was*, *Cxcl12*, *Il12b*, *Sftpd*, *Tnfrsf13c*. Nasprotno pa tumorska vakcina ne sproža oz. preprečuje povečano izražanje genov povezanih z nastankom Treg in imunsko toleranco (*Sit1*, *Sla2*, *Cd1d1*, *Pdcd1lg2*, *Pawr*, *Socs5*, *Il27*, *Il4*).

V skladu z našimi ugotovitvami je pričakovana uporabna vrednost takšne vakcine predvsem v smislu adjuvantne terapije po odstranitvi glavne tumorske mase. V primeru napredovalih tumorjev pri ljudeh so tumorske celice že prisotne, zato so verjetno potrebni dodatni stimulusi ("danger signals") za reaktivacijo T celične imunosti. Kadar je bila tumorska masa radikalno odstranjena, lahko cepljenje s tumorsko vakcino, ki je sposobna aktivirati APC (npr. DC), pripomore k vzdrževanju »kritičnega« nivoja spominskih T celic. V tem primeru se bodo spominske T celice reaktivirale ob ponovnem pojavu tumorskih celic v telesu.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Izhajajoč iz hipoteze je prvi cilj raziskovalne naloge bil ugotoviti ali je kombinacija obsevanih tumorskih celic in CpG ODN uporabna za učinkovito proženje protitumorskega imunskega odgovora. To smo potrdili s poskusi *in vitro* in *in vivo*. *In vitro* smo dokazali, da se po terapiji s tumorsko vakcino, ki je vsebovala obsevane tumorske celice in CpG ODN, poveča število zrelih DC. Te DC so uspešno aktivirale citotoksične T limfocite, ki so lizirali tarčne tumorske celice. V *in vivo* poskusih smo potrdili prisotnost povečanega števila zrelih DC, povečano delovanje efektorjev naravne imunosti, ter razvoj spominskih celic. Prav tako smo ugotovili, da je učinkovitost vakcine odvisna od mesta injiciranja, delno od količine CpG ODN in števila obsevanih tumorskih celic. Vakcina tega tipa deluje terapevtsko ali preventivno. Terapevtsko delovanje vakcine je odvisno od velikosti tumorske mase ob začetku zdravljenja. Preventivno delovanje je poleg koncentracije obsevanih celic in količine CpG ODN odvisno tudi od števila odmerkov in pravočasnega začetka vakcinacije. Po kirurški odstranitvi tumorja z vakcino lahko preprečimo ali upočasnimo proces metastaziranja. Zelo pomembna je ugotovitev, da tumorsko vakcino lahko pripravimo *in situ* z obsevanjem tumorjev in z dodatkom CpG ODN. Dokazali smo, da je izzvana protitumorska imunost dolgotrajna kot posledica nastanka specifičnih spominskih celic. Prisotnost spominskih celic smo spremljali s funkcionalnimi testi (določanje specifične citotoksičnosti) ter z dokazovanjem značilnih CD determinant na MNC. Opređeljeno trajanje dolgotrajne protitumorske imunosti je bilo najmanj 8 mesecev. Pomemben je tudi rezultat, kjer smo jasno opredelili premik spominskih celic z mesta vakcinacije v druge organe. Sedem dni po aplikaciji vakcine se je večina spominskih celic »preselila« v kostni mozeg. S poskusi *in vivo* smo na podkožnem B16F1 tumorskem modelu dokazali možnost priprave tumorske vakcine *in situ*. Delovanje tumorske vakcine smo spremljali tudi na molekularnem nivoju. Tudi na način smo dokazali razvoj efektorskih in specifičnih spominskih limfocitov. Molekularni mehanizmi preko katerih tumorska vakcina deluje vključujejo aktivacijo imunoloških genov tako v DC kot tudi v ostalih MNC. S opredeljevanjem genov, čigavo izražanje se je spremenilo glede na kontrolne skupine smo jasno opredelili dvojno smer učinkovanja vakcine – ena je povečano zorenje DC in aktivacija CTL posredno preko produkcije citokinov in druga smer je aktivacija genov, ki so odgovorni za nastanek manjšega števila Treg (imunozaviralnih) limfocitov.

Na osnovi naših rezultatov ocenjujem, da smo zastavljene cilje na projektu v popolnosti realizirali.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	CpG oligodeoksinukleotidi razreda C samostojno ali v kombinaciji z radioterapijo uspešno zavrejo rast podkožnih tumorjev.
		ANG	Class C CpG oligodeoxynucleotides as a single agent and in combination with radiotherapy efficiently delayed growth of subcutaneous B16F1 tumors.
	Opis	SLO	Namen te študije je bil, da preverimo protitumorsko delovanje sintetičnih oligodeoksinukleotidov CpG razreda C v kombinaciji z obsevanjem na podkožnem tumorskem modelu B16F1. Kombinirano zdravljenje se je izkazalo kot zelo uspešno. Odrzilo se je v zmanjšanju tumorske mase, povečanem številu dendritskih celic v tumorjih ter povečanem številu zrelih dendritskih celic. S tem smo jasno dokazali uspešnost priprave tumorske vakcine <i>in situ</i> .
		ANG	The study was aimed at assessing the ability of CpG ODNs class C applied as a single agent and in combination with radiotherapy to induce the anti-tumor immunity in experimental tumor model in mice (subcutaneous – s.c. B16F1). The combined therapy (CpG ODNs and tumor irradiation) remarkably enhanced the anti-tumor effect. The peritumoral (p.t.) application of CpG ODNs in combination with irradiation increased the number of dendritic cells

		(DCs) at the tumor site and improved the antigen loading and maturation of DCs.
Objavljeno v		CERKOVNIK, Petra, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara, STEGEL, Vida, NOVAKOVIĆ, Srdjan. Class C CpG oligodeoxynucleotides as a single agent and in combination with radiotherapy efficiently delayed growth of subcutaneous B16F1 tumors. <i>Innate immun.</i> (Print), Oct. 2009, vol. 15, iss. 5, str. [313]-321. JCR IF (2008): 2.722 COBISS.SI-ID 819835
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		819835
2.	Naslov	<i>SLO</i> Patogenetske strukture v humanih epitelijskih ovarijskih celicah postmenopavzalnih žensk. <i>ANG</i> Parthenogenetic embryo-like structures in the human ovarian surface epithelium cell culture in postmenopausal women.
	Opis	<i>SLO</i> Namen študije je bil izolirati matične celice iz odvzemkov površinskih epitelijskih celic jajčnikov (PECJ), pripraviti celične culture PEJC in slediti in vitro oogenezo in potencialno formacijo partenogenetskih embrijev pri 21 pomenopavznih ženskah brez naravno prisotnih foliklov in oocitov. Celice smo ločili z gradientnim centrifugiranjem in jih gojili in vitro. Celični označevalci pluripotentnosti (kot je aktivnost telomeraz) so bili v času gojenja in vitro zavrti in celice niso tvorile teratoma po vbizganju v SCID miši. <i>ANG</i> The aim of this study was to isolate putative stem cells from OSE scrapings, to set-up an OSE cell culture, to follow the in vitro oogenesis and possible formation of parthenogenetic embryos in 21 postmenopausal women with no naturally present follicles and oocytes. Cells were separated by density gradient centrifugation and grown in vitro, where they proliferated and formed embryoid body-like structures. Their markers of pluripotency such as telomerase activity were decreased during in vitro culture and they did not form teratoma after the injection into SCID mice.
	Objavljeno v	VIRANT-KLUN, Irma, ROŽMAN, Primož, CVJETIČANIN, Branko, VRTAČNIK-BOKAL, Eda, NOVAKOVIĆ, Srdjan, RÜLICKE, Thomas, DOVČ, Peter, MEDEN-VRTOVEC, Helena. Parthenogenetic embryo-like structures in the human ovarian surface epithelium cell culture in postmenopausal women with no naturally present follicles and oocytes. <i>Stem cells dev.</i> , 2009, vol. 18, no. 1, str. 137-149, JCR IF (2008): 3.273 COBISS.SI-ID 714875
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	714875
3.	Naslov	<i>SLO</i> Tumorska vakcina iz CpG ODN razreda C in obsevanih tumorskih celic (B16F1) sproži dolgotrajno protitumorsko imunsko zaščito. <i>ANG</i> Tumor vaccine composed of C-class CpG oligodeoxynucleotides and irradiated tumor cells induces long-term antitumor immunity.
	Opis	<i>SLO</i> Namen študije je bil ugotoviti ali tumorska vakcina, ki je pripravljena iz CpG ODN razreda C in obsevanih singenskih tumorskih celic (B16F1) sproži dolgotrajen imunski odgovor proti tumorjem na živalskem tumorskem modelu (intraperitonealni B16F1 na C57Bl/6 miših). Potrdili smo, da omenjena vakcina sproži dolgotrajno protitumorsko imunsko zaščito, ki traja najmanj 8 mesecev. <i>ANG</i> This study was aimed at assessing the ability of tumor vaccine composed of C-class CpG ODNs and irradiated melanoma tumor cells B16F1 followed by two additional injections of CpG ODNs to induce the generation of a functional long-term memory response in experimental tumor model in mice (i.p. B16F1). We demonstrated that tumor vaccine followed by two additional injections of CpG ODNs induces a long-term immunity (duration at least 8 months) against aggressive B16F1 tumors.
	Objavljeno v	CERKOVNIK, Petra, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara, STEGEL, Vida, NOVAKOVIĆ, Srdjan. Tumor vaccine composed of C-class CpG oligodeoxynucleotides and irradiated tumor cells induces long-term antitumor immunity. <i>BMC Immunol</i> , 2010, vol. 11, str. 45 [1-10]. [COBISS.SI-ID 995195]
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
		995195

	COBISS.SI-ID	
4.	Naslov	<i>SLO</i> Porazdelitev pogostih aktivacijskih mutacij v genih KRAS in BRAF pri slovenskih bolnikih z rakom debelega črevesa in danke.
		<i>ANG</i> Distribution of some activating KRAS and BRAF mutations in Slovene patients with colorectal cancer.
	Opis	<i>SLO</i> V študij smo vključili 239 vzorcev odvzetih od 215 bolnikov s metastatskim rakom debelega črevesa in danke. V vzorcih smo določali prisotnost sedmih najpogostejših mutacij v genu KRAS in mutacije V600E v genu BRAF. Mutacije v genu KRAS smo dokazali pri 46.2% in v genu BRAF pri 5.1% testiranih bolnikov. Bolniki z dokazano mutacijo v genu BRAF so vedno imeli divji tip gena KRAS. Zaključimo lahko, da najmanj pri polovici bolnikov ne moremo pričakovati odgovora na zdravljenje z EGFR inhibitorji.
		<i>ANG</i> In this study, 239 samples obtained from 215 patients with metastatic colorectal cancer were tested for the presence of the seven most common mutations in the KRAS gene and the V600E mutation in the BRAF gene. Among the tested patients 46.2% were KRAS mutants. Around five percent (5.1%) of the tested patients bore the V600E mutation in BRAF gene. All the patients showing to have the V600E mutation in BRAF were wt-KRAS.
	Objavljeno v	LIČAR, Alenka, CERKOVNIK, Petra, NOVAKOVIČ, Srdjan. Distribution of some activating KRAS and BRAF mutations in Slovene patients with colorectal cancer. Med. oncol. (Northwood), 2010, vol. , no. , str., ilustr., doi: 10.1007/s12032-010-9631-z. [COBISS.SI-ID 982395]
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	982395	
5.	Naslov	<i>SLO</i> Tumorska vakcina iz CpG ODN razreda C in obsevanih tumorskih celic poveča izražanje genov značilnih za zrele dendrične celice in spominske celice.
		<i>ANG</i> Tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells up-regulates the expression of genes characteristic of mature DC and of MC.
	Opis	<i>SLO</i> V študiji smo na molekularnem nivoju spremljali (1) zorenje APC (CD11c, CD86 in MyD88), (2) nastanek spominskih T limfocitov in (3) razporeditev APC in spominskih celic po vakcinaciji poskusnih miši s vakcino iz CpG ODN razreda C in obsevanih melanomskih tumorskih celic B16F1. Naši rezultati pomebno prispevajo k razumevanju mehanizmov delovanja tovrstnih vakcin in vivo.
		<i>ANG</i> Study was aimed to investigate (1) maturation of APCs at the molecular level by following the expression of CD11c, CD86 and MyD88 genes, (2) generation of memory T cells, and (3) the tissue distribution of the (mature) APCs and memory cells after treatment of mice with a tumor vaccine composed of C-class CpG ODNs and irradiated melanoma B16F1 tumor cells. Our results provide insight into the nature and scope of the antitumor immune response elicited by this kind of tumor vaccine in vivo.
	Objavljeno v	CERKOVNIK, Petra, JEZERŠEK NOVAKOVIČ, Barbara, STEGEL, Vida, NOVAKOVIČ, Srdjan. Tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells up-regulates the expression of genes characteristic of mature dendritic cells and of memory cells. Int. j. oncol., 2011, vol. , no. , str., doi: 10.3892/ijo.2011.974. [COBISS.SI-ID 1077371]
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	1077371	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	<i>SLO</i> Tumorska vakcina pripravljena iz obsevanih tumorskih celic in CpG ODN ima preventivnen in terapevtski učinek na rakaste celice.
		<i>ANG</i> Tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells triggers preventive and therapeutic antitumor effect in vivo.
	Opis	<i>SLO</i> Namen raziskave je bil, dokazati vlogo singenske tumorske vakcine - obsevane tumorske celice in CpG ODN pri vspodbujanju imunskega sistema proti rakastim celicam. Ugotovili smo, da je tumorska vakcina izjemno uspešna za aktivacijo imunskega sistema in, da je uporabna za preventivno kot tudi kurativno delovanje. Mehanizmi preko katerih vakcina deluje so

			spodbujanje APC in s tem aktivacija prirojene in pridobljene imunosti.
		ANG	The study was aimed at assessing the ability of CpG ODN class C in combination with irradiated tumor cells to trigger the antitumor immunity in experimental tumor model (intraperitoneal B16F1 on C57Bl/6 mice). Results of the study clearly showed that vaccine (CpG ODN class C and irradiated tumor cells) powerfully triggers the immune system to prevent tumor development. By this vaccine, the APCs are manipulated to differentiate and to activate the primary and the secondary immune response. When an adequate number of APCs is affected then the long-lasting immunity is achieved.
	Šifra		B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v		NOVAKOVIĆ, Srdjan, STEGEL, Vida, JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara. Tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells triggers preventive and therapeutic antitumor effect in vivo. Int. J. Mol. Med., 2008, vol. 22, suppl. 1, str. S13. [COBISS.SI-ID 707451]
	Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeno predavanje)
	COBISS.SI-ID		707451
2.	Naslov	SLO	21. Onkološki vikend: Bolniki in strokovnjaki - skupaj uspešnejši pri premagovanju raka.
		ANG	21. Weekend courses in Oncology: Patients and professionals join forces in fighting cancer.
	Opis	SLO	Soorganizacija znanstveno/strokovne prireditve s področja onkologije. Namen tega sestanka je bil predstaviti bolnikom in zdravnikom, ki zdravijo raka postopke za uvajanje novih zdravil in metod zdravljenja. Aktivno vlogo na sestanku je imel tudi direktor ZZS in predstavniki Ministrstva za zdravje.
		ANG	I participated in organization of the scientific/professional conference from the area of oncology expertise. The objectives were to introduce financing procedures for newly registered oncology drugs and methods, to identify the problems associated with this, and to propose certain solutions.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		BORŠTNAR, Simona (ur.), MATOS, Erika (ur.), NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), VEGELJ-PIRC, Marija (ur.), ZAKOTNIK, Branko (ur.), ŽGAJNAR, Janez (ur.). 21. onkološki vikend, Laško, 6. in 7. junij 2008. Bolniki in strokovnjaki - skupaj uspešnejši pri premagovanju raka: zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD: Društva onkoloških bolnikov: Onkološki inštitut: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2008. 126 str., ilustr. ISBN 978-961-6377-21-8. [COBISS.SI-ID 238942208]
	Tipologija		2.30 Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID		238942208
3.	Naslov	SLO	22. Onkološki vikend: Paliativna oskrba bolnika ob koncu življenja.
		ANG	22. Weekend courses in Oncology: Palliative care of terminal cancer patients.
	Opis	SLO	Soorganizacija znanstveno/strokovne prireditve s področja onkologije. Namen tega sestanka je bil predstaviti zdravstvenim delavcem organizacijo paliativne oskrbe bolnikov na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prireditev je bila organizirana kot šola, kjer so se udeleženci usposabljali za delo z paliativnimi bolniki.
		ANG	Participation in the organization of the scientific/professional conference from the area of oncology. The objective was to present the organization of palliative care of terminal cancer patients at the Institute of Oncology Ljubljana. The meeting was organized as an educational course.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), ZAKOTNIK, Branko (ur.), ŽGAJNAR, Janez (ur.). Paliativna oskrba bolnika ob koncu življenja : zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD: Onkološki inštitut: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2009. 131 str., ilustr. ISBN 978-961-6377-24-9. [COBISS.SI-ID 245794560]
	Tipologija		2.30 Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID		245794560
			Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka.

4.	Naslov	SLO	
		ANG	Handbook of Oncology: research, diagnostics and treatment of cancer.
	Opis	SLO	Uredništvo učbenika Onkologija, ki zajema principe raziskovanja, diagnostike in zdravljenja raka.
		ANG	Editor of Handbook of Oncology that covers principles of research, diagnostics and treatment of cancer.
	Šifra	C.02	Uredništvo nacionalne monografije
	Objavljeno v	NOVAKOVIĆ, Srdjan (ur.), HOČEVAR, Marko (ur.), JEZERŠEK NOVAKOVIĆ, Barbara (ur.), STROJAN, Primož (ur.), ŽGAJNAR, Janez (ur.), JUG-HARTMAN, Maja (ur.). Onkologija : raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009. 425 str., ilustr. ISBN 978-961-01-0744-6. [COBISS.SI-ID 246033664]	
	Tipologija	2.03	Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo
	COBISS.SI-ID	246033664	
5.	Naslov	SLO	Eksperimentalna in terapevtska medicina.
		ANG	Experimental and Therapeutic Medicine.
	Opis	SLO	Član uredniškega odbora mednarodne revije.
		ANG	Member of the Editorial Board of an international journal.
	Šifra	C.06	Članstvo v uredniškem odboru
	Objavljeno v	Experimental and Therapeutic Medicine. Novaković, Srdjan (član uredniškega odbora 2010-). Athina: Spantidos, 2010-. ISSN 1792-0981. [COBISS.SI-ID 965499]	
	Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID	965499	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

V projektni nalogi smo si zadali za cilj pripravo tumorske vakcine, ki bi bila zadosti aktivna, da bi jo bilo smiselno preizkusiti v kliničnih študijah. Lotili smo se priprave klasične tumorske vakcine proti malignemu melanomu na osnovi uporabe singenih tumorskih celic (obsevane melanomske celice B16F1) in nespecifičnih imunomodulatorjev (CpG ODN razreda C). V študiji smo dokazali, da je vakcina izredno učinkovita za proženje preventivnega imunskega odgovora in, da je uporabna tudi za zdravljenje. Pokazali smo tudi, da je mogoče CpG ODN razreda C uporabiti za skupaj z radioterapijo za pripravo učinkovite vakcine in situ. Zelo je bila pomembna ugotovitev, da po vakcinaciji s to vakcino poskusne živali razvijejo dolgotrajno imunost proti tumorskim celicam ki so bile uporabljene za pripravo vakcine. Dokazali smo tudi, da je vakcina uporabna za vzdrževalno zdravljenje po kirurški odstranitvi tumorja. Pomen naše študije je v tem, da smo ena od prvih skupin na svetu, ki je sistematično obdelala delovanje tumorske vakcine sestavljene iz obsevanih singenih tumorskih celic in CpG ODN razreda C in sicer na intraperitonealnih in podkožnih tumorjih. Dokazali smo, da je delovanje tumorske vakcine sestavljene iz obsevanih singenskih tumorskih celic in CpG ODN, v veliki meri odvisno od celic, ki so značilne za prirojeno imunost in izražajo TLR receptorje 9. Med pomembnejše so APC in NK celice. Iz tega smo zaključili, da je za pripravo uspešne klasične tumorske vakcine potrebno uporabiti imunostimulator, ki predvsem vpliva na proliferacijo in diferenciacijo fagocitnih celic. Delovanje tumorske vakcine smo spremljali tudi na molekularnem nivoju. S spremljanjem izražanja različnih »imunoloških genov« v MNC, smo pokazali značilno povečano izražanje genov za IL-15 in IL-18, ter za proteinsko kinazo C – delta (Prkcd) in gen za proteinsko tirozin fosfatazo (Ptprc).

ANG

The aim of the project was to create an effective tumor vaccine that would be promising enough for clinical evaluation. With this purpose we created the tumor vaccine composed of

irradiated singeneic tumor cells and synthetic oligodeoxynucleotides containing CpG motifs class C (CpG ODNs). As to our knowledge, in our study the antitumor preventive and therapeutic effect as well as some mechanisms of action of the vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells were for the first time more accurately described. It was demonstrated that CpG ODN are capable of stimulating the DCs to activate T lymphocytes nonspecifically, while for the specific activation also the presence of tumor antigens is required. Vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells powerfully triggers the immune system to prevent tumor development. By this vaccine, the APCs (including DCs) are manipulated to differentiate and to activate the primary and the secondary immune response against tumor cells. When an adequate number of APCs is affected then the long-lasting immunity is achieved. The vaccine is also therapeutically useful but predominately for smaller tumor masses.

The activity of the tumor vaccine was followed also at the molecular level. Through investigating the gene expression of various "immunological genes" in MNC, we demonstrated a significantly enhanced expression of genes coding for IL-15, IL-18, protein kinase C - delta (Prkcd) as well as protein tyrosine phosphatase (Ptprc).

The future application of this kind of vaccine is expected to be as an adjuvant therapy after the removal of the predominant tumor mass.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Med pomembnejše rezultate tega projekta, ki so lahko uporabni za slovensko zdravstvo prištevam:

- Uvajanje metodologije in standardizacija postopkov za pripravo klasičnih tumorskih vakcin ter spremljanje njihovega delovanja.
- Uvajanje metodologije molekularne biologije za spremljanje različnih procesov na molekularnem nivoju.

Kot spremljajoči rezultati dela, ki so nastali v sklopu sodelovanja z raziskovalci na drugih projektih in uvajanja različnih metodologij molekularne biologije, so nastali nekateri novi postopki za onkološko diagnostiko.

Nenazadnje je potrebno omeniti tudi izobraževalno plat projekta, ki se odraža skozi spoznavanje imunoloških metod, metod za delo na tumorskih modelih in predstavitvi rezultatov dela na domačih in mednarodnih znanstvenih srečanjih.

ANG

Proceeding from the planned objectives of preclinical trials - creation of effective tumor vaccine composed of irradiated tumor cells and CpG ODN as maturation signals for DC, verification of certain basic mechanisms of action of the tumor vaccine - we can anticipate the application of results of the proposed project in Republic of Slovenia in areas of:

- basic immunology (novel findings concerning the activation of immune system; novel findings concerning autoimmunity),
- diagnostics (developing procedures for follow up of effectiveness of vaccine preparation and activity offers possibilities for development of novel diagnostic methods),
- cancer treatment (promising preclinical results can be after standardization transferred into clinical research),
- pharmaceutical industry (certain procedures of preparation as well as results of vaccine effectiveness can be interesting also for pharmaceutical industry).

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
	Zastavljen cilj <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 upravljavskih 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 upravljavskih 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
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<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"/>	
	Zmanjšanje porabe materialov in					

G.02.04.	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"/>	
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="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 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"/>	
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	<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					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
Ocena			
2.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
Ocena			
3.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		

		5.	
	Komentar		
	Ocena		

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Srdjan Novaković	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/100

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ 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 (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ 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](#)

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01
60-2B-AA-3B-77-13-02-22-09-7F-DA-87-B3-80-C5-98-A1-C2-75-65