

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/54



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0245
Naslov programa	Ekotoksikologija, toksikološka genomika in karcinogeneza Ecotoxicology, toxicogenomics and carcinogenesis
Vodja programa	7802 Tamara Lah Turnšek
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	27889
Cenovni razred	
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	105 Nacionalni inštitut za biologijo
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.08 Varstvo okolja
Družbeno-ekonomski cilj	02. Okolje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.05 Vede o zemlji in okolju

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Program obsega tri med seboj prepletajoča se področja, **ekotoksikologijo (A)** ki določa okoljske toksine, čemur sledi študije njihovega učinka na genskem nivoju z **genetsko toksikologijo (B)** kar lahko vodi do karcinogeneze **in razvoja raka (C)**,

A) Cianobakterijska masa v površinskih vodnih telesih predstavlja grožnjo za zdravje okolja. Težavo predstavlja že sama biomasa, dodatno pa tudi sposobnost cianobakterij za tvorbo strupenih snovi. Razumevanje pojavnih oblik in zaščitnih mehanizmov cianobakterij ter ekološke in biološke vloge cikličnih cianopeptidov, lahko pojasni tako tvorbo kot propad masovnega pojavljanja cianobakterijskih cvetenj. Za ugotavljanje uspešnosti posegov v vodno okolje, moramo ugotoviti stanje vodnega telesa in nato tudi možne učinke našega posredovanja. Zato smo v **povezavi s podjetjem Arhel d.o.o.** izdelali robotizirano plovilo, ki je sposobno opraviti takšno nalogo in učinkovati na cianobakterijsko populacijo. Okoljske študije cianobakterijskih cvetenj dopolnjujemo z monitoringom slovenskih voda v okviru **ARSO (MOP)**, ki uvaja EU direktive.

B) Na področju **toksikogenomike** smo proučevali mehanizme toksičnosti cianotoksinov ki jih sproščajo cianobakterije, s poudarkom na mikrocistinu-LR (MCLR) in cilindrospermopsinu (CYN). Ugotovili smo, da MCLR povzroča poškodbe DNA posredno, preko reaktivnih kisikovih zvrsti, medtem ko je CYN pro-genotoksičen in ima močnejši karcinogeni potencial.

Koordinirali smo **EU7OP projekt CYTOTHREAT** kjer smo raziskovali genotoksično delovanje nizkih koncentracij modelnih citostatikov in njihov vpliv na izražanje genov pri embrijih rib cebric ter v človeških in ribjih celicah kot tudi v rastlinah. Pomembna ugotovitev je, da lahko kombinirani citostatiki povzročijo poškodbe že pri zelo nizkih koncentracijah. Nanodelci TiO₂ so celo bolj strupeni pod vplivom obsevanja z UV, kar še nismo raziskali za druge vrste nanodelcev. Raziskave smo usmerili tudi v proučevanje škodljivega delovanja odpadnih vod, predvsem vsebnosti hormonskih motilcev, proučevali smo tudi anti-genotoksično delovanje raznih naravnih snovi.

C) Na področju **karcinogeneze** smo se osredotočili na rakave matične celice in pripravili biobanko glioblastomskih (GBM) in GBM matičnih celice (GSC). S proteomskimi analizami smo identificirali kandidatne označevalce GSC, kot je tetraspanin CD9 in nov serumski GSC marker TRIM28. V drugih kliničnih študijah pa smo identificirali set 11 serumskih proteinov, kot npr. potencialno prognostični GNAO1, pomembni za diagnozo in prognozo pa so tudi krvni parametri ESR in protein CRP. Novo odkritje je tudi Kathepsin K kot GBM označevalec, smo pa tudi nadaljevali z raziskavami pomena drugih katepsinov kot možnih terapevtskih tarč tega tumorja.

Raziskave mikrookolja GBM so obsegale študije mezenhimskih matičnih celic (MSC) ter njihove parakrine in neposredne vplive na invazijo, proliferacijo in senescence GBM celic. Potekajoče študije biokemijskih mehanizmov teh sprememb so osnovane na izvedenih transkriptomskih, miRNA in proteomskih analizah interaktivnih celic.

ANG

The Programme is comprising three intertwining research fields, **ecotoxicology (A)** identifying environmental toxins, followed by studying their effect at the gene levels by **genetic toxicology (B)** leading possibly to **carcinogenesis and cancer progression (C)**.

A) Cyanobacterial mass in surface water bodies is posing a threat to environment and health. The produced biomass by itself represents a problem additionally to their ability to produce toxic substances. The understanding of the cyanobacterial organization and mechanisms, developed for their own protection against predators and regulation of their life cycle is crucial for determination of the effectiveness of sanitation measures in the aquatic environment. There, its status must first be determined before consideration of appropriate intervention. Together with the high-tech **company Arhel Ltd.** we have developed a robotic vessel capable of quantitative and qualitative phytoplankton detection in real time and then predict the fate of the affected population. Studies on cyanobacteria blooms are complemented by monitoring of Slovenian waters for the Environmental Agency (**ARSO**) acting under **EU Directives**.

B) In **toxicogenomics** we investigated the mechanisms of toxicity of the toxins released by cyanobacteria, such as microcystin-LR and cilindrospermopsin. We found that MCLR causes DNA damage indirectly via reactive oxygen species generation, whereas CYN is pro-genotoxic with stronger carcinogenic potential.

We also coordinated **EU7OP project CYTOTHREAT** comprising targeted research on

environmental impact of cytostatic, mainly on gene expression in zebra fish embryos as well as of some human and fish cells and plants. An important finding is that even very low doses of single or combined cytostatics can damage the cells. Nanoparticles genotoxicity is affected by UV-irradiation, like in TiO₂ nanoparticles, but not in be the case in others that we investigated. Other studies involved damaging effects of waste waters with an emphasis on hormone disrupters and also anti-genotoxic activity of various natural substances.

(C) In carcinogenesis related research we focused into the cells of tumour origin, the cancer stem cells. We established glioblastoma – GBM and GBM stem cells (GSC) biobank and revealed more selective GSC novel markers, such as CD9 and novel GSC serum marker TRIM28. In addition a set of novel GBM serum biomarkers were revealed such as GNAO1, as well as parameter ESR in protein CRP. GBM biomarker Cathepsin K was been revealed here for the first time, although we continued on discovering new roles of other cathepsins in GBM.

GBM microenvironment research involved studies of mesenchymal stem cells (MSC) paracrine effects, on the invasion of GBM, proliferation and senescence of GBM cells. Current investigations on biochemical mechanisms underlying these changes are based on transcriptomics, miRNA and proteomic analyses of interacting cells and their media.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Na področju **ekotoksikologije** smo proučevali množično pojavljanje cianobakterij v površinskih vodnih telesih, kakor tudi njihov razkroj, ki predstavlja grožnjo za zdravje okolja in drugih živih bitij (ID [255062016](#), ID [260887040](#)). Težavo predstavlja že sama biomasa v vodnem okolju, dodatno grožnjo pa sposobnost cianobakterij za tvorbo neobičajnih, smrtonosnih biološko aktivnih snovi (ID [2096207](#)). Razumevanje pojavnih oblik in zaščitnih mehanizmov cianobakterij (ID [2544207](#)) in ekološke in biološke vloge cikličnih cianopeptidov, ki jih te proizvajajo, lahko pojasni tako tvorbo kot propad masovnega pojavljanja cianobakterijskih cvetenj (ID [2070607](#)). Za ugotavljanje uspešnosti posegov v vodno okolje, moramo poleg trenutnega stanje vodnega telesa ovrednotiti še učinke našega posredovanja na cvetenje cianobakterij.

Zato ker tradicionalni monitoring fitoplanktona ni sposoben podati realne slike vodnega telesa, smo v **povezavi s podjetjem Arhel doo** izdelali robotizirano plovilo, ki je sposobno opraviti takšno nalogo in učinkovati na cianobakterijsko populacijo (soavtor **dr. Bojan Sedmak Patent št. 23987**). Za ovrednotenje povzročenih poškodb smo vpeljali imunokemijske metode in postopke barvanja nekaterih cianobakterijskih elementov, s katerimi lahko napovemo usodo tretirane populacije (ID [2655311](#), ID [2888271](#)). Znanje pridobljeno v okviru tega programa smo uporabili pri prijavi in izvajanju projekta **EU Life Stop CyanoBloom**.

Okoljske študije cianobakterijskih cvetenj dopolnjujemo z monitoringom slovenskih voda v okviru **ARSO (MOP) in drugih nalog**, ki jih je vodila **dr. Tina Eleršek**. Predlagali smo smernice v skladu z Okvirno vodno direktivo in za Slovenijo **interkalibrirali Alpsko, Mediteransko in Vzhodnocelinsko ekoregijo** ter se vključili v evropsko mrežo **CYANOCOST**.

Ti rezultati so objavljeni v reprezentativnih publikacijah in patentnih prijavah:

SEDMAK, B *Cyanobacteria and their toxins : what are they, where can we find them, why are they able to prevail and how do they behave?*, (Vse živo, 03). Ljubljana: National Institute of Biology, 2012.

SEDMAK, B et al. The biological role of cyclic hepatotoxic and non-hepatotoxic cyanopeptides and its ecological consequences. V: SANTOS, Eduardo B. (ur.).

Ecotoxicology research developments. New York: Nova Science Publishers, 2009

HAREL et al., Casting a net : fibres produced by Microcystis sp. in field and

laboratory populations. *Environ. microbiol. rep*, 2012,
SEDMAK, B et al., Cyanobacterial cytoskeleton immunostaining: the detection of cyanobacterial cell lysis induced by planktopeptin BL1125. *J. plankton res.*, 2009,
 LEŠTAN, D et al., *Preprečevanje masovnega pojavljanja škodljivih cianobakterij : patent št. 23987 (A), 2013-08-30*. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 2013.
 DING, Yi et al. UVB radiation as a potential selective factor favoring microcystin producing bloom forming cyanobacteria. *PloS one* 2013,.
 BREZOVŠEK, P et al. Toxicities of four anti-neoplastic drugs and their binary mixtures tested on the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata* and the cyanobacterium *Synechococcus leopoliensis*. *Water research*, 2014.

Na področju **toksikogenomike** smo proučevali mehanizme toksičnosti cianotoksinov s poudarkom na mikrocistinu-LR (MCLR) in cilindrospermopsinu (CYN). Ugotovili smo, da MCLR povzroča poškodbe DNK posredno, preko nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti, medtem ko je CYN pro-genotoksičen in ima močnejši karcinogeni potencial, kar smo objavili v 6 odmevnih člankih (ID [2774095](#), ID [2856527](#), ID [2805327](#), ID [2385231](#), ID [2437711](#), ID [2423375](#)) in preglednem članku za prestižni **Mutation research** (ID [2340943](#)).

V raziskave delovanja ostankov citostatikov v okolju je usmerjen **EU7OP projekt CYTOTHREAT**, ki ga koordinira **dr. Metka Filipič**. Proučevali smo genotoksično delovanje nizkih koncentracij modelnih citostatikov in njihov vpliv na izražanje genov pri embrijih rib cebric ter človeških in ribjih celicah kot tudi rastlinah (ID [3059279](#)). Pomembna ugotovitev je npr., da lahko citostatiki povzročijo poškodbe že pri zelo nizkih koncentracijah, torej pod sedaj veljavno mejo za potrebno oceno tveganja, objavljeno v **Water Research** (A") (ID [3027791](#)).

Učinke nanodelcev TiO₂ povzemamo v objavah (ID [24141607](#) in (A") ID [2430031](#)), kjer opisujemo, da imajo nanodelci TiO₂, ki so pred-obsevani z UV, višji cito- in geno-toksičen potencial v primerjavi z UV ne-obsevanimi nanodelci. Poleg tega smo raziskovali toksično delovanje drugih nanodelcev (ID [2871887](#), ID [5433114](#), ID [2563407](#), ID [2421839](#), ID [2459983](#), ID [2028623](#) -A").

Na področju živil smo ugotovili, da heterociklični aromatski amini v pečenem mesu sinergistično povzročajo poškodbe DNK hkrati z zaviranjem apoptoze, kar pomeni večji karcinogeni potencial (ID [2827087](#)).

Raziskave smo usmerili tudi v proučevanje škodljivega delovanja odpadnih vod (ID [22520359](#)), predvsem hormonskih motilcev kot so analogi bisfenola (ID [3437937](#)), ftalati in podobne snovi (ID [2813007](#) (A"), ID [25062951](#)).
 Preučevali smo tudi anti-genotoksično delovanje naravnih snovi, kot so ksantohumol (ID [2541135](#), ID [2240591](#), ID [2470223](#)) in resveratrol (ID [2378063](#)), izvlečki rožmarina (ID [2398287](#)), evkaliptusa (ID [1940047](#)) ter moke tatarske in navadne ajde (ID [2922575](#))

Ti rezultati so objavljeni v reprezentativnih publikacijah:

PICHLER, C et al., Siegfried, MIŠÍK, Miroslav. Assessment of genotoxicity and acute toxic effect of the imatinib mesylate in plant bioassays. *Chemosphere*,. 2014, 5.]
ŽEGURA, B et al.,. Cylindrospermopsin induced DNA damage and alteration in the expression of genes involved in the response to DNA damage, apoptosis and oxidative stress. *Toxicol*, 2011
ŽEGURA B et al., Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins-a review. *Mutation research, Reviews in mutation research*, , 2011,
ŠTRASER A et al.,. Cylindrospermopsin induced transcriptional responses in human hepatoma HepG2 cells. *Toxicology in vitro*, , 2013, ,
ŠTRASER, A et al. Double strand breaks and cell-cycle arrest induced by the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in HepG2 cells. *Marine drugs*, 2013,
ŽEGURA, B. et al. Microcystin-LR induced DNA damage in human peripheral blood lymphocytes. *Mutation research, Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 2011.

NUNIĆ, J et al. Pre-irradiation of anatase TiO₂ particles with UV enhances their cytotoxic and genotoxic potential in human hepatoma HepG2 cells. *Journal of hazardous materials*, 2011.

STEVANOVIĆ, M et al. Multifunctional PLGA particles containing poly(L-glutamic acid)-capped silver nanoparticles and ascorbic acid with simultaneous antioxidative and prolonged antimicrobial activity. *Acta biomaterialia*, 2014.

LUKIĆ, M et al. Hydroxyapatite nanopowders prepared in the presence of zirconium ions. *Materials letters* 2014.

STEVANOVIĆ, M. et al. Effect of poly-[alpha], [gamma], L-glutamic acid as a capping agent on morphology and oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles. *Int J nanomedicine*, 2011.

ŽEGURA, B et al. Combination of in vitro bioassays for the determination of cytotoxic and genotoxic potential of wastewater, surface water and drinking water samples. *Chemosphere*, 2009,

AVBERŠEK, M et al.,. Determination of estrogenic potential in waste water without sample extraction. *Journal of hazardous materials*, 2013

VIEGAS, O et al. Protective effects of xanthohumol against the genotoxicity of heterocyclic aromatic amines MeIQx and PhIP in bacteria and in human hepatoma (HepG2) cells. *Food and chemical toxicology*, 2012

ŽEGURA, B et al. Antioxidant and antigenotoxic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extracts in *Salmonella typhimurium* TA98 and HepG2 cells. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2011

Zgoraj omenjena snovi torej povzročajo **karcinogenezo**. Tu nas zanimajo celice, ki so odgovorne za malignost raka, to so rakave matične celice. Iz glioblastoma (GBM) smo izolirali matične (CD133+) celice (GSC). Gojenje GSC v kulturi lahko izboljšamo s primernimi pogoji (ID [30906329](#)).

V kliničnih študijah smo potrdili napovedno vrednost prisotnosti GSC za preživetje bolnikov *in vivo* (ID [28580825](#)). Nepričakovano pa je bila invazivnost GSC *in vitro* slabša, skladno z nižjo vsebnostjo proteoliznih encimov- katepsinov. To razložimo z dejstvom, da GSC *in vitro* niso prehajale v svoj invazivni fenotip. Z vnosom GSC v model NOD/SCID miši smo vendarle potrdili celično prerazporejanje katepsinov in inhibitorja stefina A, kar je ključno za invazijo robnih celic GBM (ID [2542159](#), ID [2042447](#), ID [2654065](#)).

S proteomsko analizo smo identificirali kandidatne selektivne označevalce GSC in s primerjalno analizo identificirali ko možni označevalec tetraspanin CD9, ki smo ga funkcionalno validirali *in vitro* ter ga preskušamo *in vivo* v mišjem in v modelu zarodkov rib cebric. Oboje vodi v predklinične raziskave CD9 kot GSC biomarkerja.

Sklop raziskav je bil posvečen katepsinoma B in L in njihovi vlogi v apoptozi (ID [2213967](#), ID [3339642](#)) ter inhibitorjem katepsina L (ID [2768719](#), ID [2681935](#)). Z njimi lahko znižamo odpornost GBM sferoidov (ID [2870863](#)) na citostatike, še posebej arsenita. Mehanizem sinergetskega vpliva arsenita in znižanja aktivnosti katepsina L smo predpostavili v (ID [2213967](#)) in ga preskušamo tudi v sferoidih U87.

Mezenhimske matične celice (MSC) so del mikrookolje tumorja (ID [2201167](#)), ki lahko parakrino zviša invazijo GBM, kot smo predhodno objavili za endotelijske celice (ID [2086991](#)), lahko pa jo tudi zniža in povzroči senescenco GBM celic, kot smo potrdili s sogojenjem BM-MSC in GBM celic (ID [2432079](#)). Žal je ob direktnem stiku celic prav obratno (ID [2501199](#), ID [2802255](#)), kar smo potrjevali tudi z bioinformatičnimi pristopi (ID [25208871](#)). Te raziskave vodijo v možno uporabo MSC v zdravljenju raka, saj so smo potrdili njihovo stabilnost (ID [2266703](#)) in so tako primernejše od potencialno karcinogenih embrionalnih matičnih celic.

Ti rezultati so objavljeni v izbranih publikacijah:

PODERGAJS, N et al. Expansive growth of two glioblastoma stem-like cell lines is mediated by bFGF and not by EGF. *Radiology and Oncology*, 201,

ARDEBILI, SY et al, CD133/prominin1 is prognostic for GBM patient's survival, but inversely correlated with cysteine cathepsins' expression in glioblastoma derived

spheroids *Radiology and oncology*, 2011
GOLE, B et al.. The regulation of cysteine cathepsins and cystatins in human gliomas. *Int Journal of cancer*, 2012
KENIG, S et al., Inhibition of cathepsin L lowers the apoptotic threshold of glioblastoma cells by up-regulating p53 and transcription of caspases 3 and 7. *Apoptosis*, 2011
PUCER, A et al., Differential role of cathepsins B and L in autophagy-associated cell death induced by arsenic trioxide in U87 human glioblastoma cells. *Biological chemistry* 2010
PRIMON, M et al. Cathepsin L silencing enhances arsenic trioxide mediated in vitro cytotoxicity and apoptosis in glioblastoma U87MG spheroids. *Experimental cell research*, 2013
MOTALN, H et al. Human mesenchymal stem cells exploit the immune response mediating chemokines to impact the phenotype of glioblastoma. *Cell transplantation*, 2012,
SCHICHOR, V h et al. . Mesenchymal stem cells and glioma cells form a structural as well as a functional syncytium in vitro. *Experimental neurology* 2012,
TORSVIK, A et al. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination : putting the research field on track - letter. *Cancer research*, 2010
LAH et al., Toward understanding recurrent meningioma: the potential role of lysosomal cysteine proteases and their inhibitors. *Journal of neurosurgery*, 2010
COLIN, C et al., High expression of cathepsin B and plasminogen activator inhibitor type-1 are strong predictors of survival in glioblastomas. *Acta Neuropathologica*, 2007
MOTALN, H et al, Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

V Programu je bilo v večih smereh raziskav postavljenih več relevantnih hipotez, ki so bile potrjene ali pa so bili izvedeni poskusi, ki so jih ovrgli. Program je bil v **izveden** po shemi, ki je bila predlagana v prijavi:

EKOTOKSIKOLOGIJA

1.- 2. leto: Kvantitativna in kvalitativna identifikacija produkcije cikličnih peptidov v naravnih cianobakterijskih cvetovih.

Določevanje lizogenih cianobakterij v naravnih vzorcih, izolacija cikličnih peptidov *in vitro* raziskava sprožitve litičnega cikla.

In vitro raziskava biokemijskih interakcij

Raziskava interakcij med cianofagi in gostitelji - **poskusi izvedeni, a niso obetajoči za nadaljnje delo.**

3. – 4. leto: Raziskave lize cianobakterijskega cveta – razmerje med proizvodnjo cikličnih peptidov in lizo cveta ter raziskave indukcije lize cveta.

5. – 6. leto: Prenos pridobljenega znanja v naravno okolje in raziskava procesov v naravo validiran s pomočjo patentiranega principa za izdelavo prototipa solarnega vozila (glej dosežek 7.2).

TOKSIKOGENOMIKA

1. - 2. leto: Analize sprememb profilov izražanja genov pod vplivom genotoksinov in pri genotoksinov

3. - 4. leto: Raziskave citotoksičnih in genotoksičnih lastnosti kompleksnih vzorcev okolja živil.

Analize testa komet in MN test na zarodkih rib cebric.

Analiza izražanja genov izpostavljenih modelnim genotoksičnim kemikalijam.

5. - 6. leto: Aplikacija testnega sistema transgene celice za testiranje kemikalij še poteka okviru **projekta EU-OP7 CYTOTHREAT**

KARCINOGENEZA

1. - 2. leto: Zbiranje glioblastomov za klinične raziskave in razvoj primarnih kultur za izolacijo tumorskih in tumorskih matičnih celic **poteka vsa leta** Programa in naprej. Načrtovanja in siteza ter preskušanje proteaznih inhibitorjev je zaključeno; Študije ko-kultur GBM in stromalnih celic **je izvedeno v** indirektnih kulturah in študiju vpliva medijev na drugo vsto celic v kokulturi (objavljeno oz v objavi) ter **se nadaljuje** študiju direktnih kulture v novem programu.

Izolacija matičnih celic, njihova stabilizacija in karakterizacijski protokoli, fenotipizacija matičnih celic se stalno **izvaja**.

Vpliv ksantohumola na normalne in tumorske celice je **objavljen**.

3. - 4. leto: Kokulture matičnih in GBM celic, mehanizmi in vplivi. Analiza matičnih, stromalnih in tumorskih celic z RT-PCR za posamezne gene in z PCR mrežami ter proteom. Vpliv inhibitorjev proteaz je **izveden samo v monokulturah** (ni možna nova sinteza substance zaradi pomanjkanja vira financiranja).

Poskusi terapije z arzenitom na živalih za preverjanje učinkovitosti inhibitorjev zaradi pomanjkanja sredstev ne bo izvedeno.

5. - 6. leto: Spreminjanje in genetska modulacija normalnih matičnih celic kot vektorjev zdravljenja GBM - **je v teku**;

Uvajanje živalskih poskusov na ribah cebricah in analiza matičnih celic kot terapevtskih vektorjev je uspešna **in se nadaljuje**.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

V programskem konceptu ni bilo bistvenih sprememb.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	2888271	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	UVB sevanje predstavlja možni selektivni faktor ki favorizira cvetenje cianobakterij, ki proizvajajo mikrocistin
		ANG	UVB radiation as a potential selective factor favoring microcystin producing bloom forming cyanobacteria
	Opis	SLO	Vsi rodovi in vrste cianobakterij, ki so sposobne uravnati svoj položaj v vodnem stolpcu so vsaj občasno izpostavljeni višji radiaciji med njihovo vertikalno migracijo. Na vodni površini se namreč lahko pojavijo večkrat na dan. Cilj naše raziskave je oceniti vpliv UVB žarčenja v realističnih okoljskih intenzitetah na cianobakterije. Izpostavitve UVB žarčenju povzročajo poškodbe genetskega materiala, citoskeletnih elementov, večje hitrosti vsedanja in posledično tudi celično smrt. V nasprotju s cianobakterijami, ki so sposobne tvoriti mikrocistine, so neproducenti mnogo bolj občutljivi na škodljive učinke žarčenja in s skromno sposobnostjo okrevanja. Pomen naših izsledkov v ekologiji analiziramo s pomočjo enajst let trajajočimi UVB meritvami na območju mesta Ljubljana (Slovenija, srednja Evropa). Rezultati kažejo, da ima lahko povečana sončna radiacija v zmernem pasu največji učinek na cvetenje cianobakterij med oblikovanjem cveta v spomladanskem času in zgodaj poleti. UVB žarčenje v tem obdobju bi lahko vplivalo na sestavo cianobakterijskega cveta v prid sojem, ki so sposobni

		tvoriti mikrocistine.
	ANG	All buoyant genera and species of cyanobacteria are at least periodically exposed to higher irradiation during their vertical migration to the surface that usually occurs several times a day. The aim of the study is to assess the influence on cyanobacteria of UVB radiation at realistic environmental intensities. UVB exposure causes damage to the genetic material, cytoskeletal elements, higher sedimentation rates and consequent cell death. In contrast to microcystin producers, the microcystin non-producing strain is more susceptible to the deleterious effects of radiation, with weak recovery ability. The ecological relevance of the results is discussed using data from eleven years' continuous UVB radiation measurements within the area of Ljubljana city (Slovenia, Central Europe). Our results suggest that increased solar radiation in temperate latitudes can have its strongest effect during cyanobacterial bloom formation in spring and early summer. UVB radiation in this period may significantly influence strain composition of cyanobacterial blooms in favor of microcystin producers.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, issue 9; str. e73919; Impact Factor: 3.534; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Ding Yi, Song Lirong, Sedmak Bojan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	2856527 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Dvoverižni prelomi in ustavitev celičnega cikla povzročeni s cianobakterijskim toksinom cilindrospermopsinom
	ANG	Double strand breaks and cell-cycle arrest induced by the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in HepG2 cells
	Opis	SLO Cianobakterijski toksin cilindrospermopsin (CYN) se vse pogosteje pojavlja v površinskih vodah. Kronična izpostavljenost ljudi predstavlja nevarnost za zdravje saj je genotoksičen in potencialno karcinogen. V teh raziskavi je pri HepG2 celicah CYN povzročil dvoverižne prelome DNA, morfološke spremembe in ustavitev celičnega cikla. Rezultati so nov dokaz, da je CYN genotoksin, ki povzroča dvoverižne prelome DNA kar je treba upoštevati pri oceni tveganja za zdravje ljudi.
	ANG	Cyanobacterial cytotoxin cylindrospermopsin (CYN) is increasingly found in surface freshwaters, worldwide. It poses a potential threat to humans after chronic exposure as it was shown to be genotoxic in a range of test systems and is potentially carcinogenic. In the present study in HepG2 cells CYN induced formation of DNA double strand breaks (DSBs), morphological changes and cell cycle arrest. The results provide new evidence that CYN is a direct acting genotoxin, causing DSBs, and these facts need to be considered in the human health risk assessment.
	Objavljeno v	MDPI; Marine drugs; 2013; Vol. 11, no. 8; str. 3077-3090; Impact Factor: 3.512; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.577; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Štraser Alja, Filipič Metka, Novak Matjaž, Žegura Bojana
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	2430031 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Predhodno obsevanje anataznih TiO ₂ delcev z UV pospeši njihovo citotoksični in genotoksični potencial v celicah človeških HepG2 celic
	ANG	Pre-irradiation of anatase TiO ₂ particles with UV enhances their cytotoxic and genotoxic potential in human hepatoma HepG2 cells
		Zaradi vse pogostejše uporabe fotokatalitskih lastnosti TiO ₂ , smo v vsakdanjem življenju vedno bolj izpostavljeni foto-aktiviranim delcem TiO ₂ .

	Opis	SLO	Znano je, da se toksičnost in genotoksičnost TiO ₂ v prisotnosti UV žarkov poveča. Nas pa je zanimalo, ali so toksikološke lastnosti z UV obsevanih TiO ₂ delcev različne od lastnosti neobsevanih delcev tudi v odsotnosti UV sevanja. Zato smo anatazne nano- in podmikronske delce TiO ₂ pred-obsevali z UV ter nato v odsotnosti UV testirali njihovo citotoksičnost in genotoksičnost v primerjavi z neobsevanimi delci. Ugotovili smo, da se citotoksičnost in genotoksičnost z UV pred-obsevanih delcev drastično poveča ne glede na velikost delcev. To je prva študija, ki je pokazala, da se toksično delovanje delcev TiO ₂ po obsevanju z UV poveča tudi po prenehanju obsevanja.
		ANG	In our daily life we are more often exposed to photocatalytically (with UV) activated anatase particles of TiO ₂ . Studies have shown that in the presence of UV irradiation toxicity and genotoxicity of TiO ₂ is higher. In our study we wanted to see whether toxicological properties of UV-irradiated TiO ₂ particles differ from non-irradiated in the absence of UV irradiation. Because of that we pre-irradiated anatase nano- and submicron-sized TiO ₂ particles with UV and then, after the UV irradiation has been discontinued, we tested their cyto- and genotoxicity in comparison with non-irradiated particles. We have shown that cyto- and genotoxic potential of UV pre-irradiated TiO ₂ anatase particles drastically increases, irrespective of the particle size. This is the first study, which showed that after pre-irradiation of TiO ₂ particles with UV their toxic potential drastically increases.
	Objavljeno v	Elsevier Scientific Publ. Co.; Journal of hazardous materials; 2011; Vol. 196; str. 145-152; Impact Factor: 4.173; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.895; A": 1; A': 1; WoS: IH, IM, JA; Avtorji / Authors: Nunić Jana, Kuzma Tadeja, Rade Katja, Novak Saša, Filipič Metka	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	2086991	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Medsebojni pogovor med glioblastomskimi in endotelijskimi celicami , ki ga posreduje SDF-1 pospešuje invazijo in proliferacijo endotelija s povišanim izražanjem katepsina B, S in MMP-
		ANG	Glioblastoma and endothelial cells cross-talk, mediated by SDF-1, enhances tumour invasion and endothelial proliferation by increasing expression of cathepsins B, S, and MMP-9
	Opis	SLO	V tem delu smo preučili, kako na fenotip glioblastomskih (GBM) celic parakrino vplivajo najpogostejše stromalne celice GBM, to endotelijske celice in makrofagi. Stromalne celice niso imele vpliva na proliferacijo tumorskih celic, pač pa so vplivale na večjo invazijo in manjši odziv na sproženo apoptozo. Na drugi strani pa so GBM celice spodbudile proliferacijo stromanalnih celic. Zaključili smo, da stromalne celice ustvarijo okolje, ki omogoča razvoj malignosti glioblastomov in k njemu prispeva. GBM celice pa spodbujajo rast teh celic in si s tem zagotovijo ugodno okolje za razvoj tumorja.
		ANG	In this work we studied how the most abundant stromal cells in glioblastoma (GBM), i.e. endothelial cells and macrophages influence the phenotype of GBM cells. Stromal cells did not impact proliferation of tumour cells, but enhanced their invasion and reduced the triggered apoptotic response. On the other hands, GBM cells stimulate proliferation of stromal cells. We concluded that stromal cells create then environment, which facilitates and contributes to the development of GBM. GBM cells stimulate the growth of these cells thereby assuring a better environment for tumour progression.
	Objavljeno v	Elsevier North-Holland Publ. Co.; Cancer letters; 2010; Issue 1, Vol.289; str. 53-61; Impact Factor: 4.864; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.959; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Kenig	

		Saša, Duran Alonso Maria Beatriz, Mueller Margareta M., Lah Turnšek Tamara	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	2501199	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mezenhimske matične celice tvorijo s celicami glioma tako strukturni kot funkcionalni sincicij.
		ANG	Mesenchymal stem cells and glioma cells form a structural as well as a functional syncytium in vitro
	Opis	SLO	V tej študiji smo raziskali interakcije med človeškimi mezenhimijskimi matičnimi celicami (MSC) in tumorskimi celicami z vidika uporabe terapevtskih MSC nosilcev. Razkrili smo, da gliomi privlačijo MSC s pomočjo gradienta izločenih citokinov. Pokazali smo, da se tako v glioma celicah kot v MSC pri tem poveča izražanje koneksinov, preko katerih se celice direktno povezujejo s presledkovnimi stiki in tvorijo funkcijski in strukturni sincicij, zaradi česar se jim spremene fenotipske lastnosti. Opisan fenomen omogoča nov vpogled v kompleksnost interakcij med tumorskimi celicami in celicami MSC pacienta.
		ANG	In this study we have investigated the interaction of human mesenchymal stem cells (MSCs) and tumor cells, fundamental for MSC's cellular treatment vectors design. We demonstrated that in gliomas, the recruitment of MSC is driven by glioma-secreted factors. We showed that glioma cells as well as MSCs differentially express connexins by which they interact via gap-junctional coupling to form functional and structural syncytium, which are responsible for cells' phenotype change. The described phenomena provides new insight into the complexity of interactions between tumor cells and host MSCs
	Objavljeno v	Academic Press.; Experimental neurology; 2012; Vol. 234, issue 1; str. 208-219; Impact Factor: 4.645; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.574; A1: 1; WoS: RU; Avtorji / Authors: Schichor Christian, Albrecht Valerie, Korte Benjamin, Buchner Alexander, Riesenberger Rainer, Mysliwicz Josef, Paron Igor, Motaln Helena, Lah Turnšek Tamara, Jürchott Kathrin, Selbig Joachim, Tonn Joerg-Christian	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	2833999	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Detection, quantification sampling and mitigation of cyanobacterial blooms.
		ANG	Detection, quantification sampling and mitigation of cyanobacterial blooms
	Opis	SLO	Na tematski mednarodni konferenci: Thematic Woorkshop in Toxicology Related Topics: »Eco- Nano«, June 14-15, 2013, je Bojan Sedmak predstavil nedavne izsledke raziskovalnega dela, ki uspešno poteka na področju zaznavanja cianobakterij s specifičnimi senzori. Ti zaznavajo tako avtofluorescenco in senescenco kot tudi programirano celično smrt. Delo poteka skupaj z industrijskim partnerjem v okviru projekta EU LIFE12 ENV/SI/000783, LIFE Stop CyanoBloom.
		ANG	At the Thematic conference entitled Thematic Workshop in Toxicology Related Topics: »Eco- Nano«, June 14-15, 2013, Bojan Sedmak presented the recent achievements on the research that is successfully continuing in the field of detection of cyanobacteria by specific sensors. These can automatically detect auto fluorescence and senescence as well as

		programmed cell death. This work is carried out in cooperation with industrial partners in the frame of the international project EU LIFE 12 ENV/SI/000783, LIFE Stop CyanoBloom.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	University; Book of abstracts; 2013; str. 8; Avtorji / Authors: Sedmak Bojan
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)
2.	COBISS ID	2885199 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Preprečevanje masovnega pojavljanja škodljivih cianobakterij
		<i>ANG</i> Harmful cyanobacterial blooms prevention
	Opis	<i>SLO</i> Patent SLO (Št. prijave: P-201200026, datum objave: 30.8.2013, razvrstitev po mednarodni klasifikaciji patentov: B67D 1/00, WO2013115732 (A2), 20130-08-0)) Izdelan je že prototip robotskega plovila opremljenega s kombiniranimi fluorescenčnimi senzorji in prenosom podatkov v realnem času po mobilnem omrežju. Prav tako je že izdelana in v procesu testiranja prenosna naprava za detekcijo fotobiontov v vodnem telesu s pomočjo fluorescenčne tehnologije. Urad RS za intelektualno lastnino; 2013; 5 str.; Avtorji / Authors: Leštan Domen, Sedmak Bojan, Lakovič Gorazd
		<i>ANG</i> A new working robotic prototype vessel with combined fluorescent sensors and data transfer in real time via mobile network has been manufactured. The vessel is equipped with a sampler and a device for cyanobacterial bloom control. Additionally a portable device for phytoplankton fluorescence detection has been developed and is in the process of testing. Intellectual Property Office of R Slovenia o; 2013; 5 page / Authors: Leštan Domen, Sedmak Bojan, Lakovič Gorazd
	Šifra	F.08 Razvoj in izdelava prototipa
	Objavljeno v	Urad RS za intelektualno lastnino; 2013; 5 str.; Avtorji / Authors: Leštan Domen, Sedmak Bojan, Lakovič Gorazd
	Tipologija	2.24 Patent
3.	COBISS ID	2865999 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Pojavljanje v okolju in potencialni škodljivi vplivi ostankov citostatskih zdravil na vodne organizme.
		<i>ANG</i> Environmental occurrence and potential adverse effects of the residues of cytostatic drugs to aquatic organisms
	Opis	<i>SLO</i> Metka Filipič je sodelovala na mednarodni UNESCO konferenci »Emerging Pollutants in Water« ki je potekala od 9. – 11. Julija 2013 v Beogradu. Konferenca je bila namenjena predstavitvi najnovejših raziskav, ki se nanašajo na problematiko zaznavanja prisotnosti, odstranjevanja in ocene tveganja za okolje in zdravje ljudi za onesnažila, ki se pojavljajo v vodnem okolju, vendar jih mednarodni standardi o kakovosti okolja ne nadzorujejo in omejujejo. V vabljenem predavanju z naslovom »Environmental occurrence and potential adverse effects of the residues of cytostatic drugs to aquatic organisms« je predstavila nove podatke o prisotnosti ostankov citostatskih zdravil v površinskih in odpadnih vodah ter rezultate ekotoksikoloških testiranj izbranih citostatikov, ki omogočajo oceno tveganja za vodno okolje ter v prihodnosti uvedbo ustreznih ukrepov za njihov nadzor in omejevanje. Tema predavanja se nanaša na evropski projekt 7.OP Cytothreat.

		ANG	Metka Filipič participated at the international UNESCO conference »Emerging Pollutants in Water« July, 9. 11. 2013, in Belgrade. The aim of the conference was presentation the newest results of the studies concerning occurrence, elimination and environmental and health risk assessment of contaminants in water environment that are not yet regulated by international standards. In the invited lecture entitled »Environmental occurrence and potential adverse effects of the residues of cytostatic drugs to aquatic organisms« she presented new data on their occurrence in surface and wastewaters and the results of ecotoxicity testing of selected cytostatics, which enable environmental risk assessment and in the future introduction of appropriate measures for their surveillance and reduction. The presented results were obtained in the frame of the FP7 project Cytothreat.
	Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	Jaroslav Černi Institute for the Development of Water Resources; Book of abstracts; 2013; Str. 68-70; Avtorji / Authors: Filipič Metka, Isidori Marina, Knasmüller Siegfried, Horvath Akos, Garaj Vrhovac Verica, Baebler Špela, Gačić Zoran	
	Tipologija	1.06	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)
4.	COBISS ID	3538033	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Poseben izid revije Radiology and Oncology na temo Konference o eksperimentalni in translacijski onkologiji
		ANG	Special issue of Radiology and Oncology on the Conference on Experimental and Translational Oncology
	Opis	SLO	Program in knjiga abstraktov: Serija že sedmih Mednarodnih Konferenc o eksperimentalni in translacijski onkologiji –CETO, ki potekajo v Sloveniji od leta 2000 - članica programskega in uredniškega odbora izdaje zbornikov. Dr. Tamara Lah (in v zadnjih letih tudi Dr. Metka Filipič) sta bili so-organizatorici zdaj že sedme Mednarodnih Konferenc o Eksperimentalni in Translacijski Onkologiji – CETO in so-urednici Proceedingov: V letu 2013 je bila CETO konferenca organizirana že sedmič v 2013 ob največji mednarodni udeležbi in z rekordnim številom mladih raziskovalcev iz Slovenije do sedaj. CETA se je udeležilo okoli 150 znanstvenikov iz EU, ZDA, Južne Koreje in Brazilije. Konferenca je bila široko predstavljena javosti v več dnevnikih časopisih in TV intervjujih.
		ANG	Programme and Abstract Book: A series of (seven) Conferences on Experimental and Translational Oncology – CETO, Editorial board member of the Proceedings. Dr. Tamara Lah (and recently also Dr. Metka Filipič) were co-organisers of several International Conferences on Experimental and Translational Oncology – CETO and co-editors of Proceedings. In 2013 the 7th Conference CETO was again organized again with great international participation, and highest number of young scientists – PhD students from Slovenia with over 150 scientists from EU, USA, South Korea and Brasil. It was also broadly publicized in several daily newspapers and TV interviews. as also broadly publicized in several daily newspapers and TV interviews.
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Slovenian Medical Society - Section of Radiology;Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology; Radiology and oncology; 2013; Vol. 47, no. 4; str. E.-F.; Impact Factor: 1.667;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.412; WoS: DM; Avtorji / Authors: Kos Janko, Serša Gregor, Lah Turnšek Tamara	
	Tipologija	1.20	Predgovor, spremna beseda

5.	COBISS ID	28223705	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	www.h (kje, kdaj, kako.h)
		ANG	www.h (where, when, why.h)
	Opis	SLO	Igrani dokumentarno umetniški film o pomenu biologije in našega dela za okolje in zdravje, ki poskuša odgovariti tudi na druga eksistenčna vprašanja sodobnega sveta, ujetega med tehnološki razvoj in ohranjanje življenjskega ravnotežja. Film je dobil prvo nagrado »Rajsko drevo« za najboljši naravoslovni dokumentarni film na Prvem mednarodnem festivalu naravoslovnega filma "G-Fest" (maj 2012) na Goričkem in 2) Prvo nagrado na BOFF- mednarodnem "6th BOVEC OUTDOOR FILM FESTIVAL" (december 2012) ter 3) Pridobil za NIB priznanje Prometej znanosti za odličnost v komuniciranju ki ga podeljuje Slovenska znanstvena fundacija, kjer je bil ob podelitvi tudi prikazan na podelitvi nagrad na SAZU v decembru 2012.
		ANG	The new artistic documentary film about the importance of biology and the contribution of our work to solving the environmental and health problems. The film also tries to respond to other existential questions of the modern world and society, caught between technological development and the preservation of life balance. The film has gained the awards on the Festivals 1) the award, called »Rajsko drevo« for the best natural sciences documentary on the First International Film Festival on Natural Sciences "G-Fest" (May 2012) in Goričko and 2) First award on BOFF- international "6th BOVEC OUTDOOR FILM FESTIVAL" (December 2012) and 3) Gained the Prometej of Excellence in Science Communication for NIB, awarded by the Slovene Science Foundation. The film has been presented at the ceremony at the Slovene Academy of Sciences (SAZU) in December 2012.
	Šifra	E.02	Mednarodne nagrade
	Objavljeno v	National institut of biology; 2011; 1 video DVD, (22 minut); Avtorji / Authors: Sedmak Bojan, Letnar Tomaž, Likon Rado, Hribernik Jasna, Lah Turnšek Tamara	
	Tipologija	2.18	Raziskovalni ali dokumentarni film, zvočni ali video posnetek

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

PATENTI

FILIPIČ, Metka, LAH TURNŠEK, Tamara, HRELJAC, Irena, ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Gregor, ŽAGER, Valerija, KAMENŠEK, Urška. Celični sistem za hitro zaznavanje in določanje genotoksičnosti : patent : SI 23294 (A), 2011-08-31. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 2011. [COBISS.SI-ID 2328399]

Predmet izuma je metoda za določanje genotoksičnosti kemikalij in drugih vzorcev in celični sistem za to uporabo. Izum opisuje biosenzorski sistem za zaznavanje poškodb DNA v metabolno aktivnih celicah v kulturi. Sistem temelji na uporabi metabolno aktivnih celic HepG2, ki so stabilno transfecirane s plazmidom, ki je konstruiran tako, da ima zaporedje za sintezo reporterskega proteina (dsRED) pod kontrolo promotorskega zaporedja gena p21, ki se odzove na poškodbe DNA. Testni sistem je primeren za visokopretočno testiranje kemikalij in drugih vzorcev, zato predvidevamo, da ga bo možno tržiti predvsem za presejevalna testiranja v farmacevtski in kemijski industriji ter na področju monitoringa onesnaženosti okolja z genotoksičnimi snovmi.

Spremljajoč članek

BLAGUS, Tanja, ŽAGER, Valerija, ČEMAŽAR, Maja, SERŠA, Gregor, KAMENŠEK, Urška, ŽEGURA, Bojana, NUNIĆ, Jana, FILIPIČ, Metka. The cell-based biosensor system HepG2CDKN1A-DsRed for rapid and simple detection of genotoxic agents. Biosensors & bioelectronics, 2014, vol. 61, iss. 11, str. 102-111, [COBISS.SI-ID 1771131], kategorija: 1A1 (Z, A", A', A1/2) IF 6.541

DOBRA LABORATORIJSKA PRAKSA (GLP) POSTAVITEV

V tem programskem obdobju smo razvili toksikogenomske metode za detekcijo genotoksičnih učinkov na človeških in vitro modelih, kot tudi na zarodkih rib. Uporabili jih bomo tudi za identifikacijo ekspresijskih biomarkerjev toksičnih učinkov pri razvoju novih testnih sistemov in protokolov za testiranje kemikalij (npr. razvoj zdravilnih učinkovin, prioritete kemikalije..) in okoljski monitoring. Akreditacije za GLP na Oddelka za genetsko toksikologijo in biologijo raka se pričakuje v začetku leta 2015.

9.Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸**9.1.Pomen za razvoj znanosti⁹**

SLO

Hitrost globalnih sprememb podnebja postaja boleča realnost, ki vpliva tudi na vodni ekosistem, saj je hitrost prilagajanja posameznih vrst različna. Najbolj učinkovito prilagajanje se izoblikuje skozi selekcijo, zato so organizmi s hitrejšim razmnoževanjem v prednosti, zato lahko pričakujemo upadanje biodiverzitete. S tem je prizadeta samoobnovitvena sposobnost ekosistemov, kar dolgoročno in povratno vpliva na podnebje. Številni pokazatelji kažejo, da bodo globalne spremembe vplivale tudi na večji obseg in strupenost cianobakterijskih cvetenj v evτροφnih površinskih vodnih telesih. Temeljne raziskave v dinamiki cvetenj, ki se nanašajo na spremembe okoljskih indikatorjev, kakor jih lahko zaznamo z našimi izvirnimi inovativnimi načini merjenja, že revolucionarno spreminjajo to področje raziskav.

Ta koncept je bila osnova znanstvene usmeritve Programa, velja tudi za antropogeno onesnaževanje. Kreativne znanstvene rešitve in inovativni pristopi ki so predstavljeni v znanstvenih objavah preteklega Programa so orodje, s katerim lahko prispevamo k preventivi pred učinki znanih in novih onesnaževalcev.

Toksikogenomske raziskave, ki jih predstavljamo v naših objavah zagotavljajo manjkajoče podatke in doprinašajo novo znanje o molekularnih mehanizmih in učinkih posameznih snovi ter kompleksnih mešanic v našem okolju, S tem znanjem bodo omogočile nove protokole za analizo podatkov za napovedi potencialnih dolgodobnih in zakasnjenih učinkov na življenjske oblike v naravi pri izpostavljenosti nizkim dozam onesnažil. Uporabljene kombinacije tradicionalnih toksikoloških testov z najnovejšimi pristopi "omik" in bioinformatiko so omogočile identifikacijo molekularnih bioloških kazalcev, ki so povezani z mehanizmi delovanja osnovnih bioloških procesov. Na področju regulativne toksikologije, ki temelji na poskusih in znanosti, je to zelo pomembno, predvsem za razvoj novih strategij in metod za presejanje in ocenjevanje velikega števila kemikalij ter njihovih možnih neželenih škodljivih učinkov. Pridobljeni podatki bodo omogočali določanje prednostnih nalog subjektov in končnih točk za opredelitev tveganja za zdravje ljudi in okolja.

Raziskave karcinogeneze, ki izvirajo iz zgoraj opisanih neravnotežij, smo osredotočili na razumevanje celičnega izvora raka, kjer postajajo naše raziskave dvojne vloge matičnih celic tako rakavih kot normalnih, prisotnih v tumorju, vedno bolj relevantne. Raziskave teh celic in njihovih interakcij smo usmerili v možnosti odkrivanja novih označevalcev, ki so istočasno lahko tudi tarče zdravljenja- teranostikov in so izrednega pomena za obvladovanje rakavih bolezni. Ovrednotili jih bomo še v novem alternativnem živalskem modelu na ribah, ki smo ga razvili tekom tega programskega obdobja, kar naj vodi k prenosu v klinične študije. Posebni znanstveni izziv nam je bil tudi poiskati nove principe delovanja normalnih matičnih celic kot terapevtikov in rakavih matičnih celic kot tarče zdravljenja. Tu smo že pristopili k razvoju nove metodologije – biosenzorskih orodij, temelječ na oligonukleotidnih aptamerah, ki nudijo boljše rešitve kot do sedaj v klinični onkologiji uporabljena protitelesa.

ANG

The speed of global climate change is becoming a painful reality, effecting also aquatic ecosystems, as the adaptation of individual species varies. The most efficient adaptation is achieved via selection, where organisms with high reproduction rates are privileged. As the result, we can expect decline in biodiversity. This affects the self-renewal ability of ecosystems, having a long term reciprocal effects on the global climate. There are many indicators that global changes could be the cause of higher toxicity of harmful cyanobacterial blooms in eutrophic

surface waters. Basic research in the bloom dynamics, related to environmental changes' indicators, which is resulting from our improved original measurements design, might revolutionise the field. This concept is the key scientific premise of this Programme, which also relates to anthropogenic pollution. Creative scientific solutions and innovative approaches in their application are the only tool by which we can contribute to the prevention of the effects from emerging environmental pollutants.

The toxicogenomic research, evidenced in a good number of publications during the Programme period, provided the missing data, new knowledge on the molecular mechanisms of the effects of individual compounds and complex mixtures of environmental pollutants and new data analysis protocols for predicting their long term potential and delayed effects on life forms upon the exposure to their low doses. The application of the proposed combination of traditional toxicological tests with the latest "omics" technologies and bioinformatics enables identification of molecular biomarkers of the mechanisms of action that are in line with the biological complexity of the underlying processes. In the field of experimental as well as science based regulatory toxicology this is important, as there is an urgent need to develop new strategies and methods to screen and evaluate large numbers of chemicals for potential adverse effects. The resulting information which we were and we are continuing to gather enables prioritization of most efficient entities and endpoints to define the risk to health.

Carcinogenesis, which results from the imbalances described above, has moved the focus into understanding of cellular origin of cancer, where our research on the dual role of - cancer and normal - stem cells, present in the tumour, is increasingly relevant. We have investigated these cells and their interactions, mostly from the aspect of their biomarkers, possibly also therapy targets, urgently needed in oncology. These are now tested in an alternative fish models that we have developed in this Programme. Thus we will more efficiently translate their application to clinical trials. Specific scientific challenge is to find new principles related to the normal stem cells as therapeutics, as well as cancers stem cells, as (their) therapy targets. Here, we started to apply new methodology, developing the biosensors, based on oligonucleotide aptamers. These seems to be overcoming the problems of antibodies application in clinical oncology.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Program je obravnaval pomembna vprašanja, ki so povezana z družbenimi problemi Slovenije, na primer okolje in zdravje, saj se zaradi vse večjega onesnaženja povečuje pojavnost bolezni, kot so rakava obolenja. Obe vprašanji, tako okolje kot zdravje, sta poudarjeni tudi v EU strategiji za raziskave in inovacije Obzorje 2020. Kot primer naj navedemo, da Slovenija potrebuje vode, ki izkazujejo v skladu z Okvirno vodno direktivo "dobro ekološko stanje". Mnoge vrste primarnih producentov se uporabljajo kot kazalci kvalitete vode in prav cianobakterije ter alge so ključni elementi za biološko oceno kvalitete površinskih voda. Pogosta cvetenja cianobakterij jasno kažejo moteno dinamiko ekološkega ravnovesja. V toksikologiji kompleksni pristopi sistemske biologije vodijo k oceni tveganja izpostavljenosti za zdravje škodljivim snovem. Z opisanimi raziskavami onesnaženja naravnega in antropogenega izvora si prizadevamo povečati ozaveščenost splošne in politične javnosti, saj je to povezano s predpisi o tveganju za zdravje človeka in okolja in si želimo prispevati k načrtovanju nacionalnih smernic in direktive za usklajeno oceno tveganja.

Te so zelo pomembne tudi za preprečevanje raka, kjer bo boljše razumevanje nastanka raka na celičnem in molekularnem nivoju privedlo do razvoja novih ustreznih bioloških kazalcev. V napovedni medicine in klinični onkologiji bo obilica novih bioloških kazalcev, ki smo jih identificirali v naših raziskavah nudila bolj osebno zdravljenje bolnikov. Potrjevanje bioloških kazalcev na živalih je ključnega pomena, kjer pa novi trendi stremijo k nadomeščanju dragih poskusov na višjih organizmih z alternativnimi živalskimi modeli, kar je relevantno, glede na omejevanje sredstev z aznanost kot rezultat varčevalnih ukrepov R Slovenije. Razvoj modela na ribah cebricah bo omogočil visoko zmogljivost poskusov po nižji ceni, tako pri toksikološkem in predkliničnem vrednotenju bioloških kazalcev kot novih terapevtskih tarč. To pa ne bo prispevalo samo k izboljšanju splošnega zdravja, temveč tudi k znižanju stroškov "nepotrebnih" terapij, kar bo navsezadnje izboljšalo zdravstveni gospodarski sistem.

V EU kot tudi Sloveniji si kot gospodarski izziv prizadevamo krepiti prehod znanja iz raziskav v proizvodnjo. Program ponuja nove ekotehnologije kot so nova robotizirana plovila za nadzor cvetenja cianobakterij. Prav tako predlagamo nove pristope algnih biotehnoloških proizvodov. Iz spoznanj naših raziskav lahko načrtujemo prenos v kliniko, kar je povezano z novimi priložnostmi za biomedicinsko in farmacevtsko industrijo v Sloveniji, s katero se že povezujemo in kar lahko vsaj v majhnem deležu prispeva h gospodarski rasti. V tem smislu že sodelujemo s Centrom odličnosti COBIC pri razvoju aptamer kot bioloških kazalcev in proizvodov za izbiro celic in majhnih molekul, ki se bodo lahko uporabljale v diagnostične in terapevtske namene. Celični modeli za testiranje in raziskave matičnih celic nudijo številne možnosti za uporabo in sodelovanje z družbami, ki se ukvarjajo z regenerativno medicino.

Program seveda vključuje tudi širjenje znanja na študente in usposabljanje raziskovalcev, kar je pomembna naložba za gospodarski razvoj države.

ANG

The Programme has been addressing highly relevant issues of Slovenia societal problems, e.g. environment and health, as increasing environmental pollution is increasing the incidence of diseases such as cancer, both issues being also highlighted in EU Horizon 2020 research and innovation strategy. For example, we need waters with "good ecological status" in accordance with the EU Water Framework Directive. Primary producers e.g. cyanobacteria and algae, the subjects of our research are indicators of water quality and key elements for its biological assessment. Frequent blooms of cyanobacteria clearly indicate a disturbed dynamics of ecological balance. In toxicology, complex systems biology approaches is leading to assessment of health risks of exposure to multiple toxic substances.

The proposed studies on naturally and anthropogenically induced pollution also aim to increase the awareness of public and policy makers, associated with environment and health risks regulations, contributing to expand national guidelines and directives for coordinated risk assessment.

These are very important also for prevention of cancer, where better understanding of cancer initiation at the cellular and molecular level should result in novel relevant biomarkers. In predictive medicine and clinical oncology, a plethora of novel biomarkers, revealed in our research is upon validations offering a more personalised patients' treatment. The validation of biomarkers in animals is thus crucial translation step, where the trends move to use of alternative animal models to the costly higher organisms' trials. The developed zebra fish model in this Programme enables high throughput at lower cost both in toxicology and the preclinical evaluation of biomarkers as novel therapy targets. The latter not only contributes to improve general health, but also lowers the cost of "unnecessary" therapies, improving health system economy.

In EU as well as Slovenia, economic challenges are approached by the efforts to enhance transition of knowledge from research to production. This Programme is offering ecotechnologies, such as new robotised vessel for cyanobacteria blooms control. Based on our research and links to industry, we are also proposing novel approaches in algal biotechnology products.

Translating cancer research into clinics, as planned here, is associated with new opportunities for biomedical and pharmaceutical industry in Slovenia and thus contribution to economic growth. Further, we already collaborate with the Centre of Excellence COBIC in designing aptamers' biomarkers and products for selecting cells and small molecules to be used for diagnostic and therapeutic purposes. Cellular models for testing, and the stem cell research offer numerous possibilities for application and collaboration with regenerative medicine related companies.

The Programme also comprises the dissemination of knowledge to students, and researchers' training, an important investment for economical development of the country.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹**10.1. Diplome¹²**

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	3
bolonjski program - II. stopnja	2
univerzitetni (stari) program	10

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
32098	Neža Podergajs	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27506	Anja Pucer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25525	Saša Kenig	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26010	Boris Gole	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
35219	Monika Primon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mateja Obrez	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30855	Marko Pezdirc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30172	Damjan Balabanič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28295	Valerija Žager	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28330	Jana Nunić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Dragana Mitić-Ćulafić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25524	Irena Hreljac	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29946	Anja Bubik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32094	Alja Štern	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31249	Torkar Ana	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
32098	Neža Podergajs	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
27506	Anja Pucer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
25525	Saša Kenig	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
26010	Boris Gole	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	
30855	Marko Pezdirc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	
28330	Jana Nunić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
25524	Irena Hreljac	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	

29946	Anja Bubik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
32094	Alja Štern	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
35219	Monika Primon	C - študent - doktorand	5	
34200	Matjaž Novak	C - študent - doktorand	24	
0	Polona Bergoč	C - študent - doktorand	36	
0	Ding Yi	C - študent - doktorand	9	
0	Ron van Noorden	B - uveljavljeni raziskovalec	2	
0	Olga Viegas	B - uveljavljeni raziskovalec	4	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent - doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

2013-2015 LIFE+ Environment Policy and Governance: *Inovativne tehnologije za nadzor cianobakterijskega cvetenja – LIFE Stop CyanoBloom*, NIB: koordinator B Sedmak, prijava v sodelovanju z visokotehnološkim podjetjem ARHEL d.o.o.
http://ec.europa.eu/environment/life/project/Projects/index.cfm?fuseaction=search.dspPage&n_proj_id=4601&docType=pdf_in
<http://lifestopcyanobloom.arhel.si/>

2012-2015 COST projekt CYANOCOST (članici T Eleršek in B Žegura) Ta evropska mreža se osredotoča na strupene cianobakterije, ki proizvajajo široko paleto toksinov s škodljivimi vplivi na zdravje ljudi in živali.

2011-2015 Koordinacija FP7 CYTOTHREAT: *Usoda in učinki zdravil s citostatičnim delovanjem v okolju in identifikacija biomarkerjev za boljše določevanje rizika izpostavljenosti* (koordinatorica M Filipič). V okviru CYTOTHREAT projekta izvajamo raziskave genotoksičnega delovanja nizkih koncentracij modelnih citostatikov na organizme v vodnem okolju.

2008 - 2014 Koordinacija GLIOMA INTERREG projekt Evropski Program čezmejnega sodelovanja Slovenija Italija 2007- 2013: *Določanje novih biomarkerjev možganskih tumorjev gliomov za diagnozo in kot nove tarče zdravljenja* (Nosilka TLah). To je 1.3 n

EUR vreden bilateralni projekt, kjer sodeluje več slovenskih in italijanskih partnerjev. Glavni cilj projekta je vzpostavitev sodelovanja odličnih institucij z obeh strani meje na področju translacijskega raziskovanja možganskih tumorjev.

2006-2011: ERA-NET (PathoGenoMics); INREMOS:SYSTHER – Razvoj orodij sistemske biologije za celično zdravljenje in razvoj zdravil #32110600053. Slovenija-Nemčija –koordinatorka za NIB T Lah. Bilateralno nemško –slovensko sodelovanje med več partnerji v okviru "Virtualnega Instituta". Pomemben aspekt tega mednarodnega sodelovanja je bila komercializacija produktov in storitev, kot obvezni pokazatelj projekta, kar je bila ustanovitev prve odcepljene firme NIBa- Biosistemika v letu 2010.

2004-2009: EU-6OP Integrated Project # 503297 CANCERDEGRADOME-WP 17 vodja T Lah, je bil v prvem letu P1-0245 zaključen z izdajo monografije v s prispevanim poglavjem T. Lah.

2009-2010: AFR Grant; nosilec: U Rajčević; so-nosilka TLah –Projekt je bil namenjen nadaljevanju dela po-doktoranda U Rajčevića v sodelovanju med NIBom in NorLux institucijo v Luxemburgu na področju proteomike glioblastomov.

2008–2010-2012: BI-FR/CEA/08-10-005 in (FR/CEA-20101-2012), (nosilki I Zajc in T Lah) **Dva zaporedna projekta v okviru bilateralnega sodelovanja s CEA** (Dept d'Ingenierie et D'Etudes des Proteines) in ARRS na temo sinteze inhibitorjev katepsina L. Projekt je omogočilo doktorsko delo Ane Torkar na področju sinteze proteaznih inhibitorjev za uporabo v raziskavah raka.

2011-2013 Bilateralno sodelovanje Slovenija/Brazilija (BI-BR/11-13-004): Prenos in izvedba metod za monitoring produkcije toksinov in razkroja cianobakterijskih cvetov na vzorce iz tropskega okolja vodi B. Sedmak z Inštitutom za biofiziko Carlos Chagas Fil Federalne univerze Rio de Janeiro (Brazilija). Projekt je bil usmerjen v sledenje in čiščenje strupenih cianobakterijskih cvetov v vodah z uporabo in prenosom prototipske naprave v tropsko okolje.

BI-BR/12-14-007 Razvoj in uporaba aptamer kot orodje za sledenje napredovanja raka na podlagi krožečih rakavih (matičnih) celic, v katerem Tamara Lah in njen laboratorij sodeluje s CO COBIK na razvoju aptamer za krožeče tumorske celice pljučnega raka za klinično uporabo, skupaj s skupino na Univerzi Sao Paulo (USPN) in Clave Biotechnology, Ltd., Brazilija.

Tamara Lah je pridobila naziv »gostujoče profesorice« na Univerzi Sao Paolo v Braziliji, ki ga je podelila brazilska agencija CNPQ za izvedbo projekta z naslovom **Pomen bradikinskega sistema in sorodnih purinergičnih signalnih poti v GBM celicah v so-gojenju z mezenhimskimi matičnimi celicami,** nosilca prof. H.Ulricha. Delo obsega tudi vodenje dveh doktorskih del in sklop predavanj Biologija raka na doktorskem programu USPN. Tamara Lah sodeluje tudi z UFRJ v Riu de Janeiro, predava na seminarjih "Simpoziju o glija celicah" in je bila v 2013 tudi članica mednarodne komisije pri zagovoru doktorata **"Metabolna kontrola obnašanja človeških gliomskih celic, podobnim matičnim celicam "** kandidata Luis Gustava Feijo Dubois na UFRJ & Université Pierre et Marie Curie, Francija.

14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Sodelovanje z ministrstvi

MORS v okviru Državnega načrta zaščite in reševanja ob uporabi orožij ali sredstev za množično uničevanje v teroristične namene na podlagi pogodbe št. 4300-117/2009-1 z dne 25. 3. 2009 in aneksa k tej pogodbi št. 5-1/2013 (nosilec B Sedmak) nam je omogočil preizkušanje možnosti uporabe robotiziranih avtonomnih plovil za ugotavljanje kakovosti okoljskih voda. Njihova uporaba omogoča zgodnje odkrivanje cianobakterijskih

cvetenj in nevarnih dogodkov ob toksičnih izpustih v vodno okolje, podatke je možno dobiti v realnem času, kar omogoča zgodnje ukrepanje.

Sodelovanje z MKO poteka v okviru večletnih pogodb z Agencijo RS za okolje (ARSO): Monitoring kakovosti jezer (nosilca M Bricelj in T Eleršek) in Monitoring površinskih voda (nosilec G Kosi). Izvajamo monitoring bioloških elementov fitobentos in fitoplankton ter pojavljanje cianobakterij in njihovih toksinov (Vodna direktiva - Direktiva 2000/60/ES, Kopalna direktiva – Direktiva 2006/7/ES). Cianobakterijske cvetove in njihovo toksičnost, ki jih zasledimo pri monitoringu, podrobneje analiziramo z ekološkega vidika in tako dopolnjujemo delo ekotoksikologov

Za MOL (Ljubljana) smo sodelovali pri nalogi Preiskave kakovosti vode v Koseškem bajerju in Ribniku Tivoli. Izvajali smo analizo fitoplanktona in fitobentosa v teh urbanih vodnih telesih, kar predstavlja podlago za napovedovanje različnih nezaželenih pojavov.

Sodelovanje z gospodarstvom:

V okviru projekta LIFE (nosilec B Sedmak) sodelujemo s podjetjem Arhel d.o.o, kar je podrobneje opisano zgoraj, v opisih raziskav, patenta in skupnega mednarodnega projekta LIFE (prijavitelj Arhel d.o.o.). Poleg svetovanja, na NIB gostujejo tudi raziskovalci, ki delajo v laboratorijih NIB-a.

Za Cinkarno Celje smo izvajali raziskavo: Akutni test toksičnosti na zarodkih rib cebric – Danio rerio (nosilka T Eleršek). Izvajali smo sledenje onesnaženosti celinskih površinskih vod in vpliv Cinkarne Celje na vodno okolje Hudinje. Raziskovali smo diverzitetu alg, proučevali indikatorje povečanega onesnaženja in izračunali vrednosti razmerje ekološke kakovosti dobljene s tem biološkim elementom.

V okviru projekta s **Komptenčnim Centrom Brin** sodelujemo s podjetjem **Vitiva** d.o.o. pri svetovanju za pripravo registracijske dokumentacije in testiranju genotoksičnosti njihovih aditivov (nosilka M Filipič).

Z Inštitutom za Ekološki Inženiring d.o.o. sodelujemo preko izobraževanja dveh MR; P Brezovšek in M Novak (nosilka M Filipič).

S podjetjem BIA doo smo pogodbeno sodelovali preko skupne MR M Primon (nosilka T Lah).

S firmo LEK- SANDOZ smo v letu 2014 – 2015 pridobili pogodbeno sodelovanje za razvoj bioloških zdravil za zdravljenje raka dojke, (nosilka T.Lah)

S podjetjem BiaSeparations doo. smo neformalno sodelovali preko izobraževanja M Obrez na magistrskem delu in prijavi projekta KROP za njeno nadaljnje delo v podjetju (nosilka T Lah).

V letu **2013** smo na **Urad RS za kemikalije** vložili vlogo za pridobitev certifikata **Dobre laboratorijske prakse (DLP)** za testiranje genotoksičnosti, kar nam bo po predvidevanjih prineslo nova naročila uporabnikov (nosilka B Žegura).

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Večina raziskovalnega dela se nanaša na temeljnje raziskave, ki so podlaga programskega financiranja – stopnje tehnološke zrelosti (Technology Relevance Level) TRL stopnje 1.

Aplikativne raziskave na področju **ekotoksikologije** cianobakterijskih cvetov in uporabe njihovih toksinov so vodile preko tehnoloških formulacij do uporabnih raziskav TRL

stonje 3. Na področju ektoksikologije smo nadalje dosegli **TRL stopnjo 5-6** kot je opisano pod točkama 10 in 12.

Na področju **toksikogenomike**, smo najvišjo stopnjo TRL dosegli s patentom za celično zanavanje citotoksičnosti, TRL stopnje 3, z začetki izdelave laboratorijskega prototipa, kar bi lahko nadgrajevali v **TRL stopnjo nad 4**, kar bo predmet nadaljnega dela na Programu .

Na področju **karcionogeze** smo tako z raziskavami biomarkerjev raka, kot tudi s sintezo inhibitorjev proteaz in dokaza njihove *in vitro* uporabnosti na tumorskih sferoidih, dosegli **TRL stopnjo 2 oziroma 3**. Tu so potrebni nadaljnji dokazi *in vivo* kar bo predstavljalo stopnjo 5 , kar si obetamo v novem Programu.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	100.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	PREDVIDENA SREDSTVA CCA 100.000 € LETNO IN RAZŠIRITEV DEJAVNOSTI NA PODROČJE MATIČNIH CELIC (DODATNA OPREMA GLP LABORATORIJA - GLEJ POD 8.) PREDVIDENA JE GRADNJA NOVIH PROSTOROV NIB: NIB- BIOTEHNOLOŠKI INKUBATOR- V OKVIRU NAČRTOVANE INVESTICIJE SLOVENSKEGA STIČIŠČA INOVACIJ -SSI.

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

VERBOVŠEK, Urška, MOTALN, Helena, ROTTER, Ana, ATAI, Nadia A., GRUDEN, Kristina, NOORDEN, Cornelis J. F. van, LAH TURNŠEK, Tamara. Expression analysis of all protease genes reveals cathepsin K to be overexpressed in glioblastoma. PloS one, 2014 [COBISS.SI-ID 3237711], [kategorija: 1A1 (Z, A', A1/2) IF 3.534.

Izvedli smo proteomsko analizo proteaznih genov ter njihovih endogenih inhibitorjev, ki se diferencialno izražajo v tkivu in celicah (U87 in U373) glioblastoma multiforme (GBM) v primerjavi z normalnim tkivom in astrociti. S pomočjo bioinformatičnih orodij smo odkrili vmed 5 najvišje izraženih genov tudi gen za lizosomalno proteazo katepsin k (CTSK). CTSK izražanje smo preverili tudi z RT-qPCR in IHC metodami. Predpostavljamo novo delovanje tega encima v vzdrževanju tkivnih matičnih celic.

Članek je zato sprožil vrsto odzivov v mednarodnem prostoru (po predstavitev na kongresih in osebnih kontaktih), kjer kar 4 skupine ponujajo sodelovanje v iskanju vloge katepsina K.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

PATENT

LEŠTAN, Domen, SEDMAK, Bojan, LAKOVIČ, Gorazd. Preprečevanje masovnega pojavljanja škodljivih cianobakterij : patent št. 23987 (A), 2013-08-30. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 2013. 5 str., [ilustr.]. [COBISS.SI-ID 2885199]

V teku je mednarodna prijava.

Preprečevanje masovnega pojavljanja škodljivih cianobakterij

Postopek in naprava za "Preprečevanje masovnega pojavljanja škodljivih cianobakterij" rešujeta problem prekomernega razmnoževanja cianobakterij, znanega tudi kot cvetenje, ki predstavlja

grožnjo zdravju ljudi in okolju zaradi hkratne biosinteze toksičnih, genotoksičnih in rakotvornih spojin. Postopek temelji na strateškem proženju litičnega cikla pri lizogenih cianobakterijah in virusne epidemije. Naprava je sestavljena iz servisnega pristana na obrežju vodnega telesa in delovne ploščadi, ki se prosto premika po površini vodnega telesa po v naprej predvidenih ali izračunanih trajektorijah
Izdelan je že prototip robotskega plovila

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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Nacionalni inštitut za biologijo

Tamara Lah Turnšek

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

16.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/54

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je

dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

A6-DC-42-2B-BB-23-E6-62-C7-63-EA-DE-F6-75-90-65-31-F0-BD-07