

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/198

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z3-7301
<b>Naslov projekta</b>	Ovrednotenje izražanja MDR genov pri ugotavljanju in spremljanju odpornosti proti citostatikom pri pljučnem raku ter možne povezave z uspešnostjo zdravljenja
<b>Vodja projekta</b>	10921 Mitja Košnik
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	08.2009 - 12.2009
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	1613 Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

#### 2. Sofinancerji<sup>1</sup>

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

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

V prospektivno študijo je bilo vključenih več kot 100 bolnikov, za citološko primerne pa so se izkazali metastatski vzorci 21 bolnikov (14 z drobnoceličnim tipom pljučnega raka (SCLC; ang. Small Cell Lung Carcinoma) ter 7 z nedrobnoceličnim tipom pljučnega raka (NSCLC; ang. Non-Small Cell Lung Carcinoma)), pri katerih smo s pregledom celičnih in tkivnih vzorcev potrdili

diagnozo SCLC oz. NSCLC. Vključili smo torej samo vzorce bolnikov pri katerih smo v transbronhialnih igelnih aspiracijah mediastinalnih bezgavk zasledili le tumorske celice. Izločili smo vse bolnike in vzorce, kjer v mediastinalnih bezgavkah ni bilo tumorskih celic ter vzorce, kjer so bili prisotni tudi limfoci oz. celice epitela, saj le-ti tudi lahko izražajo proteine MDR in topoizomerozo II. Iz vzorcev shranjenih v raztopini RNA/ater pri  $-40^{\circ}\text{C}$  smo izolirani mRNA in preverili kakovost ter koncentracija izolirane mRNA. Z metodo reverzne transkripcije smo jo nato prepisali v cDNA in določili nivo izražanja genov MDR (MDR1 (P-glikoprotein), MRP (angl. Multidrug Resistance associated Protein), LRP (angl. Lung Resistance related Protein) in BCRP (angl. Breast Cancer Resistance Protein)) in topoizomeroze II s kvantitativno metodo PCR v realnem času (angl. Real-Time PCR). Ugotovili smo bistveno nižji nivo izražanja BCRP in višji nivo izražanja topoizomeroze II pri bolnikih s SCLC kot pri NSCLC, kar je v skladu s pričakovanji, saj je SCLC na začetku kemoterapije občutljiv za kemoterapevtike, medtem ko je NSCLC že na začetku kemoterapije odporen. Medtem ko se nivoji ekspresije ostalih markerjev niso razlikovali med obema tipoma pljučnega raka. Poleg tega smo tudi dokazali, da omenjena markerja (BCRP in topoizomeroza II), pomembno pripomoreta k odpornosti proti citostatiki, ki vplivajo na ta encim in/ali samo DNA. Pri bolnikih z boljšim odgovorom na zdravljenje s citostatiki je bilo več takih z visokim nivojem izražanja topoizomeroze. Nivoja izražanja BCRP in topoizomeroze II pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom (SCLC) pred samim začetkom kemoterapije tudi izrazito sovpadata s celokupnim preživetjem bolnikov. Namreč bolniki z nizkim nivojem izražanja BCRP oz. visokim nivojem izražanja topoizomeroze II, imajo bistveno daljše celokupno preživetje od bolnikov z visokim nivojem izražanja BCRP oz. nizkim nivojem izražanja topoizomeroze II.

Dokazali smo, da je metoda transbronhialne igelne aspiracije mediastinalnih bezgavk primerna metoda za vzorčenje in izolacijo RNA ter vrednotenje izražanja genov MDR in topoizomeroze II. V vseh omenjenih vzorcih so namreč bile prisotne le tumorske celice, brez limfocitov in celic epitela saj le-ti tudi izražajo proteine MDR in topoizomerozo II, kar lahko bistveno vpliva na dobljene rezultate. Poleg tega smo tudi dokazali, da je bila metoda kvantitativnega Real-Time PCR dovolj občutljiva, natančna in ponovljiva metoda za selektivno določanje markerjev MDR v tumorskih celicah. Poleg tega smo tudi določili dva markerja, BCRP in topoizomeroza II, katerih nivo izražanja sovpada z celokupnim preživetjem bolnikov. BCRP in topoizomeroza II sta se izkazala kot markerja s pomočjo katerih bi lahko načrtovali selektivnejšo izbiro kemoterapije ter s tem boljše preživetje bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom.

#### 4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

S pomočjo raziskave smo dokazali primernost uporabljene metode transbronhialne igelne aspiracije mediastinalnih bezgavk za vzorčenje metastatskih tumorskih celic (brez limfocitov oz celic epitela). Vzorci so bili primerni za izolacijo dovolj velikih količin mRNA ustrezne kakovosti za izvedbo kvantitativne PCR v realnem času, s pomočjo katere smo lahko ovrednotili izražanje genov MDR (MDR1 (P-glikoprotein), MRP (angl. Multidrug Resistance associated Protein), LRP (angl. Lung Resistance related Protein) in BCRP (angl. Breast Cancer Resistance Protein)) in topoizomeroze II. Ugotovili smo razlike v nivojih izražanja med SCLC in NSCLC za markerja BCRP in topoizomerozo II, medtem ko pri ostalih genih MDR ni bilo razlik v nivojih izražanja. Poleg tega tudi izražanje BCRP in topoizomeroze II pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom sovpada s celokupnim preživetjem, kar nakazuje na možnost uporabe teh markerjev pri načrtovanju kemoterapije ter izbiri ustreznih citostatikov, s čimer bi dosegli boljše preživetje bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom. Realizacija je bila torej odlična.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta<sup>4</sup>

/

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

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Izražanje topoizomeraze II $\alpha$ in BCRP v metastatskih celicah so pomembni prediktorji odziva na kemoterapijo pri pljučnem raku
		ANG	Expression of Topoisomerase II $\alpha$ and BCRP in metastatic cells are important predictors for response to chemotherapy in lung cancer
	Opis	SLO	Cilj te raziskave je bil ugotoviti nivo izražanja genov MDR (P-gp, MRP1, LRP, BCRP in topoizomeraze II $\alpha$ ) v metastatskih celicah pljučnega raka pred kemoterapijo. Vzorci so bili pridobljeni s transbronhialno igelno aspiracijo mediastinalnih bezgavk pri bolnikih z drobnoceličnim (SCLC) in nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC). Določili smo različne nivoje izražanja BCRP, LRP in topoizomeraze II $\alpha$ med SCLC in NSCLC. Višji nivoji izražanja topoizomeraze II $\alpha$ in nižji nivoji izražanja BCRP so bili tudi v korelaciji z daljšim celokupnim preživetjem pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom.
		ANG	The aim of this study was to investigate the expression levels of MDR-associated genes (P-gp, MRP1, LRP, BCRP and topoisomerase II $\alpha$ ) in chemonaïve metastatic lung cancer cells. Samples were obtained by transbronchial fine needle aspiration biopsy (TBNA) of enlarged mediastinal lymph nodes, in patients with SCLC and NSCLC. We observed different expression levels of BCRP, LRP and of topoisomerase II $\alpha$ between SCLC and NSCLC. Higher expression levels of topoisomerase II $\alpha$ and lower expression levels of BCRP were also correlated with longer overall survival in SCLC patients.
	Objavljeno v	RIJAVEC, MATIJA, ŠILAR, MIRA, TRILLER, NADJA, KOŠNIK, MITJA, KOROŠEC, PETER. Book of abstracts / Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. - Ljubljana :Slovenian Biochemical Society : Genetic Society of Slovenia, 2009. - ISBN 978-961-91651-5-7. - Str. 195; Trenutno v pregledu kot izvorni članek.	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
	COBISS.SI-ID	26214361	
2.	Naslov	SLO	Vpliv MDR proteinov na rezultat kemoterapije pri bolnikih z mikrocelularnim pljučnim rakom
		ANG	Influences of multi-drug resistance proteins on the outcome of chemotherapy in patients with small cell lung cancer.
	Opis	SLO	Namen te študije je bilo ugotoviti ali imunohistokemično določanje MDR proteinov kot so P-gp, MRP1 ali LRP sovpada s potekom kemoterapije pri bolnikih z mikrocelularnim pljučnim rakom. Ta hipoteza se ni potrdila.
		ANG	The aim of this study was to investigate the clinical influence of multi-drug resistance proteins, P-gp, MRP1 and LRP, on the outcome of chemotherapy in patients with small cell lung cancer (SCLC). The expression was evaluated immunocytochemically on stained tumor specimens of SCLC. The outcome was defined as the response to chemotherapy and survival of patients.
	Objavljeno v	COF, BARBARA, TRILLER, NADJA, KNEZ, LEA, MRHAR, ALEŠ, KOŠNIK, MITJA.V: KERN, IZIDOR (ur.). Book of abstracts. Golnik: University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, 2008, str. 99-100.	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
COBISS.SI-ID	24855001		
3.	Naslov	SLO	Odpornost na zdravila pri drobnoceličnem pljučnem raku
		ANG	Multidrug resistance in small cell lung cancer
	Opis	SLO	Cilj študije je raziskati izražanje odpornosti na zdravila v povezavi s proteini v metastazah drobnoceličnega pljučnega raka pri kemoterapiji s cisplatinom / etoposide v odvisnosti na raven teh proteinov pri ponovnem pojavu bolezni.
	ANG	The aim of this study was to investigate the expression of multidrug resistance-associated proteins in metastatic small cell lung cancer (SCLC) cells correlated to cisplatin/etoposide chemotherapy response and the level of those proteins in relapsed disease.	

	Objavljeno v		TRILLER, Nadja, KOROŠEC, Peter, KERN, Izidor, KOŠNIK, Mitja, DEBELJAK, Andrej. Multidrug resistance in small cell lung cancer: expression of P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1 and lung resistance protein in chemo-naive patients and in relapsed disease. Lung cancer. [Print ed.], 2006, št. 2, letn. 54, str. 235-240. JCR (2006): 3.554.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21824985
4.	Naslov	SLO	Kožne metastaze pri pljučnem raku
		ANG	Skin metastases of lung cancer
	Opis	SLO	Kožne metastaze pljučnega raka so zelo redek pojav. V 3-letnem obdobju smo pri 1.614 bolnikih s pljučnim rakom, ki so bili sprejeti v Bolnišnico Golnik- KOPA našli samo 14 primerov s kožnimi metastazami. Kožne metastaze so simptomi, ki kažejo na napredovanje bolezni in so pogosto tudi znak slabe prognoze preživelosti. Mediana preživetja bolnikov s pljučnim rakom s kožnimi metastazami je 85 dni od dneva, ko je bila opažena sprememba na koži (rana).
		ANG	Skin metastases of lung cancer are rare. In over a 3-year period we found only 14 cases of skin metastasis among 1,614 patients with lung cancer admitted to the Hospital Golnik. The metastases are usually manifested on the skin of the chest. Skin metastases are symptoms of progressive disease, and usually a sign of a poor prognosis. The median survival time of lung cancer patients with skin metastases was 85 days from the time of detection of the skin lesion. Skin metastases can be the first sign of the disease for that reason the entire skin should be carefully inspected.
	Objavljeno v		TRILLER VADNAL, Katja, TRILLER, Nadja, POŽEK, Igor, KECELJ, Peter, KOŠNIK, Mitja. Skin metastases of lung cancer. Acta dermatovenerolog. Alp. Panon. Adriat., 2008, letn. 17, št. 3, str. 125-128.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		24954073	
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Slovenski kongres s področja pulmologije z mednarodno udeležbo 14. - 16. September 2008, Portorož, Slovenija
		ANG	4th Slovenian congress of pneumology with international participation, 2008 Sep 14-16; Portorož, Slovenia
	Opis	SLO	Seznanitev s stanjem slovenske pulmologije in pljučne onkologije v zadnjih letih in stanjem v svetu.
		ANG	To present the progress of Slovenian pneumology and lung cancer in the past few years.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		Book of abstracts / 4th Slovenian Pneumology and Allergology Congress 2008, Portorož, September 14-16, 2008. – Golnik: University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, 2008
Tipologija		2.32 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na domači konferenci	
COBISS.SI-ID		248225024	
2.	Naslov	SLO	Gostujoči urednik
		ANG	Guest-associated editor

Opis	SLO	Gostujoči urednik revije Wiener Klinische Wochenschrift
	ANG	Guest-associated editor of the journal Wiener Klinische Wochenschrift, 2009
Šifra	C.03 Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)	
Objavljeno v	Wiener Klinische Wochenschrift. Košnik, Mitja (gostujoči urednik 2009). Wien; New York: Springer, 1888-. ISSN 0043-5325.	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	5473799	
3. Naslov	SLO	Golniški simpozij, 2009.
	ANG	Golnik Symposium, 2009.
Opis	SLO	Seznanitev s stanjem slovenske pljučne onkologije v zadnjih letih in stanjem v svetu. Izboljšanje dela, sprejetje novih organizacijskih, diagnostičnih in terapevtskih metod pri delu z bolniki.
	ANG	Presentation of the progress of Slovenian lung cancer in the past few years. To improve their work, accept new organizations, implement and adopt new diagnostic therapeutic methods in their daily work with patients.
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	KOŠNIK, Mitja (ur.). Zbornik. Golnik: Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2009. 114 str., ilustr. ISBN 978-961-6633-24-6. [COBISS.SI-ID 247689472]	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	247689472	
4. Naslov	SLO	Spremljanje neželenih učinkov kemoterapije pri bolnikih z dribnoceličnim pljučnim rakom
	ANG	Monitoring adverse reactions of chemotherapy on patients with small cell lung cancer
Opis	SLO	Diplomsko naloga opisuje spremljanje neželenih učinkov kemoterapije pri bolnikih z dribnoceličnim pljučnim rakom.
	ANG	Degree thesis describes monitoring adverse reactions of chemotherapy on patients with small cell lung cancer .
Šifra	D.10 Pedagoško delo	
Objavljeno v	PLETERSKI, Dita. Spremljanje neželenih učinkov kemoterapije pri bolnikih z dribnoceličnim pljučnim rakom = Monitoring adverse reactions of chemotherapy on patients with small cell lung cancer : diplomska naloga, (Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, Diplomске naloge, 2060). Ljubljana: [Pleterrski, D.], 2005. 47 f., 12 f. pril., ilustr. [COBISS.SI-ID 1803889]	
Tipologija	2.11 Diplomsko delo	
COBISS.SI-ID	1803889	
5. Naslov	SLO	
	ANG	
Opis	SLO	
	ANG	
Šifra		
Objavljeno v		
Tipologija		
COBISS.SI-ID		

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

Prof. Mitja Košnik: Vodja slovenskega nacionalne odbora pri Evropski akademiji za alergologijo

in klinično imunologijo (EAACI); član odbora European Board for Accreditation in Pneumology (EBAP); in v uredniškem odboru Acta dermatologica APA.

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

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

V tej študiji smo določili nivo izražanja genov MDR (MDR1 (P-glikoprotein), MRP (angl. Multidrug Resistance associated Protein), LRP (angl. Lung Resistance related Protein) in BCRP (angl. Breast Cancer Resistance Protein)) in topoizomeraze II s kvantitativno metodo PCR v realnem času. Dokazali smo primernost uporabljene metode transbronhialne igelne aspiracije mediastinalnih bezgavk za vzorčenje metastatskih tumorskih celic. Vzorci so bili primerni za izolacijo dovolj velikih količin mRNA, ustrezne kakovosti za izvedbo kvantitativne PCR v realnem času, s pomočjo katere smo lahko ovrednotili izražanje genov MDR. Ta model bo v naslednji fazi primeren tudi za spremljanje izražanja drugih genov, ki omogočajo preživetje in širjenje metastatskih tumorskih celic. Prav tako želimo ta model uporabiti za izolacijo in možno kultivacijo teh celic. Ključni raziskovalni rezultat so bili sledeči. Ugotovili smo razlike v nivojih izražanja med SCLC in NSCLC za markerja BCRP in topoizomerazo II, medtem ko pri ostalih genih MDR ni bilo razlik v nivojih izražanja. Izražanje BCRP in topoizomeraze II pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom sovпада s celokupnim preživetjem, kar nakazuje na možnost uporabe teh markerjev pri načrtovanju kemoterapije ter izbiri ustreznih citostatikov, s čimer bi dosegli boljše preživetje bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom.

ANG

In this study we evaluate the mRNA expression levels of P-gp, MRP1, BCRP, LRP and topoisomerase II $\alpha$  in SCLC and NSCLC metastatic cells. To our knowledge, this is the first study to compare the mRNA expression levels of those markers in SCLC and NSCLC in chemo-naïve metastatic cells to the benefits of chemotherapy, response to cytotoxic agents and overall survival. The mediastinal lymph node sampling helped us to overcome the errors contributed to the contamination of tumour tissue with epithelial tissue because it has been previously reported that ABC transporters along with topoisomerase II $\alpha$  are also expressed in healthy tissue. This approach should be also feasible for studying of other genes which are important for survival and spreading of metastatic cells. Our results demonstrated higher expression levels of the multidrug associated factor BCRP as well as much lower levels of topoisomerase II $\alpha$  in chemo-naïve metastatic cells in NSCLC than in SCLC. Hence, we demonstrated that SCLC at the beginning of chemotherapy is potentially more sensitive to chemotherapeutic agents while in NSCLC resistance is usually inherent. We further showed that altered levels of topoisomerase II $\alpha$  and BCRP in SCLC are important factors that contribute to resistance to chemotherapeutics that interfere with the enzyme and/or DNA and are highly associated with overall survival. Topoisomerase and BCRP appear to be good markers for determining the outcome of the treatment and length of overall survival. Based on the expression levels of the enzyme and the transporter, appropriate therapy regimens that are better suited to each individual could be selected

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

SLO

Čeprav je v zadnjem času prišlo do razvoja pri preventivi, obravnavi in terapiji pljučnega raka, je le ta še vedno najpogostejši tip raka z visoko smrtnostjo. Pri zdravljenju je trenutno zelo pomembna kirurgija in radioterapija, kar pa ne velja za drobnocelični tip pljučnega raka, kjer je zdravljenje večinoma omejeno le na kemoterapijo. Kemoterapije se vedno več uporablja tudi v primeru nedrobnoceličnega pljučnega raka. Pri kemoterapiji je eden največji problemov odpornost tumorskih celic, zato je razumevanje teh mehanizmov ključna za daljše preživetje v svetovnem in slovenskem merilu.

ANG

Despite recent advantages in the management of early disease and biological drugs, lung cancer remains the most commonly diagnosed cancer and the most common cause of death worldwide. In lung cancer management, surgery and radiation play an important role, but chemotherapy is crucial for the treatment of small cell lung cancer (SCLC) and is increasingly used in non-small cell lung cancer (NSCLC). However, resistance to chemotherapy is one of the most important therapeutic burdens for successful lung cancer therapy; therefore, a better understanding of drug resistance mechanisms is needed to improve survival of worldwide and Slovenian patients.

**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		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

		<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>



	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	

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

**Komentar**

--

**11. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv

<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

**12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki<sup>11</sup>**

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

Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
<b>Komentar</b>		
<b>Ocena</b>		

### 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:

Mitja Košnik	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Golnik

26.4.2010

#### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/198

<sup>1</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> 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](#)

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

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

<sup>5</sup> 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](#)

<sup>6</sup> 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 Sifrantu 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](#)

<sup>7</sup> 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](#)

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

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

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

<sup>11</sup> Rubrike izpolnite/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/2010 v1.00a

7B-2C-B6-A3-70-F6-27-BD-29-EE-DC-D9-67-A8-59-46-B5-35-2C-51