

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/176

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z4-9343
Naslov projekta	Razvoj postopkov produkcije in čiščenja adenovirusov
Vodja projekta	22444 Barbara Lah
Tip projekta	Zg Podoktorski projekt za gospodarstvo
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2008
Nosilna raziskovalna organizacija	1655 BIA Separations d.o.o. Podjetje za separacijske tehnologije d.o.o.
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	11 Neusmerjene raziskave (temeljne)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Raziskovali, razvijali in prilagajali smo postopke proizvodnje in čiščenja adenovirusov. Zaradi preglednosti in načina vodenja smo projekt razdelili na več vsebinsko zaokroženih aktivnosti:

1. Izbor primerne adenovirusnega vektorja in permisivne celične kulture.
2. Postavitev metod gojenja in vzdrževanja celičnih kultur ter produkcija adenovirusa.
3. Postavitev metod sledenju virusu.
4. Postavitev metod sledenja nečistoč v virusnem materialu.
5. Optimizacija kromatografskih pogojev čiščenja in koncentriranja adenovirusov.

6. Karakterizacija izbranega CIM monolitnega kromatografskega nosilca.

7. Validacija postopkov čiščenja.

Kot najprimernejši in tudi najbolj raziskan adenovirusni vektor smo izbrali humani Ad5-GFP rekombinantni vektor. Gre za adenovirusni vektor prve generacije, ki ima E1 delečijo. Pripravili smo si založne virusne raztopine, ki so omogočale stalno virusno produkcijo. Za pridobivanje adenovirusov smo izbrali celice 293AD, ki omogočajo razmnoževanje adenovirusov, saj nosijo zapis za protein E1. Razvili in prilagodili smo postopke gojenja celičnih kultur v t.i. "cell factories". Ti postopki omogočajo rast večje površine celic in pridobivanje dovolj adenovirusnega materiala za karakterizacijo in čiščenje na CIM monolitnih nosilcih. Želeli smo postaviti in optimizirati metodo kromatografskega čiščenja adenovirusov, ki daje dovolj čist material za morebitno klinično uporabo.

Celice smo inficirali z Ad5-GFP virusom pri multipliciteti infekcije MOI=50, ki se je pokazala kot optimalna MOI. Po 48h do 72h infekcije smo celice poželi. Za pripravo virusnega lizata (sprostitvev virusov iz celic), smo uporabili metodo večkratnega zamrzovanja in odtajevanja. V nadaljevanju smo ugotovili, da je bilo potrebno pridobljeni material encimsko obdelati (tretiranje materiala z encimom Benzonazo) preden smo lahko prešli na kromatografske metode čiščenja. Pripravljene virusni material smo shranjevali pri -80°C do nadaljnje uporabe pri kromatografskem čiščenju.

Po primerjavi kromatografskih metod čiščenja adenovirusnega materiala na CIM monolitnih nosilcih z obstoječih klasičnih metodam čiščenja virusnih delcev na delčnih nosilcih in gradientu CsCl₂ smo ugotovili, da s CIM monolitnimi nosilci dosegamo popolnoma primerljivo čistost biološkega materiala. Encimsko obdelan adenovirusni lizat lahko čistimo na monolitnih nosilcih pri bistveno večjih pretokih (do 10ml/min to je do 530 cm/h) kot to dovoljujejo klasične kromatografske metode (do 300 cm/h). Hkrati lahko tudi zaradi visoke vezavne kapacitete nosilca očistimo volumsko več materiala v bistveno krajšem času, kot bi to storili z uporabo klasičnih delčnih nosilcev. Ta lastnost nosilcev pomeni tudi veliko prednost pri prenosu postavljenih postopkov iz laboratorijskega na industrijski nivo čiščenja biomolekul. Kapaciteta CIM monolitnih nosilcev za adenoviruse je bila za razred višja kot je kapaciteta klasičnih nosilcev. Za Ad5-GFP virus smo dokazali dinamično vezavno kapaciteto velikostnega razreda E+12 pfu/ml ionsko izmenjevalnega nosilca. Za čiščenje adenovirusnih delcev smo prilagodili metodo stopenjskega gradienta z uporabo močnih anionsko izmenjevalnih CIM monolitnih nosilcev (CIM QA) in šibkejših anionsko izmenjevalnih nosilcev (CIM DEAE), ki omogočajo ločitev intaktnih adenovirusnih delcev od nečistoč kot so proteini in DNA. Vzporedno smo postavili tudi rutinske metode preverjanja čistosti biološkega materiala in določevanja infektivnih virusnih delcev z različico metode TCID₅₀, to je s t.i. "End Point Dilution" (EPD) testom. Test plakov, ki je ena od že obstoječih metod kvantifikacije adenovirusov je zelo dolgotrajen test. Rezultati preverjanja virusne infektivnosti (določitve števila virusnih plakov, nastalih na celični kulturi, naslojeni z agarjem) se določajo po 10 dneh izvedbe testa. Zaradi tega smo vpeljali drugo metodo določitve infektivnosti virusnih delcev t.i. EPD test. Rezultate smo odčitavali 8. dan inkubacije celične kulture z virusnimi redčitvami na mikrotitrskih ploščah. Literatura navaja delno hemaglutinacijo Ad5 virusov s podganjimi eritrociti in zato smo tudi mi poskušali vpeljati in postaviti test hemaglutinacije Ad5-GFP s podganjimi eritrociti. Ta metoda bi bila bistveno hitrejša in zelo zaželjena za preverjanje adenovirusne infektivnosti. Rezultate odčitamo v nekaj urah, vendar se je po nekajkratnih testiranjih pokazalo, da bi bilo potrebno zagotavljati poleg podganjih eritrocitov tudi heterologni antiserum. Zaradi teh zahtev s postavitvijo postopka nismo nadaljevali.

S postavljenimi metodami kromatografskega čiščenja na ionsko izmenjevalnih nosilcih smo pridobivali tudi do 60% izkoristke glede na izhodni material, kar kaže na to, da ne izgublamo prevelikih količin virusa med postopkom čiščenja. Postopke čiščenja adenovirusov na ionsko izmenjevalnih nosilcih so v fazah validacije.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Zastavljene cilje smo izpolnili. Uspešno smo postavili metode gojenja celic, produkcije

adenovirusov na celičnih kulturah, prilagodili postopke kromatografskega čiščenja virusnih delcev ter sledenja nečistoč v virusnem materialu. Zaradi pomembnosti hitre in učinkovite metode kvantifikacije adenovirusnih delcev smo želeli postaviti še kromatografske metode določitve števila adenovirusnih delcev. To je izrednega pomena za prehod na industrijski nivo proizvodnje in čiščenja virusnih delcev, ki bi nam omogočilo določitev števila adenovirusnih delcev tako v celičnem lizatu kot tudi v čistem virusnem materialu skozi cel postopek produkcije in čiščenje biološkega materiala. Postavljanje te metode je v teku in se bo nadaljevalo. V načrtu imamo tudi postaviti metode sledenja virusnih delcev s t.i. "Nanoparticle Tracking Analysis", to je NTA analizo. S to analizo bomo določevali celokupno število virusnih delcev. Nadgradnja aparature s slednjem fluorescenco, pa bo omogočila določitev deleža virusnih delcev (označenih z GFP markerjem) od ostalih nano delcev, ki se nahajajo v še neočiščenem materialu.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Razvoj nove metode na metakrilatnih monolitih za čiščenje adenovirusnih vektorjev
		ANG	New chromatographic method on methacrylate monoliths used for adenoviral vector purification
	Opis	SLO	Kromatografija, ki temelji na metakrilatnih monolitnih nosilcih se je pokazala kot zelo učinkovita metoda za čiščenje večjih količin adenovirusnih vektorjev. Gre za kromatografske nosilce, ki se odlikujejo po konvektivnem transportu molekul, velikem premeru por, veliki dostopnosti površin in visokih dinamičnih vezavnih kapacitetah za velike molekule in viruse. V tej študiji smo raziskovali lastnosti metakrilatnih monolitnih nosilcev za kromatografsko čiščenje adenovirusnih vektorjev.
		ANG	For large scale Ad vector purification, chromatography using methacrylate monoliths has been found to be effective. Monoliths are characterized by convective mass transport, large channel diameter, high surface accessibility and high dynamic binding capacities for viruses. The aim of this study was exploring the characteristics of adenoviral vector purification using different ion exchange methacrylate monoliths.
	Objavljeno v	Adenoviruses, Zadar, Croatia, 23 - 24 September, 2008. Adenoviruses : basic biology to gene therapy : book of abstracts. Zadar: Croatian Microbiological Society, 2008, str. 17. Predavanje na delavnici Adenoviruses: Basic biology to gene therapy.	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
COBISS.SI-ID	3527544		
2.	Naslov	SLO	Razvoj hitre in učinkovite kromatografske metode, ki temelji na metakrilatnih nosilcih, za čiščenje adenovirusnih vektorjev
		ANG	Development of a fast and a reliable chromatography method for adenovirus vectors purification using methacrylate monoliths.
	Opis	SLO	V tej raziskavi smo preverjali različne kemije nosilcev in različno pripravljene adenovirusne lizate. Najvišje izkoristke in čistost smo dosegli z uporabo močnih anionskih nosilcev. Uporaba močnih anionskih nosilcev je bila učinkovita tudi za čiščenje neobdelanega surovega lizata. Kombinacija visoke dinamične vezavne kapacitete virusnih delcev (vezava do 2×10^{12} virusnih delcev na ml nosilca) in visoki pretoki ob nizkem padcu tlaka so izjemne lastnosti značilne za monolitne nosilce, ki omogočajo učinkovito »down stream« procesiranje čiščenja adenovirusnih vektorjev.

			Different chemistries of supports and differently prepared crude adenovirus lysates were used in the experiments. It was shown that purity and recoveries were highest using strong anion exchange support. A high dynamic binding capacity of viral particles (reaching up to 2×10^{12} virus particles per ml of support) combined with high flow rates at low pressure drops were further significant characteristics for these monolithic supports, providing efficient down-stream processing in adenoviral vector production.
	Objavljeno v		MSS2008 - 3rd Monolith Summer School & Symposium, May 30-June 4, 2008 Portorož, Slovenia. Applications in biochromatography, bioconversion and solid phase synthesis : book of abstracts. Ljubljana: BIA Separations, 2008, str. 40, PO10. [COBISS.SI-ID 3480440] . Predstavitev postra na MSS2008.
	Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	3480440	
3.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Monolitna poletna šola o biokromatografiji, biokonverziji in sintezi trdnih faz
		ANG	Monolith Summer Symposium on Biochromatography, Bioconversion, and Solid Phase Synthesis
	Opis	SLO	Monolitna šola je razširila znanja iz področja monolitne tehnologije in njene uporabe. Raznolikost monolitnih nosilcev omogoča čiščenje širokega spektra biomolekul, od peptidov do virusov. Osvežili smo znanja s področja inovativnih biokromatografskih tehnik. Šola se je osredotočila na uporabo teorije monolitne kromatografije v našem vsakdanjem raziskovalnem delu in pregledu najnovejših napredkov iz tega področja.
		ANG	Monolith school expanded upon the features of monolith technology and its applications. The versatility of this material allows the purification of a wide range of biomolecules from peptides to viruses. Led by many of the world's leading authorities on this innovative biochromatographic technique, the uses of monoliths from R&D to Production and in laboratory testing and QC/QA was examined. The school's focus was on applying the theory of

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

		monolith chromatography in our daily work and to examine the latest advances in the field.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	MSS2008 - 3rd Monolith Summer School & Symposium, May 30-June 4, 2008 Portorož, Slovenia. Applications in biochromatography, bioconversion and solid phase synthesis : book of abstracts. Ljubljana: BIA Separations, 2008,
	Tipologija	2.30 Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
	COBISS.SI-ID	3479928
2.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
3.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
4.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	

8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁷

8.1. Pomen za razvoj znanosti⁸

SLO

Adenovirusni vektorji postajajo zaradi svojega učinkovitega vnosa v celice vedno bolj zaželeni pri zdravljenju z gensko terapijo in zato potrebe po uporabi čistega biološkega materiala za

namene genskega zdravljenja rastejo. Čeprav je danes na voljo mnogo različnih metod čiščenja, je v primerih, kjer je zahtevana visoka stopnja čistosti biološkega materiala, kromatografija metoda izbora. Vedno večje so tudi zahteve po nosilcih, ki so čim bolj mehansko in kemijsko obstojni ter imajo visoko kapaciteto za ciljano spojino. Prav ta lastnost in visoka selektivnost nosilca, veliko doprineseta k čistosti izbrane spojine. Zaradi težnje po vedno hitrejših procesih čiščenja bioloških molekul, se na ta način poveča tudi produktivnost, kar je izrednega pomena za področje biofarmaceutike. Monolitni nosilci predstavljajo posebno obliko kromatografskih nosilcev, kjer transport molekul temelji na konvekciji. Pri klasičnih delčnih nosilcih temelji transport na difuziji, ki je neprimerno počasnejša, kot je konvekcija. Zaradi omenjenih lastnosti imajo monolitni nosilci velik potencial pri preparativnem kromatografskem čiščenju bioloških makromolekul kot so virusi (adenovirusi, virusi influence, ipd.), proteini in DNA. Monolitni nosilci predstavljajo močno alternativo obstoječim postopkom čiščenja, ki temeljijo na klasičnih delčnih nosilcih.

Postavljeni postopki kromatografskega čiščenja adenovirusnih delcev, ki temeljijo na ionsko izmenjevalnih CIM monolitnih nosilcih, predstavljajo pomembno prednost pri možnem prehodu iz laboratorijskega na industrijski nivo čiščenja adenovirusov. Visoki pretoki in visoke kapacitete ter ohranjena biološka aktivnost očiščenih biomolekul so lastnosti, ki odlikujejo CIM monolitne nosilce in omogočajo bistveno hitrejšo postopke čiščenja biomolekul ter priprave dovolj velikih količin biološkega materiala za klinična testiranja. Razvoj postopkov kromatografskega čiščenja za adenoviruse bo mogoče prenesti tudi na nove viruse iz družine Parvovirusov, t.i. "adeno associated viruses", ki so tudi pomembni virusni kandidati pri genski terapiji.

ANG

Adenoviral vectors are very popular in cancer gene therapy because they easily enter human cells. For such applications high titre and high purity biological material is required. Even though there are many different methods of biological material purification available, chromatography still represents the method of choice, when the requests for high purity of biological material must be met. Nowadays, stationary phases that are mechanically and chemically stable and have high capacities for target molecules are desirable. High capacity and selectivity of stationary phases for target molecules are very important for purity of selective compound. As monolithic supports offer faster separations, consequently faster processes and higher productivity can be achieved in the field of biopharmaceutics. CIM monolithic chromatographic supports represent a new generation of chromatographic supports where fast mass transfer is based on convective flow. While dealing with particles based chromatography, capacities and separations depend on flow rate since molecules need to diffuse into the pores. Based on convective interaction media transfer, monoliths offer flow rate independent properties like capacity, separation and yield. All these characteristics offer a great potential in preparative chromatography for large biomolecules such as viruses (i.e. adenoviruses, influenza viruses), proteins and DNA. Consequently, monoliths are becoming a real alternative to classical porous particle based chromatography.

Established and optimized processes for adenoviral purification, based on CIM monolithic ion exchange chromatographic supports, are very important links for technical transfer from laboratory to industrial scale. High dynamic capacities for large molecules (i.e. viruses), high flow rates at low pressure drops and high biologic activity of purified molecules are characteristic and unique for CIM monolithic supports. The purification processes are fast and large quantities of purified biological material can be prepared for further clinical trials. We believe, established chromatographic processes of adenovirus purification could be further transferred to Parvovirus i.e. "adeno associated viruses", important gene therapy virus candidates.

8.2. Pomen za razvoj Slovenije⁹

SLO

Zaradi porasta in razvoja zdravil, ki temeljijo na velikih biomolekulah in zaradi pomanjkanja primernih tehnologij za čiščenje le teh, predstavlja razvoj in proizvodnja monolitnih nosilcev ter postavljanje postopkov čiščenja biomolekul (npr. čiščenje virusov, proteinov, DNA) v podjetju BIA Separations, strateško pomembno tehnologijo. V podjetju tako ustvarjamo znanje, ki je lahko prodor za nove tržne niše (npr. pogodbeno raziskovanje), hkrati pa bo tehnologija omogočila večjo konkurenčnost slovenskim farmacevtskim podjetjem, ker zagotavlja večjo produktivnost proizvodnje makromolekul in s tem nižje stroške na področju priprave biogenerikov.

ANG

Due to current increases in development of new large molecule based pharmaceuticals and due to the lack of suitable purification technologies, the development and production of monolithic supports, along with purification methods (i.e., purification of viruses, proteins, DNA), presents

a strategically important technology to BIA Separations. We are creating knowledge that can be used for breakthrough to new biotechnology markets (i.e. contract research). This technology will give Slovene pharmaceutical companies a competitive edge, since it assures increased productivity in macromolecules production and thus lowers costs in preparation of biogenerics.

9. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen bo v naslednjih 3 letih"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>

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

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

Komentar/**10. Samo za aplikativne projekte!****Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe					

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

V podjetju Bia Separations ustvarjamo nova znanja, ki so lahko temelj za prodor na nove tržne niše (npr. pogodbeno raziskovanje).

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

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Barbara Lah	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljani

14.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/176

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

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

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

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

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.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](#)

⁷ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

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

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

¹⁰ Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.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-ZV-RPROJ-ZP/2008 v1.00