

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2012/38

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z3-2210
<b>Naslov projekta</b>	Spremembe v izražanja genov in mi-RNA pri ploščatoceličnem karcinomu pljuč, glave in vratu.
<b>Vodja projekta</b>	23585 Mojca Stražišar
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	2946
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	05.2009 - 04.2011
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

#### 2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	1.07
<b>- Veda</b>	1 Naravoslovne vede
<b>- Področje</b>	1.07 Druge naravoslovne vede

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Povzetek projekta<sup>2</sup>

SLO

DNA mikromreže za spremljanje izražanja genov so svojo uporabno vrednost pokazale na najrazličnejših področjih; tako v bazičnih raziskavah, kot tudi pri odkrivanju označevalcev, vpletenih razvoj in napoved poteka bolezni. miRNA naj bi bile vpletene v tumorigenezo, vendar kljub številnim raziskavam o vlogi miRNA pri nastanku in razvoju pljučnega raka in raka glave

in vratu, v začetni fazi prijave in izvedbe projekta nismo zasledili podatkov o njihovi vpletenosti in povezavi z izražanjem genov pri ploščatoceličnem karcinomu, ter možni povezavi s tumorji z okvarami v genih EGFR in KRAS. Okvare teh genov vplivajo na slab odgovor bolnikov na zdravljenje z predvsem s pogosto uporabljanimi inhibitorji tirozinskih kinaz. Z raziskavo smo zeleli identificirati se neopisane gene in miRNA pri ploščatoceličnih tumorjih glave in vratu (HNSCC) in pljuč (SCC), ki so vključeni v signalno pot EGFR-KRAS in pri katerih je spremenjeno izražanje odvisno od povišanega izražanja ali mutacij v genih EGFR in KRAS. Pri slovenskih bolnikih smo raziskovali tudi pomen novih genov in miRNA, pri katerih spremenjeno izražanje še ni bilo povezano s SCC in HNSCC in ugotavljali povezave med histološkimi in kliničnimi značilnostmi tumorjev ter izražanjem genov v različnih stadijih tumorigeneze. Metode dela: V raziskavo smo vključili tumorje v različnih stadijih in pripadajoče normalno tkivo 240 bolnikov s SCC ali HNSCC, pri katerih smo analizirali stanje genov KRAS in EGFR. Iz celokupne skupine smo izbrali reprezentativne tumorje glede na prisotnost mutacij in povišano izražanje genov KRAS in EGFR, stadij in klinične podatke bolnikov ter analizirali izražanje genov in miRNA. Analizo izražanja genov smo opravili na mikromrežah pripravljenih na podlagi setov AROS Human Apoptosis Subset V2.0 in Human Cancer Subset V3.0. Za potrebe analize izražanja miRNA smo uporabili  $\mu$ Paraflo® tehnologijo in Atactic  $\mu$ ParaFlo mikrofluidne čipe. Rezultate izražanja dobljene z mikromrežami smo preverili z metodo PCR v realnem času (RT-PCR) in validirali postopek analize izražanja genov in miRNA z mikromrežami. Izražanje genov, ki je bilo značilno različno v tumorskih vzorcih ali značilno odvisno od stanja genov KRAS in EGFR smo preverili na vseh vzorcih. Zaključki: 1. Z analizo izražanja genov vključenih v razvoj raka in celično smrt in analizo izražanja miRNA pri SCC in HNSCC smo odkrili gene in miRNA, ki sodelujejo v signalni poti KRAS-EGFR in katerih izražanje je odvisno od stanja EGFR ali KRAS. 2. Z analizo mutacij v genih KRAS in EGFR bomo odkrili gene in miRNA katerih izražanje je odvisno od mutacijskega stanja genov EGFR in KRAS v tumorjih. 3. Odkrili smo značilne povezave med izražanjem genov, miRNA in klinično-histološkimi podatki bolnikov, vključenih v študijo. 4. Odkrili smo spremembe v izražanju genov in miRNA, značilne za določen stadij tumorjev. 5. Na podlagi vseh rezultatov smo identificirali nove gene in miRNA, katerih spremembe so značilne za preiskovane tumorje slovenskih bolnikov.

ANG

DNA micro-arrays for monitoring gene expression have shown their applicative value in many different research fields, from basic studies to discovering markers to assist in tracking in disease progress and making prognoses. miRNAs are thought to be involved in tumourigenesis, although at the beginning of our proposed project there were no data about their role and relation to gene expression in squamous cell carcinomas of the lung (SCC) and head and neck squamous carcinoma (HNSCC). There was also lack of evidence of a link between the mutational status of KRAS and EGFR genes and expression of the large group of genes and miRNAs involved in SCC and HNSCC tumourigenesis. Such are crucial for differentiating groups of patients that would benefit from chemotherapy using tyrosine-kinase inhibitors. Working hypothesis: We identified novel genes and miRNAs included in the EGFR-KRAS signal pathway in squamous lung (SCC) and squamous head and neck (HNSCC) tumours, with different expression patterns related to EGFR and/or KRAS status. We also identified novel genes and miRNAs with changed expression in SCC and HNSCC tumours in Slovene cancer patients and investigate relations between the histological and clinical characteristics of the tumours and gene and miRNAs expression. Methods: Tumours at different stages and normal adjacent tissue obtained from 240 SCC or HNSCC patients were included in the research. Screening for mutations in KRAS and EGFR genes was performed with the SSSA method. Gene expression analysis was done with micro-arrays based on AROS Human Apoptosis Subset V2.0 and Human Cancer Subset V3.0.  $\mu$ Paraflo® technology and Atactic  $\mu$ ParaFlo micro fluid micro-arrays will be used for miRNAs analysis. Results obtained with micro-array technology were validated with real time PCR (RT-PCR), and genes and miRNAs with significant expression differences related to tumours and KRAS and EGFR status were analyzed in all tumours included in the study. Aim of the research and expected results: 1. Identification of genes and miRNAs included in the EGFR-KRAS signaling pathway that are differently expressed in relation to EGFR and KRAS expression in SCC and HNSCC tumours. 2. By means of mutational analysis in KRAS and EGFR genes, we discovered genes and miRNAs that express differently according to the mutational state of KRAS and EGFR in tumours. 3. We found relevant relations between gene and miRNAs expression and clinico-histological data of patients. 4. Changes in the expression of genes and miRNAs, significant for different stages of SCC and HNSCC, were evaluated. 5. Based on all collected results in this study we found novel gene and miRNA expression differences significant for SCC and HNSCC in Slovene patients.

#### 4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>3</sup>

V letih 2009 in 2010 smo zbrali 240 vzorcev pljučnih tumorjev, tumorjev glave in vratu in pripadajoče zdravo tkivo bolnikov. Patologi specialisti z Inštituta za patologijo, Medicinske fakultete so tumorje histolosko okarakterizirali, pridobili pa smo tudi klinične podatke bolnikov za analizo povezav med kliničnimi in molekularnimi karakteristikami. V prvem letu smo se osredotočili na ugotavljanje razlik v izražanju genov in genetsko analizo, ter uspešno povezali molekularno-genetske spremembe s specifičnimi tipi pljučnih tumorjev (Cell Mol Biol Lett. 2009;14(3):442-56; Cancer Invest. 2009 ;27(4):407-16; Lung Cancer. 2009 Jun;64(3):257-62; Lung Cancer. 2009;63(3):354-9). V drugem letu projekta smo analizirali razlike v izražanju genov in miRNA v tumorjih glave in vratu, kjer smo odkrili gene in miRNA katerih izražanje je značilno spremenjeno v tumorjih (objavi v pripravi). Analizirali smo tudi KRAS in EGFR, ter gene z statistično-značilno različnim izražanjem v tumorskem tkivu. Iskali smo mutacije, ki bi lahko vplivale na razlike v izražanju genov in bile povezane z razvojem tumorjev. Mutacije v izbranih genih smo odkrili v pljučnih tumorjih in jih tudi okarakterizirali v objavah (Cell Mol Biol Lett. 2009;14(3):442-56;Cancer Invest. 2009; 27(4):407-16; Lung Cancer. 2009; 64(3):257-62, Lung Cancer. 2009; 63(3):354-9), v tumorjih glave in vratu pa povezave med mutacijami v preiskovanih genih nismo odkrili. Izražanje 3060 genov v tumorjih (izbranih glede na stadij, histologijo, morfolologijo in klinične znake bolnikov) smo analizirali z DNA mikromrežami, narejenimi na našem oddelku, s katerimi smo se lahko osredotočili na gene, vpletene v tumorigenezo in apoptotsko pot (Cancer Invest. 2010 ;28(5):487-94). Izražanje genov v tumorjih in v normalnem tkivu smo primerjali s Studentovo t-statistiko, trend izražanja in razlike v izražanju med vzorci pa s Pearsonovim korelacijskim koeficientom. Za analizo izražanja miRNA smo uporabili  $\mu$ ParaFlo® tehnologijo in Atactic  $\mu$ ParaFlo mikrofluidne čipe (LC Sciences, ZDA). Na podlagi dobljenih normaliziranih podatkov (LOWESS normalizacija) smo določili statistično značilne diferencialno izražene miRNA (programska oprema Acuity 4.0). Pri analizi miRNA tumorjev glave in vratu smo odkrili nabor miRNA, ki sestavljajo profil izražanja značilen za specifičen tip tumorjev. Odkrili smo tudi miRNA, ki se v izražanju v tumorskem in zdravem tkivu razlikujejo za več kot 50-krat (objava v pripravi). Razlike v izražanju izbranih genov smo potrdili s qPCR.

Z molekularno-genetskimi analizami smo odkrili specifične spremembe na DNA, RNA in miRNA nivoju, ki so značilne za določene histoloske tipe tumorjev (Cell Mol Biol Lett. 2009;14(3):442-56; Cancer Invest. 2009 ;27(4):407-16; Lung Cancer. 2009 Jun;64(3):257-62; Lung Cancer. 2009;63(3):354-9; Cancer Invest. 2010 ;28(5):487-94). S tem smo realizirali zastavljeni program raziskovalnega projekta v dveh letih. Pri tumorjih glave in vratu smo odkrili zanimivo povezavo med izražanjem gena BBC3 in velikostjo tumorja, ki bi lahko služilo kot označevalec pri odločanju o načinu zdravljenja bolnikov (članek z naslovom 'Apoptotic BBC3 down-regulation is associated with tumor size classifier regardless to p53 status in head and neck cancer' poslan v objavo v BMC Cancer). Do sedaj še nobeni raziskovalni skupini ni uspelo povezati izražanja gena BBC3 s specifičnimi karakteristikami primarnih tumorjev glave in vratu ter povezati analize funkcije gena BBC3 na tumorskih celičnih linijah z izražanjem gena BBC3 v primarnih tumorjih glave in vratu. Z identifikacijo genov z značilnimi spremembami v izražanju pri specifičnih tipih tumorjev smo med letoma 2009 in 2010 potrdili našo hipotezo, ki se je nanašala na odkritje molekularnih razlik med histološko različnimi tumorji. Z odkritjem sprememb in analizo izražanja smo dokazali razlike med različnimi tipi tumorjev in povezali klinično-histološke značilnosti z molekularno-genetskimi dogodki. V določenih genih, ki so imele spremenjeno izražanje, smo odkrili spremembe, ki se pojavijo le v določenih tipih tumorjev. Identificirali smo profile izražanja genov in miRNA, ki so značilni za določene tipe tumorjev in/ali za določeno morfolologijo in patologijo tumorjev (Cell Mol Biol Lett. 2009;14(3):442-56; Cancer Invest. 2009 ;27(4):407-16; Lung Cancer. 2009 Jun;64(3):257-62; Lung Cancer. 2009;63(3):354-9; Cancer Invest. 2010 ;28(5):487-94).

Rezultate projekta smo uporabili pri pripravi objav (izvirne objave: 4 v 2009, 1 v 2010, 2 objavi v pripravi v 2011). Študijo in rezultate smo predstavili na vabljenem predavanju v Gradcu (Pannonia Congress of Pathology, Gradec 2010; [COBISS.SI-ID [26661337](#)]), na konferenci v Kranjski Gori (6th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska Gora 2010; [COBISS.SI-ID [26767065](#)]), na Evropskem kongresu humane genetike v Avstriji (Dunaj, Avstrija, 2009; [COBISS.SI-ID [25610713](#)]), na Evropskem kongresu humane genetike na Švedskem

(Gothenburg, Švedska, 2010; [COBISS.SI-ID [27113945](#)]) – kjer sem za predstavljeno delo prejela štipendijo Znanstvenega odbora Evropskega kongresa humane genetike. Za predstavitev projekta in obrazložitev rezultatov sem leta 2009 na Skupnem kongresu Slovenskega biokemijskega društva in Slovenskega genetskega društva prejela nagrado Zlati kromosom [COBISS.SI-ID [26045145](#)]. Namen, pripravo in prve rezultate iz študije izražanja genov in miRNA pri tumorjih glave in vratu smo predstavili na petem CFGBC Simpoziju (Ljubljana, 2010; [COBISS.SI-ID [27098585](#)]). Znanje prodobljeno s projektom pa nam je bilo v pomoč tudi pri pripravi gesla za Spletno enciklopedijo Atlas genet. cytogenet. oncol. haematol. (COBISS.SI-ID [27125977](#)).

#### 5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>4</sup>

Projekt je bil uspešno zaključen v zastavljenem roku. Glavnina laboratorijskega dela je bila končana pred začetkom leta 2011, v zadnjih mesecih projekta smo izvedli zadnje analize za validacijo naših rezultatov. Hipoteza, ki se je nanašala na odkritje genetsko-molekularnih razlik med histološko različnimi tipi tumorjev in odkritje sprememb, značilnih za tumorsko tkivo je bila temelj nasega raziskovalnega projekta. Le-to smo uspešno potrdili in naše zaključke opisali v večih objavah (dodatek k poročilu so vse objave, ki so posledica dognanj v tem projektu). Odkrili smo nove molekularno-genetske povezave med med histološkimi in kliničnimi značilnostmi tumorjev ter izražanjem genov v različnih stadijih tumorigeneze. Opisali smo nove gene in miRNA, za katere lahko na podlagi odkritih sprememb in znanja o aktivnosti genov v drugih tumorjih, celičnih linijah in živalskih modelih sklepamo, da so vključeni v nastanek in razvoj tumorjev. Bili smo uspešni pri karakterizaciji razlik pri tumorjih pljuč glede na KRAS-EGFR stanje, nismo pa uspeli odkriti povezav tumorji glave in vratu in mutacijami v genih EGFR in KRAS. Z analizo sprememb v izražanju smo pri tumorjih glave in vratu odkrili gene in miRNA, ki sodelujejo v poti celične smrti in je njihovo spremenjeno izražanje povezano s tumorsko rastjo. S pomočjo dodatnih analiz smo ugotovili, da ti geni lahko sodelujejo v od p53 odvisni ali od p53 neodvisni poti celične smrti. Zadnja objava, ki je bila rezultat projekta "Apoptotic BBC3 down-regulation is associated with tumor size classifier regardless to p53 status in head and neck cancer" je bila poslana za objavo v BMC Cancer.

#### 6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>5</sup>

Tekom izvajanja raziskovalnega projekta ni bilo odstopanj ali sprememb od predvidenega programa projekta.

#### 7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	26449625	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Odkritje značilnega znižanja izražanja gena VIPR1 z analizo adenokarcinomov na oligonukleotidnih DNA mikromrežah in povezava z delecijami gena
		ANG	Oligonucleotide DNA microarray profiling of lung adenocarcinoma revealed significant downregulation and deletions of vasoactive intestinal peptide receptor 1
	Opis	SLO	S študijo smo objavili se neopisane gene, ki so vpleteni v razvoj pljučnega raka. Z uporabo DNA mikromrež smo identificirali prekomerno izražene in utišane gene pri pljučnih tumorjih. Naše odkritje je potrdilo tumor-supresorsko vlogo gena VIPR1 v pljučni tumorigenezi, ter povežalo izgube kromosoma na mestu 3p22 kot mehanizem utišanja VIPR1 pri pljučnih tumorjih.
		ANG	The purpose of this study was to find novel gene(s) involved in the development of lung adenocarcinoma (AD). Using DNA microarrays, we identified 31 up-regulated and 8 downregulated genes in 12 AD. Real time PCR was used to measure expression of VIPR1 and SPP1 mRNA and possible losses or gains of genes in 32 AD. We describe significant upregulation of the SPP1 gene, downregulation of VIPR1, and losses of the VIPR1 gene. Our findings complement a proposed VIPR1 tumor suppressor role, in which deletions in the 3p22 chromosome region are an important mechanism leading to loss of the VIPR1 gene.
	Objavljeno v	Marcel Dekker; Cancer investigation; 2010; Letn. 28, št. 5; str. 487-494; Impact Factor: 2.390; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact	

		Factor: 3.959; WoS: DM; Avtorji / Authors: Mlakar Vid, Stražišar Mojca, Sok Mihael, Glavač Damjan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	25342937 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Izražanje COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 in S100A2 v različnih tipih nedrobnoceličnega pljučnega raka.</p> <p><i>ANG</i> The expression of Cox-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 in different types of non-small cell lung cancer (NSCLC)</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Z verižno reakcijo prepisovanja v realnem času (RT-PCR) smo analizirali izražanje genov COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 in S100A2 in iskali zveze med pljučnimi tumorji in razlikami v izražanju genov. Razlike v izražanju LATS2, S100A2, MDM2 in hTERT so značilne za določen tip tumorjev. S študijo smo odkrili značilne vzorce izražanja genov pri različnih tipih nedrobnoceličnih pljučnih tumorjev, ki lahko vplivajo na rezultate analiz, če vzorci niso histološko opredeljeni in nove povezave med stopnjo izražanja raziskovanih genov in specifičnimi tipi pljučnih tumorjev.</p> <p><i>ANG</i> Several studies have reported different expression levels of certain genes in NSCLC, mostly related to the stage and advancement of the tumours. We investigated 65 stage I-III NSCLC tumours: 32 adenocarcinomas (ADC), 26 squamous cell carcinomas (SCC) and 7 large cell carcinomas (LCC). Using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), we analysed the expression of the COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 genes and researched the relationships between the NSCLC types and the differences in expression levels. The differences in the expression levels of the LATS2, S100A2 and hTERT genes in different types of NSCLC are significant. hTERT and COX-2 were over-expressed and LATS2 under-expressed in all NSCLC. We also detected significant relative differences in the expression of LATS2 and MDM2, hTERT and MDM2 in different types of NSCLC. There was a significant difference in the average expression levels in S100A2 for ADC and SCC. Our study shows differences in the expression patterns within the NSCLC group, which may mimic the expression of the individual NSCLC type, and also new relationships in the expression levels for different NSCLC types.</p>
	Objavljeno v	University, Institute of Biochemistry, Department of Genetic Biochemistry; Cellular & molecular biology letters; 2009; Letn. 14, št. 3; str. 442-456; Impact Factor: 1.127; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.643; WoS: CQ, DR; Avtorji / Authors: Stražišar Mojca, Mlakar Vid, Glavač Damjan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	25008601 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Tumorsko-specifične mutacije gena LATS2 in znižano izražanje pri nedrobnoceličnem pljučnem raku</p> <p><i>ANG</i> LATS2 tumour specific mutations and down-regulation of the gene in non-small cell carcinoma</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> LATS2 je nov član družine tumor supresorjev LATS2. LATS2 gen se nahaja na kromosomu 13q11-12, ki je znano mesto (67%) izgube heterozigotnosti (LOH) v nedrobnoceličnem rakom pljuč. V študiji smo objavili izsledke analize LATS2, P53 in K-RAS genov v 129 NSCLC tumorjih in 13 celičnih linij, ki izhajajo iz pljučnih tumorjev. Pri preko 50% vzorcev smo odkrili mutacije ali polimorfizme v najmanj enem genu, prav tako smo odkrili še neobjavljene mutacije v LATS2 (S1073R in izgubo PAPA- ponovitev), ki so sporadične in značilne le za pljučne tumorje. Prav tako smo opazili znižanje izražanja gena LATS2, ki pa ni bilo povezano z odkritimi mutacijami, in da imajo tumorji z mutacijami pogoste mutacije tudi v LATS2, kar pomeni, da so mutacije v LATS2 poznejši dogodek v tumorigenezi pljučnega raka.</p>

	ANG	LATS2 is a new member of the LATS tumour suppressor family. The human LATS2 gene is located at chromosome 13q11-12, a hot spot (67%) for loss of heterozygosity (LOH) in non-small cell lung cancer (NSCLC). We screened 129 non-small cell lung cancer samples and 13 lung cancer cell lines, initially for mutations in the LATS2 gene and subsequently for mutations in P53 and K-RAS genes. Either polymorphisms or mutations were identified in over 50 percent of analysed tumours. A novel missense mutation, S1073R, and a large deletion of 8 amino acids in the PAPA-repeat region were detected in 9 and 2 NSCLC tumours, respectively. Those mutations were not identified in the 13 lung cancer cell lines. Mutations were tumour specific and were absent from adjacent normal tissue and healthy controls. Down-regulation of the LATS2 genewas observed in most NSCLC tumours but was not related to any mutation or polymorphism. Tumours with a LATS2 mutation often also harbour a P53 but not K-RAS gene mutation and were mostly in an advanced stage of development, with regional lymph node involvement.
Objavljeno v		Elsevier; Lung cancer; 2009; Letn. 64, št. 3; str. 257-262; Impact Factor: 3.140; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.583; A': 1; WoS: DM, WE; Avtorji / Authors: Stražišar Mojca, Mlakar Vid, Glavač Damjan
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

### 8. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>2</sup>

	Družbenoekonomsko relevantni dosežki	
1.	COBISS ID	26661337 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Molekularno profiliranje nedrobnoceličnega pljučnega raka ANG Molecular profiling of non-small cell lung cancer
	Opis	SLO Na vabljenem predavanju sem predstavila študijo izražanja genov pri pljučnih tumorjih, preliminarne rezultate analize izražanja genov na DNA mikromrežah v pljučnih tumorjih in možne vzroke sprememb izražanja. Predstavili smo razlike v profilih izražanja med KRAS mutiranimi in KRAS ne-mutiranimi tumorji, zvezo med izražanjem genov COX-2 in hTERT in spolom bolnikov in različne molekularne spremembe, povezane z histološkimi razlikami tumorjev. ANG On invited lecture I presented the study of gene expression of lung tumours, preliminary results of gene expression analysis on DNA microarrays and possible causes for detected differences in expression. We also presented differences in expression profiles between KRAS mutated and KRAS non-mutated tumours, correlations between expression of COX-2 and hTERT and gender of the patients and different molecular changes in tumours associated with histological differences.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Glavač Damjan, Stražišar Mojca
	Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
2.	COBISS ID	26045145 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Nove spremembe v LATS2, STK11 in S100A2 so značilne in specifične za pljučne tumorje ANG Novel LATS2, STK11 and S100A2 alterations are significant and specific for lung cancer
		Z analizo izražanja smo odkrili značilno različno izražanje genov S100A2, LATS2 in STK11 glede na tip pljučnih tumorjev. S pomočjo rezultatov

Opis	SLO	analize gena P53 smo uspešno umestili na novo odkrite spremembe v STK11 in S100A2 med zgodnje dogodke in spremembe v genu LATS2 med poznejše dogodke v razvoju pljučnih tumorjev. V vseh treh genih smo identificirali nove mutacije in polimorfizme in dokazali obstoj specifičnih sprememb v genih LATS2, STK11 in S100A2, značilnih za določen tip pljučnih tumorjev	
	ANG	Analysis of gene expression revealed that LATS2, STK11 and S100A2 gene expression is significantly different in different lung tumour types. With analysis of P53 status we were able to place novel alterations in STK11 and S100A2 as early events in lung carcinogenesis and alterations in LATS2 as late. In all three genes we identified novel mutations and polymorphisms that are specific for type of lung tumours, proving existences of cancer type specific changes in those genes.	
Šifra	E.01 Domače nagrade		
Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Genetic Society of Slovenia; Book of abstracts; 2009; Str. 124; Avtorji / Authors: Stražišar Mojca		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
3. COBISS ID	27113945	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	Variante v LATS2, SPP1, STK11, VIPR1 in S100A2 so značilne za specifične tipe pljučnega raka	
	ANG	Alterations of LATS2, SPP1, STK11, VIPR1 and S100A2 are lung cancer type specific	
Opis	SLO	Z namenom iskanja novih molekularnih razlik med različnimi tipi tumorjev, smo ustvarili DNA mikromreže (MA) s katerimi smo analizirali razlike v izražanju 3060 različnih genov, ki so vpleteni v karcinogenezo in apoptozo. Z MA smo odkrili preko 40 genov, ki imajo spremenjeno izražanje v tumorskem tkivu. Večina teh genov je vpletenih v prepisovanje ali uravnano prepisovanje genov. Naši izsledki so potrdili, da so LATS2, STK11 in VIPR1 zaviralci tumorske rasti, prav tako pa smo odkrili še neopisane gene in spremembe v genih, ki kažejo na razlike med histotipi že na molekularnem nivoju.	
	ANG	In an attempt to find novel molecular differences between different types of tumours, we created a DNA microarray platform (MA) by which expression levels of 3060 genes involved in carcinogenesis and apoptosis are monitored. By means of MA, more than 40 genes, most of them involved in transcription or transcription regulation, were detected as having differential expression in comparison to adjacent healthy tissue. Our findings confirmed LATS2, STK11 and VIPR1 as tumour suppressors and identify novel changes and genes that clearly show differences between histotypes on a molecular level.	
Šifra	E.02 Mednarodne nagrade		
Objavljeno v	S.Karger; EJHG. European journal of human genetics; 2010; Letn. 18, suppl. 1; str. 180; Impact Factor: 4.380; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.717; WoS: CQ, KM; Avtorji / Authors: Stražišar Mojca, Mlakar Vid, Glavač Damjan		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		

### 9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>8</sup>

Objavljeni rezultati projekta so relevantni in zanimivi za druge raziskovalce s sorodnih področij, saj je bila večina nasih objav, ki so relativno nove (objave datirajo v letih 2009 in 2010), že večkrat citiranih (Vir iskanja citiranosti sta Web of science in Google Scholar, s katerim smo poiskali novejša vire citiranj):

Naslov: LATS2 tumour specific mutations and down-regulation of the gene in non-small cell carcinoma (Strazisar, M; Mlakar, V; Glavac, D)

Objavljeno: LUNG CANCER (2009): 64; 3; strani: 257-262

Citirano: 9 WOS +2 Google Scholar

Naslov: The expression of COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 in different types of non-small cell lung cancer (NSCLC) (Strazisar, M; Mlakar, V; Glavac, D)

Objavljeno: CELLULAR & MOLECULAR BIOLOGY LETTERS (2009): 14; 3; strani: 442-456

Citirano: 4 WOS+3 Google Scholar

Naslov: Somatic Alterations of the Serine/Threonine Kinase LKB1 Gene in Squamous Cell (SCC) and Large Cell (LCC) Lung Carcinoma ( Strazisar, M; Mlakar, V; Rott, T, et al.)

Vir objave: CANCER INVESTIGATION (2009): 27; 4; strani: 407-416

Citirano: 5 WOS+ 1 Google Scholar

Naslov: Frequent polymorphic variations but rare tumour specific mutations of the S100A2 on 1q21 in non-small cell lung cancer (Strazisar, M; Rott, T; Glavac, D)

Vir objave: LUNG CANCER (2009): 63; 3; strani: 354-359

Citirano: 2 WOS +1 Google Scholar

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

### 10.1.Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

Rezultati projekta so po našem mnenju velik prispevek pri odkrivanju molekularno-genetskih sprememb v tumorjih pljuč, glave in vratu. Objavili smo nove povezave med genetskimi spremembami na DNA, miRNA in RNA nivojih in tumorskimi tipi, stadijem bolezni, histološkimi razlikami in kliničnimi podatki. Odkrili smo povezave med izražanjem miRNA in izražanjem genov, ki nam skupaj z analizo domnevnega naleganja služijo kot posredni dokazi uravnavanja genov z miRNA. Odkrili smo spremembe, značilne za specifične tumorske tipe. Odkrili smo genetski profil izražanja, značilen za tumorje pljuč in genetski profil izražanja značilen za tumorje glave in vratu. Z rezultati analize izražanja smo odkrili gene in miRNA, ki bi lahko služili kot označevalci določenih stadijev, morfoloških in histoloških značilnosti tumorjev ter jih povezali s kliničnimi podatki bolnikov. Študija je doprinos k molekularno-genetskemu raziskovanju najbolj pogostih oblik pljučnega raka in raka glave in vratu, k znanju o povezavi izražanja genov in miRNA pri primarnih tumorjih in znanju o genih in miRNA, katerih spremenjeno izražanje je povezano z resnostjo obolenja. S projektom smo uspešno (glede na objave, predstavitve in citiranost) okarakterizirali še neobjavljene molekularno-genetske razlike, in poudarili potrebo po nadaljni analizi genetske raznovrsnosti različnih tumorskih tipov, ki lahko vodi v odkritje in kasnejšo uporabo diagnostičnih in terapevtskih označevalcev.

ANG

Results of the project are in our opinion great contribution towards the discovery of molecular-genetic findings in lung, head and neck tumours. We reported novel associations between genetic changes on DNA, RNA and miRNA level and different tumour types, histological changes and clinical data. We discovered associations between miRNA and gene expression that together with target prediction serve as indirect proof of gene regulation via miRNAs. During the project we discovered alterations that differ between different types of tumours and transcription profiles specific for lung and head and neck tumour types. With the results of gene and miRNA expression analyses we elicited genes and miRNAs, which could serve as markers for specific stages, histological and morphological characteristics and associated them with clinical data of the patients. The study is contribution of molecular-genetic research of some of the most prevalent forms of lung, head and neck cancers. It is a contribution to the knowledge of gene and miRNA expression in primary tumours and contribution to the knowledge of gene and miRNAs differences in expression that are associated with the severity of the disease. With the project (regarding to the publications, presentations and citations of our work) we succeeded in characterizing novel molecular-genetic differences and stressed the need to proceed with characterization of genetic diversity in different tumour types which could lead in



discovery and later use of diagnostic and treatment markers.

## 10.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

S projektom smo vpeljali nove genomske tehnologije na Oddelek za Molekularno genetiko Inštituta za Patologijo. Prav tako smo utrdili sodelovanje s patologi in kliniki, ki so pripomogli pri izpeljavi projekta. Uspeli smo odkriti in objaviti podatke o genih, ki bodo lahko služili kot molekularni označevalci resnosti obolenja, histoloških oblik tumorjev in bodo v prohodnosti lahko v pomoč pri diagnostiki in izbiri primerne terapije. Z DNA mikromrežami, ki smo jih uporabili pri izpeljavi projekta, smo dokazali, da je ciljana izbira genov pri analizi primerna metoda pri ugotavljanju profilov izražanja. Prav tako smo s pomočjo mikromrež odkrili gene, ki nosijo mutacije ali imajo spremenjeno izražanje glede na histološki ali morfološki tip tumorja. Mikromreže, ki smo jih oblikovali za namen tega projekta smo uspešno vključili tudi v druge študije, ki se izvajajo na našem oddelku. Z predstavitvijo rezultatov projekta v objavah in predstavitvah smo zastopali naš oddelk, Medicinsko fakulteto in slovensko znanost ter potrdili, da je raziskovalno delo na Oddelku za molekularno genetiko, Medicinske fakultete v Ljubljani kvalitetno, sodobno in primerljivo z drugimi, večjimi raziskovalnimi skupinami po svetu. Izražanje miRNA, kot druga možnost uravnavanja izražanja genov kaže na izjemen pomen uravnavanja miRNA v tumorigenezi. Z analizo miRNA, ki se spremenjeno izražajo v tumorjih, smo dokazali nove možne poti tumorigeneze. Z analizo napovedanih tarč miRNA smo odkrili še neopisane gene, ki so prav tako močno vpleteni v različne stopnje razvoja tumorjev. Regulatorne RNA molekule, za katere smo dokazali, da so spremenjeno izražene v tumorjih, lahko vodijo v nove raziskave, predvsem funkcionalne narave. Le-te lahko vodijo do odkritja miRNA molekul, ki bodo v prihodnosti služile kot zaviralci ali pospesevalci prepisa genov, ki z porušenim uravnavanjem vodijo do nastanka ali napredovanja bolezni.

ANG

With this project we introduced novel genomic technologies in the Department of molecular genetics, Institute of pathology. We also strengthened the collaboration with pathologists and clinicians that contributed to derivation of the project. We found and published data about the genes, which could in future serve as molecular markers of severity of the disease, of clinical differences and of histological differences and could find their use in diagnostics and treatment choices. With DNA microarrays, used in this project, was targeted analysis of specific gene-sets proved to be an appropriate method in establishing specific expression profiles. We were also successful in elucidation of genes that harbour mutations or have differences in expression and are associated with different histological or morphological tumour types. Microarrays that were constructed for the purpose of this project were successfully implemented in other, ongoing studies in the Department of Molecular genetics. With presenting the results of the project in publications and presentations we represented our department, Faculty of Medicine and Slovenian science and proved the quality, modernity and relevance of research done in the department of Molecular genetics, Faculty of Medicine, when comparing to other (bigger) research groups. miRNA regulation as the second possibility of gene expression shows on extreme importance of miRNA in tumourigenesis. With the discovery of miRNAs, that have different expression in tumours we indicated novel possible pathways of the tumourigenesis. Regulatory RNA molecules, for which we proved differences in expression according to tumour type or versus normal tissue, could lead to new studies especially functional studies of the miRNAs which will result in discovery of miRNA that could serve as inhibitors or activators of the genes, that are because of their deregulation involved in formation or progression of the disease.

## 11. 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"/>
	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 upravljaljskih 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 upravljaljskih 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**

--

**12.Samo za aplikativne projekte!**

**Onačite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<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="text"/>	<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>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**13.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>12</sup>**

--	--

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	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 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:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerza v Ljubljani, Medicinska  
fakulteta

Mojca Stražišar

**ŽIG**

Kraj in datum: 

Ljubljana	26.3.2012
-----------	-----------

**Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2012/38**

<sup>1</sup> Zaradi spremembe klasifikacije je potrebno v poročilu opredeliti raziskovalno področje po novi klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>5</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta - 2012

predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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](#)

<sup>7</sup> Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) 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'.

Družbenoekonomski 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 ekonomsko relevantnega 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. v preteklem letu vodja meni, da je izjemen dosežek to, da sta se dva mlajša sodelavca zaposlila v gospodarstvu na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovila svoje podjetje, ki je rezultat prejšnjega dela ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>9</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>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Rubrike izpolnite / prepisite 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/2012 v1.00

04-E4-64-DA-ED-D9-B9-14-93-65-0B-39-5D-52-FE-E6-CA-6A-01-9C



## **Izvirni znanstveni članki, relevantni za projekt:**

1. STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, ROTT, Tomaž, GLAVAČ, Damjan. Somatic alterations of the serine/threonine kinase LKB1 gene in squamous Cell (SCC) and large cell (LCC) lung carcinoma. *Cancer investig.*, 2009, letn. 27, št. 4, str. 407-416, doi: [10.1080/07357900802427919](https://doi.org/10.1080/07357900802427919). [COBISS.SI-ID [25402073](#)]
2. STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, GLAVAČ, Damjan. The expression of Cox-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 in different types of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2009, letn. 14, št. 3, str. 442-456, doi: [10.2478/s11658-009-0011-7](https://doi.org/10.2478/s11658-009-0011-7). [COBISS.SI-ID [25342937](#)]
3. STRAŽIŠAR, Mojca, ROTT, Tomaž, GLAVAČ, Damjan. Frequent polymorphic variations but rare tumour specific mutations of the S100A2 on 1q21 in non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2009, letn. 63, št. 3, str. 354-359, doi: [10.1016/j.lungcan.2008.06.005](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.06.005). [COBISS.SI-ID [24428249](#)]
4. STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, GLAVAČ, Damjan. LATS2 tumour specific mutations and down-regulation of the gene in non-small cell carcinoma. *Lung cancer*. 2009, letn. 64, št. 3, str. 257-262, doi: [10.1016/j.lungcan.2008.09.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.09.011). [COBISS.SI-ID [25008601](#)]
5. MLAKAR, Vid, STRAŽIŠAR, Mojca, SOK, Mihael, GLAVAČ, Damjan. Oligonucleotide DNA microarray profiling of lung adenocarcinoma revealed significant downregulation and deletions of vasoactive intestinal peptide receptor 1. *Cancer investig.*, 2010, letn. 28, št. 5, str. 487-494, doi: [10.3109/07357900903476752](https://doi.org/10.3109/07357900903476752). [COBISS.SI-ID [26449625](#)]

## **2. Objavljeni povzetki s konferenc kjer smo predstavili rezultate projekta:**

1. STRAŽIŠAR, Mojca. Novel LATS2, STK11 and S100A2 alterations are significant and specific for lung cancer. V: GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. *Book of abstracts*. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 124. [COBISS.SI-ID [26045145](#)]
2. STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, GLAVAČ, Damjan. Gene expression profiling of non-small cell lung cancer. V: SERŠA, Gregor (ur.), KOS, Janko (ur.), LAH TURNŠEK, Tamara (ur.), KRANJČ, Simona (ur.). 6th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 24-28, 2010. *Book of abstracts*. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2010, str. 130. [COBISS.SI-ID [26767065](#)]
3. STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, GLAVAČ, Damjan. Alterations of LATS2, SPP1, STK11, VIPR1 and S100A2 are lung cancer type specific. *Eur J Hum Genet*, 2010, letn. 18, suppl. 1, str. 180. [COBISS.SI-ID [27113945](#)]

**4. STRAŽIŠAR, Mojca, HRAŠOVEC, Sonja, TAJNIK, Mojca.** Differences of gene and mi-RNA expression in squamous cell carcinoma of the lung, head and neck. V: JUVAN, Peter (ur.). 5th CFGBC Symposium, June 16th, 2010, Ljubljana, Slovenia. *From arrays to understanding diseases*. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2010, str. 10. [COBISS.SI-ID [27098585](#)]

**3. Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci relevantni za projekt:**

STRAŽIŠAR, Mojca, MLAKAR, Vid, GLAVAČ, Damjan. LATS2 tumour specific mutations and methylation of promoter in non-small cell carcinoma. *Eur J Hum Genet*, 2009, letn. 17, suppl. 2, str. 177. [COBISS.SI-ID [25610713](#)]

**4. Sestavek v enciklopediji relevanten za projekt:**

GLAVAČ, Damjan, STRAŽIŠAR, Mojca. LATS2 (LATS, large tumor suppressor, homolog 2 (Drosophila)). *Atlas genet. cytogenet. oncol. haematol.*, Jan. 2010, [4] str. <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/LATS2ID41128ch13q12.html>. [COBISS.SI-ID [27125977](#)]

**5. Vabljeni predavanje na konferenci brez natisa, kjer sem predstavila delo v sklopu projekta:**

GLAVAČ, Damjan, STRAŽIŠAR, Mojca. Molecular profiling of non-small cell lung cancer : Technics Symposium at Pannonia Congress of Pathology, March 3rd, 2010, Graz. 2010; Graz. [COBISS.SI-ID [26661337](#)]