

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/26

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z2-9229
Naslov projekta	Korelacija vsiljene transmembranske napetosti in transporta molekul pri elektroporaciji posameznih celic nepravilnih oblik in ...
Vodja projekta	22487 Gorazd Pucihar
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2008
Nosilna raziskovalna organizacija	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
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

Legenda (DS: delovni sklop, N: naloga, VTN: vsiljena transmembranska napetost)

V okviru podoktorskega projekta smo želeli razviti postopek za gradnjo realističnih modelov celic nepravilnih oblik in celičnih skupkov. Modele bi uporabili za izračune vsiljene transmembranske napetosti (VTN) izračune pa primerjali z meritvami VTN in transporta molekul pri elektroporaciji na istih celicah, ki so bile uporabljene za izgradnjo modela. Naša raziskovalna hipoteza je bila, da bodo izračuni in meritve na takšnih bolj realističnih modelih celic omogočili vpogled v delovanje električnega polja na tkivo na ravni posameznih celic, ki je podlaga za makroskopsko obnašanje

tkiva med elektroporacijo. S tem bi nadgradili osnovno znanje o elektroporaciji ter zapolnili vrzel znanja med raziskavami na celicah *in vitro* in *in vivo*. To bi pripomoglo k boljšemu razumevanju elektroporacije *in vivo*, kar je pomembno za povečanje njene učinkovitosti, predvsem pri poskusih elektrokemoterapije in elektrogenske transfekcije.

V prvem letu projekta smo najprej razvili metodo za izgradnjo realističnih numeričnih modelov skupkov bioloških celic iz nivojskih posnetkov skupkov (DS1: N1.1). Poleg tega smo razvili še metodo, s katero membrane celic v skupkih nadomestimo s ploskvami med zunanostjo in notranostjo celice, tako da tem ploskvam pripišemo ustrezne robne pogoje (DS1: N1.2). Na ta način smo zmanjšali težave pri gradnji mreže končnih elementov, saj je število končnih elementov sedaj znatno manjše, hkrati pa se skrajša tudi čas, potreben za izračun. Tako zgrajeni modeli skupkov celic predstavljajo preprost, vendar znatno bolj realen model tkiva kot do sedaj uporabljeni modeli.

V nadaljevanju smo modele posameznih nepravilno oblikovanih celic in skupkov celic uporabili za preučevanje vpliva oblike, orientacije in medsebojnega senčenja celic na VTN (DS1: N1.3 - N1.5). Ugotovili smo, da vsi trije parametri vplivajo na amplitudo in porazdelitev VTN na membranah celic. Večje celice in celice, ki so z daljšo osjo obrnjene v smeri polja imajo višjo amplitudo VTN kot manjše celice in celice orientirane pravokotno na polje. Podobne ugotovitve smo dobili tudi na skupkih celic. Bližina celic zaradi medsebojnega senčenja celic povzroči spremembo v lokalni porazdelitvi električnega polja, s tem pa zmanjša amplitudo VTN na celicah. Osamljene celice se torej v električnem polju obnašajo bistveno drugače kot celice, ki so blizu skupaj, kot npr. celice v gostih suspenzijah ali tkivu. Izračune smo primerjali z meritvami VTN in opazovanjem elektroporacije. To je ena od glavnih prednosti naše metode gradnje numeričnih modelov, saj omogoča neposredno primerjavo izračunov in meritev. Ugotovili smo, da se izračuni in meritve VTN dobro ujemajo (DS3: N3.1, N3.2). Do elektroporacije membrane in s tem transporta molekul pa vedno pride na tistih področjih celice, kjer je absolutna vrednost VTN najvišja (DS4: N4.1, N4.2). Podrobne meritve VTN na skupkih celic so pokazale, da se celice v skupkih obnašajo kot ena sama velika celica. Z izračuni na modelih teh skupkov smo pokazali, da je to mogoče le v primeru, če so celice v skupkih med sabo električno povezane (DS3: N3.3). Pomembno odkritje pa je bilo, da se celice v skupkih elektroporirajo vsaka posebej, kot bi bile med sabo električno izolirane, in ne kot ena velika celica, kar smo pričakovali na podlagi meritev VTN (DS4: N4.3.)

Predvidevali smo, da je različno obnašanje celic v skupkih pri izpostavitvi električnemu polju posledica odpiranja in zapiranja medceličnih povezav (angl. gap junctions). V nadaljevanju projekta smo se zato osredotočili na preučevanje vpliva teh povezav na obnašanje celic v električnem polju. Najprej smo preverili ali celična linija CHO, ki jo uporabljamo pri poskusih, tvori medcelične povezave. Z uporabo testa, pri katerem del celic v kulturi poškodujemo, nato pa opazujemo prehajanje fluorescentnega barvila v sosednje, nepoškodovane celice, smo obstoj medceličnih povezav potrdili (DS3: N3.4). S testom smo tudi ugotovili, da je medcelične povezave mogoče blokirati s kemikalijo oleamid, medtem ko prvotno načrtovana kemikalija lindan ni imela želenega učinka. Na blokiranih skupkih celic smo merili VTN in opazovali potek elektroporacije. Z meritvami smo ugotovili, da se blokirane celice vedno obnašajo kot posamezne celice, ne glede na parametre pulza (DS1: N1.6, N3.5, N4.4). S tem smo pokazali, da je razlog za različno obnašanje celic v skupkih pri različnih amplitudah pulzov res posledica odpiranja in zapiranja medceličnih povezav. Raziskave bomo nadaljevali tudi po projektu in sicer z metodo patch-clamp, ki se uporablja za merjenje električnih lastnosti celične membrane.

Numerični modeli končnih elementov, ki smo jih zgradili v prvem delu projekta, so bili statični oz. časovno neodvisni. Ker je elektroporacija dinamičen proces, pri kateri se prevodnost membrane spreminja s časom, s časom pa se spreminja tudi VTN, smo statične modele posameznih celic in skupkov celic nadgradili, tako da so omogočali izračune časovnih sprememb VTN in elektroporacije. To smo naredili z upoštevanjem dielektričnih lastnosti celične membrane in vpeljavo časovno spremenljive prevodnosti membrane (DS2: N2.1- N2.3). Dinamični model VTN smo preverili s primerjavo analitične in numerične rešitve za VTN za primer neporirane okrogle celice ter ugotovili dobro ujemanje. Z modelom smo nato določili še časovne poteke VTN na posameznih pritrjenih celicah in skupkih celic (DS2: N2.4, N2.5). Dinamični model elektroporacije smo primerjali z izračuni in meritvami drugih avtorjev. Ugotovili smo, da model dobro opisuje časovni potek elektroporacije za kratke pulze (do cca. 5 μ s), za pulze z daljšim trajanjem pa bo potrebno model nadgraditi še z vpeljavo časovno spremenljive velikosti por v membrani. Kljub temu so zgrajeni dinamični modeli, v primerjavi s statičnimi modeli, znatno bolj natančni pri določanju elektroporiranih področij membrane, kar je pomembno pri določanju učinkovitosti elektroporacije.

Dinamične modele smo na koncu uporabili še za preverjanje domino hipoteze, ki predvideva, da se celice v skupkih elektroporirajo od zunanjih celic proti celicam v notranjosti skupka. Z izračuni smo ugotovili, da domino hipoteza drži, vendar le pod pogojem, da so celice v skupkih med seboj električno izolirane. V tem primeru je smer domino učinka odvisna še od amplitude električnega polja. Pri elektroporaciji z nizko amplitudo polja se najprej elektroporirajo zunanje membrane celic v skupku, s časom pa še notranje membrane. Pri elektroporaciji z visoko amplitudo polja pa se hitreje porirajo notranje membrane celic in šele nato zunanje (DS2: N2.6). Razlog za različen potek elektroporacije je v različni hitrosti naraščanja VTN na zunanjih membranah in na membranah na stiku celic. Ker je domino učinek hiter pojav (reda nekaj μ s), ga s fluorescenčno metodo opazovanja transporta molekul pri elektroporaciji nismo mogli eksperimentalno dokazati. Napovedi izračunov dinamičnih numeričnih modelov bomo po koncu projekta poskušali dokazati z uporabo patch-clamp metode.

V oceni poročila prvega leta projekta je recenzent omenil, da je v isti raziskovalni skupini kot ta projekt še en podoktorski projekt (Z2-9661-1538-06, "Numerični modeli elektroporacije kože kot načina za omogočanje vnosa učinkovin v telo preko kože in genske transfekcije kože"), ki se tudi osredotoča na električno prediranje in numerično modeliranje skupka celic oziroma tkiv.

Recenzent je želel, da postavimo nedvoumno razmejitev med obema projektoma.

V projektu, ki ga omenja recenzent, se za preučevanje vnosa zdravilnih učinkovin preko elektroporirane kože, uporablja tudi numerično modeliranje, vendar na nivoju tkiva (t.j. celice kot gradniki tkiva v modelu sploh ne nastopajo, temveč je tkivo modelirano kot homogena snov, ki ima povsod enako električno prevodnost) in ne na skupkih celic, kot omenja recenzent. V našem projektu pa smo gradili numerične modele na mikroskopskem nivoju, torej modele posameznih celic in manjših skupkov celic. S stališča numeričnega modeliranja sta tako raziskovalna projekta različna, edino kar ju povezuje pa je pojav elektroporacije. Projekt, ki ga omenja recenzent, obravnava le eno od aplikacij elektroporacije, to je vnos zdravilnih učinkovin preko kože. V našem projektu pa smo preučevali ozadje in potek samega pojava elektroporacije na nivoju posameznih celic, z namenom boljšega razumevanja obnašanja tkiva med elektroporacijo. V prihodnosti si želimo, da bi oba modela združili, torej, da bi spoznanja pridobljena na nivoju mikroskopskih modelov prenesli v parametre makroskopskega modela tkiva. S tem bi izboljšali obstoječi makroskopski model, ki bi bolje napovedoval potek elektroporacije v tkivih, s tem pa povečal učinkovitost aplikacij elektroporacije, kot so prenos zdravil preko kože, elektrokemoterapija, elektrogenska transfekcija,....

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Legenda: (PR - pričakovani rezultati)

Na podlagi opravljenega dela in dobljenih rezultatov ocenjujemo, da smo uspeli realizirati vse zastavljene cilje, ki smo jih načrtovali v okviru podoktorskega projekta. Tako smo zgradili realistične modele posameznih, nepravilno oblikovanih celic in skupkov celic (PR 1.1, PR 1.2), ki omogočajo izračune časovnih sprememb VTN in poteka elektroporacije (PR 2.1, PR 2.2). Pokazali smo, da lahko z dinamičnimi modeli bolj natančno določimo porazdelitev VTN in elektroporirana področja membran celic, kot pa s statičnimi modeli, ki se danes največkrat uporabljajo za takšne izračune. Z meritvami VTN in spremljanjem elektroporacije smo potrdili hipotezo, da elektroporacija nastopi le na področjih membrane, kjer je absolutna vrednost VTN najvišja (PR 4.2, PR 4.3). Ker smo hkrati pokazali, da je amplituda VTN odvisna tudi od oblike celic, njihove orientacije, medsebojnega senčenja in medceličnih povezav, smo tako dokazali, da je za učinkovito elektroporacijo celic pomembno poznavanje porazdelitve VTN na membrani (PR 1.3). S primerjavo izračunov in meritev VTN ter elektroporacije smo ugotovili, da kritična vrednost VTN, ki povzroči elektroporacijo, ni konstantna in se za preučevano celično linijo CHO spreminja v območju med 500 in 1000 mV (PR 3.1, PR 4.3). Poskusi na celičnih skupkih so pokazali, da se celice v skupkih pri različnih parametrih električnega polja obnašajo drugače, česar ne opazimo pri posameznih celicah (PR 3.2, PR 4.1). To potrjuje našo hipotezo, da se celice v tkivih v električnem polju obnašajo bolj raznoliko kot posamezne celice. Dokazali smo tudi, da na različno obnašanje celic v skupkih vplivajo medcelične povezave (PR 4.4). Poleg oblike celic, njihove orientacije in medsebojnega senčenja, je to eden od glavnih razlogov za razlike med elektroporacijo na posameznih celicah *in vitro* in celicah v tkivih. Z dinamičnimi modeli smo na koncu potrdili tudi domino hipotezo o elektroporaciji celic in pokazali pod kakšnimi pogoji do nje lahko pride (PR 2.3).

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Ni bilo bistvenih odstopanj oz. sprememb programa raziskovalnega projekta.
--

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Dinamični numerični model vsiljene transmembranske napetosti in elektroporacije na celicah nepravilnih oblik
		ANG	A Time-Dependent Numerical Model of Transmembrane Voltage Inducement and Electroporation of Irregularly Shaped Cells
	Opis	SLO	V članku smo opisali dinamični numerični model vsiljene transmembranske napetosti (VTN) in elektroporacije na celicah nepravilnih oblik. Pokazali smo, da s takšnimi dinamičnimi modeli bolj natančno opišemo porazdelitev VTN na membranah celic ter določimo elektroporirana področja membrane, kot pa z največkrat uporabljenimi statičnimi modeli. Metoda izgradnje numeričnega modela omogoča tudi neposredno primerjavo izračunov in meritev.
		ANG	In this paper we described a finite elements model of a realistic irregularly shaped biological cell that allows the calculation of time-dependent changes of the induced transmembrane voltage (ITV) and simulation of cell membrane electroporation. We showed that steady-state models are insufficient for accurate description of ITV, as well as determination of electroporated regions of the membrane, and time-dependent models should be used instead. The modeling approach presented in the paper also allows direct comparison of calculations and experiments.
	Objavljeno v		G. Pucihar, D. Miklavčič, and T. Kotnik. A time-dependent numerical model of transmembrane voltage inducement and electroporation of irregularly shaped cells. V tisku v mednarodni reviji IEEE Transactions on Biomedical Engineering JCR IF (2006): 1.6
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		12345
2.	Naslov	SLO	Določanje minimalne transmembranske napetosti potrebne za elektroporacijo celic
		ANG	Variability of the minimal transmembrane voltage resulting in detectable membrane electroporation
	Opis	SLO	V tej raziskavi smo uporabili kombinacijo eksperimentalnega in numeričnega pristopa za določanje minimalne transmembranske napetosti (VTNc) potrebne za elektroporacijo celic. Ugotovili smo, da je VTNc na celicah iste celične linije različna, kar je še posebej izrazito pri celicah nepravilnih oblik. Z dodatno analizo smo pokazali, da so razlike v vrednostih VTNc med posameznimi celicami prevelike, da bi jih lahko pripisali samo numeričnim ali eksperimentalnim napakam.
		ANG	In this study we combined the experimental and numerical approach to determine the minimal transmembrane voltage (ITVc) leading to a detectable electroporation. We found that ITVc was highly variable, particularly in irregularly shaped cells and this variability was too large to be an artifact due to numerical errors and experimental inaccuracies. This implies that for cells of the same type and exposed to the same number of pulses with the same duration, the value of ITVc can differ considerably from one cell to another.
	Objavljeno v		TOWHIDI, Leila, KOTNIK, Tadej, PUCIHAR, Gorazd, FIROOZABADI, S. M. P., MOZDARANI, Hossein, MIKLAVČIČ, Damijan. Variability of the minimal transmembrane voltage resulting in detectable membrane electroporation. Electromagnetic biology and medicine. 2008, vol. 27, no. 4, 372-385 JCR IF (2007): 0.529
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		6798164
			Elektrokemoterapija za zdravljenje tumorjev

3.	Naslov	SLO	
		ANG	Electrochemotherapy in treatment of tumours
	Opis	SLO	Članek govori o elektrokemoterapiji, kot eni izmed metod za lokalno zdravljenje kožnih in podkožnih tumorjev. Pri tej terapiji s pomočjo električnih pulzov v tumorske celice vnašamo kemoterapevtike. V uvodnem delu, ki govori o mehanizmi delovanja elektrokemoterapije, smo predstavili meritve vsiljene transmembranske napetosti (VTN) in elektroporacije za tumorsko celico B16F1. Pokazali smo, da do elektroporacije pride na področjih membrane, kjer je VTN najvišja, to pa so tudi področja, kjer poteka transport molekul v celico.
		ANG	The paper describes a method for local treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with the combined application of electric pulses and chemotherapeutic agents – electrochemotherapy (ECT). The introduction section of the paper, which explains the mechanisms of ECT contains the results of measurements of the induced transmembrane voltage (ITV) and the results of monitoring electroporation for the case of a B16F1 tumor cell. We demonstrated that electroporation mediated transport occurs through the regions of the membrane, which had the highest ITV before electroporation occurred.
	Objavljeno v		SERŠA, Gregor, MIKLAVČIČ, Damijan, ČEMAŽAR, Maja, RUDOLF, Zvonimir, PUCIHAR, Gorazd, SNOJ, Marko. Electrochemotherapy in treatment of tumours. Eur. j. surg. oncol., 2008, vol. 34, no. 2, str. 232-240. JCR IF (2007): 2.065
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		545147
4.	Naslov	SLO	Elektroporacija gostih celičnih suspenzij
		ANG	Electroporation of dense cell suspensions
	Opis	SLO	V članku smo preučili vpliv gostote celic na vsiljeno transmembransko napetost (VTN) in elektroporacijo. Poskusi so bili narejeni na različno gostih suspenzijah celic, ki predstavljajo preprost model tkiva. Ugotovili smo, da se zaradi medsebojnega senčenja celic VTN na celicah v gostih suspenzijah znatno zniža. Posledično se zmanjša tudi učinkovitost elektroporacije.
		ANG	The influence of cell density on the induced transmembrane voltage (ITV) and electroporation was investigated in this paper. The experiments were performed on dense cell suspensions, which represent a simple model of tissue. We showed that with increasing cell density the ITV decreases, due to the mutual electric shielding of cells. Consequently, the efficiency of electroporation also decreases.
	Objavljeno v		PUCIHAR, Gorazd, KOTNIK, Tadej, TEISSIE, Justin, MIKLAVČIČ, Damijan. Electroporation of dense cell suspensions. Eur. biophys. J., 2007, vol. 36, no. 3, str. 173-185. JCR IF: 2.238
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		5776724
5.	Naslov	SLO	Spremljanje transporta majhnih molekul v elektropermeabilizirane celice
		ANG	Kinetics of transmembrane transport of small molecules into electropermeabilized cells
	Opis	SLO	Opazovali smo vnos propidijevega jodida v elektroporirane CHO celice med in po izpostavitvi električnemu pulzu. Vnos, ki smo ga zaznali že 60 μ s po začetku izpostavitve, se je nadaljeval tudi po pulzu, odvisen pa je bil od njegovih parametrov. Analiza kinetike vnosa je pokazala, da na vnos molekul med pulzom deluje elektroforetska sila, po pulzu difuzijska sila, na vnos pa vpliva tudi okrevanje celic po elektroporaciji.
		ANG	The transport of Propidium Iodide into electroporated CHO cells was monitored during and after the electric pulse. The transport became detectable as early as 60 μ s after the start of the pulse, continued for seconds after the pulse, and was dependent on the pulse parameters. The analysis of the kinetics of the transport during and after the pulse revealed different transport mechanisms and ongoing membrane resealing. During the pulse the transport was mainly due to electrophoresis, while after the pulse the transport was diffusional.

Objavljeno v	PUCIHAR, Gorazd, KOTNIK, Tadej, MIKLAVČIČ, Damijan, TEISSIE, Justin. Kinetics of transmembrane transport of small molecules into electroporabilized cells. Biophys. j., 2008, vol. 95, no. 6, str. 2837-2848. JCR IF (2007): 4.627
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	6617428

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Spremljanje elektroporacije celične membrane z barvilom Fura-2AM
		<i>ANG</i> Monitoring cell membrane electroporabilization with ratiometric fluorescent dye Fura-2AM
	Opis	<i>SLO</i> V okviru mednarodne podiplomske šole in delavnice "Electroporation based technologies and treatments" smo gostujočim študentom in raziskovalcem prikazali metodo za spremljanje poteka elektroporacije celične membrane. Pri tej metodi z uporabo fluorescentnega barvila Fura-2AM opazujemo vnos Ca ionov v celico, do katerega pride pri elektroporaciji. Na praktičnem primeru smo metodo uporabili za preučevanje vpliva oblike in orientacije celic v električnem polju na učinkovitost elektroporacije.
		<i>ANG</i> In the frame of the International scientific workshop and postgraduate course "Electroporation based technologies and treatments" we demonstrated the method for monitoring the course of electroporation of cell membranes. The method uses the fluorescent Ca indicator Fura-2AM for monitoring the uptake of Ca ions into the cell, which occurs due to electroporation. In the practical example we demonstrated how the method can be used to determine the influence of cell shape and cell orientation on the efficiency of electroporation.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
	Objavljeno v	PUCIHAR, Gorazd. L2 - Monitoring cell membrane electroporabilization with ratiometric fluorescence dye Fura-2AM. KRAMAR, Peter (ur.), MIKLAVČIČ, Damijan (ur.), MIR, Lluís Maria (ur.). Electroporation based technologies and treatments : proceedings of the international scientific workshop and postgraduate course, November 11-17, 2007, Ljubljana, Slovenia. Fakulteta za elektrotehniko, 2007, str. 131-132.
	Tipologija	1.25 Drugi članki ali sestavki
COBISS.SI-ID 6251348		
2.	Naslov	<i>SLO</i> Eksperimentalni in numerični pristop k preučevanju vsiljene transmembranske napetosti in elektroporacije celic v skupkih.
		<i>ANG</i> An experimental and numerical study of the induced transmembrane voltage and electroporation on clusters of irregularly shaped cells.
	Opis	<i>SLO</i> V referatu smo predstavili metodo za izgradnjo numeričnih modelov skupkov celic in rezultate meritev vsiljene transmembranske napetosti in elektroporacije, ki so bile narejene na istih skupkih celic iz katerih je bil zgrajen model. S primerjavo meritev in izračunov smo pokazali, da se celice v skupkih v električnem polju pod določenimi pogoji obnašajo različno (kot individualne celice ali kot ena medsebojno povezana, velika celica), kar je verjetno posledica odpiranja in zapiranja medceličnih povezav.
		<i>ANG</i> We presented a method for construction of numerical models of clusters of cells and the results of measurements of the induced transmembrane voltage and electroporation, which were performed on the same cells from which the model was built. Comparison of measurements and calculations showed that cells in clusters respond differently to the electric field exposure under various field parameters (either as one giant interconnected cell or as individual cells), which is probably a consequence of opening and closing of intracellular connections.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
PUCIHAR, Gorazd, KOTNIK, Tadej, MIKLAVČIČ, Damijan. An experimental and numerical study of the induced transmembrane voltage and electroporation on clusters of irregularly shaped cells. V: JARM, Tomaž (ur.),		

	Objavljeno v		KRAMAR, Peter (ur.), ŽUPANIČ, Anže (ur.). 11th Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2007, 26-30 June, 2007, Ljubljana, Slovenia, (IFMBE proceedings, vol. 16). New York: Springer: IFMBE, 2007, str. 639-642.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		5976404
3.	Naslov	SLO	Dinamični model vsiljene transmembranske napetosti in elektroporacije na skupkih celic.
		ANG	Time-dependent model of induced transmembrane voltage and electroporation on clusters of cells.
	Opis	SLO	Predstavili smo metodo za nadgradnjo statičnega modela vsiljene transmembranske napetosti (VTN), ki omogoča računanje časovnih sprememb VTN in elektroporacije na skupkih celic. V model smo uvedli časovno spremenljivo membransko prevodnost, ki odraža spremembe električnih lastnosti membrane zaradi elektroporacije.
		ANG	We presented a method for upgrading the existing steady-state numerical model of the induced transmembrane voltage (ITV) and electroporation, which allows the calculation of the time-dependent changes of the ITV and electroporation. A variable membrane conductivity was introduced into the model, which accounts for the changes of the electrical properties of the membrane due to electroporation.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		PUCIHAR, Gorazd, KOTNIK, Tadej, MIKLAVČIČ, Damijan. Time-dependent model of induced transmembrane voltage and electroporation on clusters of cells. V: NBC 2008, (IFMBE proceedings, vol. 20). Berlin; Heidelberg; New York: Springer: International Federation for Medical and Biological Engineering, cop. 2008, str. 623-627.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		6569556
4.	Naslov	SLO	Vpliv medceličnih povezav na vsiljeno transmembransko napetost in elektroporacijo celic v skupkih
		ANG	The influence of intracellular connections on the electric field induced membrane voltage and electroporation of cells in clusters
	Opis	SLO	Preučili smo, kako medcelične povezave vplivajo na vsiljeno transmembransko napetost in elektroporacijo celic v skupkih. Pri izpostavitvi neblokiranih celic dolгим, nizkonapetostnim pulzom, so se celice v skupkih obnašale kot ena velika celica, pri kratkih, visokonapetostnih pulzih pa kot posamezne celice. Razlog za različen odziv celic je odpiranje in zapiranje medceličnih povezav. To smo pokazali z blokerjem medceličnih povezav oleamidom, ki je povzročil, da so se celice v skupkih vedno obnašale kot posamezne celice, ne glede na parametre pulza.
		ANG	We examined the influence of gap junctions on the induced transmembrane voltage and electroporation of cells in clusters. When exposed to long, low voltage pulses noninhibited cells in clusters behaved as one giant, interconnected cell. At short, high voltage pulses they behaved as individual cells. Different response of cells was attributed to the opening and closing of gap junctions. This was demonstrated by pre-treating the cells with gap junction inhibitor Oleamide, which caused the cells in clusters to always respond as individual cells, regardless of the pulse parameters.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		G. Pucihar in D. Miklavčič, The influence of intracellular connections on the electric field induced membrane voltage and electroporation of cells in clusters. (Poslano na mednarodno konferenco World Conference on Medical Physics and Biomedical Engineering, 7-12. sept. 2009, Munich)
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
5.	COBISS.SI-ID		12345
	Naslov	SLO	Vodovnikova nagrada za doktorsko delo Fakultete za elektrotehniko, Univerze v Ljubljani
		ANG	Vodovnik Doctoral Prize of the Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana

Opis	SLO	Nagrado podeljuje Fakulteta za elektrotehniko doktorandu, ki s članki in citiranostjo raziskovalnega dela iz doktorata izkazuje odmevnost in originalnost doktorskega dela.
	ANG	The award is presented to a young doctorand of the Faculty of Electrical Engineering for his outstanding research work in his doctoral thesis, shown by the published papers and citations of his work.
Šifra	E.01	Domače nagrade
Objavljeno v	N/A	
Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID	12345	

8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁷

8.1. Pomen za razvoj znanosti⁸

SLO

Z izračuni vsiljene transmembranske napetosti (VTN), meritvami VTN in opazovanjem transporta molekul pri elektroporaciji posameznih celic nepravilnih oblik in celičnih skupkov, smo na izvirni način pristopili k odkrivanju ozadja in temeljnih znanstvenih zakonitosti procesa elektroporacije. Ugotovili smo naslednje zakonitosti elektroporacije:

- (i) Oblika celic, njihova orientacija, bližina celic in medcelične povezave vplivajo na VTN in elektroporacijo celic in pojasnijo razliko med potekom elektroporacije na posameznih celicah in celicah v tkivu.
- (ii) Med VTN in transportom molekul pri elektroporaciji obstaja korelacija. Do vnosa molekul namreč pride vedno najprej na tistih področjih membrane, kjer je VTN najvišja.
- (iii) Celice v skupkih se v električnem polju obnašajo povsem drugače kot posamezne, izolirane celice pri tem pa igra pomembno vlogo amplituda električnega polja.
- (iv) Pod določenimi pogoji se celice v skupkih elektroporirajo ena za drugo (domino učinek)

V okviru projekta smo razvili tudi tri nove metode:

- (i) Metodo za gradnjo realističnih modelov celičnih skupkov na podlagi fluorescenčnih slik skupkov, posnetih na različnih nivojih. Izračuni na takšnih modelih predstavljajo realnejšo sliko dogajanja na celičnih skupkih med izpostavitvijo električnemu polju, kot pa jo dajo obstoječi modeli, sestavljeni iz osnovnih geometrijskih oblik.
- (ii) Metodo za nadomestitev membran celic v skupkih s površinami, ki jim priredimo robne pogoje. Metoda znatno poenostavi izgradnjo mreže končnih elementov, saj so majhni elementi, iz katerih bi bila zgrajena mreža membrane, izpuščeni. Posledično se znižajo zahteve po pomnilniku, pohitri pa se čas za izračun problema. Težave pri modeliranju celične membrane so namreč eden od glavnih razlogov, zakaj je danes večina numeričnih modelov skupkov celic sestavljenih iz kombinacije preprostih geometrijskih oblik, kot so polkrogle, valji,...
- (iii) Metodo za izgradnjo dinamičnega modela VTN in elektroporacije na osnovi končnih elementov. Model omogoča preučevanje časovnega poteka VTN in elektroporacije na skupkih celic, kar nam je omogočilo preveriti hipotezo o domino učinku elektroporacije. Model predstavlja znatno izboljšavo trenutno uporabljenim sekvenčnim modelom elektroporacije, saj odraža potek elektroporacije v realnem času.

ANG

The calculations and measurements of the induced transmembrane voltage (ITV), as well as monitoring of electroporation-mediated transport of molecules in cells of irregular shapes and clusters of such cells, present an original approach to studying the background and discovering the basic scientific principles of electroporation. More specifically, we discovered the following basic principles of electroporation:

- (i) Cell shape, orientation, cell proximity and intracellular connections all have a profound influence on the ITV and electroporation and are responsible for the observed differences between the efficiency of electroporation in vitro and in vivo.
- (ii) The ITV and electroporation mediated transport of molecules are correlated. Namely, electroporation always first occurs in the regions of the membrane where the ITV is the highest.
- (iii) Cells in clusters behave differently than isolated cells and their behaviour is dependent on the electric field parameters.
- (iv) Under specific circumstances we can observe a domino effect on cells in clusters (cells electroporate one after another, like dominos)

Within the projec we developed three new methods:

- (i) A method which allows the construction of realistic numerical models of clusters of cells from

a set of microscopic cross-section images. This provides a possibility to determine the ITV on the same cell clusters on which an experiment is carried out, which is of considerable importance in understanding and interpretation of the data.

(ii) A method for replacing cell membranes in the model of a cluster with boundary conditions assigned to the interfaces between the cells and between their interiors and exteriors. This considerably reduces the difficulties associated with construction of models of clusters of cells, and also decreases the number of mesh elements and the time required to solve the problem.

(iii) A method for constructing realistic time-dependent models of cells and cell clusters. The models allow for calculation of the time-dependent changes of the ITV and electroporation. They present an improvement to the existing sequential models of electroporation, because they simulate electroporation in real time.

8.2. Pomen za razvoj Slovenije⁹

SLO

Raziskava je bila izvedena v akademskem okolju, na Fakulteti za elektrotehniko, tako da je bilo novopridobljeno znanje (predvsem o numeričnih modelih nepravilnih oblik in meritvah vsiljene transmembranske napetosti) prenešeno neposredno v pedagoški proces. V raziskave v okviru projekta so bili vključeni tudi dodiplomski in podiplomski študentje (npr. gostujoča iranska podiplomska študentka Leila Towhidi). V okviru mednarodne šole in delavnice o elektroporaciji za podiplomske študente, ki jo organizira Laboratorij za biokibernetiko na Fakulteti za elektrotehniko, smo podiplomskim študentom in raziskovalcem predstavil metodo za spremljanje poteka elektroporacije celične membrane. Na praktičnem primeru smo metodo uporabili za preučevanje vpliva oblike in orientacije celic v električnem polju na učinkovitost elektroporacije. Znanje, pridobljeno v času projekta smo tako prenesli tudi v širši mednarodni prostor, kar je povečalo uveljavljenost vodje projekta, skupine, Univerze in Slovenije v mednarodnem prostoru.

ANG

The research was performed at the Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana, which enabled the transfer of knowledge acquired during the course of the project (e.g. the method for construction of realistic numerical models of biological cells, measurements of the induced transmembrane voltage) directly into the educational process. Besides, some of the graduate and postgraduate students actively participated in the research (e.g. visiting postgraduate student Leila Towhidi). Within the International Workshop and Postgraduate School on Electroporation, organized by the Laboratory of Biocybernetics, we demonstrated the method for monitoring the course of electroporation of cell membranes. In the practical example we demonstrated how the method can be used to determine the influence of cell shape and cell orientation on the efficiency of electroporation. The international school enabled a worldwide transfer of knowledge and findings acquired during the project, which increased the reputation of the principal investigator, the group, the University, and the Republic of Slovenia.

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	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	

		☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

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	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	

		☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

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

	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
Komentar			
Ocena			

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Gorazd Pucihar	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

10.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/26

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

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