

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1048

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0003
Naslov programa	Razvoj in ovrednotenje novih terapij za zdravljenje malignih tumorjev
Vodja programa	8800 Gregor Serša
Obseg raziskovalnih ur	34.425
Cenovni razred	D
Trajanje programa	07.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Raziskovalni program je v celoti realiziral zastavljene cilje v vseh predvidenih raziskovalnih temah:

1. Biomedicinske aplikacije elektroporacije

Elektroporacija, kot fizikalni način destabilizacije celične membrane za povečanje vnosa molekul, ki imajo slabo prehodnost skozi membrano, je že uveljavljen pristop dostavljanja zdravil. Naša raziskovalna skupina razvija ta pristop za dostavljanje citostatikov, kot sta cisplatin in bleomicin že več kot 10 let. Zato je pred začetkom raziskovalnega programa bila opravljena že večina eksperimentalnega dela na celičnih kulturah in živalskih tumorskih modelih.

Na mišjih tumorskih modelih smo v času izvajanja raziskovalnega programa preverili ali različna frekvenca električnih pulzov vpliva na protitumorski učinek elektrokemoterapije, kar smo potem preverili tudi v klinični študiji. Klinična študija elektrokemoterapije, ki je potekala tudi v okviru evropskega projekta, je bila uspešno zaključena. Oba cilja študije, priprava standardnih postopkov zdravljenja in evaluacija uspešnosti zdravljenja z različnimi tipi elektrod, ter različnimi frekvencami električnih pulzov, ki vplivajo na stopnjo bolečine, sta bila v celoti dosežena. Klinični rezultati študije so pokazali, da je protitumorski učinek elektrokemoterapije dober (84% objektivnih odgovorov) in da na uspešnost elektrokemoterapije ne vpliva izbor in način injiciranja kemoterapevtikov, tip elektrod in tudi ne frekvenca električnih pulzov. Stopnja bolečine je bila pri frekvenci 5 kHz sicer nekoliko višja kot pri 1 Hz, a so jo bolniki lažje prenesli, ker se celotna aplikacija 8 električnih pulzov pri tej frekvenci občuti kot samo enkratna bolečina, medtem, ko je pri aplikaciji 8 pulzov s frekvenco 1 Hz, teh neprijetnih občutij več.

Klinične študije smo zastavili tudi na področju veterinarske onkologije, kjer smo poleg kožnih in podkožnih metastaz različnih vrst tumorjev, zdravili tudi primarne tumorje. Največjo skupino tumorjev, ki smo jo zdravili z elektrokemoterapijo so predstavljali perianalni tumorji, kjer smo dokazali, da je terapija zelo uspešna (93% objektivnih odgovorov - 83% popolnih odgovorov), ne glede na tip tumorja, adenokarcinom ali adenom.

Rezultati teh študij so doprinesli k uvajanju elektrokemoterapije kot standardnega zdravljenja

v onkologijo, tako v humani kot veterinarski medicini.

Objavljeni članki:

- Marty M, Sersa G, Garbay JR, et al. Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Suppl* 2006; **4**: 3-13.
- Tozon N, Kodre V, Sersa G, Cemazar M. Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. *Anticancer Res* 2005; **25**: 839-46.
- Cemazar M, Tamzali Y, Sersa G, Tozon N, Mir LM, Miklavcic D, Lowe R, Teissie T. Electrochemotherapy in veterinary oncology. *J Vet Int Med* 2008; **22**: 826-31.
- Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; **34**: 232-40.
- Sersa G, Miklavcic D. Electrochemotherapy of tumours. *JoVE* 2008; **22**.
<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=1038>, doi: 10.3791/1038

2. Elektrogenska terapija v onkologiji

Poleg uporabe v elektrokemoterapiji, se elektroporacija v zadnjem času vedno bolj uveljavlja tudi kot možna alternativa virusnim vektorjem pri vnosu genetskega materiala v tkiva. Naša raziskovalna skupina se je ukvarjala z določevanjem primernih električnih parametrov za vnos plazmidne DNA v tumorje, ter tudi z razikovanjem histoloških lastnosti tumorjev in njihovim morebitnim vplivom na učinkovitost transfekcije. Ugotovili smo, da je uspešnost transfekcije tumorjev z metodo elektroporacije, močno odvisna od velikosti tumorskih celic, ter tudi od sestave ekstracelularnega matriksa in gostote celic. Pri tumorjih, ki imajo majhno gostoto velikih celic in nizko vsebnost proteoglikanov in kolagena, lahko pričakujemo boljše učinkovitost elektrotransfekcije kot pri drobno celičnih tumorjih z visoko vsebnostjo proteinov ekstracelularnega matriksa. Zgradba tumorjev določa tudi optimalni čas med injiciranjem plazmidne DNA in apliciranjem električnih pulzov. Pri velikoceličnih tumorjih z nizko vsebnostjo kolagena in proteoglikanov, je optimalni interval med injiciranjem DNA in aplikacijo električnih pulzov med 10-15 min, medtem, ko pri drugih histoloških tipih tumorjev časovni interval ni tako pomemben in lahko apliciramo električne pulze tudi 30 min po injiciranju plazmidne DNA. Poleg optimizacije elektrotransfekcije, smo z uporabo terapevtskega gena, ki nosi zapis za tumorski supresorski protein p53, pokazali, da je ta terapija uspešna pri zdravljenju mišjih sarkomov in da se njen učinek v kombinaciji z elektrokemoterapijo s cisplatinom poveča in vodi v ozdravitve tumorjev že po samo enkratni aplikaciji. Uspešno protitumorsko delovanje je bilo neodvisno od statusa p53 v tumorskih celicah, ki so večinoma umirale po tej terapiji z nekrozo.

Del raziskav v tem delu programa je bil posvečen tudi analizi parametrov elektrotransfekcije mišice s poudarkom na dolgotrajni ekspresiji, ki je pomembna pri zdravljenju raka z adjuvantno imunoterapijo. Ugotovili smo, da s pravilnim izborom doze plazmidne DNA, intervala med injiciranjem DNA in aplikacijo električnih pulzov, ter izbiro primernih električnih pulzov lahko vplivamo na izražanje transgena v mišici. Optimizacijo električnih pulzov za vnos plazmidne DNA smo izvedli tudi na skeletni mišici psov, kar je osnova za translacijo te terapije v veterinarsko onkologijo.

Objavljeni članki:

- Grošel A, SERŠA G, Kranjc S, Čemažar M. Electrogene therapy with p53 of murine sarcomas alone or combined with electrochemotherapy using cisplatin. *DNA Cell Biol* 2006; **25**: 674-83.
- Mesojednik S, Pavlin D, SERSA G, Coer A, Kranjc S, Grosel A, Tevz G, Cemazar M. The effect of the histological properties of tumors on transfection efficiency of electrically assisted gene delivery to solid tumors in mice. *Gene Ther* 2007; **14**: 1261-9.
- Cemazar M, SERSA G. Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues. *Curr Opin Mol Ther* 2007; **9**: 554-62.
- Pavlin D, Tozon N, Sersa G, Pogacnik A, Cemazar M. Efficient electrotransfection into canine muscle. *Technol Cancer Res T* 2008; **7**: 45-54.
- Tevz G, Pavlin D, Kamensek U, Kranjc S, Mesojednik S, Coer A, Sersa G, Cemazar M. Gene electrotransfer into murine skeletal muscle: a systematic analysis of parameters for long-term gene expression. *Technol Cancer Res T* 2008; **7**: 91-101.

3. Kombiniranje obsevalne terapije tumorjev z novimi pristopi zdravljenja tumorjev. Oba kemoterapevtika, ki se uporabljata v elektrokemoterapiji, cisplatin in bleomicin, sta tudi

znana radiosenzibilizatorja in se uporabljata v kliničnih shemah v kombinaciji z obsevanjem. Razsikave na tem področju so obsegale delo na različnih celičnih kulturah *in vitro*, kjer smo ugotavljali učinek kombinacije elektrokemoterapije in obsevanja v odvisnosti od doze sevanja in kemoterapevtika na preživetje celic. Na podlagi teh rezultatov smo zastavili obširno študijo na sarkomskem tumorskem modelu, kjer smo pokazali, da za enak protitumorski učinek potrebujemo 2-krat nižjo dozo obsevanja, če jo kombiniramo z elektrokemoterapijo z bleomicinom. V kombinaciji s cisplatinom je bil ta faktor potenciacije malo manjši (1,6). Ti rezultati so izredno pomembni, saj je pri radioterapiji izrednega pomena, da delujemo v obsevalnem polju s čim manjšo dozo zaradi zaščite normalnih tkiv. Učinki na normalna tkiva (kožo) v obsevalnem polju se v primeru kombinirane terapije niso značilno povečali.

Objavljeni članki:

- Kranjc S, Grosel A, Cemazar M, Sentjurc M, Sersa G. Improvement of combined modality therapy with bleomycin and radiation using electroporation of LPB sarcoma cells and tumors in mice. *BMC Cancer* 2005; 5: 115.

4. Nove obsevalne tehnike v radioterapiji in testiranje dozimetričnih protokolov

Vzpostavitev pogojev za klinični pričetek z 3D konformno radioterapijo (3DCRT) in intenzitetno modulirano radioterapijo (IMRT)

Vzpostavili smo pogoje za klinično uporabo petih sodobnih linearnih pospeševalnikov za 3D konformno radioterapijo. V teku priprav smo izvedli vse potrebne dozimetrične meritve tako relativne (profili obsevalnih polj, odstotki globinske doze, relativni output faktorji, ...), kakor tudi vsa absolutna umerjanja pospeševalnikov v skladu z mednarodnim dozimetričnim protokolom IAEA TRS - 398. Ustrezno smo pripravili tudi 3D računalniški načrtovalni sistem CMS XiO. S to tehniko je bilo do sedaj zdravljenih že več tisoč bolnikov. Pred kliničnim pričetkom delovanja smo naše meritve preverili v dveh neodvisnih inštitucijah: v "ESTRO-EQUAL" laboratoriju iz Pariza in v Sekundarnem standardnem dozimetričnem laboratoriju iz Varšave. Vsi rezultati so bili znotraj optimalnih meja. Na štirih lineranih pospeševalnikih smo uvedli *in-vivo* dozimetrijo s pomočjo katere sedaj rutinsko preverjamo doze, ki jo prejme bolnik med obsevalnim zdravljenjem. Na enem lineranem pospeševalniku smo izvedli dozimetrične meritve, ki so potrebne za uvedbo IMRT (intenzitetno modulirana radioterapija) obsevalne tehnike. Pričakujemo, da bomo klinično pričeli to tehniko uporabljati jeseni 2008.

Ponovna uvedba pogojev za stereotaktično radiokirurgijo

V letu 2007 smo uvedli eno najzahtevnejših radioterapevtskih tehnik - stereotaktično radiokirurgijo. Pred kliničnim pričetkom smo opravili natančne meritve majhnih obsevalnih polj za dva različna možna pristopa k zdravljenju: uporaba terciarnih divergentnih kolimatorjev in uporaba mikro večlistnega kolimatorskega sistema podjetja Brainlab. Testna obsevanja smo opravili v doma izdelanem polistirenskem fantomu. Za vrisovanje tarčnih volumnov uporabljamo CT in MR slike, ki jih »zlijemo« in s tem dobimo zelo natančne podatke o bolnikovi anatomiji in lokaciji obolenja in kritičnih organov. Do sedaj smo s to tehniko zdravili 5 bolnikov, ki so imeli tumorje v možganih, obsevanja pa izvajamo na posebej prilagojenem linearnem pospeševalniku Clinac Varian 2100 C/D.

Analiza klinične referenčne dozimetrije

Opravili smo meritve in izračune »outputov« za različne energije za vse linearne pospeševalnike; Uporabili smo dva pristopa: prvi, ko je referenčna ionizacijska celica kalibrirana v zraku (»air kerma«) in drugi, ko je referenčna ionizacijska celica kalibrirana v vodi (»dose to water formalism«). V skladu z menarodnimi priporočili smo na vseh obsevalnih aparataturah uvedli basolutno dozimetrijo v skladu z IAEA TRS-398 dozimetričnim protokolom.

Objavljeni članki:

- Affonseca M, Andreo P, Arib M, Bjerke H, Casar B, Czap L, Duane S, Ferreira H, Grindborg J-E, Hartmann GH. Implementation of the international code of practice on dosimetry in radiotherapy (TRS 398): review of testing results, (IAEA-Tecdoc, 1455). Vienna: IAEA - International atomic energy agency, 2005. 102 pages
- Casar B, Sarvari A. Experimental verification of the calculated dose for Stereotactic Radiosurgery with specially designed white polystyrene phantom, IFMBE Proceedings, 2007, Vol. 16, 887-890, Springer Berlin Heidelberg
- Casar B, Šarvari A. Experimental verification of the calculated dose for Stereotactic Radiosurgery with specially designed white polystyrene phantom; IFBME Proceedings, Vol. 16, 2007, 887-890, Springer Berlin Heidelberg
- Strojnik A. In vivo dosimetry with diodes in radiotherapy patients treated with four field box technique, IFBME Proceedings, Vol. 16, 2007, 891-894, Springer Berlin Heidelberg
- Hudej R. Verification of planned relative dose distribution for irradiation treatment

technique using half-beams in the area of field abutment, IFBME Proceedings, Vol. 16, 2007, 883-886, Springer Berlin Heidelberg

5. Meritve pretoka krvi in oksigenacije v tumorjih

Tumorsko žilje predstavlja pomembno tarčo pri zdravljenju tumorja, saj lahko z poškodovanjem tumorskega žilja zmanjšamo pretok krvi v tumorju in oksigenacijo, ter s tem posredno delujemo na tumorske celice, ki zaradi pomanjkanja hrane in kisika, umrejo. Z različnimi raziskovalnimi metodami, kot so laser Dopplerska metoda, Dopplerski ultrazvok, elektronska paramagnetna resonanca in metoda optičnih valken za določevanje koncentracije kisika v tkivu, smo pokazali, da se tako po elektroporacije, kot tudi po elektrokemoterapiji pretok krvi in oksigenacija v tumorjih močno zmanjšajo. Po sami aplikaciji električnih pulzov, se pretok krvi povrne na izhodiščno vrednost v roku 24 ur, medtem ko se po elektrokemoterapiji s cisplatinom samo deloma popravi, po elektrokemoterapiji z bleomicinom pa sploh ne. Ta opažanja so povezana s protitumorskim učinkom teh terapij, elektrokemoterapija z intravenozno injiciranim bleomicinom namreč vodi v ozdravitev tumorjev, medtem ko elektrokemoterapija z intravenozno injiciranim cisplatinom samo do značilnega zaostanka v rasti. Z uporabo matematičnega modela smo dokazali, da so endotelne celice izpostavljene najmen 40% višjemu električnemu polju, kot tumorske celice, ki jih obkrožajo, kar se dodatno poveča žilno razdiralni učinek elektrokemoterapije. Mehanizem delovanja elektroporacije na tumorsko žilje je povezan s spremembami citoskeleta endotelnih celic, ki se poruši in povzroči večjo permeabilnost endotelija, kar vodi do povečane ekstravazacije in zaustavitve pretoka krvi. Elektrokemoterapija pa ima poleg tega takojšnjega učinka na tumorsko žilje se dodaten zakasnen učinek, ki je posledica umiranja endotelnih celic zaradi delovanja kemoterapevtika. Rezultati žilno razdiralnega učinka elektrokemoterapije dokazujejo mehanizem, ki je prisotem pri uspešnem zdravljenju krvavečih tumorskih nodulih.

Objavljeni članki:

- Kanthou C, Kranjc S, SERŠA G, Tozer G, Zupanic A, Cemazar M. The endothelial cytoskeleton as a target of electroporation based therapies. *Mol Cancer Ther* 2006; **5**: 3145-52.
- Sersa G, Jarm T, Kotnik T, Coer A, Podkrajsek M, Sentjurc M, Miklavcic D, Kadivec M, Kranjc S, Secerov A, Cemazar M. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Brit J Cancer*, 2008, **98**: 388-98.
- Snoj M, Cemazar M, Srnovrsnik T, Paulin-Kosir S, Sersa G. Limb sparing treatment of bleeding melanoma recurrence by electrochemotherapy. *Tumori* in press.

6. Mehanizem delovanja COX-2 v tumorskih tkivih

Raziskovalna skupina se je ukvarjala tudi z imunohistokemično analizo tumorskih markerjev humanih tumorjev. Še zlasti nas je zanimalo izražanje ciklooksigenaze-2 (COX-2), ki katalizira sintezo prostaglandinov iz arahidonske kisline. Ugotovili smo, da se COX-2 povečano izraža v številnih tumorskih tkivih, kot so karcinomi grla, hepatocelularni karcinomi, meduloblastomi in karcinomi žolčnika. Na seriji prekancerov in karcinomov žolčnika smo dokazali, da je prekomerno izražanje COX-2 zgodnja sprememba v procesu kancerogeneze žolčnika. Povečano izražanje COX-2 je bilo povezano s povečano proliferacijsko in zmanjšano apoptotsko aktivnostjo tumorjev ter s kopičenjem proteina p53 v tumorskih celicah, poleg tega pa je COX-2 v tumorjih spodbujal neoangiogenezo. Raziskave so pokazale, da so imeli bolniki, katerih karcinomi žolčnika so prekomerno izražali COX-2 slabšo prognozo ter večje tveganje za ponovitve bolezni in metastaziranje. Ugotovili smo, da je gostota novonastalih žil večja v tumorjih s povečanim izražanjem COX-2. Ker smo hoteli ugotoviti, ali se COX-2 povečano izraža v tumorskem hipoksičnem okolju, smo intrinzični hipoksični marker Glut-1 primerjali z klasičnim pokazateljem hipoksije v tumorjih, pimonidazolom. Ker se je Glut-1 izkazal kot zelo dober hipoksični marker smo njegovo izražanje primerjali z izražanjem COX-2. Hipoksično okolje v tumorjih močno poveča ekspresijo COX-2, s tem se poveča gostota tumorskega žilja, kar vpliva na slabšo prognozo bolnikov u malignimi tumorji. Čeprav so v kancerogenezo vpletene številne genetske spremembe tumorske celice, se zdi, da igra COX-2 centralno vlogo v procesu kancerogeneze sej je pomembno vpleten v vse aspekte razvoja in rasti tumorja. V okviru naših raziskav smo želeli preiskusiti selektivne zaviralce COX-2 v *in vitro* in *in vivo* eksperimentih. Čeprav so bili specifični COX-2 zaviralci predstavljeni kot veliko varnejša terapija za gastrointestinalni trakt, je v zadnjem času vse več poročil o njihovih kardiovaskularnih trombotskih stranskih učinkih. Zato smo naše načrte spremenili, saj bo

potrebno najprej natančno proučiti mehanizme delovanja specifičnih COX-2 zaviralcev. Samo tako bo v prihodnje zdravljenje raka z njimi varno.

Objavljeni članiki:

- Legan M, Luzar B, Ferlan-Marolt V, Cör A. Ekspresion of cyclooxygenase-2 is associated with p53 accumulation in premalignant and malignant gallbladder lesions. World J Gastroenterol 2006; 12: 3425-29.
- Vogt N, Lefevre SH, Apiou F, Dutrillaux AM, Cör A, Leuraud P, Poupon MF, Dutrillaux B, Debatisse M, Malfoy B. Molecular structure of double-minute chromosomes bearing amplified copies of the epidermal growth factor receptor gene in gliomas. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101; 11368-73.
- Luzar B, Poljak M, Cör A, Klopčič U, Ferlan-Marolt V. Expression of human telomerase catalytic protein in gallbladder carcinogenesis. J Clin Pathol 2005; 58: 820-5.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Raziskovalna skupina ocenjuje da je dosegla vse zastavljene cilje, vendar je bil na nekaterih večji povdarek kot na drugih.

Izpostavimo lahko pomemben napredek pri uveljavljanju elektrokemoterapije v humani in veterinarski medicini. Na tem področju smo dosegli zadnjo stopnjo translacije, saj se ta metoda sedaj uporablja kot standardni postopek in je tudi sprejeta v smernicah za zdravljenja kožnim metastaz melanoma.

Drugo zelo pomembno področje, ki ga lahko izpostavimo je uporaba elektroporacije v genski terapiji. V tem programskem obdobju smo pripravili zelo dobra izhodišča za nadaljevanje uvajanja genske terapije s pomočjo elektroporacije z terapevtskimi geni in omogočili prehod tudi v klinično uporabo.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

- Odstopanj od zastavljenega programa ni bilo.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Nacionalne smernice za zdravljenje melanoma vključujejo tudi elektrokemoterapijo
		ANG	National guidelines for melanoma treatment include electrochemotherapy
	Opis	SLO	Izkušnje pridobljene v okviru evropskega projekta ESOPE so štirje onkološki centri združili v publikaciji EJC Supplements z naslovom "Electrochemotherapy". V publikaciji so opisani rezultati klinične študije, standardni postopki zdravljenja, prikazi primerov in pregledni članki. Publikacija je izrednega pomena za nadaljno uveljavljanje elektrokemoterapije pri nas in po svetu.
		ANG	Four cancer research centers published the experiences gained during the European project ESOPE in an edition of EJC Supplements. It included results of the clinical study, standard treatment protocols, case reports and review papers. Our project is an example of a successful translational study in Slovenia.
	Objavljeno v	MARTY, Michel, SERŠA, Gregor, SNOJ, Marko, MIKLAVČIČ, Damijan, PAVLOVIČ, Ivan, PAULIN-KOŠIR, Marija Snežna, ČEMAŽAR, Maja, RUDOLF, Zvonimir. Electrochemotherapy - an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases :results of ESOPE (European standard operating procedures of electrochemotherapy) study. Eur. j. cancer., Suppl. (1990), Nov. 2006, vol. 4, no. 11, str. 3-13, ilustr. JCR IF (2005): 3.39, SE (44/123), oncology, x: 3.797	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	5636180		

2.	Naslov	SLO	Klinična uporaba elektrokemoterapije v veterinarski medicini
		ANG	Clinical use of electrochemotherapy in veterinary medicine
	Opis	SLO	Z odličnim sodelovanjem s Klinikom za male živali, Veterinarske fakultete, Univerze v Ljubljani nam je uspelo uvesti elektrokemoterapijo kot rutinsko zdravljenje različnih vrst tumorjev tudi pri mačkah in konjih. Velik pomen ima tudi zadnji pregledni članek, ki je objavljen v renomirani veterinarski reviji.
		ANG	In collaboration with the Clinic for small animals of Veterinary faculty, University of Ljubljana, electrochemotherapy has become a routine treatment for different tumours in cats and horses. Our clinical data were collected and presented to the public and potential users in a review paper published in the renowned Journal of Veterinary Internal Medicine.
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja, TAMZALI, Y., SERŠA, Gregor, TOZON, Nataša, MIR, Lluís Maria, MIKLAVČIČ, Damijan, LOWE, R., TEISSIE, Justin. Electrochemotherapy in veterinary oncology. J. vet. intern. med., 2008, vol. 22, no. 4, str. 826-831.	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	2950778	
3.	Naslov	SLO	Raziskave žilno-razdiralnega učinka elektrokemoterapije – nova paradigma protitumorskega učinka elektrokemoterapije.
		ANG	Study of vascular disrupting effects of electrochemotherapy – a new paradigm of antitumor effects of electrochemotherapy
	Opis	SLO	Elektrokemoterapija je terapija, pri kateri povečamo protitumorski učinek kemoterapevtika bleomicina ali cisplatina z lokalno aplikacijo električnih pulzov na tumor. Poleg direktnega citotoksičnega učinka na tumorske celice ima elektrokemoterapija tudi učinek na tumorsko žilje, kar je naša skupina dokazala v prejšnjih študijah in zato elektrokemoterapijo uvrščamo med anti-vaskularne terapije.
		ANG	Electrochemotherapy is a therapy that potentiates antitumour effect of chemotherapeutic drugs bleomycin and cisplatin, mediated by local application of electric pulses. Besides direct cytotoxicity, we previously observed a disrupting effect on tumour vasculature, which defines electrochemotherapy also as a vascular-disrupting therapy.
	Objavljeno v	SERŠA, Gregor, JARM, Tomaž, KOTNIK, Tadej, CÖR, Andrej, PODKRAJŠEK, Maja, ŠENTJURC, Marjeta, MIKLAVČIČ, Damijan, KADIVEC, Maksimiljan, KRANJC, Simona, ŠEČEROV, Ajra, ČEMAŽAR, Maja. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. Br. J. Cancer, 2008, vol. 98, no. 2, str. 388-398.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	21432615	
4.	Naslov	SLO	Elektrotransfekcija različnih vrst tkiv: sistematična analiza parametrov za uspešno gensko terapijo in protitumorski učinek elektrogenske terapije
		ANG	Electrotransfection of different types of tissue: a systematic analysis of parameters for successful gene therapy
	Opis	SLO	Metoda elektrotransfekcije v zadnjem času vse bolj pridobiva na pomenu, uporablja se pri vakcinaciji proti infektivnim boleznim in za zdravljenje različnih bolezni, predvsem raka. Največji problem za uvajanje te metode je še vedno majhna uspešnost transfekcije, zato smo v preglednem članku (IF>5) opisali vse probleme povezane z uspešno transfekcijo, od fizikalnih do bioloških.
		ANG	Electrotransfection as a method is gaining credit as an effective vaccination against infectious diseases, and as therapeutic method for several diseases, above all cancer. Its biggest drawback is poor transfection efficacy. Physical and biological problems with electrotransfection are comprehensively explained in our review (IF>5)
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja, GOLZIO, Muriel, SERŠA, Gregor, ROLS, Marie-Pierre, TEISSIE, Justin. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues in vivo : Where do we stand?. Curr. pharm. des., 2006, vol. 12, no. 29, str. 3817-3825.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	382587	

5.	Naslov	SLO	Molekularna struktura »double-minute« kromosoma pri gliomih
		ANG	Molecular structure of the »double-minute« chromosome in gliomas
	Opis	SLO	Član naše programske skupine je sodeloval pri analizi molekularnih sprememb pri gliomih. Članek, ki opredeljuje molekularne spremembe pri gliomih, je bil objavljen v PNAS (IF=10.45). Avtorji so določili molekularno strukturo double minute kromosoma, ki nosi pomnožene kopije gena za receptor epidermalnega rastnega faktorja pri gliomih.
		ANG	A member of our research group contributed also to the analysis of molecular changes in gliomas. Authors defined the structure of a double-minute chromosome with increased copy number of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. This was published in PNAS (IF=10.45).
	Objavljeno v		VOGT, Nicolas, LEFÈVRE, Sandrine-Hélène, APIOU, Françoise, DUTRILLAUX, Anne-Marie, CÖR, Andrej, LEURAUD, Pascal, POUPON, Marie-France, DUTRILLAUX, Bernard, DEBATISSE, Michelle, MALFOY, Bernard. Molecular structure of double-minute chromosomes bearing amplified copies of the epidermal growth factor receptor gene in gliomas. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2004, letn. 101, št. 31, str. 11368-11373.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		18178265	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Organizacija mednarodnih konferenc o Eksperimentalni in translacijski onkologiji
		ANG	Organization of Conferences on Experimental and Translational Oncology
	Opis	SLO	Že peta po vrsti je bila konferenca o eksperimentalni in translacijski onkologiji od 26-30. marca 2008 v Kranjski gori, ki so jo v okviru Društva za radiologijo in onkologijo organizirali prof. Serša z Onkološkega inštituta Ljubljana, prof. Lah z Nacionalnega inštituta za biologijo in prof. Kos iz Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani.
		ANG	The fifth Conference on Experimental and Translational Oncology was held in Kranjska Gora from March 26 to March 30, 2008. It was organized by prof. Serša from the Institute of Oncology Ljubljana, prof. Lah from the National institute of biology and prof. Kos from the Faculty of Pharmacy of the University of Ljubljana on behalf of the Association of Radiology and Oncology.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		SERŠA, Gregor (ur.), KOS, Janko (ur.), LAH TURNŠEK, Tamara (ur.), KRANJIC, Simona (ur.), JEVNIKAR, Zala (ur.), OBERMAJER, Nataša (ur.). 5th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 26-30, 2008. Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2008. 157 str. ISBN 978-961-91302-2-3.
Tipologija		2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
COBISS.SI-ID		238036736	
2.	Naslov	SLO	Domače nagrade: Doc. dr. Maja Čemažar je leta 2007 prejela Zoisovo priznanje za pomembne dosežke na področju eksperimentalne onkologije
		ANG	National awards: Doc. dr. Maja Čemažar received the Zois award for important achievements in experimental oncology in 2007
	Opis	SLO	Znanstveno raziskovalno delo dr. Čemažarjeve zajema biomedicinske aplikacije elektroporacije, predvsem genske terapije raka in elektrokemoterapije. Njena izvirna dosežka v zadnjih 7 letih sta na dveh področjih, in sicer elektrogenske terapije raka in uvedba elektrokemoterapije v veterinarsko medicino.
		ANG	Focus of prof Maja Čemažar research work is on biomedical applications of electroporation, especially in cancer gene therapy and electrochemotherapy. Her original scientific achievements in the past seven years are the introduction of electrochemotherapy in veterinary medicine and electrogene

		therapy of cancer.
	Šifra	E.01 Domače nagrade
	Objavljeno v	Odbor RS za nagrade in priznanja ČEMAŽAR, Maja. Čudoviti svet genetike proti raku. Dnevnik, 2008, letn. 3, št. 62, str. 8-11.
	Tipologija	1.22 Intervju
	COBISS.SI-ID	599163
3.	Naslov	SLO Ustanovitev raziskovalnega oddelka za eksperimentalno onkologijo na javnem zdravstvenem zavodu – Onkološki inštitut Ljubljana
		ANG Establishment of research department for experimental oncology at a public medical institution– Institute of Oncology
Opis	SLO Poslanstvo oddelka je uvajanje novih načinov zdravljenja v onkologiji, na osnovi razvoja novih pristopov ali izboljšav učinkovitosti že znanih pristopov zdravljenja v onkologiji.	
	ANG The mission of the department is implementation of new cancer treatment procedures based on development of new approaches or improvements of existing treatment protocols.	
	Šifra	D.02 Ustanovitev raziskovalnega centra, laboratorija, študija, društva
	Objavljeno v	http://www.onko-i.si/sl/onkoloski_institut_ljubljana/organigram/ SERŠA, Gregor. Predstavitev Oddelka za eksperimentalno onkologijo. Onkologija (Ljubl.), 2005, letn. 9, št. 2, str. 110-113.
	Tipologija	1.04 Strokovni članek
	COBISS.SI-ID	20340185
4.	Naslov	SLO Razvoj novih zdravstvenih/ diagnostičnih metod/ postopkov - Elektrokemoterapija
		ANG Development of new treatment/diagnostic procedures - Electrochemotherapy
Opis	SLO Elektrokemoterapija je v Sloveniji, med prvimi v Evropi, sedaj priznana kot standardna terapija, in je uvrščena v smernice za zdravljenje melanoma in tudi zdravstveni svet jo je priznal kot dejavnost.	
	ANG Slovenia, among the first countries in Europe, recognized electrochemotherapy as a standard therapy and as such electrochemotherapy was included in the national guidelines for treatment of melanoma, approved by the medical council.	
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	SERŠA, Gregor, ČEMAŽAR, Maja, MIKLAVČIČ, Damijan, RUDOLF, Zvonimir. Elektrokemoterapija postaja standardno zdravljenje. Onkologija (Ljubl.), dec. 2005, letn. 9, št. 2, str. 84-87, ilustr.
	Tipologija	1.04 Strokovni članek
	COBISS.SI-ID	20339417
5.	Naslov	SLO Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi
		ANG Guest lecturer at foreign institute/university
Opis	SLO Znan.svetnica doc. Maja Čemažar je v času izvajanja raziskovalnega programa izvajala del programa tudi kot gostujoči profesorica na priznanih tujih raziskovalnih ustanovah.	
	ANG Scientific councillor doc. Maja Čemažar gave several lectures as a guest lecturer at eminent foreign research institutions during research programme.	
	Šifra	B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi
	Objavljeno v	ČEMAŽAR, Maja. Electrotransfer of plasmid DNA into tissue for cancer gene therapy : [predavanje na] University of Sheffield, Department of Surgical Oncology, Sheffield, 27th Nov. 2007. 2007.
	Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi
	COBISS.SI-ID	531835

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Raziskovalni program je usmerjen v pridobivanje znanja iz področja uporabe biomedicinskih aplikacij elektroporacije pri zdravljenju raka in njihovo uporabo pri zdravljenju raka. Z uporabo elektroporacije lahko vnašamo v celice tkiv, kot tudi v tumorje, različne terapevtske molekule. Elektrokemoterapija omogoča povečan vnos citotoksičnih kemoterapevtikov za bolj učinkovito lokalno kemoterapijo. Elektrogenska terapija izkorišča vnašanje gole plazmidne DNA s terapevtskimi geni. Na teh dveh področjih je raziskovalna skupina dosegla odlične rezultate in mednarodne objave. S tem je naša raziskovalna skupina tudi mednarodno priznana kot ena od vodečih skupin na tem področju.

Naši glavni prispevki k razvoju znanosti so bili:

- Translacija elektrokemoterapije v zdravljenje kožnih metastaz melanoma v humani medicini.
- Translacija elektrokemoterapije v zdravljenje primarnih tumorjev malih domačih živali v veterinarski medicini.
- Bazične raziskave elektrogenske terapije: pomen histoloških lastnosti tumorjev za uspešnost transfekcije, uporaba RNAi za zdravljenje kolorektalnih tumorjev z mutacijo gena K-ras, raziskave sistemske genske terapije z IL-12 na tumorje in metastaze, priprava radioinducibilnih plazmidov za reporterske in terapevtske gene.
- Bazične raziskave o vplivu elektroporacije in elektrokemoterapije na žilje tumorja; dokazi o žilno razdiralnih učinkih.

ANG

The research program is devoted to development and translation of biomedical applications of electroporation in biomedicine and in treatment of cancer. Electroporation is used as a delivery system for various molecules in cells and tissues, including tumors. Electrochemotherapy enables enhanced drug delivery of bleomycin or cisplatin for an enhanced chemotherapeutic effect on localized tumors. Electrogene therapy also utilizes electroporation for plasmid DNA encoding reporter or therapeutic genes delivery into cells and tissues. In these two areas of research the research group has achieved excellent results and published the results in internationally renowned journals. Therefore, our research group is internationally recognized as one of the leading groups in this research area.

Our main contributions in the development of the research field were:

- Translation of electrochemotherapy into the treatment of melanoma metastases in human medicine.
- Translation of electrochemotherapy into the treatment of primary tumors of small animals.
- Basic research of electrogene therapy: evaluation of histological properties of tumors for effective eletrotransfection, the use of RNAi in treatment of colorectal cancer bearing K-ras mutation, evaluation of systemic gene therapy with IL-12 in treatment of tumors and metastases, development of plasmids encoding reporter and therapeutic genes under control of radioinducible promoters.
- Basic research on the effect of electroporation and electrochemotherapy on tumor vasculature, evidence of vascular disrupting effects.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Translacijske raziskave imajo velik pomen za uvajanje novih pristopov zdravljenja, posebno v onkologiji, kjer je vsako izboljšanje zdravljenja pomembno za družbo in ima velik socialno-ekonomski vpliv. Rezultat dela na našem programu je razvoj in uvedba novih načinov zdravljenja določenih vrst tumorjev, ki vplivajo na dvig kvalitete življenja bolnikov in doprinesejo k ohranitvi funkcije organov. Raziskave v okviru raziskovalnega programa so doprinesle k tehnološkemu razvoju zdravljenja v onkologiji. Ti novi pristopi zdravljenja so v nekaterih primerih metoda izbora, v drugih primerih pa alternativa drugim standardnim pristopom zdravljenja, kot sta kirurgija in radioterapija. Elektrokemoterapija, ki smo jo razvili v raziskovalnem programu je postala del doktrine pri zdravljenju kožnih zasevkov melanoma in je eden od postopkov, ki ga financira ZSSS.

ANG

Translational research has a great impact for development of new therapeutic approaches in oncology. The results of the program belong to translational research; electrochemotherapy is a treatment approach that has an impact on quality of life and also has an organ sparing effect. The research has contributed to technological development in cancer treatment. Electrochemotherapy is sometimes a treatment of choice, in other cases an alternative treatment to other treatment modalities, like surgery and radiotherapy. Electrochemotherapy, which has been developed in this program, is a recognized treatment and is in the doctrine for

treatment of skin metastases of melanoma and is covered by the health insurance of the Republic of Slovenia.
--

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	6	3
- specializacije		
Skupaj:	6	3

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	2		
- gospodarstvo			
- javna uprava			
- drugo	4		
Skupaj:	6	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpustih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusta, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Uredništvo mednarodne revije Radiology and Oncology Radiology and oncology. Serša, Gregor (glavni urednik 1998-). [COBISS.SI-ID 32649472]	V času od 2004-2008 so bili v reviji objavljeni 4 volumni, 16 rednih števil in 3 suplementi revije.
2.	Uredništvo publikacije ŽGAJNAR, Janez (ur.), ZWITTER, Matjaž (ur.), PEČNIK-VAVPOTIČ, Tjaša (ur.), SERŠA, Gregor (ur.). Pomen kliničnih raziskav za bolnike z rakom: priročnik za bolnike z rakom. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005. 22 str. [COBISS.SI-ID 222364160]	Publikacija obsega 22 strani
3.	Uredništvo zbornika mednarodne konference SERŠA, Gregor (ur.), et al. 5th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 26-30, 2008. [COBISS.SI-ID 238036736]	Zbornik obsega 100 strani, vsebuje program konference in izvlečke.
4.	Uredništvo zbornika posveta o zdravstveni negi ČEMAŽAR, Maja (ur.), PLAZAR, Nadja (ur.), TROBEC, Irena (ur.), HORVAT, Dean (ur.). Book of abstracts = Knjiga povzetkov. Izola: College of Health Care: = Visoka šola za zdravstvo, 2007. 58 str. [COBISS.SI-ID 235171072]	Zbornik obsega 58 strani, program in izvlečke predavanj.
5.	Uredništvo mednarodne revije Recent patents on drug delivery & formulation. Čemažar, Maja	Revija je začela izhajati l. 2007 in je bilo dosedaj objavljeno v 2

	(član uredniškega odbora 2008-). Bussum: Bentham Science, 2007-. http://www.bentham.org/ddf/index.htm . [COBISS.SI-ID 573819]	volumih, 4 številke z 31 članki
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	1
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	
Skupaj:	1

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<p>ESOPE: European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy Koordinator projekta: dr. Lluís M. Mir, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, Francija Slovenski partner: prof. dr. Gregor Serša, univ.dipl.biol. Šifra: QLRT-2001-02003 Financiranje: Evropska Komisija, Bruselj, Belgija (2002-2005)</p> <p>ANGIOSKIN: DNA Electrotransfer of Plasmids Coding for Antiangiogenic Factors as a Proof of Principle of Non-Viral Gene Therapy for the Treatment of Skin Disease (2005-2008) Koordinator projekta: Dr. Lluís M. Mir, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, France Slovenski partner: Prof. Damijan Miklavcic, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani in Prof. Gregor Serša Onkološki inštitut Ljubljana kot subkontraktor. Drugi partnerji: Dr. Ruggero Cadossi, IGEA S.r.l., Modena, Italija, Prof. Michel Marty, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, Francija, Prof. Véronique Préat, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgija, Dr. Julie Gehl, Herlev Hospital, Danska, Prof. Michael P. Schön, University of Würzburg, Nemčija, Dr. Dominique Constantini, BioAlliance Pharma SA, Paris, Francija, Dr. Lone Skov, Gentofte Hospital, Hellerup, Danska Financiranje: Evropska komisija, Bruselj, Belgija Šifra: LSHB-CT-2005-512127.</p> <p>CONTICANET: CONnective TIssue Cancers NETwork to integrate European Experience in Adult and Children (2006-2008) Slovenski partner: Onkološki inštitut Ljubljana, prof.dr. Zvonimir Rudolf Financiranje: Evropska komisija, Bruselj, Belgija Šifra: FP6-018806</p> <p>Francosko-slovensko znanstveno sodelovanje (PROTEUS program): Evaluation of Electrical Parameters for Effective Electrochemotherapy and Electrogene Therapy, and Design of Electrochemotherapy in Clinics (2004-2005) Francoski partner: Dr. Lluís M. Mir, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, France Slovenski partnerji: Prof. Gregor Serša, Onkološki inštitut Ljubljana (nacionalni coordinator); Prof. Damijan Miklavčič, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Financiranje: National Centre of Scientific Research (CNRS), France; Ministrstvo za visoko</p>
--

šolstvo, znanost in tehnologijo RS

Francosko-slovensko znanstveno sodelovanje (PICS Programme):
New Theoretical Models of Cell and Tissue Electroporation, their Experimental Validation and Technological Applications (2005-2007)

Francoski partnerji: Dr. Lluís M. Mir, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, France

Prof. Justin Teissié, Institute of Pharmacol. and Struct. Biol., Toulouse, France

Slovenski partnerji: Prof. Damijan Miklavčič, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Slovenia; prof.dr. Gregor Serša, Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija.

Financiranje: National Centre of Scientific Research (CNRS), France; Ministrstvo za visoko šolstvo, znanost in tehnologijo RS

Francosko-slovensko znanstveno sodelovanje (PROTEUS program):

The electroporation induced generation of reactive oxygen species. (2008-2009)

Francoski partner: Dr. Justin Teissie Institute of Pharmacol. and Struct. Biol., Toulouse, France

Slovenski partnerji: Prof. Gregor Serša, Onkološki inštitut Ljubljana (nacionalni koordinator);

Prof. Damijan Miklavčič, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani,

Financiranje: National Centre of Scientific Research (CNRS), France; Ministrstvo za visoko šolstvo, znanost in tehnologijo RS

Partnership in science project No. 3/2006

Therapeutic targeting of tumor vasculature with antiangiogenic gene therapy (2006)

Angleški partner: dr. Chryso Kanthou, University of Sheffield

Slovenski partner: Dr. Maja Čemažar, Onkološki inštitut Ljubljana

Financiranje: British Council in ARRS

Partnership in science project No. 2/2007

Effect of electrochemotherapy with cisplatin or bleomycin on morphology and function of primary endothelial cells" (2007)

Angleški partner: dr. Chryso Kanthou, University of Sheffield

Slovenski partner: Dr. Maja Čemažar, Institute of Oncology

Financiranje: British Council in ARRS

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Projekt Forum EMS je namenjen vsem, ki iščejo odgovore na pereče probleme s področja EMS v Republiki Sloveniji. To so predvsem vladne ter nevladne organizacije, lokalne skupnosti, gospodarske družbe, mediji, strokovnjaki različnih področij ter seveda prav vsi Slovenci.

Strokovni svet, ki ga sestavljajo ugledni znanstveniki iz različnih področij znanosti, deluje kot krovno strokovno telo, ki skrbi za strokovno utemeljene in uravnotežene dejavnosti v okviru projekta. Strokovni svet pri obravnavanju, sprejemanju in zastopanju strokovnih stališč glede problematike EMS v okviru projekta Forum EMS deluje neodvisno od drugih organov projekta Forum EMS ter gospodarskih, političnih in drugih interesov.

Za predsednika strokovnega sveta je bil izvoljen

prof. dr. Damijan Miklavčič, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani.

Strokovni svet pa tvorijo:

- prof. dr. Gregor Serša, Onkološki inštitut,
- as. dr. Metoda Dodič Fikfak, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa v Kliničnem centru Ljubljana,
- prof. dr. Marko Polič, Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
- prof. dr. Janez Stepišnik, Fakulteta za fiziko in matematiko, Univerza v Ljubljani,
- doc. dr. Zvezdan Pirtošek, Nevrološka klinika Kliničnega centra Ljubljana,
- dr. Fedor Černe, Ministrstvo za promet.

Vir: http://www.forum-ems.si/forum_ems_strokovni_svet.html

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Prof. Gregor Sersa je član znanstvenega sveta za medicino pri ARRS

<http://www.arrs.gov.si/sl/agencija/stalna-telesa.asp>

znan. svet., doc. Maja Čemažar je članica etične komisije za poskuse na živalih, ki deluje kot strokovni in posvetovalni organ na področju zaščite živali v poskusih pri Ministrstvu za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano RS.

znan. svet., doc. Maja Čemažar je članica znanstvenega odbora za namerno sproščanje GSO v okolje in dajanje izdelkov na trg pri Ministrstvu za okolje in prostor RS.

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Učinki elektrokemoterapije na tumorsko žilje
Opis	V članku so opisani mehanizmi elektrokemoterapije na tumorje, s poudarkom na tumorsko žilje. Elektrokemoterapija ima poleg direktnega citotoksičnega učinka na tumorske celice, učinek tudi na tumorsko žilje, kar jo uvršča med žilno razdiralne terapije.
Objavljeno v	SERŠA, Gregor, ČEMAŽAR, Maja, SNOJ, Marko. Elektrokemoterapija : učinki na žilje tumorja. Onkologija (Ljubl.), 2008, letn. 12, št. 2, str. 132-134.
COBISS.SI-ID	25340889

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Elektrokemoterapija za zdravljenje bolnikov za rakom
Opis	Članek podaja širši javnosti zadnje dosežke pri zdravljenju z elektrokemoterapijo
Objavljeno v	SERŠA, Gregor. Elektroterapija - nova možnost zdravljenja razsevkov. Dnevnik, 2007, letn. 3, št. 46, str. 14-15.
COBISS.SI-ID	573051

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 - 2008

1.	Naslov predmeta	Molekularni mehanizmi nastanka in razvoja raka
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina - podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
2.	Naslov predmeta	Medicinska celična biologija
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina - podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani
3.	Naslov predmeta	Elektroterapija v biologiji, biotehnologiji in medicini
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina - podiplomski
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani

	fakultete	
4.	Naslov predmeta	Histološke in citološke tehnike
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina – podiplomski
	Naziv univerze/ fakultete	Univerza v Ljubljani
5.	Naslov predmeta	Molekularna biologija
	Vrsta študijskega programa	Radiologija - dodiplomski
	Naziv univerze/ fakultete	Univerza v Ljubljani/ Visoka šola za zdravstvo
6.	Naslov predmeta	Radiobiologija
	Vrsta študijskega programa	Radiologija - dodiplomski
	Naziv univerze/ fakultete	Univerza v Ljubljani/ Visoka šola za zdravstvo
7.	Naslov predmeta	Radioterapija in onkologija
	Vrsta študijskega programa	Medicina - dodiplomski
	Naziv univerze/ fakultete	Univerza v Ljubljani/Medicinska fakulteta

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar¹⁵

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 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

obdelavo teh podatkov za evidence ARRS

- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Gregor Serša	in/ali	ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
		Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Kraj in datum:

Ljubljana

14.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1048

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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, izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006,106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a