

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/108

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L1-0055
Naslov projekta	Uporaba mezenhimskih izvornih celic za zdravljenje gliomov: ocena tveganja in uporabnosti za vnos terapevtikov na mesto tumorja
Vodja projekta	10974 Irena Zajc
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.170
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	105 Nacionalni inštitut za biologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	7421 EDUCCELL podjetje za celično biologijo d.o.o. Ljubljana
Družbeno-ekonomski cilj	12. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz splošnih univerzitetnih fondov (SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	Educell, podjetje za celično biologijo, d.o.o.
	Naslov	Letališka c. 33, 1000 Ljubljana, Slovenija
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Izhodišča

Najpogostejša vrsta raka centralnega živčnega sistema so gliomi, njihovo najbolj maligno obliko pa predstavljajo glioblastomi (GBM), saj je pričakovano preživetje za paciente s to obliko raka v povprečju le eno leto po diagnozi. Glavno težavo pri njihovem zdravljenju, kljub nenehnemu razvoju novih diagnostičnih in kirurških metod ter kemo- in radiacijskih terapij, predstavlja močno infiltrirajoči fenotip teh tumorjev, kar onemogoča njihovo popolno odstranitev. Dodatno težavo predstavlja subpopulacija celic, ki je odporna na do sedaj vsa obstoječa zdravila in je hkrati odgovorna, da se po zdravljenju in odstranitvi tumor ponovno pojavi. Za uspešno zdravljenje GBM je zato nujno potreben razvoj novih metod, ki bi omogočale učinkovit vnos zdravila v del možganov, kjer se nahajajo tumorske celice.

Kot primeren vektorski sistem za bolj učinkovit in specifičen vnos zdravil pri zdravljenju GBM bi se lahko uporabile mezenhimske matične celice (MSC), saj so študije pokazale njihov naravni tropizem k gliomskim tumorjem. Za poglavitni vir MSC se je do nedavnega smatral kostni mozeg, vendar so raziskave pokazale, da se s starostjo število MSC celic v tkivu zmanjša ter imajo slabše proliferacijske lastnosti in diferencijski potencial. Rešitev teh problemov predstavlja uporaba tkiv novorojenčka, kot sta popkovnična kri in popkovnica. Znano je, da imajo MSC celice izolirane iz teh tkiv boljše proliferacijske lastnosti obenem pa izražajo manj HLA-ABC antigenov, zaradi česar bi lahko bile primerne tudi za **alogensko uporabo**.

Potek dela

V začetni fazi projekta smo se osredotočili na razvoj protokolov za karakterizacijo in diferenciacijo MSC. Kot osnovo za razvoj protokolov in referenčno celično kulturo za primerjavo smo uporabili komercialno pridobljeno kulturo mezenhimskih matičnih celic iz kostnega mozga (BM-MSC; proizvajalec *Bia-Lonza*, ZDA). Tako smo razvili protokol za določitev prisotnosti seta površinskih antigenov značilnih za MSC s pretočno citometrijo in protokole za diferenciacijo MSC v različne celične tipe (hondrocite, osteocite in adipocite). Obe metodi služita kot osnovi za potrditev, da gre pri izoliranih celicah res za celično kulturo MSC.

Prvo leto

Začeli smo z določanjem proliferacijskih lastnosti BM-MSC, pri katerih smo opazili upad stopnje podvojitve populacije pri pasaži 14 kar nakazuje prehod v senescenco. Iz vial MNC (mononuclear cells) pridobljenih iz UCB (*Bia-Lonza*, ZDA) smo skušali pridobiti celično kulturo MSC, vendar iz nasajene populacije celic ni prišlo do razvoja MSC.

Tekom prvega leta projekta smo pripravljali tudi potrebne dokumente za pridobitev dovoljenja za delo z vzorci popkovnične krvi s strani *Etične komisije Republike Slovenije* in v začetku drugega leta po dogovoru z Zavodom za transfuzijsko medicino pričeli z delom z vzorci popkovnične krvi.

Eksperimentalni del:

Skupno smo obdelali 36 vzorcev popkovnične krvi. Volumen vzorcev je bil od 17-60 ml, število izoliranih MNC je bilo v razponu od $3-118 \times 10^6$ celic. Kljub uporabi različnih metod izolacije celic iz popkovnične krvi smo določili dokaj nizek izplen MSC bodisi zaradi neustreznega vira ali slabega izkoristka izolacije. Uporabili smo različne metode spodbujanja proliferacije MSC celic, od uporabe različnih gojitvenih medijev, različnih podlag za stimulacijo pritrjevanja celic in različnih

suplementov za spodbujanje rasti (fibroblastni rastni faktor (FGF), interleukin-3 (IL-3), askorbinska kislina, granulocitni makrofagni kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF)).

Rezultat:

V populaciji iz popkovnične krvi izoliranih celic smo uspeli dokazati prisotnost MSC, vendar nam kljub različnim poskusom stimulacije rasti MSC ni uspelo pridobiti stabilne in dovolj številne celične kulture MSC, ki bi bila uporabna v nadaljnjem delu raziskav.

Drugo leto:

Po pregledu znanstvene literature smo se odločili, da poskusimo z drugim virom MSC celic, in sicer s popkovnico (UC-MS). Popkovnica vsebuje vezivno tkivo imenovano Whartonova žolica, ki je po podatkih iz literature bogata z MSC celicami. Enako je uspelo dokazati tudi nam, saj smo že po petih obdelanih vzorcih popkovnice oz. Whartonove žolice uspeli optimizirati protokol izolacije, kar nam je omogočilo pridobivanje celičnih kultur MSC, ki so dovolj številne za nadaljnje delo.

Ekperimentalni del:

Pri šestih pridobljenih celičnih kulturah UC-MS smo z metodo določanja prisotnosti seta površinskih antigenov značilnih za MSC in z metodo ugotavljanja njihove sposobnosti diferenciacije v hondrocite, osteocite in adipocite potrdili, da so pridobljene celične kulture dejansko MSC.

Karakterizacija celic

Nadalje smo določili proliferacijski potencial UC-MS, pri čemer smo na podlagi določitve stopnje podvojitve populacije ugotovili, da so celice UC-MS enako kvalitetne kot komercialno pridobljene BM-MS. Vendar smo opazili pomembno razliko v proliferacijskih lastnostih UC-MS in BM-MS. Stopnja podvojitve populacije (prolifracija) je bila pri posameznih vzorcih UC-MS zelo enakomerna, medtem ko smo pri BM-MS opazili, da je pri posameznih vzorcih značilna razlika v stopnji podvojitve populacije in lahko govorimo o hitro in počasi rastočih klonih BM-MS.

Stopnja podvojitve populacije se pri UC-MS drastično zniža pri 16 pasaži in takrat je že zelo očiten **pojavn senescence celic, kar je zelo primerljivo z rezultati pridobljenimi pri BM-MS**. Oba tipa celic, BM-MS in UC-MS smo gojili tudi po nastopu senescence, vendar **do pojavn transformiranega fenotipa ni prišlo**, kar je v skladu z najnovejšimi podatki iz literature, ki kljub prvotnim objavam zanikajo pojavn transformiranih MSC celic.

Tretje leto:

Gojenje celic MSC v ko-kulturi in njihov vpliv na tumorske celice

Izbrali smo glioblastomske (GBM) celice, ki so predmet številnih drugih raziskav v našem laboratoriju. Eden izmed ciljev našega projekta je bila tudi analiza prolifracije in invazivnosti MSC celic kadar so le te v ko-kulturi z glioblastomskimi celicami. Eksperimente smo izvedli s štirimi vzorci BM-MS in GBM celičnima linijama U87 in U373.

Celično proliferacijo smo spremljali in analizirali pri gojenju v indirektni ko-kulturi v Boydenovih kamricah in detektirali z imunocitokemijo s protitelesom Ki-67, ki označi jedra proliferajočih celic. Ugotovili smo, da BM-MS značilno znižajo proliferacijo pri obeh GBM celičnih linijah. Po drugi strani pa pride do povišanja proliferacije BM-MS gojenih v ko-kulturi tako ob prisotnosti U87 kot U373, vendar je le ta značilen samo pri tistih vzorcih BM-MS za katere je značilna hitrejša proliferacija (hitro rastoči kloni BM-MS).

Preverili smo tudi invazivnost BM-MS in GBM celičnih linij kadar so te gojene v indirektni ko-kulturi v Boydenovih kamricah ali le ob prisotnosti ustreznega

kondicioniranega medija. Pokazalo se je, da pride pri vseh vzorcih BM-MSC do značilnega povišanja invazijskega potenciala tako v ko-kulturi kot pri tretiranju s kondicijskim medijem celičnih linij U87 in U373, pri čemer je v primeru kondicijskega medija ta efekt manj izrazit. Obratno je pri obeh GBM celičnih linijah prišlo do značilnega znižanja invazivnosti, vendar razlika med indirektnimi ko-kulturami z BM-MSC in njihovim kondicijskim medijem, ni bila očitna.

Tekom proliferacijskih in invazijskih eksperimentov smo opazili, da prihaja pri U87 celični liniji, gojeni v ko-kulturi z BM-MSC do spremembe celične morfologije, ki nakazuje na pojav senescence. Slednjo smo dokazali z barvanjem z beta-galaktozidazo. Tako smo pri U87 celicah, ki so bile v ko-kulturi z BM-MSC določili trikratno povečanje števila senescentnih celic v primerjavi z celicami U87, ki niso bile v kontaktu z BM-MSC.

Glede na vpliv, ki ga imajo BM-MSC na proliferacijo, invazijo in senescenco pri U87 celični liniji smo želeli ugotoviti, kateri so ključni faktorji, ki jih izločajo BM-MSC. Zbirali smo kondicioniran medij po 72 urah bodisi od samih BM-MSC in U87 ter pri ko-kulturah in nato opravili analizo s citokinskimi mikromrežami, ki omogočajo detekcijo 79 citokinov (RayBio Human Cytokine Antibody Arrays). Pokazalo se je, da pride do značilnega povišanja citokinov CXCL2, IL-8, CCL2/MCP-1, VEGF-A, HGF in IGFBP-1 in značilnega znižanja citokinov RANTES, angiogenina, Onkostatina M, PDGF-BB, GDNF, IGFBP-2, NT-3, TGF- β 2, TNFRSF11B and TIMP-2 pri celicah v ko-kulturi, v primerjavi s celicami, ki rasejo same.

Rezultati:

1. **Pridobljene celične kulture so dejansko MSC.**
2. **UC-MSC so enako kvalitetne kot komercialno pridobljene BM-MSC.**
3. **Pojav senescence celic UC-MSC, kar je zelo primerljivo z rezultati pridobljenimi z BM-MSC.**
4. **Do pojava transformiranega fenotipa UC-MSC ni prišlo.**
5. **V ko-kulturi, BM-MSC značilno znižajo proliferacijo dveh GBM celičnih linij. GBM celice pa zvišajo proliferacijo BM-MSC samo pri tistih vzorcih BM-MSC, za katere je značilna hitrejša proliferacija.**
6. **BM-MSC značilno zvišajo invazijski potencial GBM celic, tako v ko-kulturi kot pri tretiranju s kondicijskim medijem U87 in U373 celic.**
7. **BM-MSC znatno pospešijo zgodnjo senescenco U87 v ko-kulturah.**
8. Citokinska analiza s proteinskimi mikromeražmi (medija celic v ko-kulturah) kaže **na značilno zvišanje citokinov CXCL2, IL-8, CCL2/MCP-1, VEGF-A, HGF in IGFBP-1 in značilno znižanje citokinov RANTES, angiogenina, Onkostatina M, PDGF-BB, GDNF, IGFBP-2, NT-3, TGF- β 2, TNFRSF11B and TIMP-2** pri celicah rastočih v ko-kulturi.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Glavni cilji našega projekta so bili določitev potenciala MSC iz popkovnične krvi kot vektorjev pri zdravljenju gliomov ter določitev vpliva MSC na glioblastomske celice ter interakcije med obema tipoma celic. Ugotovili smo, da popkovnična kri ne predstavlja optimalnega vira za izolacijo MSC celic, saj je zelo težko pridobiti celično kulturo, ki bi bila primerna za nadaljnje raziskave in da je popkovnica mnogo ustrežnejši vir MSC, tako kvalitativno kot kvantitativno. Neuspešna izolacija MSC iz popkovnične krvi in nadaljevanje dela s popkovnico je imela za posledico, da smo zaradi časovnega pomanjkanja uspeli določiti le vpliv BM-MSC

na glioblastomske celice, ne pa tudi vpliva UC-MSK na glioblastomske celice.

Vseeno pa nam je uspelo primerjati proliferacijske sposobnosti BM-MSK in UC-MSK iz česar lahko sklepamo, da je popkovnica lahko alternativni vir pridobivanja MSK za celične terapije. Obenem smo tudi dokazali, da pri izoliranih MSK ne prihaja do transformacij, ki bi zavirale njihovo uporabo pri celični terapiji.

Pridobili smo mnogo podatkov, ki dokazujejo potencial MSK celic kot celičnih vektorjev pri zdravljenju gliomov. Kot kažejo rezultati naših raziskav BM-MSK zaviralno delujejo na glioblastomske celične kulture saj znižujejo proliferacijo in invazijo. Pri glioblastomski celične kulture U87 pa se je prišlo tudi do pojava senescence, ko so bile te gojene v prisotnosti BM-MSK. Z uporabo citokinskih mikromrež smo ugotavljali parakrino delovanje BM-MSK na glioblastomske celice in identificirali set citokinov, ki so vključeni v medcelično komunikacijo.

Menimo, da smo projekt v celoti uresničili saj smo s pomočjo sofinanciranja preko drugih raziskav lahko še dodatno podprli predstavljene rezultate in s tem več kot dosegli cilje tega projekta.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

V raziskovalnem programu projekta je bila predvidena izolacija MSK iz popkovnične krvi, ki pa kljub različnim metodam izolacije in spodbujanju rasti celic ter poskusu vzpostavitve celične kulture MSK iz kupljene vialne MNC pridobljenih iz UCB, ni bila uspešna. Menimo, da je to **zelo pomemben rezultat, ki ga je vredno tudi objaviti, saj so upanja za hranjenje popkovnične krvi morda previsoka** (glej spodaj). Zaradi tega smo se v 2. letu odločili za spremembo vira MSK in po dogovoru z Zavodom RS za transfuzijsko medicino in Ginekološko kliniko, UKC Ljubljana pričeli z izolacijo MSK iz popkovnice. Zaradi te spremembe vira nismo izvedli nekaterih raziskav navedenih v programu projekta, namreč določevanje vpliva UCB-MSK na glioblastomske celice. To smo torej storili s celicami BM-MSK, v bodoče pa nameravamo podobno storiti tudi s celicami UB-MSK.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat					
1.	Naslov				
	<table border="1"> <tr> <td><i>SLO</i></td> <td>Prognostični vpliv CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma</td> </tr> </table>	<i>SLO</i>	Prognostični vpliv CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih	<i>ANG</i>	Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma
<i>SLO</i>	Prognostični vpliv CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih				
<i>ANG</i>	Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma				
Opis	<table border="1"> <tr> <td><i>SLO</i></td> <td>Raziskovali smo napovedno vrednost CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih za preživetje pacientov. Ugotovili smo, da je v malignih gliomih manj kalikreina 6, ki pa ne vpliva na prognozo za paciente. Nasprotno pa je barvanje CD68 in katepsina B v gliomih uporabno za prognozo preživetja pacientov. Ta ugotovitev poleg potrditve znane vloge katepsina B v invaziji in angiogenezi kaže na sodelovanje CD68 v napredovanju gliomov.</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>The prognostic significance of CD68 and kallikrein 6 for survival of brain cancer patients was investigated. We found that Kallikrein 6 was down-regulated in malignant glioma, but this differential expression did not have an impact on patient prognosis. In contrast, immunostaining of glioma tissue for CD68 and for cathepsin B may be used for prognosis of survival in these patients. This finding suggests that besides the known role of cathepsin B in invasion and angiogenesis, CD68 may be also associated with glioma progression.</td> </tr> </table>	<i>SLO</i>	Raziskovali smo napovedno vrednost CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih za preživetje pacientov. Ugotovili smo, da je v malignih gliomih manj kalikreina 6, ki pa ne vpliva na prognozo za paciente. Nasprotno pa je barvanje CD68 in katepsina B v gliomih uporabno za prognozo preživetja pacientov. Ta ugotovitev poleg potrditve znane vloge katepsina B v invaziji in angiogenezi kaže na sodelovanje CD68 v napredovanju gliomov.	<i>ANG</i>	The prognostic significance of CD68 and kallikrein 6 for survival of brain cancer patients was investigated. We found that Kallikrein 6 was down-regulated in malignant glioma, but this differential expression did not have an impact on patient prognosis. In contrast, immunostaining of glioma tissue for CD68 and for cathepsin B may be used for prognosis of survival in these patients. This finding suggests that besides the known role of cathepsin B in invasion and angiogenesis, CD68 may be also associated with glioma progression.
	<i>SLO</i>	Raziskovali smo napovedno vrednost CD68 in kalikreina 6 v človeških gliomih za preživetje pacientov. Ugotovili smo, da je v malignih gliomih manj kalikreina 6, ki pa ne vpliva na prognozo za paciente. Nasprotno pa je barvanje CD68 in katepsina B v gliomih uporabno za prognozo preživetja pacientov. Ta ugotovitev poleg potrditve znane vloge katepsina B v invaziji in angiogenezi kaže na sodelovanje CD68 v napredovanju gliomov.			
<i>ANG</i>	The prognostic significance of CD68 and kallikrein 6 for survival of brain cancer patients was investigated. We found that Kallikrein 6 was down-regulated in malignant glioma, but this differential expression did not have an impact on patient prognosis. In contrast, immunostaining of glioma tissue for CD68 and for cathepsin B may be used for prognosis of survival in these patients. This finding suggests that besides the known role of cathepsin B in invasion and angiogenesis, CD68 may be also associated with glioma progression.				
Objavljeno v	STROJNIK, Tadej, KAVALAR, Rajko, ZAJC, Irena, DIAMANDIS, Eleftherios P., OIKONOMOPOULOU, Katerina, LAH TURNŠEK, Tamara. Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma. Anticancer res., 2009, vol. 29, no. 8,				

		str. 3269-3279.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3389503
2.	Naslov	SLO Spontana maligna transformacija mezenhimskega matičnega celice odseva medsebojno kontaminacijo: vračanje področja raziskave v začetno smer
		ANG Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track
	Opis	SLO Veliko skupin, vključno z našo, je objavilo svoje izsledke o spontani transformaciji mezenhimskega matičnega celice. Upoštevajoč napotek celičnih bank smo opravili primerjalno analizo DNA prstnega odtisa med mezenhimijskimi matičnimi celicami (MSC) in njihovimi transformiranimi derivati. Analiza je pokazala, da so transformirane MSC v vseh laboratorijih izvirale iz rakavih celičnih linij. Naša opažanja ponovno poudarjajo zahtevo po natančni kontroli postopkih gojenja primarnih celičnih linij kot so MSC, ki bi bile primerne za uporabo v terapiji.
		ANG We and others have published results of spontaneous transformation of human mesenchymal stem cells (MSC). Inspired by the recent focus on misidentification of cell lines, we did DNA fingerprinting and/or short tandem repeat analysis comparing the normal MSC with their transformed counterparts. The analysis showed that the transformed MSC in all tested laboratories were cross-contaminated with human cancer cell lines. Our observations underscore the need for stringent cell culture procedures when it comes to the use of primary cell cultures, including MSC, for therapeutic purposes.
	Objavljeno v	TORSVIK, Anja, PRIMON, Monika, LAH TURNŠEK, Tamara, MOTALN, Helena. Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. Cancer res. (Baltimore), 2010, vol. 70, no. 15, str. 6393-6396. http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1305 , doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1305.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2266703	
3.	Naslov	SLO Človeške mezenhimske matične celice in njihova uporaba v celičnih terapijah
		ANG Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies
	Opis	SLO Napredna ciljna zdravljenja velikokrat ne pridejo v upoštevanje pri zdravljenju visoko invazivnih in infiltrativnih tumorjev, kot je glioblastom, čigar celice imajo močno povečan migracijski in invazijski potencial. Na pluripotentnih humanih mezenhimijskih celicah potekajo intenzivne raziskave z namenom osnivanja novih strategij zdravljenja glioblastoma. Lastnosti celic MSC, vključno z njihovo sposobnostjo migracije v GBM in spreminjanje imunskega odziva smo dokazali in o njih razpravljali v tem preglednem članku.
		ANG Advanced drug targeting of tumor cells is often impossible when treating highly invasive and infiltrative tumours such as glioblastoma, because of tumour cell's high migration and invasiveness. Pluripotent human mesenchymal stem cells have been extensively studied and strategies are being proposed for treating incurable cancers. Their own intrinsic properties involving homing to GBM cells and immunomodulatory potency have been demonstrated and discussed in this review paper.
	Objavljeno v	MOTALN, Helena, SCHICHOR, Christian, LAH TURNŠEK, Tamara. Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies. Cancer (Print), 2010, vol. 116, no. 11, str. 2519-2530. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25056 , doi: 10.1002/cncr.25056.
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2201167	
4.	Naslov	SLO Cisteinski kathepsini in cistatini kot biološki označevalci raka
		ANG Cysteine cathepsins and cystatins as cancer biomarkers
	Opis	SLO Vabljeni pregledni članek v knjigi "The Cancer Degradome", izdani ob koncu 5-letnega istoimenskega Integriranega projekta v okviru FP6 -EU, govori o vlogi proteaz v raku. Avtorji so bili povabljeni za podajo pregled o klinični uporabi lizosomskih cisteinskih proteinaz- kathepsinov in njihovih inhibitorjev

			- cistatinov, saj imajo na tem področju obširen opus objav.
		ANG	The theme of invited review paper published in "The Cancer Degradome" book at the end of 5-years long EU-6FP-Integrated Project CANCERDEGRADOME is a role of proteases in cancer. The authors with a considerable number of papers on the subject wrote a review on clinical use of lysosomal cysteine proteases, cathepsins and their inhibitors, cystatins.
	Objavljeno v		LAH TURNŠEK, Tamara, OBERMAJER, Nataša, DURAN ALONSO, Maria Beatriz, KOS, Janko. Cysteine cathepsins and cystatins as cancer biomarkers. V: EDWARDS, Dylan R. The Cancer Degradome : Proteases and Cancer Biology. New York: Springer, 2008, str. 585-623.
	Tipologija		1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
	COBISS.SI-ID		2371185
5.	Naslov	SLO	Humane mezenhimske celice spreminjajo obnašanje gliomskih celic U87
		ANG	Human mesenchymal stem cells alter the behaviour of U87 glioma cells
	Opis	SLO	Humane mezenhimske matične celice (hMSC) so matične celice z imunskim vplivom na tumorje. V kokulturah hMSC in gliomskih celic U87 smo potrdili, da gliomske celice zvišajo proliferacijo in invazijo hMSC, te pa imajo nasproten učinek na gliomske celice. Odkrivanje mehanizmov interakcij med temi celicami je nujno za razvoj novih terapevtskih metod za zdravljenje glioblastomov.
		ANG	Human mesenchymal stem cells (hMSC) are stem cells with proven immunomodulatory effects on tumours. In co-culture conditions it was confirmed that glioma cells increase proliferation and invasion of hMSC, whereas hMSC have the opposite effect on glioma cells. The unravelling of mechanisms of these cells interactions are essential for development of new cell-based therapies.
	Objavljeno v		MOTALN, Helena, DURAN ALONSO, Maria Beatriz, SCHICHOR, Cristian, LAH TURNŠEK, Tamara. Human mesenchymal stem cells alter the behaviour of U87 glioma cells. V: Glioma Invasion Forum 2009, September 10-12, Piran, Slovenia. Programme & abstracts. [Ljubljana: National institute of biology, 2009], str. 30.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		26412761

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Matične celice - znanstveni, zdravstveni in podjetniški izziv
		ANG	Stem cells- scientific, health and enterprise challenge
	Opis	SLO	Matične celice so primitivne celice, ki imajo velik potencial zorenja v specializirane celice in so naravni način obnavljanja tkiv ter zato uporabne v regenerativni medicini. Klinična uporaba matičnih celic namreč zahteva visoko strokovno podporo in sodobno tehnološko opremo. Nedavno smo tudi v Sloveniji ustanovili Center za matične celice (CMC).
		ANG	Stem cells are pluripotent cells with unlimited potential to differentiate into specialized cells of all tissues/organs, where they are responsible for tissue self-renewal ability and can therefore be utilized in regenerative medicine. Clinical use of stem cells especially requires high tech expertise and equipment. Recently, we have established a Centre of excellence for Stem Cells in Disease and Therapy (CMC).
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		LEVIČAR, Nataša, MOTALN, Helena, LAH TURNŠEK, Tamara. The National Assembly : lecture title : Stem cells-the scientific, medical and entrepreneurial challenge. Quark (Engl. ed.). [English ed.], 2010, str. 42-46. Odmevi v javnosti: DELO – Znanost 18.11.2009; Članek z naslovom »Obetavne matične celice« VEČER 28. Nov 2009: Intervju s prof. Tamaro Lah Turnšek v članku z naslovom »Najboljši časi pri nas žal niso opazni«

	Tipologija	1.04	Strokovni članek
	COBISS.SI-ID	2336591	
2.	Naslov	SLO	EU-6FP503297: Inovativni diagnostični markerji, terapevtske tarče in učinkovine za tumorsko označevanje, CANCERDEGRADOME
		ANG	EU-6FP503297: Innovative diagnostic markers, therapeutic targets and tumour imaging agents, CANCERDEGRADOME
	Opis	SLO	To je najbolj vse obsežen multinacionalni (36 partnerjev) integriran projekt na področju proteinaz v raku. Cilj projekta je bilo raziskovanje vključenosti vseh zunajceličnih proteaz, ki jih celice potrebujejo za komunikacijo s svojim mikrookoljem in kompleksne vloge teh proteaz pri nastanku in razvoju raka. Na podlagi povezav v tem projektu so nastale številne mednarodne povezave in sodelovanja, katerih rezultati so dobre objave, objavljena pa je tudi monografija (Cancerdegradome book, glej znanstvene dosežke za opis).
		ANG	This is a multinational (36 partners) integrated project of the research of proteinases in cancer. The goal of the project was to study the involvement of all extracellular proteases, needed by cells for their communication with the tumour microenvironment and their complex roles in the origin and cancer development. It contributed to understanding of the proteolytic processes in initiation and development of cancer and to development of new cancer therapies. Numerous scientific collaborations were established and at the end of the project, a monography was published (Cancerdegradome book).
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov	
	Objavljeno v	LAH TURNŠEK, Tamara, OBERMAJER, Nataša, DURAN ALONSO, Maria Beatriz, KOS, Janko. Cysteine cathepsins and cystatins as cancer biomarkers. V: EDWARDS, Dylan R. The Cancer Degradome : Proteases and Cancer Biology. New York: Springer, 2008, str. 585-623.	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
COBISS.SI-ID	2371185		
3.	Naslov	SLO	ORGANIZACIJA ZAPOREDNIH MEDNARODNIH KONFERENC o eksperimentalni in translacijski onkologiji –CETO (2008 in 2010)
		ANG	Organisation of Conferences on Experimental and Translational Oncology–CETO (2008, 2010)
	Opis	SLO	Konferenca CETO je organizirana z naraščajočo mednarodno udeležbo znanstvenikov iz EU in ZDA. Pomen konference je v tem, da združuje temeljne raziskave z uporabnimi raziskavami in s kliničnimi študijami. S tem pospešuje prehod med laboratorijskimi raziskavami in bolnikom, v čemer je njen uporabni vidik. Konferenca tudi prispeva k mreženju in mobilnosti med slovenskimi in mednarodnimi skupinami.
		ANG	CETO Conference is organised every second year with growing international participation of European and American scientists. Its significance is in combination of basic and applied research with clinical studies to promote the transition between laboratory research and the patients' treatment. CETO Conference contributes in establishing scientific connections and increase mobility between Slovene and international groups.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	6th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 24-28, 2010, SERŠA, Gregor, KOS, Janko, LAH TURNŠEK, Tamara, KRANJC, Simona (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2010. 175 str. ISBN 978-961-91302-3-0	
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
COBISS.SI-ID	250253824		
4.	Naslov	SLO	Matične celice ponujajo tudi priložnost za naložbe
		ANG	Stem cells offer investment chances
	Opis	SLO	Na Oddelku za genetsko toksikologijo in biologijo raka, Nacionalnega inštituta za biologijo, razvijamo metodologije za optimizacijo in raziskave učinkov mezenhimskih matičnih celic. To je nova znanost, ki daljnovidnim omogoča dolgoročne naložbe.
			At Department of Genetic Toxicology and Cancer Biology, National Institute

		ANG	of Biology, we develop the optimisation methods and investigate the effects of mesenchymal stem cells. This new scientific field offers a chance for a long-term investment.
Šifra	B.06	Drugo	
Objavljeno v	MOTALN, Helena, LAH TURNŠEK, Tamara. Matične celice ponujajo tudi priložnost za naložbe. Finance. [Tiskana izd.], 15. jul. 2009, št. 134, str. 20-21.		
Tipologija	1.05	Poljudni članek	
COBISS.SI-ID	26380761		
5.	Naslov	SLO	ORGANIZACIJA MEDNARODNEGA SREČANJA GLIOMA INVASION FORUM 2009, Piran, Slovenija, Sept 10-12, 2009
		ANG	Organisation of international meeting GLIOMA INVASION FORUM 2009, Piran, Slovenija, Sept 10-12, 2009
	Opis	SLO	Več članov raziskovalne skupine je bilo v organizacijskem odboru ali je na srečanju predstavilo svoje prispevke. Mednarodno srečanje je bilo organizirano v obliki neformalne, sproščene delavnice, ki je omogočala predstavitev dela predvsem mlajšim raziskovalcem na področju invazivnosti glioblastomov in aktivno udeležbo vseh v diskusijah, ki so sledile predstavitev.
		ANG	Several members of our research groups were also the members of Organising Committee or presented their work. International meeting was organised in a form of a relaxed workshop that enabled the younger scientists on the field of invasiveness of glioblastoma to present their work and to take an active part in the discussions that followed the presentations.
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Glioma Invasion Forum 2009, September 10-12, Piran, Slovenia. Programme & abstracts. [Ljubljana: National institute of biology, 2009], Zavedeno: http://www.nib.si/index.php/aktualno/dogodki/130-glioma-invasion-forum.html	
	Tipologija	2.31	Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID	3394623	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

<p>1. Ustanovitev Centra za matične celice (CMC) – konzorcij slovenskih javnih in zasebnih ustanov 9.7.2009</p> <p>Namen 11 raziskovalnih in gospodarskih inštitucij je bil skupni znanstveni in podjetniški potencial usmeriti v razvoj biotehnoških produktov in s tem omogočiti tako dostopnost zahtevne celične terapije v Sloveniji v bodoče kot tudi izkoristiti to visoko tehnološko tržno nišo na novih evropskih in svetovnih trgih.</p> <p>D.04 Pobuda za uvedbo novega raziskovalnega področja v Sloveniji 2.14 Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)</p> <p>Zavedeno: http://www.nib.si/index.php/aktualno/novice/289-nib-je-s-partnerji-ustanovil-center-maticnih-celic.html http://www.rtv slo.si/zdravje/maticne-celice-od-simptomov-k-vzrokom-bolezni/207130 http://www.infotv.si/?p=novica&id=3543 http://www.siol.net/slovenija/znanost_in_okolje/2009/07/maticne_celice.aspx http://www.dnevnik.si/novice/zdravje/1042281951 http://www.radioaktual.si/?mod=aktualno&action=viewOne&ID=14321</p> <p>2. Dobitnica Lapajnetove nagrade (17.11.2010), ki jo podeljuje SBD za vrhunske dosežke na področju biokemijskih znanosti na znanstveno-raziskovalnem ali pedagoškem področju, prof. dr. Tamara Lah Turnšek (E.01)</p> <p>Dr. Lahova se ukvarja s proteolizo, bolj specifično lizosomski katepsini, predvsem raziskave uporabnosti proteaz in njihovih inhibitorjev v diagnozi in zdravljenju rakavih obolenj. Odličnost</p>
--

izkazuje tudi na drugih področjih; v uveljavitvi naše znanosti v tujini s sodelovanjem s tujimi inštitucijami, vodenjem mednarodnih projektov, vabljenimi predavanji, in organizacijo mednarodnih konferenc. Veliko je naredila za popularizacijo znanosti v Sloveniji, usmerjala je znanstveno politiko in uspešno sodelovala pri univerzitetnem študiju na Univerzi v Ljubljani in Podiplomski šoli Jožefa Stefana (D01, D08, D09, D10).

Zavedeno: <http://www.nib.si/index.php/aktualno/novice/374-prof-dr-tamara-lah-turnek-prejela-lapajnetovo-nagrado-za-vrhunske-doseke-na-podroju-biokemijskih-znanosti-.html>

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

V času, ko je bil projekt zastavljen, je predstavljal prve korake k določitvi mezenhimske celice pridobljenih iz popkovnične krvi/popkovnice, kot potencialnih vektorjev pri zdravljenju raka in do tedaj še ni bilo znanstvenih objav s tega področja, s čimer je naš predlog predstavljal popolnoma novo idejo. Prav tako je bilo zelo malo objav, ki bi se osredotočala na vpliv MSC iz popkovnice na gliome. Med časom poteka projekta pa je bilo objavljenih kar nekaj člankov, ki potrjujejo aktualnost in pomembnost teme našega projekta. V zadnjih letih narašča število raziskav, kar priča, da je tema našega projekta sledi najaktualnejšim raziskavam na področju izolacije in delovanja MSC.

Ni nam uspelo pripraviti stabilnih kultur MSC iz popkovnične krvi, verjetno zaradi njihove nizke vsebnosti v sami krvi. Kljub negativnemu izidu naporov s popkovnično krvjo menimo, da je ta rezultat potrebno objaviti, saj so upanja povezana s shranjevanjem popkovnične krvi za kasnejše zdravljenje, morda previsoka.

Tekom projekta smo potrdili, da predstavlja popkovnica alternativni vir kostnemu mozgu pri izolaciji mezenhimske matične celice, pri čemer so naše raziskave pokazale tudi, da ne prihaja do transformacije MSC celic, kar bi morda lahko spodbujalo škodljivo delovanje gliomskih celic in onemogočilo uporabo MSC pri zdravljenju tumorjev.

Ključno vprašanje našega projekta, ali se lahko mezenhimske matične celice uporabijo kot vektorji v boju proti gliomom oz. glioblastomom, ki veljajo za ene najslabše ozdravljivih oblik raka, je deloma odgovorjeno. Rezultati naših raziskav kažejo, da MSC delujejo na glioblastomske celice kulture z zaviranjem njihove proliferacije in invazije ter spodbujajo pojav senescence. Identifikacija citokinov, ki so vključeni v interakcijo med MSC in glioblastomskimi celicami je nakazala nove citokine, za katere do sedaj ni veljalo, da vplivajo na invazijo tumorskih celic. To odpira nov spekter vprašanj o samem delovanju MSC celic in predstavlja dobro podlago za nadaljnje raziskave na področju uporabe MSC pri zdravljenju glioblastomov.

ANG

When the project was originally proposed it presented the first steps in characterisation of mesenchymal stem cells (MSC) acquired from cord blood/cord, to be used as potential vectors in therapies of cancer. At the time, there were no scientific publications covering that field yet and our proposal presented a completely new idea. Further, there was very little known about the influence of MSC from the umbilical cord on gliomas. During the duration of this project however, several papers were published in the field confirming the actuality and significance of the subject. In the last few years the number of publications is constantly increasing, testifying that the theme of this project followed the lines of most actual and advanced research in the field of isolation and function of MSC.

We did not manage to establish a stable culture of MSC from umbilical cord blood, possibly due to the low number of these cells in the blood itself. In our opinion, this is an important result worth publishing, as the expectations concerning preservation of umbilical cord blood might be too high.

During our project we confirmed that umbilical cord presents an important alternative source to bone marrow in mesenchymal stem cells isolation. Further, we did not observe MSC's transformation that would stimulate the harming activity of glioma cells and render the potential use of MSC in cancer therapy impossible.

The key question of our project, if the mesenchymal stem cells could be applied as vectors in glioblastoma, extremely rarely curable type of cancer, is partially answered. The results of our research have shown that MSC hindered the glioblastoma cells by inhibiting their proliferation and invasion and stimulate their senescence. Identification of cytokines involved in interaction between MSC and glioblastoma cells indicated several new cytokines that were not previously considered to affect the tumour cells invasion. That opens a full new range of questions on the

function of MSC and presents a firm basis for further research in application of MSC in therapy of gliomas.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Raziskave na področju mezenhimskih matičnih celic predstavljajo novo vejo v celični biologiji, kot tudi na področju razvoja novih zdravil in v regenerativni medicini. Osnovni cilj našega projekta je bila določitev potenciala MSC pridobljenih iz popkovnične krvi/popkovnice pri zdravljenju gliomov. Identifikacija virov, ki bi omogočali pridobitev zadostnega števila dovolj kvalitetnih celic za nadaljnjo uporabo pri zdravljenju, je zato ključnega pomena. V Sloveniji ima banka darovalcev kostnega mozga omejene kapacitete, zato predstavlja izolacija, karakterizacija in gojenje mezenhimskih matičnih celic iz popkovnice nov vir teh celic, ki bi lahko bil izrednega pomena za Slovenijo v zdravljenju nekaterih oblik raka. Bank popkovnične krvi je v Sloveniji kar nekaj, tako tujih kot domačih podjetij, zato je tematika o njihovi uporabi zelo aktualna, saj morajo darovalci vedeti, kako uporaben je njihov biološki material za morebitno zdravljenje.

Klinična uporaba matičnih celic zahteva visoko strokovno podporo in sodobno tehnološko opremo, zato smo tudi v Sloveniji leta 2009 ustanovili Center za matične celice (CMC), ki ga sestavlja 11 raziskovalnih in gospodarskih partnerjev, tudi naš inštitut in Educell d.o.o.

Kljub rezultatom naše raziskave ostaja še mnogo neodgovorjenih vprašanj. Odgovori na slednje bi omogočili dokončno potrditev primernosti uporabe MSC za zdravljenje, zato upamo, da bomo naše raziskave medsebojnega vpliva MSC in glioblastomov lahko v novi obliki in z novimi spoznanji tudi nadaljevali.

ANG

The research in the field of mesenchymal stem cells represents a new direction in cell biology as well as in new treatments development and in regenerative medicine. The main aim of the current project was to identify the potential value of MSC acquired from umbilical cord blood/umbilical cord in treatment of gliomas. Therefore, it was of vital importance to identify the alternative source, which would enable us to isolate MSC of high quality and in sufficient number. As the Slovene bank of bone marrow donors has very limited capacities, the isolation, characterisation and culturing of MSC from umbilical cord is very important for Slovenia in potential treatment of some types of cancer. There are several umbilical cord blood preservation banks in Slovenia, from Slovenian as well as from foreign enterprises, for which the information on the use of the cells from this source is very important, as the donors should be aware of the limits of their biological material for treatment.

The clinical application of stem cells requires a high expert knowledge support and sufficient technological equipment. Therefore a Slovenian Stem Cells Centre was established in 2009, joining 11 scientific and commercial partners, including our Institute and Educell company.

Despite the results of our project, many questions remain unanswered. Only these answers would enable the final confirmation of the suitability of MSC for cancer treatment. Following the results of this project, we hope to continue the study of interactions between MSC and glioblastoma in the new form.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
	Zastavljen cilj <input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text" value="V celoti"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Zastavljen cilj <input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text" value="V celoti"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja

	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	

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

F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

V projektu sicer nismo direktno izboljševali zdravstvene diagnostične metode, vendar smo izboljšali/optimizirali metodo izolacije mezenhimskim matičnih celic (MSC), ki je za to potrebna. Tekom projekta smo bili prisiljeni spremeniti vir MSC (popkovnica-Whartonova žolica), kar je prav zaradi vprašljivosti uspešne izolacije MSC iz popkovnične krvi za potencialno zdravljenje zelo pomemben rezultat zaradi naraščajočega števila bank popkovnične krvi doma in v tujini.

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: Optimizacija nove metode	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<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 checked="" type="radio"/>	<input 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:					

Komentar

Potencialni vpliv končanega projekta je predvsem v razvoju in optimizaciji metode za izolacijo MSC iz alternativnega vira kostnemu mozgu in za potencialno uporabo the celic v zdravljenju glioblastomov, ki je ena najnevarnejših in najtežje ozdravljivih oblik raka.

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer	Educell, podjetje za celično biologijo, d.o.o.
----	-------------------	--

Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		54.718,00	EUR
Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		25,00	%
Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
	1.	Matične celice - znanstveni, zdravstveni in podjetniški izziv	B.04
	2.	Razvoj metode za izolacijo mezenhimskih matičnih celic (MSC) iz popkovnice in njihova karakterizacija	F.01
	3.	Popkovnica predstavlja dober alternativni vir MSC kostnemu mozgu. Ne prihaja do transformacije MSC.	F.02
	4.	MSC delujejo na glioblastomske celične kulture z zaviranjem njihove proliferacije in invazije ter spodbujajo pojav senescence.	F.02
	5.	Ustanovitev centra za matične celice - CMC	D.03
Komentar	<p>Matične celice so pomembno orodje v bazičnih raziskavah in pomembna podlaga za njihove potencialne uporabe v terapevtske namene. Projekti, vezani na razvoj terapevtskih aplikacij, so podjetniško privlačni, čeprav je razvojni cikel takih projektov do faze komercializacije pogosto precej dolg. Standardizirani postopki izolacije matičnih celic so nujna podlaga za tehnološko uporabo le -teh in za razvoj potencialnih terapevtskih aplikacij. V popkovnici smo karakterizirali populacije celic, ki izkazujejo multipotentnost in so primerljive z matičnimi celicami iz kostnega mozga. Glede na različne karakteristike in dostopnost matičnih celic iz različnih delov telesa, je iskanje novih virov MSC pomembno, saj lahko predstavljajo bolj optimalen vir celic za določene specifične klinične uporabe. Ugotovljen zaviralni učinek MSC na rast glioblastomskih celičnih kultur kaže na potencialno klinično aplikacijo tudi v terapiji glioblastomov.</p> <p>Center za matične celice je bil ustanovljen z namenom formiranja centra odličnosti. Ne glede na to center predstavlja pomembno podlago za izmenjavo znanj in strokovno povezovanje med partnerji centra.</p>		
Ocena	<p>V skladu s predlogom projekta je bil razvit in optimiziran postopek za vzpostavitev in karakterizacijo kulture mezenhimskih matičnih celic (MSC) iz popkovnice, ki je v primerjavi z MSC pridobljenimi iz kostnega mozga sorazmerno lahko dostopen alternativni vir MSC. Te celice iz alternativne vira (popkovnica) predstavljajo potencialne vektorje pri zdravljenju raka, saj je prav pri rakavih bolnikih delež njihovih lastnih mezenhimskih matičnih celic iz kostnega mozga zelo nizek, proliferacijski potencial celic pa slab.</p>		
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
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Irena Zajc	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana,

21.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/108

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ 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](#)

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

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

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁷ 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](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija - izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01

DA-C9-14-E8-6E-EB-72-53-7A-02-2A-81-0D-A3-C8-8F-8A-A2-24-88