

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/134



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J1-4044
<b>Naslov projekta</b>	Apoptotično delovanje alkilpiridinijevih spojin na celice pljučnega adenokarcinoma
<b>Vodja projekta</b>	6905 Tom Turk
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	7158
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje projekta</b>	07.2011 - 06.2014
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	105 Nacionalni inštitut za biologijo 106 Institut "Jožef Stefan" 302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 406 Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 NARAVOSLOVJE 1.03 Biologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	1 Naravoslovne vede 1.06 Biologija

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>1</sup>

SLO

V projektu smo opredelili bistvene premise, ki se tičejo toksičnosti sintetičnih analogov alkilpiridinijevih polimerov. Preiskovali smo jih v in vivo in v in vitro razmerah. Ugotovili smo, da so odmerki, ki so potrebni za citotoksično delovanje na celice rakastih linij nekajkrat manjši kakor za normalne celice, ti pa so bistveno

manjši kakor za soroden analog v in vivo poskusih na podganah in miših. V prvih poskusih in vitro smo poleg citotoksičnosti na rakaste in normalne celice ugotavljali tudi vpliv APS8 na stopnjo apoptoze, kar smo dosegli z diferencialnim barvanjem in meritvami na pretočnem citometru. APS8 povzroči, da rakaste celice veliko prej in hitreje vstopajo v zgodnjo in tudi pozno fazo apoptoze kakor normalne celice. Preverjali smo tudi delovanje nikotina, ki v nastanku pljučnega karcinoma igra vlogo tumorskega promotorja z vezavo na nAChR in posledično aktivacijo holinergične zanke, ki prepreči apoptozo rakastih celic. Pričakovano smo ugotovili, da izpostavitve celic nikotinu zmanjša njihov prehod v apoptotične faze. Obseg inhibitornega učinka nikotina na apoptozo rakastih celic pa je manjši, če so bile celice predhodno izpostavljene APS8, kar potrjuje našo tezo da APS kot antagonisti nAChR delujejo na rakaste celice z izraženimi nAChR izrazito proapoptotično, na normalne celice, ki ne izražajo ali izražajo te receptorje v manjšem številu, pa skoraj ne vplivajo. Poskusi in vivo so pokazali, da ni indicev, ki bi kazali na vpletenost holinergičnih dejavnikov v toksičnost preiskušane spojine. Preiskušani analog je šibko toksičen, toksičnost se odrazi v relativno visokih odmerkih in je bolj posledica lize eritrocitov in hiperkalemije oz. poškodb pljučnega ožilja. To je nekako v skladu s pričakovanji in podobno rezultatom, ki smo jih že poznali iz poskusov z naravnimi alkilpiridinijevimi polimeri dobljenimi iz morske spužve. Ti rezultati so predstavljali temelj za nadaljne raziskave v okviru zastavljenega projekta tako in vitro kakor tudi in vivo. Težišče naših raziskav smo v nadaljevanju premaknili na raziskave signalnih poti in učinkov, ki so povezani z blokado nAChR in vodijo v apoptozo rakastih ne pa tudi normalnih celic. Ugotovili smo, da APS8, ki ga vnesemo intratumorsko, učinkovito zavre ali celo popolnoma zatre rast ksenograftov pljučnega adenokarcinoma na SCID miših, zaradi česar menimo, da bi bile spojine kot je APS( lahko učinkoviti kemoterapevtiki za tiste oblike raka, katerih celice na svoji površini izražajo veliko število nAChR, predvsem podtipa  $\alpha 7$ .

ANG

In the project we first determined the necessary premises regarding toxicity of alkylpyridinium polymers. We have tested them *in vivo* as well *in vitro*. We found that cytotoxic doses which effect cancer cells are much smaller than those that are effective against normal cells. In addition the later doses are much smaller than those which cause toxic effect in experimental animals. In the beginning of the project we performed *in vitro* cytotoxicity assays using cancer and normal cell lines. By means of differential cell staining and flow cytometry we studied the ability of APS8 to induce apoptosis. Cancer cells are more prone to enter the early as well as late apoptosis if treated by APS8. Nicotine as an nAChR agonist has an important role as tumour promoter in the development of lung cancer. As anticipated we found that cell exposure to nicotine attenuates their transformation to apoptotic phases. This transformation is however attenuated if cells had been exposed to APS8 prior to nicotine treatment. This corroborates our thesis that APS8 are strong factor that enhance apoptosis in cancer cell lines which expresses nAChR but not in normal cells with low numbers of nAChR.

Experiments *in vivo* revealed that there is little evidence to prove cholinergic system is involved in the toxicity mechanism of APS8. This compound is only moderately toxic, showing toxicity only in rather high doses. The toxicity is most probably due to the lytic effects that increase blood potassium levels/hyperkalemia and limited damage of the pulmonary bloodstream. This goes along the results already obtained by natural alkylpyridinium compounds. The obtained results were necessary starting point for further research *in vitro* as well as *in vivo*. The focus of our research was shifted to the APS8 effects on signaling pathways, which are linked to the inhibition of nAChR and triggers apoptosis of cancer cells, while normal cells remain unaffected. We found that intra tumor injection of APS8 into human lung adenocarcinoma xenografts in SCID mice almost completely stop the tumor growth and in some cases even eliminates the entire tumor. This results make APS8 a promising candidate to develop new chemotherapeutic agent for treatment of those cancer forms whose cells express elevated nAChR numbers, predominantly those of the alpha 7 subtype.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>2</sup>

Na samem začetku projekta smo opravili raziskave z izbranimi alkilpiridinijevima analogoma APS8 in APS12-2 in vivo na poskusnih živalih. Te raziskave so opravili sodelavci projekta z Veterinarske fakultete UL, ki imajo za tovrstne poskuse ustrezna dovoljenja. Toksičnost analogov APS smo preverjali na miših in podganah. Rezultati so pokazali, da testirani analogi (APS-12-2, APS3 in APS8) niso zelo toksični (i.v. LD50 med 7.5 in 15 mg/kg miši) in v terapevtskih odmerkih ne povzročajo toksičnih učinkov na poskusnih živalih. Preliminarne poskuse na  $\alpha 7$  podtipu nAChR je opravil ameriški partner na University of Florida v okviru bilateralnega projekta SLO-USA. S sodelavci projekta z Nacionalnega inštituta za biologijo pa smo opravili večino poskusov na celičnih kulturah treh pljučnih celičnih linij. Dve od teh linij pripadata adenokarcinomskim rakastim celicam (A549) oz. skvamoznim rakastim celicam (SK-MES-1), ena pa je normalna celična linija pljučnih fibroblastov (MRC5), ki nam je rabila kot kontrola. Obe rakasti liniji celic pripadata tipu nedrobnih celic pljučnega raka (NSCLC). Z MTT testom smo določili kako izbrani sintetični alkilpiridinijev analog APS8 vpliva na rast in proliferacijo celic po 24, 48 in 72 urni izpostavljenosti. Koncentracije nad 100 nM statistično značilno znižajo preživetje rakastih pljučnih celičnih linij glede na kontrolo. APS8 močno inhibira rast rakastih celičnih linij A549 in SK-MES-1. Inhibicija je odvisna od koncentracije ter od časa izpostavljenosti. Celice normalne celične linije MRC-5 so bistveno bolj odporne na delovanje APS8, kajti tudi po inkubaciji s koncentracijo 1000nM APS8 je preživel dobrih 80% celic. Preverili smo tudi vpliv nikotina na proliferacijo vseh treh celičnih linij. Nikotin pozitivno vpliva na vse vrste celic in pospešuje rast. Delež apoptotskih celic smo določili z analizo na pretočnem citometru. Po 48 urni izpostavitvi celic APS8, nikotinu in kombinaciji obeh smo celice obarvali z aneksinom V označenim s FITC ter s propidijevim jodidom, s čimer smo spremljali stopnjo apoptoze. Izpostavitvev A549 celic APS8 povzroči od koncentracije odvisno apoptozo celic. Po dodatku nikotina se obarvanost celic spremeni, saj se delež živih celic zviša za približno 20% ob istočasni izpostavljenosti višjim koncentracijam APS8. Celice SK-MES-1 se po dodatku APS8 in nikotina obnašajo podobno kakor celice linije A549. Normalni pljučni fibroblasti MRC-5 so manj občutljivi na APS8. 500 nM koncentracija APS8 povzroči le 10% zmanjšano preživetje teh celic, hkrati dodatek nikotina pa zviša odstotek živih celic pri omenjeni koncentraciji APS8 za dodatnih 10%. Podobne rezultate smo dobili tudi pri 5x manjši koncentraciji (100 nM) in dvakrat višji koncentraciji APS8 (1000 nM). Drugi sklop raziskav je bil namenjen predvsem raziskavam vezave APS na nAChR in posledične inhibicije nekaterih podtipov nAChR, kot sta heteromerni nAChR, ki ga izražajo skeletne mišice in homomerni alfa 7 nAChR, ki ga izražajo živčne celice centralnega živčnega sistema in drobne ter nedrobne rakaste celice pljučnega skvamoznega karcinoma in adenokarcinoma. Ti podatki so pomembni zaradi opredelitve specifičnosti, morebitne toksičnosti preizkušanih snovi na živalih in delovanja na specifične podtipe nAChR, ki imajo različno vlogo pri nastanku rakastih obolenj oziroma za preživetje rakastih celic. Ugotovili smo, da je toksični učinek analoga APS3 posledica blokade mišičnega tipa nAChR, medtem ko je APS8 že v zelo nizki koncentraciji (1-3 nM) povzročil specifično in blokado alfa 7 nAChR, šele v okrog 100x višji koncentraciji pa tudi preprečil vezavo kompetitivnega inhibitorja, predstavnika kačjih tripričnih toksinov - bungarotoksina, kar kaže na nekompetitiven način inhibicije. Na treh celičnih linijah - normalnih pljučnih humanih fibroblastih in dveh rakastih linijah pljučnega skvamoznega ali adenokarcinoma, SKMES-1 in A549, smo preiskovali delovanje alkilpiridinijevega analoga APS8. Ugotovili smo, da je analog toksičen za obe rakasti celični liniji, ne pa tudi za normalne fibroblaste. Analog v obeh rakastih linijah sproži apoptozo, ki je v glavnem posledica aktivacije proapoptotskih dejavnikov intrinzične poti apoptoze. Poleg tega APS aktivira tudi kaspazo 9 pa tudi kaspazo 8, kar bi lahko kazalo tudi na pot apoptoze, ki jo sprožijo ligandi preko receptorjev smrti. Vsekakor smo z uporabo bioloških čipov, s katerimi lahko opredelimo izražanje pro-in antiapoptotskih dejavnikov ugotovili, da se je v primeru obeh rakastih celičnih linij po inkubaciji z APS8 statistično značilno povečalo izražanje pro-apoptotskih dejavnikov in istočasno prav tako statistično značilno zmanjšalo izražanje anti-apoptotskih dejavnikov. Poleg tega smo ugotovili, da APS8 statistično značilno izniči antiapoptotski učinek nikotina, kar smo opazili na obeh rakastih celičnih linijah. Premik v smer apoptoze na rakastih celicah po

izpostavitvi APS8 smo zasledili tudi s pretočno citometrijo in potrdili z meritvami spremembe mitohondrijskega potenciala. Teh učinkov pa nismo zasledili na normalnih humanih pljučnih fibroblastih (celična linija MRC5). Poleg učinka, ki ga ima APS8 na izražanje proapoptotskih dejavnikov v rakastih celicah smo v preliminarnih raziskavah tudi ugotovili, da APS8 negativno vpliva na proliferacijo celic rakastih linij in tudi zavira ožiljenje, kar dodatno odpira možnost za uporabo te in podobnih snovi v boju proti rakastim obolenjem, ki jih povzroča kajenje in s kajenjem povezane snovi v izpostavljenih dihalnih poteh. V nadaljevanju projekta smo raziskovali učinke APS8 na celice humanega adenokarcinoma (A549), kot modela za nedrobnoceličnega raka pljuč. APS8 po vezavi na nikotinske acetilholinske receptorje (nAChR) podtipa  $\alpha 7$  sproži signalne poti, ki pripeljejo do apoptoze celic A549. Zato smo podrobneje raziskali z APS8-povzročeno celično signalizacijo in preverili izražanje receptorjev  $\alpha 7$  nAChR. Vzpostavili smo protokol za detekcijo receptorja  $\alpha 7$  nAChR: i) na ravni RNA s pomočjo verižne reakcije s polimerazo v realnem času neposredno na celičnih lizatih in ii) na ravni proteinov s prenosom celičnih proteinov po Westernu in uporabo ustreznih protiteles. Ugotovili smo povišano izražanje receptorja  $\alpha 7$  nAChR pri celicah A549 na nivoju RNA in proteinov. Pri celicah raka prostate (Du145 in PC-3) ter celicah kolorektalnega raka (HT29 in LoVo) je izražanje receptorjev  $\alpha 7$ -nAChR bistveno manjše (tudi do 100-krat). S tehnologijo siRNA smo v celicah A549 prehodno utišali izražanje gena za receptor *CHRNA7*. Dosegli smo 98% utišanje na ravni RNA. Celice A549 in celice A549 z utišanim genom za receptor *CHRNA7* smo obdelali z APS8 (6 ur) ter preverili celično viabilnost, morebitno citotoksičnost APS8 in aktivacijo kaspaz 3/7. Opazili smo, da APS8 zmanjša viabilnost A549 in sproži apoptozo preko aktivacije kaspaz 3/7, vendar v izbranih koncentracijah (0,02-10  $\mu\text{M}$ ) in času delovanja ne delujejo citotoksično. Tak profil je značilen za snovi, ki povzročijo zaustavitev celičnega cikla. Enak učinek smo opazili tudi pri celicah z utišanim receptorjem, le da je do apoptoze prišlo šele pri 10 krat višji koncentraciji APS8. Z uporabo mikromrež s točkovno nanešenimi protitelesi smo podrobneje raziskali celično signaliziranje po vezavi APS8 na receptorje  $\alpha 7$ -nAChR v celicah A549. Ugotovili smo, da se po 5 minutah sprožijo signalne poti preko kinaz Erk1/2 in JNK ter transkripcijskega faktorja AP-1. Po 1 uri se poveča izražanje kinaze CDK6, ki ima ključno vlogo pri uravnavanju celičnega cikla. Po 24 urah se poveča izražanje mitohondrijskega proteina Smac/DIABLO, ki povzroči aktivacijo kaspaz preko poti citokrom c/Apaf-1/kaspaza 9. Ob vezavi agonistov na receptor  $\alpha 7$  nAChR pride do masovnega vdora kalcijevih ionov v celico. Zato smo začeli z meritvami  $\text{Ca}^{2+}$  na fluorescenčnem mikročitalcu. Z raziskavami na celicah A549 in celicah A549 z utišanim genom *CHRNA7*, ki smo jih izpostavili APS8, acetilholinu (fiziološkemu agonistu) ter kombinaciji obeh, smo poskušali potrditi specifično vezavo APS8 na receptor  $\alpha 7$  nAChR in vpliv te vezave na zmanjšanje znotrajcelične koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  ionov. V preteklem letu smo pokazali, da so nikotinski acetilholinski receptorji (nAChR) podtipa alfa 7 močno izraženi na površini celic humanega adenokarcinoma pljuč. Ti receptorji ob vezavi agonistov (acetilholin, nikotin ipd.) omogočijo selektiven vdor  $\text{Ca}^{2+}$  ionov v celice, ki povzroči depolarizacijo membrane in aktivacijo napetostno odvisnih  $\text{Ca}^{2+}$  kanalčkov ter MAPK signalnih poti. Nikotin in njegovi metaboliti na ta način aktivirajo transkripcijski faktor NF- $\kappa\text{B}$ , ki inducira vstop v S fazo celičnega cikla in proliferacijo rakavih celic. V zadnjem letu poteka projekta smo preverili hipotezo, ali lahko antagonisti nAChR, kot je APS8, z zaviranjem zgoraj opisane  $\text{Ca}^{2+}$  signalizacije preprečijo proliferacijo pljučnih rakavih celic. Meritve  $\text{Ca}^{2+}$  smo sprva opravljali na fluorescenčnem mikročitalcu, a smo se zaradi slabe ponovljivosti poskusov kasneje lotili merjenja  $\text{Ca}^{2+}$  s konfokalnim mikroskopom. Celice A549 in celice A549 z siRNA utišanim receptorjem  $\alpha 7$  nAChR smo naložili s Fluo-4 fluorescentnim indikatorjem za  $\text{Ca}^{2+}$  in jih nato obdelali s fiziološkim agonistom acetilholinom, s specifičnim agonistom  $\alpha 7$  nAChR, z nikotinom, z APS8 oziroma posameznimi kombinacijami. Preverili smo različne koncentracije spojin in različne časovne intervale izpostavljenosti. Ugotovili smo, da se celice A549 različno odzivajo na acetilholin in nikotin (odzove se približno 40% celic; odziv traja le nekaj sekund). Pri specifičnem agonistu pa je bil ta odziv še manjši. APS8 v testiranih koncentracijah ni povzročil vdora  $\text{Ca}^{2+}$  v celice. Po predhodni inkubaciji celic z APS8 se celice na acetilholin odzovejo v bistveno manjši meri, zato sklepamo, da APS8

blokira vdor Ca<sup>2+</sup>. S tem smo pokazali, da bi APS8 lahko uporabili pri zdravljenju nedrobnoceličnega raka pljuč, kot specifičnega zaviralca celične proliferacije. Nadaljevali smo tudi raziskave in vivo na SCID miškah, ki smo jih na kožo vstavili presadke humanega pljučnega adenokarcinoma celične linije A549. Tumorske celice so v histološki analizi in markiranju s protitelesi kazale veliko število nAChR. Ker so preliminarni rezultati pokazali, da že enkratni intratumorski vnos v koncentraciji 4mg/kg sprva popolnoma zavre rast tumorjev, a čez približno 30 dni pride do remisije tumorjev, smo s poskusi nadaljevali tako, da smo v določenih časovnih intervalih doziranje APS8 trikrat ponovili in tako pri petih od šestih tumorjev njihovo rast ustavili. Po približno 45 dneh od prve aplikacije so tumorji začeli ponovno rasti, vendar je bila rast počasnejša. Menimo, da APS8 deluje kot izredno dober kemoterapevtik in da je remisija tumorjev povezana le z lastnostmi SCID miši, ki so imunonekompetentne in ne morejo v celoti odstraniti majhnega števila preživelih tumorskih celic. Iz teh celic nato lahko zraste nov tumor, kar se pri miškah z neokvarjenim imunskim sistemom verjetno ne bi zgodilo.

#### **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

Ocenjujemo, da sta realizacija programa in realizacija zastavljenih ciljev projekta potekala v skladu z načrtovanimi poskusi znotraj terminskega okvira. Zaradi tega smo kar nekaj časa razmišljali tudi o prijavi patenta, česar pa zaradi pomanjkanja denarja nismo mogli realizirati. Tako smo se na koncu raje odločili za objavo članka v vrhunski reviji s področja molekularne biologije raka, ki je v pripravi. Zaradi kompleksnosti signalnih poti in njihovih povezav z delovanjem ligandov, ter novih vprašanj, ki so se porajala ob dobljenih rezultatih, smo med samim raziskovanjem cilje projekta nekoliko prilagodili oziroma razširili. Predvsem smo vpeljali nekatere metode, kot je utišanje genov za nekatere podtipe nAChR s specifičnimi siRNA v rakastih celičnih linijah, kar nam bo dalo odgovore na vprašanje ali so v teh celicah nAChR dejansko predvideni receptorji prav ti receptorji, katerih blokada sproži apoptozo v rakastih celicah. Z metodama RT PCR in prenosom po Westernu pa smo poskušali opredeliti obseg ekspresije teh receptorjev na površini rakastih in normalnih celic, kar bi nam lahko dalo odgovore glede povezave med količino izraženih nAChR in obsegom apoptoze v različnih tipih celic (rakastih in normalnih). Ocenjujemo, da smo v projektu realizirali večino zastavljenih ciljev. Zaradi dragih raziskav, ki vključujejo uporabo mikromrež in bioloških čipov ter obsežno bioinformacijsko analizo, nismo bolj podrobno pojasnili celične signalizacije, ki vodi v apoptozo tumorskih celic, ko te izpostavimo APS8. S temi raziskavami bi lahko nadaljevali le s povečanim obsegom raziskovalnih sredstev ali vsaj s podaljšanjem projekta v sedanjem obsegu, pri čemer bi bile tovrstne raziskave zastavljene kot glavni cilj projekta. Prav tako nismo v celoti realizirali raziskav, ki smo jih nameravali opraviti z ameriškim partnerjem v okviru bilateralnega projekta, ki je med trajanjem našega projekta potekel. Opravili smo elektrofiziološke meritve na alfa7 podtipu nAChR, ne pa tudi na nekaterih drugih podtipih, ki bi bili lahko vpleteni v celično signalizacijo, proliferacijo in apoptozo nekaterih rakastih celic. Vsekakor moramo poudariti, da so najbolj obetavne raziskave tiste, pri katerih smo na imunonekompetentnih miškah z inokuliranimi tumorji humanega adenokarcinoma z večkratnimi ponavljajočimi se odmerki APS8 rast teh tumorjev popolnoma zavrli oz. odpravili.

#### **5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>4</sup>**

V okviru projekta le-tega skoraj nismo spreminjali, zaradi boljše izvedbe projekta smo na podlagi dobljenih rezultatov opravili le nekaj manjših dodatnih raziskav na nekaterih celičnih linijah, ki jih sprva nismo predvideli. Nekatere načrtovane raziskave (predvsem tiste z zunanjim ameriškim partnerjem) zaradi poteka in neobnovitve bilateralnega projekta nismo v celoti opravili. Glede financiranja projekta je med

njegovim trajanjem zaradi varčevanja vlade na področju znanosti v letu 2012 najprej prišlo do prevedbe razredov, v konkretnem primeru iz razreda D v razred C. V letu 2013 pa smo izkoristili možnost, da smo na račun zmanjšanja raziskovalnih ur in povečanja deleža za materialne stroške, ponovno spremenili razred projekta iz razreda C nazaj v razred D.

## 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	2854223	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Alkilpiridinijev polimer APS8 blokira alfa 7 nAChR in sproži apoptozo v nedrobnih celicah pljučnega karcinoma
		<i>ANG</i>	APS8, a polymeric alkyipyridinium salt blocks [alpha]7 nAChR and induces apoptosis in non-small cell lung carcinoma
	Opis	<i>SLO</i>	APS8, sintetični analog naravnih alkilpiridinijevih polimerov, z definirano dolžino alkilnih verig in znano velikostjo molekule. APS8 je nekompetitivni inhibitor $\alpha 7$ nikotinskih acetilholinskih receptorjev (nAChRs), ki jih blokira v nanomolarnih koncentracijah, torej takih, ki so prenizke, da bi bile citotoksične. V članku smo pokazali, da APS8 inhibira rast nedrobnih rakastih celic pljučnega karcinoma in v njih aktivira signalne poti, ki vodijo v apoptozo. APS8 ni toksičen za normalne pljučne fibroblaste. APS8 vsaj delno izniči proliferativen in antiapoptotičen učinek nikotina v NSCLC celičnih linijah. Naši rezultati nakazujejo na možnost, da bi bili APS8 ali podobni analogi primerni za razvoj novih protirakastih zdravil, kar še posebej velja za nekatere oblike pljučnega raka.
		<i>ANG</i>	APS8, a synthetic analog of naturally occurring poly-APS with defined alkyl chain length and molecular size, non-competitively inhibits $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) at nanomolar concentrations that are too low to be generally cytotoxic. In the present study we show that APS8 inhibits NSCLC tumor cell growth and activates apoptotic pathways. APS8 was not toxic for normal lung fibroblasts. Furthermore, in NSCLC cells, APS8 reduced the adverse anti-apoptotic, proliferative effects of nicotine. Our results suggest that APS8 or similar compounds might be considered as lead compounds to develop antitumor therapeutic agents for at least certain types of lung cancer.
	Objavljeno v	MDPI; Marine drugs; 2013; Vol. 11, no. 7; str. 2574-2594; Impact Factor: 3.512; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.577; A': 1; WoS: DX; Avtorji / Authors: Zovko Ana, Viktorsson Kristina, Lewensohn Rolf, Kološa Katja, Filipič Metka, Xing Hong, Kem William R., Paleari Laura, Turk Tom	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	3598970	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Toksičnost sintetične alikilpiridinijeve soli (APS3) je posledica specifične blokade nikotinskih acetilholinskih receptorjev
		<i>ANG</i>	Toxicity of the synthetic polymeric 3-alkylpyridinium salt (APS3) is due to specific block of nicotinic acetylcholine receptors
			Toksičen učinek polimerne 3-alkilpiridinijeve soli (APS3) iz sredozemske vrste spužve reniera sarai smo preiskovali in vitro in in vivo na sesalcih. srednja letalna doza te spojine za miši je bila 7.25 mg/kg, za podgane pa 20 mg/kg. Pri podganah je intravenozni vnos APS3 v odmerkih 7.25 oz 20

	Opis	SLO	mg/kg povzročil najprej občutno znižanje srednjega arterijskega tlaka, ki pa mu je sledilo povečanje tlaka s spremljujočo tahikardijo. Poleg tega je večkratni kumulativni vnos APS3 (do 60 mg/kg) pri podganah povzročil blokado mišične kontrakcije in vivo z mediano inhibitorno dozo (37.5 mg/kg). pri intramuskularnem vnosu je APS3 povzročil tudi padec mišičnega akcijskega potenciala. Poskusi in vitro so potrdili inhibitorni učinek APS3 na živčno mišični preparat (mišjo hemidiafragmo) z $IC_{50} = 20.3 \mu M$ , ne da bi bila ob tem prizadet odgovor mišice, ki jo stimuliramo direktno. APS3 učinkovito inaktivira z acetilholinom sproženi tok v oocitah afriške krempeljčarke z vstavljenimi mišičnimi heteromernimi nAChR ( $\alpha 12\beta 1\gamma\delta$ ) iz električnega skata ( $IC_{50}=0.19 \mu M$ ). Rezultati kažejo, da APS3 blokira mišični tip nAChR, kar je verjetno tudi razlog za toksični učinek APS3 in vivo.
		ANG	The in vivo and in vitro toxic effects of the synthetic polymeric 3-alkylpyridinium salt (APS3), from the Mediterranean marine sponge Reniera sarai, were evaluated on mammals, with emphasis to determine its mode of action. The median lethal doses of APS3 were 7.25 and higher than 20mg/kg in mouse and rat, respectively. Intravenous administration of 7.25 and 20mg/kg APS3 to rat caused a significant fall followed by an increase in mean arterial blood pressure accompanied by tachycardia. In addition, cumulative doses of APS3 (up to 60 mg/kg) inhibited rat nerve-evoked skeletal muscle contraction in vivo, with a median inhibitory dose ( $ID(50)$ ) of 37.25mg/kg. When administered locally by intramuscular injection to mouse, APS3 decreased the compound muscle action potential recorded in response to in vivo nerve stimulation, with an $ID(50)$ of 0.5mg/kg. In vitro experiments confirmed the inhibitory effect of APS3 on mouse hemidiaphragm nerve-evoked muscle contraction with a median inhibitory concentration ( $IC(50)$ ) of $20.3 \mu M$ , without affecting directly elicited muscle contraction. The compound inhibited also miniature endplate potentials and nerve-evoked endplate potentials with an $IC(50)$ of $7.28 \mu M$ in mouse hemidiaphragm. Finally, APS3 efficiently blocked acetylcholine-activated membrane inward currents flowing through Torpedo nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) incorporated to <i>Xenopus</i> oocytes, with an $IC(50)$ of $0.19 \mu M$ . In conclusion, our results strongly suggest that APS3 blocks muscle-type nAChRs, and show for the first time that in vivo toxicity of APS3 is likely to occur through an antagonist action of the compound on these receptors.
	Objavljeno v		North-Holland Publishing; Toxicology; 2013; Vol. 303, no. 1; str. 25-33; Impact Factor: 3.745; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.771; A': 1; WoS: TU, YO; Avtorji / Authors: Grandič Marjana, Araújo Romulo, Molgó Jordi, Turk Tom, Sepčič Kristina, Benoit Evelyne, Frangež Robert
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3587706	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nekompetitivni acetilholinesterazni inhibitor APS12-2 je močan antagonist nikotinskih acetilholinskih receptorjev na progastih mišicah.
		ANG	The non-competitive acetylcholinesterase inhibitor APS 12-2 is a potent antagonist of skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors
	Opis	SLO	Preiskovali smo delovanje APS 12-2 na preparatu mišje hemidiafragme. APS12-2 koncentracijsko odvisno blokira z živčnimi impulzi sproženo mišično krčenje ( $IC_{50}=0.74 \mu M$ ), ne da bi istočasno blokiral direktno stimulirano krčenje. APS12-2 prav tako blokira z acetilholinom sproženi tok v oocitah afriške krempeljčarke z vstavljenimi mišičnimi heteromernimi nAChR ( $\alpha 12\beta 1\gamma\delta$ ) iz električnega skata ( $IC_{50}=0.0005 \mu M$ ), kar kaže na večjo občutljivost teh receptorjev v primerjavi z nekoliko drugačnimi mišjimi ( $\alpha 12\beta 1\gamma\epsilon$ ) nAChR. Rezultati prispevka kažejo, da APS12-2 blokira

		prenos signalov z živca na mišico zaradi blokade nAChR v motorični ploščici.
	ANG	In the present work the effects of APS12-2 were studied on isolated mouse phrenic nerve-hemidiaphragm muscle preparations, using twitch tension measurements and electrophysiological recordings. APS12-2 in a concentration dependent manner blocked nerve-evoked isometric muscle contraction ( $IC_{50}=0.74 \mu M$ ), without affecting directly-elicited twitch tension up to $2.72 \mu M$ . The compound ( $0.007-3.40 \mu M$ ) decreased the amplitude of miniature endplate potentials until a complete block by concentrations higher than $0.68 \mu M$ , without affecting their frequency. Full size endplate potentials, recorded after blocking voltage-gated muscle sodium channels, were inhibited by APS12-2 in a concentration-dependent manner ( $IC_{50}=0.36 \mu M$ ) without significant change in the resting membrane potential of the muscle fibers up to $3.40 \mu M$ . The compound also blocked acetylcholine-evoked inward currents in <i>Xenopus</i> oocytes in which Torpedo ( $\alpha 12\beta 1\gamma\delta$ ) muscle-type nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) have been incorporated ( $IC_{50}=0.0005 \mu M$ ), indicating a higher affinity of the compound for Torpedo ( $\alpha 12\beta 1\gamma\delta$ ) than for the mouse ( $\alpha 12\beta 1\gamma\epsilon$ ) nAChR. Our data show for the first time that APS12-2 blocks neuromuscular transmission by a non-depolarizing mechanism through an action on postsynaptic nAChRs of the skeletal neuromuscular junction.
	Objavljeno v	Academic Press.; Toxicology and applied pharmacology; 2012; Vol. 265, no. 2; str. 221-228; Impact Factor: 3.975; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.768; A': 1; WoS: TU, YO; Avtorji / Authors: Grandič Marjana, Araoz Romulo, Molgó Jordi, Turk Tom, Sepčič Kristina, Benoit Evelyne, Frangež Robert
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	2500687 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Vezava naravnih in sintetičnih 3-alkilpiridinijevih polimerov na lipidne dvosloje in permeabilizacija membran.
	ANG	Binding and permeabilization of lipid bilayers by natural and synthetic 3-alkylpyridinium polymers
	Opis	SLO Naravni 3-alkilpiridinijevi polimeri iz morske spužve reniera sarai so membransko aktivne snovi, ki kažejo selektivno toksičnost proti nedrobnim pljučnim rakastim celicam in povzročajo stabilno transfekcijo sesalskih celic. V luči možne uporabe omenjenih snovi kot kemoterapevtikov in/ali transfekcijskih orodij smo preiskusili serijo sintetičnih analogov APS na naravnih in umetnih lipidnih dvoslojih. Testirani analogi so bili stabilni v širokem temperaturnem in pH območju in pri različnih ionskih jakostih raztopine. izkazalo se je, da preferirajo urejena membranska stanja, večjo membransko aktivnost pa kažejo analogi z daljšimi alkilnimi verigami in večjim obsegom polimerizacije osnovnih gradnikov.
	ANG	Naturally occurring 3-alkylpyridinium polymers from the marine sponge <i>Reniera sarai</i> are membrane-active compounds exerting a selective cytotoxicity towards non small cell lung cancer cells, and stable transfection of nucleated mammalian cells. In view of their possible use as chemotherapeutics and/or transfection tools, three poly-APS based synthetic compounds were tested on their activity using natural and artificial lipid membranes. The tested compounds were found to be very stable over a wide range of temperature, ionic strength, and pH, and to prefer the solid-ordered membrane state. Their membrane-damaging activity increases with the length of their alkyl chains and the degree of polymerization.
	Objavljeno v	Pergamon; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2012; Vol. 20, issue 5; str. 1659-1664; Impact Factor: 2.903; Srednja vrednost revije / Medium



		Category Impact Factor: 2.608; WoS: CQ, DX, EE; Avtorji / Authors: Grandič Marjana, Zovko Ana, Frangež Robert, Turk Tom, Sepčič Kristina	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	3364218	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Toksični in letalni kardiovaskularni učinki sintetičnih 1,3 dodecilpiridinijevih polimerov na glodalce in vivo.
		ANG	In vivo toxic and lethal cardiovascular effects of a synthetic polymeric 1,3-dodecylpyridinium salt in rodents
	Opis	SLO	APS12-2 je eden od številnih sintetičnih analogov naravnih polimernih alkilpiridinijevih soli iz morske spužve Reniera sarai. Ker so te snovi potencialni kandidati za zdravljenje nedrobno celičnega pljučnega raka smo raziskali morebitne toksične in letalne učinke tega analoga in vivo. Srednja letalna doza je 11.5 mg na kg miši. Elektrokardiogrami, arterijski krvni tlak in respiratorno aktivnost smo merili v splošni anesteziji na podganah, ki smo jih predhodno farmakološko vagotomizirali in ventilirali z umetno respiracijo. Na eni skupini poskusnih živali smo ugotavljali tudi mišično kontrakcijo, ki smo jo prožili preko ustreznega motoričnega živca. Vnos APS12-2 v koncentraciji 8 mg/kg je povzročil progresivni padec arterijskega krvnega tlaka, kar sta spremljali tudi bradikardija in miokardna ishemija, prišlo pa je tudi do pojava ventrikularnih ekstrasistol in atrioventrikularnega bloka 2. stopnje. Podobno sta se elektrokardiogram in arterijski pritisk spreminjala tudi pri poskusnih živalih, ki so predhodno dobile atropin in suportivno umetno dihanje, kar kaže na to, da hipoksija in holinergični sistem nista vpletena v toksične učinke APS12-2. Vnos APS12-2 v subletalnih odmerkih (med 4 in 5.5 mg/kg) je prav tako povzročil padec krvnega tlaka, čemur pa je sledilo malenkostno povečanje nad kontrolno vrednostjo. Poleg tega APS12-2 tudi lizira podganje eritrocite "in vitro", verjetno pa tudi "in vivo", kar povzroči hiperkalemijo, s čimer si lahko pojasnemo kardiotoksične učinke, saj drugih patoloških sprememb na srčni mišici nismo zaznali.
		ANG	APS12-2 is one of a number of synthetic analogues of the polymeric alkylpyridinium salts from the marine sponge Reniera sarai. As it is a potential candidate for treating non small cell lung cancer, we have studied its possible toxic and lethal effects in a whole organism. The median lethal dose (LD50) of APS12-2 in mice was shown to be 11.5 mg/kg. Electrocardiograms, arterial blood pressure and respiratory activity were recorded under general anesthesia in untreated, pharmacologically vagotomized and artificially ventilated rats injected with APS12-2. In one group, the in vivo effects of APS12-2 were studied on nerve-evoked muscle contraction. Administration of APS12-2 at a dose of 8 mg/kg produced a progressive reduction of arterial blood pressure to a mid-circulatory value, accompanied by bradycardia, myocardial ischemia and ventricular extrasystoles, and second degree atrio-ventricular block. Similar electrocardiogram and arterial blood pressure changes caused by APS12-2 (8 mg/kg) were observed in animals pretreated with atropine and in artificially ventilated animals, indicating that hypoxia and cholinergic effects do not play a crucial role in the toxicity of APS12-2. Application of APS12-2 at sublethal doses (4 and 5.5 mg/kg) caused a decrease of arterial blood pressure, followed by increase slightly above control values. In addition, APS12-2 induced lysis of rat erythrocytes in vitro, and probably also in vivo since hyperkalemia and decreased hematocrit were observed. Hyperkalemia probably plays an important role in APS12-2 cardiotoxicity, since no evident changes in pathohistology of the heart were found.
	Objavljeno v	Academic Press.; Toxicology and applied pharmacology; 2011; Vol. 255, No. 1; str. 86-93; Impact Factor: 4.447; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.716; A': 1; WoS: TU, YO; Avtorji / Authors:	

	Grandič Marjana, Sepčič Kristina, Turk Tom, Juntos Polona, Frangež Robert
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	268099328	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Čudovite oblike
		ANG	Amazing forms
	Opis	SLO	Učbenik Čudovite oblike je namenjen gimnazijskemu programu biologije in obravnava temeljne anatomske oblike gliv, rastlin in živali ter njihovo fiziološko delovanje na ravni organizma. Učbenik je napisan tako da anatomske in fiziološke ustroj organizmov podaja na primerjalen način. Dijaki/dijakinje tako dobijo vpogled kako se enake ali vsaj podobne rešitve delovanja organizmov razvijajo kljub velikim razlikam v njihovi morfologiji in samem načinu življenja.
		ANG	The textbook Amazing forms is a high school biology textbook covering basic anatomic and physiological principles of fungi, plants and animals. The textbook is written in a way students get a comparative insight and learn that same or similar functional solutions are found in organisms which otherwise substantially differ in terms of morphology and way of life.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	Rokus Klett; 2013; 272 str.; Avtorji / Authors: Lenasi Helena, Kreft Marko, Turk Tom, Dermastia Marina, Dermastia Marina	
Tipologija	2.04 Srednješolski, osnovnošolski ali drugi učbenik z recenzijo		
2.	COBISS ID	259405312	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kjer se življenje začne ---
		ANG	Where the life begins---
	Opis	SLO	Učbenik »Kjer se življenje začne« obravnava vsebine iz biologije celice in genetike za gimnazije. Avtorji v skladu z učnim načrtom in opaznim osebnim pristopom na zanimiv in ilustrativen način podajajo vsebine, ki so za gimnazijce nedvomno težke, a jih avtorji predstavijo tako, da omogočajo razumevanje kompleksnih pojavov v življenju celice tudi tistim dijakom, ki jih biološke vsebine sicer ne zanimajo. Prav zato sta združenje evropskih založnikov šolske literature (European Education Publishing Group, EEPG) in združenje IARTEM (International Association for Research on Textbooks and Educational Media) na frankfurtskem knjižnem sejmu leta 2012 učbeniku podelilo bronasto priznanje (Best European Schoolbook Awards) v kategoriji srednješolskih učbenikov.
		ANG	The textbook »Where the life begins« includes chapters on cell biology and genetics for the high school students. The authors used a personalized and innovative approach to explain complex cell life which is usually abstract and difficult to understand for the high school students, especially those which are not interested in biology. This didactic approach was recognized by the jury of European Education Publishing Group (EEPG) and International Association for the Research on Textbooks and Educational Media (IARTEM). According to their decision in 2012 at the Frankfurter book fair the textbook was awarded bronze medal in the highschool textbook category.
	Šifra	E.02 Mednarodne nagrade	

	Objavljeno v	Rokus Klett; 2012; 297 str.; Avtorji / Authors: Dermastia Marina, Komel Radovan, Turk Tom	
	Tipologija	2.04 Srednješolski, osnovnošolski ali drugi učbenik z recenzijo	
3.	COBISS ID	2611535	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Protirakasto delovanje sintetičnih alkilpiridinijevih polimerov
		ANG	Anti-cancer activity of synthetic analogues of poly-APS
	Opis	SLO	Eden od možnih načinov zdravljenja raka, je uporaba zdravil, ki pospešijo programirano celično smrt in blokirajo proliferacijo rakastih celic. Antagonisti $\alpha 7$ nACh receptorjev (npr. $\alpha$ -bungarotoksin in metililkakonitin) lahko oslabita proliferativni učinek agonistov kot je nikotin. Pokazali smo, da imajo sintetični analogi polimernih alkilpiridinijevih soli veliko afiniteto do $\alpha 7$ nACh receptorjev, saj jih blokirajo v zelo nizkih koncentracijah (0.1 ng/ml). Sintetični analog APS8 je močno toksičen za NSCLC A549 (rakasto adenokarcinomsko celično linijo). Rast tumorjev preprečuje premosorazmerno s koncentracijo. Kot kontrolo smo uporabili normalno celično linijo pljučnih fibroblastov (MRC5), ki so bistveno manj občutljive, saj APS8 vpliva na njihovo rast le v zelo visokih koncentracijah.
		ANG	One of the therapeutical approaches against cancer is to use drugs enhancing cell death and blocking cell proliferation of cancer cells. $\alpha 7$ nAChR antagonists ( $\alpha$ -bungarotoxin or methyllycaconitine) can attenuate the proliferative effects of agonists like nicotine. We have shown that synthetic analogues of poly-APS have high affinity for nAChRs. They inhibit alpha $\alpha 7$ nAChRs with concentration as low as 0.1 ng/ml and are therefore strong antagonists of $\alpha 7$ nAChR. A synthetic analogue APS8 shows a significant toxicity towards NSCLC (A549 cell line). It inhibits tumor cell growth in a concentration dependent manner. As a control we tested the effect of APS8 on normal lung fibroblast cells (MRC5) which did not show alterations in growth until high concentrations of APS8 were used.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	European Cell Death Organization; Programme & abstract book; 2011; Str. 265; Avtorji / Authors: Zovko Ana, Kološa Katja, Nunić Jana, Lah Turnšek Tamara, Filipič Metka, Turk Tom	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
4.	COBISS ID	2612047	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sintetični analogi alkilpiridinijevih polimerov z blokado nAChR sprožijo apoptozo v adenokarcinomskih celicah.
		ANG	Synthetic analogues of poly-APS induces apoptosis [!] in lung adenocarcinoma cells by blocking nACh receptors
	Opis	SLO	Pokazali smo da APS8 inhibirajo $\alpha 7$ nAChRs, nanje delujejo močno antagonistično, s čimer bi lahko sprožili regresijo tumorja. APS8 imajo značilno selektivno toksičnost za NSCLC, ne vplivajo pa na normalne pljučne fibroblaste MRC5. Aktivacijo apoptoze z APS8 v NSCLC smo kvantitativno opredelili s sistemom barvil aneksin V-FITC/propidium jodid in fluorescentno pretočno citometrijo. Barvanje DNA z akridin oranžnim in etidijevim bromidom nam je dalo vpogled v apoptotično delovanje APS8. Preučevali smo tudi mehanizem, s katerim APS8 povzroči apoptozo v NSCLC. APS8 v teh celicah sproži ekspresijo proapoptotičnih proteinov družine Bcl-2, medtem ko se ekspresija apoptotičnih proteinov zmanjša. APS8 sproži tudi prekomerno izražanje receptorjev smrti. Naši rezultati kažejo, da so v potek apoptoze v primeru izpostavitve celic APS8 vpletene signalne poti tako intrinzične kakor tudi ekstrinzične poti. Sprožitev apoptoze v rakastih celicah s pomočjo APS8, uvršča to spojino med potencialno uporabna in nova sredstva za zdravljenje pljučnega raka.

			<p>We have shown that APS8 inhibits <math>\alpha 7</math> nAChRs indicating that it is a strong <math>\alpha 7</math> nAChRs antagonist and can thus induce tumor regression. APS8 has significant selective cytotoxicity towards NSCLC cells while has no influence on normal lung fibroblast cells MRC5. Evidence of apoptosis activation by APS8 in NSCLC was quantitatively analyzed by annexin V-FITC/propidium iodide uptake analysis with fluorescent cytometry. Cell morphology of APS8 induced apoptosis was investigated with a combination of the fluorescent DNA-binding dyes acridine orange and ethidium bromide. We investigated mechanism underlying the apoptotic activity of APS8. Treatment of NSCLC with APS8 up regulates pro- apoptotic proteins from Bcl-2 family while anti-apoptotic proteins are down-regulated. APS8 markedly increased the expression levels of death receptors. Our results imply that both intrinsic and extrinsic pathway of apoptosis are activated by APS8. Apoptosis of cancer cells induced with nAChR antagonist APS8 may be a new and promising method in lung cancer treatment.</p>
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	MAC'11 Singapore; 2011; Str. 66; Avtorji / Authors: Zovko Ana, Filipič Metka, Kološa Katja, Lah Turnšek Tamara, Turk Tom	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
5.	COBISS ID	1510779	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Protitumorska učinkovitost sintetičnega alkilpiridinijevega polimera 8 na tumorski vsadek humanega pljučnega adenokarcinoma A549
		ANG	Antitumour effectiveness of synthetic alkylpyridinium polymer 8 on human lung adenocarcinoma A549 tumour xenograft
	Opis	SLO	Presadke humanega adenokarcinoma celične linije A549 smo vsadili z subkutanim injiciranjem celične suspenzije (107 celic/100 $\mu$ l) v levi bok SCID miši. Ko so tumorji dosegli velikost 40 mm <sup>3</sup> , smo miškam vbrizgali 2 oz. 4 mg/kg APS8. Protitumorsko učinkovitost smo ocenili z obsegom zapoznele tumorske rasti. Vbrizganje APS8 v koncentraciji 4mg/kg z direktno intratumorsko aplikacijo se je odrazilo v 26 dnevni zakasnitvi tumorske rasti v primerjavi s kontrolno skupino. Manjši, sistemsko vnešeni odmerki niso bili učinkoviti pri preprečevanju tumorske rasti. V uporabljenih odmerkih APS8 ni povzročil toksičnih oz. stranskih učinkov na poskusnih živalih. rezultati preliminarne raziskave kažejo, da deluje lokalno vbrizganje APS8 antitumorsko na humane presadke pljučnega adenokarcinoma A549 linije.
		ANG	Human lung A549 xenograft tumors were induced by subcutaneously injection of cell suspension (107 cells/100 $\mu$ l) in the right flank of SCID mice. When tumors were grown up to 40 mm <sup>3</sup> , mice were treated with intratumoral or intravenous injection of APS8 (2 mg/kg and 4mg/kg). Anti tumor effectiveness was assessed by tumor growth delay assay. Treatment of mice bearing A549 tumors with intratumoral administration of APS8 at the dose of 4 mg/kg showed good anti tumor effect resulting in tumor growth delay of 26 days compared to the control group. Systemic treatments and intratumoral treatment with lower dose of APS8 did not result in significant tumor growth delay. Treatment with polyAPS8 at the selected doses did not result in any systemic or local side effects. The results of our preliminary study demonstrate that local administration of APS8 has good anti tumor effect on human lung xenograft A549 tumors.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	Association of Radiology and Oncology; Book of abstracts; 2013; Str. 129; Avtorji / Authors: Kranjc Simona, Serša Gregor, Berne Sabina, Turk Tom, Čemažar Maja	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

ZOVKO, Ana. Biološke aktivnosti sintetičnih alkilpiridinijevih polimerov : doktorska disertacija = Biological activities of synthetic alkylpyridinium polymers : doctoral dissertation. Ljubljana: [A. Zovko], 2012. XIX, 124 f., [18] f. pril., ilustr. [COBISS.SI-ID 2536015] Mentor Tom Turk.

Doktorska disertacija Ane Zovko pokriva del raziskav omenjenih v projektu. Na osnovi svojega dela je dr. Zovko dobila podoktorsko štipendijo na Inštitutu Karolinska v Stockholmu. S tamkajšnji raziskovalci smo že navezali stike in začeli dokaj uspešno sodelovanje, ki ga bomo v bodočnosti nadgradili s prijavo evropskega projekta.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Pljučni rak je nasplošno še vedno ena od najhujših oblik raka, katerega smrtnost je zelo velika. Večina oblik pljučnega raka je tesno povezana s kajenjem. Poznavanje različnih tipov celic pljučnega raka, njihovih receptorjev in signalnih poti v teh celicah, ki preprečujejo apoptozo in pospešujejo proliferacijo in angiogenezo je ključnega pomena za razvoj novih zdravil, ki bi bila tudi ustrezno selektivna za posamezne podtipove pljučnega raka. Z rezultati in objavami našega projekta smo prispevali k poznavanju mehanizmov, ki rakaste celice obvarujejo pred programirano celično smrtjo. Pokazali smo na vlogo nAChR in nikotina in hkrati odkrili način kako z naravnimi in sintetičnimi antagonisti nAChR, predvsem alfa 7 podtipa preusmeriti rakave celice v apoptozo, pri tem pa čim manj škoditi zdravim celicam. S poskusi in vivo na imunonekompetentnih miškah pa smo pokazali, da se z direktnim vnosom enega od uporabljenih alkilpiridinijevih analogov v tumorsko tkivo, da učinkovito zavreti ali celo popolnoma eliminirati tumorske vsadke humanega pljučnega adenokarcinoma.

ANG

Lung cancer remains one of the most invasive cancers and cause high percent of death among patients with cancer. most of the lung cancer forms are tightly linked to smoking. Knowledge about different cancer cells, their receptors and signaling pathways, which prevent apoptosis, enhance proliferation and angiogenesis is basic key leading to the development of suitable compounds, which would be effective for certain lung cancer types. Results and publication raised from our project work we contributed to the knowledge of mechanisms, which prevent cancer cells to become apoptotic. We revealed the role of nicotine and nAChR and also showed how natural or synthetic nAChR antagonists, above all those which are specific for alpha 7 subtype, trigger signaling pathways which cause programmed cell death in cancer cells, while normal cells remain largely unaffected. Experiments in vivo using immunononcompetent mice showed that direct intra tumor injection of one of the alkylpyridinium analogues strongly decrease or even completely stop or eliminate human adenocarcinoma tumors in experimental animals.

### 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Seveda je težko opredeliti kaj naše raziskave pomenijo za razvoj Slovenije. Pomenijo ravno toliko kot pomenijo za razvoj znanosti. Nedvomno je problematika pljučnega raka, zdravljenja le-tega in nenazadnje razvoj tovrstnih rakastih obolenj v tesni povezavi s kajenjem, pereče tako v Sloveniji kakor drugod po svetu. Domače znanje o mehanizmih, ki so vpleteni v programirano celično smrt, proliferacijo rakastih celic in angiogenezo, je nedvomno pomembno tudi v širšem prostoru. Če kot slovenski znanstveniki lahko prispevamo k razjasnitvi teh mehanizmov, to nedvomno prispeva tudi k ugledu Slovenije v svetu.

ANG

It is hard to define how our research contributes to the development of Slovenia. Our answer is no more or no less than it contributes to the science in general. We can only say that many different aspects of of lung cancer, its treatment and a fact that different lung cancer subtypes

are tightly linked to smoking is not only a Slovenian but a worldwide problem. Domestic knowledge about this phenomena, mechanisms involved in programmed cell death, proliferation of cancer cells and angiogenesis is with no doubt important not only for Slovenia but in much broader context. In this regard our research of lung cancer also contributes to the recognition of Slovenia and its science.

**10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**

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

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

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

<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine</b>	



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

**Komentar**

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

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visokošolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
	Informacijsko-komunikacijska					

G.07.01.	infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

**12.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>11</sup>**

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

**13.Izjemni dosežek v letu 2014<sup>12</sup>****13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

**13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

**C. IZJAVE**

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

**Podpisi:**

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerza v Ljubljani, Biotehniška  
fakulteta

Tom Turk

**ŽIG**

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

**Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/134**

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>4</sup> 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, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

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

<sup>11</sup> Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

2D-4E-B2-9A-FD-20-08-22-B1-4D-98-1A-7E-2B-BD-1E-6A-6D-49-F1